Szymon Cezary Grochowski
Uniwersytet Zielonogórski, Wydział Nauk Ścisłych i Przyrodniczych, Instytut Nauk Biologicznych, Koło Naukowe Biologów
ul. Prof. Z. Szafrana 1, 65-516 Zielona Góra
e-mail: szymon.grochowski1896@gmail.com

Taksany jako leki antynowotworowe – przeszłość, teraźniejszość i perspektywy

Taxanes as anticancer drugs – past, present and prospects

Abstract

The aim of this paper was to analyze the available knowledge about taxanes in the literature – a group of organic compounds used as antineoplastic drugs. Due to the enormous progress made in elucidating mechanisms of action and developing methods of synthesis of this group of drugs, it was decided to systematize the current state of knowledge in this literature review. The analysis focused on the impact of the discovery of paclitaxel on natural populations of the primary source of this substance, i.e. Pacific yew (*Taxus brevifolia* Nutt.), the evolution of the potential for taxanes synthesis, and the latest research and current importance of these compounds in the treatment of cancer. Based on the analysis of the literature, taxanes such as natural paclitaxel and synthetic docetaxel and cabazitaxel currently play an important role in oncology. The positive results of the use of these three compounds gave impulse to the development of further taxanes. Some of them are currently in different phases of clinical trials, which means that more substances from this group may soon appear on the market, perhaps even more effective in killing cancer cells.

Key words: taxanes, yew, paclitaxel, chemotherapy, oncology.

Streszczenie

Celem niniejszego artykułu była analiza dostępnej w literaturze wiedzy na temat taksanów – grupy związków organicznych stosowanych jako leki antynowotworowe. Ze względu na ogromne postępy w wyjaśnieniu mechanizmów działania oraz opracowywaniu metod syntezy tej grupy leków, zdecydowano się w tym przeglądzie literaturowym usystematyzować obecny stan wiedzy. Analiza dotyczyła wpływu odkrycia paklitakselu na naturalne populacje pierwotnego źródła tej substancji, tzn. cisu krótkolistnego (*Taxus brevifolia* Nutt.), ewolucji możliwości syntezy taksanów oraz najnowszych badań i obecnym znaczeniu tych związków w leczeniu nowotworów. Na podstawie analizy literatury można stwierdzić, że taksany, takie jak naturalny paklitaksel oraz syntetyczne docetaksel i kabazytaksel, odgrywają obecnie ważną rolę w onkologii. Pozytywne rezultaty stosowania tych trzech związków dały impuls do opracowywania kolejnych taksanów. Część z nich jest obecnie w różnych fazach badań klinicznych, co sprawia, że niedługo na rynku mogą pojawić się kolejne substancje z tej grupy, być może jeszcze skuteczniej uśmiercające komórki nowotworowe.

Słowa kluczowe: taksany, cis, paklitaksel, chemioterapia, onkologia.

Wstęp

Onkologia jest gałęzią medycyny podlegającą niezwykle dynamicznemu rozwojowi. Z powodu wzrostu zanieczyszczenia środowiska wzrasta również liczba zachorowań na nowotwory. Jedną ze skutecznych i bardzo perspektywicznych metod terapii nowotworów jest chemioterapia przy użyciu taksanów (Mosca et al., 2021). Od momentu odkrycia pierwszego naturalnego taksanu – paklitakselu – minęło już prawie 60 lat, ale nadal jest on związkiem wykorzystywanym w medycynie (Kherud et al., 2022). Obecnie wiedza na temat mechanizmów jego działania oraz sposobów przełamywania oporności na ten lek jest niezwykle rozległa, choć wciąż jeszcze niepełna (Mosca et al., 2021). Współcześnie opracowywane są też syntetyczne związki oparte na szkielecie taksanowym – niektóre z nich, takie jak docetaksel i kabazytaksel są od lat z powodzeniem wykorzystywane w terapiach, nad innymi natomiast wciąż prowadzi się badania kliniczne (Min et al., 2023).

Niniejszy artykuł ma na celu usystematyzowanie wiedzy dotyczącej taksanów – ich budowy chemicznej, mechanizmu działania i potencjału terapeutycznego – jak również głównego naturalnego źródła tych związków – rodzaju *Taxus* L.

Pozycja systematyczna i ewolucja rodzaju *Taxus* L.

Gatunki z rodzaju *Taxus* L. to dwupienne (z wyjątkiem *T. canadensis*), wiatropylne drzewa lub krzewy, z nasionami rozsiewanymi na drodze zoochorii (Wilson et al., 1996; Möller et al., 2020).

Do rodzaju *Taxus* L. należy współcześnie 16 dobrze zdefiniowanych pod względem genetycznym linii ewolucyjnych rozmieszczonych głównie na półkuli północnej; rodzaj *Taxus* wyodrębnił się w późnej kredzie (ok. 93,1 mln lat temu) w Ameryce Północnej (tam odnaleziono najstarsze skamieniałości), skąd rozprzestrzenił się na inne kontynenty (Möller et al., 2020).

Trzy z przedstawionych linii ewolucyjnych wyodrębniły się na drodze hybrydyzacji (Möller et al., 2020):

- *T. florinii* Spjut – na skutek krzyżowania osobnika żeńskiego *T. wallichiana* Zucc. z osobnikiem męskim *T. chinensis* (Pilg.) Rehder;
- *T. typ* Emei – na skutek krzyżowania osobnika żeńskiego *T. chinensis* z osobnikiem męskim *T. wallichiana*;
- *T. typ* Qinling – na skutek krzyżowania osobnika żeńskiego *T. contorta* Griff. z osobnikiem męskim *T. typ* Huangshan.

Rodzaj *Taxus* L. jest jednym z sześciu rodzajów należących do rodziny cisowatych (*Taxaceae* Gray) (Christenhusz et al., 2011; Lange and Conner, 2021). Pozostałe rodzaje to:

1. *Amentotaxus* L. – cztery gatunki występujące głównie w Chinach;
2. *Austrotaxus* L. – jeden gatunek – endemit Nowej Kaledonii;
3. *Cephalotaxus* L. – sześć gatunków – endemity Azji Wschodniej;
4. *Pseudotaxus* L. – jeden gatunek – endemit Azji Południowej;
5. *Torreya* L. – sześć lub siedem gatunków występujących w Azji Wschodniej i Ameryce Północnej.

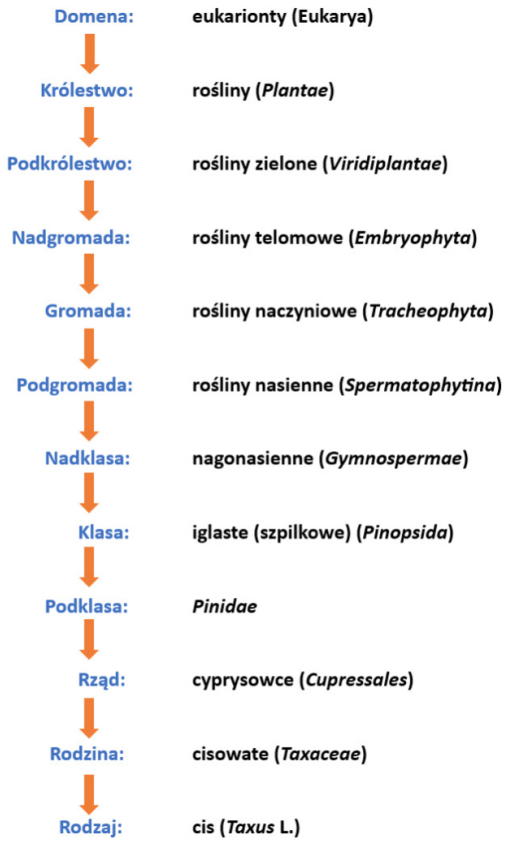
Rodzina cisowatych (*Taxaceae* L.) wraz z pięcioma innymi rodzinami tworzy klasę szpilkowych (*Pinopsida* Burnett) (Leslie et al., 2018). Podsumowanie pozycji systematycznej rodzaju *Taxus* L. przedstawiono na ryc. 1.

Struktura chemiczna i naturalne źródła taksanów

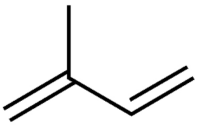
Pod względem chemicznym taksany są diterpenoidami (Tomilova et al., 2023); są więc to polimery izoprenu (2-metylobuta-1,3-dienu) o wzorze C_5H_8 (Ryc. 2).

Strukturę szkieletu diterpenoidowego taksanów przedstawiono na ryc. 3, natomiast wzory trzech najważniejszych współcześnie, opierających się na tym szkielecie, leków antynowotworowych – na ryc. 4. Należy przy tym pamiętać, że naturalnie występującym w przyrodzie związkiem wśród przedstawionych na ryc. 4 jest jedynie paklitaksel, natomiast docetaksel i kabazytaksel są substancjami syntetycznymi.

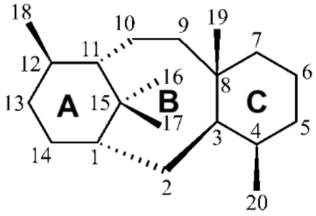
Klasyfikacja taksanów opiera się na różnicach w wielkości i liczbie pierścieni szkieletu diterpenowego – znanych jest współcześnie blisko 600 związków należących do tej grupy, z czego większość (ok. 60%) cha-



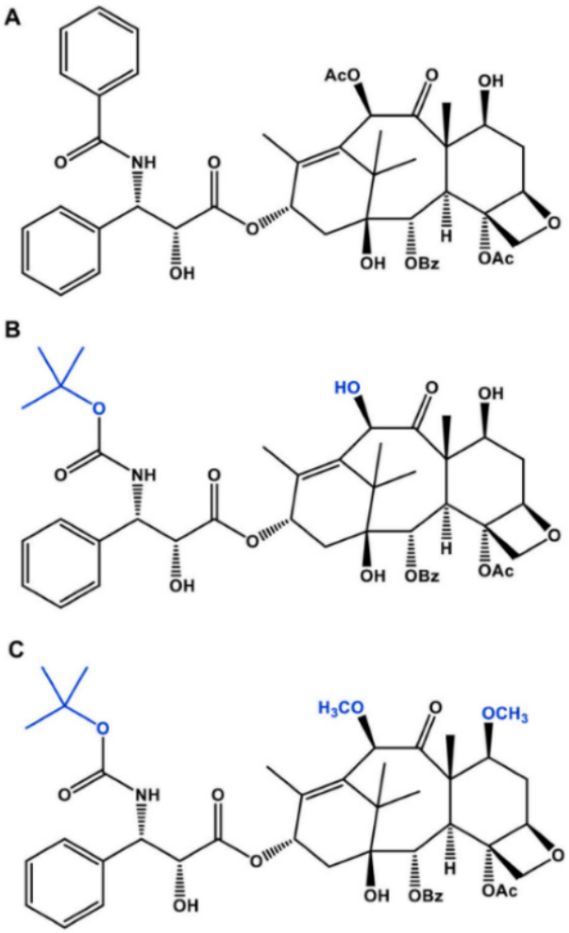
Ryc. 1. Pozycja systematyczna rodzaju *Taxus* L.
Opracowanie własne na podstawie: Christenhusz et al., 2011; Ruggiero et al., 2015.



Ryc. 2.Wzór strukturalny izoprenu.



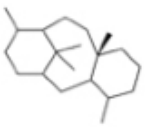
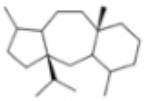
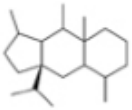
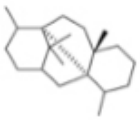
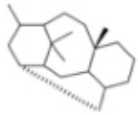
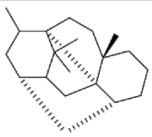
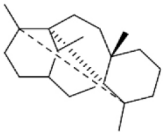
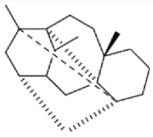
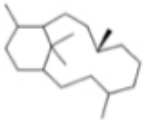
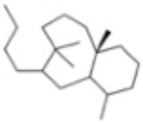
Ryc. 3. Szkielet taksanowy z numeracją atomów węgla i oznaczeniami literowymi pierścieni.



Ryc. 4. Najważniejsze współczesne taksany. A – paklitaksel, B – docetaksel, C – kabazytaksel.
Różnice pomiędzy paklitakselem a docetakselem i kabazytakselem zaznaczone są kolorem niebieskim.

rakteryzuje się strukturą szkieletu typu 6/8/6 (numery oznaczają liczbę atomów węgla pierścieniach A, B i C) (Lange and Conner, 2021). Charakterystykę wyróżnianych współcześnie 11 typów taksanów przedstawiono w tab. 1.

TAB. 1. Klasyfikacja taksanów według układu pierścieni ich szkieletu.
Na podstawie: Lange and Conner, 2021.

Typ	Liczba atomów węgla w pierścieniach szkieletu	Nazwa zwyczajowa	Liczba związków	Wzór szkieletu
I	6/8/6	6/8/6-taksany	349	
II	5/7/6	11(15→1)--abeotaksany	127	
III	5/6/6	11(15→1),11(10→9)--diabeotaksany	12	
IV	6/10/6	2(3→20)--abeotaksany	35	
V	6/5/5/6	3,11-cyklotaksany	26	
VI	6/8/6/6	14,20-cyklotaksany	1	
VII	6/5/5/5/6	3,11:12,20--dicyklotaksany	4	
VIII	6/5/5/4/6	3,11:4,12--dicyklotaksany	1	
IX	5/5/4/6/6/6	3,11:4,12:14,20--tricyklotaksany	1	
X	6/12	3,8-sekotaksany	35	
XI	8/6	11,12-sekotaksany	1	

Naturalnymi źródłami taksanów są różne gatunki z rodzaju cis (*Taxus* sp.) (Lange and Conner, 2021). Najpopularniejszym związkiem z tej grupy jest paklitaksel, wyizolowany po raz pierwszy z kory cisa krótkolistnego (*Taxus brevifolia* Nutt.) (Wang et al., 2011; Isah, 2015).

Poszczególne gatunki i odmiany cisa różnią się składem jakościowym i ilościowym poszczególnych taksanów, np. *Taxus brevifolia* – cis krótkolistny – produkuje taksany tylko z dwóch grup: 11(15→1)-abeotaksanów i 6/8/6-taksanów (Lange and Conner, 2021).

Historia odkrycia i zastosowania medycznego taksanów

Odkrycie taksanów nastąpiło w ramach programu mającego miejsce w latach 1960-1981, sfinansowanego przez amerykański Narodowy Instytut Raka (NCI – ang. National Cancer Institute) (Cech and Oberlies, 2023). W 1962 r. zespół, któremu przewodniczył botanik Arthur S. Barclay, przebadał ekstrakty z kory cisu krótkolistnego (*Taxus brevifolia* Nutt.). Wykazywały one działanie cytotoksyczne, co skłoniło uczonych do intensywniejszych badań. Zaowocowało to wyizolowaniem w 1964 r. związku, któremu w 1967 r. nadano nazwę 'taxol' (polska pisownia – taksol), dzisiaj znanego również jako paklitaksel, skrótowo PTX (Isah, 2015; Cech and Oberlies, 2023). Opracowania struktury paklitakselu dokonano w 1971 r. (Wani et al., 1971).

Jednak odkrycie struktury paklitakselu było dopiero pierwszym krokiem do jego zastosowania do celów medycznych. Przeprowadzono serię badań przedklinicznych, m.in. na zwierzęcych liniach komórkowych Walker 256, P1534 i L1210. Wyniki eksperymentów zaowocowały dopuszczeniem w 1977 r. taksolu do badań klinicznych; projektu tego nie traktowano jednak priorytetowo, dlatego pierwsze testy kliniczne fazy I rozpoczęły się dopiero w 1983 r. (Donehower, 1996).

W 1978 r. opublikowano wyniki badań nad myszami chorymi na białaczkę – potwierdzone zostało antynowotworowe działanie paklitakselu (Fuchs and Johnson, 1978). Kolejnym kamieniem milowym było objaśnienie mechanizmu cytotoksyczności paklitakselu przez zespół dr Susan B. Horwitz – badania z użyciem kultur fibroblastów i innych typów komórek wykazały łączenie się mikrotubul w pęczki pod wpływem tego związku (Schiff et al., 1979; Schiff and Horwitz, 1980). W pierwszej połowie lat 80. prowadzono także badania nad wpływem PTX na kokultury organotypowe rdzenia kręgowego i zwojów rdzeniowych – wyniki potwierdziły zwiększenie liczby mikrotubul oraz reorganizację ich sieci m.in. w neuronach i komórkach Schwanna (Masurovsky et al., 1981; Masurovsky et al., 1983).

Faza I badań klinicznych przeprowadzona została na pacjentach w zaawansowanym stadium złośliwego nowotworu, innego niż białaczka, chłoniak i szpiczak; celem tej fazy były m.in.: ocena neuro- i hematotoksyczności taksolu, zbadanie jego farmakokinetyki oraz określenie dawki terapeutycznej do stosowania w fazie II – dawka ta wyniosła 250 mg/m^2 (Wiernik et al., 1987). W następnych latach prowadzone były dalsze badania *in vivo* (ważnym momentem były pozytywne wyniki stosowania paklitakselu u pacjentek z nowotworami jajników, uzyskane w 1989 r.) – zaowocowały one dopuszczeniem w 1984 r. przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) paklitakselu do stosowania w zaawansowanym raku jajnika, a 10 lat później, w 1994 r., w raku piersi IV stopnia (z przerzutami odległymi) (Mosca et al., 2021). Paklitaksel został wprowadzony na rynek w 1992 r. przez firmę Bristol-Myers Squibb pod nazwą handlową TAXOL®, natomiast w 2005 r. na rynku pojawił się Abraxane®, czyli nab-paklitaksel – paklitaksel połączony z albuminą (Yardley, 2013). Jednocześnie stale pracowano nad semisyntezą analogów paklitakselu z 10-deacetylobakatyny III (prekursora pochodzącego z liści cisu pospolitego *Taxus baccata* L.) – w ten sposób zsyntetyzowano dwa związki chemiczne – docetaksel DTX (nazwa handlowa TAXOTERE®) i kabazytaksel CTX (nazwa handlowa JEVTANA®) (Jose, 2020). Ten pierwszy został zatwierdzony przez FDA w 1996 r. do stosowania w raku piersi, a ten drugi – w 2010 r. do stosowania w raku prostaty opornym na kastrację w połączeniu z prednizonem, u pacjentów leczonych wcześniej docetakselem (Mosca et al., 2021).

O dużym zainteresowaniu taksanami świadczy liczba eksperymentów medycznych z udziałem tych związków – według bazy danych clinicaltrials.gov liczba takich badań na świecie to: 5342 z udziałem PTX i nab-paklitakselu, 2998 z DTX i 138 z CTX (stan na 15.06.2024 r.).

Przełomowym wydarzeniem było zastosowanie taksanów jako adiuwanty (środki wspomagające) w leczeniu wczesnego raka piersi opartym na antracyklinach – liczne badania wykazały, że użycie taksanów zmniejsza liczbę zgonów w przebiegu tego nowotworu (Albain et al., 2012; Martin et al., 2005; Ring and Ellis, 2005). Badanie opublikowane w 2025 r. wskazuje, że taksany użyte jako adiuwanty dają pozytywne rezultaty w leczeniu wczesnego raka piersi zarówno u osób młodszych, jak i starszych (jednakże u osób starszych wią-

zało się to ze zwiększoną toksycznością) (Fiste et al., 2025).

Mechanizm działania taksanów

Taksany, jako leki antynowotworowe, są substancjami antymitotycznymi, czyli hamującymi mitozę: ich działanie polega na ścisłym wiązaniu się z mikrotubulami i ich stabilizacji (Bąk et al., 2020). Oprócz hamowania depolimeryzacji mikrotubul, taksany sprzyjają ponadto polimeryzacji tych struktur i tworzeniu pęczków, usztywniających komórkę (Bodnar et al., 2004). Ponieważ struktura odpowiadająca za podział komórki, wrzeciono kariokinetyczne, jest zbudowana z mikrotubul, taksany ostatecznie powodują zatrzymanie komórki w stadium mitozy, co prowadzi do jej śmierci (Mollinedo and Gajate, 2003).

Paklitaksel wiąże się z β-tubuliną w świetle mikrotubuli, pomiędzy pętlą M (pętla ta łączy β-kartkę S7 i α-helisę H9) a pętlą S9-S10 (Mosca et al., 2021). Docetaksel i kabazytaksel łączą się z β-tubuliną w tym samym miejscu, ale z różnym powinowactwem (DTX z wyższym, a CTX z niższym w stosunku do PTX) i przyjmując różne formy – PTX i DTX tworzą sztywne połączenia, a CTX występuje w bardziej rozluźnionej formie z powodu słabszych oddziaływań π-π i nietworzenia wiązań wodorowych istotnych dla stabilizacji struktury (Churchill et al., 2015).

Związanie taksanu powoduje transformację sieci mikrotubul w gęsto upakowane pęczki, które da się łatwo uwidocznić, stosując mikroskopię fluorescencyjną (Gjyrezi et al., 2020). Zależnie od dawki taksanu oraz typu i stanu komórki, do jej śmierci może dochodzić w różnych fazach cyklu komórkowego: w interfazie lub w czasie podziału, czyli w fazie M (Brito and Rieder, 2009).

Działanie taksanów na mikrotubule jest zależne od zastosowanego stężenia – badania nad komórkami HeLa wykazały, że w przypadku stężenia taksolu poniżej 10 nM dochodzi do stabilizacji mikrotubul i nie odnotowuje się wzrostu ich masy, natomiast przy stężeniu ≥10 nM obserwuje się wzrost masy mikrotubul (Jordan et al., 1993; Derry et al., 1995; Jordan et al., 1996). W badaniu opublikowanym w 2025 r. wykazano, że zastosowanie niskich stężeń PTX wzmaga proliferację w liniach komórkowych opornych na ten związek – pokazano, że terapia z użyciem niewielkich dawek leków może paradoksalnie stymulować rozwój nowotworu (Chang et al., 2025). Istnieją badania wskazujące, że klinicznie istotne stężenia taksolu nie uśmiercają komórki w wyniku zahamowania podziału mitotycznego, lecz na skutek zachodzących podziałów wielobiegunowych i nieprawidłowego rozdziału chromosomów (Zasadil et al., 2014). Istotnym zjawiskiem związanym z działaniem taksanów jest też tzw. poślizg mitotyczny (ang. mitotic slippage) – przedwczesne wyjście komórki z fazy M, bez segregacji chromosomów i cytokinezy, skutkujące powstaniem tetraploidalnej komórki w fazie G_1; następstwem poślizgu mitotycznego może być śmierć komórki, zatrzymanie jej w interfazie bądź kontynuacja cyklu komórkowego (Weaver, 2014).

Poza hamowaniem mitozy w komórkach nowotworowych, taksany oddziałują również na inne sposoby – omówiono je na przykładzie paklitakselu.

A. Paklitaksel wiąże się z receptorem toll-podobnym TLR4, hamując szlak, w którym biorą udział prozapalne związki, wśród których niektóre odgrywają istotną rolę w kancerogenezie (Mosca et al., 2021). Zablokowanie tego szlaku powoduje jednak aktywację innego, tzw. szlaku PTX, który prowadzi do wytworzenia oporności na ten lek (Gallego-Jara et al., 2020). Z kolei badanie opublikowane w 2015 r. pokazuje, że taksol może stymulować odpowiedź immunologiczną przeciwko nowotworowi poprzez specyficzną aktywację makrofagów lub pośrednio poprzez sekrecję cytokin aktywujących limfocyty Tc, komórki dendrytyczne oraz komórki NK (Kampan et al., 2015).

B. Paklitaksel zmniejsza ekspresję antyapoptotycznego białka Bcl-2 oraz zwiększa ekspresję proapoptotycznego białka BAX – zmiany te powodują spadek potencjału błonowego mitochondrium, które uwalnia cząsteczki cytochromu c, przez co dochodzi do aktywacji kaspazy 3 zaangażowanej w proces apoptozy (Gallego-Jara et al., 2020).

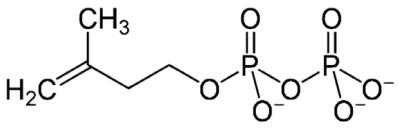
C. PTX pobudza mitochondria do wzmożonej produkcji reaktywnych form tlenu (skrótowo RFT lub ROS, ang. reactive oxygen species) (Su et al., 2012). Indywidua te są m.in. produktami ubocznymi reakcji łańcucha oddechowego w mitochondrium oraz innych reakcji enzymatycznych i fotochemicznych. Prawidłowo funkcjonująca komórka utrzymuje stan równowagi między produkcją ROS a ich likwidacją; zwiększona produkcja reaktywnych form tlenu wywiera na komórkę szkodliwy wpływ, wywołując tzw. stres oksydacyjny. Do ROS należą m.in.: anionorodnik ponadtlenkowy $O_2^{\bullet -}$, rodnik hydroksylowy $OH^{\bullet}$, nadtlenek wodoru H_2O_2 oraz tlen singletowy $^1O_2$) (Nita and Grzybowski, 2016).

D. Paklitaksel aktywuje kinazę cyklinozależną CDK1, co prowadzi do akumulacji cykliny B1, białka regulującego cykl komórkowy w punkcie kontrolnym G_2/M – prowadzi to do przejścia komórki do fazy M i utrzymania jej w tej fazie do czasu uruchomienia apoptozy (Ibrado et al., 1998).

E. PTX hamuje angiogenezę – odpowiedzialnych jest za to wiele mechanizmów molekularnych i komórkowych, z których najważniejsze to hamowanie proliferacji aktywowanych komórek śródbłonka, migracji tych komórek i polimeryzacji tubuliny (Bocci et al., 2013, Pacholczak et al., 2018). Ponadto dochodzi do hamowania ekspresji genów VEGFA i ANGPT1, kodujących odpowiednio czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego A (VEGF-A) oraz angiopoetynę 1 (Ang-1) (Hata et al., 2004).

Biosynteza paklitakselu

Pirofosforan (difosforan) izopentenylu (IPP), związek niezbędny do biosyntezy szkieletu taksanowego (Ryc. 5), powstaje na drodze zachodzącego w plastydach szlaku fosforanu metyloerytrytolu (MEP) (Zhou et al., 2019).



Ryc. 5. Pirofosforan izopentenylu (IPP).

Proces biosyntezy paklitakselu może być podzielony na trzy etapy: A. syntezę szkieletu taksanowego; B. modyfikację tego szkieletu; C. syntezę β-fenyloalanylo-CoA i składanie cząsteczki taksolu (Wang et al., 2021).

Poszczególne etapy biosyntezy taksolu odbywają się w różnym kompartmentach komórki z uwagi na różną lokalizację enzymów uczestniczących w tym procesie – etap A zachodzi w chloroplastach, a produkt tego etapu – taksadien – jest transportowany do cytozolu, gdzie w jego przemianach uczestniczą enzymy związane z błoną siateczki śródplazmatycznej oraz enzymy cytozolowe (Jiang et al., 2024). Dalsze etapy biosyntezy paklitakselu (po powstaniu bakatyny III) również zachodzą w cytozolu (Wang et al., 2021).

W 2024 r. odkryto dwa kolejne enzymy uczestniczące w biosyntezie bakatyny III – są to oksetanaza taksanowa (TOT), która katalizuje wytworzenie pierścienia oksetanowego, oraz 9α-hydroksylaza taksanowa (T9αH) przyłączająca atom tlenu w pozycji C9 (Jiang et al., 2024).

Semisynteza taksanów z prekursorów paklitakselu

Zawartość taksanów, w tym paklitakselu, w tkankach roślin z rodzaju *Taxus* jest niewielka – przeciętnie 0,001-0,05% suchej masy (Iszkuło et al., 2013), przy czym najwyższa odnotowana wartość to 0,069% (Cao et al., 2018) – tak niskie stężenie powoduje, że do terapii jednego pacjenta onkologicznego potrzeba około ośmiu 60-letnich drzew (Iszkuło et al., 2013). Wysokie zapotrzebowanie na paklitaksel oraz mała efektywność pozyskiwania tego związku zaczęły stanowić zagrożenie dla populacji *T. brevifolia* – przykładowo w 1989 r. uśmiercono 6000 drzew, a z 27 300 kg pozyskanej kory wyizolowano jedynie około 1,9 kg taksolu (Min et al., 2023). Sytuacja ta wymusiła poszukiwanie sposobów na zwiększenie produkcji tego leku – pierwszą opracowaną metodą była semisynteza metodą Holtona-Ojimy z prekursora – 10-deacetylobakatyny III – izolowanego z igieł i pędów *T. baccata*; jest to podejście przyjaźniejsze dla środowiska, m.in. z uwagi na fakt, że te części rośliny są zasobem odnawialnym (Min et al., 2023), a także wyższe stężenie tego prekursora w porównaniu do taksolu (Iszkuło et al., 2013). Współcześnie semisyntezę z deacetylobakatyny III stosuje się także do produkcji docetakselu i kabazytakselu (Cao et al., 2018).

Metody biotechnologiczne

Rośliny z rodzaju *Taxus* L. zawierają stosunkowo niewielkie stężenia paklitakselu (PTX) i jego prekursorów. Z kolei synteza PTX *de novo* jest ekonomicznie nieopłacalna. Z tego powodu do produkcji pakli-

takselu współcześnie wykorzystuje się odpowiednio zmodyfikowane genetycznie hodowle komórek *Taxus* spp. Technika ta umożliwia wzrost komórek w kontrolowanych warunkach (Perez Matas et al., 2023). Głównymi trudnościami w prowadzeniu hodowli komórkowych *Taxus* spp. jest niełatwy proces transformacji genetycznej komórek tych roślin, ich powolny wzrost, a także niskie stężenie pożądanych metabolitów wtórnych (Perez-Matas et al., 2023; Tomilova et al., 2023).

Z tych powodów poszukuje się sposobów na usprawnienie biotechnologicznej produkcji taksanów – spośród współczesnych rozwiązań wymienić należy:

A. transformowane hodowle komórkowe – modyfikacje obejmują np. powodowanie nadekspresji genów zaangażowanych w szlak biosyntezy PTX: przykładowo TXS w komórkach *T.* × *media* (Exposito et al., 2010) czy DBAT w komórkach *T. chinensis* (Zhang et al., 2011). W pierwszym przypadku produkcja paklitakselu wzrosła 2,64-krotnie, natomiast w drugim – 1,7-krotnie; do transformacji komórek *Taxus* spp. używa się bakterii *Agrobacterium* spp.;

B. transformowane kultury korzeni włośnikowatych – transformowane przy użyciu bakterii *Agrobacterium rhizogenes*, pomimo wad (trudności w transformacji, powolny wzrost) podejmowane są wysiłki nad ulepszeniem tej techniki; w 2022 r. opisano metodę znacznego zwiększenia produkcji paklitakselu w kulturach korzeni włośnikowatych *T.* × *media* – uzyskane stężenie wyniosło 3179,9 μg/g suchej masy, czyli 613-krotnie więcej niż w hodowli kontrolnej (Sykłowska-Baranek et al., 2022);

C. transformowane grzyby endofityczne – sposoby na zwiększenie produkcji PTX przez te organizmy to przedmiot intensywnych badań; oprócz transformowania przy pomocy bakteryjnych wektorów (np. *Agrobacterium tumefaciens*), rozważane jest użycie przełomowej metody edycji genomu CRISPR/Cas9 (Perez-Matas et al., 2023);

D. ekspresję heterologiczną genów kodujących enzymy szlaku biosyntezy PTX – proces ten opiera się o transformację genetyczną organizmów, które naturalnie nie produkują paklitakselu – do tego celu wykorzystuje się bakterie *Escherichia coli* (Huang et al., 2001) i *Bacillus subtilis* (Abdallah et al., 2019), drożdże *Saccharomyces cerevisiae* (DeJong et al., 2006) oraz rośliny – rzodkiewnika pospolitego *Arabidopsis thaliana* (Besumbes et al., 2004) i tytoń *Nicotiana benthamiana* (Hasan et al., 2014).

Badania z 2023 r. wykazały, że indukcja poliploidyzacji komórek *T. baccata* przy pomocy kolchicyny wpływa m.in. na syntezę taksanów – tetraploidalna linia komórkowa produkowała sumarycznie ponadsześciokrotnie więcej taksanów w porównaniu do linii diploidalnej, ponadto osiągnęła ona maksimum syntezy osiem dni wcześniej niż linia diploidalna (Escrich et al., 2023).

Z uwagi na wybitną hydrofobowość taksanów, muszą one być dostarczone do komórek nowotworowych przy pomocy odpowiednich nośników, by uniknąć wytrącania się we krwi (Mosca et al., 2021). Najpowszechniejszą formą jest tzw. sb-paklitaksel (produkowany przez wspomnianą już wcześniej firmę Bristol-Myers Squibb pod nazwą handlową TAXOL®), oparty na odwodnionym etanolu; może on jednak wykazywać pewną toksyczność, dlatego, aby uniknąć tej komplikacji, opracowano nab-paklitaksel, w którym PTX połączony jest z ludzką albuminą w stężeniu podobnym do tego panującego w surowicy (Yardley, 2013).

PODSUMOWANIE

W świetle przytoczonych w niniejszym artykule informacji można stwierdzić, że w ciągu ostatniego półwiecza poczyniono ogromne postępy w zrozumieniu mechanizmów działania taksanów. Opracowywane są też nowe związki należące do tej grupy, w założeniu mające jeszcze skuteczniej eliminować komórki rakowe, a także stale poszukuje się nowych sposobów na zwiększenie produkcji tych niezwykle istotnych leków przeciwnowotworowych. Przykładami zsyntetyzowanych analogów paklitakselu, podlegających jeszcze badaniom klinicznym, są larotaksel, ortataksel, milataksel i tesetaksel (Min et al., 2023).

Możliwości opracowywania nowych taksanów poszerzyło odkrycie zależności pomiędzy ich strukturą a aktywnością biologiczną (SAR – ang. structure-activity relationship) (Cao et al., 2018; Mosca et al., 2021).

Równolegle do prób zwiększania produkcji taksanów i opracowywania kolejnych związków opartych na szkielecie taksanowym podejmowane są starania mające na celu zwiększenie wrażliwości komórek nowotworowych na związki antykancerogenne – jedną z takich technik jest interferencja RNA (RNAi), która poprzez wyciszanie odpowiednich genów może zwiększyć podatność komórek nowotworowych na leki, a tym samym zmniejszyć skuteczne dawki taksanów nawet 1000-krotnie (Whitehurst et al., 2007).

Reasumując, taksany to grupa substancji, dzięki której onkologia uległa silnemu rozwojowi. Ciągłe

opracowywanie nowych leków z tej grupy, a także rozwój biotechnologii sprawiają, że te związki organiczne mają przed sobą świetlaną przyszłość.

Bibliografia

Abdallah, I. I. et al. (2019) 'Metabolic Engineering of *Bacillus subtilis* Toward Taxadiene Biosynthesis as the First Committed Step for Taxol Production', Front. Microbiol., 10(218). doi: 10.3389/FMICB.2019.00218.

Albain, K. et al. (2012) 'Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials', The Lancet, 379, pp. 432-444. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5.

Bąk, W. et al. (2020) 'Działanie przeciwnowotworowe taksanów ze szczególnym uwzględnieniem wykorzystania ich w terapii czerniaka', Medycyna Środowiskowa, 23(1-4), pp. 9-17. doi: 10.26444/ms/138611.

Besumbes, Ó. et al. (2004) 'Metabolic engineering of isoprenoid biosynthesis in Arabidopsis for the production of taxadiene, the first committed precursor of Taxol', Biotechnol. Bioeng., 88(2), pp. 168-175. doi: 10.1002/BIT.20237.

Bocci, G. et al. (2013) 'The pharmacological bases of the antiangiogenic activity of paclitaxel', Angiogenesis, 16(3), pp. 481-492. doi: 10.1007/s10456-013-9334-0.

Bodnar, L. et al. (2004) 'Docetaksel i paklitaksel: porównanie ich budowy, farmakologii oraz mechanizmów oporności', Współczesna Onkologia, 8(9), pp. 435-446. https://www.termedia.pl/Docetaxel-and-paclitaxel-comparison-of-their-pharmacology-and-mechanisms-of-resistance,3,2750,1,1.html.

Brito, D. A. and Rieder, C. L. (2009) 'The ability to survive mitosis in the presence of microtubule poisons differs significantly between human nontransformed (RPE-1) and cancer (U2OS, HeLa) cells', Cell Motility and the Cytoskeleton, 66, pp. 437-447. doi: 10.1002/cm.20316.

Cao, Y.-N. et al. (2018) 'Recent advances in microtubule-stabilizing agents', Eur. J. Med. Chem., 143, pp. 806-828. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.11.062.

Cech, N. B. and Oberlies, N. H. (2023) 'From plant to cancer drug: lessons learned from the discovery of taxol', Nat. Prod. Rep., 40(7), pp. 1153-1157. doi: 10.1039/D3NP00017F.

Chang, X. et al. (2025) 'Chemotherapeutic hormesis induced by the tumor microenvironment in refractory ovarian cancer', Sci. Rep., 15(596), pp. 1-15. doi: 10.1038/s41598-024-84290-7.

Christenhusz, M. J. M. et al. (2011) 'A new classification and linear sequence of extant gymnosperms', Phytotaxa, 19, pp. 55-70. doi: 10.11646/phytotaxa.19.1.3.

Churchill, C. D. M. et al. (2015) 'Elucidating the Mechanism of Action of the Clinically Approved Taxanes: A Comprehensive Comparison of Local and Allosteric Effects', Chem. Biol. Drug Des., 86, pp. 1253-1266. doi: 10.1111/cbdd.12595.

DeJong, J. M. et al. (2006) 'Genetic engineering of taxol biosynthetic genes in *Saccharomyces cerevisiae*', Biotechnol. Bioeng., 93, pp. 212-224. doi: 10.1002/BIT.20694.

Derry, W. B., Wilson, L. and Jordan, M. A. (1995) 'Substoichiometric Binding of Taxol Suppresses Microtubule Dynamics', Biochemistry, 34(7), pp. 2203-2211. doi: 10.1021/bi00007a014.

Donehower, R. C. (1996) 'The Clinical Development of Paclitaxel: A Successful Collaboration of Academia,

Industry and the National Cancer Institute', Stem cells, 14(1), pp. 25-28. doi: 10.1002/stem.140025.

Escrich, A. et al. (2023) 'Polyploidy as a strategy to increase taxane production in yew cell cultures: Obtaining and characterizing a Taxus baccata tetraploid cell line', Plant Sci., 334, 111776. doi: 10.1016/j.plantsci.2023.111776.

Exposito, O. et al. (2010) 'Metabolic Responses of Taxus media Transformed Cell Cultures to the Addition of Methyl Jasmonate', Biotechnol. Progr., 26(4), pp. 1145-1153. doi: 10.1002/btpr.424.

Fiste, O. et al. (2025) 'Adjuvant taxane-based chemotherapy treatment in older patients with early breast cancer: A pooled analysis of five phase III trials from the Hellenic Oncology Research Group', J. Geriatr. Oncol., 16(2), pp. 1-7. doi: 10.1016/j.jgo.2024.102184.

Fuchs, D. A. and Johnson, R. K. (1978) 'Cytologic evidence that taxol, an antineoplastic agent from *Taxus brevifolia*, acts as a mitotic spindle poison', Cancer Treat. Rep., 62(8), pp. 1219-1222. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/688258.

Gallego-Jara, J. et al. (2020) 'A Compressive Review about Taxol®: History and Future Challenges', Molecules, 25(24), pp. 5986. doi: 10.3390/molecules25245986.

Gjyrezi, A. et al. (2020) 'Taxane resistance in prostate cancer is mediated by decreased drug-target engagement', J. Clin. Investig., 130(6), pp. 3287-3298. doi: 10.1172/JCI132184.

Hasan, M. M. et al. (2014) 'Metabolic engineering of *Nicotiana benthamiana* for the increased production of taxadiene', Plant Cell Rep., 33, pp. 895-904. doi: 10.1007/s00299-014-1568-9.

Hata, K. et al. (2004) 'Evaluation of the antiangiogenic effect of Taxol in a human epithelial ovarian carcinoma cell line', Cancer Chemother. Pharmacol., 53, pp. 68-74. doi: 10.1007/s00280-003-0693-x.

Huang, Q. et al. (2001) 'Engineering Escherichia coli for the synthesis of taxadiene, a key intermediate in the biosynthesis of taxol', Bioorg. Med. Chem., 9(9), pp. 2237-2242. doi: 10.1016/s0968-0896(01)00072-4.

Ibrado, A. et al. (1998) 'Temporal relationship of CDK1 activation and mitotic arrest to cytosolic accumulation of cytochrome C and caspase-3 activity during Taxol-induced apoptosis of human AML HL-60 cells', Leukemia, 12, pp. 1930-1936. doi: 10.1038/sj.leu.2401218.

Isah, T. (2015) 'Natural Sources of Taxol', J. Pharm. Res. Int., 6(4), pp. 214-227. doi: 10.9734/BJPR/2015/16293.

Iszkuło, G. et al. (2013) 'Sex influences the taxanes content in Taxus baccata', Acta Physiol. Plant., 35(1), pp. 147-152. doi: 10.1007/s11738-012-1057-0.

Jiang, B. et al. (2024) 'Characterization and heterologous reconstitution of Taxus biosynthetic enzymes leading to baccatin III', Science, 383(6683), pp. 622-629. 10.1126/science.adj3484.

Jordan, M. A. et al. (1993) 'Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by taxol at low concentrations', Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90(20), pp. 9552-9556. doi: 10.1073/pnas.90.20.9552.

Jordan, M. A. et al. (1996) 'Mitotic Block Induced in HeLa Cells by Low Concentrations of Paclitaxel (Taxol) Results in Abnormal Mitotic Exit and Apoptotic Cell Death', Cancer Res., 56(4), pp. 816-825. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8631019.

Jose, W. M. (2020) 'Taxanes – The Backbone of Medical Oncology', Indian J. Med. Paediatr. Oncol., 41(2),

pp. 221-234. doi: 10.4103/ijmpo.ijmpo_1_20.

Kampan, N.C. et al. (2015) 'Paclitaxel and Its Evolving Role in the Management of Ovarian Cancer', BioMed Res. Int., 2015(1), pp. 1-21. doi: 10.1155/2015/413076.

Kherud, R. et al. (2022) 'Taxol as an anticancer agent', World J. Pharm. Res., 11(13), pp. 142-148. doi: 10.20959/wjpr202213-25491.

Lange, B. M. and Conner, C. F. (2021) 'Taxanes and taxoids of the genus Taxus – A comprehensive inventory of chemical diversity', Phytochemistry, 190, pp. 1-51. doi: 10.1016/j.phytochem.2021.112829.

Leslie, A. B. et al. (2018) 'An overview of extant conifer evolution from the perspective of the fossil record', Am. J. Bot., 105(9), pp. 1531-1544. doi: 10.1002/ajb2.1143.

Martin, M. et al. (2005) 'Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer', N. Engl. J. Med., 352, pp. 2302–2313. doi: 10.1056/NEJMoa043681.

Masurovsky, E. B. et al. (1981) 'Microtubule arrays in taxol-treated mouse dorsal root ganglion-spinal cord cultures', Brain Res., 217(2), pp. 392-398. doi: 10.1016/0006-8993(81)90017-2.

Masurovsky, E. B. et al. (1983) 'Morphological alterations in dorsal root ganglion neurons and supporting cells of organotypic mouse spinal cord-ganglion cultures exposed to taxol', Neuroscience, 10(2), pp. 491-509. doi: 10.1016/0306-4522(83)90148-3.

Min, L. et al. (2023) 'Strategies and Lessons Learned from Total Synthesis of Taxol', Chem. Rev., 123(8), pp. 4934-4971. doi: 10.1021/acs.chemrev.2c00763.

Mollinedo, F. and Gajate, C. (2003) 'Microtubules, microtubule-interfering agents and apoptosis', Apoptosis, 8(5), pp. 413-450. doi: 10.1023/A:1025513106330.

Mosca, L. et al. (2021) 'Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming', Drug Resist. Updat., 54, pp. 1-33. doi: 10.1016/j.drup.2020.100742.

Möller, M. et al. (2020) 'Repeated intercontinental migrations and recurring hybridizations characterise the evolutionary history of yew (*Taxus* L.)', Mol. Phylogenet. Evol., 153, pp. 1-16. doi: 10.1016/j.ympev.2020.106952.

Nita, M. and Grzybowski, A. (2016) 'The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults', Oxid. Med. Cell. Longevity, 2016, 3164734. doi: 10.1155/2016/3164734.

Pacholczak, R. et al. (2018) 'Anti-cancer agents and endothelium', Oncol. Clin. Pract., 14(5), pp. 249-256. doi: 10.5603/OCP.2018.0032.

Perez-Matas, E. et al. (2023) 'Genetic approaches in improving biotechnological production of taxanes: An update', Front. Plant Sci., 14, 1100228. doi: 10.3389/fpls.2023.1100228.

Ring, A. E. and Ellis, P. A. (2005) 'Taxanes in the treatment of early breast cancer', Cancer Treat. Rev., 31(8), pp. 618-27. doi: 10.1016/j.ctrv.2005.09.005.

Ruggiero, M. A. et al. (2015) 'A Higher Level Classification of All Living Organisms', PLOS ONE, 10(4), pp. 1-60. doi: 10.1371/journal.pone.0119248.

Schiff, P. B. and Horwitz, S. B. (1980) 'Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells', Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 77(3), pp. 1561-1565. doi: 10.1073/pnas.77.3.1561.

Schiff, P. B., Fant, J. and Horwitz, S. B. (1979) 'Promotion of microtubule assembly *in vitro* by taxol', Nature, 277(5698), pp. 665-667. doi: 10.1038/277665a0.

Su, W.P. et al. (2012) 'Mitochondrial uncoupling protein 2 regulates the effects of paclitaxel on Stat3 activation and cellular survival in lung cancer cells', Carcinogenesis, 33(11), pp. 2065-2075. doi: 10.1093/carcin/bgs253.

Sykłowska-Baranek, K. et al. (2022) 'Application of priming strategy for enhanced paclitaxel biosynthesis in *Taxus × media* hairy root cultures', Cells, 11(13), 2062. doi: 10.3390/cells11132062.

Tomilova, S. V. et al. (2023) 'Secondary Metabolism in *Taxus* spp. Plant Cell Culture *In Vitro*', Russ. J. Plant Physiol., 70(3), pp. 227-240. doi: 10.1134/S102144372270008X.

Wang, T. et al. (2021) 'Recent Research Progress in Taxol Biosynthetic Pathway and Acylation Reactions Mediated by Taxus Acyltransferases', Molecules, 26(10), 2855. doi: 10.3390/molecules26102855.

Wang, Y.-F. et al. (2011) 'Natural Taxanes: Developments Since 1828', Chem. Rev., 111(12), pp. 7652-7709. doi: 10.1021/cr100147u.

Wani, M. C. et al. (1971) 'Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*', J. Am. Chem. Soc., 93(9), pp. 2325-2327. doi: 10.1021/ja00738a045.

Weaver, B. A. (2014) 'How Taxol/paclitaxel kills cancer cells', Mol. Biol. Cell, 25(18), pp. 2677-2681. doi: 10.1091/mbc.E14-04-0916.

Whitehurst, A. W. et al. (2007) 'Synthetic lethal screen identification of chemosensitizer loci in cancer cells', Nature, 446, pp. 815-819. doi: 10.1038/nature05697.

Wiernik P. H. et al. (1987) 'Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol', Cancer Res., 47(9), pp. 2486-2493. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2882837.

Wilson, P. et al. (1996) 'Reproductive biology of the monoecious clonal shrub Taxus canadensis', Bull. Torrey Bot. Club, 123, pp. 7-15. doi: 10.2307/2996301.

Yardley, D. A. (2013) 'nab-Paclitaxel mechanisms of action and delivery', J. Controlled Release, 170(3), pp. 365-372. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.05.041.

Zasadil L. M. et al. (2014) 'Cytotoxicity of Paclitaxel in Breast Cancer Is due to Chromosome Missegregation on Multipolar Spindles', Sci. Transl. Med., 6, pp. 229ra43. doi: 10.1126/scitranslmed.3007965.

Zhang, P. et al. (2011) 'Overexpression of a 10-deacetylbaccatin III-10 β-O-acetyltransferase gene leads to increased taxol yield in cells of Taxus chinensis. Plant Cell Tissue Organ Cult., 106, pp. 63-70. doi: 10.1007/s11240-010-9894-2.

Zhou, T. et al. (2019) 'Transcriptome analyses provide insights into the expression pattern and sequence similarity of several taxol biosynthesis-related genes in three Taxus species', BMC Plant Biol., 19(33), pp. 1-10. doi: 10.1186/s12870-019-1645-x.

Praca wpłynęła do redakcji: 02.08.2024 r.
Zrecenzowano: 15.02.2025 r.
Przyjęto do druku: 22.02.2025 r.