

Wybrane związki kompleksowe miedzi(I) jako potencjalne czynniki przeciwnowotworowe

Michał PŁOTEK, Karol DUDEK, Agnieszka KYZIOŁ – Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Prosimy cytować jako: CHEMIK 2013, 67, 12, 1181–1190

Wstęp

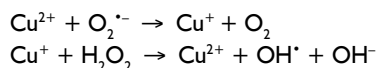
Choroby nowotworowe są drugą co do częstości występowania przyczyną zgonów na świecie [1]. Odkrycie aktywności antynowotworowej cisplatyny zapoczątkowało poszukiwania kompleksów innych metali posiadających właściwości cytotoksyczne wobec komórek zmienionych chorobowo. Jednym z metali przejściowych, którego związki kompleksowe są w ostatnich latach intensywnie badane pod kątem antynowotworowego zastosowania, jest miedź. Miedź jest pierwiastkiem niezbędnym do życia. Jest elementem budulcowym kilku istotnych enzymów (np. dysmutazy nadadtlenkowej, oksydazy cytochromowej, tyrozynazy), reguluje wewnątrzkomórkowy potencjał redoksy, a jej związki kompleksowe posiadają właściwości antibakteryjne, antygrzybiczne, antywirusowe, przeciwzapalne oraz antynowotworowe. Jako potencjalne leki antynowotworowe szeroko badane są obecnie głównie związki kompleksowe miedzi(II). Niewiele jest natomiast proponowanych w literaturze naukowej związków koordynacyjnych miedzi(I), choć wykazują one również bardzo silne działanie cytotoksyczne wobec komórek nowotworowych *in vitro* [2].

Aktywność antynowotworowa miedzi

Ponad 95% miedzi (zarówno Cu(II) jak i Cu(I)) obecnej w surowicy krwi jest związane z ceruloplazminą (ferroksydazą). Nie jest ona jednak odpowiedzialna za transport miedzi do wnętrza komórki. Jony miedzi(II) przed wniknięciem do wnętrza komórki zostają zredukowane do miedzi(I) przez metaloreduktazy znajdujące się na powierzchni komórki. Do wnętrza komórki jony Cu^+ są wprowadzane głównie przez specyficzne transportery miedzi (hCtr). Posiadanie przez miedź swojego własnego systemu wnikania do wnętrza komórki sprawia, że cząsteczki potencjalnie aktywnego medycznie związku nie muszą wiązać się do czynników, które wprowadzałby je do wnętrza komórki, jak ma to miejsce w przypadku kompleksów innych metali [2÷4].

Antynowotworowa aktywność związków miedzi(I) może wynikać z kilku odrębnych mechanizmów działania. Mechanizmy te opisano w kolejnych paragrafach tego przeglądu.

Aktywność antynowotworową związków kompleksowych miedzi wiąże się z jej zdolnością do produkcji reaktywnych form tlenu (ROS). Jony miedzi(I) mogą redukować nadtlenek wodoru z wytworzeniem rodnika hydroksylowego. Jony miedzi(II) mogą być z kolei redukowane do Cu(I) przez anionorodnik nadadtlenkowy ($\text{O}_2^{\cdot-}$), czy też glutation. Można stąd wnioskować, że procesy produkcji reaktywnych form tlenu, takich jak OH^{\cdot} , są napędzane przez miedź, niezależnie od tego, czy zostanie ona pierwotnie wprowadzona do organizmu w postaci Cu^+ , czy też Cu^{2+} [2, 5].



Anionorodnik nadadtlenkowy ($\text{O}_2^{\cdot-}$) jest produktem redukcji cząsteczkowego tlenu zachodzącej w wielu procesach biologicznych. Ulega on przekształceniu w nadtlenek wodoru w wyniku dysmutacji. Obie wymienione formy ROS w reakcji katalizowanej

jonami miedzi (lub żelaza) prowadzą do powstania kolejnej reaktywnej formy tlenu – rodnika hydroksylowego (OH^{\cdot}). Uważa się, że rodnik ten jest głównym czynnikiem prowadzącym do uszkodzenia DNA w komórkach znajdujących się w stanie stresu oksydacyjnego [6].

Związkom miedzi przypisuje się również aktywność nukleazową. Zdolność do rozcinania helisy DNA udowodniono w badaniach prowadzonych z wykorzystaniem kompleksów Cu(I) z dwiema cząsteczkami 1,10-fenantroliny (phen). $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ początkowo ulega niekowalencyjnemu związaniu do DNA. W tej postaci, w obecności nadadtlenku wodoru, ulega utlenieniu do związku miedzi(II). Ostatecznym wynikiem kaskady procesów jest rozcinanie nici DNA lub RNA na fragmenty. Postulowanym czynnikiem bezpośrednio odpowiedzialnym za rozcinanie DNA jest addukt, w którym $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^{2+}$ jest skoordynowany z rodnikiem hydroksylowym OH^{\cdot} oraz połączony niekowalencyjnymi oddziaływaniami z DNA [7, 8].

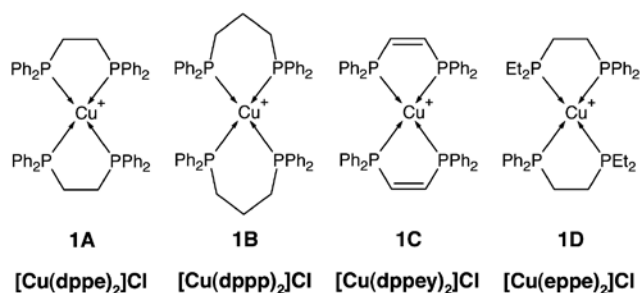
Związkom miedzi(I) skoordynowanym ligandami o szkieletcie 1,10-fenantroliny, takim jak np. $[\text{Cu}(\text{dmp})_2]^+$ (dmp = 2,9-dimetylo-1,10-fenantrolina), przypisuje się również zdolność do interkalacji. Ponadto wskazuje się, że $[\text{Cu}(\text{dmp})_2]^+$ może być inhibitorem procesu transkrypcji DNA [9]. Dla $[\text{Cu}(\text{bcp})_2]^+$ (bcp = 2,9-dimetylo-4,7-difenylo-1,10-fenantrolina) postuluje się z kolei zdolność do mostkowego łączenia dwuniciowego fragmentu DNA z innym fragmentem tego typu [10].

Wybrane związki kompleksowe miedzi(I)

Zaprezentowano wybrane związki kompleksowe miedzi(I) intensywnie badane pod kątem ich zastosowania w terapii antynowotworowej. Różnorodność ligandów wykorzystanych do syntezy tych związków sprawia, że każdemu z nich można przypisać nieco inny mechanizm działania.

Związki jednordzeniowe

W 1987 r. Berners-Price i współpracownicy [11] przedstawili związki miedzi(I) o wzorze ogólnym $[\text{Cu}(\text{P-P})_2]\text{Cl}$, w których centralny jon Cu^+ skoordynowano z dwoma bidentnymi fosfinami. Struktury tych związków zaprezentowano na Rysunku 1.

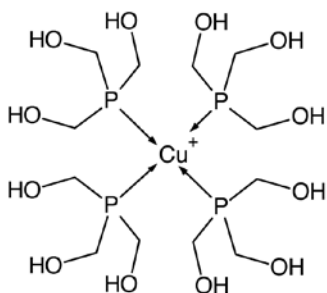


Rys. 1. Struktury kompleksów miedzi(I) z bidentnymi fosfinami

Cytotoksyczność związków **1B** i **1C** wielokrotnie przewyższa wyznaczoną dla niezwiązanych ligandów testowanych na tej samej linii komórkowej. Związek **1D** wykazuje aktywność antynowotwo-

rową (tylko *in vitro*), jednakowoż mniejszą od prezentowanej przez kompleksy **IB** i **IC**. Co ważne, dla kompleksu **IC** wykazano aktywność antynowotworową także *in vivo*. Z kolei, w roztworze **IA** ustala się równowaga pomiędzy formą mononuklearną $[\text{Cu}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$, a binuklearną $(\text{CuCl})_2(\text{dppe})_3$. Wykazywana przez ten związek cytotoksyczność nie może być więc jednoznacznie przypisana mononuklearnej formie $[\text{Cu}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ [11].

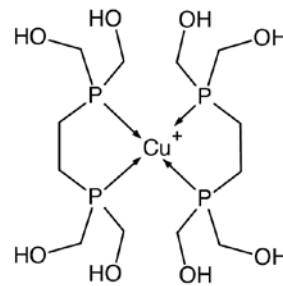
Marzano i współpracownicy modyfikowali fosfiny przez wprowadzenie grup hydroksylowych, celem zwiększenia rozpuszczalności w wodzie ich kompleksów z $\text{Cu}(\text{I})$. Co istotne obecność grup OH w fosfinie nie wpływa destabilizująco na kompleksy Cu^+ . Rysunek 2 prezentuje strukturę jonu kompleksowego związku miedzi(I) $[\text{Cu}(\text{thp})_4][\text{PF}_6]$ (**2**), zsyntetyzowanego przez tę grupę naukowców. W związku tym jon centralny Cu^+ jest skoordynowany z czterema cząsteczkami tris(hydroksymetylo)fosfiny.



2

Rys. 2. Jon kompleksowy związku $[\text{Cu}(\text{thp})_4][\text{PF}_6]$

$[\text{Cu}(\text{thp})_4][\text{PF}_6]$ wykazuje nawet 40-krotnie większą cytotoksyczność niż cisplatylna (np. dla linii komórkowej nowotworu jelita grubego CaCo-2: $\text{IC}_{50} = 1,08 \pm 0,12 \mu\text{M}$ dla **2**, $\text{IC}_{50} = 35,42 \pm 1,40 \mu\text{M}$ dla cisplatylny; test 48-godzinny) [12]. Wykazano ponadto, iż **2** oddziałuje selektywnie na komórki zmienione nowotworowo, nie jest natomiast szkodliwy dla zdrowych komórek. Selektywność ta jest większa niż w przypadku cisplatylny, czy stosowanej w terapii nowotworu jelita grubego oksaliplatylny (np. w przypadku fibroblastów ludzkich płuc MRC-5: $\text{IC}_{50} = 32,67 \pm 1,34 \mu\text{M}$ dla **2**, $\text{IC}_{50} = 19,66 \pm 1,31 \mu\text{M}$ dla cisplatylny oraz $\text{IC}_{50} = 23,93 \pm 1,35 \mu\text{M}$ dla oksaliplatylny; test 72-godzinny) [13]. Co niezwykle istotne, związek ten jest skuteczny wobec tych rodzajów nowotworów, które charakteryzują się odpornością na działania związków platyny (np. w przypadku komórek nowotworu jelita grubego LoVo $\text{IC}_{50} = 2,05 \pm 0,43 \mu\text{M}$ dla oksaliplatylny, $1,37 \pm 0,35 \mu\text{M}$ dla związku **2**, podczas gdy dla linii LoVo-OxPt odpornej na oksaliplatinę wartości te wynoszą $\text{IC}_{50} = 10,89 \pm 1,34 \mu\text{M}$ dla oksaliplatylny i $\text{IC}_{50} = 1,46 \pm 0,27 \mu\text{M}$ dla **2**; test 48-godzinny) [13]. Omawiany kompleks Cu^+ prowadzi do śmierci komórki na drodze nieapoptotycznej (tzw. III typ śmierci komórki). Proces śmierci komórki nie jest wywołany przez fragmentację DNA. Nie dochodzi również do aktywacji kaspaz indukujących apoptozę, przeciwnie, **2** może wręcz powodować inhibicję kaspaz 3 i 7. Charakterystyczne dla tego rodzaju śmierci są wakuolizacja komórki, stres retikulum endoplazmatycznego, czy też inhibicja funkcji proteasomu 26S. Ponadto udowodniono zwiększoną wewnątrzkomórkową produkcję reaktywnych form tlenu, wywołującą stres oksydacyjny. Co ciekawe, zsyntetyzowany przez ten sam zespół związek **3** $[\text{Cu}(\text{bhpe})_2][\text{PF}_6]$ (Rys. 3), w którym zamiast monodentnych fosfin jako ligandów użyto fosfin bidentnych, okazuje się mieć niewielką aktywność antynowotworową, dużo mniejszą nie tylko od **2**, ale również od cisplatylny (np. dla linii komórkowej nowotworu jelita grubego CaCo-2: $\text{IC}_{50} = 52,50 \pm 0,81 \mu\text{M}$ dla **3**, $\text{IC}_{50} = 1,08 \pm 0,12 \mu\text{M}$ dla **2** oraz $\text{IC}_{50} = 35,42 \pm 1,40 \mu\text{M}$ dla cisplatylny; test 48-godzinny) [12].

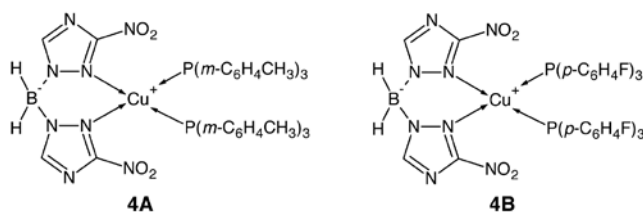


3

Rys. 3. Jon związku kompleksowego $[\text{Cu}(\text{bhpe})_2][\text{PF}_6]$

Przyczyną niewielkiej cytotoksyczności związku **3** może być jego duża trwałość i bierność w procesie wymiany ligandów, co potwierdzają wyniki uzyskane metodą spektrometrii masowej. Związek ten nie ulega procesowi fragmentacji w czasie pomiaru ESI-MS, w przeciwieństwie do **2**, w którego widmie masowym, prócz sygnału jonu $[\text{Cu}(\text{thp})_4]^+$, widoczne są również jony $[\text{Cu}(\text{thp})_3]^+$ oraz $[\text{Cu}(\text{thp})_2]^+$. Można stąd wnioskować, iż zdolność wymiany ligandów ma kluczowy wpływ na cytotoksyczność opisywanych związków miedzi(I) [12, 13].

Aktywność antynowotworową wykazują związki miedzi(I) zawierające zarówno ligandy pirydynowe (pochodne pirydyny, bipirydyny czy fenantroliny), jak i te, w których jon centralny jest skoordynowany do ligandów fosfinowych. Przypuszczalnie wprowadzenie obu z wymienionych typów ligandów do jednej cząsteczki kompleksu mogłoby pozwolić na otrzymanie związków o podwyższonej cytotoksyczności względem komórek nowotworowych. Wspomniana już grupa Marzano zsyntetizowała kompleksy przedstawione na Rysunku 4, zawierające ligandy triazoloboranowe.

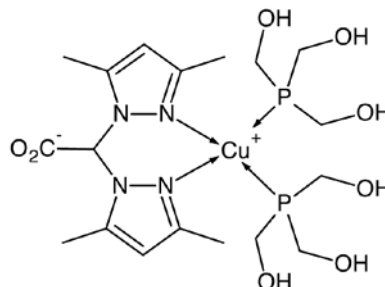


4A

4B

Rys. 4. Związki kompleksowe Cu^+ z ligandem triazoloboranowym

Związki te wykazują większą aktywność niż cisplatylna dla każdej testowanej linii nowotworowej (Tab. 1). Szczególnym przypadkiem jest nowotwór płuc (linia A549), dla którego wartość IC_{50} była ok. 17-krotnie niższa w przypadku związku **4B** ($\text{IC}_{50} = 2,35 \pm 0,9 \mu\text{M}$) oraz ok. 26-krotnie w przypadku związku **4A** ($\text{IC}_{50} = 1,52 \pm 0,7 \mu\text{M}$) niż dla testowanej w tych samych warunkach cisplatylny ($\text{IC}_{50} = 39,27 \pm 1,9 \mu\text{M}$; test 48-godzinny) [14]. Jak dotąd, sposób działania tego typu związków pozostaje niewyjaśniony. Postuluje się jednak, że mechanizm jego działania może być podobny do wykazywanego przez związek miedzi(I) zaprezentowany na Rysunku 5.

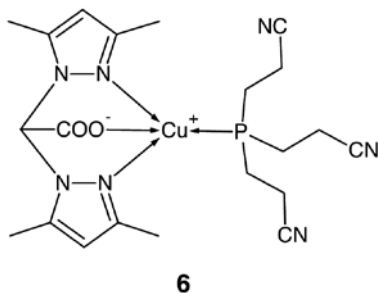


5

Rys. 5. Kompleks $\text{Cu}(\text{I})$ prowadzący do śmierci komórki na drodze nieapoptotycznej

Związek **5** wykazuje aktywność od 2 do 19 razy większą niż cisplatyna wobec testowanych linii komórkowych (np. dla linii komórkowej nowotworu piersi MCF-7 $IC_{50}=1,55 \pm 0,19 \mu M$ dla **5** oraz $IC_{50}=30,18 \pm 1,5 \mu M$ dla cisplatyny; test 48-godzinny) [15]. Przeprowadzone testy *in vitro* wskazują, że opisywany kompleks prowadzi do śmierci komórki na drodze nieapoptotycznej, jak to miało miejsce w przypadku $[Cu(Thp)_4][PF_6]$ (**2**). Fakt ten zdają się potwierdzać zaobserwowane m.in.: brak wzmożonej aktywności kaspazy 3, zwiększenie rozmiaru komórki i jej wakuolizacja [15].

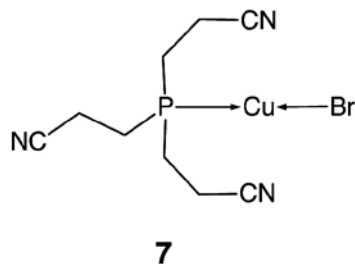
Kolejnym interesującym związkiem wykazującym zdecydowanie większą cytotoxyczność niż cisplatyna jest związek kompleksowy miedzi(I), zaprezentowany na Rysunku 6 (np. dla linii komórkowej HCT-15 nowotworu jelita grubego $IC_{50}=1,05 \pm 0,31 \mu M$ dla **6** oraz $IC_{50}=16,65 \pm 2,63 \mu M$ dla cisplatyny) [16].



Rys. 6. Elektrycznie obojętny kompleks miedzi(I)

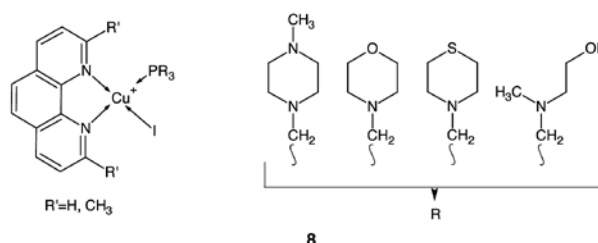
Zastosowany trójkoordynacyjny ligand niweluje dodatni ładunek jonu Cu^+ i dzięki temu powstały związek **6** jest elektrycznie obojętny. Jak dotąd nie udało się wyjaśnić sposobu wnikania tego związku do wnętrza komórki. Nie jest on raczej wprowadzany do wnętrza komórki poprzez błonę komórkową przy udziale transporterów miedzi (hCtr), którym przypisuje się zdolność do transportu jonów dodatnich. Jak postulują autorzy, czynnikiem wspomagającym wnikanie kompleksu może być ligand kleszczowy, działający jako jonofor, podobnie jak to opisano dla kompleksów miedzi(II) [16, 17].

Liczba koordynacyjna cztery nie jest jedyną możliwą liczbą koordynacyjną związków miedzi(I). Na Rysunku 7 przedstawiono dwukoordynacyjny związek $Cu(I)$. Omawiany kompleks w badaniach *in vitro* wykazał aktywność średnio 2,5-rza większą od cisplatyny. Co warto wspomnieć, aktywność ta była obserwowana również dla linii komórkowej odpornej na działanie cisplatyny (np. dla linii komórkowej nowotworu jajników 2008 wrażliwej na działanie cisplatyny IC_{50} wynosi $1,84 \pm 0,32 \mu M$ dla **7** oraz $3,12 \pm 1,03 \mu M$ dla cisplatyny; dla linii komórkowej nowotworu jajników C13^o odpornej na działanie cisplatyny IC_{50} wyniosło $2,08 \pm 0,72 \mu M$ dla **7** oraz $22,18 \pm 2,01 \mu M$ dla cisplatyny; test 72-godzinny) [18]. Prawdopodobnie obserwowany efekt działania związku **7** wiąże się z udowodnioną zdolnością do zaburzania zachodzącego w mitochondriach procesu oddychania komórkowego, przez zmianę potencjału błony mitochondrialnej i produkcję reaktywnych form tlenu [18].



Rys. 7. Dwukoordynacyjny związek $Cu(I)$

Starosta i współpracownicy [19÷24] otrzymali szereg kompleksów miedzi(I) o ogólnym wzorze przedstawionym na Rysunku 8.

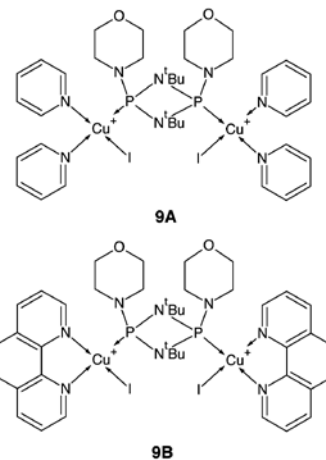


Rys. 8. Wzór ogólny kompleksów miedzi(I) zawierających fosfinę, ligand typu fenantrolinowego i anion jodkowy

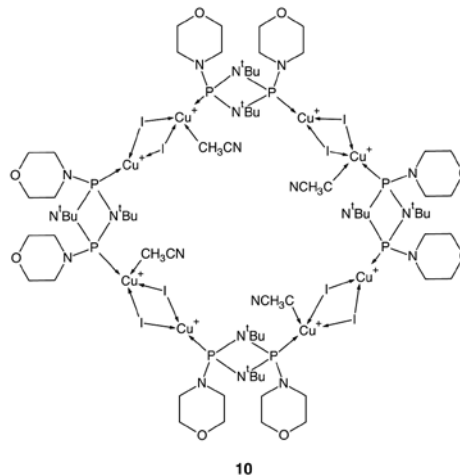
Otrzymane kompleksy wykazują wysoką cytotoxyczność wobec komórek nowotworu jajników, zarówno dla linii komórkowej wrażliwej na działanie cisplatyny, jak i dla linii odpornej na jej działanie (dla linii komórkowej nowotworu jajników SKOV 3 odpornej na działanie cisplatyny wartości IC_{50} oscylują wokół $2-3 \mu M$ w zależności od fosfiny budującej badany związek miedzi(I), podczas gdy dla cisplatyny $IC_{50}=180,5 \pm 9,3 \mu M$; dla linii komórkowej nowotworu jajników MDAH 2774 wrażliwej na cisplatinę wartości IC_{50} wynoszą ok. $2-7 \mu M$ dla analizowanych związków miedzi(I) oraz $77,2 \pm 7,6 \mu M$ dla cisplatyny; testy 24-godzinne) [19]. Co więcej, jak wskazują autorzy, aktywność związków kompleksowych jest zdecydowanie większa, aniżeli wykazywana przez nieskoordynowane ligandy diiminowe (phen, dmp) lub fosfinowe (IC_{50} : $100-500 \mu M$ w przypadku obu linii) [19÷24].

Związki wielordzeniowe

W 2010 r. Balakrishna i współpracownicy [25] przedstawili grupę wielordzeniowych związków kompleksowych miedzi(I), w których sferze koordynacyjnej znajdują się zarówno ligandy pirydynowe jak i fosfinowe. Przykłady tych związków zaprezentowano na Rysunku 9 i Rysunku 10.



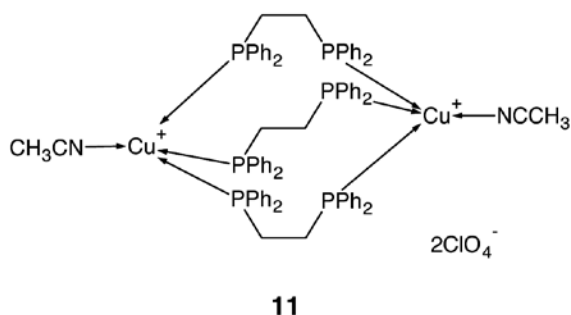
Rys. 9. Dwurdzeniowe związki $Cu(I)$ zsyntezowane przez Balakrishne



Rys. 10. Ośmiordzeniowy związek Cu^+ zsyntezowany przez Balakrishne

Przeprowadzone badania wskazują, iż wszystkie trzy przedstawione kompleksy posiadają zdolności antyproliferacyjne wobec komórek raka szyjki macicy. Co więcej, zaobserwowano, że zahamowanie proliferacji komórek jest efektywniejsze niż w przypadku cisplatyny (zdolność antyproliferacyjna wyrażona w procentach inhibicji proliferacji komórek linii nowotworu szyjki macicy HeLa wynosi: 50 ± 4 % dla **9A**, 62 ± 9 % dla **10**, 100 % dla **9B** oraz 49 ± 7 % dla cisplatyny; dla stężenia $10 \mu\text{M}$) [25]. Szczególnie dużą aktywność wykazuje związek **9B**. Testy biologiczne przeprowadzone z wykorzystaniem tego kompleksu dowiodły, iż prócz wspomnianych już komórek linii nowotworu szyjki macicy, związek ten hamuje namnażanie komórek ludzkiego nowotworu piersi oraz nowotworu jajników chomika chińskiego kilkukrotnie bardziej efektywnie, niż jest to obserwowane dla cisplatyny. Ponadto związek ten cechuje się zdolnością do naruszania integralności DNA, hamowania cyklu komórkowego w fazie G1 oraz indukowania apoptozy [25].

Innym ciekawym binuklearnym związkiem miedzi(I) wykazującym właściwości cytotoksyczne jest zaprezentowany na Rysunku 11 kompleks o wzorze $[\text{Cu}_2(\text{dppe})_3(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{ClO}_4)_2$.

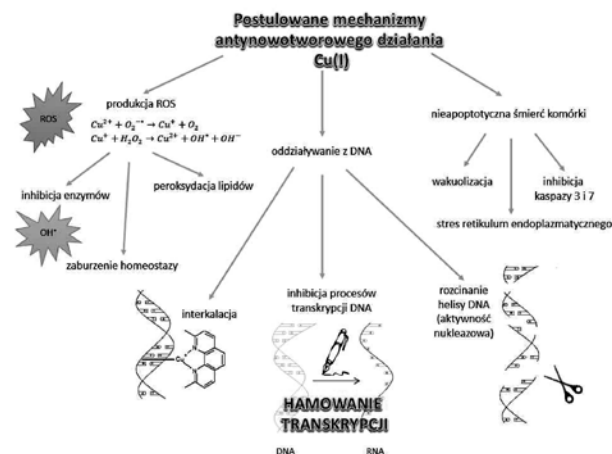


Rys. 11. $[\text{Cu}_2(\text{dppe})_3(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{ClO}_4)_2$

Antynowotworowa aktywność tego związku została potwierdzona w testach przeprowadzonych na kilku liniach komórkowych (Tab. 1) [26]. Kompleks ten prowadzi do uszkodzenia DNA, hamuje proces jego syntezy, zatrzymuje komórki w fazach G1 i G2 cyklu rozwojowego i indukuje proces apoptozy. Przeprowadzone badania wykazują, że w przypadku jednoczesnego działania na komórkę zmienioną nowotworowo opisywanym związkiem oraz adriamycyną (lek wykorzystywany w chemioterapii) dochodzi do efektu synergicznego. Obecność **11** wzmacnia efektywność działania adriamycyny i odwrotnie. Przypuszcza się, iż wiązanie **11** do DNA następuje przez wypieranie ligandów acetonitrylowych. Badania prowadzone metodami modelowania molekularnego wskazują, że najkorzystniejszym donorem pary elektronowej jest atom N7 guaniny. Ponieważ w jednej cząsteczce związku koordynacyjnego występują dwa jony miedzi Cu^+ , to kompleks ten może działać jak ligand kleszczowy, który tworzy dwa wiązania z DNA, w wyniku wymiany obu ligandów CH_3CN na cząsteczki guaniny kwasu deoksyrybonukleinowego. Wzajemne wzmocnienie działania pomiędzy **11** a adriamycyną, prowadzi do wniosku, że oba związki muszą wiązać się do innej części helisy, a ponadto każdy z nich wywołuje takie zmiany w przestrzennej strukturze DNA, które ułatwiają wiązania drugiego cytostatyku [27].

Podsumowanie

Na Schemacie 1 przedstawiono pojawiające się w tym artykule mechanizmy antynowotworowego działania związków miedzi(I). Z kolei w Tabelicy 1 zgromadzono opisywane w artykule związki kompleksowe miedzi(I) wraz z podsumowaniem dotyczącym ich aktywności biologicznej oraz rodzajem nowotworowych linii komórkowych, na których testowano związki *in vitro*.



Schemat 1. Postulowane mechanizmy antynowotworowego działania związków kompleksowych miedzi(I)

Tablica 1

Aktywność biologiczna opisywanych związków miedzi(I)

Związek Cu(I)	Nowotworowe linie komórkowe, na których prowadzono badania	Aktywność biologiczna	Lit.
1C	• P388 (mysia białaczka) • B16 (czerniak) • M5076 (mięsak komórek retikulum)	• prawdopodobnie uszkodzenia DNA, cięcia pojedynczej nici plasmidu DNA (<i>arg. supercoiled plasmid-DNA</i>) <i>in vitro</i>	11
2	• A549 (nowotwór płuc) • MCF-7 (nowotwór piersi) • HepG2 (nowotwór wątroby) • CaCo-2, HCT-15, LoVo, DLD1, SW480 (nowotwór jelita grubego) • HeLa (rak szyjki macicy) • A375 (czerniak) • Daudi (Chłoniak Burkitta) • HL60 (ostra białaczka promielocytowa)	• silne właściwości antyproliferacyjne • produkcja reaktywnych form tlenu • nieapoptotyczna śmierć komórkowa (inhibicja kaspazy 3 i 7) – wakuolizacja komórki, stres retikulum endoplazmatycznego, inhibicja funkcji proteasomu 26S).	12 13
4A, 4B	• A549 (nowotwór płuc) • A375 (czerniak) • HL60 (ostra białaczka promielocytowa) • A431 (rak szyjki macicy) • 2008 (nowotwór jajników)	• zmiana potencjału błony mitochondrialnej jako wynik zaburzenia procesu fosforylacji oksydacyjnej	14
5	• A549 (nowotwór płuc) • HL60 (ostra białaczka promielocytowa) • MCF-7 (nowotwór piersi) • A375 (czerniak) • LoVo (nowotwór jelita grubego)	• śmierć na drodze nieapoptotycznej (brak wzmożonej aktywności kaspazy 3, zwiększenie rozmiaru komórki i jej wakuolizacja).	15
6	• MCF-7 (nowotwór piersi) • A549 (nowotwór płuc) • A375 (czerniak) • HL60 (ostra białaczka promielocytowa) • HCT-15, LoVo (nowotwór jelita grubego) • A431 (rak szyjki macicy) • 2008, C13* (nowotwór jajników)	• mechanizm jak dotąd niewyjaśniony • ligand działający jako jonofor	16
7	• HL60 (ostra białaczka promielocytowa) • MCF-7 (nowotwór piersi) • HCT-15 (nowotwór jelita grubego) • HeLa (rak szyjki macicy) • A549 (nowotwór płuc) • 2008, C13* (nowotwór jajników)	• zaburzenie łańcucha oddechowego poprzez zmianę potencjału błony mitochondrialnej i produkcję reaktywnych form tlenu	18
8	• SKOV 3, MDAH 2774 (nowotwór jajników)	• mechanizm niewyjaśniony	19÷24
9A, 10	• HeLa (rak szyjki macicy)	• zdolności antyproliferacyjne	25
9B	• HeLa (rak szyjki macicy) • MCF-7 oraz MDA-MB 231 (ludzki nowotwór piersi) • CHO (nowotworu jajników chomika chińskiego)	• aktywność antyproliferacyjna • zdolność do naruszania integralności DNA • hamowanie cyklu komórkowego w fazie G1 • indukcja apoptozy	25
11	• H460 (nowotwór ludzki płuc)	• uszkodzenia DNA • zahamowanie syntezy DNA • zatrzymanie komórki w fazach G1 i G2 cyklu rozwojowego • indukcja procesu apoptozy • efekt synergicznego wzmocnienia aktywności przy dodatkowym zastosowaniu adriamycyny	26 27

Związki kompleksowe miedzi(I) mogą już wkrótce okazać się alternatywą dla wciąż najpopularniejszej, ale i posiadającej wiele wad cisplatyny, w terapii antynowotworowej. Miedź jako pierwiastek niezbędny do życia powinna być mniej toksyczna niż inne metale analizowane pod kątem zastosowania medycznego, jak platyna czy ruten. Niezależnie od stopnia utlenienia związki miedzi wywołują stres oksydacyjny poprzez wytwarzanie reaktywnych form tlenu, który to proces katalizują. Przewaga związków miedzi(I) nad związkami miedzi(II) wynika z wykazywanej przez kompleksy Cu^+ aktywności nukleazowej oraz możliwości selektywnego wprowadzania jonów Cu^+ do wnętrza komórki przez specyficzne transportery miedzi (hCtr). Miedź jako czynnik przeciwbakteryjny jest już wykorzystywana w szpitalach, ośrodkach zdrowia oraz budynkach użyteczności publicznej w różnego typu aplikacjach higienicznych (np. klamki, uchwyty, poręcze itd.) [28]. Dzięki intensywnie prowadzonym pracom badawczym, związki kompleksowe miedzi(I), jak pokazano w prezentowanym artykule, wykazują wielki potencjał aplikacyjny i wkrótce mogą znaleźć zastosowanie jako leki antynowotworowe.

Literatura

- American Cancer Society, Global Cancer – Facts & Figures 2007, p. 1.
- Marzano C., Pellei M., Tisato F., Santini C.: *Copper Complexes as Anticancer Agents*. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2009, 9, 185–211.
- Puig S., Lee J., Lau M., Thiele D.J.: *Biochemical and Genetic Analyses of Yeast and Human High Affinity Copper Transporters Suggest a Conserved Mechanism for Copper Uptake*. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 26021–26030.
- Puig S., Thiele D.J.: *Molecular mechanisms of copper uptake and distribution*. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2002, 6, 171–180.
- Tisato F., Marzano C., Porchia M., Pellei M., Santini C.: *Copper in Disease and Treatments, and Copper-Based Anticancer Strategies*. *Med. Res. Rev.* 2010, 30, 4, 708–749.
- Ścibior-Bentkowska D., Czeczot H.: *Komórki nowotworowe a stres oksydacyjny*. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2009, 63, 58–72.
- Thederabadh T.B., Kuwabara M.D., Larsen T.A., Sigman D.S.: *Nuclease Activity of 1,10-Phenanthroline-Copper: Kinetic Mechanism*. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 4941–4946.
- Sigman D.S., Mazumder A., Perrin D.M.: *Chemical Nucleases*. *Chem. Rev.* 1993, 93, 2295–2316.
- McMillin D.R., McNett K.M.: *Photoprocesses of Copper Complexes That Bind to DNA*. *Chem. Rev.* 1998, 98, 1201–1219.
- Liu F., Meadows K.A., McMillin D.R.: *DNA-binding studies of $\text{Cu}(\text{bcp})_2^+$ and $\text{Cu}(\text{dmp})_2^+$: DNA Elongation without Intercalation of $\text{Cu}(\text{bcp})_2^+$* . *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 6699–6704.
- Berners-Price S.J., Johnson R.K., Mirabelli C.K., Faucette L.F., McCabe F.L., Sandler P.J.: *Copper(I) Complexes with Bidentate Tertiary Phosphine Ligands: Solution Chemistry and Antitumor Activity*. *Inorg. Chem.* 1987, 26, 3383–3387.
- Marzano C., Gandin V., Pellei M., Colavito D., Papini G., Gioia Lobbia G., del Giudice E., Porchia M., Tisato F., Santini C.: *In Vitro Antitumor Activity of the Water Soluble Copper(I) Complexes Bearing the Tris(hydroxymethyl)phosphine*. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 798–808.
- Gandin V., Pellei M., Tisato F., Porchia M., Santini C., Marzano C.: *A novel complex induces paraptosis in colon cancer cells via the activation of ER stress signaling*. *J. Cell. Mol. Med.* 2012, 16, 142–151.
- Marzano C., Pellei M., Alidori S., Brossa A., Gioia Lobbia G., Tisato F., Santini C.: *New copper(I) phosphane complexes of dihydrobis(3-nitro-1,2,4-triazolyl)borate ligand showing cytotoxic activity*. *J. Inorg. Biochem.* 2006, 100, 299–304.
- Marzano C., Pellei M., Colavito D., Alidori S., Gioia Lobbia G., Gandin V., Tisato F., Santini C.: *Synthesis, Characterization, and in Vitro Antitumor Properties of Tris(hydroxymethyl)phosphine Copper(I) Complexes Containing the New Bis(1,2,4-triazol-1-yl)acetate Ligand*. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 7317–7324.
- Porchia M., Dolmella A., Gandin V., Marzano C., Pellei M., Peruzzo V., Refosco F., Santini C., Tisato F.: *Neutral and charged phosphine/scorpionate copper(I) complexes: Effects of ligand assembly on their antiproliferative activity*. *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 59, 218–226.
- Tardito S., Bassanetti I., Bignardi C., Elviri L., Tegoni M., Mucchino C., Bussoleti O., Franchi-Gazzola R., Marchio L.: *Copper Binding Agents Acting as Copper Ionophores Lead to Caspase Inhibition and Paraptotic Cell Death in Human Cancer Cells*. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 6235–6242.
- Zanella A., Gandin V., Porchia M., Refosco F., Tisato F., Sorrentino F., Scutari G., Rigobello M.P., Marzano C.: *Cytotoxicity in human cancer cells and mitochondrial dysfunction induced by a series of new copper(I) complexes containing tris(2-cyanoethyl)phosphine*. *Invest. New Drugs* 2011, 29, 1213–1223.
- Starosta R., Stokowa K., Florek M., Król J., Chwilikowska A., Kulbacka J., Szacko J., Skąła J., Jeżowska-Bojczuk M.: *Biological activity and structure dependent properties of cuprous iodide complexes with phenanthrolines and water soluble tris(aminomethyl) phosphanes*. *J. Inorg. Biochem.* 2011, 105, 1102–1108.
- Starosta R., Puchalska M., Cybińska J., Barys M., Mudring A.V.: *Structures, electronic properties and solid state luminescence of Cu(I) iodide complexes with 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline and aliphatic aminomethylphosphines or triphenylphosphines*. *Dalton Trans.* 2011, 40, 2459–2468.
- Starosta R., Brzuskiewicz A., Bykowska A., Komarnicka U.K., Bażanów B., Florek M., Gadzała Ł., Jackulak N., Król J., Marycz K.: *A novel copper(I) complex, $[\text{Cu}(2,2\text{'-biquinoline})\text{-P}(\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O})_3]$ – Synthesis, characterisation and comparative studies on biological activity*. *Polyhedron* 2011, 50, 481–489.
- Starosta R., Komarnicka U.K., Puchalska M., Barys M.: *Solid state luminescence of copper(I) (pseudo)halide complexes with neocuproine and aminomethylphosphanes derived from morpholine and thiomorpholine*. *New J. Chem.*, 2012, 36, 1673–1683.
- Starosta R., Florek M., Król J., Puchalska M., Kochel A.: *Copper(I) iodide complexes containing new aliphatic aminophosphine ligands and dimines – luminescent properties and antibacterial activity*. *New J. Chem.*, 2010, 34, 1441–1449.
- Starosta R., Bykowska A., Plotek M., Kyzioł A.: *Copper(I) (pseudo)halide complexes with neocuproine and aminomethylphosphanes derived from morpholine and thiomorpholine – the interactions with DNA and the serum albumins and cytotoxic activity in vitro*. *Chem. Biol. & Drug Des.*, w druku.
- Balakrishna M.S., Suresh D., Rai A., Mague J.T., Panda D.: *Dinuclear Copper(I) Complexes Containing Cyclodiphosphazane Derivatives and Pyridyl Ligands: Synthesis, Structural Studies, and Antiproliferative Activity toward Human Cervical and Breast Cancer Cells*. *Inorg. Chem.* 2010, 49, 8790–8801.
- Adwankar M.K., Wycliff C., Samuelson A.G.: *In vitro cytotoxic effect of new diphenylphosphinoethane-copper(I) complexes on human ovarian carcinoma cell lines*. *Indian J. Exp. Biol.* 1997, 810–814.
- Sanghamitra N.J., Phatak P., Das S., Samuelson A.G., Somasundaram K.: *Mechanism of Cytotoxicity of Copper(I) Complexes of 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane*. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 977–985.
- <http://www.antimicrobialcopper.com/>

Mgr Michał PŁOTEK jest absolwentem Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (2012). Obecnie jest doktorantem w Zespole Fizykochemii Koordynacyjnej i Bionieorganicznej UJ. Zajmuje się syntezą i charakterystyką związków kompleksowych o potencjalnym zastosowaniu medycznym. Jest ponadto pracownikiem Międzyuczelnianego Instytutu Konserwacji i Restauracji Dzieł Sztuki ASP w Warszawie, delegatura w Krakowie.
e-mail: michalplotek@gmail.com

Mgr Karol DUDEK jest absolwentem Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (2012). Obecnie jest doktorantem w Zakładzie Dydaktyki Chemii UJ. Zajmuje się implementacją IBSE w polskim systemie edukacji oraz roli nauczania przez odkrywanie w kształtowaniu umiejętności chemicznych. Jest również pracownikiem VIII Prywatnego Akademickiego Liceum Ogólnokształcącego oraz Prywatnej Szkoły Podstawowej ACADEMOS w Krakowie.

Dr Agnieszka KYZIOŁ jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego (2002). W roku 2007 uzyskała tytuł doktora nauk chemicznych. Obecnie jest adiunktem w Zespole Fizykochemii Koordynacyjnej i Bionieorganicznej na Wydziale Chemii UJ. Głównym obszarem jej zainteresowań i prowadzonych prac naukowych jest badanie związków kompleksowych metali oraz biomateriałów o potencjalnej aktywności biologicznej do zastosowań medycznych (terapia antynowotworowa, środki bakterio-bójcze). Jest współautorką ponad 20 publikacji naukowych oraz licznych prezentacji konferencyjnych.