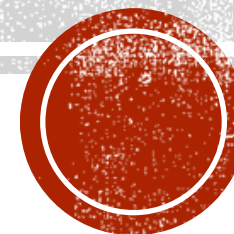


PLATINOVÁ ANTINEOPLASTIKA

Marta Víková, F18153



OBSAH

- základní charakteristika účinku
- obecná struktura
- vztahy mezi strukturou a aktivitou
- mechanismus účinku
- významné chemické vlastnosti
- přehled nejvýznamnějších zástupců



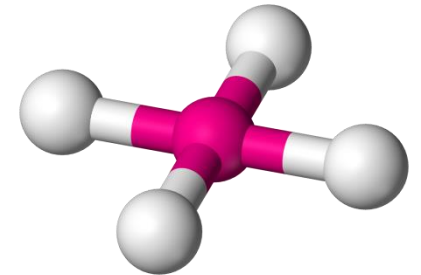
ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA ÚČINKU

- antineoplastika jsou látky, které zpomalují nebo zastavují růst a množení nádorových buněk
- používají se k léčbě různých typů rakoviny, ale žádná látka není stejně účinná proti všem typům rakoviny a některé typy se zdají být rezistentní k léčbě jakýmkoli z aktuálně schválených látek
- vzhledem k tomu, že se zvrhlá nádorová tkáň dělí většinou velice rychle, je cytostatiky také nejvíce zasažena, společně s ní jsou však zasaženy i jiné zdravé tkáně s vysokou frekvencí buněčného dělení, což vede k nežádoucím účinkům



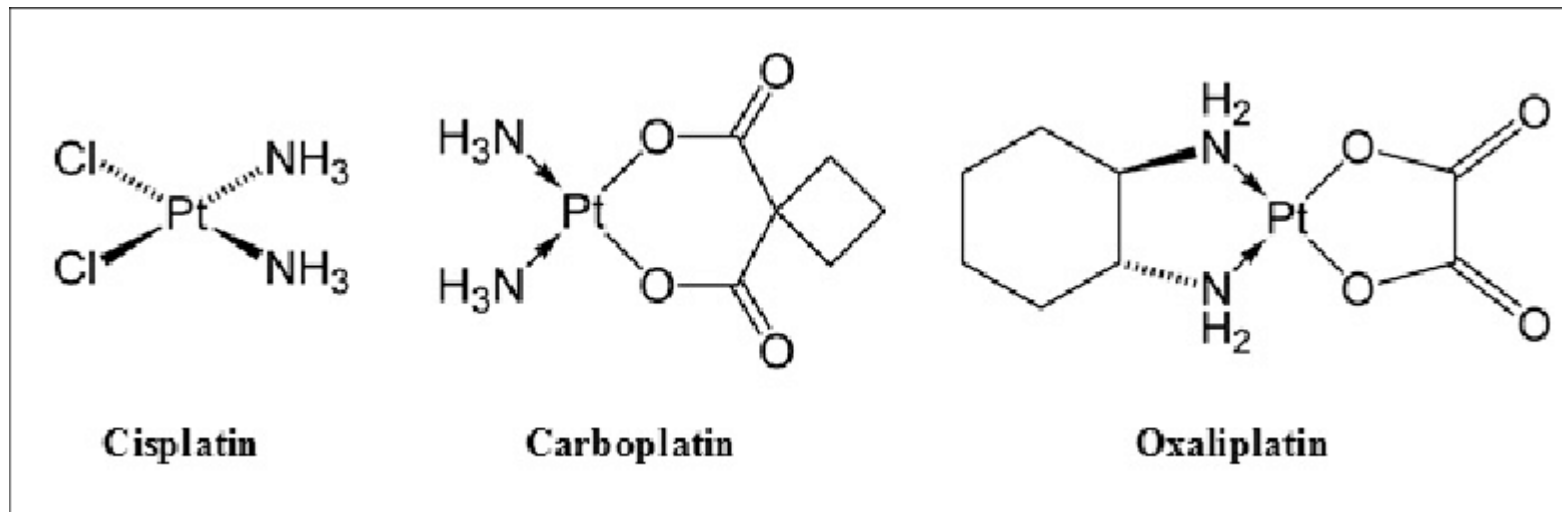
OBEČNÁ STRUKTURA

- komplexní sloučeniny platiny v druhém oxidačním stupni, anorganické látky
- koordinační číslo 4, čtvercové uspořádání koordinační sféry
- ligandy v cis uspořádání, 2x NH_3 (tzv. nosné ligandy) a 2 aniontové ligandy (tzv. odstupující)
- aniontové ligandy nesmí být navázány moc pevně, jinak se snižuje aktivita léčiva, ale ani moc slabě, to se zvyšuje toxicita
- výše zmíněné ligandy mohou být nahrazeny: 2 ligandy NH_3 za chelatovaný diamin a 2 aniontové ligandy za chelatovaný dikarboxylát
- v posledních letech probíhají různé výzkumy a testování látek, která by mohla mít protinádorové účinky a která tato pravidla nespĺňují (např. mají ligandy v trans uspořádání nebo je v nich platina ve IV. oxidačním stupni), ale globálně schválená léčiva byla vytvořena podle výše zmíněných pravidel



VZTAHY MEZI STRUKTUROU A AKTIVITOU

- pro aktivitu je důležitý centrální atom Pt (II), který se váže kovalentními vazbami na DNA
- pro chemickou reaktivitu jsou důležité i aniontové ligandy (atomy Cl v případě cisplatin, cyklobutandikarboxylátový ion v případě karboplatiny a oxalátový ion v případě oxaliplatin), které odstupují a jsou po hydrolýze nahrazeny molekulami H₂O – tyto produkty hydrolýzy pak díky kladnému náboji na platině můžou atakovat DNA



VZTAHY MEZI STRUKTUROU A AKTIVITOU

- cisplatina a karboplatina mají stejné nosné ligandy, takže po hydrolyze vznikají stejné produkty, které se pak vážou na DNA, ale karboplatina má mnohem menší nežádoucí účinky
- toxicita souvisí s tím, jak snadno je molekula hydrolyzována
- po vstupu cisplatinu do buňky chloridové ionty snadno odstupují (koncentrace Cl^- iontů je v intracelulárním prostoru mnohem menší než v extracelulárním), proto byly v karboplatině nahrazeny chelatujícím dikarboxylátem, čímž se zvýšila stabilita léčiva a snížila toxicita
- oxaliplatina obsahuje (jako nosné ligandy) chelátovaný diamin, který výrazně zvyšuje vazbu molekuly na DNA a tato změna předurčuje rozsah její protinádorové účinnosti, který se liší od předchozích platinových léčiv



VÝZNAMNÉ CHEMICKÉ VLASTNOSTI

- náboj – z globálně schválených léčiv mají všechna neutrální náboj - původně se totiž předpokládalo, že při transportu do buňky hraje významnou roli pasivní difuze, později bylo ale zjištěno, že vstup oxaliplatinu do buňky významně usnadňují kationtové transportéry (→ výzkum potenciálních léčiv, která mají kladný náboj)
- rozpustnost ve vodě – léčiva jsou rozpustná ve vodě (podání nitrožilní infuzí), nahrazením chloridových iontů dikarboxylátem u karboplatinu a oxaliplatinu rozpustnost vzrostla
- cisplatina se ve vodném roztoku snadno hydrolyzuje a působení světla usnadňuje vznik cytostaticky neúčinného trans izomeru
- nahrazení chloridových iontů u karboplatinu a oxaliplatinu vedlo ke zvýšení stability
- pro vlastní účinek je důležitý kladný náboj na platině po hydrolyze/aktivaci uvnitř buňky, díky kterému je komplex elektrostaticky přitahován k záporně nabitě DNA v buněčném jádře

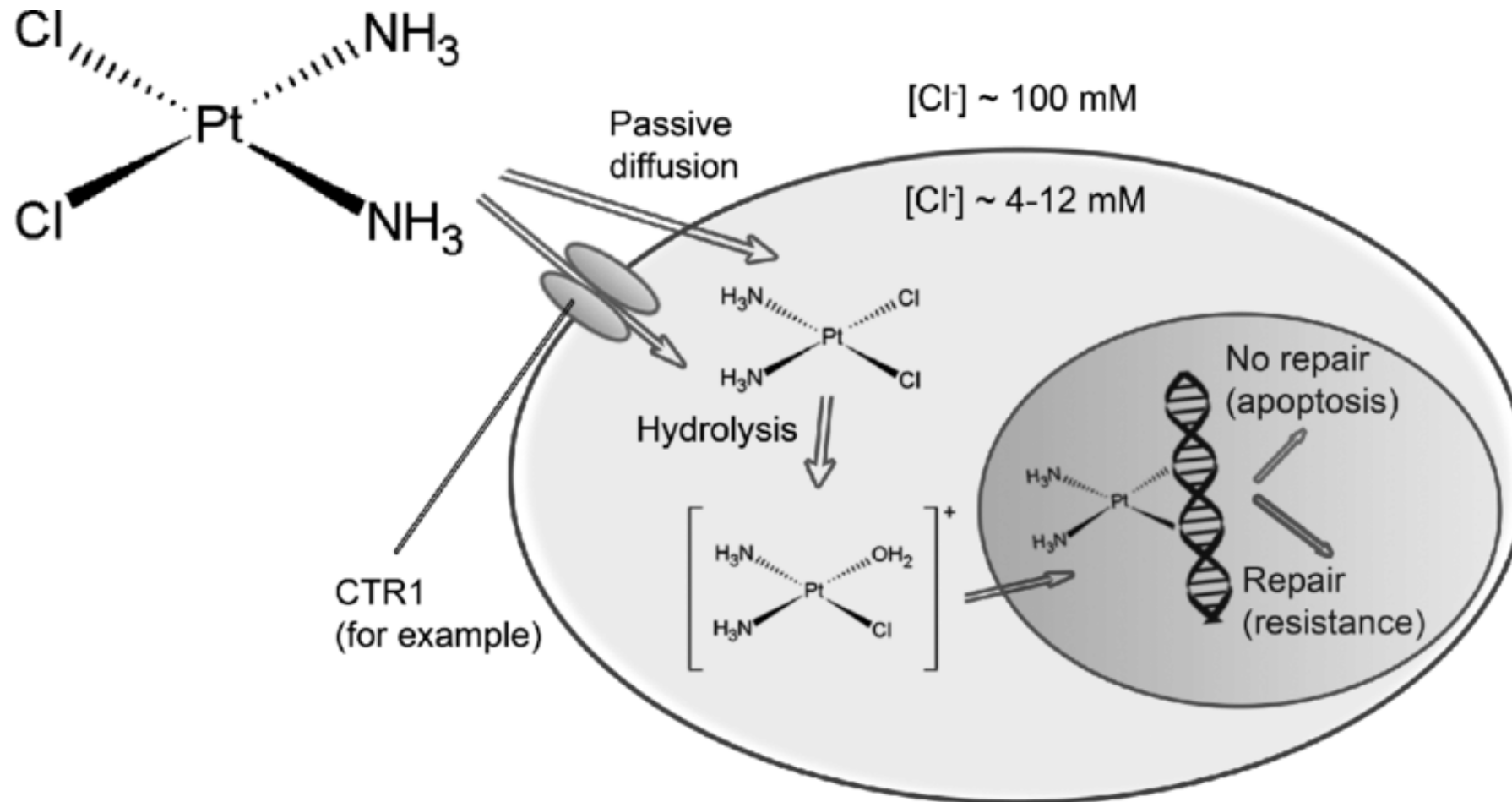


MECHANISMUS ÚČINKU

- 4 hlavní kroky mechanismu účinku jsou:
 1. **příjem** léčiva buňkou a akumulace v buňce
 2. **hydrolýza/aktivace** komplexu - 1 nebo oba odstupující ligandy jsou nahrazeny vodou -> vytvoří se kladný náboj na platině
 3. **navázání platiny na DNA** – váže se na nukleofilní centra na purinových bázích DNA, zejména na pozicích N7 guaninu, případně adeninu
 - 2 labilní koordinační místa na platině umožňují navázání na 2 sousední guaninové báze, méně často se může platina navázat na báze z různých řetězců DNA a vytvářet mezireťezcové vazby
 - vzniklé addukty způsobují zkřivení řetězce a tím pádem znemožňují replikaci a transkripci
 4. **zpracování a odpověď buňky** – buňka buď DNA opraví a přežije, nebo spustí apoptózu



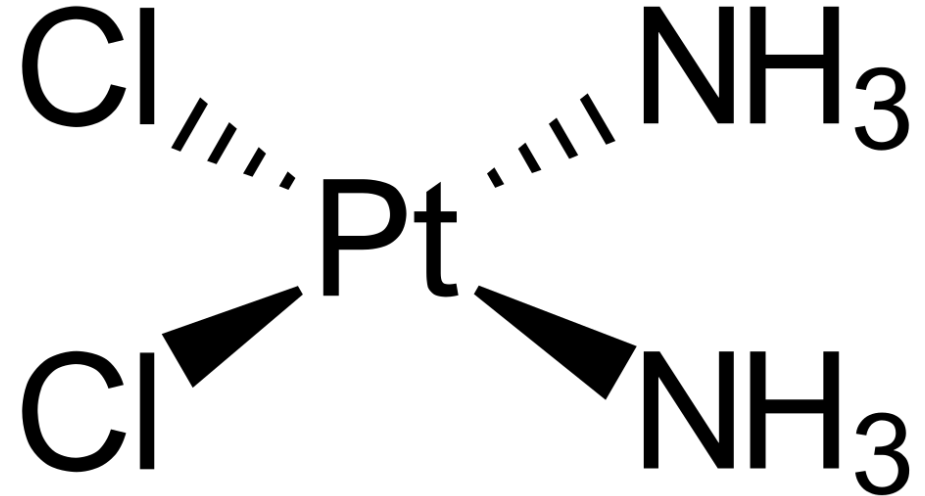
MECHANISMUS ÚČINKU CISPLATINY



PŘEHLED ZÁSTUPCŮ

Cisplatina

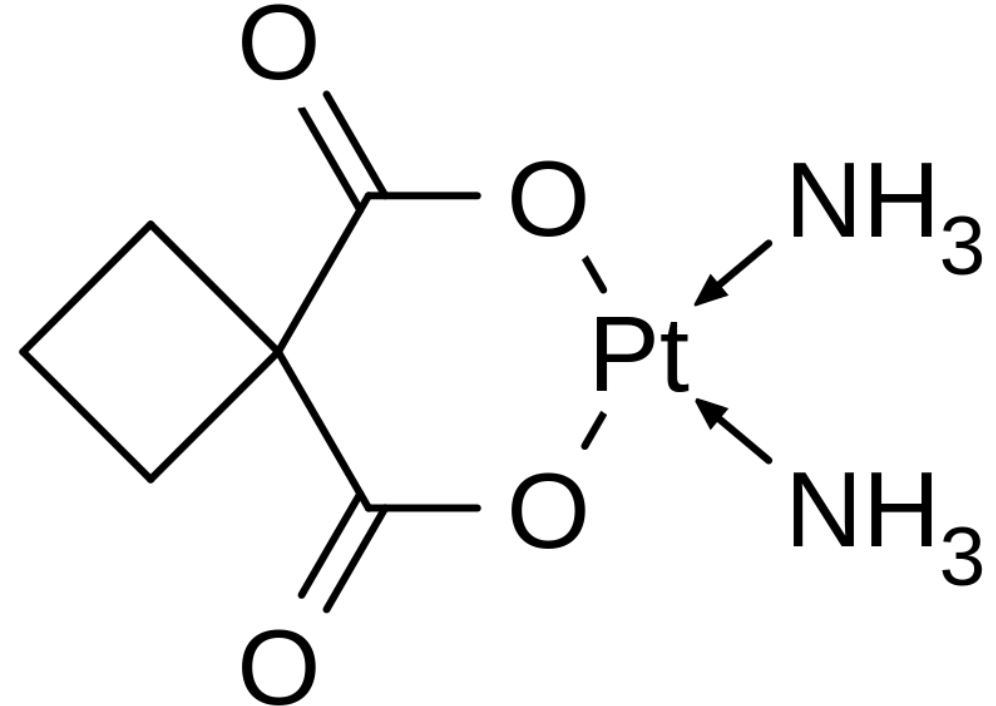
- cis-diammin-dichloroplatnatý komplex
- první používané platinové antineoplastikum
- používá se k léčbě nádorů urogenitálního traktu, malobuněčného karcinomu plic, nádorů v oblasti hlavy a krku
- velké množství nežádoucích účinků, největší problém je nefrotoxicita, dále pak neurotoxicita, zvracení a poruchy sluchu



PŘEHLED ZÁSTUPCŮ

Karboplatina

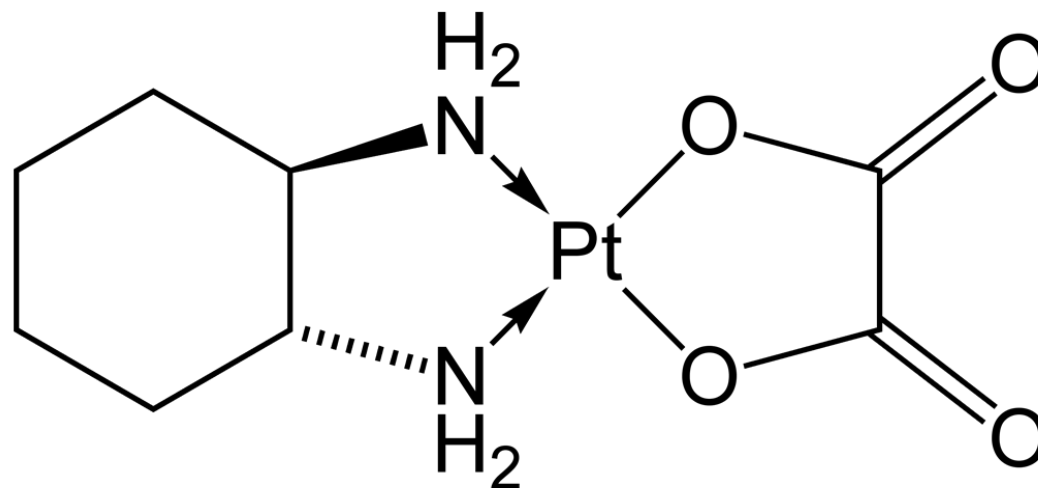
- cis-diammin-cyklobutan-1,1-dikarboxylátplatnatý komplex
- antineoplastikum II. generace
- na rozdíl od cisplatiny má menší nežádoucí účinky, není nefrotoxická, může se podávat ve vyšších dávkách
- rozsah léčených nádorů je stejný jako u cisplatiny



PŘEHLED NEJVÝZNAMNĚJŠÍCH ZÁSTUPCŮ

Oxaliplatina

- cis-cyklohexan-1,2-diaminoxalatoplatnatý komplex
- antineoplastikum III. generace
- opět má mnohem menší nežádoucí účinky než cisplatina, nejzávažnější je neurotoxicita, která je však reverzibilní
- je účinná v podobných indikacích jako cisplatina a karboplatina, na rozdíl od těchto léků je však aktivní také u kolorektálního karcinomu, který prozatím představuje její základní indikaci



SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- Suchopár, Josef. *Remedia Compendium*. 3. přeprac. a rozš. vyd. Praha: PANAX, 1999
- Zuzana Rychvalská, Komplexní sloučeniny platiny a léčba nádorových onemocnění, Zlín 2013. Bakalářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická, Ústav inženýrství polymerů. Vedoucí práce Ing. Michal Kovář, Ústav chemie
- Gleb Kritman, Platinová cytostatika ve farmakoterapii nádorů, Hradec Králové 2012. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmakologie a toxikologie. Vedoucí práce PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.
- Johnstone, T. C., Park, G. Y., & Lippard, S. J., *Anticancer research* 2014, 34(1), 471–476
- O. E. Polozhentsev, V. K. Kochkina, V. L. Mazalova, and A. V. Soldatov, *Journal of Structural Chemistry* 2016, 57(7), 1477-1484
- Sousa, Grazielle Fonseca de, Wlodarczyk, Samarina Rodrigues, & Monteiro, Gisele, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2014, 50(4), 693-701
- Davide Corinti, Cecilia Coletti, Nazzareno Re, Susanna Piccirillo, Marco Giampà, Maria Elisa Crestoni and Simonetta Fornarini, *The Royal Society of Chemistry* 2017, 7, 15877-15884



SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- Pavel Štarha a Zdeněk Trávníček, *Chemické Listy* 2018, 112, 412-420
- Dasari, Shaloam, and Paul Bernard Tchounwou, *European journal of pharmacology* 2014, 740, 364-78
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Oxaliplatin, CID=43805, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oxaliplatin> (accessed on Apr. 2, 2020)
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Cisplatin, CID=5702198, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/trans-Dichlorodiamineplatinum_II (accessed on Apr. 2, 2020)
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Carboplatin, CID=426756, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carboplatin> (accessed on Apr. 2, 2020)
- [Vyhledávač léčivých přípravků na stránce SÚKL.](#)



ZDROJE OBRÁZKŮ

- https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-cisplatin-carboplatin-and-oxaliplatin-as-drugs-in-clinical-use_fig1_264081600
- https://www.researchgate.net/figure/Cisplatin-structure-and-mechanism-of-action_fig1_319240092
- <https://en.wikipedia.org/wiki/Cisplatin#/media/File:Cisplatin-stereo.svg>
- <https://en.wikipedia.org/wiki/Carboplatin#/media/File:Carboplatin-skeletal.svg>
- <https://en.wikipedia.org/wiki/Oxaliplatin#/media/File:Oxaliplatin-2D-skeletal.png>

