

Koordinacijski spojevi metala u kemoterapiji

Babić, Kristina

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:382500>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Kristina Babić

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

KOORDINACIJSKI SPOJEVI METALA U KEMOTERAPIJI

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za opću i anorgansku kemiju

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Dominik Cinčić

Zagreb, 2020.godina.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

10. kolovoza 2020.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

30. rujna 2020.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Dominik Cinčić

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED	3
2.1. Razvoj lijekova.....	3
2.2. Svojstva metala i koordinacijskih spojeva metala u biološkim sustavima	4
2.3. Spojevi platine.....	5
2.3.1. Cisplatin.....	5
2.3.2. Karboplatin i oksaliplatin	6
2.3.3. Ostali spojevi platine	7
2.4. Spojevi rutenija	9
2.5. Spojevi rodija	11
2.6. Spojevi paladija.....	11
2.7. Spojevi iridija.....	13
2.8. Spojevi osmija	15
2.9. Spojevi bakra	17
2.10. Spojevi zlata	19
2.11. Spojevi željeza	22
2.12. Spojevi kobalta.....	23
2.13. Spojevi galija	24
2.14. Spojevi titanija	27
2.15. Spojevi kositra.....	28
2.16. Spojevi vanadija.....	29
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	31

§ Sažetak

Rak je jedan od glavnih uzročnika smrti u današnjem vremenu, odmah iza kardiovaskularnih bolesti. Razlog nastanka tumora u mnogim slučajevima još uvijek je nepoznat, ali uglavnom se razlozi povezuju ili s izloženošću organizma nekim vanjskim kancerogenim čimbenicima koji uzrokuju mutacije ili sa spontanim mutacijama koje se događaju u organizmu tijekom starenja i izloženosti stresu i nezdravom načinu života. Razvitak biokemije i važnosti metala za procese u živoj stanici, te otkriće cisplatina 1965. godine značilo je veliku prekretnicu u otkrivanju novih kemoterapeutskih lijekova i metoda te potaknulo istraživanja o važnosti spojeva metala kao lijekova. Današnja istraživanja usmjerena su na pokušaj pronalaska što efikasnije ciljane terapije koja djeluje samo na stanice raka što agresivnije, a uzrokuje minimalne neželjene reakcije. Do današnjeg dana otkriveni su mnogi spojevi s antitumorskim svojstvima i raznim mehanizmima djelovanja na stanice tumora od kojih mnogi uključuju koordinacijske spojeve metala.

§ 1. UVOD

Tumor (neoplazma ili novotvorina) predstavlja skupinu promijenjenih stanica koje pokazuju nepravilan i nekontroliran rast u usporedbi sa zdravim stanicama i tkivima.

Uzroci nastanka nekih tumora još uvijek nisu sasvim razjašnjeni, ali do njihovog nastanka dolazi kroz duži vremenski period zbog promjena na genotipskoj i fenotipskoj razini koje su posljedica spontanijih mutacija u organizmu tijekom procesa starenja ili izloženosti vanjskim kancerogenim^I (mutagenim) čimbenicima – kemijska sredstva, zračenje ili neka druga fizikalna i mehanička sredstva. Tumori uglavnom nastaju kada zdrava stanica izgubi kontrolu regulacije kontroliranog rasta. Glavna obilježja tumora su nesvrhovitost (tkivo bez funkcije), samostalnost (neovisnost o fiziološkom nadzornom sustavu), parazitizam (iskorištavanje i štetnost za organizam), neorganiziranost i agresivnost prema ostalim tkivima u organizmu.¹⁻² Osnovna podjela tumora je na zloćudne (maligne) i dobroćudne (benigne) tumore. Glavna razlika je u tome što zloćudni tumori rastu brže i metastaziraju^{II} što je jedno od osnovnih obilježja malignosti tumora (iako ne metastaziraju svi), dok benigni ostaju na istom mjestu rastući jednoliko u svim smjerovima i tako potiskujući zdravo tkivo.² Rak (lat. cancer) je maligni oblik tumora i jedan je od glavnih uzroka smrti u svijetu, odmah iza kardiovaskularnih bolesti.³

Kemoterapija je metoda liječenja zloćudnih tumora kemijskim sredstvima koja uništavaju stanice. Lijekovi koji se koriste u kemoterapiji nazivaju se citostatici (antineoplastici, antitumorski lijekovi). Citostatici djeluju različitim mehanizmima, ali u konačnici glavno se djelovanje očituje u onemogućavanju mitoze (diobe) stanica, ometanju diobe stanica koje su već u mitozu i uzrokovanju apoptoze^{III}. Citostatici osim djelovanja na tumorske stanice djeluju i na krvne žile oko tumorskog tkiva sprječavajući njihov rast i razvitak čime se usporava dotok hrane i kisika u tumorsko tkivo. Glavni nedostatak citostatika je neselektivnost što nažalost znači da na isti način djeluju i na zdrave stanice koje se brzo dijele uzrokujući mnoge

^I Potencijal tvari za uzrokovanje genskih oštećenja stanice koja dovode do nastanka tumora

^{II} Stvaranje sekundarnih promjena, transplantacije koje nisu u kontaktu s primarnim tumorom i nalaze se u udaljenim tkivima

^{III} Apoptoza – programirana stanična smrt

neželjene nuspojave poput mučnine, iscjeljenosti i gubitka kose.¹⁻³ Osim kemoterapije, kao novije metode javljaju se imunoterapija i „pametni lijekovi“ odnosno ciljana terapija. Imunološki sustav ima sposobnost prepoznavanja stranih tvari u organizmu i uloga mu je zaštita organizma od bolesti. Imunoterapija djeluje na imunološki sustav obnavljajući ga i poboljšavajući njegovu prirodnu funkciju prepoznavanja i uklanjanja zloćudnih stanica na direktan ili indirektan način. Ciljana terapija, odnosno „pametni lijekovi“ inhibitori su tirozin kinaza ili monoklonska antitijela koja se ciljano proizvode za sprječavanje prijenosa tumorskog signala na površinu zdrave stanice ili unutar samih stanica. Ciljana terapija sprječava prijenos informacije koji omogućava rast tumora ili širenje krvnih žila tumora. Imunoterapija i ciljana terapija također uzrokuju brojne neželjene nuspojave. Glavni nedostaci imunoterapije su nuspojave koje nalikuju na autoimune bolesti (kožni poremećaji, probavne smetnje i sl.), dok su neke od nuspojava ciljane terapije ovisno o primjeni kardiotsičnost, stvaranje venskih ugrušaka, začepljenje plućne arterije, kožne promjene, probavne smetnje i sl.⁴

Većina spojeva koji se koriste kao lijekovi po sastavu su organski, ali metali zbog specifičnog kemijskog ponašanja u fiziološkim uvjetima nude različite mogućnosti primjene u medicini.³ Metali imaju važnu ulogu u živim organizmima kao esencijalne stanične komponente koje sudjeluju u biokemijskim procesima. Redukcijski potencijal, reaktivnost prema organskim supstratima i mogućnost tvorbe više koordinacijskih spojeva su specifične karakteristike metala iskorištene u terapeutske svrhe.⁵ Jedan od prvih lijekova koji je sadržavao metal bio je salvarsan (3-amino-4-hidroksifenil-arsen(III)), lijek temeljen na spoju arsena kojeg je 1912. godine razvio Paul Ehrlich za liječenje sifilisa^{IV}, a nakon Drugog svjetskog rata zamijenjen je penicilinom. Jedan od najstarijih i najpoznatijih antitumorskih lijekova koji je sadržavao ion metala je cis-diamindikloroplatina(II), cisplatin(Platinol) koji je prvi put sintetiziran 1844. godine (Peyrone), a njegova antitumorska svojstva otkrili su Rosenberg i suradnici 1960-ih, dok ga je u prosincu 1978. odobrila FDA^V i tako je postao prvi klinički korišten lijek temeljen na metalu za kemoterapiju.⁶ Otkriće antitumorskog djelovanja spoja platine potaknulo je daljnja istraživanja kako s analogima cisplatin, tako i s drugim metalima u borbi protiv raka.

^{IV} sifilis (lat. *syphilis*) zarazna, najčešće spolno prenosiva bolest uzrokovana bakterijom *Treponema pallidum*

^V U.S. Food and Drug Administration

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Razvoj lijekova

Razvoj klinički primjenjivih lijekova veliki je izazov i glavna poveznica kemije i medicine. Poznavanje strukture i mehanizma djelovanja ključno je u razvoju lijekova. Lijekovi uglavnom djeluju vezanjem na specifične receptore ili enzime koje inhibiraju ili djeluju na njih na neki drugi način.⁷ Mnogi kemijski spojevi pokazuju razne učinke na organizam nakon primjene, ali samo mala skupina spojeva posjeduje nužne karakteristike i zadovoljava stroge uvjete da bi bila primjenjiva kao lijek. Lijekovi moraju biti primjenjivi na što jednostavniji način, najčešće u obliku malih tableta peroralno (na usta) i moraju biti dovoljno stabilni kako bi relativno nepromijenjeni stigli do ciljne molekule u organizmu. Djelovanje na ostale molekule u organizmu mora biti svedeno na minimum kako bi se smanjile neželjene štetne nuspojave lijeka.⁷ Djelotvornost lijeka očituje se vezanjem na dovoljan broj ciljnih molekula nakon primijenjene prihvatljive doze, a smanjenje popratnih nuspojava veliki je izazov ako ciljna molekula pripada porodici vrlo sličnih molekula. Nakon ulaska u organizam lijek prolazi kroz razne procese, a to su apsorpcija, raspodjela te zatim metabolizam i izlučivanje.⁷ Organizam prepoznaje strane spojeve (ksenobiotike) koji prolaze metaboličku modifikaciju radi lakšeg izlučivanja. Najčešće metaboličke modifikacije ksenobiotika su oksidacija i konjugacija. Toksičnost spoja mora biti svedena na minimum, kao i njegovi metaboliti. Kompleksnost organizma veliki je izazov u zadovoljavanju svih kriterija. Spoj može zadovoljavati sve uvjete *in vitro*, a pokazati se kao nedjelotvornim ili čak štetnim u uvjetima *in vivo*, zbog čega je razvoj lijekova iznimno dugotrajan i skup proces.⁷

Razvoj antitumorskih lijekova poseban je izazov jer stanice raka često razvijaju otpornost na primijenjene lijekove. Stanice raka imaju sposobnost brzog nekontroliranog dijeljenja zbog čega u pojedinim malignim stanicama može doći do genetskih promjena koje ublažuju reakciju na primijenjene antitumorske lijekove. Kemoterapija zbog toga često uključuje kombinaciju više vrsta antitumorskih lijekova.⁷

2.2. Svojstva metala i koordinacijskih spojeva metala u biološkim sustavima

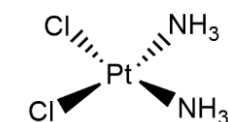
Metali su sveprisutni u stanicama živih organizama i sudjeluju u mnogim biokemijskim procesima.⁵ Tijekom povijesti koordinacijski spojevi metala korišteni su za liječenje mnogih bolesti uključujući i rak. Otkriće antitumorskog djelovanja cisplatina (cis-diamindikloroplatina(II)) 1965. godine bilo je prekretnica za daljnja istraživanja antitumorskih učinaka drugih spojeva platine kao i koordinacijskih spojeva drugih metala.⁸ Prijelazni metali bakar, željezo, mangan i ostali važni su za biološke procese i često se nalaze u aktivnom mjestu enzima. Poremećaji u njihovoj koncentraciji ili regulaciji mogu dovesti do raznih poremećaja u organizmu, pa tako i razvitka tumora zbog čega su njihove koncentracije strogo regulirane. S druge strane, metali poput arsena, kroma, kadmija i nikla nisu esencijalne biološke komponente i mogu uzrokovati mnoge nuspojave u organizmu, između ostalog i nastanak tumora.⁵

U vodenim otopinama metali tvore pozitivno nabijene ione (katione) i mogu reagirati s negativno nabijenim (anionskim) biološkim molekulama. Ukupni naboj koordinacijskog spoja ovisi o koordinacijskom okruženju centralnog iona i može biti kationski, anionski ili neutralan. Također, ako metalni ion ima veliki elektronski afinitet može doći do značajne polarizacije koordinacijskih liganada čime se ravnoteža pomiče prema hidroliziranom obliku. S obzirom na to da je prisustvo metala u živoj stanici strogo regulirano te višak i manjak mogu uzrokovati razne toksične poremećaje, lijekovi koji se temelje na spojevima metala moraju biti pažljivo dizajnirani kako bi se postigao željeni stanični odgovor. Metali, u usporedbi s organskim tvarima, imaju neka specifična svojstva koja im omogućavaju širok spektar djelovanja. Mogućnost koordiniranja liganda u tri dimenzije, mogućnost postojanja više koordinacijskih geometrija kao i kinetička svojstva nude raznolik spektar djelovanja koji se ne može ostvariti organskim spojevima, bilo jednostavnim ili složenim. Prijelazni metali posjeduju djelomično popunjenje d-orbitale koje kao posljedicu daju veoma zanimljiva elektronska svojstva koja se mogu iskoristiti u stvaranju antitumorskih lijekova. Metali imaju mogućnost postojanja u više oksidacijskih stanja što je bitno za biološke oksidacijsko-redukcijske procese, a mogućnost reakcija izmjene liganada osigurava mogućnost koordinacije bioloških molekula.⁵

2.3. Spojevi platine

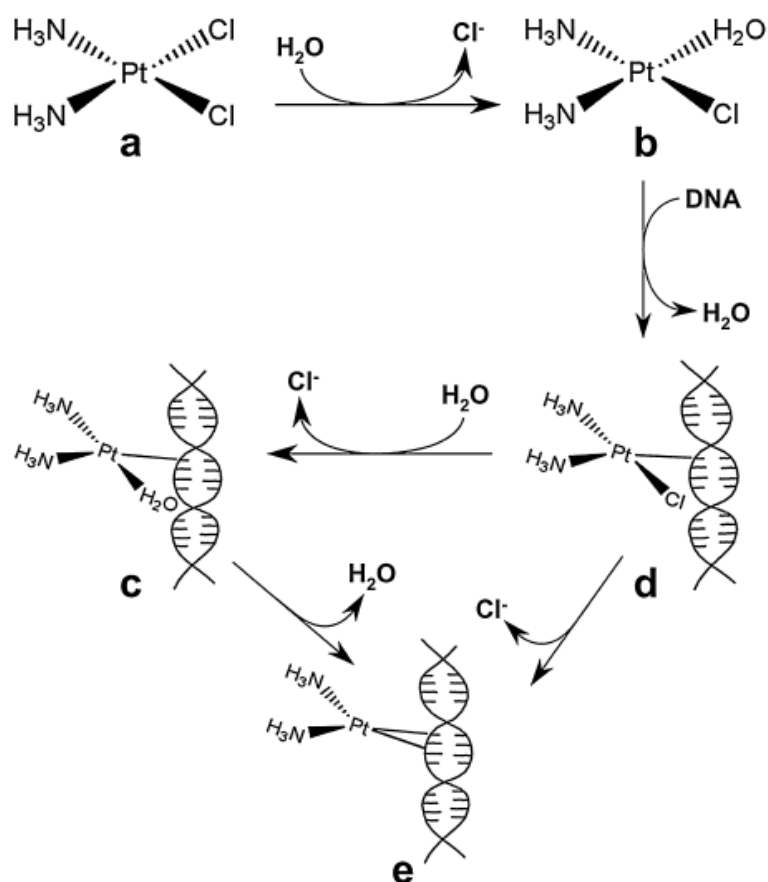
2.3.1. Cisplatin

Otkriće antitumorskog djelovanja cisplatina (*cis*-diamindikloroplatina(II)) prikazanog na slici 1. 1965. godine označilo je početak modernog korištenja koordinacijskih spojeva metala u kemoterapiji.



Slika 1. Cisplatin (*cis*-diamindikloroplatina(II))

Cisplatin se zbog širokog spektra djelovanja često koristi u prvoj fazi kemoterapije sam ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Cisplatin je kemijski relativno nestabilan spoj te se stoga primjenjuje intravenozno uz velike količine fiziološke otopine kako bi se smanjio štetan učinak za bubrege. Nakon 24 sata od ulaska u krvotok gotovo 95% cisplatina vezano je za proteine u krvnoj plazmi hemoglobin, transferin ili ljudski serumski albumin. Krvna plazma prenosi cisplatin u ostale tjelesne tekućine i tkiva, a najveća koncentracija primjećuje se u bubrezima (0,4-2,9 $\mu\text{g/g}$), jetri (0,5-3,7 $\mu\text{g/g}$) i prostati (1,6-3,6 $\mu\text{g/g}$), dok se manje koncentracije primjećuju u mišićima, testisima, gušterači i slezeni.⁸ Cisplatin u stanice ulazi pasivno jednostavnom difuzijom ili aktivno pomoću transmembranskih prijenosnika. Cisplatin se hidrolizira u citoplazmi pri čemu se klorid zamjenjuje molekulom vode. Ion platine u nastalom spoju veže se na dušične baze u molekuli DNA, osobito na N7 poziciju gvanina i adenina, te N3 poziciju citozina (slika 2.). Istraživanja su pokazala da je koncentracija cisplatina pozitivno korelirana sa smanjenjem tumorske mase, ali klinička upotreba ograničena je zbog štetnog učinka na zdrave stanice i zbog čestog razvijanja otpornosti tumorskih stanica. Cisplatin je pokazao najveću djelotvornost kod liječenja raka testisa, jajnika, mokraćnog mjehura i leukemije, dok kod raka pluća, dojke, debelog crijeva i rektuma nije pokazao znatnu učinkovitost. Djelotvornost cisplatina potaknula je istraživanja srodnih spojeva platine sa izmijenjenim ligandima kako bi se pokušala poboljšati svojstva lijeka i smanjiti štetan utjecaj na zdrave stanice.⁸⁻¹⁰



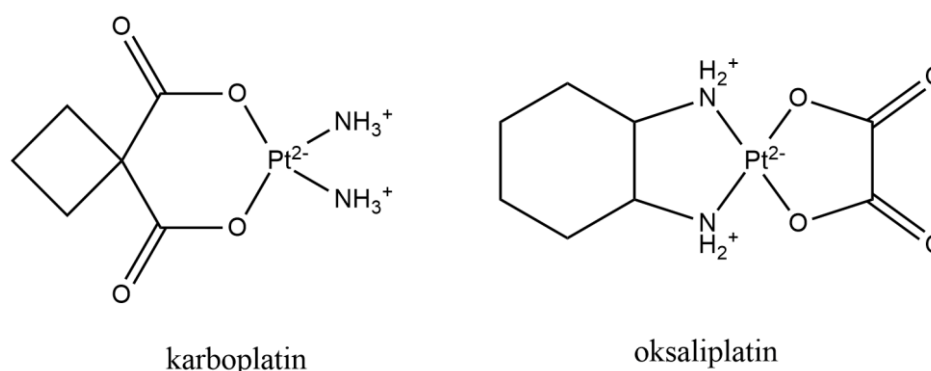
Slika 2. Shematski prikaz reakcijskog mehanizma djelovanja cisplatina (a) na molekulu DNA. Kloridni ligand zamjenjuje se molekulom vode i nastaje spoj (b) koji reagira s molekulom DNA i stvara monofunkcionalni spoj (c) ili njegov hidratizirani oblik (d). U konačnici dolazi do stvaranja bifunkcionalnog spoja (e).⁸

2.3.2. Karboplatin i oksaliplatin

Karboplatin (cis-diamin(1,1-ciklobutan-dikarboksilato)platina(II), Paraplatin) odobren je 1989. godine za kliničku upotrebu, a od cisplatina razlikuje se po bidentatnom dikarboksilatnom ligandu koji je u cisplatinu zamijenjen s dva kloridna liganda. Za razliku od cisplatina, karboplatin je kinetički stabilniji i pokazuje manje toksičan efekt na zdrave stanice. Karboplatin, kao i cisplatin, veže se na dušične baze u molekuli DNA, sprječavajući proces replikacije. Osim manje toksičnosti, duže vrijeme poluživota ($t_{1/2} = 30$ sati) u usporedbi s vremenom poluživota cisplatina ($t_{1/2} = 1,5-3,6$ sati) omogućava duže vrijeme interakcije s

ciljnom molekulom, a pokazao se i učinkovitim kod nekih stanica raka koje su neosjetljive na cisplatin.³

Oksaliplatin ((1R,2R)-cikloheksan-1,2-diamin)(etandionato-O,O)platina(II), Elokساتin) klinički je odobren 2002. godine. Oksaliplatin umjesto dva kloridna liganda sadrži bidentatni oksalatni ligand kao izlaznu skupinu, a umjesto dva monodentatna amino liganda sadržava stabilan bidentatni diamino-cikloheksanski ligand. Oksaliplatin je u usporedbi s cisplatinom i karboplatinom reaktivniji, a uzrokuje manje neželjenih reakcija te se pokazao dobrim u slučaju stanica raka koje su razvile otpornost na cisplatin i karboplatin (slika 3).³



Slika 3. Analozni cisplatina

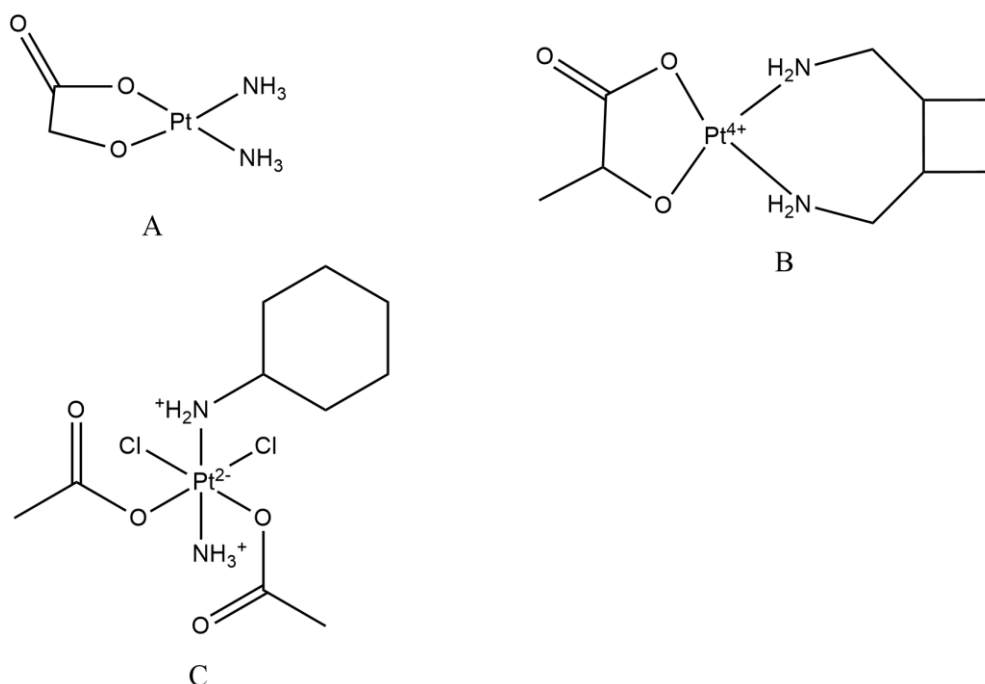
2.3.3. Ostali spojevi platine

Za razliku od cisplatina, *trans* izomer transplatin (*trans*-diamindikloroplatina(II)) pokazuje slabije antitumorsko djelovanje koje se objašnjava različitim mehanizmom interakcije s molekulom DNA.⁸

Nedaplatin je kompleksni spoj platine(II) s dva amino liganda i jedinim dianionom koji potječe iz glikolne kiseline (C₂H₄O₃) (slika 4.A). Spoj je odobren 1995. godine u Japanu i manje je toksičan u usporedbi s cisplatinom, a koristi se u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima za liječenje tumora urološke prirode.¹¹

Lobaplatin (1,2-diamino-1-metil-ciklobutan-platina(II)-laktat), prikazan na slici 4.B, kompleksni je spoj platine(II) koji se pokazao dobrim u nekim slučajevima tumorskih stanica koje su razvile otpornost na cisplatin i karboplatin.⁸

Satraplatin (bis-(acetat)aminodikloro(cikloheksilamin)platina(IV)) je prvi lijek platine napravljen za oralnu upotrebu (slika 4.C). Djelovanje ovog lijeka obuhvaća stanice tumora osjetljive na spojeve platine kao i one koji su razvile otpornost npr. stanice raka pluća, jajnika, grlića maternice i prostate.¹¹



Slika 4. Shematski prikaz nedaplatina (A), lobaplatina (B) i satraplatina (C)

Lipoplatin je nanočestica sastavljena od lipida i cisplatina dizajnirana da poboljša farmakokinetička svojstva cisplatina u organizmu. Najviše je istraživana za liječenje raka pluća malih stanica, a kasnije i za rak dojke, gušterače, glave i vrata.¹¹

ProLindac™ je oksaliplatin koji na aktivnom mjestu sadrži dodatni hidrofilni polimer i dizajniran je za stanice tumora u čvrstoj fazi na način da se duže zadržava unutar njih.¹¹

Platinski kompleksi konjugirani šećerom omogućuju poboljšanje topljivosti lijeka, smanjenje toksičnosti i lakši unos lijeka u stanicu. Platinski lijekovi konjugiraju se s 2-deoksiglukozom kako bi bili dostavljeni direktno u stanicu pomoću prijenosnika za glukozu. Ovaj pristup temelji se na opažanju da se u malignim stanicama zbog njihovog brzog rasta i dijeljenja brže odvija proces glikolize što znači da je potreba za glukozom povećana.¹¹

Antitumorsko djelovanje spojeva platine(IV) otkriveno je nešto kasnije jer su početna istraživanja bila temeljena na cisplatinu i njegovim analogima. Veća koordinacijska sfera i

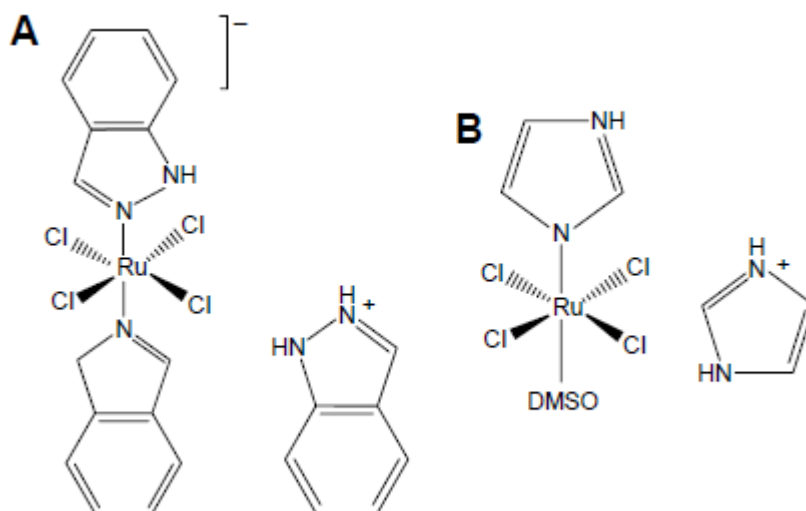
stabilnost spojeva platine(IV) poslužili su za poboljšanje svojstava koja su nedostatak platine (II). Kompleksni spojevi platine(IV) imaju oktaedarsku strukturu s koordinacijskim brojem 6 zbog čega su kinetički stabilniji u usporedbi s kompleksnim spojevima platine(II).^{8,11} Iako su se kompleksni spojevi platine pokazali izrazito antitumorski učinkoviti, njihova primjena ipak je ograničena zbog brojnih neželjenih nuspojava i spektra aktivnosti. Također, često dolazi do razvitka otpornosti tumorskih stanica na njihovo djelovanje što je potaknulo istraživanja antitumorskog djelovanja ostalih metala i njihovih spojeva.¹¹

2.4. Spojevi rutenija

Rutenij i njegovi spojevi odlikuju se specifičnim karakteristikama i antitumorskim djelovanjem zbog čega se našao kao zanimljiv kandidat istraživanja za potencijalnu zamjenu spojeva platine. Jedna od specifičnosti rutenija je dostupnost sva tri oksidacijska stanja u fiziološkim uvjetima u kojim se može nalaziti: Ru(II), Ru(III) i Ru(IV).¹² Rutenij(III) pokazao se inertnijim od ostala dva oksidacijska stanja što je iskorišteno u istraživanjima za smanjenje toksičnosti lijeka. Mogućnost redukcije Ru(III) i Ru(IV) do Ru(II) u biološkim sustavima iskorišteno je za poboljšanje djelotvornosti i smanjenja toksičnosti spoja na zdrave stanice. Mehanizam djelovanja temelji se na aktivaciji redukcijom što podrazumijeva unošenje inertnog kompleksnog spoja rutenija(III) koji se aktivira dolaskom do tumorskog tkiva u kojem prevladavaju reducirajući uvjeti.¹² Također, rutenij je dobar imitator željeza koje je sveprisutno u biološkim sustavima što omogućava vezanje rutenija na biološke molekule, osobito transferin. Vezanje rutenija na transferin doprinosi usmjeravanju kompleksa do tumorskog tkiva koje je zbog svojih karakteristika bogatije receptorima za transferin od zdravog tkiva. Prisutnost više receptora za transferin u tumorskom tkivu u odnosu na zdravo tkivo objašnjeno je činjenicom da je za brzi rast stanica tumora potrebno više željeza, a vezanjem kompleksa rutenija za transferin povećava se selektivnost djelovanja na tumorske stanice.¹²

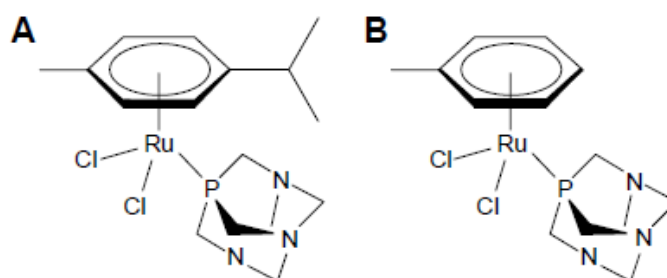
Istraživanja su provedena na brojnim spojevima rutenija, a među njima se posebno ističu dva spoja koja prolaze klinička ispitivanja. Spojevi rutenija (III) koji se posebno ističu su NAMI-A i KP1019 prikazani na slici 5., a djeluju mehanizmom aktivacije redukcijom. NAMI-A se pokazao djelotvornim kod redukcije formiranih metastaza i inhibicije njihovog rasta, ali nije pokazao značajnu učinkovitost na stanicama primarnog tumora, dok je s druge

strane, KP1019 pokazao visoku učinkovitost već pri niskim koncentracijama posebice u liječenju raka debelog crijeva, te stanica tumora koje su otporne na cisplatin.¹¹⁻¹² Za poboljšanje primjenjivosti spoja KP1019 sintetizirana je i njegova natrijeva sol dobro topljiva u vodi KP1339 i pokazala se djelotvornom na stanice neuroendokrinih tumora.¹³



Slika 5. Struktura spoja KP1019 (A) i NAMI-A (B)¹¹

Kompleksni spojevi rutenija(II) s arenima, RAPTA-T i RAPTA-C prikazani na slici 6. pokazali su nisku toksičnost, ali i dostatnu antitumorsku aktivnost u istraživanjima *in vivo*.¹¹



Slika 6. Struktura spoja RAPTA-C (A) i RAPTA-T (B)¹¹

2.5. Spojevi rodija

Rodij pripada skupini platinskih metala i nekoliko spojeva rodija u oksidacijskim stanjima Rh(I), Rh(II) i Rh(III) pokazalo je antitumorsku aktivnost. Pozitivnu antitumorsku aktivnost u uvjetima *in vivo* na stanice Erlichovog ascitesnog tumora pokazao je organometalni neutralni kompleksni spoj rodija(I) s ciklooktadienom. Najveću antitumorsku aktivnost od kompleksnih spojeva rodija(I) pokazao je $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]^-$ pri čemu L označava benznidazol^{VI}, a COD ciklooktadien. Kompleksni spojevi rodija(III) uglavnom su analogni kompleksnim spojevima rutenija(III), ali pokazuju smanjenje aktivnosti jer im se mehanizam djelovanja ne temelji na redukciji do rodija(II) kao što je to slučaj sa spojevima rutenija(III). Sintetizirani su i kompleksi rodija(III) s organskim ligandima koji se koriste kao antimalarijski lijekovi, a najveći potencijal uočen je kod spoja opće formule $[\text{L}_4\text{Cl}_2\text{Rh}]^+\text{Cl}^-$ gdje L označava 4-metilkinolin (lepidin).¹⁴

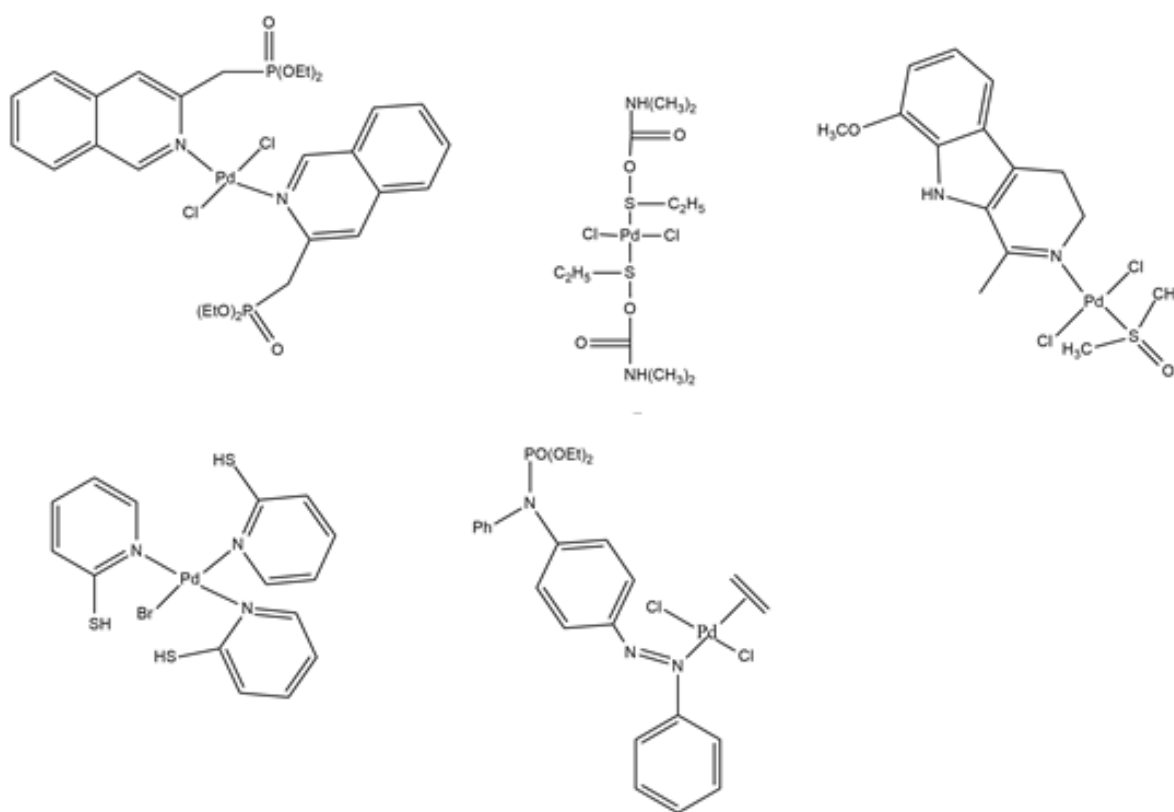
2.6. Spojevi paladija

Paladij pripada skupini platinskih metala. U usporedbi s djelovanjem cisplatina, kod paladija su bolju aktivnost pokazali trans izomeri. Glavni nedostatak spojeva paladija u usporedbi sa spojevima platine, zbog čega su dugo bili isključeni iz istraživanja, je njihova manja stabilnost prema izmjeni liganada, kao i sposobnost tvorbe pretežito trans-izomera, ali i kinetika izomerizacije.³

Kompleksi Pd(II) smatrani su izuzetno niskog antitumorskog djelovanja zbog brze hidrolize u fiziološkim uvjetima i stvaranja visoko reaktivnih vrsta što onemogućava njihovo dospjeće do ciljnog mjesta i željeni farmakološki učinak u usporedbi sa srodnim spojevima platine i njihovog pretpostavljenog odnosa djelovanja struktura-aktivnost. S obzirom na ova saznanja, istraživanja su upućena na sintezu spojeva koji su stabilizirani snažno koordiniranim ligandom i pažljivim odabirom izlaznih skupina kako bi se postigla dovoljna stabilnost spoja u uvjetima *in vivo* i osigurao željeni farmakološki učinak.³ Provedena su istraživanja na nekoliko trans izomera kompleksnih spojeva paladija(II) od koji su neki pokazali jednako ili

^{VI} Benzindazol = N- benzil-2- (2-nitro- 1H -imidazol-1-il) acetamid

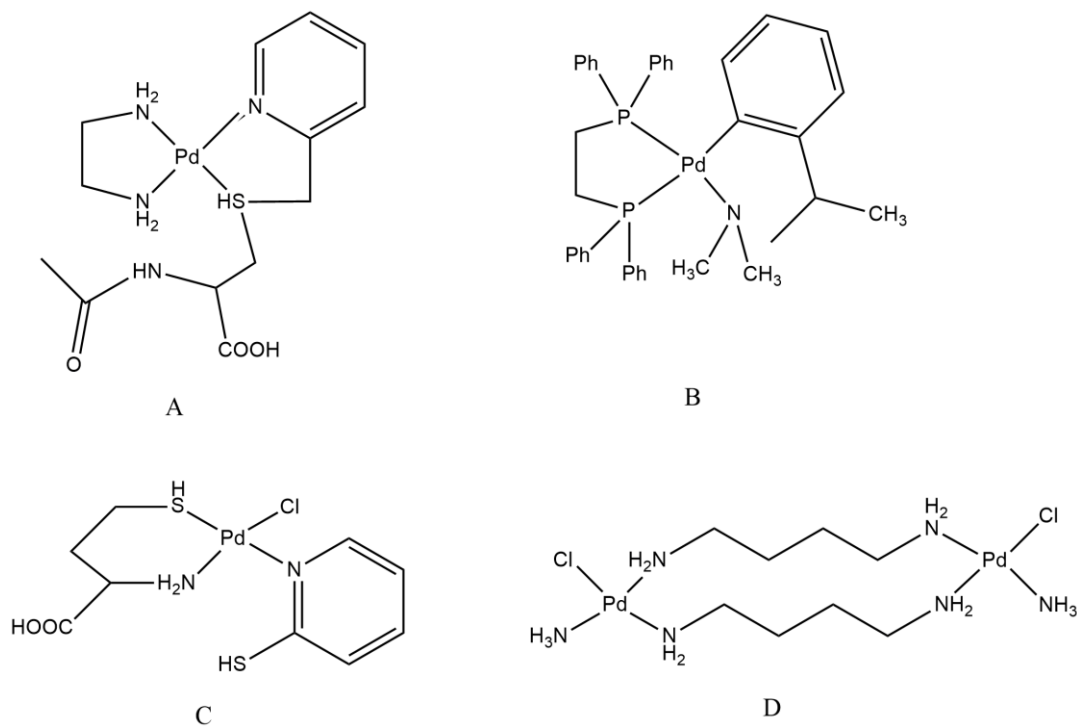
bolje antitumorsko djelovanje u usporedbi s cisplatinom, oksaliplatinom i karboplatinom u uvjetima *in vitro*. Neki od kompleksnih spojeva su trans- $[(L)_2Pd(X)_2]$ gdje L označava *N,N*-dimetil-O-etiltiokarbamat (DMTC) ili *N*-metil-O-etiltiokarbamat (MTC), a X klorid ili bromid¹⁵. Pripravljani su i kompleksi s 2-merkaptopiridinom formule $[(MP)_3Pd(Br)]Br$, te kompleksi paladija(II) s derivatima anilina i kinolina koji su u uvjetima *in vitro* pokazali citotoksičnost prema stanicama ljudskog i životinjskog tumora. Istraživani su i kompleksi paladija(II) s velikim prirodnim spojevima koji sadrže dušik kao što su (7-metoksi-1-metil-911-pirido[3,4-b] indol) i trans- $[Pd(\text{harmin})(\text{DMSO})Cl_2]$ (slika 7.).



Slika 7. Trans izomeri koordinacijskih spojeva paladija(II) s antitumorskim djelovanjem

Kompleksni spojevi dikloro paladija(II) sa spermidinom i sperminom sintetizirani su zbog biološke aktivnosti ovih liganada u rastu i diferencijaciji stanica u replikaciji molekule DNA i stabilizaciji membrane. Kompleksni spojevi etilendiamin paladija(II) s piridinom ili njegovim derivatima pokazali su povećanu citotoksičnu aktivnost. Osim navedenih spojeva proučavani su i kompleksni spojevi paladija(II) s dva kelatna liganda koja formiraju dva prstena oko centralnog atoma s modificiranim aminokiselinama (npr. py-CH₂-accys, py=piridin, accys=N-

acetil-S-metilen-2-(2-piridin)-L-cistein), spojevi s bifosfinskim ligandima, spojevi s mješovitim ligandima koji sadrže dušik i sumpor, te dinuklearni kompleksi paladija(II) prikazani na slici 8.¹⁶

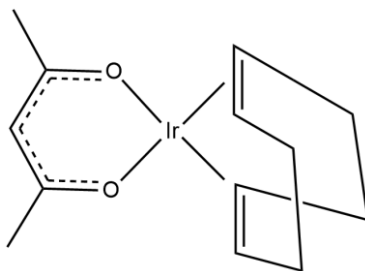


Slika 8. Kompleksni spojevi paladija(II) s modificiranom aminokiselinom (A), bifosfinskim ligandom (B), mješovitim ligandima (C) te dinuklearni kompleksni spoj paladija(II) (D)

2.7. Spojevi iridija

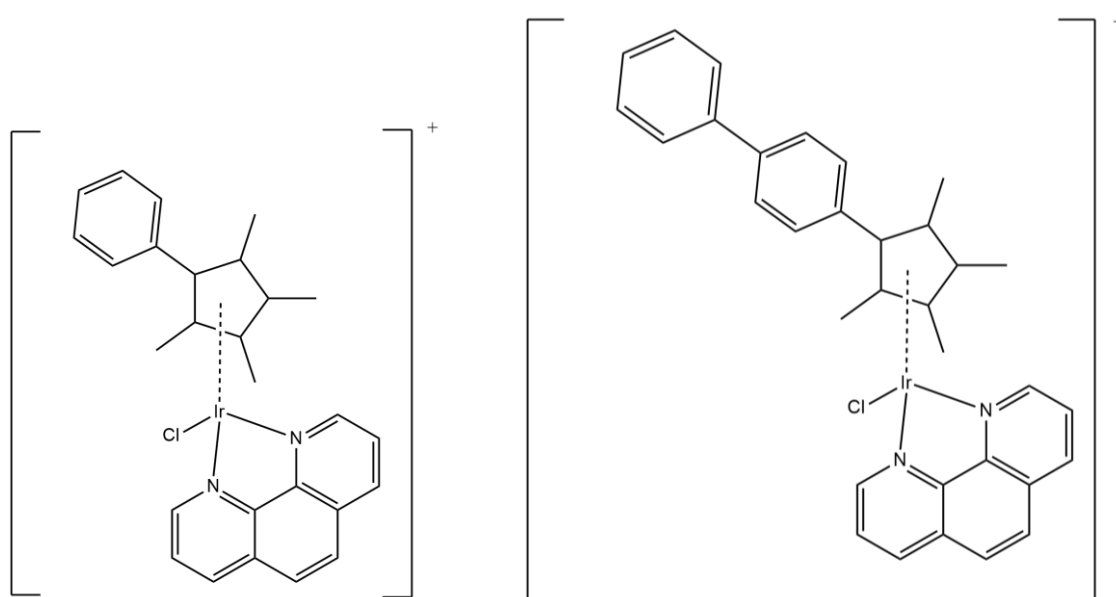
Iridij pripada skupini platinskih metala i njegovo antitumorsko djelovanje ispitivano je na temelju izoelektričnosti oksidacijskog stanja iridija(I) s platinom(II). Sintetizirani su i inertni kompleksi Ir(III) koji djeluju kao snažni inhibitori kinaza.¹⁷

Nedugo nakon otkrića cisplatina istraživanja su usmjerena i na istraživanje spojeva 5 d⁸ Ir^I zbog geometrijske sličnosti s cisplatinom. Sintetiziran je (acetilacetono)(1,5-ciklooktadien) iridij(I) prikazan na slici 9., koji je pokazao 100% učinak na stanicama karcinoma kod miševa (Erlichov ascitesni tumor) i inhibirajući učinak na rast stanica Lewisovog potkožnog karcinoma pluća kod miševa.¹⁷



Slika 9. Struktura (acetilacetonato)(1,5-ciklooktadien) iridija(I)

Dinuklearni bis-(acetilacetonato)bis-(1,5-ciklooktadien) diiridij(I) pokazao je učinkovitost na metastazama Lewisovog plućnog karcinoma, ali ne i na primarnim stanicama karcinoma. Iako je Ir(III) izuzetno inertan i stabilan zbog niskospinskog d^6 elektronskog stanja te značajke mogu se iskoristiti u dizajniranju lijekova kako bi molekula stigla nepromijenjena do ciljnog mjesta, a važnu ulogu za prepoznavanje ciljnih molekula imaju ligandi. Spojevi iridija(III) s derivatima benzena pokazuju nestabilnost u usporedbi s istim spojevima osmija(II) i rutenija(II) zbog čega su ciklopentandienilni ligandi bogati elektronima prikladniji.¹⁷ Kompleksni organometalni spojevi Ir^{III} s ciklopentandienilnim ligandima s potencijalnim antitumorskim djelovanjem su tipa $[(\eta^5\text{-Cp}^x)\text{Ir}(\text{L L})\text{Z}]^{0/n+}$ pri čemu $\text{Cp}^{x\text{ph}}$ označava feniltetrametilciklopentandienil ili $\text{Cp}^{x\text{biph}}$ bifeniltetrametilciklopentandienil, Z= Cl ili fenil, a L L bidentatni ligand s dušikovim ili ugljikovim donorskim atomom (slika 10.).¹⁸

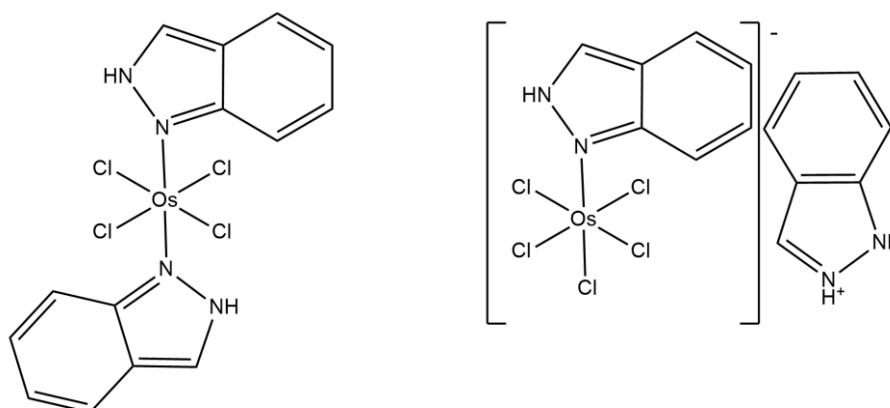


Slika 10. Kompleksni spojevi iridija(III) s ciklopentandienilnim ligandima

2.8. Spojevi osmija

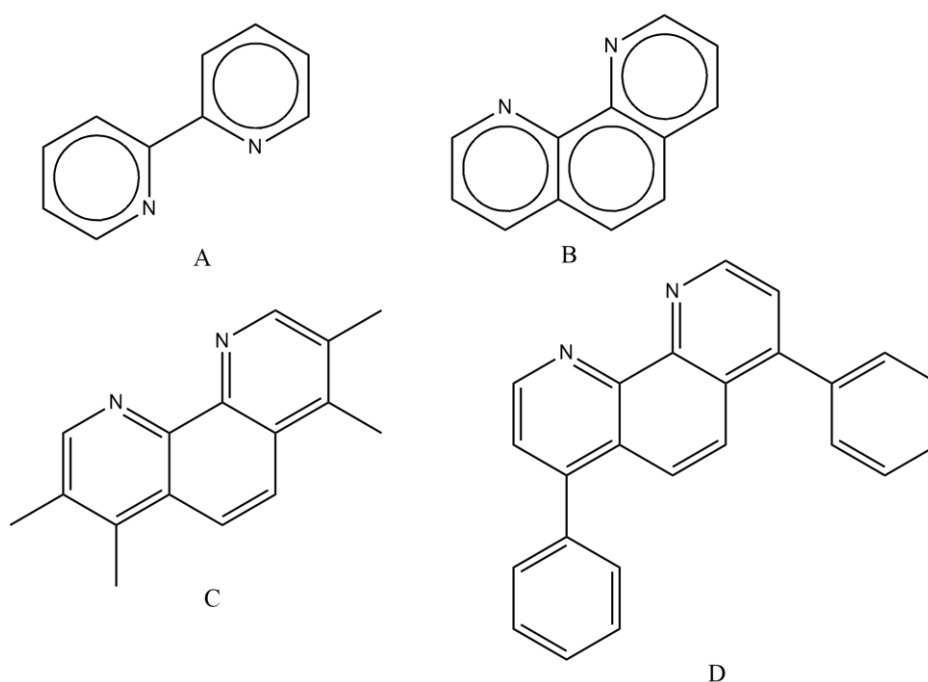
Osmij pripada platinskim metalima, a nalazi se istoj skupini kao rutenij i željezo. Istraživanja antitumorskog djelovanja spojeva osmija su nešto manja u usporedbi s istraživanjima spojeva rutenija i željeza. Spojevi osmija nude neke značajke različite od spojeva rutenija i željeza, a to su sporija izmjena liganada i tendencija postojanja u višim oksidacijskim stanjima zbog čega se spojevi osmija javljaju kao zanimljiva alternativa srodnim spojevima rutenija s obzirom na relativnu inertnost i stabilnost u fiziološkim uvjetima. Istraživanja su uglavnom temeljena na sintezi analognih, dobro istraženih spojeva rutenija.¹⁹

Ranije spomenuti spojevi rutenija NAMI-A, KP1019 i KP1339 poslužili su kao temelj za sintezu strukturno analognih spojeva osmija. NAMI-A analozi osmija(II) i osmija(III) pokazali su značajnu otpornost na hidrolizu čak i bez prisustva kloridnih iona u otopini što je uzrok drugačijih kemijskih i bioloških svojstava. Analog NAMI-A s osmijem(III) pokazao je značajno poboljšanje u antiproliferativnim značajkama u usporedbi s primarnim spojem i njegovim srodnicima. Prvotni mehanizam djelovanja NAMI-A upravo je brza hidroliza u puferskim uvjetima koja omogućava stanični prihvata različitih vrsta rutenija na čemu se temelji njegovo farmakološko djelovanje. Veća citotoksičnost inertnog spoja osmija analognom NAMI-A pokazala je da brza hidroliza nije jedini i primarni mehanizam djelovanja ove vrste spojeva. Sintetizirani su i analozi KP1019 osmija(IV) opće formule $[\text{Os}^{\text{IV}}\text{Cl}_4(\text{Hazol})_2]$, pri čemu Hazol označava 1H-pirazol, 1H/2H-indazol, 1H-imidazol i 1H-benzimidazol (slika 11.).



Slika 11. Shematski prikaz analoga KP1019 osmija(IV)

Spojevi su pokazali stabilnost u vodenom mediju i jednaku citotoksičnost prema stanicama ljudskog karcinoma kao KP1019. S namjerom poboljšanja topljivosti kompleksnih spojeva osmija s azolnim ligandima pripravljene su i natrijeve soli $\text{Na}[\text{Os}^{\text{IV}}\text{Cl}_5(\text{Hazo})]$ koje su za razliku od analognih soli rutenija(III) pokazale veću aktivnost.¹⁹ Oktaedarski nitrido spojevi osmija(VI) s bidentatnim *N,N*-kelatnim ligandima prikazanim na slici 12., opće formule $[\text{OsN}(\text{L})\text{Cl}_3]$ gdje L označava 2,2-bipiridin, 1,10-fenantrolin, 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolin ili 4,7-difenil-1,10-fenantrolin pokazali su selektivno antitumorsko djelovanje *in vitro*, kao i aktivno djelovanje na stanice koje su razvile otpornost na cisplatin.



Slika 12. Struktura 2,2-bipridina (A), 1,10-fenantrolina (B), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (C) i 4,7-difenil-1,10-fenantrolina (D)

Najveći antitumorski učinak pokazao je spoj osmija(VI) s 1,10-fenantrolinom izazivajući konformacijske promjene i degradaciju molekule DNA. Kompleks osmija(VI) s 4,7-difenil-1,10-fenantrolinom pokazao drugačiji mehanizam djelovanja uzrokujući stres u endoplazmatskom retikulumu zbog akumuliranja osmija u citoplazmi stanice, ali ne oštećujući molekulu DNA.²⁰ Poznato je i antitumorsko djelovanje organometalnih klastera osmija koji su pokazali selektivnost prema tumorskim stanicama. Karbonilni triosmij klasteri opće formule $\text{Os}_3(\text{CO})_{12-n}(\text{L})_n$ gdje je L= nitrili, acetonitrili, maltol i dr., te njihovi analozi ispitivani su kao potencijalni antitumorski agensi u ovisnosti o topljivosti i vrsti liganda vezanog na osmij. Aktivnost spojeva sa slabo vezanim ligandima poput acetonitrila i maltola

pokazala se većom od onih s čvršće vezanim ligandima kao što je fosfinski. Kationski klasteri pokazali su se učinkovitijim od neutralnih klastera zbog bolje topljivosti i unosa u stanicu.¹⁹

2.9. Spojevi bakra

Bakar je jedan od esencijalnih metala u biološkim sustavima i prije nekoliko desetljeća istraživanja *in vitro* pokazala su da bakar ima važnu ulogu u angiogenezi^{VII} i da tumori ne mogu narasti veći od 1-2 mm³ bez stvaranja novih krvnih žila. Ova spoznaja potaknula je istraživanja antitumorskog djelovanja spojeva bakra s kelatnim ligandima.⁵

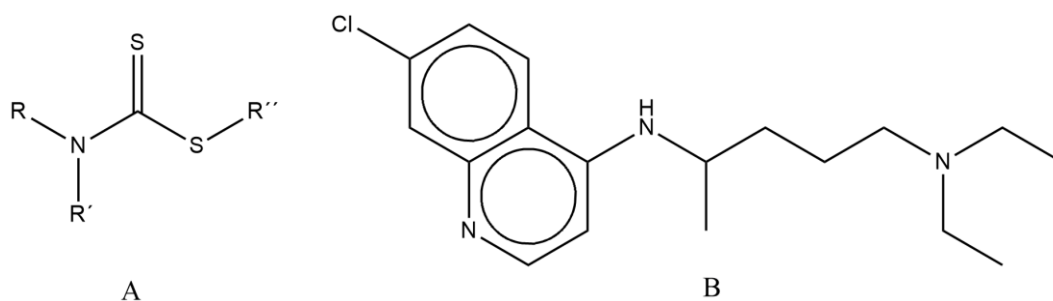
Bakar ima važnu ulogu u nekoliko enzima i proteina, a to su oksidaza citokroma, superoksid dismutaza i drugi enzimi uključeni u metabolizam energije, staničnog disanja i sinteze molekule DNA.²¹ Toksična svojstva bakra proizlaze iz mogućnosti stvaranja reaktivnih kisikovih vrsta (ROS), zamjene drugih metalnih iona u aktivnim mjestima, peroksidacije lipida i izravnog cijepanja molekula DNA i RNA. Povišena koncentracija bakra uočena je kod nekoliko vrsta tumora jer je povišena lokalna koncentracija potrebna za nastanak novih krvnih žila.²¹

Svojstva kompleksnih spojeva bakra uvelike ovise o prirodi liganada koji su vezani na centralni ion. Bakar u kompleksima može biti stabiliziran u tri oksidacijska stanja Cu(III), Cu(II) i Cu(I), ali najčešće se javljaju spojevi u kojima je bakar u oksidacijskom stanju Cu(II). Koordinacijski spoj bakra u kompleksnim spojevima bakra(II) može varirati od četiri do šest. Kompleksni spojevi bakra, osobito oni male molekulske mase, dobro oponašaju superoksid dismutazu, enzim odgovoran za zaštitu od slobodnih radikala.

Tiosemikarbazoni su medicinski važni organski spojevi zbog svojih antitumorskih svojstava. Ova vrsta spojeva pokazuje inhibitorski učinak na ribonukleotid-difosfat reduktazu, enzim važan u sintezi DNA. Poznati su mnogi kompleksni spojevi bakra(II) s tiosemikarbazonomima, a glavni im je nedostatak slaba topljivost u vodi i relativno visoka toksičnost u uvjetima *in vivo*. Glavni cilj istraživanja u posljednjim desetljećima je poboljšavanje topljivosti i smanjenje toksičnosti ovih spojeva.²¹

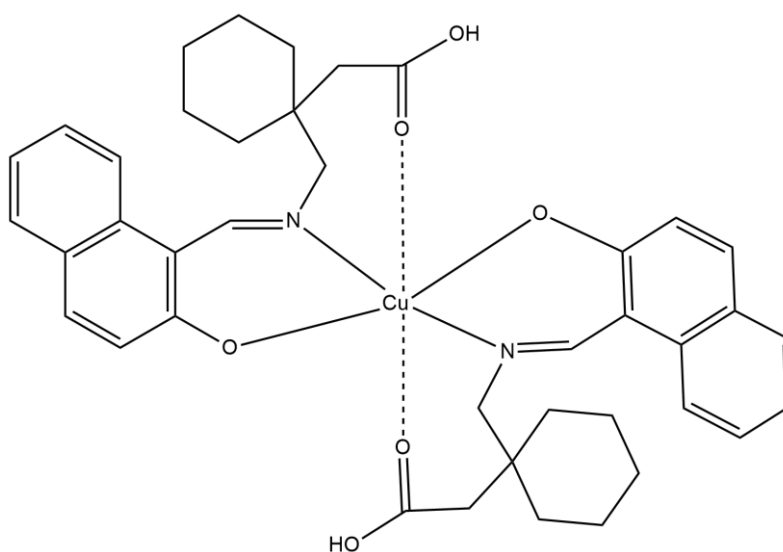
^{VII} Angiogeneza – stvaranje krvnih žila pomoću odgovarajućih faktora rasta

Primijećeno je da se smjesa bakrove(II) soli, ditiokarbamata i klorokina (slika 13.) spontano veže na bakar u stanici prilikom čega dolazi do formiranja proteasoma i induciranja apoptoze.



Slika 13. Shematski prikaz ditiokarbamata (A) i klorokina (B)

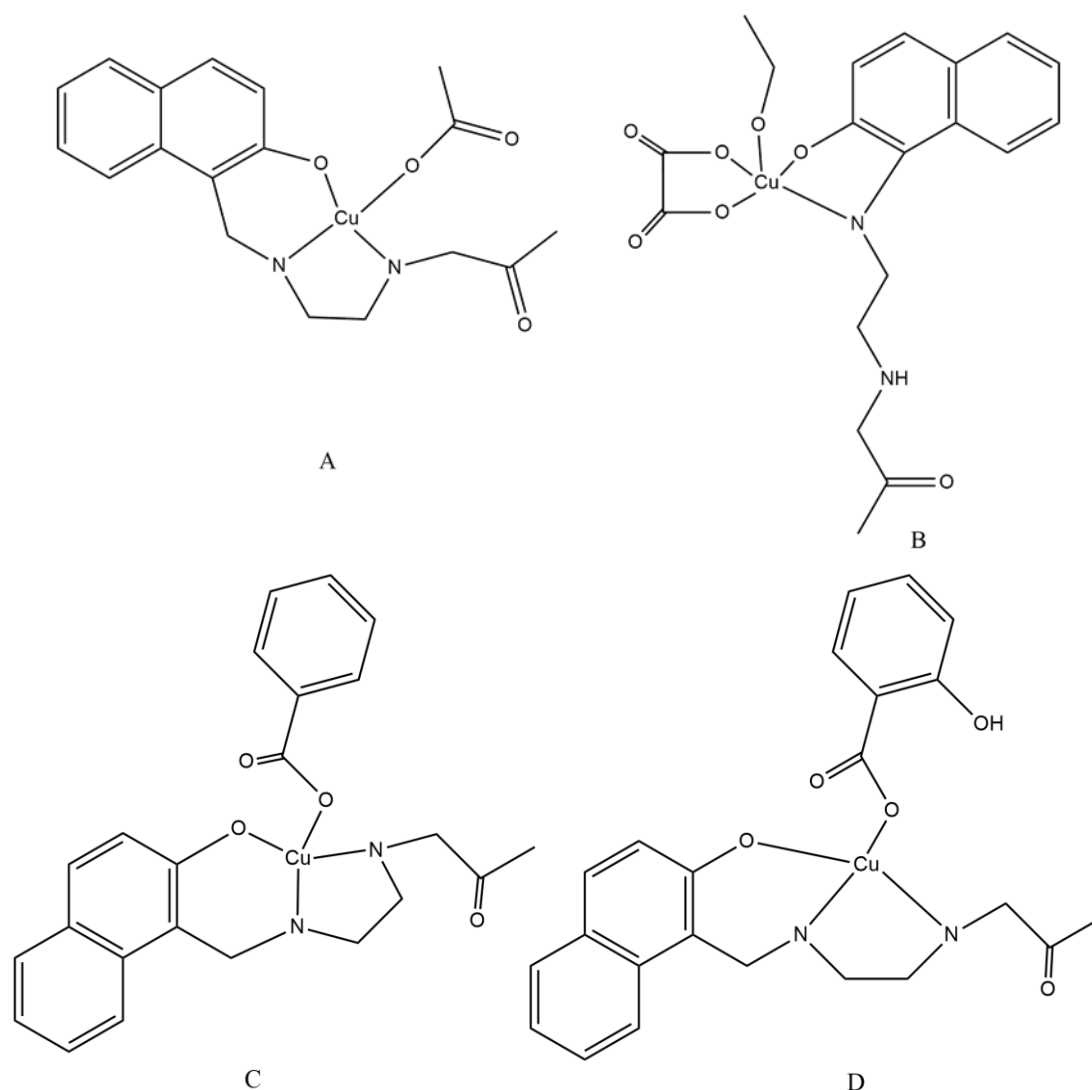
Bakrov(II) kompleks, $[\text{Cu}(\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ prikazan na slici 14., u istraživanjima *in vitro* pokazao je pojačanu selektivnost i citotoksičnost u ovisnosti o količini primijenjene doze.



Slika.14 Struktura bakrova(II) kompleksa, $[\text{Cu}(\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$

Sintetizirana su i četiri kompleksa bakra(II) sa Schiffovim bazama $[\text{Cu}(\text{L})(\text{OAc})] \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{HL})(\text{C}_2\text{O}_4)(\text{EtOH})] \cdot \text{EtOH}$, $[\text{Cu}(\text{L})(\text{Bza})]$, $[\text{Cu}(\text{L})(\text{Sal})]$ gdje L označava Schiffovu bazu i istraživanja su pokazala da svi posjeduju dobra antitumorska svojstva (slika 15.). Kompleks sa salicilnom kiselinom pokazao je bolju antitumorsku

aktivnost u odnosu na ostale na temelju čega je pretpostavljeno da je poboljšana aktivnost kompleksa za uzrokovanje stanične smrti posljedica prisutnosti Schiffove baze i nesteroidnog protuupalnog lijeka.¹¹



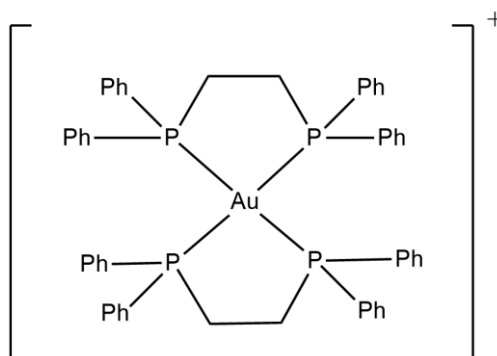
Slika 15. Struktura kompleksnih spojeva bakra(II) sa Schiffovim bazama: $[\text{Cu}(\text{L})(\text{OAc})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (A), $[\text{Cu}(\text{HL})(\text{C}_2\text{O}_4)(\text{EtOH})] \cdot \text{EtOH}$ (B), $[\text{Cu}(\text{L})(\text{Bza})]$ (C), $[\text{Cu}(\text{L})(\text{Sal})]$ (D)

2.10. Spojevi zlata

Zlato u medicini koristilo se od davnina za liječenje raznih bolesti, najviše reumatskog artritisa. Otkriće kompleksnih spojeva platine(II) i njihove učinkovitosti u liječenju tumora potaknulo je istraživanja spojeva zlata(III) koje je izoelektrično s platinom(II) zbog čega

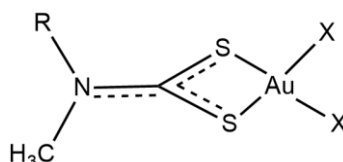
grade slične spojeve. Također, primijećeno je da pacijenti liječeni od reumatskog artritisa auranofinom, kompleksnim spojem zlata(I) s fosfinskim ligandima koji djeluje kao inhibitor tioredoksin reduktaze, rjeđe razvijaju maligne bolesti u usporedbi s drugim pacijentima. Tumorske stanice pokazuju povećanu koncentraciju tioredoksin reduktaze koja je odgovorna za redukciju reaktivnih kisikovih vrsta (ROS) što se povezuje s brzim širenjem tumora koji su podložni oksidacijskom stresu više nego normalno tkivo.⁸

Izučavano je i mnoštvo spojeva zlata(I), a najaktivnijim *in vivo* pokazao se $[\text{Au}((\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2)_2]^+$ prikazan na slici 16. , no pokazao je i štetan učinak na srce, jetra i pluća kod pasa na srce kod zečeva što je povezano s ometanjem normalne funkcije mitohondrija.¹⁴



Slika 16. Struktura $[\text{Au}((\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2)_2]^+$

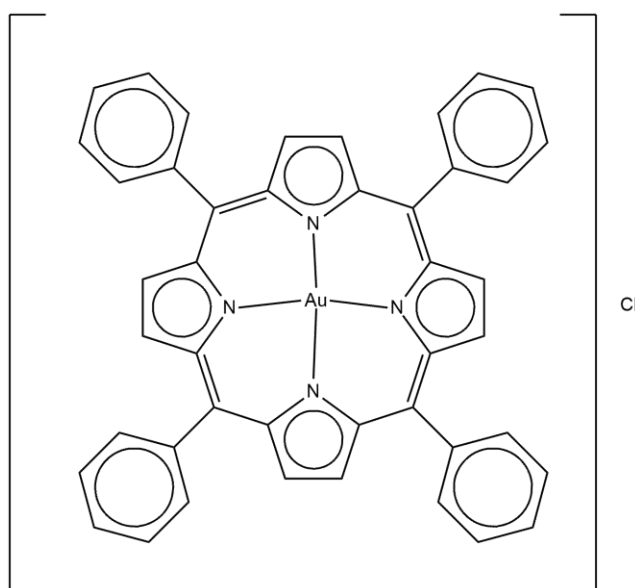
Zbog izoelektričnosti zlata(III) s platinom(II) i citotoksičnih svojstava drugačijih od cisplatinškog mehanizma spojevi ovog oksidacijskog stanja detaljno su proučavani. Kompleksni spojevi zlata(III) selektivno prepoznaju enzime s tiolnim skupinama kao što je tioredoksin reduktaza što je iskorišteno za poboljšanje selektivnosti i smanjenje toksičnosti za zdrave stanice. Sintetizirani su mnogi tiokarbamatni kompleksi u kojima su ligandi uglavnom bili klorid, bromid, sulfid ili fosfid (slika 17.).



Slika 17. Shematski prikaz tiokarbamatnog kompleksnog spoja zlata(III)

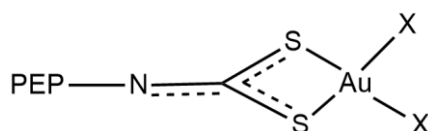
Većina sintetiziranih kompleksnih spojeva zlata(III) pokazala je antitumorsko djelovanje na stanice tumora koje su razvile otpornost na cisplatin.^{8,11} U fiziološkim uvjetima Au(III) brzo hidrolizira i reducira se u Au(I) zbog čega je potrebna stabilizacija spoja prigodnim ligandima. Kompleksni spojevi Au(III) s terpiridinom kao ligandom uglavnom interkaliraju s DNA, dok kompleksi s porfirinskim ligandima utječu na mitohondrij što uzrokuje apoptozu.

Farmakološki važan spoj zlata(III), [Au(TPP)]Cl gdje TPP označava tetrafenil-porfirin (slika 18.) pokazuje učinkovitost kod nekoliko vrsta tumora uključujući i one otporne na cisplatin.⁸ Au(III)-tiokarbamatni kompleksi opće formule [Au(**dte**)X₂] (X predstavlja klorid ili bromid, a **dte** označava *N,N*-dimetil-ditiokarbamat) inhibiraju razgradnju proteina ovisnu o proteasomu što je korisno jer se time ometa regulirana razgradnja proteina staničnog rasta što uzrokuje apoptozu tumorskih stanica. Ovi kompleksi pokazuju jednaku ili veću aktivnost od cisplatina u liječenju raznih tumorskih stanica. Pokazali su redukciju od čak 50% tumorskog rasta kod ljudskog raka dojke, bez toksičnih nuspojava.⁸



Slika 18. Struktura [Au(TPP)]Cl

Razvijeni su i tiokarbamatni kompleksi zlata(III) s peptidima (slika 19.) što omogućava prepoznavanje od strane unutarstaničnih peptidnih transportera čime se poboljšava unos spoja u stanicu, a smanjuju neželjene nuspojave.⁸

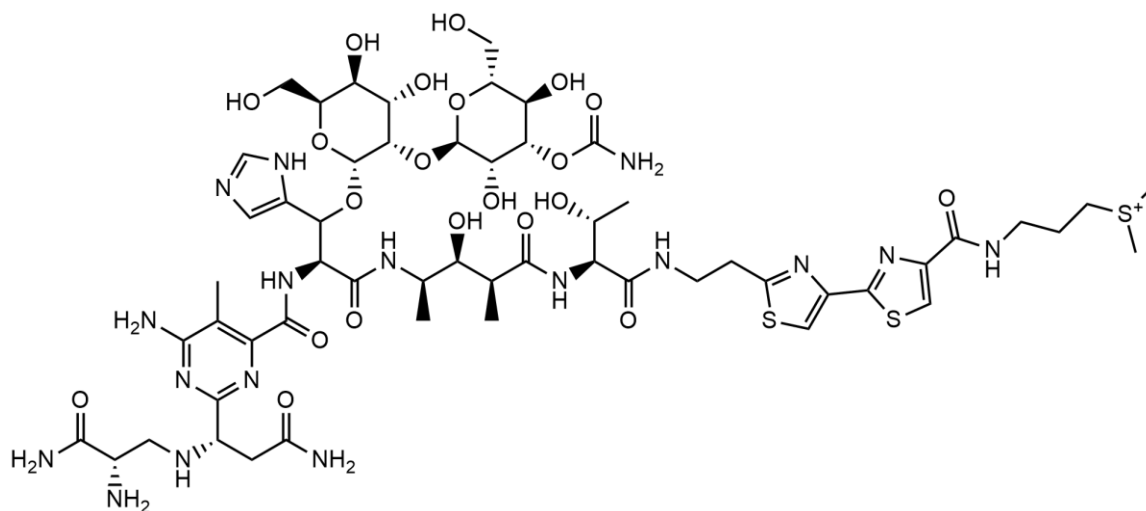


Slika 19. Shematski prikaz tiokarbamatnog kompleksa zlata(III) s peptidom

2.11. Spojevi željeza

Željezo u organizmu uključeno je u razne stanične procese poput sinteze molekule DNA, oksidativnu fosforilaciju, prijenos kisika i dr. Navedeni procesi posebno su izraženi kod tumorskih stanica koje se brzo dijele zbog čega se ovi procesi u njima odvijaju brže nego u zdravim stanicama.⁸ Od brojnih enzima koji sadrže ion željeza, na nedostatak je najosjetljivija ribonukleotid reduktaza koja katalizira pretvorbu ribonukleotida u deoksiribonukleotide ključne za sintezu molekule DNA, a njena aktivnost povećana je u tumorskim stanicama zbog potrebe za brzim rastom.¹⁴

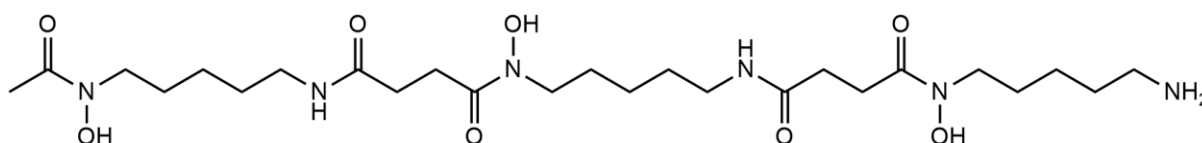
Antitumorsko djelovanje kompleksnih spojeva željeza temelji se na oksidacijsko-redukcijskim prijelazima između željeza(III) i željeza(II) u fiziološkim uvjetima. Kompleksni spoj željeza i bleomicina, glikopeptidnog antibiotika prikazanog na slici 20., koji se već koristi za liječenje karcinoma testisa, pokazao je zadovoljavajuće rezultate u proizvodnji reaktivnih kisikovih vrsta koje uzrokuju smrt tumorskih stanica.



Slika 20. Struktura bleomicina

Kompleksi željeza s ferocenima čija selektivnost ovisi o ligandima pokazali su antitumorsku aktivnost što je zanimljivo jer sam ferocen ne pokazuje antitumorsko djelovanje. Nekoliko takvih spojeva supstituiranih s hidroksilnim skupinama pokazali su se iznimno učinkovitim

kod liječenja raka dojke zbog velikog afiniteta prema estrogenskom receptoru.⁸ Vežanje željeza, koje je ključno za rast tumora, specifičnim kelatorima važna je strategija u inhibiciji rasta tumora. Trenutno jedan od najboljih lijekova za vežanje željeza je desferioksamin (slika 21.) s velikim afinitetom vežanja željeza čime se onemogućava vežanje Fe(II) i Fe(III) iona u aktivno mjesto ribonukleotid reduktaze bez kojih dolazi do inhibicije enzima. Pokazao se djelotvornim kod leukemije i neuroblastoma, dok je učinak na zdrave stanice mali, no moguće je da uzrokuje anemiju zbog čega su potrebna detaljnija istraživanja.⁸

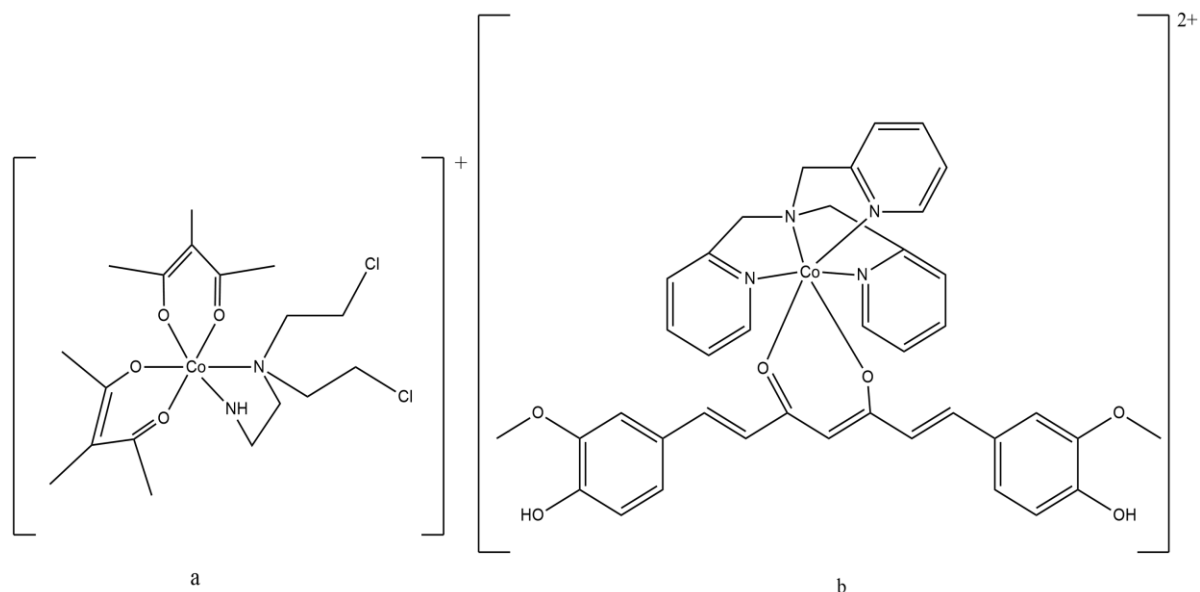


Slika 21. Struktura desferioksamina

2.12. Spojevi kobalta

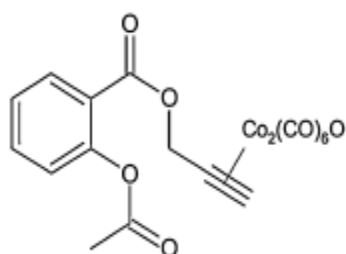
Moguća oksidacijska stanja kobalta u kompleksnim spojevima su Co(II) i Co(III). Co(III) prilično je kemijski inertan zbog kinetičke stabilnosti uzrokovane nisko spinskim elektronskim stanjem $3d^6$, a Co(II) prilično nestabilan zbog visoko spinskog elektronskog stanja $3d^7$. Inertno kemijsko ponašanje Co(III) i mogućnost redukcije u Co(II) u hipoksičnim uvjetima koji vladaju u tumorskim stanicama iskorišteni su za poboljšanje selektivnosti prema tumorskim stanicama. Koordinacijsko vežanje antitumorskih spojeva na Co(III) inhibira njihovo djelovanje na zdrave stanice, a do aktivacije dolazi u hipoksičnim uvjetima u tumorskoj stanici. Kompleksni spojevi Co(III) s antitumorskim djelovanjem uključuju kao ligande kinolin, amino skupinu, kurkumin, marimastat i dušikove mustarde (slika 22.)¹⁸

Dušikovi mustardi su iznimno otrovna skupina spojeva koja alkilirajuće djeluje na molekulu DNA i nisu selektivni *in vivo*, ali njihova toksičnost na zdravo tkivo smanjuje se vežanjem u kompleks s Co(III).¹⁸



Slika 22. Kompleksni spojevi Co(III) sa ligandima dušikovim mustardom (a) i kurkuminom (b)

Kompleksni spoj Co(II) s acetilsalicilnom kiselinom, prikazan na slici 23., inhibira enzime ciklooksigenazu 1 i 2 koji su glavna ciljna molekula lijekova za protuupalno djelovanje (Aspirin, acetilsalicilna kiselina).⁸



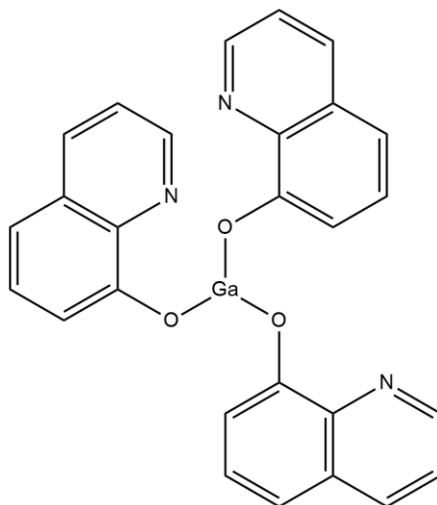
Slika 23. Kompleksni spoj Co(III) s derivatom acetilsalicilne kiseline⁸

2.13. Spojevi galija

Galij u oksidacijskom stanju Ga(III) pokazuje sličnosti sa željezom u oksidacijskom stanju Fe(III). Sličnost se uočava kod ionskog radijusa, elektronskog afiniteta, elektronegativnosti te geometrije koordinacije kompleksnih spojeva što je potaknulo istraživanja antitumorskog djelovanja kompleksnih spojeva galija. Sličnosti između ovih iona upućivale su da bi metabolička aktivnosti Ga(III) mogla pokazati sličnosti s metaboličkom aktivnošću Fe(III).^{8,22}

U uvjetima *in vivo* oksidacijsko stanje Ga(III) pokazuje stabilnost, dok je oksidacijsko stanje Ga(II) nestabilno i energetski nepovoljno zbog čega se mehanizam djelovanja ne može zasnivati na oksidacijsko-redukcijskim procesima. Mehanizam antitumorskog djelovanja galija objašnjen je vezanjem iona Ga^{3+} na transferin umjesto iona Fe^{3+} čime se postiže unošenje galija u stanicu i njegovo nakupljanje u endosomima. Glavni stanični cilj iona Ga^{3+} je ribonukleotid-reduktaza i konačno izazivanje apoptoze inhibicijom proteasoma ili nekim drugim mehanizmom.²²

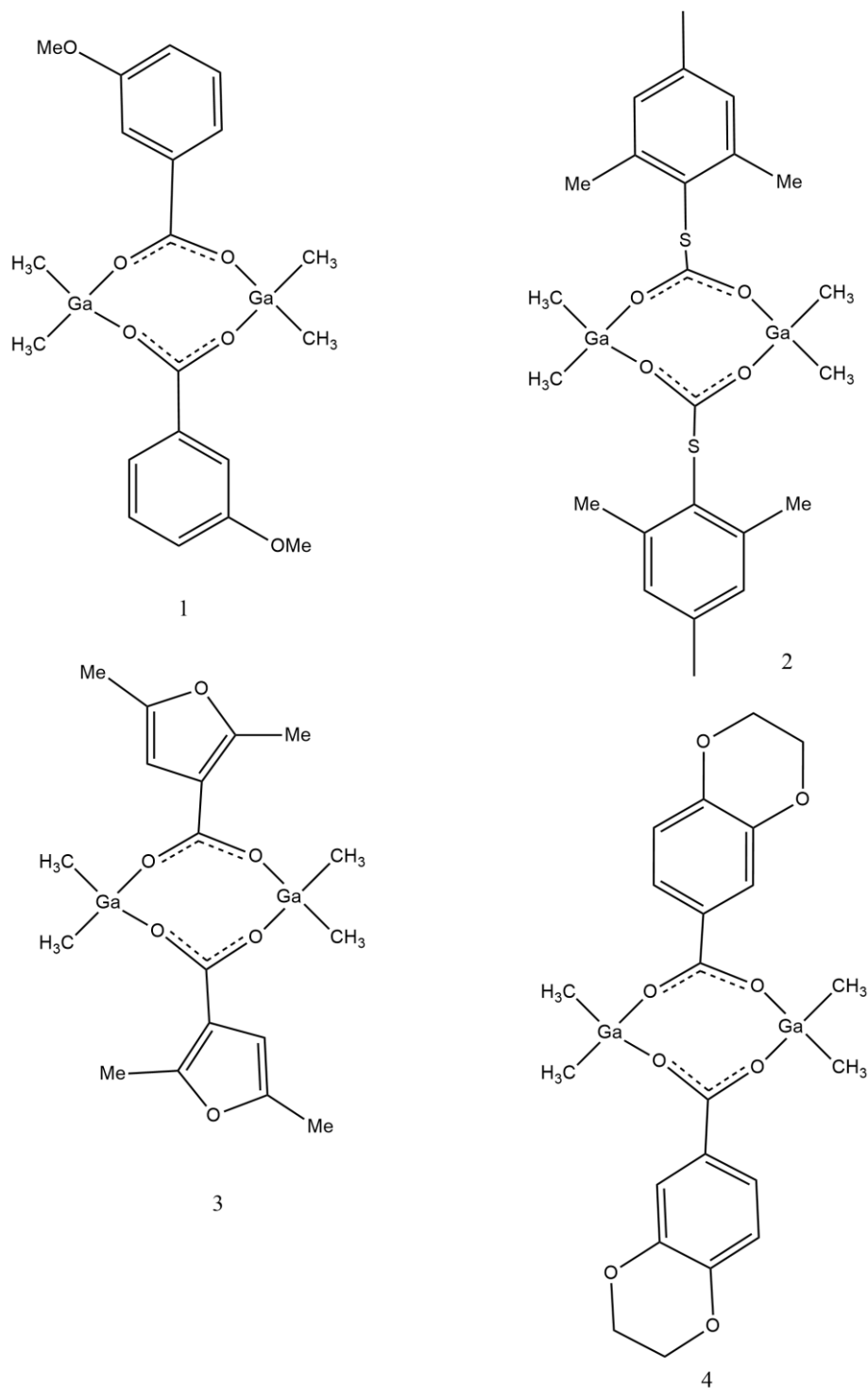
Najjednostavniji i najčešće korišteni spoj Ga(III) u kemoterapeutske svrhe je galijev nitrat, no u uvjetima *in vivo* često dolazi do hidrolize i taloženja netopljivih oksida galija što onemogućava apsorpciju iona Ga^{3+} i tako smanjuje njegov antitumorski učinak. Proučavani su i drugi spojevi Ga(III) koji kao ligande sadrže karboksilatne, tiolatne i alkoksoskupine. KP46 (tris-(8-hidroksikinolinato) galij (III)) prikazan na slici 24. pokazao je učinkovito citotoksično djelovanje kod više vrsta tumora, primjenjuje se oralno, a i sam kelatni ligand 8-hidroksikinolin pokazuje antitumorsku aktivnost.²²



Slika 24. Struktura KP46 (tris-(8-hidroksikinolinato) galija(III))

Nekoliko spojeva Ga(III) sličnih KP46 pokazalo je ne samo antitumorski već i antimalarijski učinak *in vitro*. Sintetizirani su i organometalni spojevi Ga(III) s fenilnim, tiofenilnim, furanskim i benzodioksokarboksilatnim ligandima (slika 25.) te su svi pokazali veći citotoksični učinak od galijevog(III) nitrata. Primijećeno je da spojevi Ga(III) imaju ograničenu selektivnost na stanice karcinoma stoga je potrebno usmjeriti istraživanja novih spojeva Ga(III) s poboljšanom selektivnošću prema nekim prepoznatljivim svojstvima koja su

prekomjerno izražena u stanicama karcinoma. Također, poboljšanje topljivosti galijevih spojeva jedan je od ključnih faktora za postizanje zadovoljavajućeg učinka u uvjetima *in vivo*.²²

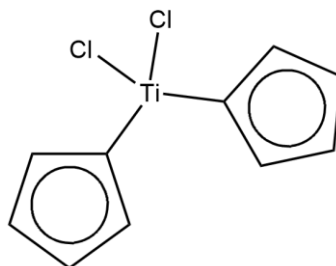


Slika 25. Struktura organometalnih spojeva Ga(III) s fenilnim (1), tiofenilnim (2), furanskim (3) i benzodioxokarboksilatnim (4) ligandima

2.14. Spojevi titanija

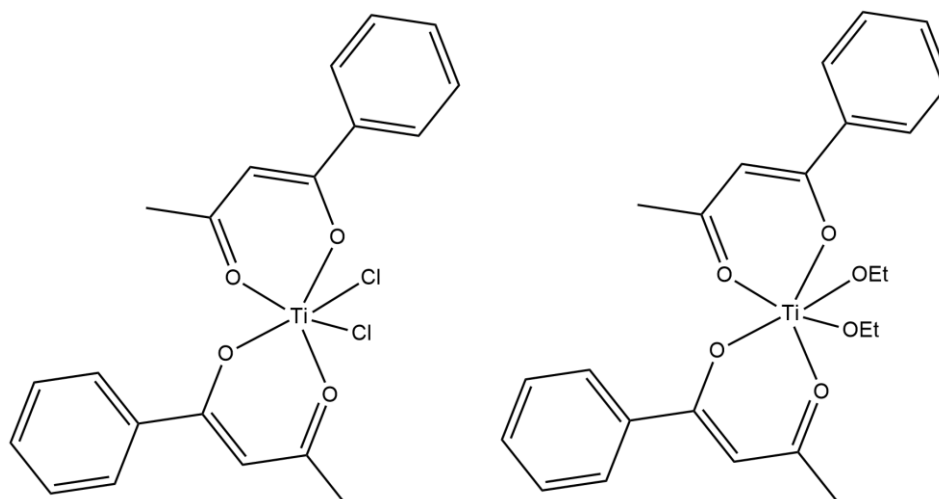
Niz spojeva titanija pokazalo je široko antitumorsko djelovanje. Posebno se ističu kompleksni spojevi titanija(IV) s derivatima bis(β -diketonata) i titanocena s drugačijim mehanizmom djelovanja od onog kod spojeva platine. Prvi metalocen s antitumorskim djelovanjem, bis-(ciklopentandienil)titanijev(IV) diklorid (Cp_2TiCl_2) objavili su Köpf-Maier i Köpf 1979. godine, a sljedećih nekoliko godina sintetizirani su i srodni spojevi drugih metala.²³

Bis-(ciklopentandienil) titanijev(IV) diklorid (slika 26.) pokazao je najbolje antitumorsko djelovanje na stanice raka debelog crijeva, pluća i dojke, a za razliku od cisplatina nije pokazao štetnost za bubrege i koštanu srž.²³



Slika 26. Bis-(ciklopentandienil)titanijev(IV) diklorid

Osim bis-(ciklopentandienil) titanijevog(IV) diklorida i spojevi opće formule Cp_2TiX_2 gdje je X = halogenid, pseudohalogenid, karboksilat, fenolat, tiofenolat i sl. pokazali su zadovoljavajuće antitumorsko djelovanje. Kompleksni spojevi titanija(IV) s bis-(β -diketonatima), diklorobis-(1-fenilbutan-1,3-dionato)titanij(IV) ($[\text{Ti}(\text{bzac})_2\text{Cl}_2]$) i dietoksibis-(1-fenilbutan-1,3-dionato)titanij(IV) ($[\text{Ti}(\text{bzac})_2(\text{OEt})_2]$) prikazani na slici 27. pokazali su značajno antitumorsko djelovanje. S namjerom poboljšanja topljivosti u fiziološkim uvjetima u odnosu na dikloro titanocene pripremljeni su ionski kompleksni spojevi titanija(IV) opće formule $[\text{Cp}_2\text{TiXL}]^+\text{Y}^-$ ili $[\text{Cp}_2\text{TiL}_2]^{2+}[\text{Y}^-]_2$, gdje je X označava anionski ligand, a L neutralni ligand. Neki od ionskih spojeva su $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{bipy})][\text{CF}_3\text{SO}_3]_2$, $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{phen})][\text{CF}_3\text{SO}_3]_2$, $\{\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{o-S}(\text{NHCH}_3)\text{C}_6\text{H}_4]^+\text{I}^-$ i $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{Cl})\text{NCCH}_3]^+[\text{FeCl}_4]^-$.²³

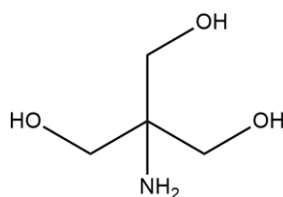


Slika 27. Struktura diklorobis-(1-fenilbutan-1,3-dionato)titanija(IV) (lijevo) i dietoksibis-(1-fenilbutan-1,3-dionato)titanija(IV) (desno)

2.15. Spojevi kositra

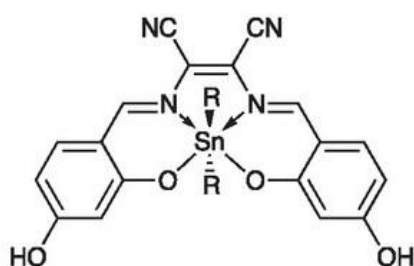
Kemoterapeutski učinak organokositrovih spojeva temelji se na snažnoj interakciji s molekulom DNA i izazivanjem apoptoze. Najviše pažnje posvećeno je sintezi spojeva s multidentatnim ligandima koji uglavnom uključuju vezanje liganda na metalni ion preko fenolnog kisika, iminskog dušika, oksimskog kisika ili oksimskog dušika. Odabirom ovakvih liganada postiže se poboljšanje značajki biološkog ponašanja organometalnih spojeva kositra, kao i topljivost i bioraspoloživost.²⁴

Sintetizirani su diorganokositar(IV) dikloridi sa Schiffovim bazama izvedenim iz tris-(hidroksimetil) aminometana (slika 28.) i njihovo djelovanje ispitano je na 3 vrste tumorskih stanica: HT29 (stanice humanog karcinoma debelog crijeva), SKOV-3 (stanice humanog karcinoma jajnika) i MCF-7 (stanice karcinoma dojke ovisne o hormonima). Većina organokositrovih(IV) spojeva pokazala je zadovoljavajuće antitumorsko djelovanje, ali kao i većina kemoterapeutskih lijekova nisu pokazali selektivnost prema tumorskim stanicama zbog čega je njihovo djelovanje popraćeno raznim nuspojavama.²⁴



Slika 28. Struktura tris-(hidroksimetil) aminometana

Sintetizirana su dva kompleksna spoja kositra(IV): *N,N'*-(1,2-dicijano-1,2-vinilen)bis-(4-hidroksisalicilidenaminato)di(*p*-klorobenzil) kositar(IV) (A) i *N,N'*-(1,2-dicijano-1,2-vinilen)bis-(4-hidroksisalicilidenaminato)di(*p*-fluorobenzil) kositar(IV) (B) (slika 29.). Djelovanje ova dva spoja kao i samih liganada promatrano je na stanicama karcinoma dojke (MCF-7), pluća (A549) i prostate (PC-3) te uspoređeno s djelovanjem cisplatina. Spoj A pokazao se najdjelotvornijim na stanicama raka dojke, a spoj B na stanicama raka prostate dok su se oba spoja pokazala djelotvornijim od cisplatina. Spojevi nisu pokazali značajan učinak na stanice karcinoma pluća.²⁴

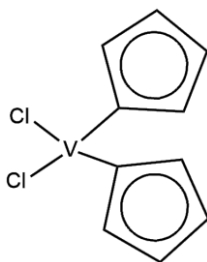


Slika 29. Shematski prikaz kompleksnog spoja kositra (IV); (R = *p*-fluorobenzil ili *p*-klorobenzil)

2.16. Spojevi vanadija

Najčešća oksidacijska stanja vanadija su V(III), V(IV) i V(V). U fiziološkim uvjetima vanadij se nalazi u oksidacijskom stanju(V) kao vanadatni ion (VO_4^{3-}). Oksidacijsko stanje vanadija u spojevima određuje njegova biološka svojstva.²⁵ Primijećeno je da se vanadij akumulira u puno većim koncentracijama u tumorskom tkivu u odnosu na zdravo tkivo.

Istovremena primjena vanadata(IV) i vodikovog peroksida poboljšala je biološki učinak vanadija, najvjerojatnije zbog nastanka peroksovanadata. Peroksovanadatni kompleksi pokazuju značajno poboljšanu inhibiciju proteina fosfotirozina od natrijevog ortovanadata u uvjetima *in vitro*. Organometalni spojevi vanadija(IV) koji sadržavaju izravne ugljik-metal veze s organskim ligandima pokazali su značajnu antitumorsku aktivnost u uvjetima *in vitro* i *in vivo*. Jedan od najperspektivnijih spojeva koji sprječava sintezu molekula DNA i RNA stanica ljudskog karcinoma debelog crijeva je vanadocen diklorid, $[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{VCl}_2]$ prikazan na slici 30.^{14,25}



Slika 30. Struktura vanadocen diklorida, $[(C_5H_5)_2VCl_2]$

Zaključak

Rak je jedan od glavnih uzroka smrti u današnjem vremenu zbog čega su metode liječenja raka jedan od glavnih interesa istraživanja. Metali kao esencijalne komponente organizma imaju važnu ulogu u razvoju novih antitumorskih lijekova. Kompleksnost organizma kao i nepredvidljivost ponašanja tumorskih stanica te mogućnost brze promjene i razvitka otpornosti na lijekove veliki su izazov za pronalazak učinkovitih lijekova. Većina spojeva metala koja pokazuje dobru antitumorsku aktivnost u uvjetima *in vitro* dobar su temelj za daljnja istraživanja, ali za njihovo odobravanje u kliničkoj upotrebi potrebna su duga i iscrpna istraživanja u uvjetima *in vivo*. Najveći izazov kod razvoja antitumorskih lijekova predstavlja njihova neselektivnost, odnosno štetnost za zdrave stanice što je najveći nedostatak ovih spojeva. Svaki lijek uzrokuje nuspojave, a glavni cilj je pronalazak što efikasnijih metoda liječenja koje uzrokuju minimalan broj štetnih učinaka na zdrave stanice.

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. R. Kiralj, M. Pongrac, Z. Puharić, M. Žulec, Đ. Grabovac, Primjena citostatika-učinkovitost i štetnost, Hrvatski časopis za javno zdravstvo, 2017; 13(50): 96-102
2. Ž. Jurčić, Intraperitonealna hipertermalna kemoterapija s cisplatinom i kvercetinom u obradi Ehrlichovog ascitesnog tumora, Diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2010.
3. M. P. M. Marques, "Platinum and Palladium Polyamine Complexes as Anticancer Agents: The Structural Factor", *International Scholarly Research Notices*, vol. 2013
4. Radić, M., Belac-Lovasić, I., Redžović, A., Pavlović, S. i Dobrila-Dintinjana, R. (2015). Nuspojave sistemskog liječenja karcinoma. *Medicina Fluminensis*, 51 (3), 332-339.
5. Frezza, F. et al., Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy, *Curr Pharm Des.* 2010 June ; 16(16): 1813-1825.
6. K. Drale Mjos, C. Orvig, Metallo drugs in medicinal inorganic chemistry, *Chem. Rev.* 2014, 114, 8, 4540–4563
7. J.M.Berg, J.L.Tymoczko, L.Stryer, Biokemija, Školska knjiga, Zagreb, 2013., str. 1002-1022.
8. Trudu, F. et al., Coordination compounds in cancer: Past, present and perspectives., *J. Appl. Biomed.* (2015)
9. B. K. Keppler, M. R. Berger, M. E. Heim, New tumor-inhibiting metal complexes, *Cancer Treat Rev* (1990) **17**, 261-277.
10. S. J. Lippard, Chapter 9 Metals in medicine, Bioinorganic chemistry, University Science Books, 2013
11. Ndagi U, Mhlongo N, Soliman ME. Metal complexes in cancer therapy - an update from drug design perspective. *Drug Des Devel Ther.* 2017 Mar 3;11:599-616.
12. M. Pernar, Antitumorski potencijal organometalnih kompleksa rutenija, Diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2018.
13. Heffeter, P., et al., The ruthenium compound KP1339 potentiates the anticancer activity of sorafenib in vitro and in vivo, *Eur J Cancer* (2013) **49**, 3366-3375.
14. B. Desoize, Metals and metal compounds in cancer treatment, *Anticancer res* 24: 1529-1544 (2004)

15. A. S. Abu-Surrah et al., Palladium-based chemotherapeutic agents: Routes toward complexes with good antitumor activity, *Cancer Therapy* 6, 1-10, 2008
16. Warad et al., Metal ions as antitumor complexes-Review, *J. Mater. Environ. Sci.* 4 (4) (2013) 542-557
17. Z. Liu, P. J. Sadler, Organoiridium Complexes: Anticancer Agents and Catalysts, *Acc. Chem. Res.* 2014, 47, 4, 1174–1185
18. P. Zhang, P. J. Sadler, Redox-active metal complexes for anticancer therapy, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2017, 1541-1548.
19. M. Hanif, M. V. Babak, C. G. Hartinger, Development of anticancer agents: wizardry with osmium, *Drug. Discov. Today* 2014, 19, 10
20. Johnstone TC, Suntharalignam K, Lippard SJ. 2015 Third row transition metals for the treatment of cancer, *Phil. Trans. R. Soc. A* 373: 20140185
21. C. Marzano et al., Copper complexes as anticancer agents, *Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2009, 9, 185-211.
22. Y. Ellahioui, S. Prashar, S. Gómez-Ruiz, Anticancer Applications and Recent Investigations of Metallodrugs Based on Gallium, Tin and Titanium, *Inorganics* 2017, 5(1), 4
23. E. Meléndez, Titanium complexes in cancer treatment, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 42 (2002) 309–315
24. N.A.M. Amin et al.: Synthesis, structural characterization, cytotoxicity and encapsulation studies of N,N'-(1,2-dicyano-1,2-vinylene)-bis(4-hydroxysalicylideneaminato)di(p-chlorobenzyl)tin as potential anticancer drug, *Main Group Met. Chem.* 2019; 42: 94–101
25. A. M. Evangelou, Vanadium in cancer treatment, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 42 (2002) 249–265