

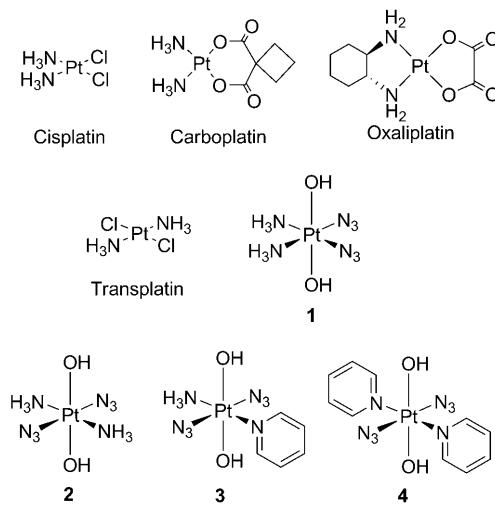
# Lichtaktivierte Platin-Komplexe für die Krebstherapie\*\*

Susan J. Berners-Price\*

Metallowirkstoffe · Photochemie · Platin ·

trans-Komplexe · Tumorthерапетика

Die Platin-haltigen Krebstherapeutika Cisplatin, Carboplat und Oxaliplatin sind derzeit sehr erfolgreich in der klinischen Anwendung und werden bei der Behandlung von 40 bis 80 % aller Krebspatienten eingesetzt. Es wird erwartet,



dass allein der Verkauf von Oxaliplatin in den nächsten zwei Jahren einen Umsatz von 3 Milliarden US-Dollar erreicht. Trotz dieses Erfolges gibt es gute Gründe, an einer weiteren Verbesserung dieser Platin-Substanzen zu arbeiten, denn sie wirken nicht bei allen Krebsarten, verursachen unerwünschte Nebenwirkungen, und es können sich im Therapieverlauf Resistenzen entwickeln. Platin-Komplexe, die relativ ungiftig sind und sich in Tumorzellen selektiv aktivieren ließen, könnten in der klinischen Therapie eine breite Anwendung finden. Eine kürzliche Studie von Sadler et al.<sup>[1]</sup> über Komplexe mit diesen Eigenschaften ist darum bemerkenswert.

Cisplatin tötet Zellen, indem es an GG-Sequenzen in der DNA bindet, wodurch die DNA strukturell verzerrt und der programmierte Zelltod ausgelöst wird. Carboplatin und Oxaliplatin können eine ähnliche Art von Läsionen erzeugen. Allerdings trägt Oxaliplatin statt der zwei  $\text{NH}_3^+$ -Liganden einen 1,2-Diaminocyclohexan-Liganden, weshalb dieser Kom-

plex eine etwas andere Verzerrung der DNA-Struktur verursacht, indem er die Erkennung durch Mismatch- und Läsionserkennungsproteine beeinflusst.<sup>[2]</sup> Die Art des Stickstoff-Liganden am Platin kann also die Aktivität des Komplexes beeinflussen.

Platin(IV)-Komplexe sind bekanntermaßen weniger reaktiv und weniger toxisch als Platin(II)-Komplexe, weshalb Sadler et al. ihren Entwurf auf Platin(IV)-Prodrugs aufbauten. Um eine lichtinduzierte Aktivierung zu ermöglichen, führten sie Azid-Gruppen in das Molekül ein, um intensive Ligand-Metall-Charge-Transfer(LMCT)-Absorptionsbanden zu erhalten. Frühere Versuche von Bednarski et al.,<sup>[3]</sup> solche Eigenschaften mithilfe von Iodidoliganden zu erzielen, waren vielversprechend, führten aber zu Komplexen, die sehr leicht mit dem in der Zelle reichlich vorhandenen Gluthation (GSH) reagierten und deshalb instabil waren.

Der *cis*-Diazidoplatin(IV)-Komplex **1** ist hingegen im Dunkeln stabil und bildet ähnliche  $\text{Pt}^{II}$ -GG-Strukturen wie Cisplatin mit DNA – allerdings nur, wenn Licht eingestrahlt wird. Der hierbei ablaufende Mechanismus umfasst einen Elektronentransfer von  $\text{N}_3^-$  zu  $\text{Pt}^{IV}$ , der zur Freisetzung von  $\text{N}_2$  führt. Wäre **1** nur ein Prodrug für Cisplatin, so könnte man erwarten, dass der *trans*-Komplex **2** genauso inaktiv ist wie Transplatin. Dies ist aber nicht der Fall: Wird der Komplex **2** mit UVA-Licht bestrahlt, ist er genauso aktiv wie Cisplatin, und dies unter Reaktionsbedingungen, die in der Phototherapie angewendet werden könnten (kurze Behandlungs- und Bestrahlungszeiten unter einer Stunde). Wenn ferner die Geometrie von *cis* nach *trans* verändert wird, verschiebt sich die Absorptionsbande des Ligand-Metall-Charge-Transfers (LMCT) zu größeren Wellenlängen.<sup>[4]</sup> Kurzwelliges UVA-Licht (365 nm) durchdringt das Gewebe bis in etwa 1 mm Tiefe und könnte bei oberflächigen Tumoren, z.B. Blasen- oder Speiseröhrenkrebs, nützlich sein. Sichtbares Licht dagegen dringt tiefer in die Haut ein (grünes Licht beispielsweise bis zu 3 mm und rotes Licht bis zu 5 mm).

Obwohl man *trans*-Diaminkomplexe in Anbetracht der Inaktivität von Transplatin lange Zeit nicht als aktive Substanzen gesehen hat, wurden in den letzten Jahren unter anderem von den Forschungsgruppen um Farrell, Natile, Navarro-Ranninger und Gibson<sup>[5]</sup> viele aktive *trans*-Komplexe entdeckt. Tatsächlich können *trans*-[ $\text{PtCl}_2(E\text{-Iminoether})_2$ ]-Komplexe aktiver sein als ihre *cis*-Isomere, und *trans*-Diaminkomplexe können Eigenschaften aufweisen, die sich von denen der *cis*-Komplexe stark unterscheiden. Beispielsweise sind *trans*-Diaminkomplexe wie [ $\text{Pt}(\text{Acetat})_2(\text{Pyridin})_2$ ] relativ inert gegen Hydrolyse und wirken trotzdem zytotoxisch.

[\*] Prof. Dr. S. J. Berners-Price

Institute for Glycomics, Griffith University  
Gold Coast Campus, Qld 4222 (Australien)  
Fax: (+61) 7-5552-8220  
E-Mail: s.berners-price@griffith.edu.au

[\*\*] Ich danke dem Australian Research Council für finanzielle Unterstützung und Prof. P. J. Sadler für hilfreiche Anmerkungen.

auf Krebszellen, die gegen Cisplatin und Oxaliplatin resistent sind.<sup>[6]</sup>

Die Wirkung von **2** als photoaktive Substanz wird deutlich erhöht, wenn einer der NH<sub>3</sub>-Liganden durch Pyridin ersetzt wird: Komplex **3** greift die DNA schnell an und verursacht Läsionen, die sich von denen unterscheiden, die durch Cisplatin entstehen, und die schwieriger zu reparieren sind.<sup>[7]</sup> **3** erschien vielversprechend, war aber gegen Krebszellen nur dann aktiv, wenn diese mit UVA-Licht und nicht mit langwelligerem, sichtbarem Licht bestrahlt wurden. Die Einführung eines zweiten Pyridinliganden unter Bildung des *all-trans*-Komplexes **4** hat nun zum entscheidenden Durchbruch geführt. Komplex **4** kann durch UVA-Licht sowie blaues und grünes Licht aktiviert werden, und er wirkt bei niedrigen Lichtdosen stark phototoxisch auf verschiedene menschliche Krebszelllinien, darunter parentale (A2780) und Cisplatin-resistente Eierstock-Karzinomzellen (A2780CIS), ösophageale Adenokarzinomzellen (OE19) und Hepatomzellen (HepG2). Luftröhrenkrebs, die achthäufigste Krebsart mit zunehmender Inzidenz in der westlichen Welt, wäre z.B. ein guter Kandidat für eine solche Photochemotherapie.

Es wird nun interessant sein herauszufinden, ob diese Diazidokomplexe *in vivo* aktiv sind. Die nötigen Experimente dazu stellen eine große Herausforderung dar, da sowohl die Verabreichung der Medikamente als auch ihre Verteilung im Körper mit der Bestrahlung synchronisiert werden müssen.

Interessant ist, dass Sadler et al. die lichtinduzierte Zersetzung dieser Diazidokomplexe mit <sup>14</sup>N-NMR-Spektroskopie (d.h.  $I=1$ ) untersuchten. Je nach experimentellem Aufbau konnte damit die Bildung von N<sub>2</sub>, die Freisetzung von Aziden und die Bildung von Pt<sup>II</sup>-Produkten beobachtet werden. Mit der für Platin-Amin-Komplexe üblichen <sup>15</sup>N-NMR-Spektroskopie (d.h.  $I=1/2$ )<sup>[8]</sup> ist es nämlich sehr schwierig, die <sup>15</sup>N-Signale der Azidliganden zu beobachten, da diese keine Protonenkopplung eingehen. Photoaktivierung könnte zu ungewöhnlichen reaktiven Zwischenprodukten führen, die zelluläre Biomoleküle angreifen. Beispielsweise können reaktive Nitrene mit Thioethern abgefangen werden.<sup>[9]</sup>

DFT-Rechnungen geben ebenfalls Einblick in den Verlauf der photoinduzierten Zersetzung.<sup>[1]</sup> Die angeregten Singulett- und Triplett-Zustände haben dissoziativen Charakter, und im angeregten Triplett-Zustand sind die Bindungen zu den Ammin- und Pyridinliganden verlängert. Wichtig ist, dass die Berechnungen auf das Vorliegen von schwachen Absorptionsbanden im sichtbaren Bereich des Spektrums von **4** hinweisen. Vielleicht erklärt dies, wie die Aktivierung mit sichtbarem Licht jenseits der Flanke der UV-LMCT-Hauptbande erfolgen kann.

Nicht nur Platin ist für die Photochemotherapie vielversprechend – auch etliche andere Übergangsmetallkomplexe werden derzeit erforscht,<sup>[10a]</sup> darunter aromatische Polyaza-Ru<sup>II</sup>- und Polypyridin-Rh<sup>III</sup>-Komplexe, die nach Anregung DNA oxidieren können. Interessanterweise können methylierte Derivate von *cis*-[Rh(phen)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]Cl (phen = 1,10-Phenanthrolin) bei Wellenlängen aktiviert werden, bei denen keine sichtbare Absorption erfolgt (> 500 nm).<sup>[10b]</sup> Ähnlich wie bei **4** geschieht auch dies durch die direkte Besetzung von schwach absorbierenden <sup>3</sup>MC-Zuständen bei Photoanregung.

Einige Komplexe können durch die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies wie <sup>1</sup>O<sub>2</sub> und Hydroxylradikale DNA-Spaltungen verursachen. Ein möglicher Vorteil von Komplex **4** besteht darin, dass sein Wirkmechanismus anscheinend kein O<sub>2</sub> erfordert, das in Tumorgewebe in sehr geringen Konzentrationen vorkommen kann.

Ein wichtiges Ziel in der Wirkstoffforschung ist es, Resistenzentwicklungen gegen Cisplatin aufzuhalten und zu überwinden. Die kürzlich von Farrell et al. eingeführten, mehrkernigen Platin-Komplexe, die neue Arten von Vernetzungen mit DNA eingehen können, sind ein weiterer vielversprechender Ansatz in diese Richtung.<sup>[11]</sup> Neben der Anwendung von Licht gibt es noch andere Wege, um die Bioverfügbarkeit und das Targeting von Platin-Medikamenten zu verbessern. Beispielsweise beschrieben Lippard et al. einwandige Kohlenstoff-Nanoröhren (SWNTs) mit Folatmarkierungen als Träger für Pt<sup>IV</sup>, das dann in der Zelle (durch GSH) zu aktivem Pt<sup>II</sup> reduziert wird, sowie prostataspezifische Membranantigen (PSMA)-Nanopartikel mit eingebettetem Pt<sup>IV</sup>.<sup>[12]</sup>

In drei Jahren wird keines der drei Hauptmedikamente Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin mehr unter Patentschutz stehen. Die Zeit ist daher reif für neuartige Platin-Therapien – und vielleicht ist die Anwendung lichtaktivierten Platins eine davon.

Eingegangen am 25. Juli 2010

Online veröffentlicht am 23. Dezember 2010

- [1] N. J. Farrer, J. A. Woods, L. Salassa, Y. Zhao, K. S. Robinson, G. Clarkson, F. S. Mackay, P. J. Sadler, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9089–9092; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8905–8908.
- [2] Y. Jung, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1387–1407.
- [3] a) N. A. Kratochwil, M. Zabel, K. J. Range, P. J. Bednarski, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2499–2507; b) P. J. Bednarski, F. S. Mackay, P. J. Sadler, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2007**, *7*, 75–93.
- [4] F. S. Mackay, J. A. Woods, H. Moseley, J. Ferguson, A. Dawson, S. Parsons, P. J. Sadler, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3155–3161.
- [5] G. Natile, M. Coluccia, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *216*–217, 383–410.
- [6] G. H. Bulluss, K. M. Knott, E. S. Ma, S. M. Aris, E. Alvarado, N. Farrell, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 5733–5735.
- [7] F. S. Mackay, J. A. Woods, P. Heringová, J. Kaspáriková, A. M. Pizarro, S. A. Moggach, S. Parsons, V. Brabec, P. J. Sadler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 20743–20748.
- [8] a) S. J. Berners-Price, L. Ronconi, P. J. Sadler, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2006**, *49*, 65–98; b) M. S. Davies, M. D. Hall, S. J. Berners-Price, T. W. Hambley, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 7673–80; c) L. Cubo, A. G. Quiroga, J. Zhang, D. S. Thomas, A. Carnero, C. Navarro-Ranninger, S. J. Berners-Price, *Dalton Trans.* **2009**, 3457–3466.
- [9] L. Ronconi, P. J. Sadler, *Chem. Commun.* **2008**, 235–237.
- [10] a) N. J. Farrer, L. Salassa, P. J. Sadler, *Dalton Trans.* **2009**, 10690–10701; b) D. Loganathan, H. Morrison, *Photochem. Photobiol.* **2006**, *82*, 237–247.
- [11] L. Zerzankova, T. Suchankova, O. Vrana, N. P. Farrell, V. Brabec, J. Kasparkova, *Biochem. Pharmacol.* **2010**, *79*, 112–121.
- [12] a) S. Dhar, Z. Liu, J. Thomale, H. Dai, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11467–11476; b) S. Dhar, F. X. Gu, R. Langer, O. C. Farokhzad, S. J. Lippard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 17356–17361.