

**AMINY BIOGENNE W ASPEKCIE ICH ROLI
W ORGANIZMACH ŻYWYCH**

**BIOGENIC AMINES IN THEIR ROLE
IN LIVING SYSTEMS**

Renata Jastrząb^{1*}, Bartosz Tylkowski^{1,2}

¹ *A. Mickiewicz University, Faculty of Chemistry
ul. Umultowska 89b, 61-614 Poznań*

**e-mail: renatad@amu.edu.pl*

² *Universitat Rovira i Virgili, Departament de Enginyeria Química
Av. Països Catalans, 26-43007 Tarragona, Spain*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Poliaminy w organizmach żywych

2. Poliaminy jako markery nowotworowe

3. Zastosowanie kompleksów poliamin w medycynie

Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr hab. Renata Jastrzab jest profesorem nadzwyczajnym Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Zajmuje się badaniami reakcji kompleksowania biocząsteczek występujących w układach biologicznych. Szczególny nacisk kładzie na określenie roli grupy fosforanowej w procesach tworzenia związków kompleksowych. Ponadto w kręgu zainteresowań znajdują się reakcje zachodzące na poziomie molekularnym z małymi biocząsteczkami takimi jak: poliaminy, alfa hydroksy kwasy czy też fragmenty kwasu hialuronowego. Głównymi metodami badawczymi pozwalającymi osią-

gnąć zakładany cel są potencjometria oraz metody spektralne. Równolegle w grupie badawczej prof. Jastrzab prowadzone są prace mające na celu syntezę materiałów powierzchniowych oraz nanomateriałów o właściwościach wzmacniających sygnał w spektroskopii Ramana oraz matryc polimerowych wykorzystywanych do immobilizacji materiałów o właściwościach luminescencyjnych. Prof. Renata Jastrzab jest autorką 46 prac w tym 35 z listy filadelfijskiej, 10 rozdziałów w monografiach, jest edytorem dwóch monografii anglojęzycznych oraz 3 skryptów studenckich. Wraz z grupa doktorantów organizuje Poznańskie Sympozjum Młodych Naukowców, które cieszą się dużym zainteresowaniem.



Dr Bartosz Tylkowski jest absolwentem Wydziału Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu (2004); studia doktoranckie ukończył na Wydziale Chemii i Chemii Przemysłowej Uniwersytetu w Genui (Włochy, 2008); jest czterokrotnym laureatem stypendiów podoktoranckich finansowanych z Funduszy Europejskich w ramach programu Marie Curie (OPEN TOK w ramach 6. Programu Ramowego – Tarragona, Hiszpania (2008–2009), IAPP w ramach 7. Programu Ramowego – Sofia, Bułgaria (2009–2010), Individual Outgoing Marie Curie Fellowship w ramach 7. Programu

Ramowego – Tarragona, Hiszpania/Cincinnati, USA (2013–2016), Incoming Tennen Spring Marie Curie Fellowship (2016–2018) w ramach 7. Programu Ramowego – Tarragona, Hiszpania), jest dwukrotnym laureatem stypendiów podoktoranckich ukierunkowanych na rozwój transferu technologicznego we współpracy uczelni z firmami w latach 2010–2013, współwynalazca kilkunastu patentów, autor ponad 20. publikacji naukowych i 7 rozdziałów w książkach, edytor 3 książek, prelegent na ponad 30. konferencjach międzynarodowych, obecnie prowadzi badania w ramach IOF Marie Curie (Individual Outgoing Fellowship) na Uniwersytecie Rovira i Virgili w Tarragonie (Hiszpania).

ABSTRACT

Although polyamines (PA) belong to relatively simple aliphatic substances, their role in life processes of animals and plants is of key importance [1–5]. The group of the most important amines, called biogenic ones includes:

Spermine (Spm): $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$

Spermidine (Spd): $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$

Putrescine (Put): $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$.

Of secondary importance are homologues of biogenic amines, occurring in lower contents in living organisms [2, 6–8]:

1,3-diaminopropan: $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$

Cadaverine: $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$

Homospermidine: $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$

Norspermine (3,3,3-tet): $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$

Thermospermine: $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$

Caldopentamine: $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$.

The first polyamine discovered in a living organism was tetramine, a spermine crystallised out of sperm in 1678 by Van Leewenkeuk [9]. Putrescine was discovered in the end of the 19th century in microbes and then triamine: spermidine was discovered in the beginning of the 20th century [2]. Later studies have shown that in animal cells spermidine and spermine occur at elevated levels, while in prokaryotes spermidine and putrescine contents are dominant. Putrescine, spermidine, 1,3-diaminopropan, homospermidine, norspermidine, and norspermine have been found in many gramnegative bacteria and algae [7, 10, 11].

Total concentration of PA in living organisms is on the order of millimols, however, the concentration of free polyamines is much lower. A low level of free amines follows from the fact that they are involved in noncovalent interactions with biomolecules occurring in living organisms such as nucleic acids, proteins, or phospholipids. High concentrations of non-bonded polyamines have been detected first of all in young molecules in the process of growth, in particular in rapidly proliferating cancer cells [6, 12]. Elevated levels of free polyamines have been observed, e.g. in breast, colon, lung, prostate, and skin tumours, accompanied by changed levels of enzymes responsible for biosynthesis and catabolism of polyamines.

Because of the increased level of free polyamines and a tendency of their interaction with nucleic acids and other bioligands, these compounds have become objects of intense study [1, 13–19]. There is no doubt that the regulation of biosynthesis of polyamines and catabolism is one of the most important pathways in the search strategy for chemoprevention and chemotherapeutic drugs [14, 15, 20–36]. The present state of knowledge of these processes, their significance in biological systems, and their application in medicine are presented in subsequent sections of this chapter.

Keywords: poliaminy, aminy biogenne, związki kompleksowe, nowotwory

Słowa kluczowe: polyamines, biogenic amines, coordination compounds, tumors

WYKAZ STOSOWANYCH SYMBOLI I OZNACZEŃ

PA	- poliaminy
Spm	- spermina
Spd	- spermidyna
Put	- putrescyna
3,3,3-tet	- norspermina
SSAT	- N1-acetylotransferynę spermidyny/sperminy
FAD	- dinukleotyd flawinonikotynowy
APAO	- oksydaza N1-acetylopoliaminowa
SMO	- oksydaza sperminy
GPC1	- glipikan 1
ODC	- dekarboksylaza ornityny
NMSC	- nowotwór złośliwy skóry
DFMO	- α -difluorometylornityna
PSA	- swoisty antygen sterczowy
BBR3464	- azotan trójplatyny
ROS	- reaktywne czynniki oksydacyjne
ID50	- dawka infekcyjna
cis-DDP	- <i>cis</i> -diaminodichloroplatyna (II)
HSC-3	- komórki nowotworu jamy ustnej
BENSpm	- N1,N11-bis(etylo)norspermina
CPENSpm	- N1-cyko-propylometylo-N11-etylonorspermina
JIMT-1	- komórki raka piersi
L56BR-C1	- komórki raka piersi

WPROWADZENIE

Poliaminy (PA) pomimo faktu, że należą do relatywnie prostych organicznych alifatycznych substancji, odgrywają kluczową rolę w wielu procesach życiowych zarówno organizmów zwierzęcych, jak i roślinnych [1–5]. Do najbardziej rozpowszechnionych amin tzw. amin biogennych zaliczane są:

spermina (Spm): $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$

spermidyna (Spd): $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$

putrescyna (Put): $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$.

Drugorzędną rolę w organizmach odgrywają występujące w mniejszych ilościach homologi amin biogennych:

1,3-diaminopropan: $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$

kadaweryna: $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$

homospermidyna: $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$

norspermina (3,3,3-tet): $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$

termospermina: $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$

kaldopentamina: $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ [2,6-8].

Pierwszą odkrytą w organizmie żywym poliaminą była tetramina – spermina wykrystalizowana ze spermy w 1678 roku przez Van Leewenkeuk'a [9]. Putrescynę odkryto pod koniec XIX wieku w mikrobach, a triaminę spermidynę dopiero na początku XX wieku [2]. Późniejsze badania wykazały, że w komórkach zwierzęcych występuje przede wszystkim spermidyna oraz spermina, natomiast w prokariota obserwuje się zwiększony poziom spermidyny oraz putrescyny. Putrescynę, spermidynę, 1,3-diaminopropan, homospermidynę, norspermidynę oraz norsperminę znaleziono także w wielu bakteriach gram-ujemnych oraz algach [7, 10, 11].

Całkowite stężenie PA w organizmach jest rzędu milimoli, jednakże stężenie wolnych poliamin jest znacząco niższe. Niski poziom wolnych amin wynika z faktu, że oddziałują one niekowalencyjnie z białkami występującymi w organizmach żywych, takimi jak: kwasy nukleinowe, białka czy fosfolipidy. Wysokie stężenie niezwiązanych poliamin stwierdzono przede wszystkim w komórkach młodych, rozwijających się, zwłaszcza w szybko rozmnażających się komórkach nowotworowych [6, 12]. Efekt ten zaobserwowano między innymi w nowotworach piersi, okrężnicy, płuc, prostaty oraz skóry, odnotowując jednocześnie zmieniony poziom enzymów odpowiadających za procesy biosyntezy i katabolizmu poliamin. To właśnie wzrost stężenia tych substancji w stanach chorobowych, a także tendencja do oddziaływań z kwasami nukleinowymi oraz innymi bioligandami jest główną przyczyną, że poliaminy stały się w ostatnich latach obiektem intensywnych badań [1, 13–19]. Nie ulega wątpliwości, że regulacja stężenia poliamin, jak również ich biosyntezy i katabolizmu jest jedną z ważniejszych dróg w strategii poszukiwań chemioterapeutyków [14, 15, 20–36].

1. POLIAMINY W ORGANIZMACH ŻYWYCH

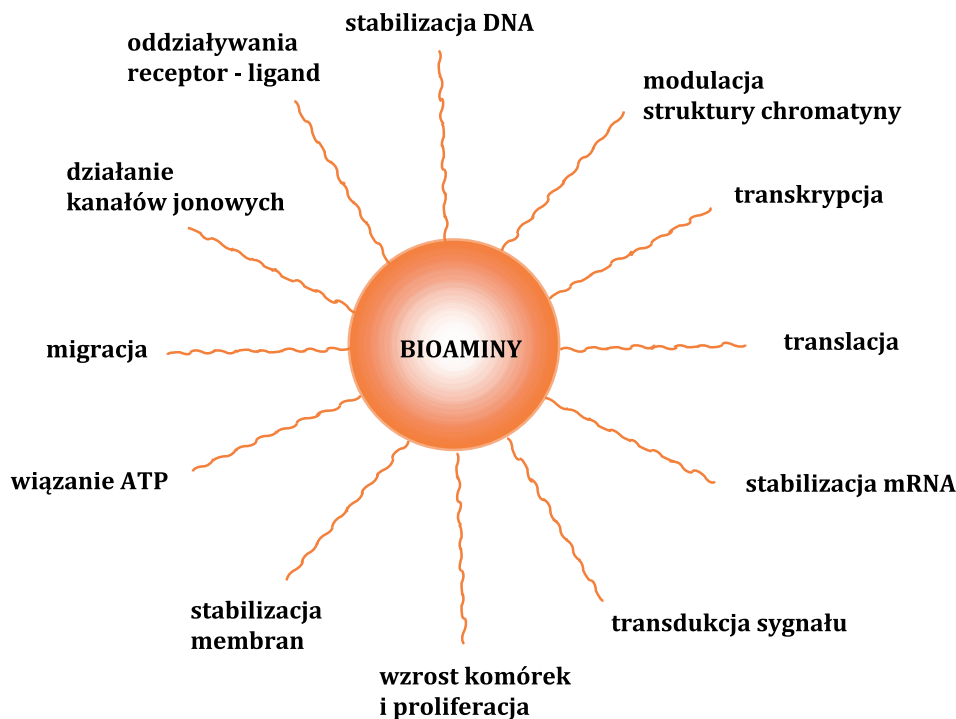
Poliaminy występują praktycznie we wszystkich organizmach żywych, jednakże ich poziom uzależniony jest od gatunku, rodzaju tkanki, a zwłaszcza wieku komórek [10, 14, 37–43]. Organem, w którym wykryto najwyższe stężenie poliamin (2 mM spermidyny i 4 mM sperminy) jest trzustka [10]. Duże ilości poliamin (sperminy i spermidyny) wykryto również w nerkach, śledzionie, wątrobie, płucach, a także w nasieniu [7, 20]. Spermidyna i jej analogi są także obecne w dużych ilościach w centralnym układzie nerwowym, stąd spermidyna nazywana była neurydyną. Na uwagę zasługuje fakt, że spermidyna nie jest rozmieszczona równomiernie w całym układzie nerwowym, a jej duża koncentracja znajduje się w substancji białej mózgu. Zaobserwowano także nietypowy wzrost stężenia spermidyny i sperminy w mózgu wraz z wiekiem organizmu [37, 38]. Podobna sytuacja jak w układzie nerwowym (różne stężenie aminy w tej samej tkance) występuje w przypadku skóry. Przeprowadzone badania metodą chromatografii cieczowej oraz badania fluorescencyjne wykazały dużo wyższe stężenie spermidyny i sperminy w naskórku niż w skórze właściwej. Regularne pomiary zmian poziomu PA w skórze są istotne w kontroli zdrowia pacjentów chorych na choroby dermatologiczne [44]. Ponadto, niewielką ilość amin biogennych znaleziono w krwi, a także w moczu (putrescyna i spermidyna), gdzie wzrost ich poziomu jest sygnałem informującym o stanach chorobowych [39].

Wzrost stężenia poliamin obserwuje się także u osób chorych na mukowiscydozę, gdzie najprawdopodobniej spermidyna i produkty jej metabolicznego rozkładu mają znaczenie w patogenezie dysfunkcji membran komórkowych [45].

Na uwagę zasługuje fakt, że poliaminy, substancje o charakterze silnie zasadowym, wykazują duże powinowactwo do protonu. Wzrasta ono wraz z wydłużeniem łańcucha metylenowego aminy. W warunkach fizjologicznych przy pH około 7, aminy biogenne są całkowicie sprotonowane. Aminy posiadające łańcuch metylenowy krótszy od trzech, w warunkach biologicznych mogą być częściowo zdeprotonowane, a co za tym idzie, wykazują mniejsze powinowactwo do polianionów niż aminy biogenne [46].

Z punktu widzenia farmakologicznego poliaminy są substancjami toksycznymi [15], jednakże przy odpowiednim stężeniu pełnią szereg pozytywnych funkcji, Rysunek 1. Związki te oddziałują z całymi komórkami, organellami komórkowymi, kwasami nukleinowymi, a także biorą udział w wielu reakcjach metabolicznych [5, 47]. Poliaminy katalizują i kontrolują biosyntezę kwasów nukleinowych oraz białek, a także są bezpośrednio odpowiedzialne za przebieg syntezy makrocząsteczkowej, która ma miejsce podczas wzrostu komórek (synteza DNA stymulowana jest przez spermidynę) [42]. Silnie zasadowe poliaminy mają wysokie powinowactwo do związków anionowych stąd ich zdolność do łączenia się z kwasami nukleinowymi. Poliaminy oddziałując z grupami fosforanowymi polinukleotydów zapobiegają denaturacji i ścinaniu oraz stabilizują strukturę kwasu nukleinowego [6, 10, 48, 49]. Ponadto wykazują tendencję do inicjowania metylacji t-RNA *in vitro* oraz

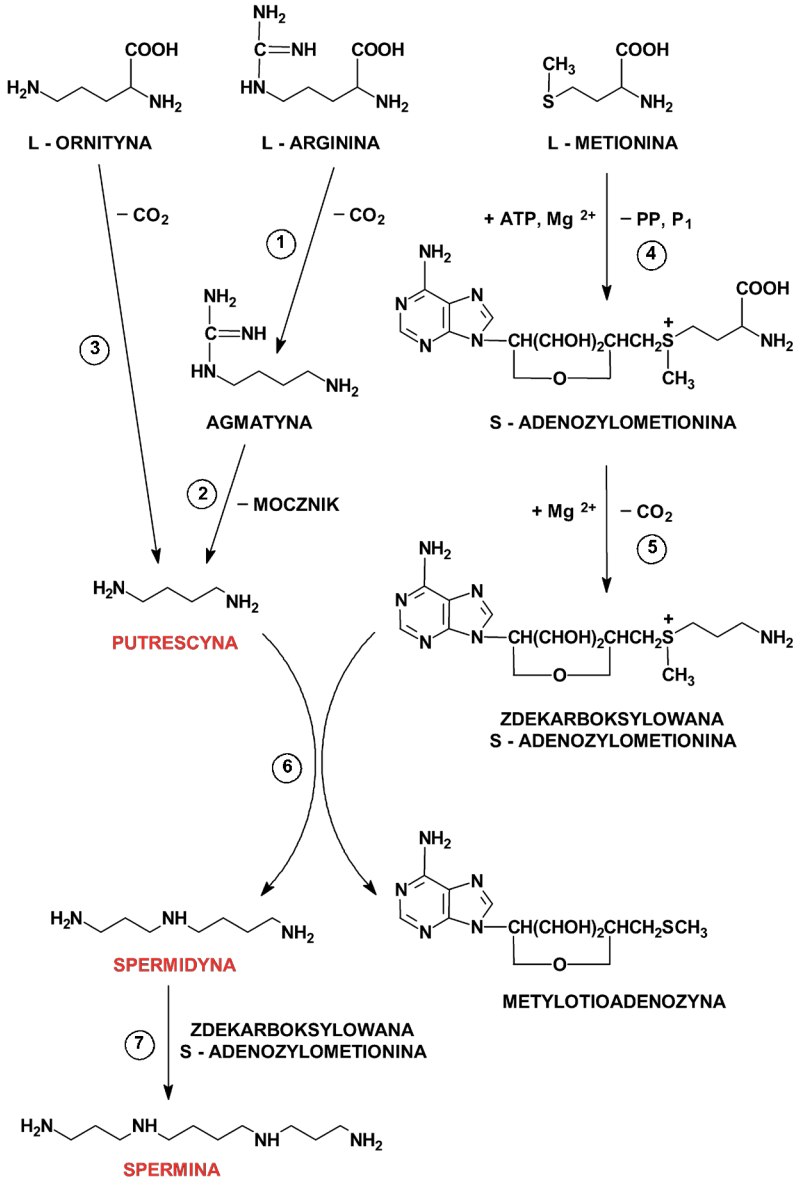
zapobiegają enzymatycznej degradacji i uszkodzeniom promieniotwórczym rybosomów [10, 39]. Ważną biologiczną rolą poliamin jest wpływ na stopień upakowania DNA w bakteriofagu [50, 51]. PA biogenne wywierają również istotną rolę na funkcjonowanie membran biologicznych (spermina stabilizuje działanie membran w bakteriach), gdzie efektywność działania PA uzależniona jest przede wszystkim od dodatniego ładunku łańcucha aminy (im wyższy ładunek tym lepsza stabilizacja). Bardzo ważną konsekwencją przyłączenia PA do podwójnej części membran jest efekt ochrony przed lipidową peroksydacją. Poliaminy biogenne modułują także syntezę triacylogliceroli niezbędnych do budowy membran [24–26, 41, 47]. Spermidyna występująca również w bakteriach działa antymutagennie [42].



Rysunek 1. Rola amin biogennych w organizmach żywych

Figure 1. Role of biogenic amines in living organisms

Niektóre poliaminy są prekursorami aminokwasów, które powstają przez deaminację oksydacyjną amin. Jednym z takich aminokwasów (pochodnych amin) jest putreanina – naturalny składnik mózgu kręgowców [40].



Rysunek 2. Droga biosyntezy poliamin w organizmach żywych. (Enzymy uczestniczące w biosyntezie: 1 – dekarboksylaza argininy; 2 – ureohydrolaza agmatyny; 3 – dekarboksylaza ornityny; 4 – syntetaza S-adenozylometioniny; 5 – dekarboksylaza, S-adenozylometioniny; 6 – syntetaza spermidyny; 7 – syntetaza sperminy)

Figure 2. The pathway of polyamine synthesis in living organisms. The enzymes involved are: 1 – arginine decarboxylase, 2 – agmatine ureohydrolase, 3 – ornithine decarboxylase, 4 – S-adenosylmethionine synthase, 5 – S-adenosylmethionine decarboxylase, 6 – spermidine synthase, 7 – spermine synthase

Droga biosyntezy poliamin po raz pierwszy określona została na podstawie badań mikroorganizmów. Opracowany w późniejszym czasie schemat biosyntezy poliamin dla ssaków okazał się niemal identyczny (Rys. 2). W bakteriach (np.: *Escherichia Coli*) oraz w roślinach putrescyna syntetyzowana jest na dwóch równoległych drogach:

- 1) z ornityny w wyniku jej dekarboksylacji w obecności dekarboksylazy ornityny,
- 2) z argininy w procesie dekarboksylacji do agmatyny, która następnie ulega hydrolizowaniu przy udziale ureohydrolazy agmatyny bezpośrednio do putrescyny i mocznika lub poprzez produkt pośredni *N*-karbamylo-1,4-diaminobutan.

Katabolizm poliamin w organizmach zwierzęcych jest procesem dwuetapowym kontrolowanym przez enzymy *N*1-acetylotransferynę spermidyny/sperminy (SSAT) [52–57]. Enzymy te powodują, że acetylowane poliaminy stają się substratami do dalszej konwersji spermidyny do putrescyny. SSAT katalizuje powstawanie *N*1-acetylosperminy lub *N*1-acetylospermidyny poprzez transfer grupy acetylowej z acetylo co-enzymu A do pozycji *N*1 spermidyny lub sperminy. W drugim etapie szlaku syntezy powstaje peroksymalny dinukleotyd flawinonikotynowy (FAD), którego stężenie jest bezpośrednio uzależnione od oksydazy *N*1-acetylopoliaminowej (APAO) [58–63]. APAO jest to enzym, który odpowiada za utworzenie spermidyny lub sperminy, 3-aceto-aminopropanalu i H_2O_2 [60, 61, 64–66]. Alternatywnie spermina może być utleniana bezpośrednio z powrotem do spermidyny przy udziale oksydazy sperminy (SMO), która jest enzymem zależnym od FAD [65–67]. Co istotne, indukcja SMO została zarejestrowana w stanach zapalnych powiązanych z nowotworami okrężnicy oraz płuc i sugeruje się, że redukcja poziomu SMO może stanowić cel w strategii zapobiegania chorobom nowotworowym [68–72]. Efektem ubocznym reakcji utleniania jest generowanie toksycznego nadtlenu wodoru (H_2O_2). Cząsteczki H_2O_2 odgrywają istotną rolę w procesie uszkodzenia DNA, co między innymi skutkuje wzrostem katabolizmu poliamin. Ponadto, znaczne obniżenie poziomu wewnątrzkomórkowych poliamin, które towarzyszy katabolizmowi zostaje zahamowane poprzez wzrost poziomu inhibitorów tego procesu [40].

W przypadku transportu poliamin w organizmach zwierzęcych sugeruje, że w pierwszym etapie PA wnikają do wnętrza komórki poprzez membranę transportującą, gdzie następuje ich gwałtowna akumulacja. Proces ten zasilany jest przez potencjał błony. Taki system transportu pozwala wyjaśnić pozornie wysokie, całkowite stężenie wewnątrzkomórkowych poliamin, pomimo faktu, że rzeczywista ilość wolnych PA uważana jest za relatywnie niską [73–75]. Inny model transportu poliamin zakłada zwiążanie sperminy z siarczanem heparanu i glikipkanem 1 (GPC1), które pełnią rolę czynnika transportującego aminę do wnętrza komórki [70, 73, 74].

Zarówno enzymy jak również syntetyzowane aminy (zwłaszcza putrescyna) stanowią bezpośredni target w celu zahamowania syntezy poliamin w chorobach, w których ich wzrost jest obserwowany (zwłaszcza w chorobach nowotworowych).

2. POLIAMINY JAKO MARKERY NOWOTWOROWE

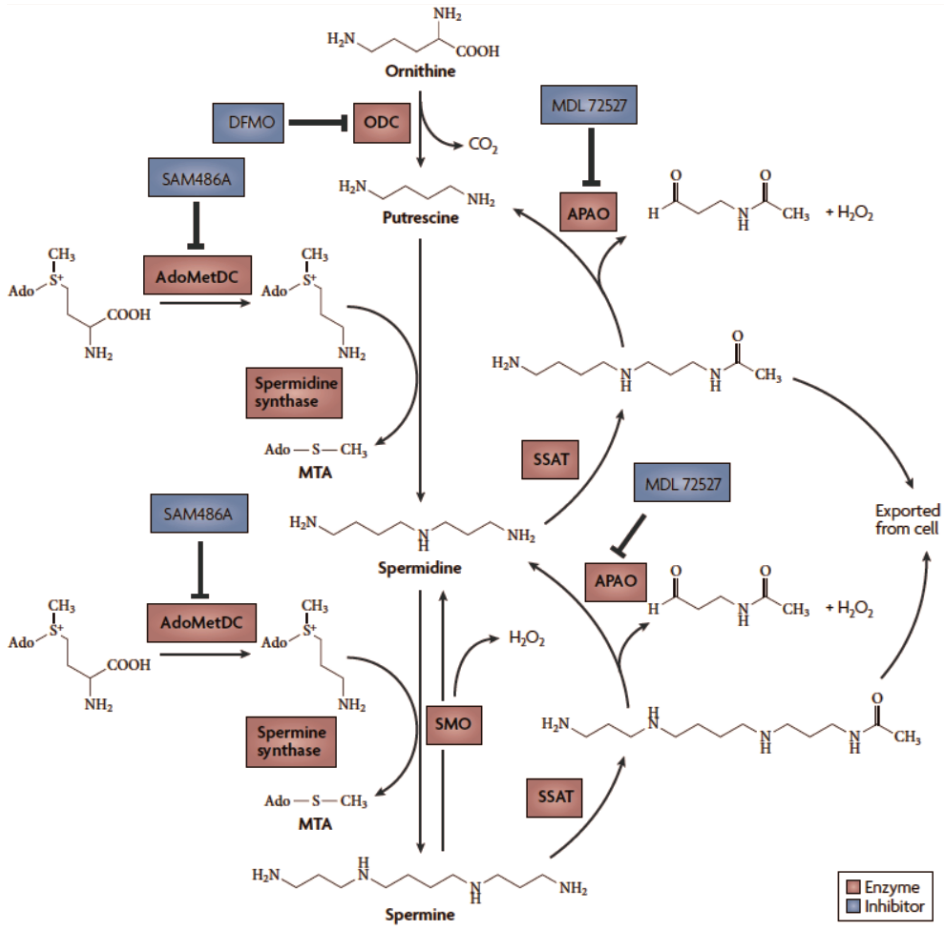
choroby nowotworowe po chorobach układu krążenia stanowią główną przyczynę zgonów w krajach rozwiniętych [76]. Od dawna wiadomo, że wzrost stanów zapalnych oraz syntezy poliamin związany jest z rozwojem wewnątrz nabłonkowego nowotworu (*intraepithelial neoplasia*), który jest jednym z czynników ryzyka rozwoju raka u ludzi. Istnieje bardzo bogata literatura opisująca zależność pomiędzy wzrostem poziomu stężenia PA a chorobami nowotworowymi, która sugeruje związek pomiędzy indukowaniem biosyntezy PA i rozwojem komórek nowotworowych [1, 70, 77]. Jak zauważono, metabolizm poliamin jest integralnym składnikiem mechanizmu karcinogenezy w tkankach nabłonkowych. Rozwój choroby nowotworowej to proces wieloetapowy, podczas którego następują przemiany powodujące progresywne zmiany od normalnych, zdrowych komórek do złośliwych komórek nowotworowych. W przypadku gdy zakres stanów zapalnych jest nieregularny, to odpowiedź komórkowa powoduje zmiany prowadzące do chronicznych stanów zapalnych, w których ogniska zapalne są zdominowane przez makrofagi, które wydzielają mediatory reakcji zapalnej. Tego typu procesy powodują generowanie czynników wzrostu oraz cytokinezy, jak również reaktywnych związków tlenu i azotu, które są odpowiedzialne za zniszczenie DNA [78, 79].

U osób z chorobą nowotworową zaobserwowano znaczny wzrost stężenia poliamin we krwi i moczu, jednakże dokładne określenie ilości definiującej stan chorobowy nie jest możliwe, gdyż ich zawartość uzależniona jest od aktywności oraz stopnia zaawansowania nowotworu [10, 15, 39, 80, 81]. W wielu odmianach raka, np. przy raku żołądka, trzustki, a także w raku piersi, stężenie poliamin praktycznie nie ulega zmianie (zaobserwowano wzrost stężenia spermidyny w moczu tylko u 20% pacjentów oraz sperminy tylko u 25% badanych), podczas gdy w nowotworach złośliwych płuc wzrost stężenia amin wykryto już u około 50% chorych, a w przypadku raka dróg rodných, prostaty czy też pęcherza moczowego zmiany poziomu poliamin obserwowane są prawie u 90% przebadanych pacjentów [20, 43, 72]. Pomiar zawartości sperminy i spermidyny w moczu i we krwi w wielu przypadkach ułatwiają diagnozę i ocenę stanów chorobowych oraz umożliwiają monitorowanie procesu leczenia. Zaobserwowano znaczny spadek poziomu PA w pierwszym tygodniu od rozpoczęcia chemioterapii w przypadku, kiedy leczenie jest skuteczne [15, 43, 82]. Stwierdzono również, że analogi amin biogennych (spermidyny i sperminy) inhibują wzrost guzków rakowych w układach modelowych, a także mają działanie antymalaryczne. Pochodne tego typu otrzymuje się głównie na drodze reakcji Mitsunobu (reakcja pomiędzy alkoholem, a aktywowaną aminą dającą w rezultacie chiralną pochodną poliaminy) [83]. Komórki posiadają bardzo rozwinięte mechanizmy regulujące prawidłowy wewnątrzkomórkowy poziom PA, a rozregulowanie tego metabolizmu (biosyntezy i katabolizmu), a także transportu ma kluczowe znaczenie dla wzrostu komórek. Wzrost poziomu poliamin (wynikający ze zwiększenia ich syntezy) odnotowywany jest także jako efekt stanów zapalnych oraz wzmożonej proliferacji wynikającej z gwałtownego wzrostu komórek nowotworowych [84].

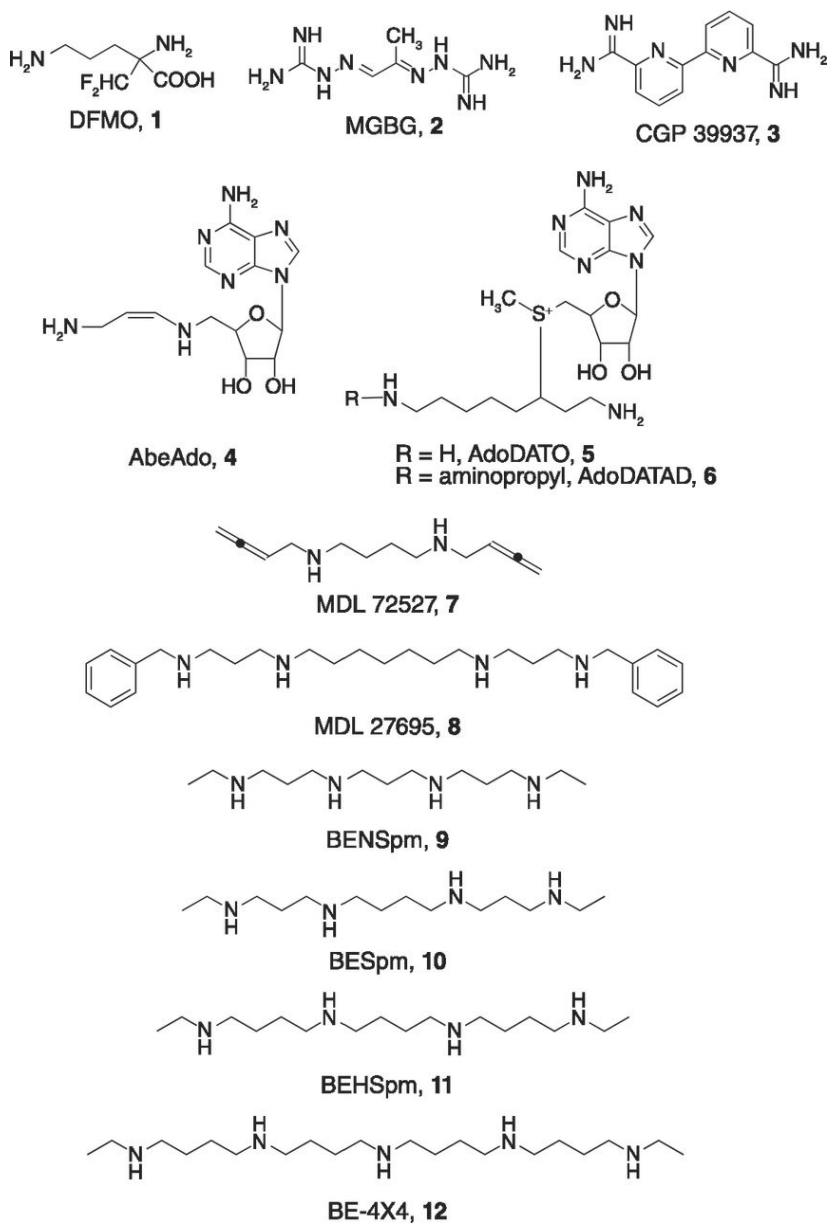
W latach 60-tych Russell and Snyder po raz pierwszy zaobserwowali wysokie stężenie enzymu dekarboksylazy ornityny (ODC) w chorobach nowotworowych [85]. Aktywność ODC oraz wysoki poziom PA był również obserwowany w przypadku genetycznych predyspozycji do występowania raka okrężnicy [86]. Pionierskie prace mające na celu skorelowanie wysokiego poziomu amin biogennych i występowania czynników rakotwórczych skóry wykazały, że ODC jest konieczny i wystarczający dla wywołania nowotworów u myszy [71]. Stwierdzono również, że poziom ODC podnosi się w przypadku występowania nowotworu złośliwego skóry (NMSC) [87]. Ponadto indukcja ODC i wzrost poziomu PA jest ściśle związana z rakiem piersi [16, 88] i rakiem żołądka [17]. Na uwagę zasługuje fakt, że również inne enzymy, takie jak syntetaza sperminy i syntetaza spermidyny są ściśle związane z powstawaniem nowotworów u ludzi. Także enzymy biorące udział w procesie katabolizmu są połączone tymi procesami. Wzrost działania SMO jest obserwowany w stanach zapalnych związanych z chorobami nowotworowymi, np. infekcji i w konsekwencji powstawaniu raka przewodu pokarmowego (*Helicobacter pylori*) [89]. Infekcja ta również powoduje rozregulowanie ekspresji SMO w wyniku czego wzrasta poziom zniszczenia DNA i apoptozy. Zaobserwowano, że usunięcie z organizmu czynnika zapalnego skorelowane jest z redukcją ekspresji SMO [90]. Badania wykazały, że obniżenie poziomu SMO może skutkować obniżeniem stanów zapalnych wywołanych przez *H. pylori* i w konsekwencji zahamowaniem rozwoju raka żołądka. Stwierdzono także podwyższony poziom ekspresji SMO w tkankach pobranych od pacjentów z rakiem prostaty w porównaniu do próbek zdrowych tkanek prostaty [91], a także we wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy, które jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia raka okrężnicy [92].

Wprowadzenie do układu odpowiednich inhibitorów, np. biosyntezy dekarboksylazy ornityny, obniża poziom amin biogennych w organizmie. Szczególnie znaczenie znalazła otrzymana w 1978 roku α -difluorometylornityna (DFMO). Wyraźne wstrzymanie replikacji komórek po zastosowaniu DFMO (lub podobnych inhibitorów) stwarza potencjalne możliwości terapeutyczne w chorobach nowotworowych.

Ingerowanie w metabolizm poliamin (poprzez stosowanie inhibitorów syntezy czy aktywatorów katabolizmu) wydaje się zasadne w przypadku zapobiegania stanom zapalnym odpowiedzialnym za powstawanie nowotworów (Rys. 3). Próby kliniczne stosowania difluorometylornithine (DFMO) (Rys. 4) selektywnego inhibitora syntezy poliamin, pokazują, że po roku podawania rozmiar powiększonego gruczołu krokowego oraz swoistego antygenu sterczowego (PSA) zmniejszyły się o połowę u osób obciążonych genetycznie tym typem nowotworu. Podobne zastosowanie kombinacji DFMO i sulindaku (niesterydowego leku przeciwzapalnego) u osób w pierwszym stadium nowotworu jelita grubego spowodowało po 3 latach stosowania redukcję komórek nowotworowych o 70% [1, 93, 94].



Rysunek 3. Cele działania inhibitorów w szlaku metabolicznym poliamin [70]
 Figure 3. Targets in the polyamine metabolic pathway [70]



Rysunek 4. Wzory standardowych inhibitorów biosyntezy poliamin [95]

Figure 4. Structures of the classical inhibitors of polyamine biosynthesis [95]

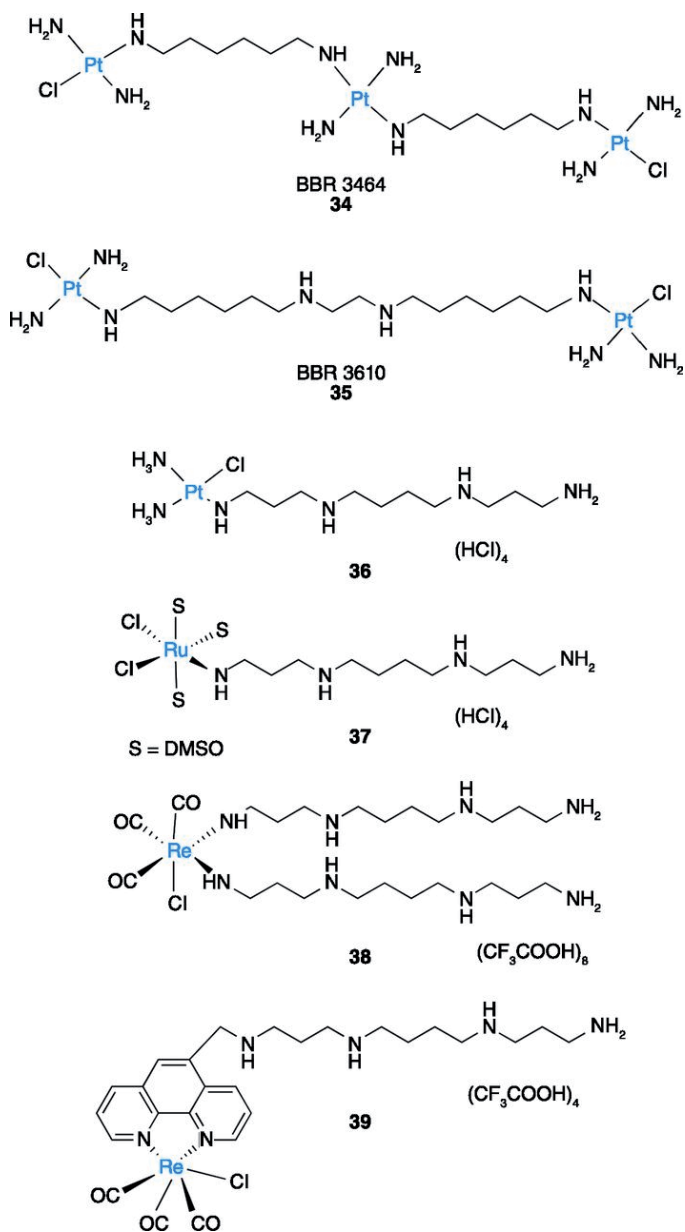
3. ZASTOSOWANIE KOMPLEKSÓW POLIAMIN W MEDYCYNIE

Większość stosowanych terapeutycznie leków to z natury związki organiczne, podczas gdy metale w związkach koordynacyjnych czy metaloorganicznych oferują znacznie szerszą różnorodność chemiczną i co za tym idzie potencjalnie większe zastosowanie terapeutyczne [4]. Zwłaszcza w leczeniu złośliwych form nowotworów stosowanie leków nieorganicznych ma olbrzymie znaczenie. Ich aktywność polega głównie na specyficznym oddziaływaniu z DNA, co prowadzi do zniszczenia i ostatecznie śmierci komórki [96–102].

Związki koordynacyjne platyny odgrywają kluczową rolę w procesach chemioterapii od roku 1978, kiedy to cisplatyna (*cis*-diaminadichloroplatyna (II)) została wprowadzona w Stanach Zjednoczonych do leczenia jako czynnik chemioterapeutyczny [103]. Pomimo faktu, że zsyntetyzowano tysiące monojądrowych analogów cisplatyny jako potencjalnych leków antynowotworowych to tylko dwa karboplatyna i oksaliplatyna znalazły szersze zastosowanie kliniczne w leczeniu nowotworów, podczas gdy pozostałe nie potwierdziły zakładanych właściwości leczniczych [96, 103–115].

Właściwości przeciwnowotworowe kompleksów platyny są związane z selektywną reakcją z DNA poprzez tworzenie się systemów mostkowych z udziałem donorowych atomów N(7) i N(1) [105, 116], co wpływa na procesy replikacji i transkrypcji. W ostatnich latach oprócz badań nad związkami monojądrowymi platyny rozpoczęto badania związków polijądrowych zawierających w swej strukturze 2 lub 3 centra metaliczne. W przypadku tego typu związków oczekuje się większej cytotoksyczności z powodu mniej naprawialnych uszkodzeń DNA. Wśród tych związków wielojądrowe kompleksy platyny, zawierające mostkujące poliaminy, stanowią nową klasę związków o potencjalnie lepszej charakterystyce antynowotworowej, niż te dotąd stosowane (Rys. 5) [106, 109, 111, 116]. Wprowadzenie biogennej aminy do struktur kompleksów platynowych powoduje znaczne zwiększenie ich efektywności cytotoksycznych [109, 111, 117, 118]. Dimery nowej klasy kompleksów, w porównaniu do ich monomerycznych analogów, charakteryzują się szerszym zakresem aktywności wynikającym z możliwości tworzenia się nietypowych wewnętrznych i zewnętrznych połączeń krzyżowych wewnątrz helisy DNA [106, 109]. Co ciekawe, nawet małe różnice w strukturze poliamin prowadzić mogą do istotnych zmian w cytotoksycznych właściwościach ich kompleksów z platyną. Obok zależności struktura-aktywność, cytotoksyczna efektywność biocząsteczek zależy również od ładunku, elastyczności i oddziaływań niekowalencyjnych [102, 109]. Wiele z polifunkcjonalnych chelatów zawierających di, tri czy też tetraaminy jako czynniki mostkujące są obecnie obiektem intensywnych prac [117, 119–128]. Jeden ze związków polijądrowych platyny(II) BBR3464, przeszedł pozytywnie testy kliniczne (Rys. 5) [119] i w najbliższym czasie będzie wprowadzony jako terapeutyk. Badano również aktywność cytotoksyczną nowych kompleksów poliamin z platyną(IV) [116, 120, 121]. Terapeutyczne możliwości kompleksów platyny(IV) w relacji do platyny(II) są podobne, ponieważ, jak się to sugeruje, *in vivo* nastę-

puje redukcja jonów Pt(IV) do Pt(II). W poszukiwaniach specyfików antynowotworowych lepsza rozpuszczalność w wodzie związków platyny(IV) ma ogromne znaczenie [110]. Intensywny rozwój nowoczesnych terapeutyków antyrakowych o szerokim farmakologicznym spektrum działania, łączących wysoki profil terapeutyczny z niską toksycznością polijądrowych kompleksów platyny dają duże nadzieje na zastąpienie takich leków jak cisplatyna i karboplatyna w chorobach, w których wykazują one niską skuteczność. Aminy biogenne putrescyna, spermidyna i spermina oraz ich N-alkilowane odpowiedniki są stosowane w szczególności jako ligandy mostkujące w kompleksach Pt(II) ale także z Pd(II) [107, 109, 110, 125, 129–142] Stwierdzono, że ID50 kompleksów palladu(II) z putrescyną i spermidyną jest dużo lepsze niż dla *cis*-DDP, jednak wartość ta jest wyraźnie gorsza dla sperminy, co koresponduje z faktem, że ta ostatnia amina nie może wywołać zmian konformacyjnych DNA [107, 108]. Wzrost aktywności przeciwnowotworowej związków, w których podstawiono Pd(II) w miejsce Pt(II) jest dość dokładnie opisywana w literaturze [143–146]. Szereg trijądrowych kompleksów poliamin z Pt(II) i Pd(II) zsyntetyzowano w celu uzyskania informacji o zależności struktura/aktywność w aspekcie ich potencjalnej właściwości cytotoksycznej [147]. Kompleks palladu w większym stopniu niż kompleks platyny redukuje komórkową aktywność dekarboksylazy ornityny [148]. Wśród rozpoznanych funkcji poliamin w procesach, w układach żywych, wpływających na wzrost, różnicowanie czy śmierć komórek zwrócić należy uwagę na ochronę kwasu nukleinowego przed uszkodzeniem w wyniku działania reaktywnych czynników oksydacyjnych (ROS) generowanych przez różnego typu substancje, także przez jony metali przejściowych: Cu(II), Fe(II) [149–151]. Zaobserwowano także znacznie mniej wyraźny spadek w żywotności komórek dla kultur traktowanych kompleksem BBR3464 niż dla tych, gdzie zastosowano *cis*-platynę. Ta różnica w cytotoksyczności jest wynikiem szybszej wewnątrzkomórkowej akumulacji wiązania do DNA trijądrowego kompleksu w porównaniu do *cis*-platyny [144].

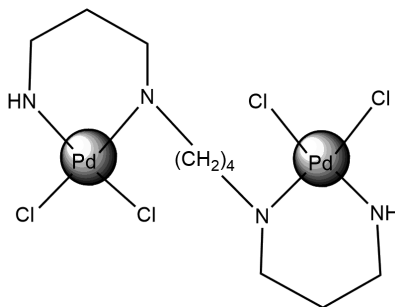


Rysunek 5. Kompleksy PA wykazujące aktywność antynowotworową [95]

Figure 5. Polyamine-transition metal complexes with antitumour activity [95]

Związki polijądrowe dały bardzo obiecujące rezultaty w kierunku leczenia raka trzustki, płuc, jajników i czerniaka, lecz ze względu na rozległy metabolizm oraz nieodwracalny proces łączenia się z białkami znajdującymi się w osoczu krwi zostały odrzucone w II fazie testów klinicznych [152–154].

Badano także efekt cytotoksyczny chelatu dijądrowego Pd(II) sperminy ($\text{PdCl}_2)_2(\text{Spm})$ (Rys. 6), na linii komórek nowotworu jamy ustnej (HSC-3) [109]. Uzyskane wyniki potwierdziły wzrost aktywności cytotoksycznej podstawionych związków Pd(II) w porównaniu do kompleksu Pt(II) [155].



Rysunek 6. Wzór chelatu dijądrowego Pd(II) sperminy ($\text{PdCl}_2)_2(\text{Spm})$
Figure 6. Tentative mode of coordination in ($\text{PdCl}_2)_2(\text{Spm})$

Kompleksy Pd(II) są zwykle bardzo labilne i ich deaktywacja przez izomeryzację cis/trans jest mało prawdopodobna. Wprowadzona do kompleksu spermina tworzy bardzo silne połączenia chelatowe z Pd(II), ze względu na duży efekt chelatowania [132], narzucając koordynację cis ligandom labilnym, takim jak Cl^- , zapobiegając dezaktywacji. Przeciwnie dezaktywacja w wyniku oddziaływania ze składnikami komórkowymi innymi niż DNA w wyniku wysokiej labilności obserwowanej dla kompleksów Pd(II) jest możliwa.

Można zaobserwować znacznie większy zakres ligandów ulegających wymianie w przypadku kompleksów Pd(II) niż dla analogicznych form z Pt(II). Istotny jest fakt, że wewnątrz komórki ($\text{PdCl}_2)_2(\text{Spm})$ (Rys. 6) ulega szybkiej hydrolizie, co umożliwia powstawanie uwodnionych indywiduów oddziałujących intensywniej z innymi składnikami komórkowymi (np. z tiolami) wcześniej niż z DNA. Pomimo że szybkość wymiany wody dla $\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_3^{2+}$ jest 106 razy wyższa niż dla $\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_4^{2+}$ [132, 141], dla innych układów kompleksy Pd(II) oraz Pt(II) mogą wykazywać identyczną szybkość wymiany ligandów [156–158].

Analogi poliamin N1,N11-bis(etylo)norspermina (BENSpm), N1-cyklo-propylometylo-N11-etylonorspermina (CPENSpm) jak również zsyntetyzowane dwujądrowe kompleksy Pd_2BENSpm (Pd-BENSpm), $\text{Pt}_2\text{CPENSpm}$ (Pt-CPENSpm) i Pd_2Spm (Pd-Spm) były badane na linii komórkowej nabłonka gruczołu piersiowego MCF-10A oraz na liniach komórkowych raka piersi JIMT-1 i L56BR-C1 w celu określenia ich aktywności. Uzyskane wyniki wykazały, że przyłączenie palladu do BENSpm skutkuje zwiększeniem cytotoksyczności w przeciwieństwie do skompleksowania platyny CPENSpm, w wyniku którego następuje redukcja cytotoksyczności. Ponadto Pd-BENSpm było najbardziej efektywnym związkiem niszczącym DNA i obniżającym populację tworzenia kolonii komórek. Z drugiej strony Pt-CPENSpm oraz Pd-Spm wykazują mniejszą toksyczność we wszystkich testach. Pd-Spm

skutecznie redukuje poziom komórkowych glutationianów, które prawdopodobnie występują w konsekwencji ich metabolicznej dezaktywacji poprzez przyłączenie do ich części endogenicznych tioli. W przypadku zdrowych komórek związki te są dużo mniej czułe jako czynniki działające niż w stosunku do komórek zdrowych. Tworzenie wielu połączeń typu *cross-links* z DNA prowadzi do zniekształcenia cząsteczki DNA. Kluczowe procesy biologiczne takie jak replikacja i transkrypcja DNA są hamowane, co skutkuje nieprawidłową syntezą białek i w konsekwencji zahamowaniem proliferacji komórek nowotworowych [159]. Problemy związane z występowaniem efektów ubocznych takich jak neurotoksyczność, nefrotoksyczność oraz rozszerzanie się nabytej odporności na leki należą do głównych czynników limitujących prawidłowy proces leczenia za pomocą *cis*-platyny, które w przypadku związków polijądrowych zawierających w swej budowie mostkujące aminy są znacznie obniżone [160].

UWAGI KOŃCOWE

Nie ulega wątpliwości, że poliaminy należą do substancji odgrywających kluczową rolę w wielu procesach życiowych. Całkowite stężenie PA w organizmach jest rzędu milimoli, jednakże stężenie wolnych poliamin jest relatywnie niskie. Wysokie stężenie niezwiązanych poliamin obserwowane jest w komórkach młodych w tym komórkach nowotworowych pozwala na detekcję stanów chorobowych oraz postępu leczenia poprzez badanie stężenia PA w moczu i krwi, a regulacja stężenia poliamin, ich biosyntezy i katabolizmu jest jedną z ważniejszych dróg w strategii poszukiwań chemioterapeutyków. Ingerowanie w metabolizm poliamin (poprzez stosowanie inhibitorów syntezy czy aktywatorów katabolizmu) wydaje się zasadne w przypadku zapobiegania stanom zapalnym odpowiedzialnym za powstawanie nowotworów. Ponadto stwierdzono, że wielojądrowe kompleksy platyny, zawierające mostkujące poliaminy, stanowią nową klasę związków o potencjalnie lepszej charakterystyce antynowotorowej niż stosowane dotąd leki takie jak *cis*-platyna czy karboksyplatyna. Wprowadzenie biogennej aminy do struktur kompleksów platynowych powoduje znaczne zwiększenie ich efektywności cytotoksycznych.

PODZIĘKOWANIE

Autorzy pragną podziękować wydawnictwu de Gruyter, które wydało rozszerzoną anglojęzyczną wersję tego artykułu w książce „New Generation of Bio-Inorganic Complexes” oraz profesorowi Lechosławowi Łomozikowi współautorowi wersji angielskiej.

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] E.W. Gerner, F.L. Jr. Meyskens, *Nat. Rev. Cancer*, 2004, **4**, 781.
- [2] S.S. Cohen, *A Guide to the Polyamines*, Oxford University Press, New York, 1998.
- [3] L.J. Marton, A.E. Pegg, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1995, **35**, 55.
- [4] A.E. Pegg, *Cancer Res.*, 1988, **48**, 759.
- [5] H.M. Wallace, A.V. Fraser, A. Hughes, *Biochem. J.*, 2003, **376**, 1.
- [6] B. Ganem, *Acc. Chem. Res.*, 1982, **15**, 290.
- [7] S. Yamamoto, Y. Koumoto, S. Shikami, S. Shinoda, *Microbiol. Immunol.*, 1990, **34**, 575.
- [8] L. Lomozik, A. Gasowska, R. Bregier-Jarzebowska, R. Jastrzab, *Coord. Chem. Rev.*, 2005, **249**, 2335.
- [9] H. Bachrach, *Plant. Physiol. Biochem.*, 2010, **48**, 490.
- [10] A. Raina, J. Jänne, *Med. Biol.*, 1975, **53**, 121.
- [11] P. Scherer, H. Kneifel, *J. Bacteriol.*, 1983, **154**, 1315.
- [12] M.D. Bratek-Wiewiorowska, M. Alejska, M. Figlerowicz, J. Barciszewski, M. Wiewiorowski, M. Jaskolski, *Pure Appl. Chem.* 1987; **59**, 407.
- [13] M.L. Antonelli, S. Balzamo, V. Carunchio, E. Cernia, R. Purrello, *J. Inorg. Biochem.*, 1988, **32**, 153.
- [14] H. Tabor, C.W. Tabor, *Pharmacol. Rev.*, 1964, **16**, 245.
- [15] J. Jänne, L. Alhonen, P. Leinonen, *Ann. Med.*, 1991, **23**, 241.
- [16] A. Manni, *Cancer Lett.*, 1995, **92**, 49.
- [17] S. Gupta, N. Ahmad, S.R. Marengo, G.T. MacLennan, N.M. Greenberg, H. Mukhtar, *Cancer Res.*, 2000, **60**, 5125.
- [18] S.K. Gilmour, *Toxic. Appl. Pharm.*, 2007, **224**, 249.
- [19] J.R. Jr. Upp, R. Saydjari, C.M. Jr. Townsend, P. Singh, S.C. Barranco, J.C. Thompson, *Ann. Surg.*, 1989, **207**, 662.
- [20] H.G. Williams-Ashman, Z.N. Canellakis, *Perspect. Biol. Med.*, 1979, **22**, 421.
- [21] J. Jänne, A. Raina, M. Siimes, *Acta Physiol. Scand.*, 1964, **62**, 352.
- [22] O.P. Shukla, *J. Sci. Ind. Res.*, 1990, **49**, 263.
- [23] B. Frydman, W.M. Westler, K. Samejima, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 2588.
- [24] B.G. Feuerstein, L.D. Williams, H.S. Basu, L.J. Marton, *J. Cell Biochem.*, 1991, **46**, 37.
- [25] H.C. Ha, N.S. Sirisoma, P. Kuppusamy, J.L. Zweier, P.M. Woster, R.A. Jr. Casero, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, **95**, 11140.
- [26] H.T. Kurata, L.J. Marton, C.G. Nichols, *J. Gen. Physiol.*, 2006, **127**, 467.
- [27] J.H. Park, *J. Biochem.*, 2006, **139**, 161.
- [28] J.H. Park, L. Aravind, E.C. Wolf, J. Kaewel, Y.S. Kim, M.H. Park, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, **103**, 51.
- [29] K.E. Tobias, J. Shor, C. Kahana, *Oncogene*, 1995, **11**, 1721.
- [30] L.M. Shantz, V.A. Levin, *Amino Acids*, 2007, **33**, 213.
- [31] E. Holtta, L. Sistonen, K. Alitalo, *J. Biol. Chem.*, 1988, **263**, 4500.
- [32] N.A. Ignatenko, N. Babbar, D. Mehta, *Mol. Carcinog.*, 2004, **39**, 91.
- [33] P. Celano, C.M. Berchtold, F.M. Giardiello, R.A. Jr. Casero, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, **165**, 384.
- [34] G. Packham, C. Bello-Fernandez, J.L. Cleveland, *Cell. Mol. Biol. Res.*, 1994, **40**, 699.
- [35] J.A. Nilsson, K.H. Maclean, U.B. Keller, H. Pendeville, T.A. Baudino, J.L. Cleveland, *Mol. Cell Biol.*, 2004, **24**, 1560.
- [36] L.R. Sauders, E. Verdin, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 2006, **47**, 1093.
- [37] S.I. Harik, S.H. Snyder, *Brain. Res.*, 1974, **66**, 328.
- [38] G.G. Shaw, A.J. Pateman, *J. Neurochem.*, 1973, **20**, 1225.

- [39] C.W. Tabor, H. Tabor, *Annu. Rev. Biochem.*, 1984, **53**, 749.
- [40] N. Seiler, *J. Chromatogr.*, 1986, **379**, 157.
- [41] F. Schuber, *Biochem. J.*, 1989, **260**, 1.
- [42] C.W. Tabor, H. Tabor, *Annu. Rev. Biochem.*, 1976, **45**, 285.
- [43] J. Jänne, H. Pösö, A. Raina, *Biochim. Biophys. Acta*, 1978, **473**, 241.
- [44] P.E. Baze, G. Milano, P. Verrando, N. Renée, J.P. Ortonne, *Arch. Dermatol. Res.*, 1983, **275**, 218.
- [45] A.E. Pegg, *J. Biol. Chem.*, 2006, **281**, 14529.
- [46] Y. Takeda, K. Sameima, K. Nagano, M. Watanabe, H. Sugeta, Y. Kyogoku, *Eur. J. Biochem.*, 1983, **130**, 383.
- [47] H.R. Matthews, *Bioessays*, 1993, **15**, 561.
- [48] S.S. Cohen, *Nature*, 1978, **274**, 209.
- [49] W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*, N.Y. Springer Verlag, 1984.
- [50] W.H. Braunlin, T.J. Strick, M.T. Record, *Biopolymers*, 1982, **21**, 1301.
- [51] Y. Fang, J.H. Hoh, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 8904.
- [52] I. Matsui, L. Wiegand, A.E. Pegg, *J. Biol. Chem.*, 1981, **256**, 2454.
- [53] A.E. Pegg, I. Matsui, J.E. Seely, M.L. Pritchard, H. Poso, *Med. Biol.*, 1981, **59**, 327.
- [54] L. Persson, A.E. Pegg, *J. Biol. Chem.*, 1984, **259**, 12364.
- [55] R.A. Jr. Casero, A.E. Pegg, *FASEB J.*, 1993, **7**, 653.
- [56] R.A. Jr. Casero, P. Celano, S.J. Ervin, N.B. Applegren, L. Wiest, A.E. Pegg, *J. Biol. Chem.*, 1991, **266**, 810.
- [57] R.A. Casero, A.E. Pegg, *Biochem. J.*, 2005, **421**, 323.
- [58] E. Holtta, *Biochem.*, 1977, **16**, 91.
- [59] E. Holtta, *Methods Enzymol.*, 1983, **94**, 306.
- [60] S. Vujcic, P. Liang, P. Diegelman, D.L. Kramer, C.W. Porter, *Biochem. J.*, 2003, **370**, 19.
- [61] T. Wu, V. Yankovskaya, W.S. McIntire, *J. Biol. Chem.*, 2003, **278**, 20514.
- [62] Y. Wang, A. Hacker, T. Murray-Stewart, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2005, **56**, 83.
- [63] H.M. Wallace, J. Duthie, D.M. Evans, S. Lamond, K.M. Nicoll, S.D. Heys, *Clin. Cancer Res.*, 2000, **6**, 3657.
- [64] X. Xie, R.J. Gillies, E.W. Gerner, *J. Biol. Chem.* 1997, **272**, 20484.
- [65] Y. Wang, W. Devereux, P.M. Woster, T.M. Stewart, A. Hacker, R.A. Jr. Casero, *Cancer Res.*, 2001, **61**, 5370.
- [66] S. Vujcic, P. Diegelman, C.J. Bacchi, D.L. Kramer, C.W. Porter, *Biochem. J.*, 2002, **367**, 665.
- [67] Y. Wang, T. Murray-Stewart, W. Devereux, A. Hacker, B. Frydman, P.M. Woster, R.A. Jr. Casero, *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 2003, **304**, 605.
- [68] N. Babbar, R.A. Jr. Casero, *Cancer Res.*, 2006, **66**, 11125.
- [69] A.C. Goodwin, C.E.D. Shields, S. Wu, D.L. Huso, X. Wu, T.R. Murray-Stewart, A. Hacker-Prietz, S. Rabizadeh, P.M. Woster, C.L. Sears, R.A. Casero, *P. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, **108**, 15354.
- [70] R.A. Jr. Casero, L.J. Marton, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2007, **6**, 373.
- [71] A.E. Pegg, *IUBMB Life*, 2009, **61**, 880.
- [72] H.M. Wallace, *Eur. J. Clin. Invest.*, 2000, **30**, 1.
- [73] D. Soulet, B. Gagnon, S. Rivest, M. Audette, R.A. Poulin, *J. Biol. Chem.*, 2004, **279**, 49355.
- [74] M. Belting, S. Persson, L.A. Fransson, *Biochem. J.*, 1999, **338**, 317.
- [75] M. Belting, K. Mani, M. Jönsson, F. Cheng, S. Sandgren, S. Jonsson, K. Ding, J.G. Delcros, L.A. Fransson, *J. Biol. Chem.*, 2003, **278**, 47181.
- [76] G.M. Cragg, P.G. Grothaus, D.J. Newman, *Chem. Rev.* 2009, **109**, 3012.
- [77] R.A. Jr. Casero, Y. Wang, T.M. Stewart, W. Devereux, A. Hacker, Y. Wang, R. Smith, P.M. Woster, *Biochem. Soc. Trans.*, 2003, **31**, 361.

- [78] F. Balkwill, A. Mantovani, *Lancet*, 2001, **357**, 539.
- [79] L.M. Coussens, Z. Werb, *Nature*, 2002, **420**, 860.
- [80] I. Holm, L. Persson, O. Heby, N. Seiler, *Biochim. Biophys. Acta*, 1988, **972**, 239.
- [81] A. Anchini, L. Fabbrizzi, R. Barbucci, A. Mastroianni, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1977, 2224.
- [82] L. Lomozik, *Metal complexes with polyamines*, [w:] *Handbook of metal-ligand interaction in biological fluids*, (Berthon G., Red.), New York, Basel, Hong Kong, Marcel Dekker Inc., 1995, 686.
- [83] M.L. Edwards, D.M. Stemerick, J.R. McCarthy, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 5579.
- [84] T. Thomas, T.J. Thomas, *Cell Mol. Life Sci.*, 2001, **58**, 244.
- [85] D. Russell, S.H. Snyder, *P. Natl. Acad. Sci. USA*, 1968, **60**, 1420.
- [86] F.M. Giardiello, S.R. Hamilton, L.M. Hyland, *Cancer Res.*, 1997, **57**, 199.
- [87] C.A. Elmets, M. Athar, *Cancer Prev. Res.*, 2010, **3**, 8.
- [88] A. Manni, D. Mauger, P. Gimotty, B. Badger, *Clin. Cancer Res.*, 1996, **2**, 1901.
- [89] R. Chaturvedi, M. Asim, J. Romero-Gallo, D.P. Barry, S. Hoge, T. de Sablet, A.G. Delgado, L.E. Wroblewski, M.B. Piazuelo, F. Yan, D.A. Israel, R.A. Jr. Casero, P. Correa, A.P. Gobert, D.B. Polk, R.M. Jr. Peek, K.T. Wilson, *Gastroenterology*, 2011, **141**, 1696.
- [90] H. Xu, R. Chaturvedi, Y. Cheng, F.I. Bussiere, M. Asim, M.D. Yao, D. Potosky, S.J. Meltzer, J.G. Rhee, S.S. Kim, S.F. Moss, A. Hacker, Y. Wang, R.A. Casero, K.T. Wilson, *Cancer Res.*, 2004, **64**, 8521.
- [91] A.C. Goodwin, S. Jadallah, A. Toubaji, K. Lecksell, J.L. Hicks, *Prostate*, 2008, **68**, 766.
- [92] L. Alhonen, M. Halmekyto, V.M. Kosma, *Int. J. Cancer*, 1995, **63**, 402.
- [93] L. Huang, C. Zhu, Y. Sun, G. Xie, G.G. Mackenzie, G. Qiao, D. Komninou, B. Rigas, *Carcinogenesis*, 2010, **31**, 1982.
- [94] N. Babbar, N.A. Ignatenko, R.A. Jr. Casero, E.W. Gerner, *J. Biol. Chem.*, 2003, **278**, 47762.
- [95] M.D.T. Senanayake, H. Amunugama, T.D. Boncher, R.A. Casero, P.M. Woster, *Essays. Biochem.*, 2009, **46**, 77.
- [96] P.J. Dyson, G. Sava, *Dalton Trans.*, 2006, **16**, 1929.
- [97] M. Gielen, *Metal Based Antitumor Drugs*, Freud, London UK 1988.
- [98] N. Farrell, *Uses of Inorganic Chemistry in Medicine*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 1999.
- [99] S.P. Fricker, *Dalton Tran.*, 2007, **43**, 4903.
- [100] M.J. Hannon, *Pure Appl. Chem.*, 2007, **79**, 2243.
- [101] S.H. Rijt, P.J. Sadler, *Drug Discov. Today*, 2009, **14**, 1089.
- [102] N. Farrell, *Polynuclear platinum drugs*, [w:] *Metal Ions in Biological Systems*, (H. Sigel, Red.) Vol. 42, *Metal Complexes in Tumor Diagnosis and as Anticancer Agents*, 2004, 251.
- [103] D. Leubwohl, R. Canetta, *Eur. J. Cancer*, 1998, **34**, 1522.
- [104] H. Brunner, P. Hankofer, U. Holzinger, B. Treitinger, H. Schonenberger, *Eur. J. Med. Chem.*, 1990, **25**, 35.
- [105] N. Farrell, Y. Qu, L. Feng, B. Van Houten, *Biochem.*, 1990, **29**, 9522.
- [106] J.D. Roberts, B. Van Houten, Y. Qu, N.P. Farrell, *Nucleic Acids Res.*, 1989, **17**, 9719.
- [107] C. Navarro-Ranninger, F. Zamora, J.M. Perez, I. Lopez-Solera, S. Martinez-Carrera, J.R. Masaguer, C. Alonso, *J. Inorg. Biochem.*, 1992, **46**, 267.
- [108] C. Navarro-Ranninger, J.M. Perez, F. Zamora, V.M. Gonzales, J.R. Masaguer, C. Alonso, *J. Inorg. Biochem.*, 1993, **52**, 37.
- [109] L.J. Teixeira, M. Seabra, E. Reis, M.T. Girao da Cruz, M.C. Pedroso de Lima, E. Pereira, M.A. Miranda, M.P.M. Marques, *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 2917.
- [110] C. Navarro-Ranninger, P. Amo-Ochoa, J.M. Perez, V.M. Gonzalez, J.M. Masaguer, C. Alonso, *J. Inorg. Biochem.*, 1994, **53**, 177.
- [111] H. Rauter, R. Di Domenico, E. Menta, A. Oliva, Y. Qu, N. Farrell, *Inorg. Chem.*, 1997, **36**, 3919.

- [112] Y. Jung, S.J. Lippard, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 1387.
- [113] T. Rau, R. van Eldik, *Metal Ions in Biological Systems*, New York, NY, USA, 1996.
- [114] C. Orvig, M.J. Abrams, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 2202.
- [115] C.S. Allardyce, A. Dorcier, C. Scolaro, P.J. Dyson, *Appl. Organomet. Chem.*, 2005, **19**, 1.
- [116] P. Amo-Ochoa, V.M. Gonzalez, J.M. Perez, J.R. Masaguer, C. Alonso, C. Navarro-Ranninger, *J. Inorg. Biochem.*, 1996, **64**, 287.
- [117] N. Farrell, *Cancer Invest.*, 1993, **11**, 578.
- [118] B.A.J. Jansen, J. Van der Zwan, J. Reedijk, H. Den Dulk, J.A. Brouwer, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1999, **9**, 1429.
- [119] A.H. Calvert, H. Thomas, N. Colombo, M. Gore, H. Earl, L. Sena, G. Camboni, P. Liati, C. Sessa, *Eur. J. Cancer*, 2001, **37**, 260.
- [120] H. Souzu, *Biochem. Biophys. Acta*, 1986, **861**, 353.
- [121] A. Alvarez-Valdes, J.M. Perez, I. Lopez-Solera, R. Lannegrand, J.M. Contiente, P. Amo-Ochoa, M.J. Camazon, X. Solans, M. Font-Bardia, C. Navarro-Ranninger, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 1835.
- [122] K. Nishioka, *Polyamines in Cancer: Basic Mechanisms and Clinical Approaches*, Springer, Berlin, Germany, 1966.
- [123] Y. Qu, N.J. Scarsdale, M.C. Tran, N.P. Farrell, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2003, **8**, 19.
- [124] K. Chvalova, J. Kasparkova, N. Farrell, V. Brabec, *FEBS J.*, 2006, **273**, 3467.
- [125] E. Monti, M. Gariboldi, A. Maiocchi, *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 857.
- [126] M.R. Costa Couri, M. Vieira de Almeida, A.P. Soares Fontes, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2006, **9**, 1868.
- [127] Q. Liu, Y. Qu, R. van Antwerpen, N. Farrell, *Biochem.*, 2006, **45**, 4248.
- [128] J.W. Williams, Y. Qu, G.H. Bulluss, E. Alvorado, N.P. Farrell, *Inorg. Chem.*, 2007, **46**, 5820.
- [129] S. Kameda, T. Moulai, M. Chikuma, *Nucleic Acids Res.*, 2011, **39**, 325.
- [130] S.M. Fiuza, A.M. Amado, P.J. Oliveira, V.A. Sardão, L.A.E. Batista de Carvalho, M.P.M. Marques, *Lett. Drug Des. Discov.*, 2006, **3**, 149.
- [131] M.P.M. Marques, T. Girão, M.C. Pedrosa de Lima, A. Gameiro, E. Pereira, P. Garcia, *BBA-Mol. Cell Res.*, 2002, **1589**, 63.
- [132] A.S. Soares, S.M. Fiuza, M.J. Gonçalves, L.A.E. Batista de Carvalho, M.P.M. Marques, A.M. Urbano, *Lett. Drug Des. Discov.*, 2007, **4**, 460.
- [133] C. Navarro-Ranninger, J.M. Perez, F. Zamora, V.M. Gonzalez, J.R. Masaguer, C. Alonso, *J. Inorg. Biochem.*, 1993, **52**, 37.
- [134] M. Navarro, N.P. Peña, I. Colmenares, T. González, M. Arsenak, P. Taylor, *J. Inorg. Biochem.*, 2006, **100**, 152.
- [135] A. Hegmans, J. Kasparkova, O. Vrana, L.R. Kelland, V. Brabec, N.P. Farrell, *J. Med. Chem.*, 2008, **51**, 2254.
- [136] S.M. Fiuza, A.M. Amado, H.F. dos Santos, M.P.M. Marques, L.A.E. Batista de Carvalho, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2010, **12**, 14309.
- [137] R. Tummla, P. Diegelman, S.M. Fiuza, *Oncol. Rep.*, 2010, **24**, 15.
- [138] R. Tummla, P. Diegelman, S. Hector, *Cancer Chemoth. Pharm.*, 2011, **67**, 401.
- [139] O. Corduneanu, A.M. Chiorcea-Paquim, S.M. Fiuza, M.P.M. Marques, A.M. Oliveira-Brett, *Bioelectrochemistry*, 2010, **78**, 97.
- [140] O. Corduneanu, A.M. Chiorcea-Paquim, V. Diculescu, S.F.M. Fiuza, M.P.M. Marques, A.M. Oliveira-Brett, *Anal. Chem.*, 2010, **82**, 1245.
- [141] S.M. Fiuza, J. Holy, L.A.E. Batista de Carvalho, M.P.M. Marques, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2011, **77**, 477.
- [142] A.L.M. Batista de Carvalho, S.M. Fiuza, J. Tomkinson, L.A.E. Batista de Carvalho, M.P.M. Marques, *Inter. J. Spect.*, 2012, **27**, 403.
- [143] W. Friebolin, G. Schilling, M. Zöller, E. Amtmann, *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 7925.

- [144] C. Manzotti, G. Pratesi, E. Menta, R. Di Domenico, E. Cavalletti, H.H. Fiebig, L.R. Kelland, N. Farrell, D. Polizzi, R. Supino, G. Pezzoni, F. Zunino, *Clin. Cancer Res.*, 2000, **6**, 2626
- [145] A. Messere, E. Fabri, M. Borgatti, R. Gambari, B. Di Blasio, C. Pedone, A. Romanelli, *J. Inorg. Biochem.*, 2007, **101**, 254
- [146] V. Alverdi, L. Giovagnini, C. Marzano, R. Seraglia, F. Bettio, S. Sitran, R. Graziani, D. Fregona, *J. Inorg. Biochem.*, 2004, **98**, 1117
- [147] M.P.M. Marques, L.A.E. Batista de Carvalho, *Biochem. Soc. Trans.*, 2007, **35**, 374
- [148] T.M. Silva, S. Andersson, S.K. Sukumaran, M.P. Marques, L. Persson, S. Oredsson, *PLoS ONE*, 2013, **8**, e55651
- [149] B. Tadolini, *Mol. Cell Biochem.*, 1988, **83**, 179
- [150] B. Matkovics, V. Kecskemeti, S.I. Varga, Z. Novak, Z. Kertesz, *Comp. Biochem. Physiol. B*, 1993, **104**, 475
- [151] E. Pedreno, A. Lopez-Contreras, J. Cremades, A. Penafiel, *J. Inorg. Biochem.*, 2005, **99**, 2074
- [152] L. Kelland, *Nature Rev. Cancer*, 2007, **7**, 573
- [153] L. Gatti, P. Perego, R. Leone, *Mol. Pharmaceut.*, 2010, **7**, 207
- [154] D.I. Jodrell, T.R.J. Evans, W. Steward, *Eur. J. Cancer*, 2004, **40**, 1872
- [155] R. Bonomi, G. Saielli, P. Scrimin, F. Mancin, *Supramol. Chem.*, 2013, **25**, 665
- [156] N. Hallinan, V. Besançon, M. Forster, G. Elbaze, Y. Ducommun, A.E. Merbach, *Inorg. Chem.*, 1991, **30**, 1112
- [157] U. Frey, S. Elmroth, B. Moullet, L.I. Elding, A.E. Merbach, *Inorg. Chem.*, 1991, **30**, 5033
- [158] H. Hohmann, B. Hellquist, R. Van Eldik, *Inorg. Chim. Acta*, 1991, **188**, 25
- [159] D. Esteban-Fernández, E. Moreno-Gordaliza, B. Cañas, M.A. Palacios, M.M. Gómez-Gómez, *Metallomics*, 2010, **2**, 19
- [160] N. Farrell, J.A. McCleverty, T.J. Meyer, *Metal complexes as drugs and chemotherapeutic agents*, [w:] *Comprehensive Coordination Chemistry II*, Pergamon, Oxford, UK, 2003, 809.

Praca wpłynęła do Redakcji 10 stycznia 2015

