



Bioinorganic Medicinal Chemistry

Etwas mehr als 40 Jahre ist es nun her, dass Barnett Rosenberg die Wirkung von *cis*-Diammin dichloroplatin(II) (Cisplatin) gegen Krebszellen entdeckte. Seitdem

hat sich das Feld der medizinischen anorganischen Chemie rasant entwickelt, und die diagnostischen und therapeutischen Anwendungen von Metallkomplexen gehen heute weit für die Nutzung von Platinverbindungen in der Chemotherapie von Krebserkrankungen hinaus. Insbesondere in den letzten 10 bis 15 Jahren ist ein enormes Anwachsen des Forschungsgebietes zu verzeichnen, sowohl was die Klassen an untersuchten Metallkomplexen angeht wie auch die Breite von deren Anwendungen in der Medizin. Somit ist es zweifellos an der Zeit, diese vielfältigen Entwicklungen in einem Buch zusammenzufassen. Genau diese Aufgabe hat sich Enzo Alessio von der Universität Triest gestellt, der selbst in der Entwicklung antimetastatischer Rutheniumkomplexe aktiv ist. In dem vorliegenden Werk hat er führende Experten zusammengebracht, die nahezu alle wichtigen Aspekte medizinischer Anwendungen von Metallverbindungen in den 13 Kapiteln von *Bioinorganic Medicinal Chemistry* behandeln.

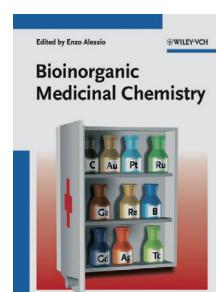
In einleitenden Kapitel 1 diskutieren Farrer und Sadler kurz die wichtigsten Eigenschaften von Metallkomplexen die für medizinische Anwendungen von besonderer Relevanz sind, und stellen dann ausgewählte Beispiele für metallbasierte antimikrobielle und antivirale Wirkstoffe vor. Natürgemäß befasst sich der größte Teil des Kapitels jedoch mit einer nach Elementen geordneten Besprechung der Anwendungen von Metallkomplexen in der Chemotherapie von Krebs. Eine nützliche Tabelle gibt zudem einen Überblick über medizinische Anwendungen aller Elemente des Periodensystems. Das Kapitel schließt mit einem sehr kurzen Ausblick auf die Zukunft des Forschungsgebietes. Mit diesem Ansatz weichen die Autoren von der häufig zu findenden chronologischen Nachzeichnung des Gebietes ab, die jedoch insbesondere Nichtspezialisten besser an das Feld der medizinischen anorganischen Chemie herangeführt hätte.

Norman und Hambley beschäftigen sich in Kapitel 2 mit Strategien für das „Targeting“ von Metallkomplexen. Auf dem Weg durch den Körper und in die Zellen treffen biologisch aktive Verbindungen auf eine Vielzahl von potenziellen Bindungspartnern, aber auch auf Barrieren in Form von Membranen. Um eine selektive Anreicherung in abnormalem Gewebe oder pathogenen Mikro-

organismen zu erreichen, ist es notwendig, die Bioverteilung und Aktivität von Metallkomplexen auf zellulärer und subzellulärer Ebene zu kontrollieren. Dieser äußerst wichtige Aspekt der medizinischen anorganischen Chemie erfährt jedoch noch immer nicht die gebührende Aufmerksamkeit und wird nur selten in Übersichtsartikeln behandelt. Um so erfreulicher ist es, dass sich ein Kapitel des Buches damit auseinandersetzt und die Unterschiede zwischen normalem und malignem Gewebe in Parametern wie zum Beispiel Sauerstoffkonzentration und pH-Wert diskutiert, und wie diese zur selektiven Aktivierung von Metallkomplexen genutzt werden können. Weiterhin beschäftigt sich der Abschnitt mit Methoden zum selektiven „Targeting“ von Bio(makro)molekülen wie Enzymen und DNA – insgesamt eine sehr gelungene Abhandlung.

Der Schwerpunkt der folgenden Kapitel 3 und 4 von Lippard und Guo liegt auf der Anwendung von Platinverbindungen in der Chemotherapie von Krebserkrankungen. Dabei handelt es sich sicher um die, auch kommerziell, bedeutendste Anwendung von Metallkomplexen in der Medizin, wie auch der Umsatz von platinbasierten Medikamenten in Höhe von über einer Milliarde Euro pro Jahr belegt. Obwohl dieses Feld in den letzten 10 bis 20 Jahren wiederholt in Übersichtsartikeln zusammengefasst worden ist, gelingt den Autoren dennoch eine kompakte und erfrischende Darstellung dieses Forschungsgebietes. Während der erste Teil sich dabei mit dem molekularen Wirkmechanismus und klinischen Anwendung von Cisplatin und seinen Verwandten beschäftigt, gibt Guo dann einen interessanten Überblick über Platinkomplexe der nächsten Generation, die von gängigen Leitstrukturen zum Teil deutlich abweichen, wie einkernige *trans*-Platin(II)-Verbindungen sowie mehrkernige Systeme, er spricht aber auch über Platin(IV)-Komplexe an, die in der Regel *in vivo* durch (Photo)Reduktion aktiviert werden müssen. Einen weiteren Schwerpunkt stellen Platin-Biokonjugate mit verschiedenen Transportsystemen dar, die eine selektive Anreicherung in Tumorzellen ermöglichen sollen; somit wird das „Targeting“-Thema des vorangegangenen Abschnitts nochmals aufgegriffen.

In Kapitel 5 werden von Keppler, Alessio et al. die weiteren, kein Platin enthaltenden, metallbasierten Antitumorwirkstoffe behandelt, wobei dem Gold jedoch ein separates Kapitel gewidmet ist. Dabei ist es nicht verwunderlich, dass der Fokus an dieser Stelle auf einer detaillierten Besprechung von Ruthenium(III)-Koordinations- und Ruthenium(II)-Organometallverbindungen liegt. Andere Elemente wie Titan, Eisen und Arsen werden ebenfalls behandelt, gemessen an der großen Vielfalt an Metallen, die dem medizinischen Anorganiker zur Verfügung stehen, ist dieses Kapitel



Bioinorganic Medicinal Chemistry
Herausgegeben von Enzo Alessio. Wiley-VCH, Weinheim 2011. 422 S., geb., 139,00 €.—ISBN 978-3527326310

jedoch relativ kurz gehalten (nur 25 Seiten im Vergleich zu über 70 Seiten, die sich alleine mit Platin befassen).

Das folgende Kapitel 6 sticht dann durch einen vom Rest des Buches völlig abweichenden Ansatz heraus. Anstatt weitere Klassen von Verbindungen zu präsentieren diskutieren Boccarelli, Pannunzio und Coluccia die verschiedenen Assay-Systeme und Genomik/Proteomik-Methoden, mit denen die Aktivität und die molekularen Zielstrukturen von metallbasierten Wirkstoffen untersucht werden können. Obwohl sie absolut essenziell sind, um neue Wirkmechanismen zu identifizieren, werden solche Verfahren in der für (Bio)Anorganiker zugänglichen Literatur nur äußerst selten kritisch behandelt. Somit stellt dieses Kapitel eine sehr willkommene Erweiterung des behandelten Themenpektrums dar.

Goldverbindungen sind dann das Thema von Kapitel 7. Hier gibt Berners-Price einen kurzen Überblick über die Geschichte der medizinischen Anwendung von Gold, die gefolgt wird von einer ausführlichen Darstellung biologisch aktiver Gold(I)- und Gold(III)-Komplexe, wobei der Schwerpunkt auf antiarthritischen und Antitumorkomplexen liegt. Goldverbindungen nehmen wegen ihrer Wirkung auf die Mitochondrien und den Redoxhaushalt von Zellen eine besondere Rolle in der medizinischen anorganischen Chemie ein, sodass ein separates Kapitel sicher gerechtfertigt ist, nur ist die Anordnung innerhalb des Buches etwas unpassend.

Die weiteren Kapitel sind dann nicht mehr bestimmten Elementen, sondern verschiedenen biomedizinischen Anwendungen von Metallkomplexen gewidmet, insbesondere aus dem Bereich der Bildgebung. In Kapitel 8 geben Aime et al. eine kurze Einführung in die theoretischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRI) und behandeln dann die wichtigsten Klassen von Kontrastmitteln auf der Basis von Gadolinium(III)- und Mangan(II)-Komplexen, gehen jedoch auch kurz auf supraparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel (SPIOs) ein.

Das Kapitel 9, verfasst von Alberto, beschäftigt sich mit metallbasierten Radiopharmazeutika. Hier werden sowohl die Auswahl wie die Herstellung von Radionukleotiden für die diagnostische Bildgebung wie auch therapeutische Anwendungen ausführlich diskutiert. Eine Tabelle mit den wichtigsten Isotopen und ihren Eigenschaften wird bei der Auswahl geeigneter Systeme besonders hilfreich sein. Von besonderer Bedeutung beim „Radioimaging“ ist die selektive Anreicherung des Markermoleküls in bestimmten Organen und Geweben, daher werden hier auch Verfahren zum Markierung von Trägersystemen behandelt. Nach diesen einführenden Abschnitten präsentiert der Rest des sehr schönen Kapitels Beispiele für die

wichtigsten Radioisotope und ihre Metallkomplexe, unter anderem von Yttrium, Rhenium, Indium, Gallium und natürlich 99m-Technetium.

Ein besonderes Problem der Chemotherapie von Krebskrankungen ist die selektive Eliminierung von malignen Zellen, ohne das gesunde Gewebe zu schädigen. Dies ist vor allem für Gliptomore von Bedeutung. Ein vielversprechender Ansatz zur Behandlung des hochgradig aggressiven und metastasierenden Glioblastoms ist die binäre Therapie, die sowohl eine interne wie eine externe Komponente benötigt, um ihre zytotoxische Wirkung zu entfalten. Dabei bedient man sich insbesondere der Neutroneneinfangtherapie (neutron capture therapy, NCT), die in Kapitel 10 von Rendina und Mitarbeitern ausführlich beschrieben wird. Hier macht man sich zunutze, dass thermische Neutronen nur eine geringe Wechselwirkung mit Gewebe zeigen, aber durch Isotope mit großem Neutroneneinfangquerschnitt absorbiert werden können. Dieser Neutroneneinfang-Prozess versetzt den Kern in einen angeregten Zustand, aus dem dieser entweder unter Abgabe von Gammastrahlung in den Grundzustand zurückkehrt oder in hochenergetische Partikel zerfällt. Die beiden wichtigsten Isotope sind dabei ^{10}B und ^{157}Gd . Die Autoren zeigen hier die wichtigsten Eigenschaften für die weitere Entwicklung der BNCT und GdNCT auf und stellen die verschiedenen Klassen von B- und Gd-Absorbern vor.

Im Gegensatz zu den vorangegangenen Kapiteln, die sich mit synthetischen metallbasierten Wirkstoffen für Bildgebung und Therapie beschäftigen, geben Orvig und Mawani in Kapitel 11 einen sehr ausführlichen Überblick über solche Erkrankungen die durch die Fehlregulation des Metabolismus der natürlich vorkommenden „Bio“-Metalle hervorgerufen werden und entweder zu einer übermäßigen Anreicherung oder einem Mangel derselben im Körper führen. Insbesondere den Eisen- und Kupferstoffwechsel betreffende Erkrankungen werden im Detail vorgestellt, aber Fehlregulation in zellulärer Aufnahme und Efflux haben auch bei vielen anderen Metallen pathophysiologische Effekte, die in diesem Kapitel ausführlich diskutiert werden.

Kapitel 12 nimmt noch einmal das Konzept des „Targeting“ auf, wie es in allgemeiner Form bereits zu Anfang des Buches behandelt worden ist. Gasser und Metzler-Nolte setzen hier jedoch den Schwerpunkt auf metallbasierte Enzyminhibitoren, ein hochaktuelles Thema. Im Gegensatz zu dem üblicheren Ansatz der medizinischen anorganischen Chemie, in dem Klassen von Metallkomplexen synthetisiert und dann gegen eine Reihe von Zelllinien getestet werden um anschließend deren biologischen Wirkmechanismus und die zellulären Zielstrukturen auf molekularer Ebene aufzuklären, hat seit kurzem eine andere Vorgehensweise stark

an Bedeutung gewonnen. Auf der Basis von Proteomikstudien und Protein-Röntgenkristallographie werden nämlich zunehmend Metallkomplexe entwickelt, die hochspezifisch im aktiven Zentrum von regulatorischen Enzymen binden und diese so kompetitiv hemmen. Die Verwendung solcher metallbasierten Enzyminhibitoren erfordert eine äußerst präzise Kontrolle der Stereochemie der Komplexe um Bindungskonstanten im subnanomolaren Bereich zu erzielen. Die in diesem noch sehr jungen Feld verfolgten Ansätze mit Organometall- und Koordinationsverbindungen werden umfassend dargestellt und am Beispiel von Proteinkinase-, Proteasom- und Cyclooxygenase-Inhibitoren vertieft. Diese Kapitel bieten eine der ersten Übersichten dieses ausgesprochen vielversprechenden Forschungsgebiets und werden dem Leser sicher interessante Anregungen zur Zukunft der bioanorganischen Chemie liefern.

Lumineszente Metallkomplexe für biologische Bildgebung und diagnostische Anwendungen sind das Thema des letzten Kapitels 13. Nach einer kurzen Einführung der wichtigsten photophysikalischen Eigenschaften von Metallkomplexen beschäftigen sich Reinhoudt et al. insbesondere mit Ruthenium(II)-, Iridium(III)-, Rhenium(I)- und Platin(II)-Verbindungen, behandeln aber auch kurz Lanthanoidkomplexe und lumineszierende Nanopartikel.

Das vorliegende Werk schließt mit einem 17-seitigen Index, der das Auffinden der wichtigsten Themen erleichtert, wobei jedoch die meisten Kapitel kurz genug sind, um durch einfaches Blättern zu den interessierenden Abschnitten zu gelangen. Die Abbildungen entsprechen weitestgehend einer einheitlichen Vorlage und sind nahezu alle von hoher graphischer Qualität; dies gibt dem Buch eine kohärente Erscheinung, was bei solchen Werken mit vielen Autoren sonst leider nicht immer der Fall ist. Auch die Literatur ist auf dem neusten Stand, mit vielen Zitaten bis in die Jahre 2008 und 2009. Einige Kritikpunkte sind die teilweise etwas willkürlich erscheinende Anordnung einiger Kapitel sowie die Einführung (Kapitel 1), die sich weitestgehend auf eine schlichte Aufzählung von Verbindungsklassen beschränkt, damit

jedoch lediglich einen Großteil der später ohnehin im Detail besprochenen Anwendungen dupliziert. Ein zweifellos, insbesondere für Einsteiger, lehrreicher historischer Überblick über die Entwicklung der medizinischen anorganischen Chemie, ihre Schlüsselkonzepte und Methoden sowie zukünftige Herausforderungen und Chancen kommt hier dagegen leider entschieden zu kurz.

Daher erfordert das vorliegende Buch zu viel Hintergrundwissen, um für das Selbststudium durch Bachelor- und Masterstudierende der Chemie und verwandter Disziplinen wie Biologie, Pharmazie und Medizin geeignet zu sein. Für diesen Leserkreis ist das Werk *Metals in Medicine* von J. C. Dabrowski als Einstieg die bessere Wahl. Für Lehrende, die zur Vorbereitung von Vorlesungen und Übungen neue und inspirierende Beispiel suchen, um die wichtigsten Themen und Konzepte der bioanorganischen und medizinischen anorganischen Chemie vorzustellen, ist das Buch dagegen eine Fundgrube. Anders als in dem deutlich älteren und nach Elementen geordneten *Metallotherapeutic Drugs & Metal-based Diagnostic Agents* von Gielen und Tieckink liegt der Schwerpunkt in *Bioinorganic Medicinal Chemistry* wesentlich stärker auf den Anwendungsmöglichkeiten (zum Beispiel Krebstherapie, Bio- und Radioimaging) von Metallkomplexen in der Medizin und enthält auch einige allgemeine Kapitel zu den Themen „Targeting“ und Bioassays, die sonst in diesem Kontext nur selten geboten werden. Experten im Feld der medizinischen anorganischen Chemie sowie Doktorandinnen und Doktoranden mit einem Hintergrundwissen in bioanorganischer Chemie finden dabei einen kompakten und hochaktuellen Überblick über dieses hochgradig interdisziplinäre und sich schnell entwickelnde Forschungsgebiet und werden auch von den vielen Literaturverweisen auf neue und neueste Originalarbeiten profitieren.

Ulrich Schatzschneider
Institut für Anorganische Chemie
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

DOI: 10.1002/ange.201104828