

Cisplatin: prvi antitumorski lijek s prijelaznim metalom

Mesić, Mia

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:217:738820>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-03**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Mia Mesić

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Cisplatin: prvi antitumorski lijek s prijelaznim metalom

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za opću i anorgansku kemiju

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivica Đilović

Neposredni voditelj rada: Kristina Smokrović, mag. chem.

Zagreb, 2020.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

20. srpnja 2020.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

25. rujna 2020.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivica Đilović

Potpis:

Sadržaj

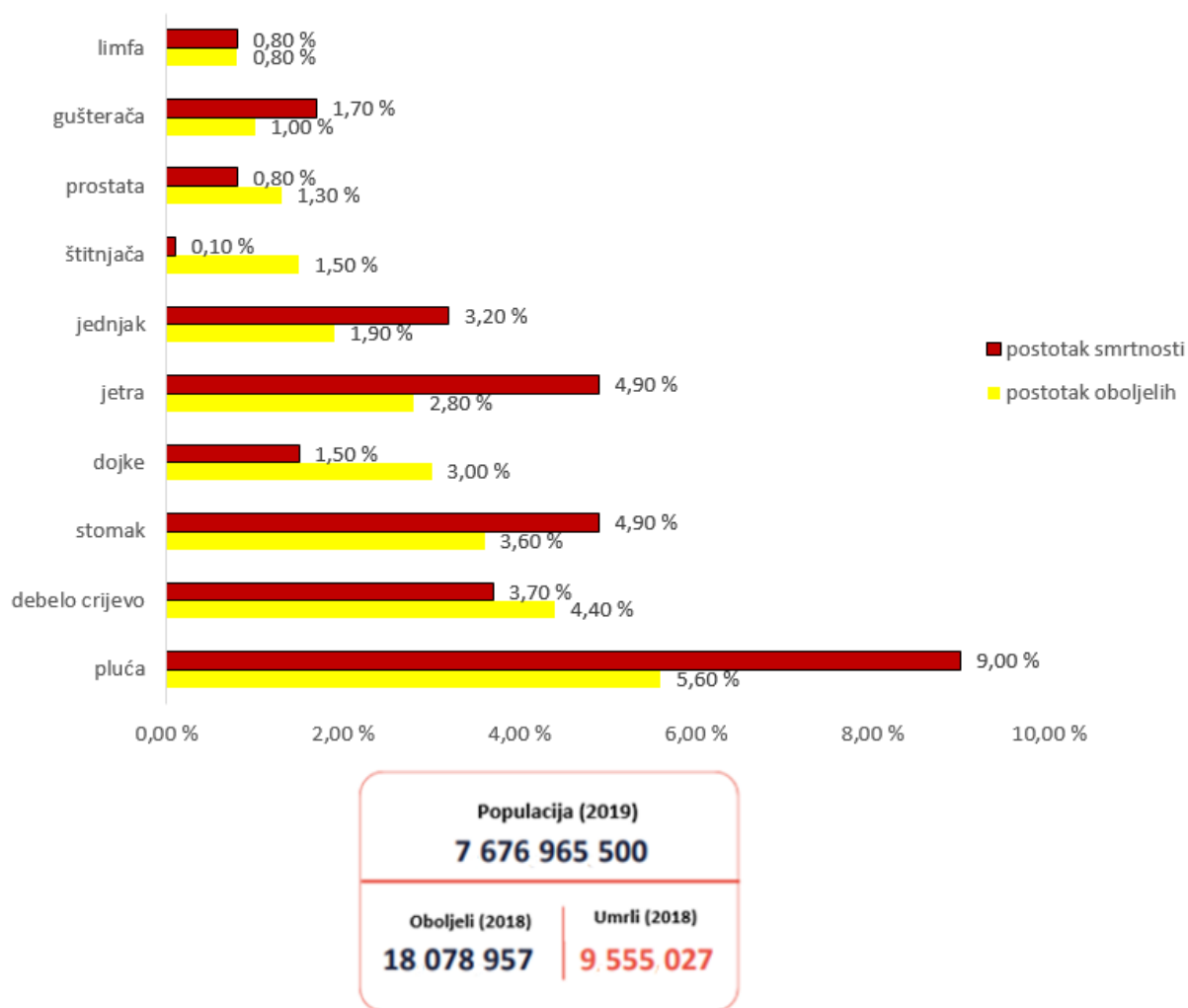
§ SAŽETAK.....	V
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	5
2.1. Povijest cisplatina.....	5
2.1.1. Otkriće antitumorske aktivnosti	5
2.1.2. Sinteza cisplatina	5
2.2. Djelovanje cisplatina.....	8
2.2.1. Mehanizam djelovanja	8
2.2.2. Vezanje za molekulu DNA.....	10
2.2.3. Adukti cisplatina i molekule DNA.....	11
2.3. Problemi.....	12
2.3.1. Rezistencija	12
2.3.2. Nuspojave.....	13
2.4. Analози.....	14
2.5. Kakva je budućnost lijekova koji imaju kation platine u strukturi?	16
2.5.1. Trans-Pt(II) kompleksi	16
2.5.2. Pt(IV) prolijekovi	18
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XXI
§ 4. POPIS KRATICA.....	XXII

§ Sažetak

Rak je bolest 21. stoljeća. Cisplatin je citostatik koji se koristi u liječenju raka poput raka testisa, jajnika, glave, vrata, mjehura, debelog crijeva i pluća. Svoju antitumorsku aktivnost pokazuje djelujući raznim mehanizmima u stanici, od kojih je najpoznatiji onaj u kojem dolazi do uništavanja molekula DNA. Cisplatin se veže na nukleotidne baze čime uzrokuje apoptozu stanica. Rezistencija i razne nuspojave poput nefrotoksičnosti, hepatotoksičnosti i mučnina su veliki problem i poprilično utječu na njegovu primjenu i efektivnost. Kako bi se ti problemi uklonili, cisplatin se često koristi u kombinaciji s drugim lijekovima. Sintetizirano je mnogo analoga od kojih su samo karboplatin i oksaliplatin odobreni za uporabu. Puno pažnje se posvećuje dizajnu novih lijekova čijim bi molekulama bili platinini(IV) ioni. Takvi prolijekovi predstavljali bi budućnost antitumorskih lijekova.

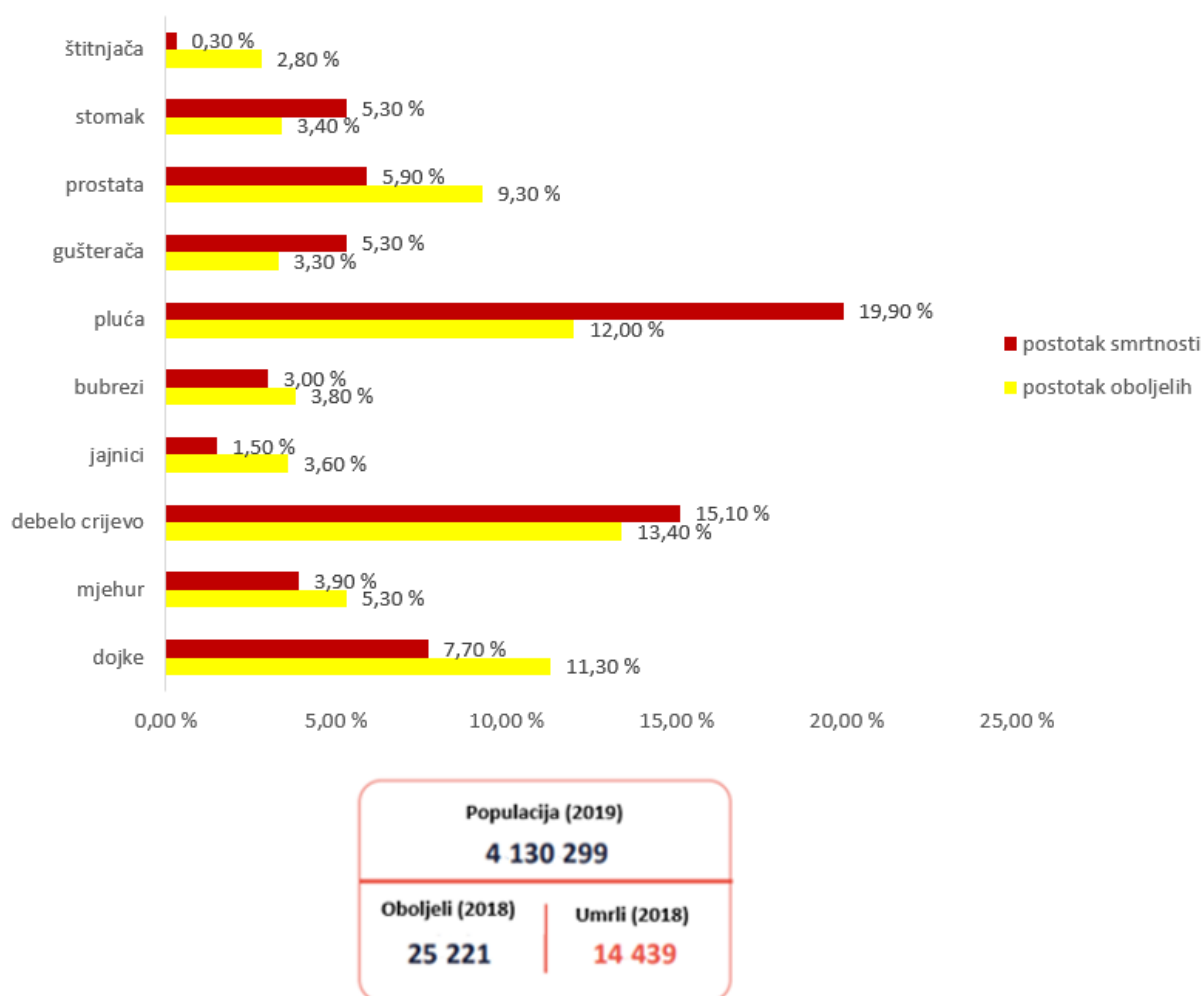
§ 1. UVOD

Rak je postao jedan od glavnih svjetskih bolesti u 21. stoljeću. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2018. broj oboljelih u svijetu od raka je iznosio 18 078 975, a broj umrlih 9 555 027 čineći ga drugim po stopi smrtnosti (slika 1).¹ U Republici Hrvatskoj 2018. bilo je 25 221 oboljelih od raka, a najviše od raka debelog crijeva (slika 2).¹



Slika 1. Dijagram s brojem oboljelih i umrlih od raka u svijetu.

Podaci su preuzeti i doradjeni iz ref. 1.



Slika 2. Dijagram s brojem oboljelih i umrlih od raka u Republici Hrvatskoj.

Podaci su preuzeti i doradjeni iz ref. 1.

Rak je teška bolest, a uzrokovana je abnormalnim rastom stanica u tijelu. Utvrđeno je da se javlja kada stanice i njeni mehanizmi prestanu normalno funkcionirati pa umjesto odumiranja se počinju nekontrolirano umnažati stvarajući sve veći broj nakupina stanica koje se nazivaju tumor. Rak se uklanja raznim metodama poput operacije, kemoterapije, radijacije ili nekim novim metodama kao što su imunoterapija,² hormonska terapija,³ genska terapija⁴ itd. Način odabira terapije najviše ovisi o vrsti raka i fazi u kojoj se pacijent nalazi. Kemoterapija je oblik liječenja u kojem se neprekidno uzimaju lijekovi koji uništavaju i kontroliraju rast zloćudnih stanica. Lijekovi se mogu davati oralno, injekcijom kroz kožu ili vene te putem specijalnog katetera ugrađenog u vene.⁶ Sama kemoterapija (liječenje citostaticima) može se primijeniti kaomonoterapija (jedan lijek) ili češće kao

polikemoterapija (kombinacija više lijekova).⁷ Često je primijenjena uz imunoterapiju ili zračenje.

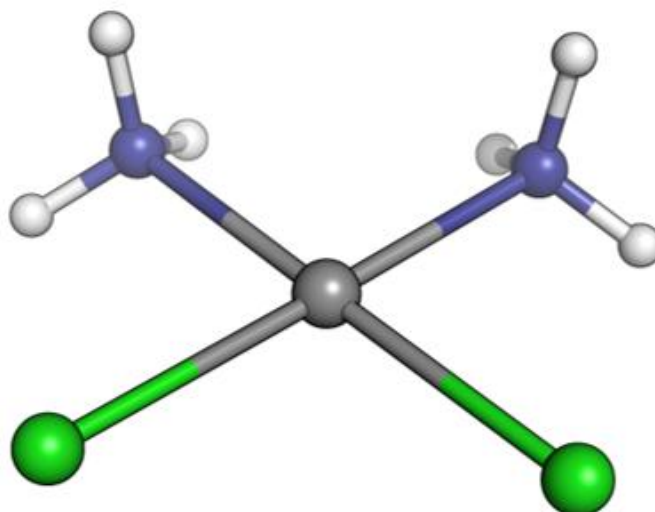
Cisplatin (slika 3) je citostatik koji se koristi kao lijek u kemoterapiji i bio je prvi antitumorski lijek s metalnim ionom u molekuli. Citostatici su lijekovi koji oštećuju bolesne i zdrave stanice. Ovisno o metabolizmu dijelimo ih u tri skupine:

- alkilirajuća sredstva (cisplatin i ostali spojevi platine, ciklofosfamid, ifosfamid...),
- antimetaboliti (5-fluorouracil, metotreksat, citarabin),
- prirodni spojevi (antraciklini, bleomicin, etopozid, vinkristin, vinblastin, taksani, irinotekan).⁷

Prema anorganskoj nomenklaturi cisplatin se naziva *cis*-diammindikloroplatina(II). Molekula cisplatina je kvadratno-planarne prostorne građe. Pri sobnoj temperaturi je krutina žute boje koja je dobro topljiva u vodi, *N,N*-dimetilformamidu i dimetilpiridinu. *Cis*-kompleks je stabilan pri atmosferskom tlaku i sobnoj temperaturi, ali s vremenom može prijeći u svoj *trans*-izomer. Molekulacis-diammindikloroplatina(II) nastaje zamjenom dva kloridna liganda u tetrakloroplatinatu(II) molekulama amonijaka, a *trans*-diammindikloroplatina(II) zamjenom dvije molekule amonijaka u tetramminplatinom(II) kationu kloridnim ionima.

Platinu svrstavamo u prijelazne metale, točnije uzgrupu metala poput osmija, rutenija, rodija, iridija i paladija. Uobičajena oksidacijska stanja za platinu su +II i +IV. U oksidacijskom stanju +II radi vrlo inertne kvadratno-planarne komplekse koji su karakteristični za ione konfiguracije d^8 . Zbog inertnosti moguće je izolirati *cis*- i *trans*-izomere.

Spoj *cis*-diammindikloroplatina(II) je pripremljen 1845., a njegova antitumorska svojstva uočena su 1965. Koristi se za liječenje raka testisa, jajnika, pluća, vrata i glave. Njegova glavna meta je molekula DNA, a vezanjem prekida replikaciju i uzrokuje programiranu smrt stanice - apoptozu. Međutim, cisplatin nije savršen lijek jer kao i svaki drugi uzrokuje niz nuspojava poput nefrotoksičnosti, ototoksičnost, hepatotoksičnost i rezistenciju.⁵ Zbog raznih problema koje uzrokuje, znanstvenici pokušavaju napraviti analoge koji će imati ista ili slična djelovanja kao i cisplatin, ali s blažim nuspojavama. Za sada su samo karboplatin i oksaliplatin odobreni od Svjetske zdravstvene organizacije (WHO). Sve više pozornosti posvećuje se i lijekovima koji bi u svojoj strukturi imali Pt(IV) umjesto Pt(II) iona.



Slika 3. Struktura molekule *cis*-diammindikloroplatine(II). Atomi dušika su prikazani plavim, atomi vodika bijelim, atomi klora zelenim i atomi platine sivim kuglicama.

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

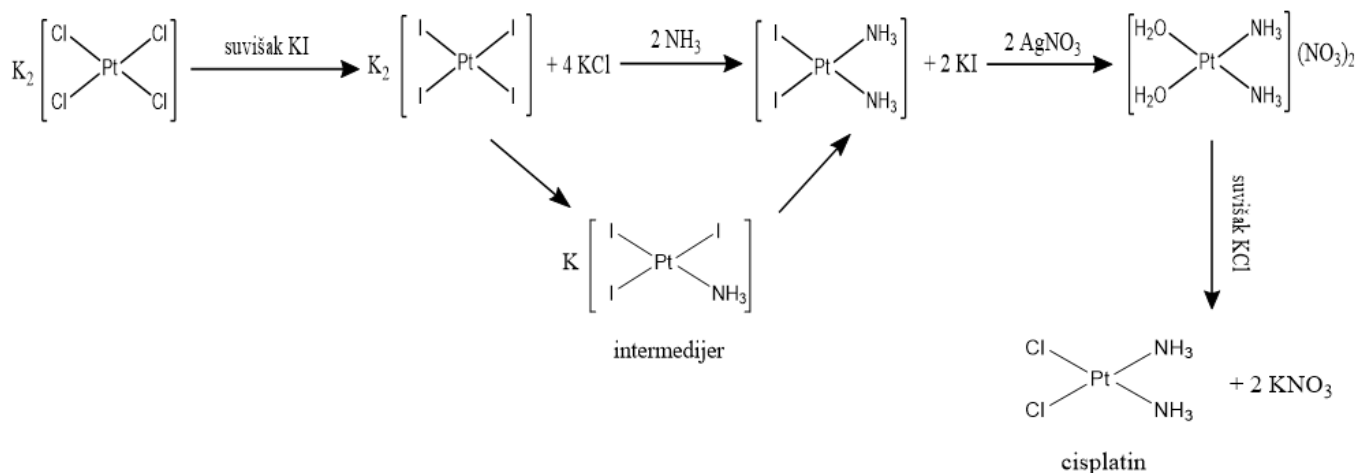
2.1. Povijest cisplatina

2.1.1. Otkriće antitumorske aktivnosti

Cisplatin prvi je pripremio Michele Peyrone 1845. i nazvao ga Peyroneova sol,⁸ a Alfred Werner je 1893. potvrdio strukturu. Stotinjak godina kasnije, biofizičar Barnett Rosenberg otkriva moć cisplatina i njegovu sposobnost inhibicije dijeljenja stanice. Rosenberg je proučavao utjecaje električnog polja na rast bakterije *Escherichia coli* i pri tome je koristio platinske elektrode i amonijačni pufer. Primijetio je da primjenom električnog polja *E. coli* postane 300 puta veća od svoje normalne veličine. U odsustvu polja, bakterija se ponovno dijelila. Iako se smatralo da je električno polje glavni uzrok inhibicije dijeljenja stanice, kasnije se dokazalo da je zaslužan platinin spoj koji se oslobodio s elektrode. Rosenberg je 1969. dokazao da cisplatin uništava sarkom i leukemiju u miševima. Nakon različitih pokusa i dokaza uništavanja raznih oblika tumora u životinjama, pokrenuta su klinička istraživanja. Agencija za hranu i lijekove SAD-a (FDA) je 1978. odobrila cisplatin za liječenje raka testisa i jajnika.⁵

2.1.2. Sinteza cisplatina

Jedan od najčešće korištenih metoda sinteze cisplatina je Dharova metoda (slika 4). Sintezapočinje s kalijevim tetrakloroplatinatom(II), $K_2[PtCl_4]$ kojem se dodaju četiri ekvivalenta kalijevog jodida i nastaje kalijev tetrajodoplatinat(II), $K_2[PtI_4]$. Prvi korak je jako važan za dobivanje čistog cisplatina. Tretiranjem nastalog kompleksa s otopinom amonijaka nastaje žuti *cis*-diammindijodoplatina(II), $PtI_2(NH_3)_2$. Kako bi se uklonili jodidi iz spoja treba dodati dva ekvivalenta otopine srebrovog nitrata pri čemu taloži netopljivi blijedožuti srebrov jodid. Srebrov jodid se ukloni filtriranjem, a u otopinu se zatim dodaje kalijev klorid KCl i nastaje žuti cisplatin. Produkt se može prekrystalizirati iz vruće vode ili klorovodične kiseline. Ova sintetska metoda je dosta popularna i daje čist produkt i dobro iskorištenje. Jedina mana je korištenje otopine srebrovog nitrata koja može davati neželjene produkte.

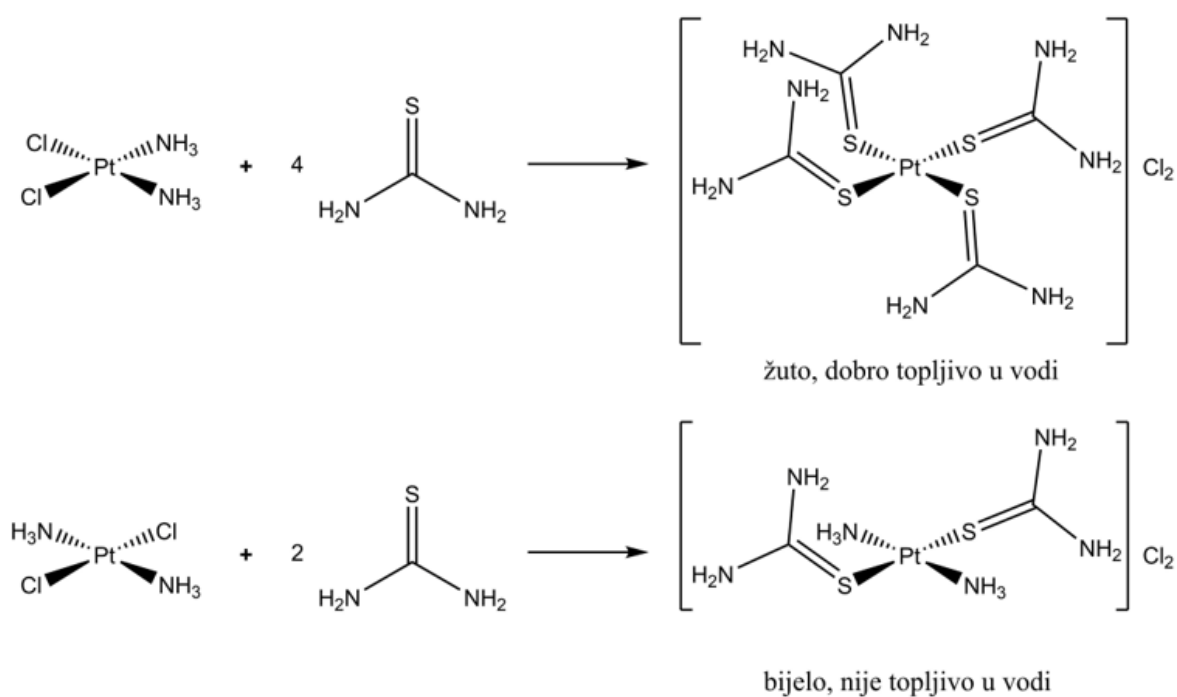


Slika 4. Dharova metoda sinteze cisplatina.

Još jedna metoda dobivanja cisplatina je iz kalijevog tetrakloroplatinata(II), amonijevog acetata i kalijevog klorida koji se otope u vodi i uz miješanje kuhaju dva sata uz povratno hladilo. Vidljiva je promjena boje iz crvenosmeđe u narančastosmeđu koja zatim prelazi u žutozelenu. Moguće je uočiti male količine platine i Magnove zelene soli $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4][\text{PtCl}_4]$. Zatim se filtrira preko Büchnerovog lijevka i žuti filtrat zagrije na oko 80°C . Zatim se ohladi u smjesi leda i vode, a potom u frižideru otprilike dva sata. Nastaje žuti talog koji se izdvoji filtracijom, ispere s malo hladne vode i prekrizalizira iz klorovodične kiseline. Nastali cisplatin je žuta, kristalična krutina (slika 5).

Slika 5. Izgled krutog cisplatina.⁸

Obje metode daju puno bolja iskorištenja nego kada se u $K_2[PtCl_4]$ samo doda amonijak. Moguće je i sintetizirati transplatin, ali on za razliku od svog izomera ne pokazuje antitumorska svojstva. Kako bi se provjerilo nalazi li se i transplatin u produktu koristi se Kurnakov test.⁹ Provodi se dodatkom tiouree u vodenu otopinu. Ako je prisutan cisplatin nastane žuti talog koji je dobro topljiv u vodi, a ako je prisutan transplatin nastane bijeli, slabo topljivi talog (slika 6). Kurnakov test je spregnut s tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (HPLC) pomoću koje se vrši odjeljivanje izomera. Zamjenom kloridnih iona u strukturi cisplatina, dobivaju se novi antitumorski lijekovi koji su trenutno u procesu kliničkog istraživanja.



Slika 6. Reakcije iz Kurnakovog testa.

2.2. Djelovanje cisplatina

2.2.1. Mehanizam djelovanja

Pacijenti primaju cisplatin intravenozno koji onda putuje krvotokom. Zbog velike koncentracije klorida, oko 100 mmol dm^{-3} , cisplatin ostaje nepromijenjen.⁵ Međutim, u krvotoku se nalaze proteini poput albumina i drugih koji u svom sastavu imaju puno cisteinapa se mogu jako čvrsto vezati za lijek i deaktivirati ga. Očuvani dio se prenosi pasivnom difuzijom do tumora. Iako cisplatin uzrokuje degradaciju transportera bakra CTR1, uočeno je da on ima jako važnu ulogu u njegovom transportu kroz krvotok. Stanice koje imaju veće koncentracije CTR1 proteina mogu imati veću akumulaciju cisplatina, a time i veću osjetljivost.¹⁰

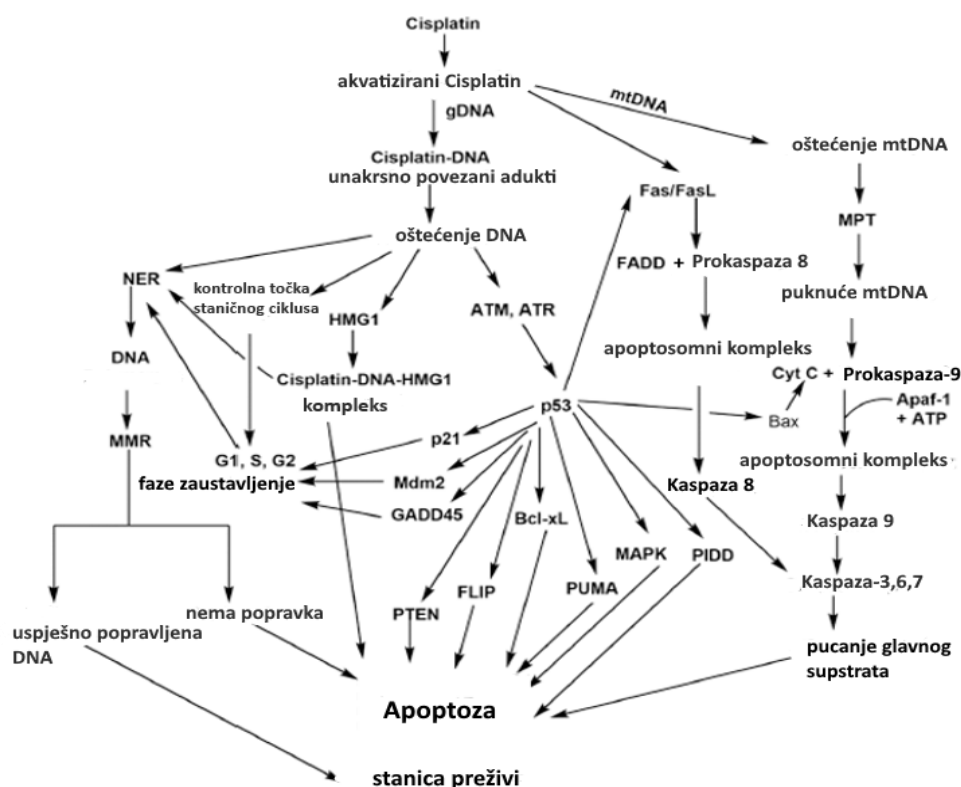
Kada uđe u stanicu, aktivira se zamjenom kloridnih iona molekulama vode (slika 7). Ovaj proces se događa zbog vrlo niske koncentracije kloridnih iona u citoplazmi. Kloridni ioni su vrlo jaki elektrofilni i mogu reagirati s mnogim nukleofilima poput sulfhidrilnih skupina proteina ili atoma dušika iz nukleinskih kiselina. Molekula vode je puno bolja izlazna skupina od kloridnih iona. Može nastati produkt koji ima zamijenjen jedan ili oba kloridna iona molekulama vode. Produkt koji sadrži dvije molekule vode je nestabilniji. Jedan od bitnih mehanizama djelovanja cisplatina je stvaranje reaktivnih kisikovih vrsta (ROS) poput peroksida i raznih superoksida. Taj mehanizam poznat je pod nazivom oksidacijski stres. Uz metiliranje i hidrolizu, ROS se smatraju glavnim uzročnicima štete na molekuli DNA. Glavna meta oksidacijskog stresa je mitohondrij koji je neophodan u raznim metaboličkim putevima. ROS s Bax proteinom i kalcijevim ionima uzrokuju oštećenja mitohondrijske DNA što nakraju uzrokuje puknuće mitohondrija. To puknuće oslobađa citokrom c i prokaspazu-9 koje se onda vežu za Apaf-1 i ATP formirajući apoptosomni kompleks. Taj kompleks aktivira kaspazu-9 koja onda aktivira kaspazu-3,6,7 što nakraju uzrokuje apoptozu.¹¹

Genomska DNA (gDNA) je jedna od glavnih meta cisplatina iako se samo 1% cisplatina veže na nju. HMG proteini (engl. *high mobility group*) lako prepoznaju 1,2-cisplatin-DNA adukte pa svojim vezanjem štite od popravka. Nakon stvaranja adukta cisplatin-DNA-HMG1 postoje tri mogućnosti.

1. U prvom slučaju može doći do popravka izrezivanjem nukleotida (NER, od engl. *nucleotide excision repair*) i stanica preživi. NER je jedan od mehanizama popravka greške DNA i uzrokuje lezije tako da napravi male rezove na lancima

DNA koje onda zakrpaju polimeraza i ligaza. Ima čak sedamnaest proteina koji prepoznaju unakrsno povezane platina-DNA adukte. Taj mehanizam je vrlo bitan kad su u pitanju veća oštećenja nasljednog materijala, ako popravak ne uspije dolazi do smrti stanice.

2. Drugi mogući slučaj je obrana od popravka (engl. *repair shielding model*) u kojem HMG protein štiti kompleks od enzima za popravak DNA.
3. Treći slučaj je „model otmice“ (engl. *hijacking model*) gdje HMG modulira stanične cikluse i izaziva apoptozu. Zaustavljanjem G1, S i G2 faze pomoću cisplatina je također još jedan od načina izazivanja programirane smrti stanice aktivacijom kontrolnih (eng. *checkpoint*) kinaza (Chk1 i Chk2) koje su odgovorne za zaustavljanje G i S faze.¹² Na taj način moguće je uništiti stanice raka jer ulaze u novi stanični ciklus s nepopravljenim DNA greškama što uzrokuje apoptozu.

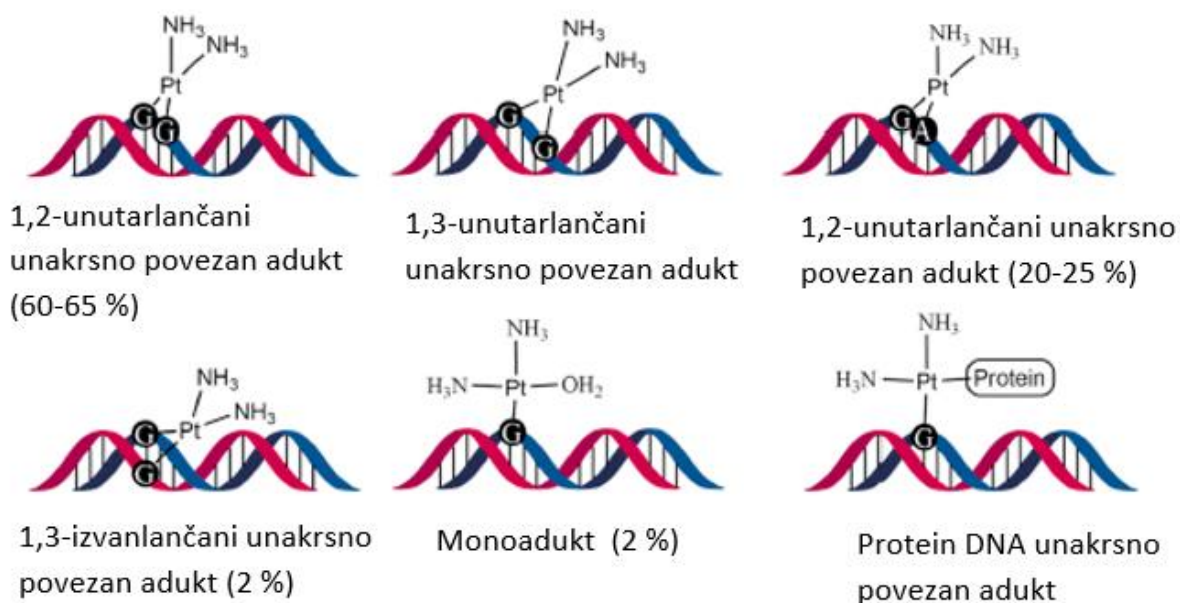


Slika 7. Mehanizmi djelovanja cisplatina na DNA

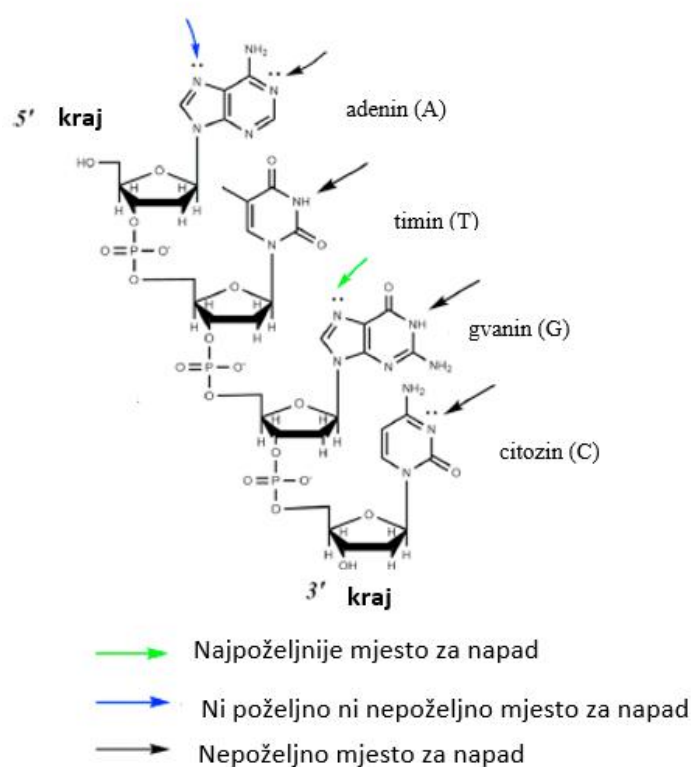
(slika je preuzeta i dorađena iz ref. 5).

2.2.2. Vežanje za molekulu DNA

Cisplatin pokazuje svoju antitumorsku aktivnost napadom na molekule DNA. Akvadiamminkloroplatina(II) koja je nastala u stanici lako napada baze DNA. Može se vezati na razne atome baze, a najbolje i najlošije pozicije prikazane su na slici 9. Pokazalo se da je N7 atom iz imidazolnog prstena gvanina najbolji za vežanje cisplatina.¹³ N7 atom adenina je također dobra meta, ali ne kao i N7 atom gvanina. Svi atomi citozina i timina su loša mjesta za vežanje lijeka. Vodikove veze između amina na platini(II) i okso-grupe na C6 atomu gvanina su važne u stabilizaciji platina-gvanin adukta i glavni su razlog zašto je taj adukt stabilniji od adukta platina-adenin. Na slici 8 prikazani su mogući adukti cisplatina i baza DNA. Nije još točno dokazano koji je od njih zaslužan za apoptozu stanice, ali vjeruje se da je 1,2-unutarlančani unakrsno povežani adukt najviše odgovoran za citotoksičnost nego bilo koji drugi. Enzimi za popravak pogreške najteže uklanjaju 1,2-unutarlančani unakrsno povežani adukt. Jedan od glavnih razloga, uz veliku reaktivnost, zašto transplatin nema antitumorsku aktivnost je nemogućnost stvaranja 1,2-adukta.



Slika 8. Prikaz mogućih adukata cisplatina i DNA (slika je preuzeta i dorađena iz ref. 5).



Slika 9. Prikaz baze molekule DNA i mogućih mjesta vezanja cisplatina (slika je preuzeta i doradena iz ref. 5).

2.2.3. Adukti cisplatina i molekule DNA

Kada se kloridni ioni zamijene molekulama vode nastaju pozitivno nabijene molekule koje mogu reagirati s molekulama RNA, DNA i proteinima.¹⁴ Točno objašnjenje mehanizama nastajanja adukata je neproučeno i nepoznato. Postoje tri vrste lezija: monoadukti, unutarlančani unakrsno povezani adukti i izvanlančani unakrsno povezani adukti. Monoadukt nastaje gubitkom jedne molekule vode, a većina njih prijeđe u unutarlančane ili izvanlančane adukte.

Uočeno je da cisplatin stvara brže i bolje adukte nego transplatin. Unakrsno povezani adukti važni su za citotoksičnost i inhibiciju polimerizacije molekule DNA. Unutarlančani adukti nastaju vezanjem s dvije baze jednog lanca DNA i to najčešće za O- ili N-atom gvanina. 1,2-unutarlančani unakrsno povezani adukt s dvije purinske baze (dva gvanina ili gvanin i adenin) je najzastupljeniji. Vezanje cisplatina za purinske baze je ireverzibilno. Smatra se da je 1,2-adukt zaslužan za antitumorsko svojstvo cisplatina što se također slaže s činjenicom da transplatin ne pokazuje antitumorsku aktivnost upravo zbog nemogućnosti stvaranja 1,2- već 1,3-adukta. Pokazuju dva važna svojstva, a to je da pomoću njih HMG

proteini prepoznaju vezu između cisplatina i molekule DNA i da ih je vrlo teško ukloniti pomoću enzima za popravak. 1,3-adukti ne nastaju u tolikoj količini kao i 1,2- i njihov postotak ovisi o vrsti stanice. Adukti mogu biti uklonjeni pomoću NER, MMR (eng. *mismatch repair*) i raznih protein kinaza.¹⁵

Stvaranjem unakrsno povezanih adukata dolazi do iskrivljenja molekule DNA.¹⁴ Tako 1,2-adukt odmotava lance DNA za 13° i savija za 32-35°. 1,3-lezije odmotavaju za 34°. Izvanlančane lezije savijaju dvostruku zavojnicu za 20-40° dok je odmotavaju za čak 80°.¹⁶

2.3. Problemi

2.3.1. Rezistencija

Kao ni jedan lijek do sada, cisplatin nije savršen. Njegova rezistencija predstavlja veliki problem i izazov u liječenju pacijenata, a najviše ovisi o vrsti raka. Tumori manje veličine poput raka testisa, jajnika, glave su dosta osjetljivi na cisplatin dok su rak debelog crijeva i pluća u velikoj mjeri otporni na njegovo djelovanje. Postoji urođena i stečena otpornost. Urođena otpornost je vrsta rezistencije koja se javlja odmah prilikom početka terapije, a stečena se javlja s vremenom odnosno tijekom uzimanja terapije. Stečena rezistencija se može smanjiti unosom drugih lijekova uz terapiju. Postoje četiri faze u kojima se javlja otpornost: dok putuje krvotokom, prilikom ulaska i izlaska iz stanične membrane, dok je prisutan u citoplazmi te nakon vezanja za DNA.

Već je prije naglašeno da se cisplatin uzima intravenozno i putuje kroz krvožilni sustav. U krvnoj plazmi se nalaze mnogi proteini koji se svojim tiolnim skupinama mogu vezati za cisplatin i tako ga deaktivirati. Čak 65-95 % cisplatina se veže s plazma proteinima samo nakon jednog dana od njegovog uzimanja.¹⁷ Vezanje na proteine u plazmi može se objasniti pomoću HSAB principa (engl. *Hard Soft Acid-Base principle*). Drugi razlog rezistencije je slab unos i povećan izlaz cisplatina što uzrokuje slabu akumulaciju na tumor. Za unos cisplatina u stanicu zaslužna je pasiva difuzija kroz membranu i transporter bakra CTR1. Prisutnost cisplatina uzrokuje smanjenje koncentracije CTR1 proteina, a time i unos samog lijeka. Membranski protein TMEM205 (eng. *transmembrane protein 205*) također je zaslužan za rezistenciju.¹⁸

U citoplazmi spontano dolazi do vezanja s glutationom i metalotioninom koje onda izbacuje GS-konjugirana pumpa. Nakon što je došlo do vezanje za molekulu DNA, mehanizam za popravak oštećenja DNA pokušava popraviti lezije koje su nastale. Stanice

koje imaju veliku ekspresiju NER mehanizma imaju vrlo slabu osjetljivost na cisplatin. Promjenom ekspresije onkogeno poput p53 može dovesti do rezistencije.

Također, ako dođe do poremećaja regulacije mRNA uzrokovane konzumacijom lijekovima, može doći do stvaranja otpornosti.

2.3.2. Nuspojave

Jedan od najvećih problema kemoterapije su nuspojave. Dio nuspojava može biti uzrokovan zbog uzimanja prevelike doze lijeka. Cisplatin uzrokuje nefrotoksičnost, ototoksičnost, hepatotoksičnost, mučnine, opadanje kose itd.

Oštećenje bubrega naziva se nefrotoksičnost. Bubrezi uklanjaju višak cisplatina, ali ako ga je previše on se nakuplja i uzrokuje zatajenje i oštećenje. Nefrotoksičnost je zastupljena kod 28-36% pacijenata. U slučaju predoziranja cisplatinom u roku od par dana javlja se akutna bubrežna insuficijencija – sindrom akutnog otkazivanja bubrežne funkcije i oligurija – smanjeno izlučivanje mokraćne. Te posljedice mogu ostati i do dvije godine. Terapija cisplatinom povećava koncentraciju uree u krvi, kreatinina, mokraćne kiseline u serumu te dovodi do neuravnoteženosti elektrolita. Prisilnom hidratacijom od 3 do 6 litara i uzimanje natrijevog tiosulfata koji se veže na slobodni Pt(II)-kompleks, inaktivira i izluči putem mokraćne smanjuje rizik od nefrotoksičnosti.

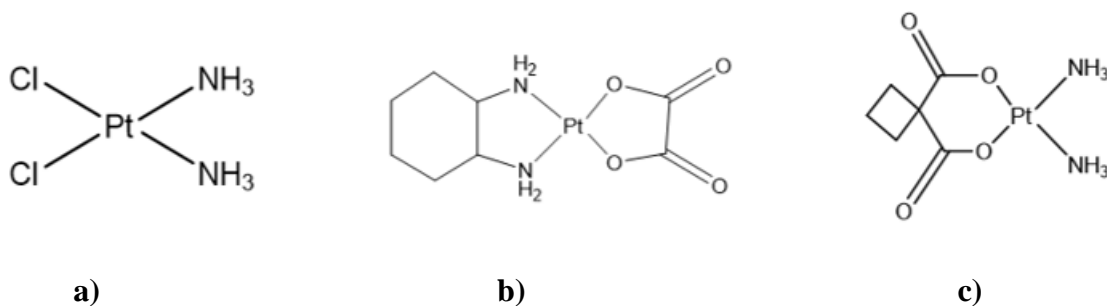
Ototoksičnost je još jedan od težih nuspojava, a radi se o funkcionalnom oštećenju i staničnoj degeneraciji unutrašnjeg uha. Javlja se u 10-90 % pacijenata, a najviše kod djece 22-76 %. Višak reaktivnih kisikovih vrsta koje stvara cisplatin uzrokuju gubitak sluha. Kako bi se ototoksičnost smanjila treba uzimati razne antioksidanse i protupalna sredstva.

Hepatotoksičnost predstavlja oštećenje jetre. Glavni uzrok je oksidacijski stres koji nastane povišenjem koncentracija transaminaza i bilirubina u krvi. Uzimanjem vitamina E i preparata na bazi selenija smanjuje se rizik od hepatotoksičnosti. Mučnina i povraćanje javljaju se kod svih pacijenata unutar par sati od primjene. Može trajati i do 24 sata, ako traje duže onda je pacijent primio jako velike količine lijeka i mogu trajati i do dva tjedna. Također se mogu pojaviti i probavne smetnje i okus metala u ustima. Mogu se javljati i problemi sa srcem, neurotoksičnost i neravnoteža elektrolita.

2.4. Analози

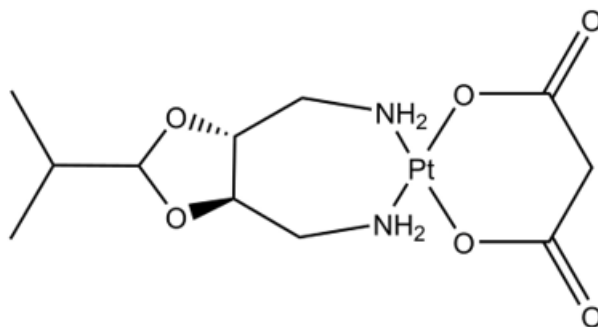
Zbog raznih nuspojava, toksičnosti i rezistencije, znanstvenici pokušavaju napraviti analoge koju su strukturno slični cisplatinu s ciljem uklanjanje određenih mana. Napravljeno je više od tisuću analoga, ali samo su karboplatin i oksaliplatin odobreni dok je veliki broj još uvijek u procesu kliničkog testiranja. Svi analози su strukturno slični, a imaju isti ili sličan mehanizam djelovanja na stanice tumora. Razlikuju se u pojavi ili izostanku određenih nuspojava, brzine reakcije unutar stanica te količini unosa. Cisplatin smatramo prvom generacijom antitumorskih lijekova na bazi platine jer je njegova antitumorska aktivnost prva otkrivena. U drugoj generaciji lijekova dobiveni su analози slični cisplatinu koji imaju drugu izlaznu skupinu ili su amino-skupine modificirane.⁵ Treća generacija antitumorskih lijekova na bazi platine imaju promijenjene i amino- i izlazne skupine tj. zadržan je samo platinin(II) kation. Karboplatin i nedaplatin primjer su druge generacije, a oksaliplatin, lobaplatin i heptaplatin treće generacije lijekova.

Karboplatin (slika 10c) je strukturno sličan cisplatinu. Pokazuje manje nuspojava i može se uzimati u većim dozama što daje bolje rezultate prilikom liječenja. Njegova niža citotoksičnost se očituje u prisutnosti ciklobutandikarboksilata koji je loša izlazna skupina i time usporava reakciju u tijelu. Koristi se za iste tipove tumora, a pacijenti ga primaju intravenozno. Oksaliplatin (slika 10b) je analog koji nema toliku otpornost kao i cisplatin. Najčešće se koristi za liječenje raka debelog crijeva. Ujedinjeno Kraljevstvo, Francuska i još neke europske zemlje su ga 1996. odobrile za korištenje u liječenju raka.¹⁹ U svojoj strukturi sadrži dikarboksilate umjesto kloridnih iona i 1,2-diaminocikloheksan umjesto molekule amonijaka. 1,2-diaminocikloheksan povećava lipofilnost što pomaže boljem prodoru lijeka u staničnu membranu. S molekulom DNA stvara drugačiji adukt koji uzrokuje gubitak rezistencije. Nedavno je potvrđeno da ima drugačiji mehanizam rada od cisplatina tako što ubija stanice inducirajući stres biogeneze ribosoma. Njegova glavna mana je neurotoksičnost i to što djeluje na samo neke vrste raka.



Slika 10. Struktura **a)** cisplatina **b)** oksaliplatina **c)** karboplatina

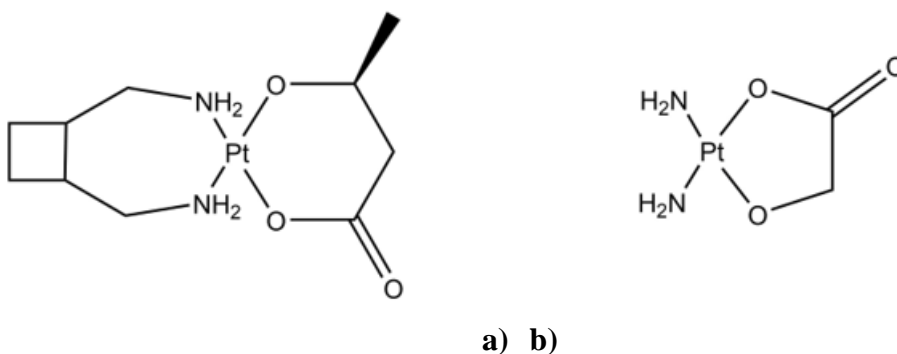
Heptaplatin (slika 11) je odobrila Južna Koreja 1999. za liječenje raka želuca. Ima vrlo dobru aktivnost i nižu toksičnost od cisplatina. Dobro je topljiv u vodi. Na njemu se još uvijek rade razna klinička ispitivanja.



Slika 11. Struktura heptaplatina.

Lobaplatin (slika 12a) je 2010. odobrila Kina za liječenje raka pluća i dojki.²⁰ U većini ostalih zemalja je u drugoj fazi testiranja. On ne pokazuje nuspojave poput nefrotoksičnosti, neurotoksičnosti te za sada nije uočena pojava rezistencije. Međutim, uzrokuje anemiju, leukopeniju te mučnine.

Nedaplatin (slika 12b) koji pokazuje manju nefrotoksičnost i povraćanje od ostalih analoga, dosta nalikuje karboplatinu. Odobren je u Japanu 1995.



Slika 12. Strukture a) lobaplatina b) nedaplatina

Ostali analozi nisu toliko značajni jer pokazuju slabu aktivnost ili još gore nuspojave od cisplatina.

2.5. Kakva je budućnost lijekova koji imaju kation platine u strukturi?

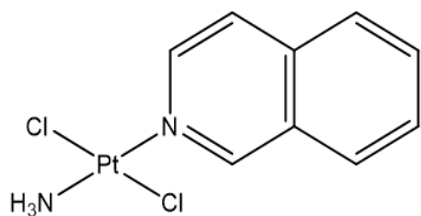
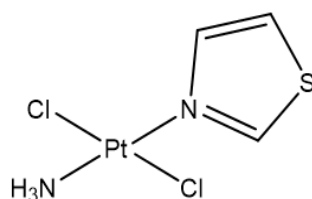
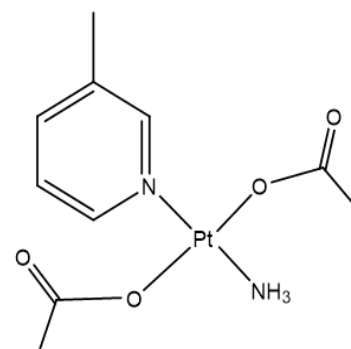
2.5.1. *Trans-Pt(II)* kompleksi

Iako se dulje vrijeme smatralo da samo *cis*-geometrija može imati antitumorska svojstva, zadnjih 30 godina su se *trans*-kompleksi pokazali kao vrlo važnim spojevima. Transplatin ima nižu tumorsku aktivnost od svog izomera jer se u stanici brzo deaktivira zbog proteina sa sulfhidrilnom skupinom. Nisu mogli stvarati 1,2-unakrsno ulančane adukte s DNA. Postoje tri važne skupine *trans*-kompleksa ovisno o vrsti liganada koje imaju (slika 13):

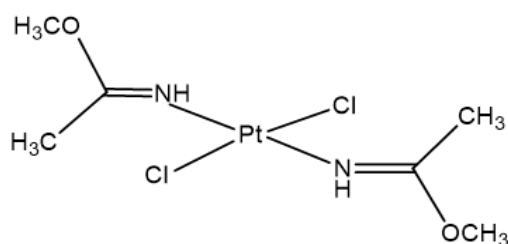
1. Heterociklički ligandi
2. Iminoeterski ligandi
3. S asimetričnim alifatskim amino ligandima

Trans-kompleksi djeluju drugačijim mehanizmom i ne budu prepoznati od HMG proteina i NER sustava za popravke greške. U odnosu na *cis*-komplekse su toksičniji, manje rezistentni i inhibiraju replikaciju i transkripciju DNA. Posljednja istraživanja ukazuju da se antitumorska aktivnost javlja prilikom izlaganja kompleksa UVA svjetlu pri čemu se aktiviraju kloridni ioni koji onda potiču stvaranje unakrsno povezanih adukata i DNA-protein komplekse. Oni induciraju apoptozu određenih stanica što je vrlo važno za budućnost i razvoj novih lijekova.

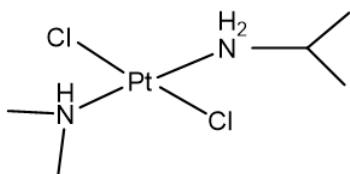
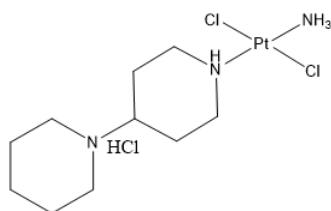
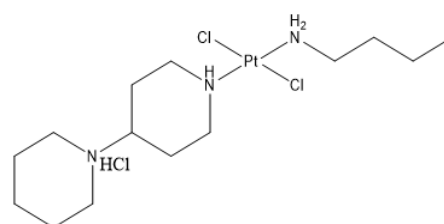
Trans-kompleksi s heterocikličkim ligandima

*trans*-[PtCl₂(NH₃)(quin)]*trans*-[PtCl₂(NH₃)(tz)]*trans*-[Pt(OAc)₂(NH₃)(3-pic)]

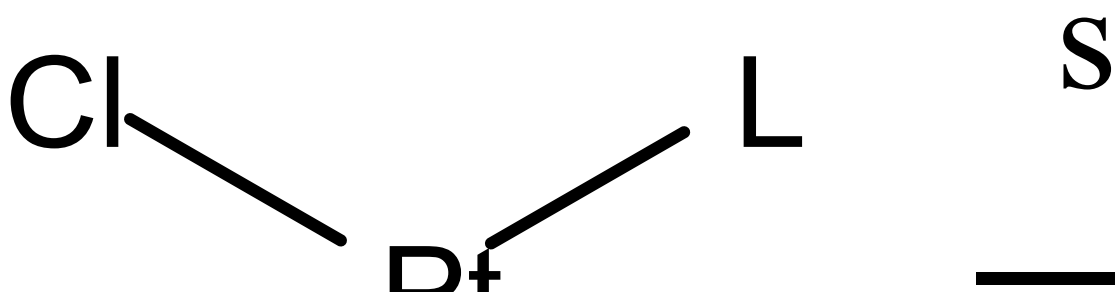
Trans-kompleksi s iminoeterima

*trans*-EE

Trans-kompleksi s aminoalifatima

*trans*-[PtCl₂(ipa)(dma)]*trans*-[PtCl₂(NH₃)(pip-pip)]*trans*-[PtCl₂(n-butilamin)(pip-pip)]Slika 13. *Trans*-kompleksi i podjele s obzirom na vrstu liganda.

Trans-komplekse je vrlo lako sintetizirati (slika 14). Dodavanjem nekog liganda u *cis*-kompleks nastaje asimetričan kompleks koji se onda prevodi u *trans*- dodatkom koncentrirane klorovodične kiseline ili termičkom razgradnjom. Različito usmjerenje liganada posljedica je *trans*-učinka koji objašnjava da se brže supstituira ligand u *trans*-položaju nego oni u *cis*-položaju.



Slika 14. Uobičajena metoda sinteze *trans*-kompleksa.

2.5.2. Pt(IV) prolijekovi

Zadnjih par godina sve je popularniji dizajn Pt(IV) prolijekova (eng. *prodrugs*) koji pokazuju antitumorsku aktivnost. Predstavljaju novo i atraktivno područje znanosti. Prolijekovi su inaktivni oblici lijekova koji nemaju farmakološko djelovanje, a u organizmu se prevodi u aktivni oblik biotransformacijom. Vrlo su stabilni jer ne reagiraju s plazma proteinima. Pt(IV) prolijekovi se aktiviraju redukcijom pri čemu nastaju Pt(II)-kompleksi čije su molekule kvadratno-planarne prostorne građe. Redukcija se najčešće provodi pomoću glutationa, askorbata i nekih proteina unutar stanice. Prilikom aktivacije, aksijalni ligandi napuštaju kompleks, a najčešće služe za brži unos lijeka u stanicu. Ligandi u aksijalnom položaju utječu na topljivost, lipofilnost i važni su u prepoznavanju stanica koje imaju tumor. Ekvatorijalni ligandi utječu na citotoksičnost.

Prednosti Pt(IV) u odnosu na Pt(II)-komplekse:

- Velika stabilnost pa se mogu uzimati oralno

- Nemaju puno nuspojava
- Aksijalni ligandi se mogu modificirati s ciljem poboljšanja farmakoloških svojstava

Također je važno naglasiti kako se dijele u par kategorija:

1. Aksijalni ligandi bez bioaktivnosti (npr. hidroksilni, kloridni, acetatni...),
2. Bioaktivni ligandi,
3. Fotoaktivirani ligandi.

Najvažniji prolijekovi su tetraplatin, iproplatin i satraplatin (slika 15) i pripadaju skupini koja nema bioaktivne ligande. Niti jedan od njih nije klinički odobren za liječenje. Tetraplatin je odbačen nakon prve kliničke faze testiranja jer je pokazivao veliku neurotoksičnost. Iproplatin pokazuje dobru topljivost i aktivnost prema raznim oblicima raka, ali zbog slabe reaktivnosti je u drugoj fazi testiranja odbačen. Satraplatin je prvi antitumorski oralni lijek, ali se nalazi u fazi testiranja.

Od onih s bioaktivnim ligandima (slika 16) treba spomenuti Pt(IV)-kompleks s dva fenilbutirata koji se pokazao kao sto puta efikasniji u liječenju tumora od cisplatina i Ethacraplatin koji svojom redukcijom proizvodi cisplatin i etakrinsku kiselinu koja inhibira glutathion S-transferazu (GST) i tako smanjuje rezistenciju.

Slika 15. Strukture Pt(IV) prolijekova bez bioaktivnih liganada.

Slika 16. Prolijekovi s bioaktivnim ligandima.

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. https://www.who.int/cancer/country-profiles/DGlobal_Cancer_Profile_2020.pdf(datum pristupa 24. svibnja 2020.)
2. H. Zhang, J. Chen, *J. Cancer* **9**(2018) 1773-1781.
3. E. J. Abraham, J. Staffurth, *Medicine* **39** (2011) 723-727.
4. F. Swadesh, K. Das, M. E. Menezes, S. Bhatia, X. Y. Wang, L. Emdad, D. Sarkar, P. B. Fisher, *J Cell Physiol.* **230** (2015) 259-271.
5. S. Gosh, *Bioorganic Chemistry* **88** (2018) 10295-10315.
6. <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/10158/Sto-je-kemoterapija.html>(datum pristupa 24. svibnja 2020.)
7. <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/27160/Kemoterapija-u-lijecenju-zlocudnih-bolesti.html> (datum pristupa 24. svibnja 2020.)
8. M. Peyrone, *Ann. Chem. Pharm.***51** (1844) 1-29.
9. <https://dgpeptides.en.made-in-china.com/product/QjemXnFJECcw/China-Anti-Cancer-Drug-99-Cisplatin-CAS-15663-27-1.html>(datum pristupa 24. svibnja 2020.)
10. S. Dasari, P.B. Tchounwou, *Eur. J. Pharmacol.* **5** (2014) 364-378.
11. J. C. Reed, *Nat. Rev. Drug Discovery***1** (2002) 111-121.
12. N. Pabla, S. Huang, Q.S. Mi, R. Daniel, Z. Dong, *J. Biol. Chem.* **283** (2008) 6572-6583.
13. A. M. Fichtinger-Schepmann, J. L. van der Veer, J. H. den Hartog, P.H. Lohman, J. Reedijk, *Biochemistry* **24** (1985) 707-713.
14. C. A. Rabik, M. E. Dolan, *Cancer Treat. Rev.* **33** (2007) 9-23.
15. J. M. Malinge, M. J. Giraud-Panis, *J. Inorg. Biochem.***77** (1999) 23-29.
16. M. A. Fuertes, C. Alonso, J. M. Perez, *Chem. Rev.* **103** (2003) 645-662.
17. A. I. Ivanov, J. Christodoulou, J. A. Parkinson, K. J. Barnham, A. Tucker, J. Woodrow, P. J. Sadler, *J. Biol. Chem.* **273** (1998) 14721-14730.
18. S. Dasari, P. B. Tchounwou, *Eur. J. Pharmacol***5** (2014) 364-378.
19. R. A. Alderden, M. D. Hall, T. W. Hambley, *J. Chem. Educ.***83** (2006) 728-734.
20. T. Boulikas, A. Pantos, E. Bellis, P. Christofis, *Cancer Ther.***5** (2007) 537-583.

§ 4. POPIS KRATICA

FDA Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (eng. Food and Drug Administration)

DNA Deoksiribonukleinska kiselina (eng. Deoxyribonucleic acid)

HPLC Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (eng. High Performance Liquid Chromatography)

ROSReaktivne kisikove vrste (eng. Reactive oxygen species)

WHOSvjetska zdravstvena organizacija (eng. World Health Organization)