REVIEW

KANTARIDIN: PŘÍRODNÍ BIOAKTIVNÍ MOLEKULA S DLOUHOU HISTORIÍ

Cantharidin: natural bioactive molecule with a long history

Jiří Patočka^{1,2}, Kamil Kuča^{2,3}

¹Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie, toxikologie a ochrany obyvatelstva

²Fakultní nemocnice v Hradci Králové, Centrum biomedicínského výzkumu

³Univerzita obrany v Hradci Králové, Fakulta vojenského zdravotnictví, Centrum pokročilých studií

Summary

Cantharidin, a vesicant produced by insects in the order *Coleoptera*, has a long history both in folk and traditional medicine. Cantharidin, terpenoid of 7-oxabicyclo-[2.2.1]-heptane type, is a poisonous chemical compound secreted by many species of blister beetle (*Meloidae*), and most notably by the Spanish fly, *Lytta vesicatoria*. In dermatology, diluted solutions of cantharidin can be used as a topical medication for the treatment of benign epithelial growths: to remove warts and to treat the small papules of *Molluscum contagiosum*. The potential of cantharidin for adverse effects has led to its inclusion in a list of hazardous drugs. The extreme risk in acute toxicity of cantharidin makes any use as an aphrodisiac. It is highly dangerous because it can easily cause death. As a result, it is illegal to use cantharidin for this purpose in many countries. Nevertheless, according to new clinical results, cantharidin is a safe and valuable medication and should be readded to the dermatologic therapeutic armamentarium. In addition to topical medical applications, cantharidin, as well as its some analogues (mainly norcantharidin), show potential anticancer activities. Laboratory studies with cultured tumor cell lines suggest that this activity may relate to inhibition of protein phosphatase 2A, a specific serine/threonine phosphatase that can dephosphorylate multiple kinases. It is generally considered to be a cancer suppressor and its inhibition can induce phosphorylation and activation of substrate kinases that mainly accelerate growth. Cantharidin has shown potent anticancer activities on human cancer cells. It induces cell cycle arrest and apoptosis in many types of cancer cells.

Key words: cantharidin – natural biomolecule – blister beetle – pharmacology – toxicology – biomedicine

Souhrn

Kantaridin, zpuchýřující látka produkovaná hmyzem řádu *Coleoptera*, má dlouhou historii jak v lidové, tak i tradiční medicíně. Kantaridin, terpenoid 7-oxabicyclo-[2.2.1]-heptanového typu, je jedovatá chemická sloučenina, vylučovaná mnoha druhy puchýřníků, brouků čeledi majkovitých (*Meloidae*). Mezi nejznámější patří puchýřník lékařský (*Lytta vesicatoria*), známý v Evropě již od středověku jako „španělská muška“ a používaný jako afrodiziakum. V der-

Submitted: 2013-03-19 • Accepted: 2013-07-17 • Published online: 2013-12-20

KONTAKT: XV/4: 463–469 • ISSN 1212-4117 (Print) • ISSN 1804-7122 (Online)

matologii mohou být zředěné roztoky kantaridinu použity jako lokální léky pro léčbu benigních epiteliálních výrůstků: k odstranění bradavic a léčbě *molluscum contagiosum*. Schopnost kantaridinu vyvolávat množství nežádoucích účinků však vedla k jeho zařazení na seznam nebezpečných léčiv. Extrémní riziko akutní toxicity kantaridinu hrozí zejména při použití látky jako afrodiziaka. Kantaridin je velmi nebezpečný a může snadno způsobit smrt. Z těchto důvodů je užití kantaridinu v mnoha zemích nezákonné. Podle nových klinických výsledků je nicméně kantaridin bezpečný a hodnotný lék a měl by být vrácen do léčebného armamentária dermatologů. Kromě toho, podle aktuálních lékařských informací, kantaridin, stejně jako jeho některé analogy (zejména nor-kantaridin), vykazuje potenciální protinádorovou aktivitu. Laboratorní studie s kulturami nádorových buněčných linií naznačují, že tato aktivita se může vztahovat k inhibici protein-fosfatázy 2A. Je obecně známo, že může být rakovinným supresorem a může vyvolat fosforylaci a aktivaci kináz, které mohou urychlit růst nádoru. Kantaridin vykazuje silnou protinádorovou aktivitu u lidských rakovinných buněk. Způsobuje zastavení cyklu buněčného dělení a vyvolává apoptózu u mnoha typů nádorových buněk.

Klíčová slova: kantaridin – přírodní biomolekula – puchýřník – farmakologie – toxikologie – biomedicína

ÚVOD

Kantaridin je přírodní bicycklý terpenoid, nalezený v jedovatém obranném sekretu brouka *Lytta vesicatoria* (puchýřník lékařský)¹. Puchýřníci jsou brouci z čeledi majkovitých (*Meloidae*) a v anglicky mluvících zemích jsou označováni jako blister beetle. Kontakt s tekutinou vylučovanou puchýřníky vede ke vzniku bolestivých hnísajících puchýřů na pokožce a sliznicích [1]. Celosvětově je popsáno asi 2 500 druhů puchýřníků a většina z nich produkuje kantaridin [2]. Největšího věhlasu dosáhl puchýřník lékařský (*L. vesicatoria*), který pod názvem „španělská muška“ (Spanish fly) sehrál významnou úlohu ve středověké Evropě jako všeobecně rozšířené afrodiziakum a také jako příčina četných otrav [3, 4, 5]. Jeho první použití v medicíně se však datuje už do antických dob. Pedanius Dioscorides, řecký lékař žijící v prvním století našeho letopočtu, popsal účinky prášku ze sušených puchýřníků ve svém slavném díle *De Materia Medica*. Účinky tohoto prášku znal také Hippokrates či Plinius Starší [6].

Kantaridin nebyl však výsadou Evropy, znaly jej domorodé kmeny v Africe i dávní čínští lékaři. Prášek z čínských puchýřníků druhu *Mylabris phalerata* nebo *M. cichorii* pod názvem „mylabris“ byl a dodnes ještě je využíván v tradiční lidové medicíně řady asijských zemí, jako je Čína či Vietnam [7]. V současné době se o obsahové,

biologicky účinné látky puchýřníků zajímá i moderní medicína [8, 9]. Tato souhrnná práce přináší informace o kantaridinu, hlavní biologicky aktivní látce puchýřníků, o jeho historii, chemii, farmakologii a toxikologii a o možnostech jeho využití v současné biomedicině.

Chemie kantaridinu

Kantaridin ($C_{10}H_{12}O_4$, CAS Registry Number 56-25-7 a 80558-50-5) je dimethyl-derivátem 7-oxabicyklo-[2.2.1]-heptanu. Poprvé byl izolován v roce 1810 francouzským chemikem Pierrem Robiquetem z puchýřníka *L. vesicatoria* a byl rozpoznán jako látka zodpovědná za jeho jedovatost [10]. Farmakologicky a toxikologicky významnou součástí jeho molekuly je epoxyskupina. Kantaridin je chirální molekula a přírodní stereoisomer má strukturu (3aR,4S,7R,7aS)-hexahydro-3a,7a-dimethyl-4,7-epoxyisobenzofuran-1,3-dionu. Je to pevná krystalická látka s b.t. 218 °C, bez chuti a zápachu, mírně rozpustná ve vodě (30 mg/litr při 20 °C) a dobře rozpustná ve většině organických rozpouštědel s rozdělovacím koeficientem $\log P = 1,220^2$. Neméně významným derivátem kantaridinu je také jeho demethylovaný derivát (nor-kantaridin, demethylkantaridin, palasonin), který je v sekretu puchýřníků rovněž v menším množství přítomen [11]. Chemickou strukturu obou látek znázorňuje obr. 1.

Obr. 1 – Struktura kantaridinu a nor-kantaridinu (demethylkantaridinu, palasoninu)

Toxikologie kantaridinu

Většina toxikologických informací o kantaridinu pochází z pozorování intoxikovaných koní, kteří se pásli na pastvinách s výskytem puchýřníků. Zejména na jihozápadě USA dochází k těmto otravám poměrně často a nejčastější příčinou jsou druhy *Epicauta occidentalis*, *E. temexia* a *E. vittata*. Ve státě Illinois způsobuje toxikózy koní nejčastěji puchýřník *E. pennsylvanica*. Množství puchýřníků na pastvinách je v některých letech značné a koně je spasou spolu s trávou. Minimální smrtelná dávka pro koně při perorální aplikaci je odhadována na <1 mg/kg tělesné váhy zvířete. Obsah kantaridinu v těle puchýřníků se u jednotlivých druhů velmi liší a liší se i mezi pohlavími. Větší obsah kantaridinu mají ve většině případů samičky. Množství kantaridinu v puchýřnících druhu *E. occidentalis* a *E. pennsylvanica* se obvykle pohybuje kolem 198–266 mikrogramů na brouka a tvoří přibližně 1 % jeho váhy. U druhu *E. immaculata* bylo zjištěno množství kantaridinu až 4,8 mg/brouka [12]. Spolknutí čtyř až šesti gramů puchýřníků (suchá váha) může být pro dospělého koně fatální. Smrtící úroveň v krmivu je odhadována na 25 mg kantaridinu/kg krmiva. Kantaridin je toxický také pro skot, ovce, kozy, psy, kočky, králíky a krysy, ale také pro člověka [13]. Deichmann [14] udává nejmenší pozorovanou smrtelnou dávku LDLo (z angl. lethal dose low) kantaridinu pro člověka při perorálním užití 428 µl/kg. Hodnota střední smrtné dávky (LD₅₀) pro savce (blíže nedefinováno) nalezená v literatuře je 1,71 mg/kg [15].

Jedem puchýřníkům se ale mohou otrávit i jiní tvorové, jak o tom svědčí nedávný případ intoxikace velkého divokého ptáka dropa velkého (*Otis tarda*), který pozřel několik brouků druhu

Berberomeloe majalis. Toxikologická analýza (GC-MS) prokázala přítomnost kantaridinu v jeho žaludku v množství 1,37 µl/g potravy [16]. Podobně byl již dříve zaznamenán úhyn kuřat pštrosa emu, která se otráвила puchýřníky druhu *Pyrota insulata* [17].

Klinické příznaky otravy kantaridinem

Klinické příznaky otravy kantaridinem byly popsány zejména u zvířat spásajících louky kontaminované přítomností puchýřníků. Tyto otravy jsou v některých zemích poměrně časté, zejména u koní [18, 19] a u těchto zvířat byla provedena také experimentální intoxikace [20]. Otravy u lidí jsou méně časté, nahodilé a oběťmi jsou zejména děti, ale klinické příznaky u nich popsané jsou prakticky stejné jako u ostatních savců [21].

Otrava koní kantaridinem je známa jako kantaridinóza a je v mnoha ohledech specifická, pokud jde o klinické příznaky i její průběh [22]. Typickým znakem je podráždění gastrointestinálního traktu a močových cest, hypokalcémie, endotoxémie, šok a kardiovaskulární kolaps. Nástup a trvání příznaků se může lišit od hodin až po dny. Závažnost klinických příznaků spojených s otravou kantaridinem se ale liší v závislosti na dávce. Mezi nejčastější pozorovanými příznaky jsou různé stupně bolesti břicha, deprese, anorexie. Zvířata často pijí malé množství vody nebo namáčí ve vodě čenich. U některých koní jsou pozorovány časté pokusy o močení. Moč může být zabarvená krví nebo v ní mohou být krevní sraženiny. Francouzští autoři prokázali, že kantaridin i jeho demethyl-derivát je nefrotoxický [23]. Nápadným klinickým rysem je, že postižení koně mají vždy tmavé, překrvené sliznice, a to i tehdy, když ostatní systémové

příznaky toxikózy jsou minimální. Zvířata se potí, mají zrychlený srdeční rytmus i dýchání a prodlužuje se jim doba plnění krevních kapilár (*capillary refill time*). Rektální teplota je zvýšená. Hrozí jim vaskulární kolaps. Koně, kteří spolykali velké množství toxinu, mohou vykazovat známky těžkého šoku již během hodiny. Mezi méně časté příznaky intoxikace patří ústní eroze, nadměrné slinění, flutter síní a průjem, který může být krvavý. Zvířata jsou při chůzi jakoby ztuhlá a pohybují se malými kroky [20].

V medicínské literatuře je popsána řada případů otrav lidí kantaridinem [3, 24, 25]. U dětí se většinou jedná o nešťastné náhody [26], u dospělých je důvodem otravy předávkování afrodiziakem s obsahem kantaridinu [27] nebo jeho použití k potratu [28]. U většiny otrav dochází k nevratnému poškození ledvin [29], časté jsou neurologické komplikace [30] a některé případy končí smrtí [31]. Smrtelná dávka pro člověka je odhadována na 26–45 mg [31]. Vzhledem k tomu, že kantaridin poškozuje téměř všechny orgány těla, je nutno jej považovat za velmi nebezpečný jed [32].

Na otravu kantaridinem zřejmě zemřel také legendární osvoboditel Venezuely ze španělské nadvlády Simón Bolívar (1783–1830). Extrakt ze „španělských mušek“ mu podal jeho lékař dr. Revenand ve snaze zlepšit jeho zdravotní stav, ale zřejmě tím jen urychlil jeho smrt [33].

Terapie otravy

Neexistuje žádná specifická terapie, žádné specifické antidotum. Léčba proto může být pouze symptomatická [19]. Doporučuje se vyprázdnění gastrointestinálního traktu a včasné podání aktivního uhlí. Trvá-li otrava dlouho, je užitečná suplementace vápníku a hořčíku, stejně jako podávání analgetik, diuretik, tekutin a udržování normálního pH krve [34].

Farmakologie a mechanismus biologického účinku kantaridinu

Farmakologické účinky kantaridinu a některých jeho derivátů jsou založeny na několika mechanismech. Inhibuje např. katalytickou jednotku serin/threoninových proteinofosfatáz typu 1 a 2A a zvyšuje sílu kontrakce izolovaného myokardu a cévních preparátů tím, že zasahuje do fosforylace jejich proteinů [35, 36, 37]. Tyto enzymy jsou častým terčem mnoha přírodních toxinů [38],

a protože řídí řadu fyziologických funkcí, jsou jejich regulátory (většinou inhibitory) výrazně biologicky aktivní látky a nabízí se tak možnost jejich využití v medicíně, ať už přímo nebo jako modelové látky [39, 40, 41]. Kantaridin vyvolává apoptózu buněk a účinně aktivuje ERK-1/2, p38 a JNK u modelových buněčných linií U937 [42]. Inhibuje také rodinu enzymů zvaných glutathion S-transferázy [43], které katalyzují konjugaci redukovaného glutathionu s řadou hydrofobních látek, obsahujících elektrofilní centrum. Tyto enzymy hrají důležitou úlohu v detoxikaci různých xenobiotik.

Inhibice Ser/Thr-proteáz je také jedním z mechanismů, kterým kantaridin napadá a ničí rakovinné buňky [44] a podobně se chovají i některé jeho synteticky připravené deriváty [45]. Nor-kantaridin, který se připravuje synteticky, ale je přítomen i v hemolymfě některých puchýřníků, je sice méně toxický než kantaridin, ale jeho protinádorová aktivita je naopak vyšší. Již první experimenty s nádorovými buňkami ukázaly, že jeho cytotoxický účinek je realizován přes tumor supresorový gen p53 [46] a že je více toxický pro buňky nádorové než pro buňky zdravé [47]. Nor-kantaridin vyvolává u buněk anoikis, druh programované buněčné smrti, proces regulovaný aktivací Jun-N-terminální kinázy (JNK) [48]. Práce čínských autorů ukazují, že nor-kantaridin blokuje nejen invazivitu nádoru, ale blokuje také růst metastáz [49, 50]. Angiogeneze tumoru nor-kantaridinem je blokována přes významnou signální dráhu VEGFR2/MEK/ERK [51]. Byly ale připraveny i další analogy a deriváty přírodního kantaridinu a rovněž byly úspěšně testovány na nádorových buňkách [52, 53].

Kantaridin v moderní medicíně

O tom, jak velké naděje jsou vkládány do nor-kantaridinu a jeho derivátů jako potenciálních léků rakoviny, svědčí desítky udělených patentů na jejich výrobu a užití [54]. Zajímavou a slibnou látkou tohoto typu je např. komplex nor-kantaridinu s platinou [55].

O návrat kantaridinu do oficiální medicíny neusilují jen onkologové [56, 57]. Zájem o něj mají např. i dermatologové [58] pro lokální léčbu molusek (*molluscum contagiosum*), což je virové onemocnění kůže [59]. Již ve staré Číně byl jed puchýřníků používán k odstraňování bradavic a podobně dobré zkušenosti má i moderní me-

dicína. Na rozdíl od jiných léků je jeho použití zcela bezpečné a kožní lékaři oceňují, že středověký lék se vrací do jejich armamentária [60, 61, 62, 63].

ZÁVĚR

Kantaridin, jed známý zejména ze středověku jako afrodiziakum, ale také jako prostředek travičů, se stal v poslední době předmětem zájmu moderní medicíny. Ta v něm odhalila zajímavou biomolekulu, která se stala modelovou látkou pro syntézu řady derivátů a homologů, jež by mohly najít své místo zejména v onkologii.

Poděkování

Práce byla financována z Institucionální podpory na dlouhodobý koncepční záměr Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Poznámky:

¹ Obranným sekretem se rozumí hemolymfa, obdoba krve u mnoha skupin bezobratlých živočichů, kterou umí někteří brouci reflexivně vylučovat v kloubních spojeních končetin i jinde na těle.

² TOXNET, Toxicology Data Network, US National Library of Medicine. Dostupné z: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=-Search&actionHandle=getAll3DViewFiles&nextPage=jsp%2Fcommon%2FChemFull.jsp%3FcalledFrom%3Dlite&chemid=0000056257&formatType=_3D

LITERATURA

- [1] Nicholls DSH, Christmas TI, Greig DE. Oedemerid blister beetle dermatosis: A review. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(5):815–19.
- [2] Dolson CJ, Tattersall RN. Cantharides wasp, bee, and scorpion stings. *Clin Toxicol.* 1969;30: 475–84.
- [3] Tagwireyi D, Ball DE, Loga PJ, Moyo S. Cantharidin poisoning due to “Blister beetle” ingestion. *Toxicol.* 2000;38(12):1865–9.
- [4] Sandroni P. Aphrodisiacs past and present: a historical review. *Clin Auton Res.* 2001;11(5):303–7.
- [5] Patočka J. Létající viagra. *Vesmír.* 2006;85(10):580–1.
- [6] Raleigh JMR. High Medicine and Low Medicine in the Roman Empire. In: Gruyter de W. *Ausstieg und Niedergang der römischer Welt. Geschichte und Kultur Roms im Spiegel der neuen Forschung.* Berlin; 1993, 937 p.
- [7] Barceloux DG. *Medical Toxicology of Natural substances.* John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey; 2008, 896 p.
- [8] Rauh R, Kahl S, Boechzelt H, Bauer R, Kaina B, Efferth T. Molecular biology of cantharidin in cancer cells. *Chinese Med.* 2007;2(1):1–9.
- [9] Pompei DT, Rezzadeh KS, Viola KV, Lee DH, Schairer DO, Chismar LA, Cohen SROV. Cantharidin therapy: Practice patterns and attitudes of health care providers. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(6):1045–6.
- [10] Ratcliffe NA, Mello CB, Garcia ES, Butt TM, Azambuja P. Insect natural products and processes: New treatments for human disease. *Insect Biochem Mol Biol.* 2011;41(10):747–69.
- [11] Mebs D, Pogoda W, Schneider M, Kauert G. Cantharidin and demethylcantharidin (palasonin) content of blister beetles (Coleoptera: Meloidae) from southern Africa. *Toxicol.* 2009;53(4):466–8.
- [12] Capinera JL, Gardner DR, Stermitz FR. Cantharidin levels in blister beetles (Coleoptera: Meloidae) associated with alfalfa in Colorado. *J Econom Entomol.* 1985;78(5):1052–5.
- [13] Blodgett SL, Carrel JE, Higgins RA. Cantharidin content of blister beetles (Coleoptera: Meloidae) collected from Kansas alfalfa and implications for inducing cantharidiasis. *Environ Entomol.* 1991;20(3):776–80.
- [14] Deichmann WB. *Toxicology of Drugs and Chemicals,* New York, Academic Press, Inc.; 1969, p. 646.
- [15] Yu R et al. (eds.). “Zhongliu Yanjiu” *Cancer Review,* Shanghai Science/Technology Publisher, People's Rep. China; 1994, p. 183.
- [16] Sánchez-Burdo IS, Camarero PR, García-Montijano M, Mateo R. Possible cantharidin poisoning of a great bustard (*Otis tarda*). *Toxicol.* 2012;59(1):100–3.

- [17] Barr AC, Wigle WL, Flory W, Allredge BE, Reagor JC. Cantharidin poisoning of emu chicks by ingestion of *Pyrota insulata*. *J Vet Diagn Invest*. 1998;10(2):77–9.
- [18] Beasley VR, Wolf GA, Fischer DC, Ray AC, Edwards WC. Cantharidin toxicosis in horses. *J Am Vet Med Assoc*. 1983;182(3):283–4.
- [19] Helman RG, Edwards WC. Clinical features of blister beetle poisoning in equids: 70 cases (1983–1996). *J Am Vet Med Assoc*. 1997;211(8):1018–21.
- [20] Shawley RV, Rolf LL, Jr. Experimental cantharidiasis in the horse. *Am J Vet Res*. 1984;45(11): 2261–6.
- [21] Mallari RQ, Saif M, Elbualy MS, Sapru A. Ingestion of a blister beetle (Mecoidae family). *Pediatrics*. 1996;98(3) 458–9.
- [22] Schmitz DG. Cantharidin toxicosis in horses. *J Vet Intern Med*. 1989;3(4):208–15.
- [23] Massicot F, Dutertre-Catella H, Pham-Huy C, Liu XH, Duc HT, Warnet JM. In vitro assessment of renal toxicity and inflammatory events of two protein phosphatase inhibitors cantharidin and norcantharidin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;96(1):26–32.
- [24] Karras DJ, Farrell SE, Harrigan RA, Henretig FM, Gealt L. Poisoning from “Spanish fly” (cantharidin). *Am J Emerg Med*. 1996;14(5):478–83.
- [25] Hu L, Qiu XW. Deep chemical burn due to cantharidin: report of one case. [Article in Chinese] *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2005;25(12):1592.
- [26] Al-Binali AM, Shabana M, Al-Fifi S, Dawood S, Shehri AA, Al-Barki A. Cantharidin poisoning due to blister beetle ingestion in children. Two case reports and a review of clinical presentations. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2010;10(2):258–61.
- [27] Marcovigi P, Leoni S, Calbi G, Valtancoli E, Ravaglia G. Acute poisoning caused by cantharidin ingestion for aphrodisiac purposes. A clinical case. [Article in Italian] *Minerva Anestesiol*. 1995;61(3): 105–7.
- [28] Cheng KC, Lee HM, Shum SF, Yip CP. A fatality due to the use of cantharides from *Mylabris phalerata* as an abortifacient. *Med Sci Law*. 1990;30(4):336–40.
- [29] Zouvanis M, Feldman C, Smith C, Promnitz DA, James S, Seftel HC. Renal and neuromuscular respiratory failure--is this a syndrome associated with cantharidin poisoning? *S Afr Med J*. 1994;84(11) Suppl:814–16.
- [30] Harrisberg J, Deseta JC, Cohen L, Temlett J, Milne FJ. Cantharidin poisoning with neurological complications. *S Afr Med J*. 1984;65(15):614–15.
- [31] Polettini A, Crippa O, Ravagli A, Saragoni A. A fatal case of poisoning with cantharidin. *Forensic Sci Int*. 1992;56(1):37–43.
- [32] Till JS, Majmudar BN. Cantharidin poisoning. *South Med J*. 1981;74(4):444–7.
- [33] Ledermann DW. Simon Bolivar and the cantharides. [Article in Spanish]. *Rev Chilena Infectol*. 2007;24(5):409–12.
- [34] van Beukering JA. Cantharidin poisoning. Three case reports. *Trop Geogr Med*. 1969;21(1): 30–2.
- [35] Knapp J, Bokník P, Huke S, Gombosová I, Linck B, Lüss H et al. Contractility and inhibition of protein phosphatases by cantharidin. *Gen Pharmacol*. 1998;31(5):729–33.
- [36] Shan HB, Cai YC, Liu Y, Zeng WN, Chen HX, Fan BT et al. Cytotoxicity of cantharidin analogues targeting protein phosphatase 2A. *Anticancer Drugs*. 2006;17(8):905–11.
- [37] Hill TA, Stewart SG, Sauer B, Gilbert J, Ackland SP, Sakoff JA, McCluskey A. Heterocyclic substituted cantharidin and norcantharidin analogues--synthesis, protein phosphatase (1 and 2A) inhibition, and anti-cancer activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007;17(12) 3392–7.
- [38] Pereira SR, Vasconcelos VM, Antunes A. The phosphoprotein phosphatase family of Ser/Thr phosphatases as principal targets of naturally occurring toxins. *Crit Rev Toxicol*. 2011;41(2):83–110.
- [39] Takai A. Naturally occurring toxins with specific inhibitory activity against protein serine/threonine phosphatases 1 and 2A. [Article in Japanese] *Tanpakushitsu Kakusan Koso*. 1998;43(8)Suppl:1091–101.
- [40] Honkanen RE, Golden T. Regulators of serine/threonine protein phosphatases at the dawn of a clinical era? *Curr Med Chem*. 2002;9(22):2055–75.
- [41] McCluskey A, Sim AT, Sakoff JA. Serine-threonine protein phosphatase inhibitors: development of potential therapeutic strategies. *J Med Chem*. 2002;45(6):1151–75.
- [42] Huh JE, Kang KS, Chae C, Kim HM, Ahn KS, Kim SH. Roles of p38 and JNK mitogen-activated protein kinase pathways during cantharidin-induced apoptosis in U937 cells. *Biochem Pharmacol*. 2004;67(10):1811–18.
- [43] Khan RA, Liu JY, Rashid M, Wang D, Zhang YL. Cantharidin impedes activity of glutathione S-transferase in the midgut of *Helicoverpa armigera* Hübner. *Int J Mol Sci*. 2013;14(3):5482–500.
- [44] Liu D, Chen Z. The effects of cantharidin and cantharidin derivatives on tumour cells. *Anticancer Agents Med Chem*. 2009;9(4):392–6.

- [45] Sakoff JA, Ackland SP, Baldwin ML, Keane MA, McCluskey A. Anticancer activity and protein phosphatase 1 and 2A inhibition of a new generation of cantharidin analogues. *Invest New Drugs*. 2002;20(1):1–11.
- [46] Hong CY, Huang SC, Lin SK, Lee JJ, Chueh LL, Lee CH et al. Norcantharidin-induced post-G(2)/M apoptosis is dependent on wild-type p53 gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;276(1):278–85.
- [47] Kok SH, Hong CY, Kuo MY, Lee CH, Lee JJ, Lou IU et al. Comparisons of norcantharidin cytotoxic effects on oral cancer cells and normal buccal keratinocytes. *Oral Oncol*. 2003;39(1):19–26.
- [48] Chen YJ, Kuo CD, Tsai YM, Yu CC, Wang GS, Liao HF. Norcantharidin induces anoikis through Jun-N-terminal kinase activation in CT26 colorectal cancer cells. *Anticancer Drugs*. 2008;19(1):55–64.
- [49] He TP, Mo LE, Liang NC. Inhibitory effect of cantharidin on invasion and metastasis of highly metastatic ovarian carcinoma cell line HO-8910PM. [Article in Chinese] *Ai Zheng*. 2005;24(4):443–7.
- [50] Chen YJ, Shieh CJ, Tsai TH, Kuo CD, Ho LT, Liu TY, Liao HF. Inhibitory effect of norcantharidin, a derivative compound from blister beetles, on tumor invasion and metastasis in CT26 colorectal adenocarcinoma cells. *Anticancer Drugs*. 2005;16(3):293–9.
- [51] Zhang L, Ji Q, Liu X, Chen X, Chen Z, Qiu Y et al. Norcantharidin inhibits tumor angiogenesis via blocking VEGFR2/MEK/ERK signaling pathways. *Cancer Sci*. 2013;104(5):604–10.
- [52] Kok SH, Chui CH, Lam WS, Chen J, Lau FY, Cheng GY et al. Apoptotic activity of a novel synthetic cantharidin analogue on hepatoma cell lines. *Int J Mol Med*. 2006;17(5):945–9.
- [53] Tseng JJ, Sheu SY, Chen YT, Huang CY, Lin CT, Lin PY. A simple procedure for preparation of N-thiazol, thiadiazol, pyridyl and sulfanylamidocantharidinimines analogues and evaluation of their cytotoxicities against human HL-60, MCF7, Neuro-2a and A549 carcinoma cell. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2012;60(11):1453–7.
- [54] Deng L, Tang S. Norcantharidin analogues: a patent review (2006–2010). *Expert Opin Ther Pat*. 2011;21(11):1743–53.
- [55] Pang SK, Yu CW, Guan H, Au-Yeung SC, Ho YP. Impact of oxaliplatin and a novel DACH-platinum complex in the gene expression of HCT116 colon cancer cells. *Oncol Rep*. 2008;20(5):1269–76.
- [56] Yeh CB, Su CJ, Hwang JM, Chou MC. Therapeutic effects of cantharidin analogues without bridging ether oxygen on human hepatocellular carcinoma cells. *Eur J Med Chem*. 2010;45(9):3981–5.
- [57] Kim YM, Ku MJ, Son YJ, Yun JM, Kim SH, Lee SY. Anti-metastatic effect of cantharidin in A549 human lung cancer cells. *Arch Pharm Res*. 2013;36(4):479–84.
- [58] Wong J, Phelps R, Levitt J. Treatment of acquired perforating dermatosis with cantharidin. *Arch Dermatol*. 2012;148(2):160–2.
- [59] Mathes EF, Frieden IJ. Treatment of molluscum contagiosum with cantharidin: a practical approach. *Pediatr Ann*. 2010;39(3):124–8, 130.
- [60] Moed L, Shwayder TA, Chang MW. Cantharidin revisited: a blistering defense of an ancient medicine. *Arch Dermatol*. 2001;137(10):1357–60.
- [61] Patel D, Shwayder T. Religious Objection to Cantharidin Use in Jain Patients. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(3):389.
- [62] Deng LP, Dong J, Cai H, Wang W. Cantharidin as an antitumor agent: a retrospective review. *Curr Med Chem*. 2013;20(2):159–66.
- [63] Deng L, Dong J, Wang W. Exploiting protein phosphatase inhibitors based on cantharidin analogues for cancer drug discovery. *Mini Rev Med Chem*. 2013;13(8):1166–76.

✉ **Kontakt:**

Prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc., Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie, toxikologie a ochrany obyvatelstva, Emy Destinové 46, 370 05 České Budějovice
E-mail: toxicology@toxicology.cz