



Rycina 16. Piwonia chińska (*Paeonia lactiflora*).
Fot. Małgorzata Kalemba-Drożdż

ROZDZIAŁ 2.

RECEPTURA ZIOŁOWA LCS101 I JEJ ROLA W TERAPII ANTYNOWOTWOROWEJ

**Sylwia Łukasiewicz¹, Marta Dziejicka-Wasylewska²,
Agnieszka Cierniak³, Zoya Cohen⁴, Yair Maimon⁵**

¹ Uniwersytet Jagielloński, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Zakład Biochemii Fizycznej, Kraków, Polska. ORCID: 0000-0002-6574-1147

² Uniwersytet Jagielloński, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Zakład Biochemii Fizycznej, Kraków, Polska. ORCID: 0000-0001-6537-2954

³ Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Zakład Biochemii, Kraków, Polska. ORCID: 0000-0001-6537-2954

⁴ Centrum Medyczne Sheba, Instytut Onkologii, Tel Aviv, Izrael. ORCID: 0000-0002-1284-3035

⁵ Centrum Medyczne Sheba, Instytut Onkologii, Tel Aviv, Izrael

DOI: 10.48269/978-83-66007-99-4-002

Streszczenie

Badania naukowe pokazują, że receptura ziołowa LCS101 stanowi obiecujący środek mogący znaleźć szerokie zastosowanie w leczeniu przeciwnowotworowym. Mieszanka ta, składająca się z 14 ziół dobranych w oparciu o zasady medycyny chińskiej, nie koliduje z lekami przeciwnowotworowymi i może być stosowana razem z radio- lub chemioterapią. Aktywność cytotoksyczną LCS101 wykazano dla różnych linii komórek nowotworowych. Jednocześnie formuła ta nie wykazuje podobnych właściwości w zdrowych komórkach. Ponadto LCS101 chroni komórki nienowotworowe przed śmiercią indukowaną przez chemioterapeutyki i równocześnie wzmacnia działanie przeciwnowotworowe chemioterapeutyku w komórce nowotworowej. W badaniach klinicznych leczenie LCS101 prowadziło do zmniejszenia częstości występowania leukopenii, neutropenii oraz anemii wywołanych chemioterapią. LCS101 wykazuje również właściwości immunomodulacyjne. W praktyce klinicznej stwierdzono, że receptura LCS101 jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów.

Słowa kluczowe: LCS101; medycyna integracyjna; nowotwory; terapia antynowotworowa

Abstract

The botanical compound LCS101 and its role in anticancer therapy

Studies show the botanical compound LCS101 as the promising agent for anticancer treatment. The LCS101 formula consists of 14 herbs prepared based on the principles of Chinese medicine. It does not interfere with anticancer agents and can be used along with radio- or chemotherapy. The cytotoxic activity of LCS101 has been shown for various cancer cell lines. In parallel the formula does not show similar properties in normal cells. Moreover, LCS101 protects non-tumor cells from death induced by chemotherapeutics and simultaneously enhances the anti-cancer effects of chemotherapeutics in cancer cells. In clinical studies, treatment with LCS101 led to a reduced incidence of chemotherapy-induced leukopenia, neutropenia and anemia. The LCS101 has also an immunomodulatory effect. In clinical practice LCS101 was found to be both safe and well-tolerated by patients.

Key words: LCS101; integrative medicine; cancer; anti-cancer therapy

Wprowadzenie

Z raportu Światowej Organizacji Zdrowia [WHO 2020] wynika, że ponad 15% wszystkich zgonów na świecie powodowanych jest przez nowotwory. Choroba nowotworowa będąca w swej naturze kompleksowym, wielokierunkowym zaburzeniem stanowi poważne wyzwanie dla współczesnej nauki. Niestety, pomimo coraz większych funduszy przeznaczanych na walkę z tą chorobą, zapadalność na nią zwiększa się z roku na rok. Z czego może to wynikać? Z jednej strony wpływ na taką sytuację ma na pewno coraz częstsza i dokładniejsza diagnostyka prowadząca do zwiększenia wykrywalności zachorowań, jednocześnie przyczyniająca się do podniesienia statystyki zapadalności. Z drugiej jednak strony musimy pamiętać, że żyjemy w starzejącym się społeczeństwie, w warunkach nasilającego się zanieczyszczenia środowiska, a tryb życia – szczególnie w krajach wysokorozwiniętych – coraz bardziej przyspiesza. Wszystkie powyższe kwestie wzięte razem pod uwagę przyczyniają się do generowania coraz większego stresu, z którym wielokrotnie nie jesteśmy w stanie sobie dobrze radzić, co z kolei prowadzi do zaburzeń funkcjonowania organizmu na poziomie psychicznym, emocjonalnym oraz fizycznym, w konsekwencji powodując uaktywnienie procesów nowotworzenia.

Pomimo że wiedza dotycząca chorób nowotworowych jest z roku na rok coraz głębsza oraz pozwala na wdrażanie nowoczesnych terapii, często personalizowanych, to wciąż w wielu przypadkach prężnie rozwijająca się onkologia pozostaje bezradna. Chociaż obecnie dostępnych jest

wiele nowatorskich metod terapeutycznych, to kluczowe techniki (chirurgia, radio- i chemioterapia) nadal pozostają niezmiennie. Zazwyczaj są to działania bardzo drogie, inwazyjne, które znacznie obniżają jakość życia pacjentów poprzez uciążliwe skutki uboczne, trudne do zniesienia zabiegi i konieczność powtarzania leczenia. Znaczące jest także obciążenie psychiczne towarzyszące chorym osobom. Niestety medycyna klasyczna, która sprawdza się świetnie w leczeniu chorób ostrych czy w nagłych wypadkach, w przypadku chorób przewlekłych czy nowotworowych często pozostaje bezradna. Pacjenci w takiej sytuacji nierzadko szukają pomocy wśród alternatywnych metod leczenia. Niestety równie często podejmują się prób samoleczenia, co może przynieść wręcz przeciwny efekt, bowiem łączenie ze sobą terapii w sposób niekontrolowany, bez należytej wiedzy nie zawsze prowadzi do osiągnięcia pożądanego celu. I tutaj pojawia się możliwość zastosowania medycyny integracyjnej stanowiącej połączenie pomiędzy medycyną klasyczną (zachodnią) a alternatywnymi sposobami leczenia o udowodnionej naukowo skuteczności, reprezentowanymi m.in. przez medycynę wschodnią, której przedstawicielem jest tradycyjna medycyna chińska (TCM, ang. *traditional Chinese medicine*). Choroba nowotworowa to dolegliwość systemowa, dlatego warto w jej leczeniu działać kompleksowo, zapewniając zindywidualizowane, holistyczne podejście do pacjenta.

W niniejszym rozdziale skupiono się na zaprezentowaniu mieszanki ziołowej LCS101 i jej roli w terapii antynowotworowej. Receptura ta składa się z suchych, sproszkowanych ekstraktów 14 ziół (*Astragalus membranaceus*, *Poria cocos*, *Atractylodes macrocephala*, *Lycium chinense*, *Ligustrum lucidum*, *Paeonia lactiflora* (rycina 16, s. 39), *Paeonia obovata*, *Citrus reticulata*, *Ophiopogon japonicus*, *Millettia reticulata*, *Oldenlandia diffusa*, *Scutellaria barbata*, *Prunella vulgaris*, *Glehnia littoralis*) dobranych zgodnie z zasadami medycyny chińskiej. Wszystkie wykorzystane w tej mieszance zioła są uważane za bezpieczne do spożycia i zostały wyprodukowane, importowane, przeanalizowane i certyfikowane zgodnie z przepisami izraelskiego Ministerstwa Zdrowia [Maimon i wsp. 2018]. Nie zakłócają one działania leków przeciwnowotworowych, co oznacza, że nie zmieniają ich farmakodynamiki ani farmakokinetyki oraz biodostępności [Maimon i wsp. 2018, Rachmut i wsp. 2013, Yaal-Hahoshen i wsp. 2011]. W badaniach naukowych pokazano wpływ receptury LCS101 na układ odpornościowy, wybiórcze działanie

przeciwnowotworowe i ochronne, a także bezpieczeństwo jej stosowania, szczególnie podczas konwencjonalnych zabiegów onkologicznych. Dlatego też preparat ten może być jednocześnie stosowany razem z radio- lub chemioterapią [Yaal-Hahoshen i wsp. 2011, Cohen i wsp. 2015, Samuels i wsp. 2013, Cohen i wsp. 2019].

LCS101 – efekt cytotoksyczny

Działanie przeciwnowotworowe zostało udowodnione dla 8 ziół wchodzących w skład receptury LCS101 (*Astragalus membranaceus*, *Atractylodes macrocephala*, *Citrus reticulata*, *Ligustrum lucidum*, *Oldenlandia diffusa*, *Paeonia lactiflora*, *Prunella vulgaris*, *Scutellaria barbata*) [Maimon i wsp. 2018, Cohen i wsp. 2015]. Badania naukowe *in vitro* obejmujące eksperymenty prowadzone przy wykorzystaniu kompletnej mieszanki LCS101 wskazują na jej aktywność przeciwnowotworową w liniach komórkowych stanowiących modele *in vitro* konkretnych nowotworów. Wykorzystując klasyczne testy pozwalające oszacować żywotność komórek, antynowotworowe działanie LCS101 obserwowano w liniach nowotworu piersi (MCF7, MDA-MB-231, MDA-453 i T47D) [Cohen i wsp. 2015, Maimon i wsp. 2010], jelita grubego (HCT116) i prostaty (PC-3, DU-145). Wykazano również, że cytotoksyczny efekt mieszanki LCS101 był wysoce selektywny i ograniczał się tylko do komórek zmienionych nowotworowo, pozostając bez wpływu na nienowotworowe, zdrowe komórki nabłonkowe piersi (MCF10A) oraz prostaty (EP#2) [Maimon i wsp. 2018, Rachmut i wsp. 2013]. W badaniach prowadzonych w Zakładzie Biochemii Fizycznej UJ zaobserwowaliśmy podobne efekty w liniach komórek HL60 – ostra białaczka promielocytowa, oraz A549 – ludzki gruczolakorak płuc (wyniki niepublikowane).

LCS101 – efekt protekcyjny

Kolejną niezwykle ważną cechą związaną ze stosowaniem mieszanki ziołowej LCS101 jest jej działanie protekcyjne. Okazuje się bowiem, że mieszanka ta używana wraz z chemioterapią chroni zdrowe komórki przed uszkodzeniem indukowanym chemioterapeutykami, jednocześnie wzmacniając efekty działania chemioterapeutyku w komórce

nowotworowej. Badania dotyczące powyższego aspektu opublikowano w 2015 roku [Cohen i wsp. 2015], a efekty obserwowano w liniach komórkowych MDA-MB-231 oraz MCF7 będących modelem *in vitro* nowotworu piersi; kontrolę stanowiły nienowotworowe, zdrowe komórki pochodzące z gruczołu piersiowego – linia komórkowa MCF10A. Wyniki uzyskano w eksperymencie, w którym wyżej wymienione rodzaje komórek inkubowano z chemioterapeutykami, odpowiednio 5-fluorouracylem lub doksorubicyną, przy jednoczesnej obecności mieszanki ziołowej LCS101 lub jej braku. Cytotoksyczność oszacowano na podstawie testów żywotności komórek oraz badań mikroskopowych. Uzyskane wyniki potwierdzono w doświadczeniach przeprowadzonych przy wykorzystaniu cytometrii przepływowej i wykazano brak indukowanej doksorubicyną apoptozy w nienowotworowych komórkach nabłonkowych MCF-10A przy równoczesnym stosowaniu LCS101, co jednoznacznie wskazuje na protekcyjne działanie formułacji. Jednocześnie, podobnie jak wyżej, w tym doświadczeniu udowodniono cytotoksyczne działanie mieszanki w liniach nowotworowych, a obserwowany efekt był wzmocniony w obecności obydwu preparatów (LCS101 wraz z doksorubicyną) w próbkach. Ponadto wykazano, że ekspozycja komórek nowotworowych na LCS101 indukuje w niektórych liniach proces apoptozy, choć w większości komórki umierały w procesie nekrozy, a cytotoksyczność indukowana przez LCS101 korelowała ze zmniejszonym poziomem polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP-1) [Cohen i wsp. 2015].

LCS101 – efekt immunomodulacyjny

Rola układu immunologicznego w patogenezie oraz terapii nowotworów jest ogromna i bardzo dobrze udokumentowana [Benítez-Bribiesca i wsp. 2001, Takanami i wsp. 2000, Imada i wsp. 2000]. W badaniach naukowych wykazano także immunomodulacyjne działanie poszczególnych składników receptury LCS101, które uważa się za istotne w terapii antynowotworowej. Podobne efekty zaobserwowano również w badaniach prowadzonych przy udziale kompleksowej mieszanki LCS101. *In vivo*, w modelu mysim, dorosłe osobniki szczepu *Balb/c* traktowane środkami chemioterapeutycznymi (doksorubicyną lub 5-fluorouracylem) eksponowano na działanie formułacji LCS101. Stwierdzono,

że mieszanka LCS101 zwiększa proliferację mysich limfocytów T śledziony, co zmierzono testem wbudowywania 3H-tymidyny. Ponadto obserwowano powrót – zmniejszonego w wyniku podania 5-fluorouracylu – poziomu IFN- γ do stanu sprzed podania chemioterapeutyków. W przypadku podań doksorubicyny poziom IFN- γ nie ulegał zmianie, natomiast po ekspozycji na LCS101 poziom ten znacząco wzrastał [Rachmut i wsp. 2013]. Należy zwrócić uwagę, że wytwarzanie IFN- γ jest indukowane przez komórki T, komórki NK oraz makrofagi i odgrywa istotną rolę w hamowaniu wzrostu guza, promowaniu odpowiedzi immunologicznej Th1 i różnicowaniu cytotoksycznych komórek NK i T. Myszy pozbawione IFN- γ nie są w stanie utrzymać homeostazy w tkankach, co skutkuje przewlekłym stanem zapalnym oraz koreluje ze zwiększoną częstością występowania nowotworów hematologicznych i guzów litych [Enzler i wsp. 2003].

W badaniach *ex vivo* próbki krwi pobrane od zdrowych ochotników poddano działaniu mieszanki LCS101 (kontrolę pozytywną stanowiły próbki inkubowane z IL-2). Po 24 godzinach ekspozycji na LCS101 wykazano zależny od stosowanej dawki wzrost poziomu aktywowanych komórek NK (oszacowany na podstawie ekspresji markera aktywacji CD69 na populacji komórek NK) do 18% (dawka 200 $\mu\text{g/ml}$), w odniesieniu do 12% uzyskanych dla kontroli pozytywnej oraz 2% dla próbek niestymulowanych [Rachmut i wsp. 2013].

W badaniach *in vitro* prowadzonych na komórkach RAW264.7 (ang. *mouse murine macrophage cell line*) wykazano ponad 100-krotny wzrost sekrecji TNF- α w następstwie ekspozycji na mieszankę LCS101 [Rachmut i wsp. 2013]. TNF- α , będąc silną cytokiną przeciwnowotworową, wzmacnia aktywność makrofagów, komórek NK i cytotoksycznych komórek T [Sabel i wsp. 2007]. Badania na komórkach RAW264.7 prowadzono również w naszym laboratorium, gdzie wykazano aktywację wspomnianych komórek w następstwie ekspozycji na mieszankę LCS101. Ponadto, podobnie jak opisano wyżej, zaobserwowano wzrost sekrecji TNF- α , a także inhibitora czynnika NF κ B. Nie obserwowano natomiast różnic w ekspresji IL-6. Dodatkowo wykazano wpływ LCS101 na aktywność fagocytarną badanych komórek. Wyniki powyższych badań są aktualnie zebrane w postaci publikacji i oczekują na recenzję (stan na kwiecień 2022 roku).

LCS101 – badania kliniczne

Toksyczność hematologiczna wywołana chemioterapią jest częstym i istotnym powikłaniem obserwowanym w trakcie leczenia choroby nowotworowej, prowadzącym do ograniczenia częstotliwości oraz intensywności terapii. Niestety konwencjonalne leczenie nastawione jest głównie na usuwanie skutków wspomnianej toksyczności niż na zapobieganie jej powstawaniu. W badaniach klinicznych przeprowadzonych pośród pacjentek chorujących na nowotwór piersi poddawanych chemioterapii i jednocześnie przyjmujących mieszankę LCS101 zaobserwowano znacznie mniejszą częstość rozwoju ciężkiej leukopenii czy neutropenii niż w grupie kontrolnej. Anemia również była mniej powszechna w grupie leczonej LCS101. Co więcej, mieszanka była dobrze tolerowana przez pacjentów i nie zaobserwowano żadnych związanych z nią działań niepożądanych [Yaal-Hahoshen i wsp. 2011].

Wnioski

Wydajna terapia antynowotworowa stanowi spore wyzwanie w dzisiejszym świecie. Biorąc pod uwagę złożoność zaburzenia jakim jest choroba nowotworowa warto poszukiwać rozmaitych rozwiązań, które mogą wspomagać proces powrotu do zdrowia pacjentów cierpiących na schorzenia onkologiczne. Choć dokładny mechanizm działania LCS101 nie został precyzyjnie wyjaśniony, można przypuszczać, że mieszanka ziołowa LCS101 stanowi bardzo obiecującą formułację mogącą znaleźć zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej.

