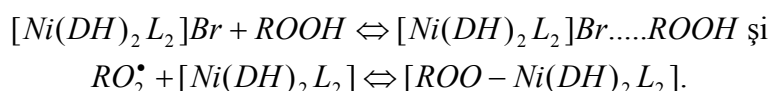


Structura planară a complexului și lipsa liganzilor axiali, probabil, este una din cauzele activității slabe a $[Ni(DH)_2]$ în procesul oxidării tetralinei. În acest caz gradul de oxidare a nichelului nu se schimbă și nu se formează produsele interacțiunii dintre $[Ni(DH)_2]$ și ROOH, care ar putea duce la prelungirea lanțului, generând radicali noi tot mai activi.

Pe baza datelor obținute s-a propus mecanismul probabil de oxidare a tetralinei în prezența dioximaților de nichel(III). Din schema propusă reiese că catalizatorii participă în toate actele elementare a procesului radical-înlanțuit. La aceasta etapele de limitare sunt:



Bibliografie

1. Okac A., Simek M., Uber die Oxidationsprodukte des Nickel-Dimethylglyoxims. Chem. Analyt., V.3, Nr 3-4, 1958, p. 253-267.
2. Simek M., Oxidation von Nickel(II) salzen der α -dioxime mit brom und jod. Collect. Czech. Chem. Commun., V.27, Nr2, 1962, p.337-342.
3. Д.Г. Батыр, Л.Я. Киструга. α -Диоксимины никеля(III) с пиридином и некоторыми его производными. Ж. неорганической химии, V.XX, Nr 1, 1975, p. 126-130.
4. Д.Г. Батыр, Л.Я. Киструга. Координационные соединения никеля(III) с диметилглиоксимом и смешанными аксиальными лигандами. Корд. химия, V.7, Nr 2, 1981, p. 274-278.
5. Д.Г. Батыр, Л.Я. Киструга. О магнитных свойствах координационных соединений никеля (III) с α -диоксимами. Корд. химия, V.3, Nr 11, 1977, p. 1705-1709.
6. С.А. Лучкина, Г.Г. Боровиков, Ю.В. Яблоков, Д.Г. Батыр, Л.Я. Киструга. Спектры ЭПР диоксиминов никеля(III) с пиридином и некоторыми его производными. Корд. химия, V.2, Nr 1, 1976, p. 29-33.
7. Д.Г. Батыр, М.С. Федосеев, Л.Я. Киструга. Каталитическая активность диоксиминов никеля в реакции образования полиуретанов. Известия АН МССР, серия биол. и хим. наук, Nr 5, 1981, p. 61-65.
8. Д.Г. Батыр, Л.Я. Киструга, И.М. Рейбель, А.Ф. Санду. Жидкофазное окисление тетралина, катализируемое координационными соединениями никеля(III) с α -диоксимами. Нефтехимия, V.XXIV, Nr 1, 1984, p. 71-75.

COMPUȘII COMPLECȘI AI PLATINEI CU ACTIVITATE ANTITUMORALĂ

M. Anton, L. Chistruga

Catedra Chimie Generală USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

Complex platinum compounds with anti-tumor activity

A synthesis of existing literature about the structure and properties of platinum compounds as well as their action on the nucleic acids.

Rezumat

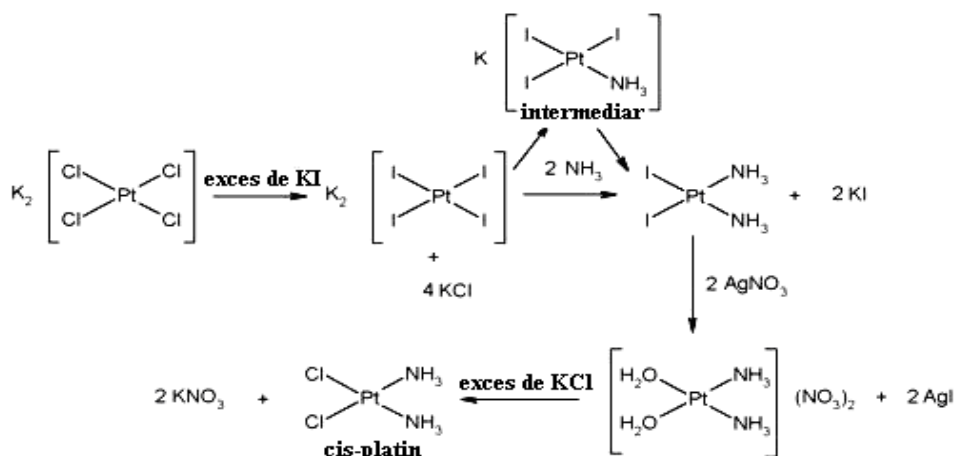
Aceste materiale prezintă o sinteză a literaturii existente privind structura și proprietățile compușilor platinei, precum și mecanismul lor de acțiune asupra acizilor nucleici.

Substanțele medicamentoase eficiente în neoplazmele umane și experimentale au, în general, proprietăți chelatoare sau sunt ușor metabolizate cu compuși cu astfel de proprietăți.

Multe dintre ele interacționează cu acizii nucleici, inhibând sinteza ADN, ceea ce explică modul lor general de acțiune. Utilizând derivații purinei ca liganzi ai unor ioni metalici, mai ales ai Pt(II) și Pt(IV), au fost sintetizate combinații complexe cu acțiune citostatică. Se presupune că în urma acțiunii lor asupra virusurilor, se eliberează ligandul biologic activ, care inhibă în continuare creșterea celulelor. Implicarea compușilor de coordinație în aceste fenomene are drept justificare faptul că diferite părți ale virusurilor reprezintă agenți de chelare, care pot înlocui liganzii în compușii de coordinație. Chiar o alternanță minoră de acest gen, va conduce aproape sigur la reducerea sau la eliminarea patogenității virale.

Substituția în complexii planari tetracoordinativi este importantă din punct de vedere biologic, deoarece complexii planari ai platinei (II) sunt importante remedii antitumorale. Atât în complexii Pt(II), cât și în alți complexi planari substituția are loc practic totdeauna conform mecanismului asociativ și, din această cauză, viteza reacțiilor depinde de natura și concentrația ligandului prezent. În caz general, capacitatea de substituție a căreiva grupe în complexii planari depinde de natura ligandului ce se află în poziția trans față de această grupă. În seria de liganzi : H₂O; OH⁻; NH₃; Cl⁻; Br⁻; I⁻; NO₂; CO; CN⁻ capacitatea de substituție crește.

Acest efect se descrie mai ușor prin intermediul mecanismului de asociere. Liganzii π-acceptori din dreapta seriei facilitează formarea legăturii în poziția trans față de sine, astfel atrăgând densitatea electronică a metalului și a trans-ligandului și ușurează substituția nucleofilă în poziția dată. Ceilalți liganzi, prin intermediul efectului σ facilitează ruperea legăturii și eliberarea ligandului îndepărtat. Trans efectul are o mare importanță practică, deoarece permite alegerea succesivității reacțiilor care vor duce la formarea izomerilor puri cis și trans :



Activitatea antitumorală a combinațiilor coordinative ale Pt(II) pare a fi limitată la cele de tipul [PtA₂X₂], neutre din punct de vedere electric, caracteristică izomerilor cis. Combinațiile coordinative ale Pt(II) cu sarcină electrică sunt inactive, chiar dacă liganzii sunt ușor schimbabili.

Activitatea antitumorală a complexilor Pt(II), de tipul [PtA₂X₂], depinde de natura liganzilor. Cele mai bune rezultate au fost obținute cu Cl⁻ și Br⁻, liganzi anionici monodentați cu capacitate de schimb intermediară și cu anionii oxalat, malonat, liganzi carboxilați bidentați. Prin urmare, cis-diclorodiaminoplatina (II) (cis [Pt(NH₃)₂Cl₂]), cunoscută și sub denumirea de Sarea lui Peyrone, introdusă în terapeutică de către Rosenberg și Van Camp, manifestă cea mai ridicată activitate antitumorală.

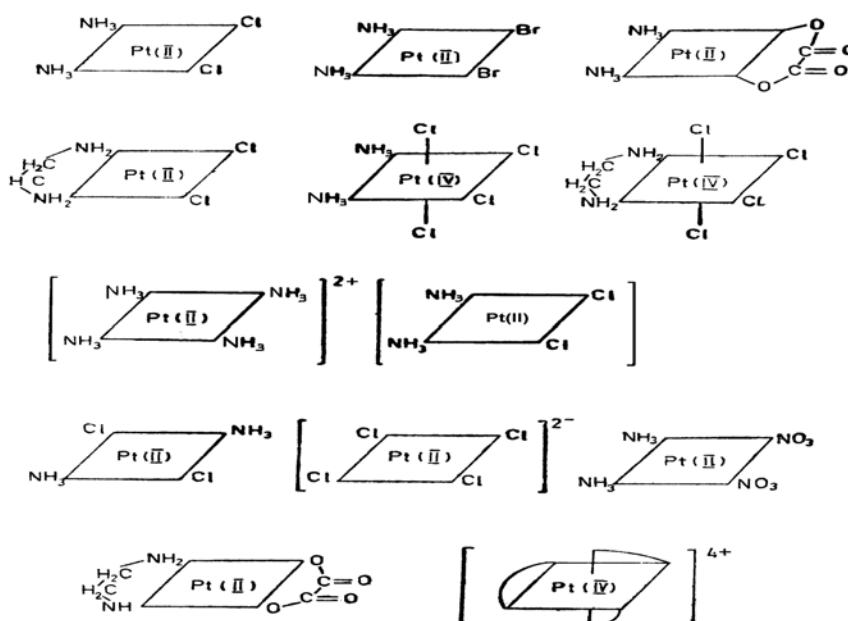
În cadrul cercetării activității biologice s-a calculat așa-numita doză letală DL₅₀ (doza ce provoacă moartea a 50% din animalele asupra cărora se efectuează cercetările), doza inhibitoare DI₉₀ (cea mai mică doză care duce la regresia tumorii) și indicele terapeutic IT (IT = DL₅₀/DI₉₀). S-au obținut următoarele rezultate [1]:

Tabelul 1. Datele privind activitatea biologică a $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ și a $\text{trans-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$

Complexul	DL ₅₀ , mg/kg	DI ₉₀ , mg/kg	IT
$\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$	13	1,6	8,1
$\text{trans-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$	27	27	1

Precum reiese din acest tabel, compușii complecși activi au configurația cis și două grupe ce se desprind ușor. În complexul cis-DDP grupele aminice sunt inerte și, în comparație cu grupele clorului, sunt liganzi trans-orientativi mult mai puternici. Astfel, clorul se labilizează și poate fi ușor substituit cu alți liganzi. Însă concentrația mare a ionului Cl^- în plasma sanguină duce la aceea că substituția are loc foarte greu. Din această cauză în timpul transportului prin sânge, cis-DDP practic nu se transformă. În cazul micșorării concentrației locale a ionului de Cl^- are loc substituția, ceea ce poate duce la legarea trainică a cis-complexului cu ligandul biologic. Astfel, comportamentul cis-DDP poate fi explicat ca fiind un rezultat al posibilității grupelor de a se rupe de la complex (trans-efect) și a nucleofilității ligandului. Generalizînd, putem afirma că proprietățile unui medicament depind de structura întregii molecule sau a unei anumite părți capabile să se combine cu un centru receptor (fig.1).

Figura 1. Structura unor compuși ai platinei cu activitate antitumorală



Din fig.1 putem stabili o serie de corelații "structură-reactivitate":

-combinățiile octaedrice ale $\text{Pt}(\text{IV})$ prezintă activitate citostatică mai redusă decât cele plan pătrate ale $\text{Pt}(\text{II})$, se presupune că speciile ce conțin $\text{Pt}(\text{IV})$ sunt reduse in vivo la derivați ai $\text{Pt}(\text{II})$.

-activitatea citostatică a fost pusă în evidență numai la combinațiile cu configurație cis, izomerii trans apărând ca inactivi.

-complexul trebuie să conțină două grupări nelabile sub formă de doi liganzi monodentați sau un ligand bidentat.

-ligandul clor se comportă ca un membru activ, pe când legăturile amină-platină sunt foarte stabile și inerte la atacul nucleofilic.

-liganzii amină ca grupări nelabile trebuie să conțină o joncțiune N-H și, prin acesta, posibilitatea de a forma punți de hidrogen.

-speciile neutre nu au dat dovadă de activitate antitumorală, chiar dacă s-a respectat criteriul de labilitate. Acest fapt este adesea corelat și cu transportul prin membranele celulare, și cu imposibilitatea de a atinge concentrațiile dorite.

Din 1978, cis-platinul, ca preparat unic sau combinat cu alte citostatice (vinblastinul, bloemicina, adriamicina, ciclofosfamid), a fost folosit în tratamentul carcinoamelor ovariene, pulmonare, ale vezicii și zonei cap-gât.

Cele mai frecvente efecte secundare ce apar în terapia cu cis-platin sunt afectarea zonei gastrointestinale (apariția de grețuri și stări de vomă) și a rinichilor, datorită inhibării enzimatică prin coordinarea platinei la grupările sulfhidrice ale proteinelor. De aceea, se recomandă administrarea unor combinații cu sulf ca N-etilditiocarbamatul de sodiu, tiouree și chiar diuretice ce împiedică legarea platinei la atomii de sulf ai proteinelor.

Cis platinul este administrat intravenos sub formă de soluție NaCl 0.9% sterilă. Odată ajuns în circulația sangvină, el rămâne intact datorită concentrației relativ crescute de ioni de Cl⁻ (~100mM). Compusul neutru intră apoi în celulă atât prin difuzie pasivă, cât și prin distribuție celulară. În celulă, molecula neutră de cis platin suferă un proces de hidroliză în care ligandul Cl⁻ este înlocuit cu o moleculă de apă, generând specii cu sarcină pozitivă.

Hidroliza decurge în interiorul celulei la concentrații mult mai mici ale ionului clorură (3-20 mM) – și, deci, la concentrații mai mari de apă :

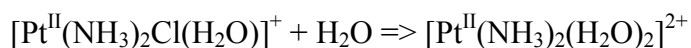
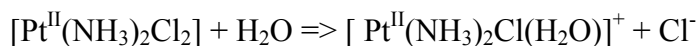
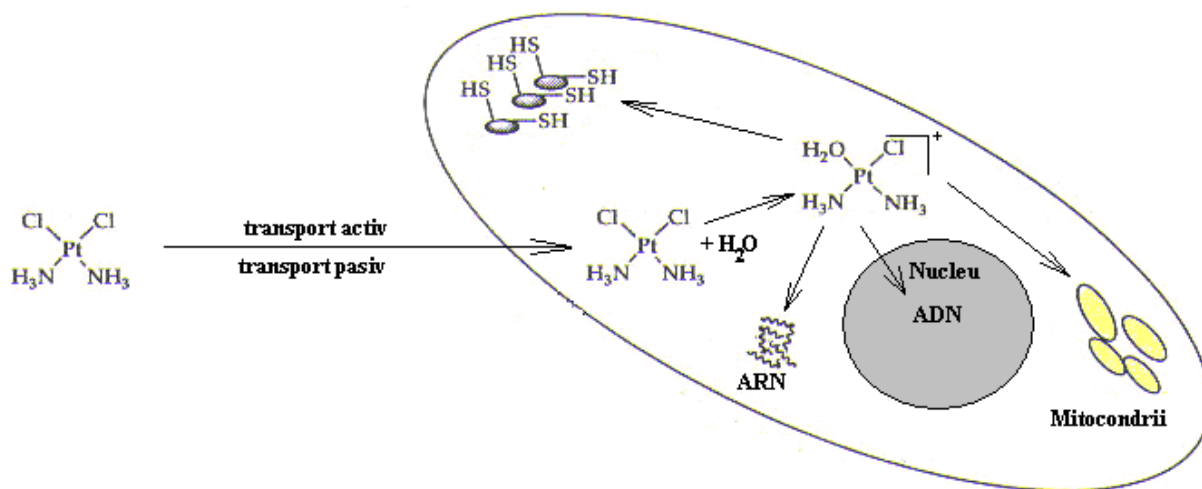
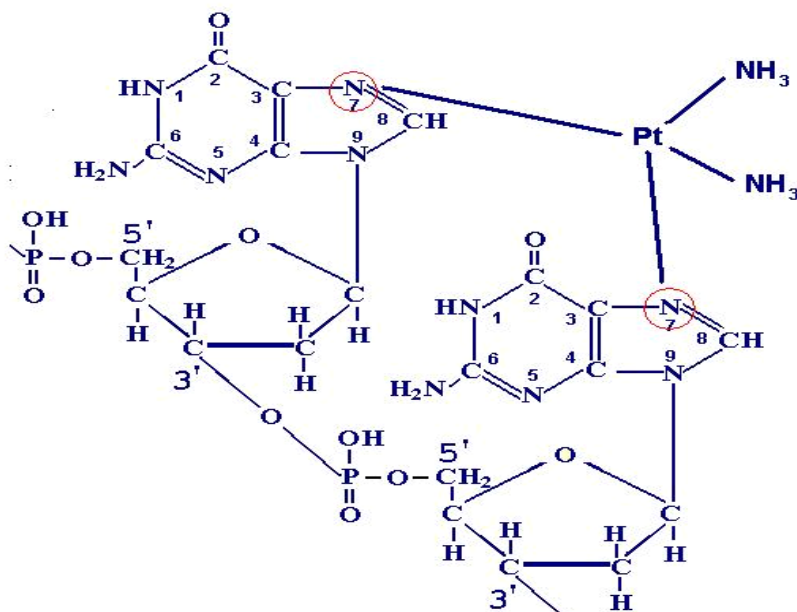


Figura 2. Distribuția celulară a cis-platinului și țintele intercelulare



Așa cum este indicat în fig.2, odată intrat în celulă cis-platinul are mai multe ținte potențiale: ADN, ARN, enzimele care conțin sulf (ca de exemplu metalotioneina sau glutatationul) și mitocondria. Dintre acestea, doar acționînd asupra ADN se poate stopa dezvoltarea celulei canceroase. Cis-platinul formează combinații coordinative cu ADN în principal prin intermediul anumitor atomi de azot din perechile de bază ale acestuia. Acești atomi de azot (în special atomul N7 a purinelor) sunt liberi să se coordoneze cu cis-platinul pentru că ei nu participă la formarea legăturilor de hidrogen cu alte baze ale moleculelor de ADN.

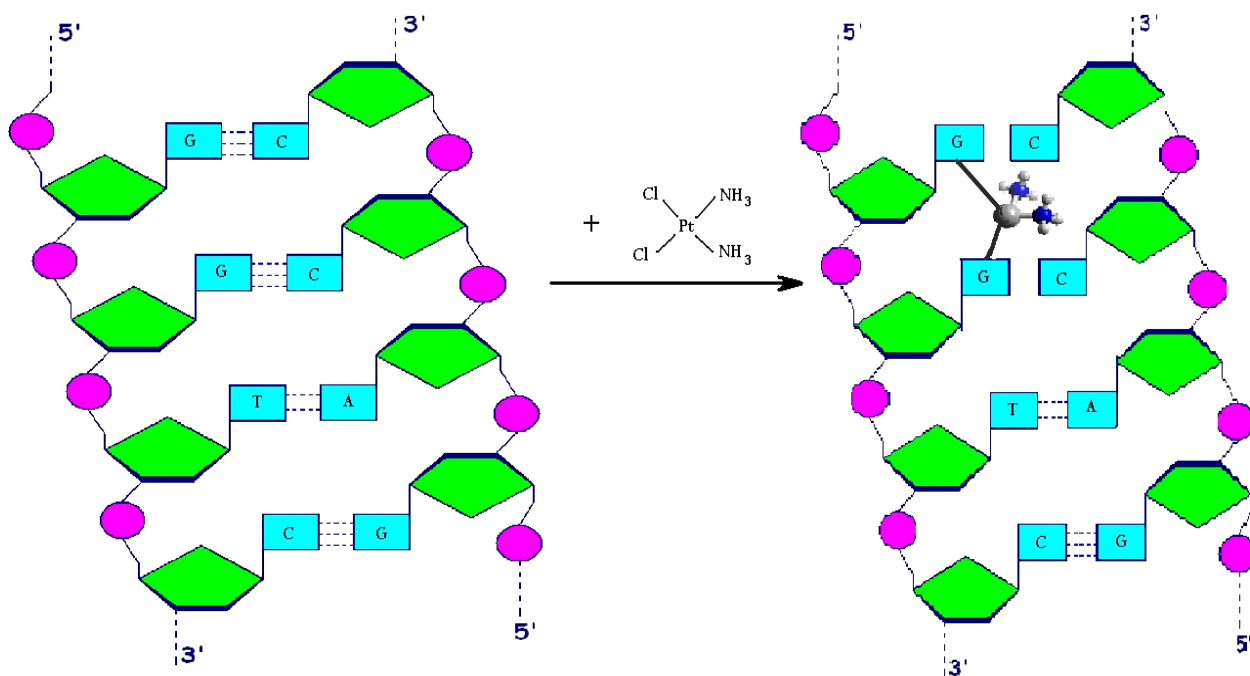
Figura 3. Perechile de baze ale ADN.
Cis-platinul se leagă la atomii N₇ a bazelor purinice (guanina sau adenina).



Se pot forma multe tipuri de aducți sau combinații complexe cis-platin - ADN. Cele mai importante dintre acestea par să fie cele în care 2 liganzi Cl⁻ ai cis-platinului sunt înlocuiți de atomi de azot purinici din baze adiacente ale aceleiași catene de ADN.

Bazele purinice implicate în mod normal în formarea acestor aducți sunt guaninele. S-au evidențiat însă și aducți care implica o moleculă de G și una de A.

Figura 4. Structura cis-platinului coordonat în interiorul unui duplex de ADN



Ținând seama de geometria sa, trans-DDP nu poate forma aducți 1,2 intracatenari. De aici reiese și caracterul inactiv în eliminarea celulelor canceroase. Se consideră că tocmai formarea acestor coordinați 1,2 intracatenare sunt importante pentru activitatea anticanceră a cis-platinului. Cercetătorii au observat că legarea cis-platinului la ADN afectează atât replicarea, cât și transcripția, precum și mecanismele de reparare ale ADN.

Activitatea citotoxică a cis-platinului poate proveni din imposibilitatea celulei de a repara moleculele de ADN afectate. Într-adevăr, studiile in vitro asupra extractelor celulare au evidențiat că cei mai întâlniți aducți cis-platin - ADN (aducții 1,2 intracatenari) nu sunt eliminați prin reparare. Acest proces ar trebui să aibă loc prin intermediul sistemului de reparare prin excizie.

În afară de activitatea antitumorală, cis-platinul s-a dovedit a fi un bun agent antiviral. S-a presupus că virusurile sunt singurii agenți care transformă celulele normale în celule tumorale, dar totodată s-a constatat că particulele virale sunt rareori regăsite în celulele tumorilor, ceea ce ar duce la concluzia că transformarea are loc după infecția virală, prin imprimarea caracterului viral celulelor normale. Încercînd o mutație la celulele mamiferelor, putem presupune că leziunile primare ale ADN provocate de complexii platinici acționează eliberînd genomul viral. Aceasta duce la multiplicarea activă a particulelor virale care pot avea, dar pot și nu avea, defecte. Modificarea survine în sistemul imunologic care va fi stimulat să producă anticorpi împotriva celulelor tumorale. S-ar putea ca, prin eliminarea genomului viral și a particulelor virale fără distrugerea celulelor care le-au conținut, acestea să revină la starea normală; presupunerile date sunt posibile, dar insuficient studiate.

Concluzii

Din cele expuse mai sus, putem puncta următoarele concluzii :

- pentru ca un complex platinic să posede proprietăți antitumorale, el trebuie să conțină 2 grupări nelabile sub formă de doi liganzi monodentați sau un ligand bidentat și 2 grupări ce pot fi ușor substituibile cu alți liganzi;
- activitate antitumorală manifestă doar izomerii cis, care, datorită trans-efectului, pierde ușor 2 grupări și, astfel, se pot uni la liganzii biologici;
- cel mai înalt indice terapeutic al compușilor de tipul $[PtA_2X_2]$, în cadrul cercetărilor activității biologice, s-a depistat la compusul numit "cis-platin" ($cis-Pt(NH_3)_2Cl_2$ sau cis-DDP);
- nimerind în celulă, cis-platinul hidrolizează și atacă următoarele ținte intercelulare : ADN, ARN, mitocondriile (ADNul mitocondrial) și proteinele care conțin sulf;
- legîndu-se de molecula de ADN (în special la atomul N7 a două baze purinice intracatenare), cis-platinul stopează replicarea și transcripția ADNului, astfel blocînd întreg metabolismul celular;
- aducții 1,2 intracatenari astfel formați nu pot fi eliminați prin procesul de reparare al ADNului din cauză că nu sunt recunoscuți de factorii proteici specifici;
- pentru a preveni efectele adverse ale cis-platinului asupra tractului gastro-intestinal, se recomandă administrarea unor combinații cu sulf ca N-etilditiocarbamatul de sodiu, tiouree și chiar diuretice ce împiedică legarea platinei la atomii de sulf ai proteinelor.

Bibliografie

1. M. N. Hughes // Неорганическая химия биологических процессов // Москва, Мир, 1983, pp 381-386.
2. J. Reedijk // The mechanism of action of platinum anti-tumor drugs. // Pure & Applied Chemistry, 1987, vol. 59, № 2, pp. 181-192.
3. J.J. Roberts, A.J. Thomson // The mechanism of action of antitumor platinum compounds. // Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology, 1979, vol. 22, pp. 71-133
4. Lippert // Impact of Cisplatin on the recent development of Pt coordination chemistry: a case study. // Coordination Chemistry Reviews, 1999, 182, pp. 263-295
5. В. В.А. Филов (ред.) // Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V-VII групп. // Ленинград, Химия, 1989.
6. J. Reedijk // The relevance of hydrogen bonding in the mechanism of action of platinum antitumor drugs. // Inorganica Chimica Acta, 1992, vol. 198-200, pp.873-881.
7. A. Pasini, F. Zunino // New cisplatin analogues - on the way to better antitumor drugs. // Angewandte Chemie International Edition English, 1987, 26, pp. 615-624.

8. М.А. Преснов, А.Л. Коновалова, В.А. Горбунова // Второе поколение противоопухолевых комплексных соединений платины в экспериментальной и клинической практике. // Вестник Академии Медицинских Наук СССР, 1986, 12, pp. 79-89.
9. Mihăescu Grigore // Microbiologie generală și virologie Editura UB // 2000
10. Palamaru M.N, Iordan A. R., Cecal Alex. // „Chimie bionaorganică și metalele vieții” Editura BIT // 1997
11. Grecu I, Neamțu M, Enescu L // „Implicații biologice și medicale ale chimiei anorganice” Editura Junimea // 1982