

**ZASTOSOWANIE ZWIĄZKÓW
KOMPLEKSOWYCH PLATYNY, PALLADU
I KOBALTU W MEDYCYNIE – CZĘŚĆ I**

APPLICATION OF COORDINATION COMPOUNDS
OF PLATINUM, PALLADIUM AND COBALT IN
MEDICINE – PART I

**Marta Pawlak, Joanna Drzeżdżon*,
Dagmara Jacewicz**

*Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego,
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
e-mail: joanna.drzezdzon@ug.edu.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Wpływ metali na zdrowie człowieka
2. Związki koordynacyjne platyny(II) i platyny(IV) jako leki przeciwnowotworowe
 - 2.1. Związki koordynacyjne platyny(II)
 - 2.2. Związki koordynacyjne platyny(IV)
 - 2.3. Dwurdzeniowe i trójrdzeniowe związki koordynacyjne platyny(II) i platyny(IV)
3. Związki kompleksowe palladu(II) jako leki przeciwnowotworowe
4. Związki kompleksowe kobaltu(II) i kobaltu(III) jako leki przeciwnowotworowe


Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane


Marta Pawlak - urodzona w 1998 r w Kutnie. Od 2017 roku studentka chemii ze specjalnością chemia biomedyczna na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, gdzie obroniła pracę licencjacką oraz planuje kontynuację nauki na II stopniu studiów. Prace licencjacką realizowaną pod kierunkiem Profesor Dagmary Jacewicz obroniła w 2020 roku na Katedrze Chemii Ogólnej i Nieorganicznej. Temat pracy licencjackiej oraz zainteresowania skupiają się na zastosowaniu związków kompleksowych w medycynie.



 <https://orcid.org/0000-0002-3871-1313>


Dr Joanna Drzeżdżon - jest pracownikiem Katedry Chemii Ogólnej i Nieorganicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Ukończyła studia na kierunku Chemia na Wydziale Chemii UG w 2012 roku, tam również otrzymała w 2017 r. stopień doktora. Jej zainteresowania naukowe dotyczą badań nad syntezą oraz właściwościami fizykochemicznymi związków koordynacyjnych jonów metali przejściowych, a także zastosowań związków kompleksowych chromu(III), wanadu(IV) oraz kobaltu(II) jako katalizatorów polimeryzacji olefin. Jest współautorką 48 publikacji naukowych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, a także 2 zgłoszeń patentowych.



 <https://orcid.org/0000-0002-9964-3027>

Dr hab. Dagmara Elżbieta Jacewicz, prof. nadzw. - UG urodziła się 30 września 1976 roku w Bolesławcu. Po ukończeniu szkoły podstawowej kontynuowała tamże edukację w I Liceum Ogólnokształcącym im. Władysława Broniewskiego. Studiowała na Wydziale Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, gdzie w 2001 roku obroniła pracę magisterską. W tym samym roku rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego (UG). Pracę doktorską obroniła w 2005 roku, za którą otrzymała nagrodę Oddziału Gdańskiego Polskiego Towarzystwa Chemicznego. W lipcu 2015 roku uzyskała stopień naukowy doktora habilitowanego na Wydziale Chemii UG. Od 2004 roku pracuje na Wydziale Chemii jako asystent, adiunkt i profesor nadzwyczajny (od 2016). Jej zainteresowania badawcze koncentrują się na chemii związków kompleksowych, kinetyce reakcji oraz na biosensorach molekularnych, a w szczególności na ich zastosowaniach do oznaczania tlenku azotu(IV) i tlenku węgla(IV) w materiale biologicznym. Jej dorobek naukowy obejmuje ponad 100 prac naukowych, z czego 88 to publikacje wydane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Jest współautorką ponad 100 komunikatów naukowych na konferencjach krajowych i międzynarodowych.



 <https://orcid.org/0000-0002-9964-3027>

ABSTRACT

The complex compounds containing metal ions are a group of compounds widely used in medicine. More and more metals are also being used to create cancer drugs or to help with other very serious diseases. Anticancer drugs are a particular use of complex compounds. Many thousands of platinum(II) compounds have been synthesized in cancer therapy, but only six of them have found use in the treatment of cancer. The most popular and the most commonly used compound is cisplatin, it has become the basis for the treatment of bladder, cervical, head, esophagus and many cancers occurring in children. The mechanism of action of platinum(II) and platinum(IV) compounds against cancer cells is to inhibit DNA replication, then RNA transcription and stop the G2 phase of the cell cycle and lead to programmed cell death or apoptosis.

Coordination compounds containing more than one metal ion in their composition open new possibilities in the fight against cancer. Pt-DNA connections created by compounds containing at least two metal atoms are different from those formed by cisplatin. The basic dinuclear structure allows for great flexibility in forming DNA-DNA or DNA-protein bonds.

The cobalt(III) complexes began to be used to image areas of hypoxia in cancer cells. It is believed, that cobalt(III) complexes undergo bioreduction, which leads to the release of the labile cobalt(II) complex and one or more bioactive ligands. Studies on nitro-Co(III) complexes containing acetylacetone and a nitrogen mustard ligand have shown that it is a particularly effective anti-cancer drug.

Due to the fact that many people have cancer new effective anti-cancer drugs with low toxicity and no side effects are still being sought.

Keywords: the coordination compounds of platinum, palladium and cobalt, anti-cancer drugs

Słowa kluczowe: związki kompleksowe platyny, palladu i kobaltu, leki przeciwnowotworowe

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ATP	– adenozyno-5'-trifosforan
BER	– (ang. <i>base excision repair</i>) – naprawa przez wycięcie zasady
COX	– cyklooksigenaza
HSA	– (ang. <i>heat stable antigen</i>) – antygen odporny na ciepło
MMR	– (ang. <i>mismatch repair</i>) – naprawa niesparowanych zasad
NER	– (ang. <i>nucleotide excision repair</i>) – naprawa przez wycięcie nukleotydu
NLPZ	– leki przeciwzapalne
SWNT	– nanorurki węglowe
TPN	– karmienie pozajelitowe

WPROWADZENIE

W ostatnich latach zaobserwowano wyraźny wzrost zainteresowania syntezą i fizykochemią związków kompleksowych platyny, palladu oraz kobaltu, czego dowodem jest wciąż rosnąca liczba doniesień literaturowych. Znalazły one szerokie zastosowanie w medycynie. Można je wykorzystywać np. przy produkcji leków przeciwnowotworowych [1-7]. Większość badań dotyczących wykorzystania związków koordynacyjnych w medycynie polega przede wszystkim na poszukiwaniu zależności między strukturą danego kompleksu, a jego właściwościami fizykochemicznymi i biologicznymi tzw. QSAR (ang. *Quantitative Structure-Activity Relationships*) oraz aktywnością katalityczną i cytotoksyczną. Aktywność katalityczna związków kompleksowych jonów metali przejściowych zależy przede wszystkim od gęstości elektronowej na atomie centralnym. Wprowadzając różne ligandy do sfery koordynacyjnej można w bardzo prosty sposób modyfikować jego otoczenie, a tym samym znacząco wpływać na jego aktywności: cytotoksyczne [8, 9] oraz katalityczne [10, 11]. Aby lepiej zrozumieć zależność między budową a aktywnością związków koordynacyjnych stosuje się tzw. analizę korelacyjną [12].

Dużo uwagi poświęca się badaniom nad związkami koordynacyjnymi jonów metali przejściowych jako potencjalnych leków przeciwnowotworowych. Odkąd w 1960 roku zostały odkryte przeciwnowotworowe właściwości cisplatyny, związek ten jest jednym z najskuteczniejszych i najczęściej stosowanych cytostatyków w terapii guzów litych. Obecnie trwają intensywne prace nad projektowaniem nowych, skuteczniejszych niż cisplatyna leków przeciwnowotworowych, których podstawę stanowi jon metalu przejściowego. Wśród tysięcy badanych związków znajdują się m. in. kompleksy platyny, palladu czy kobaltu [13–15] wykazujące wysoką aktywność przeciwnowotworową, a mechanizm ich działania jest odmienny od tego, który cechuje cisplatynę i jej pochodne.

1. WPLYW METALI NA ZDROWIE CZŁOWIEKA

Większość metali śladowych odgrywa bardzo ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu organizmów żywych. Wiele z nich zalicza się także do pierwiastków niezbędnych. Do organizmu ludzkiego metale dostają się najczęściej drogą pokarmową lub poprzez wdychanie. Mogą być one również wchłaniane przez skórę na drodze transportu transfolikularnego. Metale wywołują w organizmie przede wszystkim zmiany w syntezie białka i zaburzenia ATP, w następstwie których dochodzi do silnych zmian chorobowych, często nowotworowych. Stopień toksyczności pierwiastków zależy w dużym, stopniu od formy chemicznej, rodzajów związków, w jakich występują, ich rozpuszczalności, a także odporności każdego człowieka. Do najbardziej toksycznych metali zaliczamy ołów, rtęć

i kadm. Pierwiastki te często kumulują się w organizmie, a ich duże stężenie często ma wpływ rakotwórczy. Oprócz nich występuje jeszcze wiele metali np. glin, cyna, cynk, które również po przekroczeniu odpowiedniej dawki mogą posiadać toksyczny wpływ na organizm człowieka [16].

Wiele metali np. cynk, żelazo, miedź, wapń jest obecnie niezbędnych w diecie a ich maksymalne zapotrzebowanie na dobę wynosi 100 mg. Metabolizm tych metali jest kontrolowany poprzez przewód pokarmowy, wątrobę i drogi żółciowe. W normalnych warunkach nie są one toksyczne, jednak mogą się takie stać, kiedy ich dawka jest za duża i normalne szlaki homeopatyczne są przytłoczone. Na przykład, ostre zatrucie pokarmowe żelazem występuje gdy receptory zostaną wysyczone i żelazo dostarczane do organizmu z pokarmem przestaje być pochłaniane. Zatrucie może również wynikać z narażenia na bardziej toksyczną lub bardziej dostępną dla organizmu formę [17].

Dobrym przykładem metalu, który może być jednocześnie niezbędny i toksyczny jest chrom (Cr), jego stopień utlenienia decyduje o jego niezbędności lub rakotwórczości. Najbardziej stabilną postacią jest Cr(III), ale również często występuje na IV stopniu utlenienia. Cr(III) jest metalem, który poprawia tolerancję glukozy w organizmie człowieka i jest niezbędny w metabolizmie insuliny. Cr(III) jest nierozpuszczalny w wodzie oraz słabo wchłaniany z przewodu pokarmowego, przez co ma niską toksyczność doustną. Jest bardzo mało dowodów, że związki chromu(III) mają rakotwórczy wpływ na ludzi lub zwierzęta [17].

Inaczej jest w przypadku kationu chromu(IV), oraz anionów chromianowych(VI) i dichromianowych(VI) reprezentujących antropogeniczne formy chromu. Jony te są bardzo dobrze rozpuszczalne w wodzie oraz są bardzo silnymi utleniaczami. Cr(IV) może być przekształcany do mniej toksycznej formy Cr(III) przez kwasy żołądkowe, w czym pomagają napoje kwasowe takie jak lemoniada lub kawa. Redukcja ta jest bardzo ważnym czynnikiem podczas przyjmowania chromu doustnie. Dowody naukowe sugerują, że chrom(VI) nie jest rakotwórczy u ludzi w formie doustnej. Jednak formy chromu(VI), które są wdychane wywołują toksyczność w drogach oddechowych, mogą doprowadzić również do raka płuc oraz zatok. Choroby te występowały również u osób narażonych na stosunkowo dobrze rozpuszczalne formy Cr(VI) [17].

Metale niezbędne mogą stać się również toksyczne gdy dochodzi do ominięcia normalnych mechanizmów kontroli homeostatycznej. Na przykład, narażenie na ich wdychanie może wywołać możliwość przedostania się drobnoustrojów do organizmu, które następnie powodują infekcje nosowe i płucne, takie jak nieżyt nosa i perforacje przegrody nosowej. Infekcje te związane są z narażeniem na chrom(VI) oraz arsen(III). Natomiast płukanie nosa siarczanem(VI) cynku może powodować wężowe zwyrodnienie nabłonka, hipotonię oraz anosmię. Poprzez

narażanie dróg oddechowych można doprowadzić do toksyczności całego organizmu [17].

Przykładem kolejnej choroby wywoływanej przez metale ciężkie jest gorączka metaliczna, która jest dobrze udokumentowaną ostrą chorobą układu oddechowego, najczęściej występującą u spawaczy i innych osób wdychających powietrze z najdrobniejszymi cząsteczkami metali niezbędnych a także innych metali (Al, Be, Cd). Wdychanie żelaza oraz manganu prowadzi do neurotoksyczności [17].

Zatrucie metalami często występuje również u osób otrzymujących żywienie pozajelitowe (TPN), są one narażone na neurotoksyczność manganu (Mn). Po przeprowadzeniu badań na pacjentach otrzymujących TPN zauważono, że w ich surowicy występuje podwyższone stężenie Mn. Miały one charakterystyczne objawy kliniczne oraz psychiczne zatrucia neurologicznego indukowanego Mn.

Narażenie na niektóre metale niezbędne jak i te mniej istotne, takie jak złoto, kobalt oraz chrom, może powodować kontaktowe zapalenie skóry [17].

Kolejnym z metali ciężkich wywołujących toksyczny efekt jest kadm. W środowisku naturalnym występuje bardzo rzadko i w niewielkich ilościach, głównie w minerałach rud cynku lub ołowiu. Najbardziej toksyczną formą kadmu jest jon Cd^{2+} , w tej postaci kadm jest najłatwiej pobierany przez żywe komórki, przez co jest najbardziej toksyczny. Kadm i jego związki dostają się do organizmu ludzkiego głównie drogą pokarmową, a w niektórych przypadkach drogą oddechową. Dużym źródłem zarażenia kadmem w organizmie człowieka jest palenie papierosów. Kadm u ludzi indukuje powstanie reaktywnych form tlenu, na skutek czego zwiększany jest stres oksydacyjny, który wywiera toksyczny efekt na wiele narządów oraz tkanek. Zatrucie kadmem powoduje kadmicę która objawia się osłabieniem, metalicznym posmakiem w ustach, brakiem apetytu, żółtym osadem na zębach, co dalej prowadzi do uszkodzenia wielu narządów. Kadm, który przedostaje się drogami oddechowymi skutkuje w powstaniu zaburzeń oddechowych, obrzęku płuc a nawet niewydolności oddechowej. Kadm gromadzi się również w śródbłonku naczyń obwodowych oraz wpływa na układ sercowo-naczyniowy. Pierwiastek powoduje występowanie zaburzeń w funkcjonowaniu śródbłonka i komórek mięśni gładkich naczyń, co przyczynia się do powstawania zmian miażdżycowych. Stwierdzono także, że kadm ma negatywny wpływ na serce, obniża on jego kurczliwość co powoduje zmniejszenie pojemności wyrzutowej i minutowej. Kadm wpływa również bardzo negatywnie na układ rozrodczy oraz układ kostny. Oprócz wpływu na wiele tkanek i narządów, kadm jest również pierwiastkiem o działaniu rakotwórczym. Metal wykazuje słabą aktywność genotoksyczną, można zaobserwować uszkodzenia DNA pod wpływem jego pośredniego działania [18].

Miedź jest dość powszechnym metalem występującym w organizmie ludzkim, bierze udział w wielu procesach, reguluje metabolizm oraz występuje w krwi. Lecz gdy jej stężenie jest za duże może ona stać się niebezpieczna dla zdrowia człowieka. Nadmiar tego metalu może powodować zmniejszenie stężenia hemoglobiny, uszkodzenia wątroby i nerek oraz niedobory cynku, którego miedź jest naturalnym antagonistą. Miedź dostaje się do organizmu ludzkiego najczęściej wraz ze spożywanymi roślinami i warzywami z terenów narażonych na emisję metalami ciężkimi. Do objawów toksycznych występujących po jej spożyciu zaliczamy uszkodzenie nerek, wątroby, naczyń włosowatych, biegunkę oraz bóle i skurcze jelit [17].

Niebezpieczny dla ludzkiego organizmu jest również cynk, występuje on w wodach gruntowych i najczęściej przedostaje się do organizmu wraz z pokarmem. Początkowo cynk gromadzi się w wątrobie, a następnie odkłada się w nerkach i gruczołach płciowych. Zatrucie cynkiem prowadzi do upośledzonej odpowiedzi immunologicznej oraz redukcji frakcji cholesterolu HDL. Ostre zatrucie może doprowadzić do wymiotów, bólów nadbrzusza, zmęczenia i ospałości [17].

Ołów jest pierwiastkiem, który jest silnie toksyczny dla organizmów żywych, a ponadto działa wielonarządowo. Pierwiastek ten dostaje się do organizmu człowieka przez układ pokarmowy oraz drogą oddechową. Wchłonięty przechodzi do układu krążenia, a następnie przedostaje się do innych narządów. Bardzo charakterystycznym objawem zatrucia ołowiem są zaburzenia układu krwionośnego i ośrodkowego systemu nerwowego. Ołów jest pierwiastkiem silnie mutagennym i może powodować raka, ma również możliwość przechodzenia przez łożysko [17].

Rtęć jest jednym z wyjątkowo toksycznych metali. Przy bardzo dużych jej stężeniach powoduje uszkodzenie komórek. Rtęć przedostaje się do środowiska głównie poprzez spalanie produktów ropy naftowej oraz węgla. Jej związki, które przedostały się poprzez układ pokarmowy są intensywnie kumulowane w nerkach, wątrobie oraz wpływają na układ nerwowy. Inne objawy występują przy zatruciu rtęcią przez drogi oddechowe, przedostaje się ona wtedy do krwi, w której występuje w postaci metalicznej, a następnie wnika do mózgu [17].

Jest również kilka pierwiastków, które w małych dawkach są niezbędnymi mikroelementami w organizmie i bardzo korzystnie wpływają na jego funkcjonowanie. Na przykład cynk wchodzi w skład 59 % enzymów. Jest również niezbędny do syntezy insuliny, białek, kwasów nukleinowych oraz formowania się kości. Miedź jest stałym składnikiem organizmu. Jej niedobór jest szkodliwy i może powodować ograniczenia wzrostu i płodności, zaburzenia ze strony układu nerwowego, a także osteoporozę. Żelazo bierze udział w procesach utleniania, wchodzi w skład cytochromów, hemoglobiny oraz mioglobiny, a jego niedobór powoduje stałe uczucie zmęczenia, znaczne obniżenie sprawności

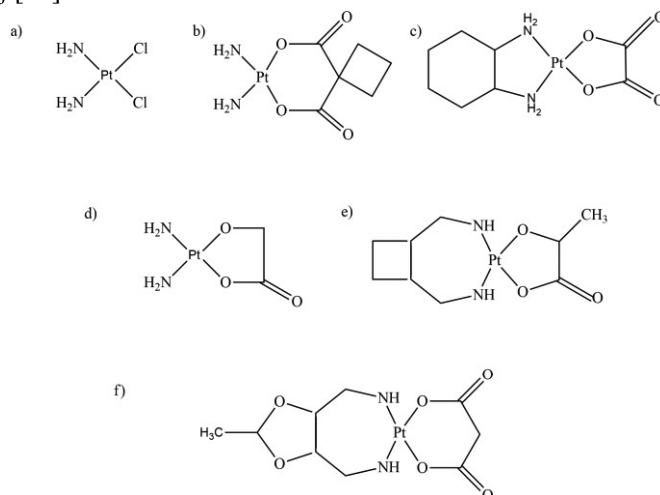
fizycznej, zmniejszenie łaknienia, bóle głowy, zaburzenia w odżywianiu skóry i błon śluzowych oraz włosów [16, 19].

W środowisku występuje wiele metali, które mają negatywny wpływ na zdrowie człowieka [20-26]. Wiele z nich w dużych dawkach może być bardzo niebezpiecznych i toksycznych oraz wywoływać wiele chorób, często nowotworowych [27]. Część z tych metali przyjmowana w odpowiednich ilościach może mieć korzystny wpływ na organizm. Coraz więcej metali jest również wykorzystywanych w celu tworzenia leków nowotworowych lub pomagających w innych bardzo poważnych chorobach [28-34].

2. ZWIĄZKI KOORDYNACYJNE PLATYNY(II) I PLATYNY(IV) JAKO LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE

2.1. ZWIĄZKI KOORDYNACYJNE PLATYNY(II)

W terapii przeciwnowotworowej zsyntezowano wiele tysięcy związków platyny(II), jednak tylko sześć z nich znalazło zastosowanie w leczeniu nowotworów. Są to: cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna, nedaplatyna, obaplatyna i heptaplatyna (Rys. 1). Najpopularniejszym i najczęściej wykorzystywanym związkiem jest cisplatyna, stała się ona podstawą leczenia nowotworów pęcherza moczowego, szyjki macicy, głowy, przełyku oraz wielu nowotworów występujących u dzieci. Trzy związki : nedaplatyna, obaplatyna i heptaplatyna dopuszczone są do stosowania tylko w Japonii, Chinach oraz Korei Południowej [35].



Rysunek 1. Związki platyny wykorzystywane w leczeniu nowotworów: a) cisplatyna b) karboplatyna c) oksaliplatyna d) nedaplatyna e) lobaplatyna f) heptaplatyna

Figure 1. The platinum compounds used to treat cancers: a) cisplatin b) carboplatin c) oxaliplatin d) nedaplatin e) lobaplatin f) heptaplatin

Pierwszym odkrytym i najpopularniejszym związkiem z grupy leków przeciwnowotworowych jest cisplatyna. Obecnie stosowana jest w terapii mono lub wielolekowej w przypadku leczenia wielu nowotworów. Jest to innowacyjny i szeroko stosowany lek. Należy do leków alkilujących DNA, czyli takich które poprzez wiązanie z DNA uniemożliwia jego replikację. Minusem jest wysoka toksyczność, która powoduje występowanie licznych działań niepożądanych. W wielu przypadkach pacjenci wykazują również pierwotną lub nabytą odporność na działanie tego leku. Występuje wiele czynników ograniczających jej efektywność, takich jak na przykład słaby profil farmakokinetyczny oraz niski stopień akumulacji w komórkach. Ponadto cisplatyna jest lekiem, który nie wchłania się po podaniu doustnym [36].

Mechanizm działania związków platyny przeciw komórkom nowotworowym polega na inhibicji replikacji DNA, następnie transkrypcji RNA i zatrzymaniu fazy G2 cyklu komórkowego i prowadzi do programowanej śmierci komórki czyli apoptozy. Po wnikięciu do jądra komórkowego komórki nowotworowej łączy się z cząsteczką DNA poprzez tworzenie wiązań wewnątrz niciowych. Łączy się z parami zasad należącymi do jednej nici spirali DNA lub tworzy wiązania krzyżowe łącząc się z parami zasad należącymi do różnych nici helisy. Po związaniu związku platyny z DNA powstają jednofunkcyjne (kiedy łączy się tylko z jedną nicią) oraz dwufunkcyjne (kiedy łączy się krzyżowo) addukty, takie jak 1,2 wewnątrznicowe GG (guanina-guanina); 1,2 wewnątrz niciowe AG (adenina-guanina) oraz 1,3 wewnątrz niciowe GNG (guanina-dowolny nukleotyd-guanina). Poszczególne addukty różnią się zdolnością do hamowania określonych procesów niezbędnych do wzrostu i podziału komórek. Wiązanie pomiędzy atomem azotu oraz platyną jest bardzo stabilne i bardzo ciężko jest je rozerwać. Charakterystyczną częścią tego wiązania jest zgięcie podwójnej nici DNA które uważane jest za główny czynnik prowadzący do apoptozy.

Najczęściej występującymi połączeniami są dwufunkcyjne 1,2 wewnątrz niciowe, krzyżowe połączenia w których kompleks platyny(II) tworzy wiązanie między dwoma sąsiadującymi atomami azotu guaniny. Atom ten jest nukleofilowy, oraz jest miejscem o dużej dostępności, ponieważ znajduje się na głównym rowku podwójnej helisy i nie bierze udziału w tworzeniu wiązań wodorowych pomiędzy komplementarnymi parami zasad azotowych [35, 37, 38].

Po przedostaniu się do komórki zanim lek stanie się aktywny ulega hydrolizie, co prowadzi do otrzymania aktywnych metabolitów takich jak: cis-diaminadihydroksy-platyna(II) dla cisplatyny, karboplatyny i nedaplatyny czy trans-iaminacykloheksan-dihydroksy-platyna(II) dla oksaliplatyny. Po hydrolizie związek zyskuje elektrofilowy charakter jonu centralnego i może reagować ze składnikami komórki, które wykazują nukleofilowe właściwości np. DNA. Guanina i adenina łączą się przez atom azotu zamieniając ligandy chlorkowe [37].

Cisplatyna posiada wiele wad, które prowadzą do odporności komórek nowotworowych na ten lek. Dokładny sposób w jaki cisplatyna przenika do komórek nie został poznany, podejrzewa się jednak, że jest to dyfuzja prosta, przez co obserwuje się mniejsze stężenie leku wewnątrzkomórkowe spowodowane osłabieniem wychwytu i nasileniem usuwania cząsteczek do przestrzeni międzykomórkowej. Odporność może być również wynikiem nasilonej inaktywacji przez białka oraz w skutek komórkowych mechanizmów naprawy DNA takich jak NER, BER lub MMR.

Wysoka toksyczność stosowanych leków wiąże się z faktem, że leki te wywierają również negatywny wpływ na szybko dzielące się zdrowe komórki [37].

Różnice w zachowaniach związków, które są analogami cisplatyny wynikają z obecności różnych ligandów w ich budowie, co wpływa na ilość i rodzaj tworzonych adduktów z DNA oraz powoduje różną kinetykę wymiany tych ligandów. Rodzaj ligandu ma również wpływ na farmakokinetykę leku oraz interakcję z białkami i innymi składnikami krwi [36].

Nie tylko izomery *cis* związków platynowych mogą działać skutecznie jako potencjalne leki nowotworowe, obiecujące są również kompleksy o izomerii *trans*. Związki te działają wybiórczo na komórki nowotworowe, wykazują korzystne profile farmakokinetyczne. Często też działają na komórki, które są odporne na cisplatynę [38].

Najnowsze wyniki badań pokazują, że pięciokoordynacyjne związki kompleksowe platyny mają lepsze działanie antynowotworowe niż cisplatyna [39-42]. Karbenowy kompleks glukokoniugowany platyny(II) to wysoce skuteczny i selektywny środek przeciwnowotworowy [43]. Kompleksy platyny(II) zawierające przeciwnowotworowe wielokleszczowe ligandy będące pochodną fenantrydynę, wykazują wyższą aktywność przeciwnowotworową niż fenantryplatyna i cisplatyna [44, 45]. W ostatnich czasach mechanizm działania fenantryplatyny w ludzkim organizmie został lepiej zbadany i poznany. Lek ten wiąże się nieodwracalnie z DNA [46-48].

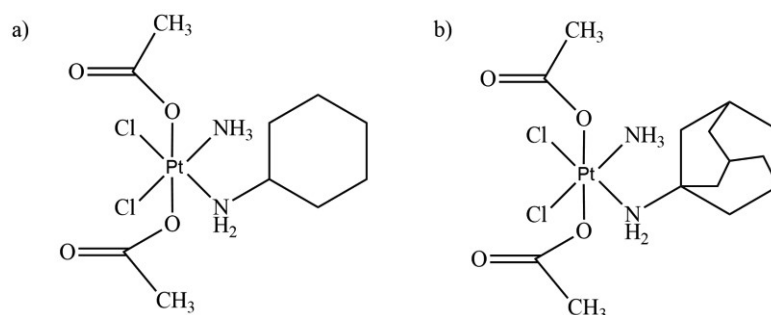
2.2. ZWIĄZKI KOORDYNACYJNE PLATYNY(IV)

Leki zawierające związki platyny(II) często przed dotarciem do DNA komórki ulegają wiązaniu z białkami osocza oraz reakcjom ubocznym prowadzącym do niepożądanych efektów. Aby poprawić parametry farmakokinetyczne tych leków zsyntezowano związki platyny(IV), które pełnią funkcje proleków i dopiero wewnątrz komórki ulegają redukcji do Pt(II) oraz stają się aktywne. Różnica między kompleksami platyny(II) a platyny(IV) polega na dwóch dodatkowych ligandach, czego konsekwencją jest zmiana geometrii z planarnej na oktaedryczną. Dzięki dodatkowym ligandom związki te zyskują wiele korzyści. Wpływają one na

zmiany lipofilności, której wzrost powoduje większy udział dyfuzji biernej kosztem transportu aktywnego podczas wychwytu przez komórki, dzięki czemu akumulacja leku w komórkach zwiększa się. Ligandy mają również wpływ na potencjał oksydacyjno-redukcyjny. Lek trudniej ulega redukcji, dzięki czemu szybciej osiąga miejsce docelowe w formie niezmienionej. Wszystkie związki platyny(II) podawane są dożylnie, natomiast kompleksy Pt(IV) badane są pod kątem podania doustnego [35, 37].

Przykładem kompleksu platyny(IV) jest satraplatyna (Rys. 2), która przeszła przez II fazę badań klinicznych w monoterapii pacjentek z przerzutowym nowotworem piersi. Związek ten posiada jako dwa ligandy aksjalne grupy acetylowe, co zwiększa lipofilowy charakter cząsteczki. Jest to bardzo stabilny związek i po połączeniu z kwasem etakrynowym który jest inhibitorem izoenzymów S-transferazy, glutationu, wykazuje działanie przeciwnowotworowe oraz niweluje odporność. Metabolizm satraplatyny przebiega poprzez oderwanie dwóch grup acetylowych i utworzenie nowego związku, strukturalnie podobnego do cisplatyny. Powstały w ten sposób metabolit zniekształca matrycę DNA poprzez tworzenie krzyżowych wiązań między i wewnątrz niciowych, inhibicje procesów replikacji i transkrypcję, a w efekcie indukcję apoptozy. Jest lekiem wykorzystywanym w terapii celowanej [37].

Znany jest również analog satraplatyny, tj. adamplatyna(IV) (Rys. 2). Mechanizm jej działania nie różni się znacznie od mechanizmu cisplatyny, jednak jej wiązania 1,2- wewnątrz niciowe są mniej skutecznie usuwane, ponadto jest ona bardziej odporna na dezaktywację przez związki zawierające siarkę [37].



Rysunek 2. Związki kompleksowe a) satraplatyna b) adamplatyna
Figure 2. The complex compounds a) satraplatin b) adamplatin

Związki platyny(IV) wykorzystuje się również w celu tworzenia najnowszych leków przeciwnowotworowych. Na przykład prowadzi się badania nad dostarczaniem leków bezpośrednio do miejsc oddziaływania. Rolę transportera mogą spełniać nanorurki węglowe (SWNT), które są zdolne do absorpcji na

bocznych ściankach cząsteczek o różnym charakterze, ładunku i rozmiarze. Nośniki te transportują niekowalencyjnie związane kompleksy Pt(IV) do komórki nowotworowej za pośrednictwem klatryno-zależnej endocytozy. Związki Pt(IV) w środowisku panującym wewnątrz komórki zredukowane są do postaci kompleksu Pt(II) i uwalniane do cytozolu komórki nowotworowej [35].

Związki kompleksowe platyny(IV) z cynamonianowymi ligandami i ich pochodnymi są stosowane jako silne leki przeciwko zarówno zróżnicowanym, jak i nowotworowym komórkom mięśniakomięsaka prądkowanokomórkowego raka [49]. W ostatnich latach zsyntezowano wiele nowych związków platyny(II) i (IV) o potencjalnych właściwościach nie tylko antynowotworowych, ale również jako leki na reumatoidalne zapalenie stawów, wrzody trawienne oraz infekcje bakteryjne i grzybicze [50-55].

2.3. DWURDZENIOWE I TRÓJDZENIOWE ZWIĄZKI KOORDYNACYJNE PLATYNY(II) I PLATYNY(IV)

Związki koordynacyjne zawierające w swym składzie więcej niż jeden atom metalu otwierają nowe możliwości w walce z nowotworami. Połączenia Pt-DNA tworzone przez związki zawierające co najmniej dwa atomy metalu różnią się od tych które formuje cisplatyna. Podstawowa struktura dinuklearna pozwala na dużą elastyczność w tworzeniu wiązań DNA-DNA lub DNA- białko [38, 56].

Wielordzeniowe związki koordynacyjne platyny reprezentuje duża grupa związków o ogólnym wzorze $[PtCl_m(NH_2)_{3-m}(H_2N-R-NH_2)]^{+(2(2-m))}$. W tym szerokim zakresie możliwe są kompleksy dwurdzeniowe, trójrdzeniowe oraz czterordzeniowe. Przykłady wszystkich typów zostały zsyntezowane. Wykazują one wysoką aktywność przeciwnowotworową zarówno w komórkach wrażliwych jak i opornych na cisplatynę, co daje tej grupie związków wysoki potencjał kliniczny [38, 56].

Dwurdzeniowe kompleksy platyny wykazują alternatywny mechanizm wiązania z cząsteczkami DNA który jest niedostępny dla kompleksów jednojądrzastych. Badania wykazały, że kompleksy dwurdzeniowe tworzą znacznie większą liczbę międzysieciowych połączeń krzyżowych w porównaniu do cisplatyny i dzięki temu utrzymują się dłużej w organizmie niż związki z jednym atomem. Wiązanie dwuatomowych kompleksów platyny z DNA prowadzi do krzyżowania nici DNA przez wiązanie jednego atomu Pt z każdą nicią DNA, połączeń przez wiązanie dwóch atomów z tą samą nicią oraz połączeń DNA-białko. Te typy wiązania wymagają tylko jednej grupy opuszczającej na każdym atomie Pt, wytwarzając dwufunkcyjne addukty na DNA. Jedną z ich największych cech w wiązaniu z DNA jest zdolność do jego zmieniania z typu A na B [35, 37, 38, 56].

ligandów. Pallad posiada również dużo bardziej labilną naturę niż platyna. Pallad najchętniej łączy się z atomami tlenu, azotu oraz siarki [65].

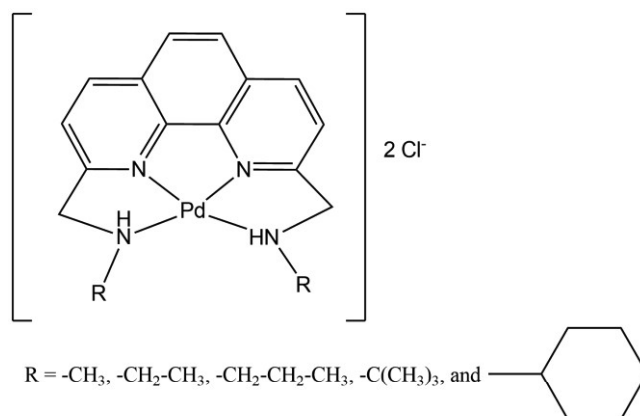
Jednak zbyt wysoka aktywność związków palladowych powoduje, że związki te posiadające strukturę analogiczną do cis-DPD nie przejawiają aktywności przeciwnowotworowej. Aby zmniejszyć aktywność tych związków zaczęto wprowadzać do ich struktury ligandy o stosunkowo dużej zawadzie sterycznej, które powodują ograniczenie nadmiernej aktywności kompleksów palladu. Kształt i rozmiar ligandu może w różny sposób zmieniać reaktywność kompleksu [65, 66].

Badania nad działaniem cytotoksycznym związków palladu zaczęto od sprawdzenia aktywności analogów cisplatyny zmieniając platynę na pallad. Związki te nie wykazywały aktywności przeciwnowotworowej, ulegały nieaktywnej przemianie do konformacji trans i bardzo szybko hydrolizowały. Izomerom trans-palladu przypisuje się stosunkowo wyższe wartości cytotoksyczności niż izomerom cis. Jednym z pierwszych badanych przykładów trans-palladu było porównanie między kompleksem palladu mono-2-chinolometylofosfonianu i dietylo-2-2-chinolometylofosfonianu przedstawione przez Tuska-Bozica. Stwierdzono, że kompleksy diestru są bardziej aktywne niż ligandy oparte na monoestrze. Można to częściowo przypisać większej aktywności grupy opuszczającej oraz ich większej lipofilowości i rozpuszczalności [67, 68].

Pozytywne rezultaty w badaniach nad cytotoksycznością uzyskano także dla wielu związków zawierających cykliczne aminy, na przykład dla kompleksów palladu(II) z ligandami N-heterocyklicznymi, które należą do grupy kompleksów zawierających ligandy bidentne czyli takie które łączą się z jonami metalu w dwóch punktach [65].

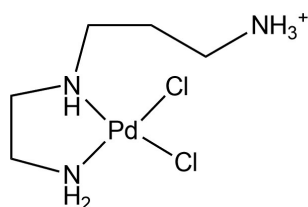
Badania nad aktywnością przeciwnowotworową kompleksów palladu z ligandami N-heterocyklicznymi zostały zbadane przez Zhao oraz jego współpracowników na podstawie komórek białaczki ludzkiej HL-60 (Rys. 4). Wszystkie badane związki wykazywały aktywność cytotoksyczną, ponadto zaobserwowano, że cytotoksyczność związku zależy od natury podstawnika w pierścieniu pirydyny i maleje wraz ze wzrostem mocy elektronodonorowej podstawnika. Efekt terapeutyczny wynika z wiązania tych związków z DNA [65].

Przeprowadzono również wiele innych analiz, które pozwoliły zaobserwować, że działanie cytotoksyczne związków trans-Pd(II) z pochodnymi pirydyny zależy zarówno od natury chemicznej podstawnika, jak i jego pozycji w pierścieniu pirydyny.



Rysunek 4. Związki kompleksowe palladu(II) z ligandami N-heterocyklicznymi badane przez Zhao
 Figure 4. Palladium (II) complex compounds with N-heterocyclic ligands investigated by Zhao

Eksperymenty z kompleksami zawierającymi ligandy bidentne prowadził również Navarro-Ranninger. Zsyntezował on związki dichloropalladu(II) z ligandami będącymi pochodnymi etylenodiaminy (Rys. 5). Ligandy te zostały użyte ze względu na ich istotne biologiczne oddziaływanie, biorą udział w rozprzestrzenianiu i różnicowaniu komórek podczas replikacji DNA i biorą udział w stabilizacji błony komórkowej [66, 67].

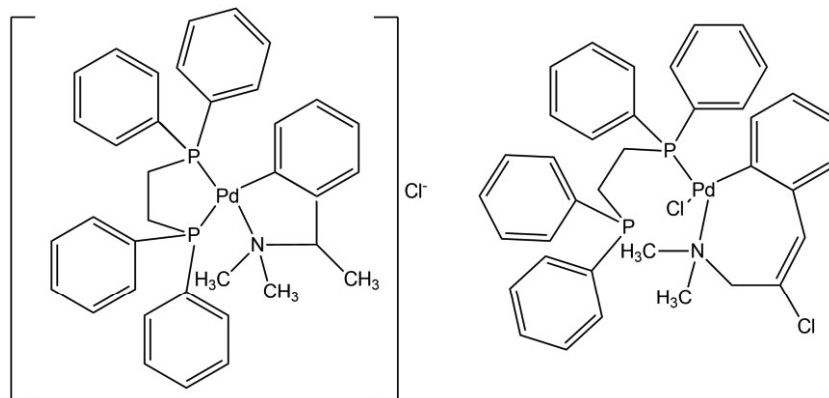


Rysunek 5. Związek dichloropalladu(II) z pochodną etylenodiaminy
 Figure 5. The compound of dichloropalladium(II) with the ethylenediamine derivative

Niektóre kompleksy palladu(II) wykazywały również dyskretną aktywność przeciwnowotworową z powodu ich wysokiej labilności w płynach biologicznych. Dlatego zasugerowano, że taką aktywność mogą wykazywać również kompleksy oparte na związkach fosfoorganicznych, które są bardziej stabilne i mniej toksyczne. Związki palladu zawierające ligandy fosfinowe o ogólnym wzorze $[L_2MX_m]^{n+}$ zostały ocenione pod kątem cytotoxycyzności względem mysiego modelu nowotworu. Mechanizm działania tych kompleksów jest różny od mechanizmu działania cisplatyny. Mają inny wpływ na DNA [66, 67].

Niektóre kompleksy opierające się na ligandach difosfinowych zostały zbadane pod kątem ich aktywności przeciwko mysiemu czerniakowi B16F10. Kompleksy te spowodowały śmierć 100 % komórek przy bardzo niskim stężeniu leku. Dimery palladu(II) zawierające te ligandy okazały się być dużo bardziej aktywne niż ich monordzeniowe analogi. Znacznie opóźniają wzrost guza i przedłużają życie komórki [67].

W ostatnim czasie zsyntezowano kompleks palladu(II) zawierający ligand P-N utworzony przez kondensację 2-difenylofosfino benzaldehydu i hydrazynoocetanu etylu. Aktywność cytotoksyczna kompleksu jest podobna do pozostałych związków [66, 67].



Rysunek 6. Kompleksy palladu(II) zawierające 1,2-bis (difenylfosfino)etan
Figure 6. Palladium(II) complexes containing 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane

Aktywność przeciwnowotworową stwierdzono również dla związków, które posiadają mieszane ligandy. Przykładem takiej grupy są kompleksy posiadające mieszane ligandy ditiokarbaminianowe. Ditiokarbaminiany mają zdolność do stabilizacji metali przejściowych w różnych stanach utlenienia. Dlatego zsyntezowano oraz scharakteryzowano sześć mieszanych kompleksów ligand-pallad(II) o ogólnym wzorze $[(DT)Pd(II)(PR_3)Cl]$. Kompleksy te tworzone są poprzez reakcje ligandów ditiokarbaminianowych z $(PR_3)_2PdCl_2$ w dichlorometanie [66, 67]. Aktywność przeciwnowotworowa powstałych związków została przebadana na komórkach nowotworowych prostaty DU145. Wszystkie związki wykazują działanie przeciwnowotworowe wobec komórek, które są odporne na cisplatynę. Cytotoksyczność danego kompleksu zależy w dużym stopniu od grupy elektronodonorowej, im większa donorowość podstawnika tym wiązanie Pd-P będzie silniejsze a kompleks pozostanie zintegrowany i ma większą szansę na dotarcie do DNA. Aktywność kompleksu ma również zdolność do tworzenia wiązania wodorowego z zasadami DNA, niekorzyst-

tnie natomiast wpływa lipofilowy charakter związku. Kompleksy te nie są wprowadzone jeszcze jako leki przeciwnowotworowe [69].

Nadzieje pokładane są również w kompleksach mieszanych ligandów *cis*-dichlorometioniny palladu(II) z 2-merkaptopirymidyną i z aminopirydyną. Związki te były badane pod kątem raka jajnika szyjki macicy (*Hella Cells*). Badania wykazały, że związki te mogą być potencjalnymi lekami przeciwnowotworowymi [70].

Istnieją również kompleksy dwujądrowe palladu, u których obserwowana jest aktywność przeciwnowotworowa. W budowie tych związków nie wprowadza się silnie skoordynowanych ligandów diazotowych. Wspomniany wcześniej Navarro-Raninger poinformował o syntezie kompleksów dinuklearnych opartych na putrescynie i sperminie $[PdCl_4(Put)_2]$ i $[PdCl_4(Sperm)_2]$. Kompleks oparty na putrescynie ma podwójną naturę. W związku opartym na sperminie obecne są 4 grupy aminowe grupy sperminy, które łączą się z dwoma palladowymi centrami. Badania pokazują, że kompleks oparty na putrescynie ma dużo większą cytotoksyczność niż kompleks zawierający sperminę [67].

Również wspomniany wcześniej Zaho zajmował się badaniami nad dwujądrowymi związkami palladu, zawierającymi dwie grupy funkcyjne połączone za pomocą mostków selenowych lub siarkowych. Kompleksy te są rozpuszczalne w wodzie. Dimer zawierający mostek selenowy okazał się lepszym inhibitorem niż analog zawierający mostek siarkowy [66, 67].

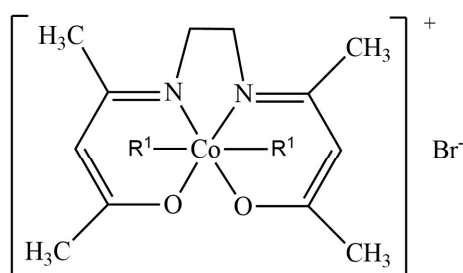
Kompleksy palladu(II) posiadają przeciwnowotworowe właściwości wobec niedrobnokomórkowego raka płuc, który jest najczęstszym występującym typem raka płuca, a także wobec drobnokomórkowego raka płuca, który jest najbardziej agresywnym podtypem raka płuca [71-79].

4. ZWIĄZKI KOMPLEKSOWE KOBALTU(II) I KOBALTU(III) JAKO LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE

Pierwsze badania dotyczące związków kobaltu zostały przeprowadzone w 1952 roku przez Dwayera oraz innych naukowców. Stwierdzono, że śmiertelna dawka kobaltu jest wysoka dla większości związków tego pierwiastka, dlatego kobalt posiada niską toksyczność ogólnoustrojową [7].

Bardzo ważnym odkryciem naukowym związanym z właściwościami związków kobaltu, jest kliniczne wynalezienie Doxoviru (CTC-96) (Rys. 7) jako środka na opryszczkę wargową. Doxowir jest związkiem kobaltu(III) z dwoma osiowo skoordynowanymi ligandami 2-metyloimidazolowymi. Dokładny mechanizm działania tego leku jest nieznan, ale spekuluje się, że wywołuje działanie terapeutyczne poprzez kowalencyjne wiązanie z resztą histydynową w miejscu aktywnym enzymu wirusowego. Zauważono również, że klasa tych

związków nieodwracalnie hamuje aktywność termolizyny i trombiny za pomocą podobnego mechanizmu. Ta strategia została wykorzystana do zahamowania czynników transkrypcyjnych związanych z progresją raka. Przygotowanie nowych biokoniugatów na bazie zasad Schiffa Co(III) ukierunkowanych na inne czynniki transkrypcyjne związanych z progresją nowotworu i przerzutami może okazać się bardzo atrakcyjną terapeutycznie. Wkrótce po tym liczba kompleksów kobaltu(II) i kobaltu(III) zawierających jako ligandy zasady Schiffa posiadających aktywność przeciwnowotworową wzrosła [7].



Rysunek 7. Doxovir $R^1=2$ -metyloimidazol
Figure 7. Doxovir $R^1=2$ -methylimidazole

Kompleksy zasad Schiffa kobaltu(II) zawierające 4-(4-aminofenylo) pochodną morfoliny wykazują bardzo słabą aktywność przeciwko komórkom raka wątrobowo-komórkowego, z wartością IC_{50} (połowa maksymalnego stężenia hamującego) w zakresie milimolarnym. Natomiast kompleksy kobaltu(II) zawierające 2,6-bis(2,6-dietylofenyloiminometylo)pirydynę wykazywały lepszą cytotoksyczność wobec gruczolaka jelita grubego i komórki gruczolaka szyjki macicy z wartościami IC_{50} w zakresie 45-100 μ M [7].

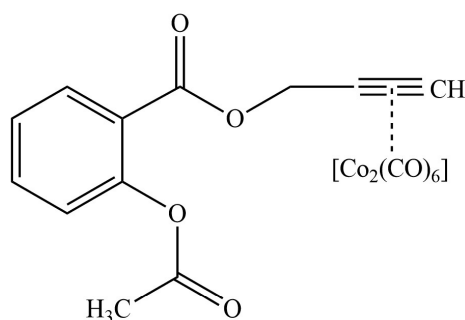
Kompleksy kobaltu(III) zawierające zasadę Schiffa jako ligand będący produktem reakcji aldehydu salicylowego i etyloaminy wykazywały umiarkowaną aktywność przeciwko ludzkim komórkom raka piersi. Z kolei kompleksy kobaltu(III) zawierające dwa ligandy 2-hydroksybenzylodiaminofenolowe hamowały komórki raka szyjki macicy, ale w mniejszym stopniu niż cisplatyna [7].

Biorąc pod uwagę duże rozbieżności w aktywności biologicznej zasad Schiffa zawartych w związkach kobaltu(II), należy przeprowadzić dużą ilość systematycznych badań zależności struktury od aktywności w celu ustalenia prawdziwego potencjału farmakologicznego tych związków [7].

Kompleksy dikobaltoheksakarbonylu z ligandami alkilowymi są cennymi odczynnikami w chemii organicznej. Pod względem biologicznym były początkowo stosowane jako środki znakujące, do kompleksu przywiązany był etynyloestradiol i stosowany był do monitorowania wiązania steroidów z recepto-

rami estrogenowymi w raku piersi. Takie działanie zmotywowało naukowców do stosowania takich kationowych związków do celowania i uszkodzenia DNA w komórkach rakowych oraz zbadania właściwości przeciwnowotworowych kompleksów $[\text{Co}_2(\text{CO})_6]$ -acetylen. Wczesne badania zależności struktura-aktywność wykazały, że zdolność kompleksów do hamowania proliferacji komórek rakowych była silnie zależna od chemicznej natury ugrupowania acetylenowego [7].

Badania *in vitro* wykazały, że kompleks $[\text{Co}_2(\text{CO})_6]$ z pochodną aspiryny zawierającą wiązanie potrójne w grupie estrowej (Rys. 8) była najsilniejszym spośród badanych. Kontrolowane eksperymenty udowodniły, że związek ten nie powodował niespecyficznego toksycyzmu i że aktywność ta była spowodowana nienaruszonym kompleksem. Badania analityczne DNA wykazały jednak, że w komórkach jest mała zawartość kobaltu, co wyklucza interakcje DNA jako sposób działania tego związku. Mechanizm jego działania podobny jest do działania aspiryny która sama w sobie wykazuje dużą aktywność cytotoksyczną, i polega na zakłócaniu funkcji enzymów cyklogenazy. W stosunku do aspiryny kompleks wyraźnie mocniej hamuje COX (cyklooksygenaza) co skutkuje silniejszym działaniem antyproliferacyjnym. Różnice te wynikają z różnych interakcji z COX. Podczas gdy aspiryna indukuje acetylację reszt seryny w miejscu aktywnym, kompleks kobaltu sprzyja acetylacji łańcuchów bocznych lizyny w kanale wejściowym prowadzącym do miejsca aktywnego powodując zmniejszone wejście substratu [7].



Rysunek 8. Związek kompleksowy $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ z aspiryną
Figure 8. The complex compound $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ with aspirin

W ostatnim czasie liczba związków kobaltu(II) z lekami przeciwzapalnymi (takimi jak aspiryna) wzrasta i badane są ich interakcje z biomolekułami. Kompleksy te składają się z jonu $\text{Co}(\text{II})$ związanego z odpowiednim deprotonowanym NLPZ (niesteroidowy lek przeciwzapalny) poprzez tlen karbony-

lowy i jeden lub dwa ligandy. Kompleksy te wykazują silne powinowactwo do dupleksu DNA i HSA oraz wysoką aktywność przeciwutleniającą. Niestety potencjał przeciwnowotworowy tych związków nie został jeszcze zbadany [7].

Grupą, w której również szuka się potencjału przeciwnowotworowego są proleki kobaltu(III) aktywowane w miejscach niedotlenienia. Proleki są obojętnymi środkami które mogą być aktywowane przez bodźce zewnętrzne. Ponieważ niedotlenione komórki rakowe są odporne na konwencjonalną radioterapię i chemioterapię, proleki aktywowane hipoksją są bardzo pożądane. Aktywacja bioredukcyjna jest procesem w którym czynnik obojętny ulega redukcji po wejściu do komórki, uwalniając jeden lub więcej czynników bioaktywnych i może nastąpić tylko wtedy, gdy potencjał redukcji początkowego kompleksu Co(III) jest zgodny z potencjałem redukcji cytozoli w komórkach [7].

Główny problemem stosowania proleków aktywowanych hipoksją jest selektywna aktywacja w komórkach rakowych. Tradycyjnie niedotlenienie proleków polega na ponownym utlenianiu formy aktywnej do postaci obojętnej w normalnych komórkach ale nie w rakowych. Zdrowa tkanka również może zostać uszkodzona dlatego aby uniknąć skutków ubocznych, niezbędny jest wysoki próg aktywacji. Ponieważ potencjał redukcyjny kompleksów kobaltu(II) może być precyzyjnie dostrojony poprzez zmianę ligandów. Takie środki oferują realną drogę do opracowania naprawdę selektywnych leków [7].

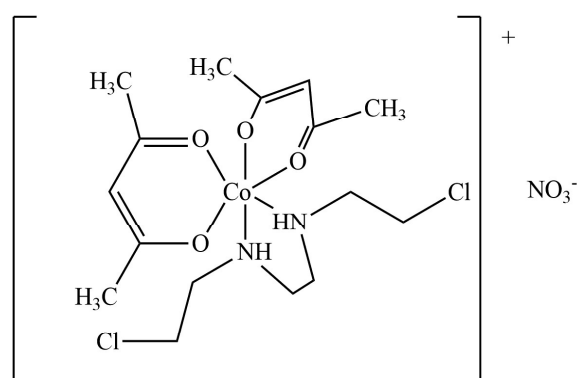
Badania nad kompleksami nitro-Co(III) zawierającymi acetyloaceton i ligand iperytu azotowego wykazały, że jest on szczególnie skutecznym lekiem przeciwnowotworowym [7].

Iperyty azotowe są klasą klinicznie zatwierdzonych leków przeciwnowotworowych które wywołują działanie terapeutyczne przez alkilowanie purynowych zasad DNA. Przykładem takiego związku może być kompleks bis(2-chloroetylo)aminy (BCA) z kobaltem(III). Związek ten jest obojętny w stanie utlenionym, ponieważ pojedyncza para azotu należąca do składnika BCA uczestniczy w koordynacji z kobaltem, a zatem nie jest dostępna do wewnątrzcząsteczkowego tworzenia jonu azyrydynowego, który jest niezbędny do alkilowania DNA. W stanie zredukowanym BCA jest uwalniany z powstałego kompleksu Co(II), umożliwiając działanie cytotoksyczne. Badania wykazały że związek ten wykazuje wyższą toksyczność w stosunku do komórek natlenionych niż komórek niedotlenionych [7].

Zostały przeprowadzone badania aby znaleźć związek, który posiada alkilujące grupy nawet w warunkach niedotlenienia. Odkryto, że bidentne ligandy musztardowe, N,N-bis(2-chloroetylo)etylenodiamina (BCE) i N,N-bis(2-chloroetylo)etylenodiamina (DCE) w połączeniu z kobaltem(III) tworzą stabilne kompleksy zdolne do selektywnego zabijania niedotlenionych komórek. Badania wykazały, że kompleksy te wykazują cytotoksyczność poprzez uwolnienie

ligandów musztardowych. Późniejsze badania wykazały że kompleks Co(III)-BCE (Rys. 9) wykazywał mocniejsze działanie na komórki niedotlenione niż na dotlenione. Badania zależności struktura-aktywność wykazały, że natura ligandu pomocniczego, acetyloacetonianu, ma kluczowe znaczenie dla selektywności hipoksycznej [7].

Podjęto jeszcze wiele prób znalezienia podobnych związków, które są aktywne w środowisku niedotlenionym, lecz pomimo swojej wysokiej toksyczności ogólnoustrojowej kompleks Co(III)-BCE jest najlepszym związkiem [7].



Rysunek 9. Związek kompleksowy Co(III)-BCE
Figure 9. The complex compound Co(III)-BCE

Kompleksy kobaltu(III) mogą służyć również, jako białka opiekuńcze dla bioaktywnych ligandów. Związki te wykorzystywane są by dostarczyć matrycowe inhibitory metaloproteiny (MMP) do komórek niedotlenionych. MMP to rodzina peptydaz które są zaangażowane w progresję raka i innych chorób. Inhibitory MMP mają słabą biodostępność ze względu na reakcje między grupą kwasu hydroksamowego a biomolekułami. W celu pokonania tego problemu inhibitory sprzęgane są z Co(III)-tris(2-metylopirydylo)aminą (TPA) poprzez ugrupowanie kwasu hydroksamowego. Umożliwiło to dezaktywację inhibitorów MMP w regionach dobrze dotlenionych i selektywne uwalnianie w miejscach niedotlenienia. Jednak test *in vivo* wykazał, że kompleks ten nasila przerzuty zamiast je zmniejszać. Było to spowodowane izolowaniem dwóch postaci hydroksamatowej oraz hydroksymatycznej, których potencjał redukcyjny jest zupełnie różny, dlatego ich zdolność do uwalniania ligandu kwasu hydroksamowego również jest inna. Właściwościami elektrochemicznymi obu form można tak manipulować aby układy zawierające Co(III) były zdolne

do dostarczania bioaktywnych ligandów do regionów kwasowych. Biorąc pod uwagę, że wiele guzów jest kwasowych, a także niedotlenionych, ta strategia może być niezwykle przydatna w rozwoju nowego sposobu dostarczania ligandu do systemu nowotworu [7]. Oprócz TPA stosowanych jest wiele innych ligandów, które w połączeniu z kobaltem(III) są bezpiecznymi białkami opiekuńczymi dla wielu rodzajów nowotworów [7].

W ostatnim czasie kompleksy kobaltu(III) zaczęto wykorzystywać do obrazowania obszarów niedotlenienia w komórkach nowotworowych. Uważa się, że kompleksy kobaltu(III) przechodzą bioredukcję, co prowadzi do uwolnienia labilnego kompleksu kobaltu(II) i jednego lub więcej bioaktywnych ligandów. Jednak dokładny mechanizm aktywacji pozostaje nieznan. Późniejsze badania nad mechanizmem z wykorzystaniem znaczników fluorescencyjnych dowiodły, że aktywacja zachodzi poprzez wymianę ligandów a nie poprzez redukcję do Co(II) [7]. Dzięki temu odkryciu naukowcy opracowali serię kompleksów Co(III) zdolnych do wykrywania obszarów niedotlenienia w obrębie guza. Najbardziej skuteczny kompleks składał się z rdzenia cyklo-Co(III) o dwóch osiowo związanych ligandach kwasu antrachinino-2-karboksylowego (AQ2CH). Intensywność fluorescencji wzrosła tylko w obecności askorbinianu sodu w warunkach beztlenowych, sugerując, że uwalnianie ligandu było selektywne wobec hipoksji i pośredniczyło w redukcji, w warunkach niedotlenionych nie zaobserwowano wyłączenia fluorescencji, co sugeruje, że w tym przypadku ponowne utlenianie konkurowało z uwalnianiem ligandu. Ostatnio zastosowano szereg kompleksów Co(III)-TPA z fluorescencyjnymi ligandami kurkuminy w celu wizualizacji niedotlenienia regionów w sferoidach DLD-1 [7].

Związki kompleksowe kobaltu(II) i (III) z pochodnymi 2,2'-bipirydyli oraz anionem PF_6^- są nową grupą związków o właściwościach przeciwnowotworowych przebadanych na myszach którym wszczepiono implant nowotworowy [80-82].

UWAGI KOŃCOWE

Nowotwory złośliwe stanowią drugą najczęstszą przyczynę zgonów w Polsce. Ich liczba w roku 2012 wynosiła około 95 tysięcy. Dlatego wciąż poszukuje się nowych skutecznych leków przeciwnowotworowych, charakteryzujących się niską toksycznością oraz niewywołujących efektów ubocznych. Stąd związki koordynacyjne zawierające jony platyny, palladu oraz kobaltu mają coraz większe znaczenie w diagnostyce i terapii wielu schorzeń. Budowa chemiczna oraz reaktywność tego typu związków decydują o ich mechanizmie działania przeciwnowotworowego. Poszczególne związki kompleksowe różnią się między sobą ligandami, a więc również szybkością ich wymiany, co skutkuje inną aktywnością i toksycznością tych związków. Początkowo poszukiwano nowych pochodnych związków kompleksowych zawierających jony platyny w celu uzyskania leków o większej

skuteczności i mniejszej toksyczności w zestawieniu z cisplatyną. Obecnie większy nacisk kładzie się na projektowanie leków pozbawionych oporności krzyżowej (w stosunku do cisplatyny i karboplatyny). Więcej uwagi poświęca się również jakości życia ludzi, stąd badania nad postaciami leków zawierających jony platyny, palladu oraz kobaltu są szerzej badane na etapie zaawansowanych badań klinicznych.

PODZIĘKOWANIE

Praca wspierana finansowo przez Narodowe Centrum Nauki w ramach dotacji 2015/19/N/STS/00276.

Stypendysta korzystający ze wsparcia finansowego Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (FNP).

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] R. Oun, Y.E. Moussa, N.J. Wheate, *Dalton Trans.*, 2018, **47**, 6645.
- [2] T.J. Johnstone, K. Suntharalingam, S.J. Lippard, J. Stephen, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 3436.
- [3] T.C. Johnstone, G.Y. Park, S.J. Lippard, *Anticancer Res.*, 2014, **34** (1), 471.
- [4] E. Ulukaya, F. Ari, K. Dimas, E.I. Ikitimur, E. Guney, V.T. Yilmaz, *E. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 4957.
- [5] E.Z. Jahromi, A. Divsalar, A.A. Saboury, S. Khaleghizadeh, H. Mansouri-Torshizi, I. Kostova, *J. Iran. Chem. Soc.*, 2016, **13**, 967.
- [6] B.Y.K. Law, Y. Qing Qu, S. Wing Fai Mok, H. Liu, W. Zeng, Y. Han, F. Gordillo-Martinez, W. Chan, K. Man-Chung Wong, V. Kam Wai Wong, *Oncotarget*, 2017, **8**, 55003.
- [7] C.R. Munteanu, K. Suntharalingam, *Dalton Trans.*, 2015, **31**.
- [8] F. Huq, H. Tayyem, P. Beale, J. Q. Yu, *J. Inorg. Biochem.*, 2007, **101**, 30.
- [9] C.J. Jones, J.R. Thornback, *Medicinal Applications of Coordination Chemistry*, Wiley, Cambridge UK, 2007.
- [10] S.B. Halligudi, K.N. Bhatt, N.H. Khan, R.I. Kurashy, K. Venkatsubramanian, *Polyhedron*, 1996, **15**, 2093.
- [11] F. Ferretti, F. Ragaini, R. Lariccia, E. Gallo, S. Cenini, *Organometallics*, 2010, **29**, 1465.
- [12] J. Shorter, *Analiza korelacyjna w chemii organicznej: Wstęp do liniowych zależności energii swobodnej*, Oxford University Press, 1973.
- [13] D.C. Ware, P.J. Brothers, G.R. Clark, *Dalton Trans.*, 2000, **925**.
- [14] E. Reisner, V. Arion, B. Kepler, *Inorg. Chim. Acta*, 2008, **361**, 569.
- [15] T. Failles, C. Cullinane, C. Diakos, *Chem. - Eur. J.*, 2007, **13**, 2974.
- [16] A. Ociepa-Kubicka, E. Ociepa, *Inżynieria i Ochrona Środowiska* nr 2, 2012, 169.
- [17] R.A. Yokel, S.M. Lasley, D.C. Dorman, *J. Toxicol. Environ. Health, Part B: Critical Rev.*, 2007, **9**, 63.
- [18] A. Kaczyńska, M. Zajączkowski, M. Grzybiak, *Ann. Acad. Med. Gedanensis*, 2015, **45**, 65.
- [19] M. Piontek, Z. Fedyczak, K. Łuszczynska, H. Lechów, *Inżynieria Środowiska* Nr 35, 2014.
- [20] X. Shen, Y. Chi, K. Xiong, *Plos One*, 2019, **14**, 1.
- [21] J.J. Liao, X.Y. Shen, B. Huo, K.N. Xiong, *Acta Phys. Sin.*, 2018, **27**, 169.

- [22] X.Y. Shen, Y.K. Chi, B. Huo, T. Wu, K.N. Xiong, *Fresen Environ. Bull.* 2018, **26**, 6824.
- [23] J. Ciazela, M. Siepak, P. Wojtowicz, *Sci. Total. Environ.*, 2018, **616**, 996.
- [24] W. Shin, S. Choung, W.S. Han, J. Hwang, G. Kang, *Sci. Total Environ.*, 2018, **642**, 314.
- [25] A.H. Baghaei, M. Fereydoni, *IJEHE*, 2019, **6**, 11.
- [26] M. Kolahkaj, S. Battaleblooie, H. Amanipoor, S. Modabberi, *IJHE*, 2017, **9**, 537.
- [27] C.U. Nkwunonwo, P.O. Odika, N. I. Onyia, *Sci. World J.*, 2020, 1.
- [28] N. Thonemann, M. Schumann, *J. Clean. Prod.*, 2018, **172**, 4181.
- [29] L.-M. Cai, Q.-S. Wang, J. Luo, *Sci. Total Environ.*, 2019, **650**, 725.
- [30] H. Ali, E. Khan, *Intern. J.*, 2019, **25**, 1353.
- [31] B. Dash, R. Soni, R. Goel, Springer, Singapore, 2019, 179.
- [32] C. Li, K. Zhou, W. Qin, *Intern. J.* 2019, **28**, 380.
- [33] G.E. Obi-Iyeke, *J. Environ. Manage.*, 2019, **23**, 443.
- [34] D. Kondej, *Bezpieczeństwo Pracy* 2, 2007.
- [35] L. Trynda-Lemiesz, U. Śliwińska-Hill, *J. Oncol.*, 2011, **61**, 465.
- [36] M. Subocz, B. Popławska, A. Bielawska, K. Bielawski, *Ann. Acad. Med. Silesiensis*, 2011, **65**, 70.
- [37] U. Śliwińska-Hill, M. Szumelda, *J. Oncol.*, 2016, **66**, 136.
- [38] N. Farrell, *Advances in DNA Sequence-Specific Agents*, 3, 1998, 179.
- [39] A. Annunziata, M.E. Cucciolito, R. Esposito, G. Ferraro, D.M. Monti, A. Merlino, F. Ruffo, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2020, 918.
- [40] R.G. Kenny, C.J. Marmion, *Chem. Rev.*, 2019, **119**, 1058.
- [41] G. Ferraro, T. Marzo, M.E. Cucciolito, F. Ruffo, L. Messori, A. Merlino, *Int. J. Mol. Sci.* 2019, **20**, 520.
- [42] M.E. Cucciolito, F. De Luca Bossa, R. Esposito, G. Ferraro, A. Iadonisi, G. Petruk, L. D'Elia, C. Romanetti, S. Traboni, A. Tuzi, D.M. Monti, A. Merlino, F. Ruffo, *Inorg. Chem. Front.*, 2018, **5**, 2921.
- [43] A. Annunziata, M.E. Cucciolito, R. Esposito, P. Imbimbo, G. Petruk, G. Ferraro, V. Pinto, A. Tuzi, D.M. Monti, A. Merlino, F. Ruffo, *Dalton Trans.*, 2019, **48**, 7794.
- [44] I.B. Lozada, B. Huang, M. Stilgenbauer, T. Beach, Z. Qiu, Y. Zheng, David, E. Herberta, *Dalton Trans.*, 2020, DOI: 10.1039/D0DT01275K.
- [45] B. Englinger, C. Pirker, P. Heffeter, A. Terenzi, C.R. Kowol, B.K. Keppler, W. Berger, *Chem. Rev.*, 2019, **119**, 1519.
- [46] A.A. Almaqwashi, W. Zhou, M.N. Nauffer, I.A. Riddell, Ö.H. Yilmaz, S.J. Lippard, M.C. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 1537.
- [47] W. Zhou, M. Almeqdadi, M.E. Xifaras, I.A. Riddell, Ö.H. Yilmaz, S.J. Lippard, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 2788.
- [48] R. Mondal, I.B. Lozada, R.L. Davis, J.A.G. Williams, D.E. Herbert, *Inorg. Chem.*, 2018, **57**, 4966.
- [49] J. Zajac, V. Novohradsky, L. Markova, V. Brabec, J. Kasparkova, *Angew. Chem.*, 2020, **59**, 3329.
- [50] K. Laws, K. Suntharalingam, *ChemBioChem*, 2018, **19**, 2246.
- [51] P. Kuppusamy, I. Soundharrajan, D. H. Kim, I. Hwang, K. C. Choi, *Phytom.*, 2019, **60**, 152873.
- [52] V. Brabec, O. Hrabina, J. Kasparkova, *Coord. Chem. Rev.* 2017, **351**, 2.
- [53] M. Ravera, E. Gabano, M. J. McGlinchey, D. Osella, *Inorg. Chim. Acta* 2019, **492**, 32.
- [54] D. Gibson, *J. Inorg. Biochem.* 2019, **191**, 77.
- [55] L. Nagyal, A. Kumar, R. Sharma, R. Yadav, P. Chaudhary, R. Singh*, *Curr. Bioact. Comp.*, 2020, **16**, 726.
- [56] N. Farrell, *Advances in DNA Sequence Specific Agents* 2, 1998, 187.

- [57] A. Hucke, G.Y. Park, O.B. Bauer, G. Beyer, C. Koeppen, D. Zeeh, C.A. Wehe, M. Sperling, R. Schroeter, M. Kantauskaite, Y. Hagos, U. Karst, S. J. Lippard, G. Ciarimboli, *Front. Chem.*, 2018, **6**, 180.
- [58] J.D. Braun, I.B. Lozada, C. Kolodziej, C. Burda, K.M.E. Newman, J. van Lierop, R.L. Davis, D.E. Herbert, *Nat. Chem.*, 2019, **11**, 1144.
- [59] A.A. Almaqwashi, W. Zhou, M.N. Nauffer, I.A. Riddell, Ö.H. Yilmaz, S.J. Lippard, M.C. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 1537.
- [60] W. Zhou, M. Almeqdadi, M. E. Xifaras, I. A. Riddell, Ö. H. Yilmaz, S.J. Lippard, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 2788.
- [61] R. Mondal, I.B. Lozada, R.L. Davis, J.A.G. Williams, D.E. Herbert, *Inorg. Chem.*, 2018, **57**, 4966.
- [62] P. Mandapati, P.K. Giesbrecht, R.L. Davis, D.E. Herbert, *Inorg. Chem.*, 2017, **56**, 3674.
- [63] P. Mandapati, J.D. Braun, C. Killeen, R.L. Davis, J.A.G. Williams, D.E. Herbert, *Inorg. Chem.*, 2019, **58**, 14808.
- [64] I.B. Lozada, T. Murray, D.E. Herbert, *Polyhedron*, 2019, **161**, 261.
- [65] A. S. Abu-Surrah, M. Kettunem, *Curr. Med. Chem.*, 2006, **13**, 1337.
- [66] A. S. Abu-Surrah, H. H. Al-Sa'doni, M. Y. Abdalla, *Cancer Th.*, 2008, **6**, 1.
- [67] T. Lazarevi, A. Rilak, Z.D. Bugar, *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, **142**, 8.
- [68] A.R. Kapdi, I.J.S. Fairlamb, *RSC*, 2014, **43**, 4751.
- [69] H. Khan, A. Badshah, G. Murtaz, M. Said, Zia-ur-Rehman, Ch. Neuhausen, M. Todorova, B.J. Jean-Claude, I.S. Butler, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 4071.
- [70] B.T. Khan, J. Bhatt, K. Najmuddin, S. Shamsuddin, K. Annapoorn, *J. Inorg. Biochem.*, 1991, **44**, 55.
- [71] O. Tokgun, D.E. Karakas, S. Tan, E.R. Karagür, B. İnal, H. Akca, F. Durap, A. Baysal, M. Aydemir, *Chem. Papers*, 2020, **74**, 2883.
- [72] M. Fanelli, M. Formica, V. Fusi, L. Giorgi, M. Micheloni, P. Paoli, *Coord. Chem. Rev.*, 2016, **41**, 310.
- [73] H. Farhangian, M.E. Moghadama, A. Divsalar, A. Rahiminezhad, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2017, **22**, 1055.
- [74] M. Heydari, M.E. Moghadam, A. Tarlani, H. Farhangian, *Appl. Biochem. Biotechnol*, 2017, **110**, 182.
- [75] T. Lazarevic, A. Rilak, Z. D. Bugarcic, *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, **142**, 8.
- [76] G. Onar, C. Gürses, M.O. Karataş, S. Balcioğlu, N. Akbay, N. Özdemir, B. Ateş, B. Alici, *J. Organomet. Chem.*, 2019, **886**, 48.
- [77] M. Shabbir, Z. Akhter, A.R. Ashraf, H. Ismail, H. Anum, B. Mirza, *J. Mol. Struct.*, 2017, **1149**, 720.
- [78] L.E. Sarto, E.P. de Gois, G.G. de Andrade, M.S. de Almeida, J.T.J. Freitas, A. de Souza Reis Júnior, L.P. Franco, C. Torres, E.T. de Almeida, C.M.C. Paiva Gouvêa, *Antic. Res.*, 2019, **39**, 6693.
- [79] Z.X. Hu, N. Ma, J.H. Zhang, W.P. Hu, H.X. Wang, *Polyhedron*, 2014, **83**, 30.
- [80] R.C. Munteanu, K. Suntharalingam, *Dalton Trans.*, 2015, **44**, 13796.
- [81] D. Dey, A. Roy, A. Ranjani, L. Gayathri, S. Chandraleka, D. Dhanasekaran, M. Akbarsha, C.-Y. Shen, H.-L. Tsai, M. Maji, N. Kole, B. Biswas, *J. Chem. Sci.*, 2015, **127**, 649.
- [82] B.Y.K. Law, Y.Q. Qu, S.W.F. Mok, H. Liu, W. Zeng, Y. Han, F. Gordillo Martinez, W.K. Chan, K. Man-Chung Wong, V. Kam Wai Wong, *Oncotarget.*, 2017, **8**, 55003.

Praca wpłynęła do Redakcji 7 lipca 2020 r.