

ANTRACYKLINY WE WSPÓŁCZESNEJ ONKOLOGII: MECHANIZM DZIAŁANIA, TOKSYCZNOŚĆ, MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

ANTHRACYCLINES IN A MODERN ONCOLOGY:
MECHANISM OF ACTION, TOXICITY
AND THERAPEUTIC POTENTIAL

Anna MRÓZ, Dominika MIODOWSKA, Aleksandra MURZYN,
Natalia OBAJTEK, Patrycja BOJDO, Justyna ORZEŁ, Karolina RAJEK,
Agnieszka TATARUCH, Kamil PISKA, Elżbieta PĘKALA

Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Streszczenie: Antracykliny to substancje o ugruntowanej pozycji w farmakoterapii onkologicznej. Choć są uznawane za leki niezwykle skuteczne, to możliwość ich stosowania jest ograniczona przez kardiotoksyczność i oporność wielolekową. Obecnie prowadzone są liczne badania w kierunku nowych pochodnych antracyklinowych, które odznaczałyby się jeszcze większym działaniem przeciwnowotworowym przy jednocześnie mniejszej toksyczności. Poniższa praca skupia się na przeglądzie antybiotyków antracyklinowych, zarówno starszej generacji, jak i nowszych pochodnych, o mniejszym potencjale uszkodzającym serce, ze zwróceniem szczególnej uwagi na poznane mechanizmy działania przeciwnowotworowego oraz kardiotoksyczność i mechanizm jej powstawania.

Słowa kluczowe: antracykliny, rak, kardiotoksyczność

Summary: Anthracyclines are substances with an established position in oncological pharmacotherapy. Although they are considered to be extremely effective drugs, their applicability is limited by cardiotoxicity and multi-drug resistance. Currently, numerous studies are being carried out to find new anthracycline derivatives, which would be characterized by an even greater anti-cancer effect with lower toxicity. The following work focuses on a review of both, the older generation and newer anthracycline antibiotics, with a lower heart-damaging potential, paying particular attention to the known mechanisms of action, cardiotoxicity, and the mechanism of its formation.

Keywords: anthracyclines, cancer, cardiotoxicity

WSTĘP

Choroby nowotworowe stanowią problem cywilizacyjny, wymuszający prężny rozwój nowych, skutecznych środków terapeutycznych. Istnieje wiele kategorii leków stosowanych w onkologii, z których jedną z kluczowych są antracykliny. Geneza antybiotyków antracyklinowych sięga lat 60, kiedy to ze szczepu bakterii *Streptomyces peucetius* wyizolowano daunorubicynę, a następnie ze zmutowanej odmiany *caesius* – doksorubicynę, która posiada dodatkową grupą hydroksylową. Po odkryciu pierwszych antybiotyków antracyklinowych zaczęto poszukiwania nowych analogów, co zaowocowało licznymi badaniami i wprowadzeniem do lecznictwa kolejnych leków, w tym epirubicyny i idarubicyny. Mechanizm działania tych leków opiera się na hamowaniu na aktywności topoizomerazy II oraz oddziaływaniu z DNA poprzez interkalację. Spektrum działania antracyklin jest bardzo szerokie, jednak w wielu przypadkach cechą ograniczającą stosowanie, są poważne działania niepożądane – często występująca mielosupresja i kardiotoxycywność. O ile w przypadku mielosupresji można wdrożyć leczenie cytokinami, tak kardiotoxycywność nadal stanowi poważny problemem w leczeniu antybiotykami antracyklinowymi. Pomimo wielu wspólnych właściwości, poszczególne antracykliny posiadają swoje unikatowe cechy. Obecnie znane są pochodne zarówno stosowane w leczeniu klinicznym, jak i związki wykorzystywane w badaniach eksperymentalnych. Obecnie ciągle poszukuje się nowych analogów daunorubicyny, optymalizując parametry cząsteczek, dążąc do otrzymania kandydata na lek, który cechowałby się obniżoną toksycywnością, głównie kardiotoxycywnością, oraz wysoką skutecznością.

ANTRACYKLINY – MECHANIZM DZIAŁANIA

Mechanizm działania warunkujący cytotoxycywność antracyklin jest złożony. Dowiedziono, że antracykliny odgrywają rolę w indukcji apoptozy poprzez aktywację czynników proapoptotycznych. Dla przykładu, doksorubicyna aktywuje kinazę p38 aktywowaną mitogenami (MAPK) lub hamuje szlak kinazy fosfatydyloinozytolu PI3K/Akt. Udowodniono, że reakcja ta powoduje zwiększenie wrażliwości komórek nowotworowych na apoptozę indukowaną doksorubicyną. Ponadto substancje te w wieloraki sposób wpływają na strukturę DNA, m.in. poprzez zaburzenie aktywności topoizomerazy II, prowadzące to do zahamowania replikacji bądź transkrypcji DNA. Równie istotne są: interkalacja DNA, powodująca zahamowanie syntezy kwasów nukleinowych oraz tworzenie się wolnych rodników, uszkadzających podwójną helisę [61, 91].

Za najważniejszy mechanizm antracyklin uznaje się hamowanie aktywności topoizomerazy II. Jest to enzym biorący udział w procesach replikacji, transkrypcji oraz naprawy DNA. Ma za zadanie przecinać obie nici DNA jednocześnie, wią-

ząc końce 5'-fosfodeoksyrybozylowe z podjednostkami enzymu. Na tym etapie antracyklina przyłącza się do topoizomerazy II i tworzy kompleks topoizomeraza II – antracyklina – DNA. Kompleks stabilizowany jest przez zewnętrzne podstawniki antracykliny, m.in. resztę cukrową, której obecność ma kluczowe znaczenie dla oddziaływania substancji z enzymem. Kompleks uniemożliwia w ten sposób ponowne połączenie się nici DNA. Proces ten prowadzi do fragmentacji DNA, co stanowi przyczynę apoptozy komórki. W zależności od rodzaju antracykliny, proces ten może mieć różną skuteczność [10, 20, 36, 91].

Proces interkalacji DNA polega na tworzeniu kompleksów interkalacyjnych poprzez połączenie się antracykliny z DNA w miejscu sekwencji 5'-GC-3', 5'-CG-3', co wykazano w badaniach krystalograficznych. Płaski układ aromatyczny leku przyłącza się pomiędzy parami zasad z aminocukrem położonym w rowku mniejszym DNA, tworząc wiązanie kowalencyjne (N-C-N) z grupą aminową 2-N guaniny. Stabilizację układu zapewniają wiązania wodorowe, a ich tworzenie jest możliwe ze względu na obecność grupy hydroksylowej w pozycji C-9. Interkalację antracyklin do DNA stabilizują również siły van der Waalsa oraz wiązania jonowe. W wyniku interkalacji dochodzi do wydłużenia helisy DNA – odległość między sąsiadującymi parami zasad zwiększa się z 3,4 Å do 6,8 Å, przy czym maleje jej elastyczność. Zmniejsza się również kąt skręcenia płaszczyzny sąsiadujących zasad, w przypadku zastosowania daunorubicyny jest to zmiana o 11°. Skutkiem tego procesu jest rozluźnienie struktury DNA i zniekształcenie podwójnej helisy. Dochodzi do zahamowania procesu replikacji DNA [17, 73, 91].

Ponadto, niektóre antracykliny, m.in. doksorubicyna, mają możliwość łączenia się z DNA za pośrednictwem wiązań kowalencyjnych z udziałem formaldehydu. Formaldehyd w warunkach *in vivo* może powstać w reakcji Bayera Villigera oraz w wyniku utleniania poliamin wiązanych z DNA, np. sperminy przez rodniki hydroksylowe. Zdolność doksorubicyny do tworzenia wiązań z jonami Fe^{3+} oraz do indukcji powstawania reaktywnych form ma wpływ na tworzenie się wiązań kowalencyjnych. Wykazano również wysoką cytotoksyczność koniugatów doksorubicyny, epirubicyny i daunorubicyny z formaldehydem w komórkach nowotworowych, w tym opornych na antracykliny [92].

Jeżeli interkalacja zachodzi w sekwencji 5'-NGC-3', lek interkaluje pomiędzy guaninę (G), a dowolny nukleotyd (N), tworząc wiązania kowalencyjne z guaniną jednej nici DNA. Jednocześnie powstają oddziaływania z guaniną nici komplementarnej [93].

Antracykliny powodują uszkodzenia DNA również za pośrednictwem reaktywnych form tlenu. Ich produkcja zachodzi głównie w dwóch szlakach przemian, z których pierwszy związany jest z budową cząsteczek antracyklin. Posiadają one bowiem w swojej strukturze ugrupowanie chinonowe, podatne na redukcję do rodnika semichinonowego pod wpływem oksydoreduktaz komórkowych. Proces ten katalizowany jest przez dehydrogenazę NADH, czyli kompleks I łańcucha

transportu elektronów. Powstający rodnik semichinonowy w obecności tlenu cząsteczkowego jako związek nietrwały, ulega samoistnej reakcji utleniania z utworzeniem wyjściowej antracykliny oraz anionorodnika ponadtlenkowego, który przekształcany jest następnie do nadtlenu wodoru i rodnika hydroksylogowego [8, 61, 78]. Drugi mechanizm związany jest ze zdolnością antracyklin do tworzenia kompleksów z żelazem. Badania wykazały, że powstałe kompleksy gromadzą się głównie w mitochondriach, zwiększając tym samym stężenie żelaza w tych organellach komórkowych i prowadząc do wytwarzania reaktywnych form tlenu w wyniku cyklicznego utleniania i redukcji jonów żelaza [45].

KARDIOTOKSYCZNOŚĆ

Niezmiennie istotnym ograniczeniem stosowania antracyklin w terapii przeciwnowotworowej jest ich działanie kardiotoksyczne. Efekt ten wykazuje różne nasilenie, a postępujące i długotrwałe upośledzenie kurczliwości mięśnia sercowego może ostatecznie doprowadzić do niewydolności serca. Obecnie klasyfikacje kardiotoksyczności dzielą ją na wczesną (w ciągu 2 tygodni po podaniu antracyklin; objawy zaburzenia rytmu serca), chroniczną wczesną (w przeciągu roku od rozpoczęcia leczenia) i chroniczną późną (objawy kilka lat po rozpoczęciu leczenia; najczęściej już z rozwiniętą niewydolnością serca) [56, 69]. Sugeruje się jednak, że należy traktować ją jako ciągły proces, którego kliniczne ujawnienie się może nastąpić w różnym czasie [16].

Działanie kardiotoksyczne zależy od rodzaju zastosowanej antracykliny, wysokości stosowanych pojedynczych dawek leku, jak i kumulacyjnej dawki [4]. Szansa wystąpienia kardiotoksyczności dodatkowo wzrasta przy obecności innych czynników ryzyka. Wśród nich wskazuje się bardzo młody (poniżej 4. r.ż.), jak i starszy wiek (powyżej 65. r.ż.), płeć żeńską, współistniejące choroby sercowo-naczyniowe (np. nadciśnienie tętnicze), równoległe prowadzoną radioterapię w obrębie klatki piersiowej, czy też równoczesne stosowanie innych leków (np. trastuzumab) [4, 67, 81]. Trwają również badania nad zidentyfikowaniem, jaką rolę pełnią geny we wzroście ryzyka kardiotoksyczności [8].

Niezbędne jest właściwe i efektywne monitorowanie funkcji serca u wszystkich pacjentów stosujących terapię antracyklinami. Diagnostyka oparta na objawach klinicznych, wskazujących na niewydolność serca, utrudnia wystarczająco wczesne wykrycie uszkodzeń i tym samym wprowadzenie odpowiedniej farmakoterapii. Bardziej efektywne jest obserwowanie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF). Obecne badania sugerują, że najwcześniejsze uszkodzenia serca mogą być zdiagnozowane dzięki oznaczeniom biomarkerów, takich jak: troponina sercowa T (cTnT), czy mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP), jednak mogą być one niewystarczające przy samodzielnym zastosowaniu [15, 18, 57, 94].

Poszukiwane są różne metody zmniejszania stopnia kardiotoksyczności antracyklin. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) są stosowane w terapii m.in. niewydolności serca, a ich rolę w zapobieganiu kardiotoksyczności wykazano w badaniach (np. enalapril) [37, 99]. Wskazuje się również na β -blokery, takie jak karwedilol czy nebiwolol [5, 49]. Dekszrazoksan to związek zarejestrowany przez FDA, a jego działanie kardioprotekcyjne w głównej mierze wiąże się ze zmniejszeniem ekspresji genu topoizomerazy typu II. Skutkuje to niższymi poziomami tego enzymu, dzięki czemu późniejsze podanie antracyklin powoduje mniej uszkodzeń DNA niż w obecności normalnego poziomu TopII β . Mechanizmowi działania, polegającemu na hamowaniu chelatowania żelaza przez antracykliny i w konsekwencji zapobieganiu tworzenia się reaktywnych form tlenu, przypisuje się drugorzędną rolę ze względu na niejednoznaczne wyniki badań [26, 35, 60]. Również formulacja antracyklin jest istotna. Liposomalne formy podania dokso-rubicyny wykazywały podobną skuteczność, co przy klasycznym podaniu, jednak działanie kardiotoksyczne było niższe. Niemniej użycie tej metody jest ograniczone przez wysokie koszty [40]. Trwają również badania nad statynami, których kardioprotekcyjne działanie wykazano wśród kobiet z rakiem piersi – przy ich zastosowaniu zmniejszone zostało ryzyko niewydolności serca podczas terapii antracyklinami [82].

MECHANIZMY KARDIOTOKSYCZNOŚCI

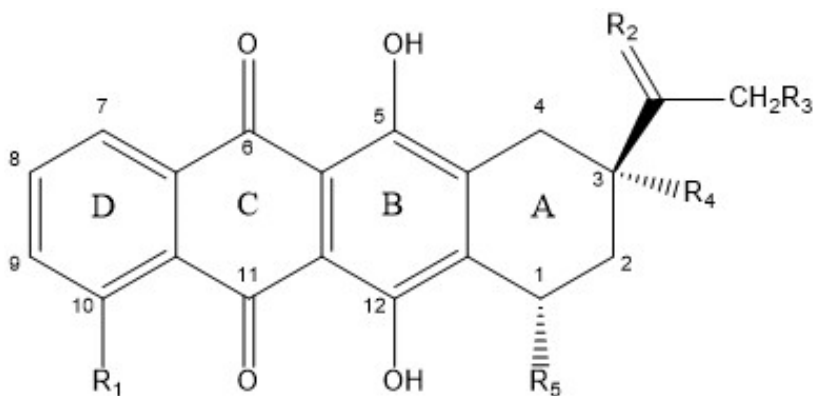
U podstaw kardiotoksycznego działania antracyklin leży najprawdopodobniej szereg mechanizmów, zachodzących w komórkach mięśnia sercowego w odpowiedzi na zastosowaną chemioterapię. Sugeruje się, że antracykliny wywołują efekt kardiotoksyczny głównie poprzez: nasilenie produkcji reaktywnych form tlenu (ROS), tworzenie kompleksów z DNA oraz izoenzymem II β topoizomerazy (TopII β), a także wpływ na sygnalizację wewnątrzkomórkową poprzez receptory z rodziny ErbB/HER w kardiomiocytach [31, 41, 61].

Skutkiem nasilenia produkcji ROS, powstających głównie w wyniku przemian oksydacyjno-redukcyjnych ugrupowania chinonowego w cząsteczkach antracyklin oraz zdolności do tworzenia przez nie kompleksów z żelazem, jest peroksydacja lipidów, upośledzenie funkcji mitochondriów oraz bezpośrednie uszkodzenie błony komórkowej i struktury DNA. Prowadzi to ostatecznie do degradacji kardiomiocytów.

Kluczową rolę w kardiotoksycznym działaniu antracyklin odgrywa również ich zdolność do tworzenia trójskładnikowych kompleksów z topoizomerazami II α /II β oraz DNA. W szybko dzielących się komórkach, a więc także w komórkach nowotworowych, ekspresji ulega głównie TopII α . Antracykliny, po utworzeniu kompleksów z topoizomerazą, zyskują zdolność do interkalowania DNA, tym samym prowadząc do zaburzenia procesu replikacji i apoptotycznej śmierci komórek nowotworowych. W komórkach nie dzielących się, takich jak kardiomiocyty, ekspresji ulega głównie TopII β , a tworzące się kompleksy indukują po-

wstawanie pęknięć podwójnej helisy DNA. Prowadzi to do zaburzenia pracy mitochondriów i apoptotycznej śmierci kardiomiocytów w wyniku aktywacji białka p53 [61, 78, 106].

Kardiotoksyczność antracyklin jest również wynikiem ich wpływu na przekazanie sygnałów za pośrednictwem receptorów z rodziny EGFR, dokładniej ErbB2 oraz ErbB4. Należą one do grupy receptorowych kinaz tyrozynowych, których ligandem jest neuregulina-1 (NRG-1). Badania dowodzą, że przekazywanie sygnałów w szlaku NRG-1/ErbB jest kluczowe dla zachowania odpowiedniej budowy mięśnia sercowego u osób dorosłych [34, 98] z kolei terapia antracyklinami prowadzi do zwiększenia wrażliwości kardiomiocytów na zmiany w sygnalizacji NRG-1/ErbB [38]. Postulowany mechanizm działania antracyklin, opracowany na podstawie badań na modelach zwierzęcych, opiera się w tym przypadku na zmniejszeniu ilości receptorów ErbB4 przy jednoczesnym braku wpływu na ekspresję receptorów ErbB2 w kardiomiocytach, po zastosowaniu u pacjentów intensywnej, krótkotrwałej terapii antracyklinami. Natomiast w przypadku terapii długotrwałej zaobserwowano wzrost ekspresji receptorów ErbB2 [38, 61]. Istotną rolę w łagodzeniu kardiotoksycznego działania antracyklin może pełnić sama NRG-1, której zwiększony poziom działa hamująco na indukowane przez antracykliny uszkodzenie miofibrili oraz zapobiega degradacji troponiny, co zostało udowodnione w badaniach *in vitro* [98].



RYCINA 1. Schemat budowy antracyklin. R1 to proton, grupa hydroksylowa lub metoksyłowa. R2 stanowi grupę karbonyłową, jednak jest to również dogodne miejsce cząsteczki do tworzenia koniugatów z innymi cząsteczkami (np. walrubicyna). R3 łańcuch boczny zakończony jest protonem lub grupą hydroksylową. R4 stanowi grupa hydroksylowa i w jednym przypadku – amrubicynie – grupa aminowa. R5 to różnie zmodyfikowany aminosacharyd

FIGURE 1. Structure of anthracyclines. R1 is a proton, hydroxy or methoxy group. R2 is carbonyl moiety, however it is also suitable to design conjugates with other molecules. R3 – side chain is substituted with proton or hydroxy moiety. R5 is variety modified aminosaccharide

STRUKTURA ANTYBIOTYKÓW ANTRACYKLINOWYCH

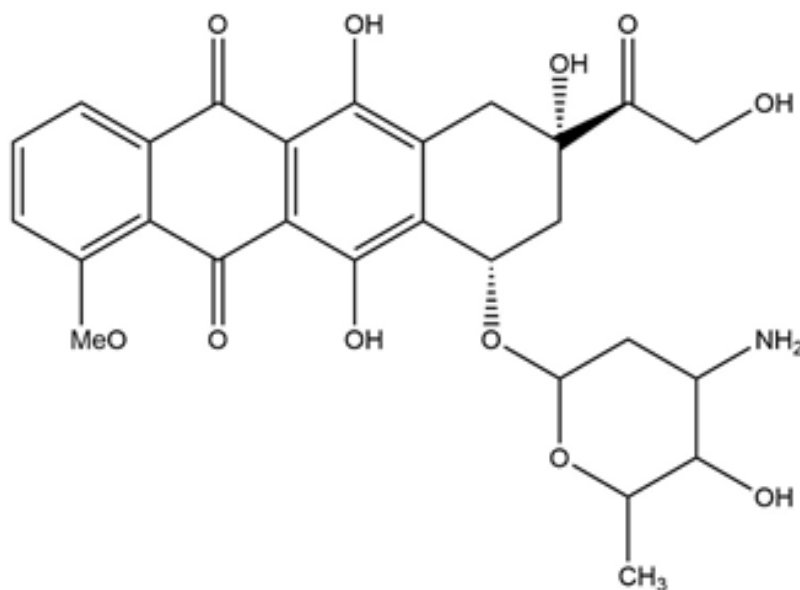
Antybiotyki antracyklinowe są pochodnymi antrachinonu. W pozycji 1 szkieletu węglowego znajduje się grupa cukrowa, połączona z nasyconym pierścieniem A wiązaniem α -glikozydowym. Grupa ta nadaje związkowi charakter zasadowy i decyduje o jego farmakokinetyce (**Ryc. 1**).

PRZEGLĄD ANTYBIOTYKÓW ANTRACYKLINOWYCH

Doksorubicyna

Doksorubicyna jest jednym z głównych przedstawicieli antybiotyków antracyklinowych. W strukturze jej pierścienia w pozycji 3. przyłączone zostało ugrupowanie hydroksymetylokarbonylowe, zaś w pozycji 10. znajduje się grupa metoksylowa (**Ryc. 2**).

Doksorubicyna wykorzystywana jest w terapii nowotworów żołądka, tarczycy, płuc, mięsaków tkanek miękkich oraz kości, chłoniaków, w tym chłoniaka Hodgkina oraz szpiczaków (**Tab. 1**). Ponadto znalazła zastosowanie w leczeniu nowotworów endometrium, jajnika oraz jako lek pierwszego rzutu w leczeniu raka piersi [76].



RYCINA 2. Doksorubicyna

FIGURE 2. Doxorubicin

TABELA 1. Przykładowe schematy chemioterapii zawierające doksorubicynę. Schematy AC stosowane są w terapii HER-ujemnego raka piersi, a ABVD i BEACOPP w leczeniu chłoniaka Hodgkina. BLEO – bleomycyna, CTX – cyklofosfamid, DTIC – dekarbazyna, DXL – docetaxel, ETOP – etopozyd, G-SCF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, PCZ – procarbazyne, PDN – prednizon, PXL – paklitaxel, VBL – winblastyna, VCR – winkrystyna [Na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej]

TABLE 1. Example chemotherapy regimens containing doxorubicin. AC regimens are used in the therapy of HER-negative breast cancer, while ABVD and BEACOPP in the treatment of Hodgkin lymphoma. BLEO – bleomycin, CTX – cyclophosphamide, DTIC – dacarbazine, DXL – docetaxel, ETOP – etoposide, G-SCF Granulocyte colony-stimulating factor, PCZ – procarbazine, PDN – prednisone, PXL – paclitaxel, VBL – vinblastine, VCR – vincristine [based on indications of Polish Society of Clinical Oncology]

| Schemat | DOX w terapii skojarzonej z: |
|---------|---------------------------------|
| AC | CTX |
| AC-P* | CTX, PXL |
| AC-T* | CTX, DXL |
| ABVD | VBL, DTIC, BLEO |
| BEACOPP | BLEO, ETOP, VCR PDN, PCZ, G-CSF |

Okres półtrwania doksorubicyny w fazie eliminacji wynosi około 30 godzin. Lek wiąże się z białkami na poziomie 50-85%. Nie przekracza również bariery krew-mózg, co czyni go nieskutecznym w terapii nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. Doksorubicyna wydalana jest głównie z żółcią, w mniejszym stopniu eliminowana jest z moczem [89].

Efekt kardiotoxyczny doksorubicyny ujawnia się po około 2-3 dniach od przyjęcia wysokiej dawki leku. Może się ujawniać jako typ ostry lub przewlekły. W przeciwieństwie do typu ostrego, typ przewlekły kardiotoxyczności jest niemożliwy do wyleczenia. W badaniach udowodniono, że dawki doksorubicyny powyżej 400 mg/m² są skorelowane z 5 % zwiększeniem prawdopodobieństwa wystąpienia niewydolności serca [83]. Doksorubicyna metabolizowana jest głównie za pomocą NADPH-zależnych cytoplazmatycznych enzymów aldo-keto-reduktaz i reduktaz karbonylowych obecnych w komórkach, w szczególności w komórkach nerek, wątroby oraz krwinkach czerwonych. Powstający metabolit doksorubicynol również jest kardiotoxyczny. NADPH-zależna reduktaza cytochromowa pośredniczy w tworzeniu nierozpuszczalnych w wodzie aglikonów – doksorubicynonu oraz 7-deoksydoksorubicynonu [89].

Daunorubicyna

Daunorubicyna to jedna z najwcześniej wyizolowanych antracyklin pochodząca z bakterii *Streptomyces peucetius*. Jest strukturalnym analogiem doksoru-

bicyny w którym w łańcuchu bocznym – grupa alkoholowa doksorubicyny zastąpiona jest atomem wodoru.

Substancja znajduje zastosowanie w ostrych białaczkach nieлимfocytowych, w tym w ostrych białaczkach szpikowych, promielocytowych i erytrocytarnych u dorosłych i ostrej białaczce limfocytowej zarówno u dzieci, jak i u dorosłych [100]. Stosowana jest w połączeniu z innymi lekami cytotoksycznymi – cytarabiną oraz połączeniem winkrystyny i prednizolonu. Jest metabolizowana w wątrobie. 25% dawki jest wydalane w postaci aktywnej z moczem, a około 40% z żółcią [6].

Daunorubicyna może powodować zastoinową niewydolnością serca, zapaleniem mięśnia sercowego lub zapaleniem osierdza. U dorosłych zwykle. działanie kardiotoksyczne występuje po kumulacyjnej dawce przekraczającej 400- 550 mg/m², chociaż może również wystąpić przy dawkach, tak niskich jak 200 mg/m². Metaanaliza przeprowadzona w 2016 roku wskazuje, że u młodych pacjentów chorujących na ostrą białaczkę szpikową wyższe dawki daunorubicyny mogą zwiększyć wskaźnik całkowitej remisji i poprawić długoterminowe wyniki. Zwraca jednak uwagę na potrzebę prowadzenia dalszych badań w celu określenia grupy osób mogących osiągnąć korzyści z takiej terapii [90].

Idarubicyna

Idarubicyna jest syntetycznym analogiem daunorubicyny, w której nie występuje grupa metoksylova w pozycji 4 [33]. Może być podawana w postaci wlewov dożylnych, lub stosowana doustnie, co wyróżnia ją na tle innych lekw tej grupy chemicznej [13]. Kapsułki Zavedos jako postać doustna zostały wprowadzone do leczenia dawkach 5, 10 i 25mg. Po podaniu doustnym idarubicyna jest szybko wchłaniana i możliwa do wykrycia w osoczu w ciągu 30 minut. Maksymalne stężenie osiągnane jest po 1-9 godzinach. W porównaniu do daunorubicyny, cechuje ją wyższa lipofilowość i lepsza absorbcja przez błonę śluzową przewodu pokarmowego oraz do komórek guza [13]. Posiada też wyższą aktywność i biodostępność od daunorubicyny, jednocześnie wykazując słabsze działanie kardiotoksyczne [33]. Stosowana jest głównie w leczeniu ostrej białaczki szpikowej [2], często w kombinacji z cytarabiną. Wykazuje też aktywność w leczeniu innych rodzajów ostrych białaczek, zaawansowanego raka piersi, szpiczaka mnogiego i chłoniaków nieziarnicznych [43]. Mechanizm działania idarubicyny jest analogiczny przedstawionych wyżej antracyklin [33].

Idarubicyna posiada wysoką objętość dystrybucji (1214 do 1889 L/m²). Po podaniu doustnym ulega efektowi pierwszego przejścia w wątrobie, metabolizując do idarubicynolu poprzez redukcję grupy ketonowej przy C13. Metabolit wykazuje podobną aktywność do idarubicyny zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. Przypuszcza się, że wyższa skuteczność kliniczna idarubicyny podawanej doustnie w porównaniu do postaci dożylnnej w zaawansowanym raku piersi jest związana z większą ekspozycją organizmu na idarubicynol. Okres półtrwania ida-

rubicyny po podaniu doustnym wynosi od 5 do 24 godzin, dla idarubicynolu od 13 do 60 godzin. Oba związki w dużym stopniu wiążą się z białkami. Wydalane są głównie z żółcią [13].

Epirubicyna

Epirubicyna jest epimerem doksorubicyny; różnica w strukturze dotyczy położenia przestrzennego grupy hydroksylowej w pozycji 4' aminosacharydu. Okres półtrwania związku wynosi około 32h. Jego klirens osoczowy jest od 50-100% wyższy niż ten w przypadku doksorubicyny. Ponadto epirubicyna jest związkiem o wyższej lipofilowości. Po podaniu dożylnym około 20% dawki wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej lub sprzężonej z kwasem glukuronowym. Główną drogą jej eliminacji jest eliminacja z żółcią – po 3 dniach od podania wydalane jest około 40% dawki. 50% dawki epirubicyny eliminowane jest w ciągu 4 dni, a w przypadku doksorubicyny okres ten wynosi 7 dni [77].

Lek wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa i w znacząco wyższych dawkach wywołuje kardiotoksyczność w stosunku do doksorubicyny [48].

Epirubicyna metabolizowana jest głównie za pomocą UGT2B7 do glukuronowych pochodnych, które są nietoksyczne i łatwo wydalane [25]. Ta ścieżka metabolizmu jest na ogół niespotykana u antracyklin i postuluje się, że stanowi ona o mniejszej kardiotoksyczności tego leku [55]. Innymi produktami przemian epirubicyny są aglikony oraz epirubicynol. Tak samo, jak w przypadku innych antracyklin, epirubicynol powstaje w wyniku redukcji ugrupowania ketonowego przy udziale cytozolowych reduktaz. Stężenie epirubicynolu w porównaniu ze związkiem macierzystym jest niższe, niższa jest również jego aktywność cytotoksyczna [77].

Epirubicyna znalazła zastosowanie w leczeniu raka przełyku, przewodu pokarmowego, płuc oraz nowotworów związanych z układem rozrodczym, takich jak nowotwory prostaty, endometrium czy jajnika. Lek wykorzystywany jest także w terapii nowotworu piersi [27].

Amrubicyna

Amrubicyna, (SM-5887), to całkowicie syntetyczna antracyklina, w strukturze której w pozycji 9 zamiast grupy hydroksylowej, występuje grupa aminowa, co poskutkowało zmianą aktywności. W aktywności przeciwnowotworowej dużą rolę przypisuje się aktywnemu metabolitowi – amrubicynolowi, który wykazuje silniejszy efekt hamujący wzrost komórek nowotworowych niż związek macierzysty. W zależności od badań, podaje się, że w warunkach *in vitro* amrubicynol może działać od 5 do 54 razy [103], a nawet 200 razy silniej niż amrubicyna [54]. Jest to cecha wyróżniająca amrubicynę na tle innych antracyklin, które posiadają mniej aktywne metabolity. Najczęstszym działaniem niepożądanym wywoływanym przez amrubicynol jest toksyczność hematologiczna. Kardiotoksyczność jest rzadziej obserwowana [50].

Działanie hamujące wzrost komórek związane jest głównie z inhibicją topoizomerazy II, z którą tworzy stabilniejszy kompleks lek-DNA-enzym niż dokсорubicyna. Jednocześnie, SM-5887 posiada mniejszą zdolność interkalacji DNA, co może przyczyniać się do zaledwie 20% dystrybucji leku i jego metabolitu do jąder komórek linii P388. W porównaniu do dokсорubicyny, dystrybucja wynosiła 80% [29].

Amrubicyna wykazuje wysoki klirens osoczowy i dużo mniejszą objętość dystrybucji niż dokсорubicyna. Jest to prawdopodobnie wynikiem słabego wiązania się z tkankami i może być przyczyną mniejszej kardiotoxyczności stwierdzonej w badaniach przedklinicznych. Podczas badań zaobserwowano także wypadanie włosów w mniejszym stopniu i łagodniejsze uszkodzenia tkanek. SM-5887 wydalana jest w 78% z kałem, wydalanie z moczem jest minimalne [46].

Amrubicyna jest obecnie zarejestrowana tylko w Japonii i stosuje się ją w terapii drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuc [70].

Walrubicyna

Walrubicyna (AD-32) różni się od dokсорubicyny N-trifluoroacetylacją i dodatkiem 14-walerianianowej pochodnej do pierścienia A. Zaliczana jest to antracyklin II generacji [39]. Została wprowadzona do leczenia w 1999 roku i wchodzi w skład leku Valstar, który jest podawany dopęcherzowo. Jego wskazaniem rejestracyjnym jest rak pęcherza moczowego oporny na terapię bakteriami *Bacillus Calmette-Guerin* [1]. Walrubicyna ma około 24-krotnie większą lipofilowość od dokсорubicyny. AD-32 jest metabolizowana głównie do dwóch metabolitów: N-trifluoroacetyladriamycyny i N-trifluoroacetyladriamycinolu poprzez usunięcie grupy walerianianowej [68]. Walrubicyna cechuje się brakiem toksyczności kontaktowej i kardiotoxyczności. [85]. Ze względu na wysoką hydrofobowość, AD-32 jest obiecującym kandydatem do wykorzystania jako środek chemioterapeutyczny w połączeniu z nanocząsteczkami rHDL jako nośnikami dostarczającymi. Mogłoby to zmniejszyć toksyczność i zwiększyć stabilność kompleksu w porównaniu do wolnej frakcji walrubicyny [84].

Aklarubicyna

Aklarubicyna reprezentuje grupę antracyklin zwaną akłacynomycynami, stąd znana jest również pod nazwą akłacynomycyna A. Aglikon akłarubicyny stanowi układ akławinonu, natomiast część cukrowa posiada charakterystyczną budowę, która odróżnia ten związek od pozostałych antracyklin. Łańcuch glikonowy składa się bowiem z trzech reszt cukrowych: L-rodozaminy, 2-deoksyfukozy oraz cinerulozy A [63, 74]. Akłarubicyna różni się od antracyklin I generacji, takich jak dokсорubicyna, również odmiennym stopniem metylacji aminocukru, co wpływa na ładunek cząsteczki i jej lipofilowość. Substancja ta wykazuje także częściowo odmienny mechanizm działania, będąc zarówno inhibitorem topoizomerazy II, jak i topoizomerazy I. Ponadto badania wykazały, że akłarubicyna nie wywołuje

pęknięć podwójnej helisy DNA oraz indukuje produkcję ROS w znacznie mniejszym stopniu niż dokсорubicyna i daunorubicyna, ze względu na brak zdolności do tworzenia kompleksów z żelazem [23, 51].

W porównaniu z antracyklinami I generacji, akklarubicyna wywołuje nieznacznie łagodniejsze działania niepożądane, w tym słabszą kardiotoxycyżność, a także charakteryzuje się mniejszą zdolnością do wywołania lekooporności, jednakże jej możliwości zastosowania nie są tak szerokie, jak w przypadku DOX czy DNR [23, 63]. W badaniach klinicznych akklarubicyna stosowana była przede wszystkim w terapii ostrych białaczek limfatycznych i szpikowych oraz w zespołach mielodysplastycznych, w połączeniu z cytarabiną i G-CSF (tzw. terapia CAG). Udowodniono wysoką skuteczność i bezpieczeństwo tej terapii, w porównaniu do alternatywnych metod leczenia [101], jednakże aktualne wytyczne nie uwzględniają akklarubicyny w standardowych schematach terapii [28, 42]. Wykazano również wyższą skuteczność terapii CAG w połączeniu z decytabiną, w porównaniu z CAG [58, 105]. Postulowano również możliwość zastosowania akklarubicyny jako leku drugiego rzutu w terapii raka jajnika, a także w leczeniu chłoniaka Hodgkina, jednak dowody na skuteczność akklarubicyny w tych wskazaniach są niewystarczające [11, 80].

Annamycyna

Annamycyna jest silnie lipofilowym analogiem dokсорubicyny należącej do grupy antracyklin. Modyfikacja struktury polega na wbudowaniu atomu jodu do części cukrowej [102].

Annamycyna w porównaniu do dokсорubicyny osiąga stosunkowo wysoki poziom akumulacji komórkowej, szczególnie w liniach komórkowych opornych na wiele leków i wywołuje u nich znaczące uszkodzenia DNA. Wskazuje się na jej wysoki potencjał w leczeniu nawrotowej/opornej ostrej białaczki limfoblastycznej. Znacznie zwiększone stężenie annamycyny w płucach, w porównaniu do dokсорubicyny, prowadzi do wysokiej skuteczności leku *in vivo* w modelach guzów zlokalizowanych w płucach [108]. Nie stwierdza się kardiotoxycyżności nawet przy dawkach 2200 mg/m² [86].

Karminomycyna

Karminomycyna, czyli 4-demetyldaunorubicyna należy do antracyklin naturalnych. Jest produkowana przez bakterie *Actinomadura carminata*. Wykazuje znacznie silniejsze działanie niż daunorubicyna czy dokсорubicyna. Jest skuteczna w leczeniu raka piersi z przerzutami, mięsaków tkanek miękkich, ostrych białaczek limfoblastycznych lub mieloblastycznych. Wykazano, że stopień kardiotoxycyżności, toksycyżności żołądkowo-jelitowej, a także łysienia karminomycyny jest mniejszy niż w przypadku dokсорubicyny [21].

Pirarubicyna

Pirarubicyna (THP) jest tetrahydropiranylową pochodną powstałą po 4'-glikozydacji doksorubicyny. Została wynaleziona i opisana przez japońskich naukowców w 1979 roku [97]. Dzięki zwiększonej hydrofobowości substancja ta jest ponad 10-krotnie szybciej wychwytywana przez komórki niż doksorubicyna, co potwierdzono w badaniach *in vitro* na liniach mysich komórek nowotworowych np. białaczki limfocytowej. Dzięki temu, cechuje się 7-10 razy wyższą cytotoxycznością [52, 53]. W badaniach *in vivo* na chomikach [62,96] oraz w badaniu klinicznym – podczas terapii ostrej białaczki limfoblastycznej wieku dziecięcego [44], wykazano niższą kardiotoxyczność niż dla doksorubicyny i daunorubicyny. Jednak pomimo wyższej skuteczności terapeutycznej i niższej kardiotoxyczności, pirarubicyna powoduje poważne efekty niepożądane, m.in. mielosupresję, trombocytopenię i leukopenię [62], które limitują dawkę, bądź niejednokrotnie prowadzą do przerwania terapii [63].

Najnowsze doniesienia dotyczące pirarubicyny odnoszą się do badań *in vitro* nad aktywnością koniugatów kopolimeru pirarubicyny z N-(2-hydroksypropylo) metakryloamidem (HPMA) w sferoidach komórek raka okrężnicy. Wykazano, że kopolimer HPMA pirarubicyny, miał porównywalną cytotoxyczność do wolnej pirarubicyny wobec komórek nowotworowych w postaci sferoidalnej przy 7-krotnie niższej cytotoxyczności wobec komórek hodowanych w płaszczyźnie dwuwymiarowej. Jest to spowodowane 12-krotnie szybszym przenikaniem polimeru THP niż wolnej pirarubicyny przez warstwę komórek jednowarstwowych przy niższym wychwycie dokomórkowym tego polimeru [65].

Przeprowadzono również randomizowane badanie kliniczne zastosowaniem pirarubicyny w dopęcherzowej terapii u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o średnim i niskim ryzyku [66]. W badanej grupie pacjentów podawano dodatkowe wkroplenie 30 mg pirarubicyny co tydzień przez 8 tygodni i porównano z grupą pacjentów, którym podano THP dopęcherzowo bezpośrednio pooperacyjnie. Badanie to dało obiecujące wyniki – wykazano, że dodatkowe podanie pirarubicyny istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko nawrotu guza bez powodowania ciężkich działań niepożądanych. Ponadto, przeprowadzono kontrolowane nierandomizowane badanie kliniczne, w którym potwierdzono skuteczność pirarubicyny w nowym schemacie termochemioterapii nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego o średnim i wysokim stopniu ryzyka [107].

Sabarubicyna

Sabarubicyna (MEN 10755) stanowi disacharydową pochodną doksorubicyny, która została pozbawiona grupy metoksylowej przy czwartym węglu w aglikonie. Obecnie związek ten znajduje się w II fazie badań klinicznych [59]. Pojedyncze badania kliniczne wskazały na jej skuteczność w leczeniu raka drobnokomórk-

kowego płuc [9], jajników [14] oraz postępującym i opornym na hormony raku prostaty [32]. W porównaniu z doksorubicyną i epirubicyną sabarubicyna wykazuje dwukrotnie krótszy końcowy okres półtrwania, znacznie mniejszy całkowity klirens osoczowy oraz znacznie mniejszą objętość dystrybucji [12]. Brak grupy metoksylowej przy czwartym atomie węgla, jak i disacharydowa budowa sprawiają, że związek w mniejszym stopniu zostaje przekształcony do toksycznego, alkoholowego metabolitu [64]. Sabarubicyna w porównaniu z doksorubicyną silniej tworzy stabilniejsze kompleksy z topoizomerazą II, a ponadto w odróżnieniu od DOX prowadzi do fosforylacji przeciwapoptotycznego białka Bcl-2, co warunkuje jej silniejsze właściwości przeciwnowotworowe [3, 72]. Antracyklina wykazuje mniejszą kardiotoxycyzość, a także efektywniejsze działanie przeciwnowotworowe *in vivo* w porównaniu z doksorubicyną [19, 72].

Zorubicyna

Zorubicyna stanowi półsyntetyczny analog doksorubicyny o obniżonej kardiotoxycyzości [88]. W przemyśle farmaceutycznym występuje w preparacie jednoskładnikowym Rubidazone®, stosowanym w ostrej białaczce limfoblastycznej i mieloblastycznej u dorosłych, jak i u dzieci [47, 75]. Cechą odróżniającą zorubicynę od pozostałych antracyklin jest jej zmniejszona stabilność w temperaturze pokojowej, przez co niezbędne jest natychmiastowe podanie wlewu po przygotowaniu [104]. Niestety, pomimo obniżonej kardiotoxycyzości w porównaniu z innymi antracyklinami, wciąż stanowi ona jeden z najistotniejszych efektów niepożądanych [75].

Antracenediony

Grupą rodzimą do antracyklin są antracenediony. Interesującymi przedstawicielami tej grupy są piksantron (aza-antracenedion) oraz mitoksantron. Związki te różnią się mechanizmem działania. Oba stanowią inhibitory topoizomerazy II α , jednak głównym mechanizmem działania piksantronu jest interkalacja z DNA [30, 79]. Piksantron został warunkowo zatwierdzony w monoterapii wielokrotnie nawracającego lub opornego, agresywnego NHL (ang. *non-Hodgkin's lymphoma*) komórek B [71], zaś mitoksantron w terapii różnych typów nowotworów, w tym raka prostaty, piersi, NHL, czy ostrej białaczki szpikowej [30, 87]. Dodatkowo piksantron nie posiada miejsca wiązania z żelazem, co uniemożliwia tworzenie toksycznych kompleksów lek-metal, za czym idzie ograniczone uwalnianie RFT i zmniejszenie kardiotoxycyzości związku [7, 95]. Mitoksantron z kolei wyróżniają silne właściwości immunosupresyjne, powoduje śmierć i lizę limfocytów T i B, obniżenie zdolności migracyjnej monocytów oraz redukcję cytokin prozapalnych (INF-y, TNF-alfa i IL-2) [22].

PODSUMOWANIE

Pomimo prężnie rozwijających się innych form leczenia chorób nowotworowych, antracykliny nadal odgrywają ważną rolę w terapii onkologicznej. Ogólny mechanizm działania tej grupy leków został już całkiem dobrze poznany, chociaż dla każdego przedstawiciela główny czynnik cytotoksyczny może być trochę inny. O ile antracykliny mają potwierdzoną skuteczność w hamowaniu rozwoju komórek nowotworowych, to od lat czynnikiem limitującym ich stosowanie jest kardiotoksyczność. Poszukuje się różnych pochodnych, które cechowałyby się mniejszymi działaniami niepożądanymi, lepszą skutecznością, jak i optymalną farmakokinetyką. Daunorubicyna, jeden z pierwszych przedstawicieli, ma ograniczone zastosowanie ze względu na silne działanie kardiotoksyczne. Szersze wykorzystanie kliniczne znajdują doksorubicyna i jej analogi – idarubicyna czy epirubicyna, o wyższym profilu bezpieczeństwa. Trwają badania nad takimi antracyklinami jak aklarubicyna, annamcyna czy sabarubicyna, które charakteryzują się zwiększonym wpływem przeciwnowotworowym przy zmniejszonej toksyczności. Amrubicyna to interesująca antracyklina ze względu na bardzo silną cytotoksyczność jej aktywnego metabolitu – amrubicynolu. Należy przyznać, że zostały dokonane znaczące postępy w udoskonalaniu profilu aktywności i bezpieczeństwa tej grupy leków, niemniej wciąż dla pełnego sukcesu kluczowe jest znaczne ograniczenie ich kardiotoksyczności i zwiększenie skuteczności, szczególnie wobec opornych komórek nowotworowych.

PODZIĘKOWANIA

Finansowanie: praca została sfinansowana z projektu nr 2017/25/N/NZ7/01382 ufundowanego przez Narodowe Centrum Nauki.

LITERATURA

- [1] First Generic Drug Approvals | FDA <https://www.fda.gov/drugs/first-generic-drug-approvals/2019-first-generic-drug-approvals> (dostęp: 29.09.2021)
- [2] ADIGE S, LAPIDUS RG, CARTER-COOPER BA, DUFFY A, PATZKE C, LAW JY, BAER MR, AMBULOS NP, ZOU Y, BENTZEN SM, EMADI A. Equipotent doses of daunorubicin and idarubicin for AML: a meta-analysis of clinical trials versus in vitro estimation. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019; **83**: 1105–1112.
- [3] ARCAMONE F, ANIMATI F, BERETTONI M, BIGIONI M, CAPRANICO G, CASAZZA AM, CASERINI C, CIPOLLONE A, DE CESARE M, FRANCIOTTI M, LOMBARDI P, MADAMI A,

- MANZINI S, MONTEAGUDO E, POLIZZI D, I WSP. Doxorubicin disaccharide analogue: Apoptosis-related improvement of efficacy in vivo. *J Natl Cancer Inst* 1997; **89**: 1217–1223.
- [4] ARMENIAN S, BHATIA S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. *Am Soc Clin Oncol Educ B* 2018; 3–12.
- [5] AVILA MS, AYUB-FERREIRA SM, DE BARROS WANDERLEY MR, DAS DORES CRUZ F, GONÇALVES BRANDÃO SM, RIGAUD VOC, HIGUCHI-DOS-SANTOS MH, HAJJAR LA, KALIL FILHO R, HOFF PM, SAHADE M, FERRARI MSM, DE PAULA COSTA RL, MANO MS, BITTENCOURT VIANA CRUZ CB, I WSP. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2018; **71**: 2281–2290.
- [6] BACHUR N.R. Anthracycline antibiotic pharmacology and metabolism. *Cancer Treat Rep* 1979; **63**: 817–820.
- [7] BEEHARRY N, DI RORA AGL, SMITH MR, YEN TJ. Pixantrone induces cell death through mitotic perturbations and subsequent aberrant cell divisions. *Cancer Biol Ther* 2015; **16**: 1397–1406.
- [8] BHATIA S. Genetics of Anthracycline Cardiomyopathy in Cancer Survivors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncology* 2020; **2**: 539–552.
- [9] BIGIONI M, BENZO A, IRRISSUTO C, LOPEZ G, CURATELLA B, MAGGI CA, MANZINI S, CREA A, CAROLI S, CUBADDA F, BINASCHI M. Antitumour effect of combination treatment with Sabarubicin (MEN 10755) and cis-platin (DDP) in human lung tumour xenograft. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; **62**: 621–629.
- [10] BINASCHI M, CAPRANICO G, DAL BO L, ZUNINO F. Relationship between lethal effects and topoisomerase II-mediated double-stranded DNA breaks produced by anthracyclines with different sequence specificity. *Mol Pharmacol* 1997; **51**: 1053–1059.
- [11] DU BOIS A, LÜCK HJ, PFISTERER J, MEIER W, BAUKNECHT T. [Anthracyclines in therapy of ovarian carcinoma: a systematic review of primary and 2nd-line therapy after platinum]. *Zentralbl Gynakol* 2000; **122(5)**: 255–267.
- [12] BOS AME, DE VRIES EGE, DOMBERNOVSKY P, AAMDAL S, UGES DRA, SCHRIJVERS D, WANDERS J, ROELVINK MWJ, HANAUSKE AR, BORTINI S, CAPRIATI A, CREA AEG, VERMORKEN JB Pharmacokinetics of MEN-10755, a novel anthracycline disaccharide analogue, in two phase I studies in adults with advanced solid tumours. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; **48**: 361–369.
- [13] BUCKLEY MM, LAMB HM. Oral idarubicin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of haematological malignancies and advanced breast cancer. *Drugs and Aging* 1997; **11**: 61–86.
- [14] CAPONIGRO F, WILLEMSE P, SORIO R, FLOQUET A, VAN BELLE S, DEMOL J, TAMBARO R, COMANDINI A, CAPRIATI A, ADANK S, WANDERS J. A phase II study of sabarubicin (MEN-10755) as second line therapy in patients with locally advanced or metastatic platinum/taxane resistant ovarian cancer. *Invest New Drugs* 2005; **23**: 85–89.
- [15] CARDINALE D, SANDRI MT, MARTINONI A, BORGHINI E, CIVELLI M, LAMANTIA G, CIGNIERI S, MARTINELLI G, FIORENTINI C, CIPOLLA CM. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 2002; **13**: 710–715.
- [16] CARDINALE D, COLOMBO A, BACCHIANI G, TEDESCHI I, MERONI CA, VEGLIA F, CIVELLI M, LAMANTIA G, COLOMBO N, CURIGLIANO G, FIORENTINI C, CIPOLLA CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015; **131**: 1981–1988.
- [17] CHAIREZ JB, HERRERA JE, WARING MJ. Preferential Binding of Daunomycin to 5'TACG and 5'TAGC Sequences Revealed by Footprinting Titration Experiments. *Biochemistry* 1990; **29**: 6145–6153.
- [18] CHANG W, FENG Y, KUO YH, CHEN W, WU H, HUANG C, WANG W, LIAO C, CHEN Z. The impact of a multidisciplinary cardio-oncology programme on cardiovascular outcomes in Taiwan. *ESC Hear Fail* 2020; **7**: 2135–2139.

- [19] CIRILLO R, SACCO G, VENTURELLA S, BRIGHTWELL J, GIACHETTI A, MANZINI S. Comparison of doxorubicin- and MEN 10755-induced long-term progressive cardiotoxicity in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; **35**: 100–108.
- [20] DAL BEN D, PALUMBO M, ZAGOTTO G, CAPRANICO G, MORO S. DNA Topoisomerase II Structures and Anthracycline Activity: Insights into Ternary Complex Formation. *Curr Pharm Des* 2007; **13**: 2766–2780.
- [21] DANTCHEV D, ANJO A, BOURUT C, REYNES M, MATHE G. Comparative experimental and evaluation of cardiotoxicity and skin toxicity of twelve anthracycline analogs and one anthracenedione. *Gann monograph on cancer research* 1989; **36**:109-115.
- [22] DARGAHI N, KATSARA M, TSELIOS T, ANDROUTSOU ME, DE COURTEN M, MATSOUKAS J, APOSTOLOPOULOS V. Multiple sclerosis: Immunopathology and treatment update. *Brain Sci* 2017; **7(7)**: 78.
- [23] DARTSCH DC, SCHAEFER A, BOLDT S, KOLCH W, MARQUARDT H. Comparison of anthracycline-induced death of human leukemia cells: Programmed cell death versus necrosis. *Apoptosis* 2002; **7**: 537–548.
- [24] DAVIES A, KELVIN J, DOROSHOW OT JH. Redox Cycling of Anthracyclines by Cardiac Mitochondria. *J Biol Chem* 1986; **261**: 3060–3067.
- [25] DELLINGER RW, MATUNDAN HH, AHMED AS, DUONG PH, MEYSKENS FL. Anti-Cancer Drugs Elicit Re-Expression of UDP-Glucuronosyltransferases in Melanoma Cells. *PLoS One* 2012; **7**: e47696;
- [26] DENG S, YAN T, JENDRNY C, NEMECEK A, VINCETIC M, GÖDTEL-ARMBRUST U, WOJNOWSKI L. Dexrazoxane may prevent doxorubicin-induced DNA damage via depleting both Topoisomerase II isoforms. *BMC Cancer* 2014; **14**: 1–11.
- [27] EDWARDSON D, NARENDRULA R, CHEWCHUK S, MISPEL-BEYER K, MAPLETOFT J, PARISENTI A. Role of Drug Metabolism in the Cytotoxicity and Clinical Efficacy of Anthracyclines. *Curr Drug Metab* 2015; **16**: 412–426.
- [28] EICHHORST B, ROBAK T, MONTSERRAT E, GHIA P, NIEMANN CU, KATER AP, GREGOR M, CYMBALISTA F, BUSKE C, HILLMEN P, HALLEK M, MEY U. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; **32**: 23–33.
- [29] ETTINGER DS. Amrubicin for the treatment of small cell lung cancer: Does effectiveness cross the Pacific? *J Thorac Oncol* 2007; **2**: 160–165.
- [30] EVISON BJ, SLEEBES BE, WATSON KG, PHILLIPS DR, CUTTS SM. Mitoxantrone, More than Just Another Topoisomerase II Poison. *Med Res Rev*, 2016; **36**: 248–299.
- [31] EWER MS, EWER SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015; **12**: 547–558.
- [32] FIEDLER W, TCHEN N, BLOCH J, FARGEOT P, SORIO R, VERMORKEN JB, COLLETTE L, LACOMBE D, TWELVES C. A study from the EORTC new drug development group: Open label phase II study of sabarubicin (MEN-10755) in patients with progressive hormone refractory prostate cancer. *Eur J Cancer* 2006; **42**: 200–204.
- [33] FIELDS SM, KOELLER JM. Idarubicin: A second-generation anthracycline. *DICP Ann Pharmacoth*, 1991; **25**: 505–517.
- [34] FUKAZAWA R, MILLER TA, KURAMOCHI Y. FRANTZ S, KIM YD, MARCHIONNI MA, KELLY RA, SAWYER DB. Neuregulin-1 protects ventricular myocytes from anthracycline-induced apoptosis via erbB4-dependent activation of PI3-kinase/Akt. *J Mol Cell Cardiol* 2003; **35**: 1473–1479.
- [35] GETZ KD, SUNG L, ALONZO TA, LEGER KJ, GERBING RB, POLLARD JA, COOPER T, KOLB EA, GAMIS AS, KY B, APLENC R. Effect of dexrazoxane on left ventricular systolic function and treatment outcomes in patients with acute myeloid leukemia: A report from the Children’s oncology group. *J Clin Oncol* 2020; **38**: 2398–2406.

- [36] GUANO F, POURQUIER P, TINELLI S, BINASCHI M, BIGIONI M, ANIMATI F, MANZINI S, ZUNINO F, KOHLHAGEN G, POMMIER Y, CAPRANICO G. Topoisomerase poisoning activity of novel disaccharide anthracyclines. *Mol Pharmacol* 1999; **56**: 77–84.
- [37] GUPTA V, KUMAR SINGH S, AGRAWAL V, BALI SINGH T. Role of ACE inhibitors in anthracycline-induced cardiotoxicity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Blood Cancer* 2018; **65(11)**: e27308.
- [38] HAHN VS, LENIHAN DJ, KY B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: Basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J Am Heart Assoc*, 2014; **3(2)**: e000665.
- [39] HAJIAN R, HOSSAINI P, MEHRAYIN Z, WOI PM, SHAMS N. DNA-binding studies of valrubicin as a chemotherapy drug using spectroscopy and electrochemical techniques. *J Pharm Anal* [Internet]. 2017;7(3):176–80.
- [40] HARRIS L, BATIST G, BELT R, ROVIRA D, NAVARI R, AZARNIA N, WELLES L, WINER E, GARRETT T, BLAYNEY D, ELIAS L, MORTIMER J, NEEDLES B, WEBB T, ATIBA J, I WSP. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2002; **94**: 25–36.
- [41] HENRIKSEN PA. Anthracycline cardiotoxicity: An update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart* 2018; **104**: 971–977.
- [42] HEUSER M, OFRAN Y, BOISSEL N, BRUNET MAURI S, CRADDOCK C, JANSSEN J, WIERZBOWSKA A, BUSKE C. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; **31**: 697–712.
- [43] HOLLINGSHEAD LM, FAULDS D. Idarubicin: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in the Chemotherapy of Cancer. *Drugs* 1991; **42**: 690–719.
- [44] HORI H, KUDOH T, NISHIMURA S, ODA M, YOSHIDA M, HARA J, TAWA A, USAMI I, TANIZAWA A, YUMURA-YAGI K, KATO K, KOBAYASHI R, KOMADA Y, MATSUI K, HORIBE K. Acute and late toxicities of pirarubicin in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from a clinical trial by the Japan Association of Childhood Leukemia Study. *Int J Clin Oncol* 2017; **22**: 387–396.
- [45] ICHIKAWA Y, GHANEFAR M, BAYEVA M, WU R, KHECHADURI A, NAGA PRASAD SV, MUTHARASAN RK, JAIRAJ NAIK T, ARDEHALI H. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest* 2014; **124**: 617–630.
- [46] INOUE K, OGAWA M, HORIKOSHI N, MUKAIYAMA T, ITOH Y, IMAJOH K, OZEKI H, NAGAMINE D, SHINAGAWA K. Phase I and pharmacokinetic study of SM-5887, a new anthracycline derivative. *Invest New Drugs* 1989; **7**: 213–218.
- [47] JACQUILLAT C, WEIL M, GEMON-AUCLERC MF, IZRAEL V, BUSSEL A, BOIRON M, BERNARD J. Clinical study of rubidazole (22 050 R.P.), a new daunorubicin-derived compound, in 170 patients with acute leukemias and other malignancies. *Cancer* 1976; **37**: 653–659.
- [48] KAKLAMANI VG, GRADISHAR WJ. Epirubicin versus doxorubicin: Which is the anthracycline of choice for the treatment of breast cancer? *Clin Breast Cancer* 2003; **4**: 26-33.
- [49] KAYA MG, OZKAN M, GUNEBAKMAZ O, AKKAYA H, KAYA EG, AKPEK M, KALAY N, DIKILITAS M, YARLIOGLUES M, KARACA H, BERK V, ARDIC I, ERGIN A, LAM YY. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: A randomized control study. *Int J Cardiol* 2013; **167**: 2306–2310.
- [50] KIMURA T, KUDOH S, MITSUOKA S, YOSHIMURA N, TANAKA H, ASAI K, KYOH S, TOCHINO Y, UMEKAWA K, HIRATA K. Plasma concentration of amrubicinol in plateau phase in patients treated for 3 days with amrubicin is correlated with hematological toxicities. *Anticancer Drugs* 2009; **20**: 513–518.
- [51] KOCEVA-CHYŁA A, JĘDRZEJCZAK M, SKIERSKI J, KANIA K, JÓŹWIAK Z. Mechanisms of induction of apoptosis by anthraquinone anticancer drugs aclarubicin and mitoxantrone in comparison with doxorubicin: Relation to drug cytotoxicity and caspase-3 activation. *Apoptosis* 2005; **10**: 1497–1514.

- [52] KUNIMOTO S, MIURA K, ZHIXU C, MASUDA T, TAKEUCHI T, UMEZAWA H, UMEZAWA K. Cellular Uptake and Efflux and Cytostatic Activity of 4'-O-Tetrahydropyranyladriamycin in Adriamycin-Sensitive and Resistant Tumor Cell Lines. *J Antibiot (Tokyo)* 1984; **37**: 1697–1702.
- [53] KUNIMOTO S, MIURA K, TAKAHASHI Y, TAKEUCHI T, UMEZAWA H. Rapid uptake by cultured tumor cells and intracellular behavior of 4'-o-tetrahydropyranyladriamycin. *J Antibiot (Tokyo)* 1983; **36**: 312–317.
- [54] KURATA T. Amrubicin for the treatment of advanced lung cancer. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol* 2009; **5**: 171–180.
- [55] LI H, HU B, GUO Z, JIANG X, SU X, ZHANG X. Correlation of UGT2B7 polymorphism with cardiotoxicity in breast cancer patients undergoing epirubicin/cyclophosphamide-docetaxel adjuvant chemotherapy. *Yonsei Med. J* 2019; **60**: 30–37.
- [56] LIPSHULTZ SE, ALVAREZ JA, SCULLY RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2007; **94**: 525–533.
- [57] LIPSHULTZ SE, MILLER TL, SCULLY RE, LIPSITZ SR, RIFAI N, SILVERMAN LB, COLAN SD, NEUBERG DS, DAHLBERG SE, HENKEL JM, ASSELIN BL, ATHALE UH, CLAVELL LA, LAVERDIÈRE C, MICHON B, I WSP. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: Associations with long-term echocardiographic outcomes. *J. Clin. Oncol* 2012; **30**: 1042–1049.
- [58] LIU J, JIA JS, GONG LZ, LU SY, ZHU HH, HUANG XJ, JIANG H. Efficacy and safety of decitabine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin in MDS-EB and AML-MRC. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2018; **39**: 734–738.
- [59] MAZZINI S, SCAGLIONI L, ANIMATI F, MONDELLI R. Interaction between double helix DNA fragments and the new antitumor agent sabarubicin, Men10755. *Bioorganic Med. Chem* 2010; **18**: 1497–1506.
- [60] MCCORMACK K. The cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) is consistent with sequestration of poly(ADP-ribose) by self-assembly and not depletion of topoisomerase 2B. *Ecancer-medicalscience* 2018; **12**: 889.
- [61] MCGOWAN JV, CHUNG R, MAULIK A, PIOTROWSKA I, WALKER JM, YELLON DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc. Drugs Ther* 2017; **31**: 63–75.
- [62] MILLER AA, SALEWSKI E. Prospects for pirarubicin. *Med. Pediatr. Oncol* 1994; **22**: 261–268.
- [63] MINOTTI G, MENNA P, SALVATORELLI E, CAIRO G, GIANNI L. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol. Rev* 2004; **56**: 185–229.
- [64] MINOTTI G, PARLANI M, SALVATORELLI E, MENNA P, CIPOLLONE A, ANIMATI F, MAGGI CA, MANZINI S. Impairment of myocardial contractility by anticancer anthracyclines: Role of secondary alcohol metabolites and evidence of reduced toxicity by a novel disaccharide analogue. *Br. J. Pharmacol* 2001; **134**: 1271–1278.
- [65] NAKAMURA H, KOZIOLOVÁ E, CHYTIŁ P, ETRYCH T, HARATAKE M, MAEDA H. Superior Penetration and Cytotoxicity of HPMA Copolymer Conjugates of Pirarubicin in Tumor Cell Spheroid. *Mol. Pharm* 2019; **16**: 3452–3459.
- [66] NAYA Y, MIKAMI K, TAKAHA N, INOUE Y, FUJIHARA A, KANAZAWA M, NAKANISHI H, MIYASHITA H, UKIMURA O. Randomized study of intravesical pirarubicin chemotherapy with low and intermediate-risk nonmuscle-invasive bladder cancer in Japan: Comparison of a single immediate postoperative intravesical instillation with short-term adjuvant intravesical instillation. *Med (United States)* 2018; **97**: e12740.
- [67] NICOLAZZI MA, CARNICELLI A, FUORLO M, SCALDAFERRI A, MASETTI R, LANDOLFI R, FAVUZZI AMR. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci* 2018; **22**: 2175–2185.
- [68] ONRUST SV, LAMB HM. Valrubicin. *Drugs Aging*. 1999 Jul;15(1):69-75; discussion 76

- [69] PAI VB, NAHATA MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. Incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000; **22**,4: 263-302.
- [70] VON PAWEL J, JOTTE R, SPIGEL DR, O'BRIEN MER, SOCINSKI MA, MEZGER J, STEINS M, BOSQUÉE L, BUBIS J, NACKAERTS K, TRIGO JM, CLINGAN P, SCHÜTTE W, LORIGAN P, RECK M, I WSP. Randomized phase III trial of Amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol* 2014; **32**: 4012-4018.
- [71] PETTENGELL R, COIFFIER B, EGOROV A, SINGER J, SIVCHEVA L. Long-Term Response and Remission with Pixantrone in Patients with Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma: Post-Hoc Analysis of the Multicenter, Open-Label, Randomized PIX301 Trial. *Clin. Drug Investig* 2018; **38**: 527-533.
- [72] PRATESI G, DE CESARE M, CASERINI C, PEREGO P, DAL BO L, POLIZZI D, SUPINO R, BIGIONI M, MANZINI S, IAFRATE E, SALVATORE C, CASAZZA A, ARCAMONE F, ZUNINO F. Improved efficacy and enlarged spectrum of activity of a novel anthracycline disaccharide analogue of doxorubicin against human tumor xenografts. *Clin. Cancer Res* 1998; **4**(11): 2833-2839.
- [73] QUIGLEY GJ, WANG AHJ, UGHETTO G, VAN DER MAREL G, VAN BOOM JH, RICH A. Molecular structure of an anticancer drug-DNA complex: Daunomycin plus d(CpGpTpApCpG). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 1980; **77**: 7204-7208.
- [74] RA K, HAUTALA A, TORKKELL S, KANTOLA J, MA P, HAKALA J, YLIHONKO K. Characterization of mutations in aclacinomycin A-non-producing *Streptomyces galilaeus* strains with altered glycosylation patterns. *Microbiology* 2002; **148**: 3375-3384.
- [75] RAGAB AH, BOYETT JM, FRANKEL L, FALLETTA J. Rubidazole in the treatment of recurrent acute leukemia in children. A pediatric oncology group study. *Cancer* 1986; **57**: 1461-1463.
- [76] RIVANKAR S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. *J. Cancer Res. Ther* 2014; **10**: 853-858.
- [77] ROBERT J. Clinical Pharmacokinetics of Epirubicin. *Clin. Pharmacokinet* 1994; **26**: 428-438.
- [78] ROCHETTE L, GUENANCIA C, GUDJONCIK A, HACHET O, ZELLER M, COTTIN Y, VERGELY C. Anthracyclines/trastuzumab: New aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol. Sci* 2015; **36**: 326-348.
- [79] SALVATORELLI E, MENNA P, PAZ OG, CHELLO M, COVINO E, SINGER JW, MINOTTI G. The novel anthracenedione, pixantrone, lacks redox activity and inhibits doxorubicinol formation in human myocardium: Insight to explain the cardiac safety of pixantrone in doxorubicin-treated patients. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 2013; **344**: 467-478.
- [80] SAMPI K, MASAOKA T, TAKAGI T, SAKAMOTO S, MIKUNI C, KANO Y. Aclarubicin-combined combination chemotherapy in patients with refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Japanese J. Cancer Chemother* 1989; **16**: 79-82.
- [81] SCULLY RE, LIPSHULTZ SE. Anthracycline cardiotoxicity in long-term survivors of childhood cancer. *Cardiovasc. Toxicol* 2007; **7**: 122-128.
- [82] SEICEAN S, SEICEAN A, PLANA J., BUDD GT, MARWICK TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: An observational clinical cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol* 2012; **60**: 2384-2390.
- [83] SHABALALA S, LOUW J, MULLER CJF., JOHNSON R. Polyphenols, autophagy and doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Life Sci* 2017; **180**: 160-170.
- [84] SHAH S, CHIB R, RAUT S, BERMUDEZ J, SABNIS N, DUGGAL D, ET AL. Photophysical characterization of anticancer drug valrubicin in rHDL nanoparticles and its use as an imaging agent. *J Photochem Photobiol B Biol* 2016; **155**: 60-65.
- [85] SHARMA P, ZARGAR-SHOSHTARI K, SEXTON WJ. Valrubicin in refractory non-muscle invasive bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; **15**(12): 1379-87.
- [86] SHEPARD RC. Liposomal annamycin, a next generation anthracycline that overcomes MDR and has no cardiotoxicity with preliminary efficacy in the treatment of R/R AML. *Hematol. Rep* 2020; **12**: s1.
- [87] SILVER RT, CASE DC, WHEELER RH, MILLER TP, STEIN RS, STUART JJ, PETERSON BA, RIVKIN SE, GOLOMB HM, COSTANZI JJ, ERSLEV AJ, REISMAN A, DUGAN M. Multicenter

- clinical trial of mitoxantrone in non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol* 1991; **9**: 754–761.
- [88] SINGH Y, ULRICH L, KATZ D, BOWEN P, KRISHNA G. Structural requirements for anthracycline-induced cardiotoxicity and antitumor effects. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 1989; **100**: 9–23.
- [89] SPETH PAJ, VAN HOESEL QGCM, HAANEN C. Clinical Pharmacokinetics of Doxorubicin. *Clin. Pharmacokinet* 1988; **15**: 15–31.
- [90] SU L, ZHU X, GAO S, LI W, LIU X, TAN Y. High-dose versus standard-dose daunorubicin in induction therapy for young patients with de novo acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of randomised trials. *J. Chemother* 2016; **28**: 123–128.
- [91] SZUŁAWSKA A, CZYŻ M. Molekularne mechanizmy działania antracyklin* Molecular mechanisms of anthracyclines action. *Postep. Hig. Med.. Dosw. (online)* 2006; **60**: 78–100.
- [92] TAATJES DJ, GAUDIANO G, RESING K, KOCH TH. Alkylation of DNA by the anthracycline, antitumor drugs adriamycin and daunomycin. *J. Med. Chem* 1996; **39**: 4135–4138.
- [93] TAATJES DJ, GAUDIANO G, KOCH TH. Production of formaldehyde and DNA-adriamycin or DNA-daunomycin adducts, initiated through redox chemistry of dithiothreitol/iron, xanthine oxidase/NADH/iron, or glutathione/iron. *Chem. Res. Toxicol* 1997; **10**: 953–961.
- [94] TAN LL, LYON AR. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med* 2018; **20**: 55.
- [95] THORN CF, OSHIRO C, MARSH S, HERNANDEZ-BOUSSARD T, MCLEOD H, KLEIN TE, ALTMAN RB. Doxorubicin pathways: Pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenet Genomics* 2011; **21**: 440–446.
- [96] TSURUO T, IIDA H, TSUKAGOSHI S, SAKURAI Y. 4'-O-Tetrahydropyranlyadriamycin as a Potential New Antitumor Agent. *Cancer Res* 1982; **42**: .
- [97] UMEZAWA H, TAKAHASHI Y, KINOSHITA M, NAGANAWA H, MASUDA T, ISHIZUKA M, TATSUTA K, TAKEUCHI T. Tetrahydropyranyl derivatives of daunomycin and adriamycin. *J. Antibiot. (Tokyo)* 1979; **32**: 1082–1084.
- [98] VASTI C, HERTIG CM. Neuregulin-1/erbB activities with focus on the susceptibility of the heart to anthracyclines. *World J. Cardiol* 2014; **6**: 653–62.
- [99] VAYNBLAT M, SHAH HR, BHASKARAN D, RAMDEV G, DAVIS WJ, CUNNINGHAM JN, CHIAVARELLI M. Simultaneous angiotensin converting enzyme inhibition moderates ventricular dysfunction caused by doxorubicin. *Eur. J. Heart Fail* 2002; **4**: 583–586.
- [100] WANG AH, UGHETTO G, QUIGLEY GJ, RICH A. Interactions between an Anthracycline Antibiotic and DNA: Molecular Structure of Daunomycin Complexed to d(CpGpTpApCpG) at 1.2-Å Resolution. *Biochemistry* 1987; **26**: 1152–1163.
- [101] WEI G, NI W, CHIAO JW, CAI Z, HUANG H, LIU D. A meta-analysis of CAG (cytarabine, aclarubicin, G-CSF) regimen for the treatment of 1029 patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J. Hematol. Oncol* 2011; **4**: 46.
- [102] WETZLER M, THOMAS DA, WANG E, SHEPARD R, FORD LA, HEFFNER TL, PAREKH S, ANDREEFF M, O'BRIEN S, KANTARJIAN HM. Phase I/II trial of nanomolecular liposomal anamycin in adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk* 2013; **13**: 430–434.
- [103] YAMAOKA T, HANADA M, ICHII S, MORISADA S, NOGUUCHI T, YANAGI Y. Cytotoxicity of amrubicin, a novel 9-aminoanthracycline, and its active metabolite amrubicinol on human tumor cells. *Japanese J. Cancer Res* 1998; **89**: 1067–1073.
- [104] YOUNG RC, OZOLS RF, MYERS CE. The Anthracycline Antineoplastic Drugs. *N. Engl. J. Med* 1981; **305**: 139–153;
- [105] ZHANG JL, CAO YP, LI JG. Efficacy and Safety of Decitabine Combined with CAG (Cytarabine, Aclarubicin, G-CSF) for Patients with Intermediate or High Risk Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia: a Meta-Analysis. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi* 2019; **27**: 494–503.
- [106] ZHANG S, LIU X, BAWA-KHALFE T, LU LS, LYU YL, LIU LF, YEH ETH. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat. Med* 2012; **18**: 1639–1642.

- [107] [ZHOU J, LI L, LI X, YU Q, CUI S, SHU K, LIU J, LIU J, DING D, DU T. Efficacy analysis of a novel thermochemotherapy scheme with pirarubicin for intermediate- and high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer: a single-institution nonrandomized concurrent controlled trial. *Int. J. Hyperth* 2019; **36**: 868–875.
- [108] ZIELINSKI R, GRELA K, SKORA S, FOKT I, SANDER M, DIDLUCH A, PRIEBE W. Liposomal anamycin inhibition of lung localized breast cancer. *Cancer Res* 2020; **80**: P2-15-03-P2-15-03.

Redaktor prowadzący – Maciej Zabel

Otrzymano: 02.09.2021

Przyjęto: 22.09.2021

Kamil Piska

Zakład Biochemii Farmaceutycznej

Wydział Farmaceutyczny

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

e-mail: kamil.piska@uj.edu.pl

tel.: 12 620 55 77