

# कोल्चिसिन बाइंडिंग साइट इनहिबिटर्स के रूप में कैंसर रोधी दवाएं

निकिता मुंधरा<sup>1</sup> और दुलाल पांडा<sup>1,2</sup>

1 बायोसाइंस और बायोइंजीनियरिंग विभाग, भारतीय प्रौद्योगिकी संस्थान बॉम्बे, मुंबई 400076, भारत।

2 राष्ट्रीय औषधीय शिक्षा और अनुसंधान संस्थान, एस.ए.एस नगर, पंजाब 160062, भारत।

## एब्सट्रैक्ट

कोल्चिसिन बाइंडिंग साइट इनहिबिटर्स (CSBIs) माइक्रोट्यूब्यूलस को निशाना बनाते हैं, जो कोशिका के ढांचे का एक महत्वपूर्ण हिस्सा हैं, और इनकी जोड़ने की प्रक्रिया (पॉलिमराइजेशन) को रोकते हैं। अब तक, कोम्ब्रेटास्टैटिन, इंडिबुलिन, क्रिनोबुलिन, और प्लिनाबुलिन जैसे यौगिकों को कोल्चिसिन साइट से जुड़ने वाले और प्रभावी कैंसर-रोधी दवाओं के रूप में पहचाना गया है। कोल्चिसिन की तुलना में, इसके डेरिवेटिव और अन्य इनहिबिटर्स जो इसी साइट से जुड़ते हैं, Pgp पंप के लिए कमजोर सबस्ट्रेट होते हैं, जिससे ट्यूमर कोशिकाओं में मल्टीपल ड्रग रेजिस्टेंस विकसित होने की संभावना कम हो जाती है। इनकी उच्च रासायनिक स्थिरता और कम न्यूरोटॉक्सिसिटी एक अतिरिक्त लाभ है, जो इन्हें क्लिनिकल परीक्षणों के लिए उपयुक्त बनाती है। ये इनहिबिटर्स ट्यूब्यूलिन पर कोल्चिसिन बाइंडिंग साइट की हाइड्रोफोबिक पॉकेट से हाइड्रोफोबिक इंटरैक्शन के माध्यम से जुड़ते हैं। इनहिबिटर्स अणु और ट्यूब्यूलिन पर अमीनो एसिड अवशेषों के बीच हाइड्रोजन बांड और इलेक्ट्रोस्टैटिक इंटरैक्शन इनहिबिटर्स-ट्यूब्यूलिन कॉम्प्लेक्स को स्थिर करने और बाइंडिंग की सटीकता बढ़ाने के लिए आवश्यक हैं। यह समीक्षा कैंसर कीमोथेरेपी में कोल्चिसिन-बाइंडिंग साइट इनहिबिटर्स के नैदानिक परीक्षणों पर चर्चा करती है।

## संक्षिप्ताक्षर –

सीएसबीआई - कोल्चिसिन साइट बाइंडिंग अवरोधक, एमटी - माइक्रोट्यूब्यूलस, एमटीए - माइक्रोट्यूब्यूल लक्ष्यीकरण एजेंट, एमएपी - माइक्रोट्यूब्यूल-संबंधित प्रोटीन, सिम्बा - चयनात्मक इम्यूनोमोड्यूलेटिंग माइक्रोट्यूब्यूल-बाइंडिंग एजेंट, सीआईएन - कीमोथेरेपी-प्रेरित न्यूट्रोपेनिया, एनएससीएलसी - गैर-छोटे सेल फेफड़ों कार्सिनोमा

## परिचय

माइक्रोट्यूब्यूलस (MTs) कोशिका विभाजन, आंतरिक परिवहन और कोशिका की संरचना को नियंत्रित करते हैं, जिससे वे कैंसर उपचार योजनाओं के लिए सबसे प्रभावशाली लक्ष्यों में से एक बन जाते हैं। MTs में एक बेलनाकार संरचना होती है, जिसमें 13 प्रोटोफिलामेंट्स होते हैं, जो  $\alpha$ - और  $\beta$ -ट्यूब्यूलिन सबयूनिट्स के हेलिकल पैटर्न में व्यवस्थित होते हैं। प्रोटोफिलामेंट्स एक वृत्ताकार पैटर्न में व्यवस्थित होते हैं, जो लगभग 25 nm बाहरी व्यास और 15 nm आंतरिक व्यास वाली खोखली ट्यूब बनाते हैं। MTs अत्यधिक गतिशील संरचनाएँ हैं, जो ट्यूब्यूलिन सबयूनिट्स को जोड़ने और हटाने से तेजी से बढ़ और घट सकती हैं। माइक्रोट्यूब्यूलस की गतिशीलता को कई प्रोटीन, जैसे माइक्रोट्यूब्यूल-एसोसिएटेड प्रोटीन्स (MAPs) और मोटर प्रोटीन द्वारा नियंत्रित किया जाता है। कई ट्यूब्यूलिन-बाइंडिंग या माइक्रोट्यूब्यूल-टार्गेटिंग एजेंट्स (MTAs), जैसे पैक्लिटैक्सेल, विनब्लास्टिन और कोल्चिसिन, MT की गतिशीलता में हस्तक्षेप करते हैं और कोशिका विभाजन को रोकते हैं। ये एजेंट डीएनए को नुकसान पहुंचाते हैं और एंटी-एंजियोजेनेटिक, एंटी-मेटास्टैटिक और एंटी-न्यूरोजेनेरेटिव क्षमताओं का प्रदर्शन करते हैं। MTAs को मुख्य रूप से तीन समूहों में वर्गीकृत किया गया है: पहला समूह (जैसे, विनक्रिस्टिन, विनब्लास्टिन, विनोरेल्बिन, आदि) विंका डोमेन को लक्षित करता है, जो दो अनुदैर्ध्य रूप से व्यवस्थित  $\alpha\beta$ -ट्यूब्यूलिन हेटेरोडाइमर्स के बीच स्थित होता

है। दूसरा समूह (जैसे, कोलचिसिन, कॉम्ब्रेटास्टैटिन A4, नोकोडाजोल, आदि) ट्यूब्यूलिन डाइमर के अंदर स्थित होता है और मुख्य रूप से  $\beta$ -ट्यूब्यूलिन से जुड़ता है। तीसरा समूह (जैसे, पैक्लिटैक्सेल और एपोथिलोन) MTs के ल्यूमेन में  $\beta$ -ट्यूब्यूलिन पर टैक्सेन साइट को लक्षित करता है।

माइक्रोट्यूब्यूलस की जैविक महत्ता, विशेष रूप से कोशिका प्रसार में, ने कई MTAs को संभावित कैंसर-रोधी एजेंटों के रूप में पहचानने में मदद की है। कई ट्यूब्यूलिन इनहिबिटर्स को पहले ही कैंसर उपचार के लिए नैदानिक रूप से मंजूरी मिल चुकी है, और कई अन्य प्री-क्लिनिकल और नैदानिक परीक्षणों में हैं। ट्यूब्यूलिन इनहिबिटर्स या तो कोलचिसिन और विनब्लास्टिन साइट्स से जुड़कर ट्यूब्यूलिन असेंबली को रोकते हैं या टैक्सेन साइट्स, जैसे पैक्लिटैक्सेल और एपोथिलोन से जुड़कर ट्यूब्यूलिन असेंबली को सक्षम करते हैं। इन दोनों मामलों में, वे माइटोसिस के दौरान स्पिंडल-माइक्रोट्यूब्यूल गतिशीलता में हस्तक्षेप करते हैं, जिससे कोशिका चक्र रुक जाता है और कोशिका मृत्यु (एपोटोसिस) होती है। ये MTAs कैंसर कोशिकाओं, जो अत्यधिक प्रसारित होती हैं, और सामान्य कोशिकाओं के बीच अंतर करते हैं, जिससे सामान्य कोशिकाएँ इनके प्रभावों के प्रति कम संवेदनशील होती हैं। पिछले एक दशक में, कई MTAs को या तो नए सिरे से दवा डिजाइनिंग (de-novo drug designing) के माध्यम से या मौजूदा लीड अणुओं (lead molecules) में संशोधन करके विकसित किया गया है। इनका कैंसर-रोधी क्षमता के लिए परीक्षण किया जा रहा है, इसके बाद प्रभावी अवशोषण, वितरण, चयापचय, उत्सर्जन और विषाक्तता (ADMET) का मूल्यांकन किया जा रहा है ताकि इन्हें नैदानिक स्तर पर उपयोग के लिए उपयुक्त बनाया जा सके [8]।

टैक्सेन या विंका साइट को लक्षित करने वाले कई MTAs ने मल्टी-ड्रग रेजिस्टेंस (बहु-दवा प्रतिरोध) प्रदर्शित किया है और ये P-ग्लाइकोप्रोटीन (Pgp) पंप के सबस्ट्रेट हैं [9]। कोलचिसिन स्वयं Pgp का एक सबस्ट्रेट है [10]। हमारी रुचि के अनुसार, कोलचिसिन-साइट-बाइंडिंग इनहिबिटर्स (CSBIs) ने दवा प्रतिरोध को दरकिनार करने की क्षमता प्रदर्शित की है, क्योंकि उनकी विशिष्ट कैविटी संरचना छोटे अणु इनहिबिटर्स के लिए आसानी से सुलभ है [11, 12]। इन छोटे अणुओं में से कई ने उच्च रासायनिक स्थिरता और कम न्यूरोटॉक्सिसिटी भी प्रदर्शित की। इसने ध्यान आकर्षित किया है, और कई CSBIs वर्तमान में सक्रिय जांच के अधीन हैं (चित्र 2, 3)। यह समीक्षा नैदानिक मूल्यांकन से गुजर रहे CSBIs पर केंद्रित है और कैंसर-रोधी कीमोथेरेपी एजेंटों के रूप में उनके फायदे और नुकसान पर चर्चा करती है।

## क्लिनिकल विकास के तहत CSBIs

### मिवोबुलिन

मिवोबुलिन, या CI-980, एक सिंथेटिक कोलचिसिन एनालॉग है और यह ट्यूब्यूलिन के कोलचिसिन साइट से जुड़कर माइटोटिक इनहिबिटर के रूप में कार्य करता है। प्री-क्लिनिकल स्तर पर, इसने माइक्रोट्यूब्यूलस के पॉलिमराइजेशन को रोककर और मेटाफेज में कोशिका विभाजन को रोककर व्यापक-स्पेक्ट्रम गतिविधि दिखाई। CI-980 रक्त-मस्तिष्क बाधा (blood-brain barrier) को पार कर सकता है, जिससे यह मेलेनोमा मामलों में उपयोगी साबित हुआ। इसने इन-विवो साइटोटॉक्सिक प्रभावों को म्यूरिन (चूहों) और मानव ट्यूमर दोनों पर बढ़ाया। हालांकि, चरण II नैदानिक स्तर पर, यह उच्च हेमेटोलॉजिक विषाक्तता (विशेष रूप से मायलोसुप्रेसन और ग्रैनुलोसाइटोपेनिया) के कारण 95% CI के साथ कोई उद्देश्यपूर्ण प्रतिक्रिया उत्पन्न करने में विफल रहा [13–15]। इसने ल्यूकोपेनिया और एनीमिया का कारण बना, जिसमें मतली, उल्टी और कमजोरी भी शामिल थी। मिवोबुलिन को उन्नत मेलेनोमा और रिफ्रैक्टरी प्रोस्टेट कैंसर के लिए चरण II परीक्षणों में अप्रभावी पाया गया [16]।

## इंडिबुलिन

इंडिबुलिन एक इंडोल-आधारित MT इनहिबिटर है जो कोलचिसिन साइट से जुड़कर MT पॉलिमराइजेशन को बाधित करता है। यह MT की गतिशीलता को कम करता है और G2/M चरण में कोशिका विभाजन को रोकता है। यह मैड2 और बबR1 के स्तर को बढ़ाकर स्पिंडल असेंबली चेकपॉइंट को सक्रिय करता है, जिससे कई कोशिका लाइनों में एपोप्टोसिस-प्रेरित कोशिका मृत्यु होती है [17]। प्री-क्लिनिकल स्तर पर, यह विनब्लास्टिन के साथ तालमेल बनाकर एक संभावित कैंसर-रोधी एजेंट के रूप में कार्य करता है। यह पशु मॉडलों में न्यूनतम न्यूरोटॉक्सिसिटी उत्पन्न करता है और अविभेदित न्यूरोन्स की तुलना में विभेदित न्यूरोन्स के लिए कम साइटोटॉक्सिक है [17, 18]। इसने विभिन्न प्रकार के कैंसर, जैसे मेटास्टेटिक ब्रेस्ट कैंसर [19] और उन्नत ठोस ट्यूमर [20, 21] के खिलाफ आशाजनक नैदानिक गतिविधि और एक अनुकूल सुरक्षा प्रोफाइल दिखाई है। चरण I/II खुराक निर्धारण और बढ़ाने वाले नैदानिक अध्ययन में, IC50 खुराक से ऊपर लक्ष्य प्लाज्मा सांद्रता किसी भी महत्वपूर्ण विषाक्तता के बिना प्राप्त की गई। इंडिबुलिन Pgp पंप का सबस्ट्रेट नहीं हो सकता है, क्योंकि इसने टैक्सोल, विनक्रिस्टिन, या डॉक्सोरोबिसिन के लिए प्रतिरोधी मल्टीड्रग-रेजिस्टेंट कोशिका लाइनों में अपनी प्रभावशीलता बनाए रखी [22]। यह कम न्यूरोल टॉक्सिसिटी प्रदर्शित करता है और मौखिक जैवउपलब्धता (oral bioavailability) का लाभ प्रदान करता है, जिससे यह चरण III अध्ययन के लिए आगे अध्ययन करने के लिए एक आशाजनक कैंसर-रोधी एजेंट बन जाता है [23]।

## क्रोलिबुलिन

क्रोलिबुलिन, जिसे क्रिनोबुलिन और EPC2407 के नाम से भी जाना जाता है, एक क्रोमीन एनालॉग है। यह  $\beta$ -ट्यूब्यूलिन पर कोलचिसिन साइट से जुड़कर MT पॉलिमराइजेशन को रोकता है और माइटोटिक कोशिका अवरोध (mitotic cell arrest) का कारण बनता है। यह ट्यूमर में नव-रक्तवाहिका निर्माण (neovascularization) को भी रोकता है, जिससे ट्यूमर में रक्त प्रवाह कम हो जाता है और इस्कीमिक नेक्रोसिस (ischemic necrosis) होता है [24, 25]। नैदानिक रूप से, यह उन्नत ट्यूमर प्रकारों, जैसे कि अग्नाशय, कोलन, और प्रोस्टेट के लिए मोनोथेरेपी में प्रभावी पाया गया है। चरण I/II खुराक निर्धारण और बढ़ाने वाले अध्ययनों में बताया गया कि क्रोलिबुलिन का साइटोइफेक्ट प्रोफाइल स्वीकार्य था, जिसमें रक्तचाप में अस्थायी वृद्धि देखी गई। फेफड़ों से संबंधित प्रतिकूल घटनाओं, महत्वपूर्ण मायलोसुप्रेसन, या यकृत या गुर्दे की विषाक्तता की कोई रिपोर्ट नहीं थी [26]। यह एनाप्लास्टिक थायरोइड कैंसर के लिए सिस्प्लैटिन के साथ तालमेल बनाता है। इसके अलावा, इसने कोई इन्फ्यूजन रिएक्शन, गुर्दे या यकृत की खराबी नहीं की और इसे 6 महीनों में 8 चक्रों तक अच्छी तरह सहन किया गया [27, 28]।

## कॉम्ब्रेटास्टैटिन्स

कॉम्ब्रेटास्टैटिन्स पानी में घुलनशील प्राकृतिक फिनोल्स हैं और ये ट्यूब्यूलिन पॉलिमराइजेशन को रोकते हैं और एंटी-एंजियोजेनिक क्षमता भी प्रदर्शित करते हैं। कॉम्ब्रेटास्टैटिन A1 डाइफॉस्फेट (OXi4503) और कॉम्ब्रेटास्टैटिन A-4 फॉस्फेट (CA-4P), जिसे फॉम्ब्रेटाबुलिन कहा जाता है, दो कॉम्ब्रेटास्टैटिन एनालॉग्स हैं जो नैदानिक परीक्षणों में प्रवेश कर चुके हैं। OXi4503 ने चरण I में यकृत ट्यूमर, अन्य उन्नत ठोस ट्यूमर और मायलॉयड ल्यूकेमिया में मोनोथेरेपी के रूप में आशाजनक परिणाम दिखाए हैं [29–31]। इसे तीव्र मायलोजेनस ल्यूकेमिया और मायलोडिसप्लास्टिक सिंड्रोम के लिए साइटाराबाइन के साथ चरण I/II परीक्षण के रूप में भी परीक्षण किया गया है [32]।

CA-4P या फॉस्त्रेटाबुलिन ने अत्यधिक उत्साहजनक परिणाम दिखाए हैं और वर्तमान में प्लेटिनम-प्रतिरोधी डिम्बग्रंथि कैंसर [33], एनाप्लास्टिक थायरॉयड कैंसर [34, 35], और अन्य उन्नत ठोस ट्यूमर [36, 37] और पुनरावर्ती उच्च-ग्रेड ग्लियोमास [38] के लिए चरण III परीक्षणों में है। इसे मोनोथेरेपी या पैक्लिटैक्सेल और बेवसिजुमैब के संयोजन में 500 से अधिक रोगियों पर परीक्षण किया गया है। CA-4P को अच्छी तरह सहन किया गया और खुराक वृद्धि परीक्षणों के दौरान कोई महत्वपूर्ण विषाक्तता प्रदर्शित नहीं की। एक कैंसर-रोधी एजेंट के रूप में कॉम्ब्रेटास्टैटिन की आशाजनक क्षमता को देखते हुए, इसके कई सिंथेटिक एनालॉग्स वर्तमान में प्री-क्लिनिकल अध्ययनों में हैं। कॉम्ब्रेटास्टैटिन के अन्य सिंथेटिक एनालॉग्स में से, C12 (5-क्विनोलिन-3-इल और 4-(3,4,5-ट्राइमिथाॉक्सिफेनाइल)) गैर-कैंसर कोशिकाओं की तुलना में माइटोटिक और गैर-माइटोटिक कैंसर कोशिकाओं को लक्षित करता है। यह MT गतिशीलता को लक्षित करके और स्पिंडल असेंबली चेकपॉइंट को सक्रिय करके कोशिका मृत्यु के कई तरीकों को प्रेरित करता है। इसे NOD-SCID चूहों में MCF-7 जेनोग्राफ्ट में ट्यूमर वॉल्यूम को कम करने के लिए पाया गया है [39–41], जो भविष्य के नैदानिक चरण में सकारात्मक अपेक्षाएँ रखता है।

### ओम्ब्राबुलिन

ओम्ब्राबुलिन, या AVE8062, एक पानी में घुलनशील कॉम्ब्रेटास्टैटिन एनालॉग है जो कोलचिसिन साइट से जुड़कर ट्यूब्यूलिन पॉलिमराइजेशन को रोकता है। इसे एक वास्कुलर डिसरप्टर के रूप में रिपोर्ट किया गया है, जो धमनी संकुचन (arterial constriction) का कारण बनता है और इसके साथ ही एंटी-ट्यूमर गतिविधि भी प्रदर्शित करता है। यह ट्यूमर के रक्त प्रवाह को बाधित करता है, जिससे व्यापक नेक्रोसिस (necrosis) होता है। यह डोसेटैक्सेल के साथ एंडोथीलियल और ट्यूमर सेल लाइनों के लिए तालमेल बनाता है [42, 43]। इसे मोनोथेरेपी और सिस्प्लैटिन, डोसेटैक्सेल, और कार्बोप्लैटिन के संयोजन के रूप में ठोस ट्यूमर, नॉन-स्मॉल सेल फेफड़ों के कैंसर और डिम्बग्रंथि कैंसर पर नैदानिक रूप से परीक्षण किया गया है। इस दवा ने चरण I/II परीक्षणों को पार कर लिया [44–47], लेकिन उच्च खुराक पर महत्वपूर्ण हृदय संबंधी विषाक्तता के कारण अपेक्षाओं को पूरा करने में विफल रही [48]। इसने नॉन-स्मॉल सेल फेफड़ों के कार्सिनोमा में टैक्सेन-प्लैटिनम रेजिमेन बनाम प्लेसबो के साथ कोई महत्वपूर्ण उद्देश्यपूर्ण प्रतिक्रिया नहीं दिखाई [47]।

### ABT-751

ABT-751 या E7010 एक मौखिक रूप से जैवउपलब्ध (orally bioavailable) सल्फोनामाइड ट्यूब्यूलिन इनहिबिटर है। यह  $\beta$ -ट्यूब्यूलिन के कोलचिसिन साइट में जुड़कर G2-M चरण में कोशिका चक्र को अवरुद्ध करता है, जिससे कोशिका एपोप्टोसिस होता है। ABT-751 व्यापक-स्पेक्ट्रम एंटी-ट्यूमर गतिविधि उत्पन्न करता है, जो दवा-प्रतिरोधी लाइनों तक फैली हुई है। साथ ही, इसने ट्यूमर परफ्यूजन को भी कम किया और ट्यूमर वास्कुलर को बाधित किया [49]। यह वर्तमान में स्तन कैंसर [50], नॉन-स्मॉल सेल फेफड़ों के कैंसर [51], हार्मोनल थेरेपी में विफल मेटास्टेटिक प्रोस्टेट कैंसर [52], और पुनरावर्ती न्यूरोब्लास्टोमा [53] के लिए चरण II परीक्षणों में है। ABT-751 उपचार पर न्यूरोब्लास्टोमा बच्चों में घटना-मुक्त उत्तरजीविता (event-free survival) अन्य निदानों की तुलना में अधिक है। हालांकि परिणाम उत्साहजनक हैं, दवा को अच्छी तरह सहन किया गया है और इसमें स्वीकार्य विषाक्तता (पेट दर्द, थकान, और कब्ज) प्रोफ़ाइल है और कोई मायलोलोसुप्रेसन नहीं है, लेकिन इसका उद्देश्यपूर्ण प्रतिक्रिया अन्य सक्रिय यौगिकों और वर्तमान उपचारों की तुलना में महत्वपूर्ण रूप से बेहतर नहीं है।

### ZD6126

ZD6126 एक N-एसेटाइलकोलचिनोल ट्यूब्यूलिन-बाइंडिंग एजेंट है। यह विशेष रूप से एंडोथीलियल कोशिका ट्यूब्यूलिन साइटोस्केलेटन को बाधित करता है, जिससे कोशिका के आकार में चयनात्मक परिवर्तन होते हैं। अपरिपक्व ट्यूमर वास्कुलर

बाधित हो जाता है, जिससे पोषक तत्वों की कमी और ट्यूमर नेक्रोसिस होता है। प्री-क्लिनिकल चूहा मॉडलों में, ZD6126 ने अकेले और सिस्प्लैटिन के संयोजन में ट्यूमर वृद्धि में देरी की [54]। नैदानिक स्तर पर, खुराक वृद्धि परीक्षण वर्तमान में उच्च खुराक पर गैस्ट्रोइंटेस्टाइनल (पेट दर्द, उल्टी) और हृदय संबंधी विषाक्तता के कारण रोक दिए गए हैं। सहनीय खुराक पर, यह रोगियों में कोई उद्देश्यपूर्ण प्रतिक्रिया उत्पन्न करने में विफल रहा। इसे मेटास्टेटिक रीनल सेल कार्सिनोमा [55] में मोनोथेरेपी के रूप में और मेटास्टेटिक कोलोरेक्टल कैंसर [56] में ऑक्सालिप्लैटिन और ल्यूकोवोरिन के संयोजन में चरण II स्तर पर परीक्षण किया जा रहा है।

### लिसावनबुलिन

लिसावनबुलिन या BAL101553, जो अवनबुलिन या BAL27862 का प्रोड्रग है, MT को अस्थिर करके और स्पिंडल असेंबली चेकपॉइंट को सक्रिय करके ट्यूमर कोशिका मृत्यु का कारण बनता है। लिसावनबुलिन की कैंसर-रोधी गतिविधि, जो ट्यूब्यूलिन हेटेरोडाइमर के कोलचिसिन साइट से जुड़ी है, उन ऊतकों में अधिक होती है जो एंड-बाइंडिंग प्रोटीन (EB1) व्यक्त करते हैं, जो MT गतिशीलता को नियंत्रित करने वाला एक MT-संबंधित प्रोटीन है। इसने मौखिक इन्फ्यूजन के माध्यम से चरण I परीक्षण पूरे कर लिए हैं और एक अनुकूल सुरक्षा और सहनशीलता प्रोफाइल प्रदर्शित की है। यह महत्वपूर्ण सहनशीलता और कोई वास्कुलर विषाक्तता प्रदर्शित नहीं करता है, हालांकि 70 mg/m<sup>2</sup> से अधिक खुराक पर कुछ हाइपोटेंशन और न्यूट्रोपेनिया के लक्षण देखे गए [57]। यह GBM PDX मॉडलों में अकेले और विकिरण चिकित्सा और टेमोजोलोमाइड के संयोजन में लाभ प्रदर्शित करता है [58]। यह वर्तमान में ठोस ट्यूमर [59] और उच्च-ग्रेड, पुनरावर्ती ग्लियोब्लास्टोमा [60] के लिए चरण II परीक्षणों के तहत है।

### प्लिनाबुलिन

प्लिनाबुलिन या NPI-2358, समुद्री \*Aspergillus\* sp. से व्युत्पन्न हलिमाइड का एक सिंथेटिक एनालॉग है। यह एक CSBI है और प्रभावी रूप से कैंसर-रोधी और वास्कुलर-रोधी एजेंट दोनों के रूप में कार्य करता है [61]। प्लिनाबुलिन प्रारंभिक माइटोटिक अवरोध को ट्रिगर करता है और मल्टीपल मायलोमा कोशिकाओं में JNK-प्रेरित एपोप्टोसिस का कारण बनता है [62]। इसे एक चयनात्मक इम्यूनोमॉड्यूलेटिंग माइक्रोट्यूब्यूल-बाइंडिंग एजेंट (SIMBA) के रूप में टैग किया गया है और इसे कीमोथेरेपी-प्रेरित न्यूट्रोपेनिया (CIN) की रोकथाम के लिए सक्रिय रूप से जांचा जा रहा है। प्लिनाबुलिन मैक्रोफेज को M1-जैसे ट्यूमर सृजन फेनोटाइप प्राप्त करने के लिए प्रेरित कर सकता है [63]। PD-1 गैर-प्रतिक्रियाशील इम्यून-कॉम्पिटेंट पशु मॉडल में, PD-1 एंटीबॉडी और विकिरण (IR) के साथ प्लिनाबुलिन – ट्रिपल IO संयोजन – ने ~80% ट्यूमर में कमी उत्पन्न की। इसे वैश्विक स्तर पर 1400 से अधिक रोगियों और 14 नैदानिक परीक्षणों में परीक्षण किया गया है। इसने चरण I और II परीक्षणों में प्रभावी खुराक सहनशीलता और सुरक्षा प्रोफाइल प्रदर्शित की और वर्तमान में CIN [64] और नॉन-स्मॉल सेल फेफड़ों के कैंसर के लिए चरण III परीक्षणों के तहत है। चरण I में, PD-1 और CTLA-4 एंटीबॉडी के संयोजन में प्लिनाबुलिन ने उन SCLC रोगियों में महत्वपूर्ण लाभ उत्पन्न किए जो प्लेटिनम और PD-1/PD-L1 एंटीबॉडी में विफल रहे [65]। इसे चरण I/II परीक्षणों में उन्नत मूत्राशय कार्सिनोमा के लिए विकिरण और इम्यूनोथेरेपी के साथ भी परीक्षण किया गया है [66]।

### टिवेंटिनिब

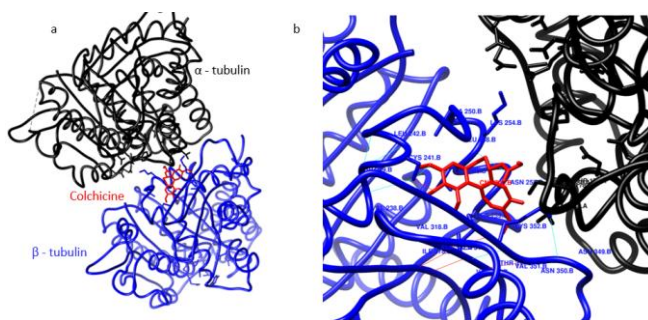
टिवेंटिनिब या ARQ197  $\beta$ -ट्यूब्यूलिन के कोलचिसिन साइट पर पूरी तरह से फिट बैठता है, जिससे MTs बाधित हो जाते हैं। इसे शुरू में एक चयनात्मक MET इनहिबिटर के रूप में मूल्यांकित किया गया था; हालांकि, यह MET-निर्भर और स्वतंत्र दोनों तरीकों से कोशिका प्रसार को रोकता है। यह MTs को बाधित करता है और कोशिकाओं को G2-M चरण में अवरोधित करता है। टिवेंटिनिब कोशिका मृत्यु को बाहरी-मृत्यु रिसेप्टर और आंतरिक – माइटोकॉन्ड्रियल मार्ग दोनों के माध्यम से प्रेरित कर सकता है। ABC ट्रांसपोर्टर इसकी एंटी-एपोप्टोटिक गतिविधि को बाधित नहीं करते हैं, जिससे मूल और MDR कोशिका लाइनों दोनों में समान प्री-क्लिनिकल परिणाम दिखते हैं [67]। हेपेटोसेल्युलर कार्सिनोमा के लिए चरण II अध्ययनों में, टिवेंटिनिब ने समग्र उत्तरजीविता दर को दोगुना कर दिया। इसे वैश्विक स्तर पर चरण III परीक्षणों में लगभग 1500 रोगियों पर यकृत [68] और नॉन-स्मॉल सेल फेफड़ों के कैंसर [69] के लिए जांचा गया है। टिवेंटिनिब की कई क्रियाविधियां और प्रतिकूल हेमेटोलॉजिकल विषाक्तता ने नैदानिक स्तर पर इसकी आगे की जांच को सीमित कर दिया है, और इसके सेलुलर क्रियाविधि को स्पष्ट करने के लिए अधिक प्री-क्लिनिकल अध्ययनों की आवश्यकता है।

## निष्कर्ष

यह समीक्षा CSBIs के नैदानिक विकास की प्रगति को उजागर करती है। उनके एंटी-माइटोटिक प्रभावों के अलावा, कई CSBIs में एंटी-वास्कुलर और एंटी-एंजियोजेनिक गुण भी होते हैं। जैसा कि चर्चा की गई है, कई CSBIs, जैसे CA-4P, OXi4503, क्रिनोबुलिन, और इंडिबुलिन, नैदानिक विकास प्रक्रिया में आगे बढ़ रहे हैं, जबकि कुछ को परीक्षणों के दौरान रोगियों में गंभीर विषाक्तता के कारण रोक दिया गया है। CSBIs जैसे ओम्ब्राबुलिन और ZD6126 वास्कुलर डिसरप्शन के माध्यम से एंटी-ट्यूमर प्रभाव डालते हैं। ये प्रोलिफेरिंग एंडोथीलियल कोशिकाओं में संकुचन का कारण बनते हैं, जिससे ट्यूमर रक्त प्रवाह बंद हो जाता है और ट्यूमर मॉडलों में व्यापक नेक्रोसिस होता है। ये दवाएं नैदानिक स्तर पर ट्यूमर के आकार में तत्काल कमी उत्पन्न करने में विफल रहती हैं, हालांकि, मानक कीमोथेरेपी के साथ इनके संयोजन से एक बहु-लक्षित उपचार रेखा तैयार की जा सकती है। प्लिनाबुलिन ने प्लेटिनम-PD-1/PD-L1 इम्यूनोथेरेपी रेजिमेन के साथ एक महत्वपूर्ण उद्देश्यपूर्ण प्रतिक्रिया दिखाई है। वर्तमान में, कई CSBIs प्री-क्लिनिकल अध्ययनों के तहत हैं, जो MDR (मल्टीड्रग-रेजिस्टेंट) घातक रोगों के इलाज के लिए उत्साहजनक साक्ष्य दिखा रहे हैं। वे निकट भविष्य में प्री-क्लिनिकल से नैदानिक जांच तक की यात्रा के लिए आशाजनक संभावनाएं रखते हैं।

CSBIs	क्लिनिकल ट्रायल की स्थिति	संदर्भ
Mivobulin / CI-980	मेलानोमा के लिए चरण II में विफल।	[13–16]
Indibulin / D-24851	मेटास्टैटिक स्तन कैंसर, उन्नत ठोस ट्यूमर के लिए, एरोलोटिनिब के साथ संयोजन में अधूरा चरण I/II।	[19–21, 23]
Crolibulin / Crinobulin / EPC2407	एनेप्लास्टिक थायरॉयड कैंसर के लिए चरण I/II।	[27]
CA-4-P / Fosbretabulin	अंडाशय कैंसर, ठोस ट्यूमर, और NSCLC के लिए कार्बोप्लैटिन और पैसिटैक्सेल के संयोजन में चरण II, एनेप्लास्टिक थायरॉयड कैंसर के लिए चरण III।	[34–36, 38]
Ombrabulin / AVE8062	ठोस ट्यूमर के लिए पैसिटैक्सेल और कार्बोप्लैटिन के संयोजन में, अंडाशय कैंसर के लिए चरण II, सॉफ्ट टिशू सारकोमा के लिए चरण III।	[44, 48]
ABT-751 / E7010	स्तन कैंसर, NSCLC, प्रोस्टेट कैंसर, न्यूरोब्लास्टोमा के लिए चरण II।	[50, 51, 53, 70]

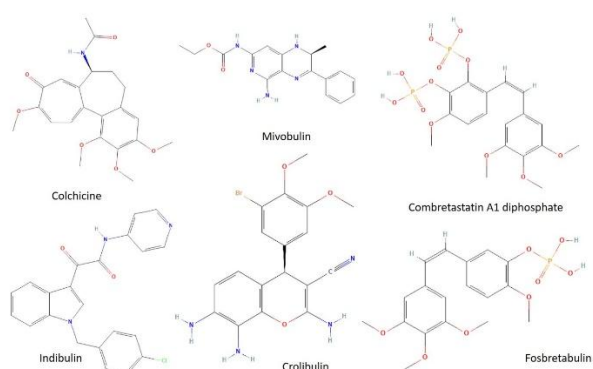
ZD6126		रीनल सेल कार्सिनोमा के लिए चरण II, कोलॉरैक्टल कैंसर के लिए ऑक्सालिप्लाटिन और ल्यूकोवोरिन के संयोजन में।	[55, 56]
Lisavanbulin BAL101553	/	ठोस ट्यूमर, ग्लायोब्लास्टोमा के लिए चरण II।	[59, 60]
Plinabulin / NPI-2358		उन्नत ठोस ट्यूमर के लिए चरण III, NSCLC के लिए डोसेटैक्सेल के साथ संयोजन में।	[65, 66, 71]
Tivantinib / ARQ197		हेपेटोसेलुलर कार्सिनोमा के लिए चरण III, NSCLC के लिए एरोलोटिनिब के साथ संयोजन में।	[68, 69]



### चित्र 1:

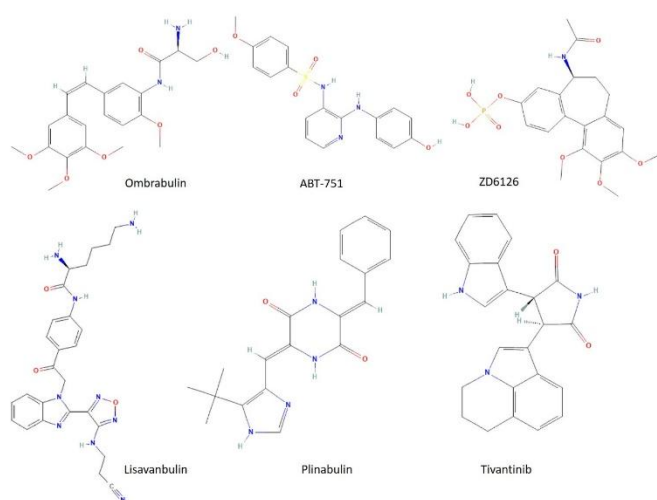
(a) कोलचिसिन और ट्यूब्यूलिन डाइमर (PDB ID – 1SA0) की प्रतिनिधि डॉक की गई छवि।

(b) जूम-इन छवि, जो इंटरैक्टिंग अमीनो एसिड अवशेषों को दर्शाती है, जिसमें नीली रेखाएं हाइड्रोजन बांड को इंगित करती हैं।



### चित्र 2:

कोलचिसिन (PubChem CID – 6167), मिवोबुलिन (PubChem CID – 182762), इंडिबुलिन (PubChem CID – 2929), क्रोलिबुलिन (PubChem CID – 23649181), कॉम्ब्रेटास्टैटिन A1 डाइफॉस्फेट (PubChem CID – 6918546), और फॉस्ब्रेटाबुलिन (PubChem CID – 5351387) की रासायनिक संरचनाएं।



### चित्र 3:

ओम्ब्राबुलिन (PubChem CID – 6918405), ABT-751 (PubChem CID – 3035714), ZD6126 (PubChem CID – 9896434), लिसावनबुलिन (PubChem CID – 45259014), प्लिनाबुलिन (PubChem CID – 9949641), और टिवेंटिनब (PubChem CID – 11494412) की रासायनिक संरचनाएं।