

# PROTINÁDOROVĚ ÚČINNÉ KOMPLEXY PŘECHODNÝCH KOVŮ: HISTORIE A SOUČASNOST

PAVEL ŠTARHA<sup>#</sup> a ZDENĚK TRÁVNÍČEK

*Oddělení biologicky aktivních komplexů a molekulových magnetů, Regionální centrum pokročilých technologií a materiálů, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého, Šlechtitelů 27, 783 71 Olomouc  
zdenek.travnicek@upol.cz*

Došlo 22.2.18, přijato 9.3.18.

**Klíčová slova:** protinádorová aktivita, koordinační sloučenina, komplex, přechodný kov, mechanismus účinku

## Obsah

1. Úvod
2. Protinádorově aktivní komplexy platiny
  - 2.1. Krátký pohled do historie
  - 2.2. *Cisplatina* a její mechanismus účinku
  - 2.3. Další léčiva na bázi komplexů platiny
  - 2.4. Pt(II) komplexy s deriváty *N*6-benzyladeninu
  - 2.5. Pt(II) komplexy s deriváty 7-azaindolu
3. Protinádorově aktivní komplexy dalších přechodných prvků
  - 3.1. Ru(II/III) komplexy
  - 3.2. Au(I) komplexy
  - 3.3. Ir(III) komplexy
  - 3.4. Pd(II) komplexy
4. Závěr

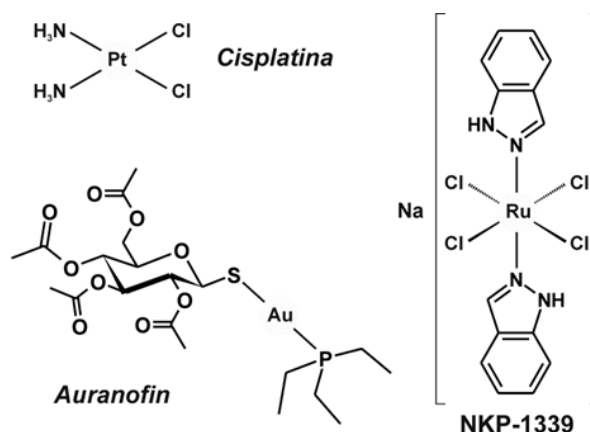
## 1. Úvod

Bioorganická chemie je multioborovým odvětvím chemie, které se zabývá významem kovů v biologických systémech a biologickými aktivitami látek kovy obsahujících, zejména pak sloučeninami koordinačními<sup>1</sup>. Z pohledu praktického využití jsou produkty zkoumání bioorganických chemiků četné klinicky využívané sloučeniny, jako jsou protinádorová léčiva na bázi platiny nebo kontrastní látky na bázi gadolinia, manganu nebo železa využívané v diagnostice magnetickou rezonancí (všeobecně je používána zkratka MRI z angl. Magnetic Resonance Imaging). Zaměříme-li se na koordinační sloučeniny přechodných kovů, lze s ohledem na jejich výraznou chemickou a strukturní modifikovatelnost a stále se zdokonalující metody studia jejich biologických aktivit

a mechanismu účinku až na molekulární úroveň predikovat i do dalších let rozsáhlý vývoj nových látek s perspektivou využití v klinické praxi.

V současné době se v různých fázích klinického testování nachází několik desítek komplexů různých *d*- a *f*-prvků, přičemž o některých z nich bude pojednáno dále v textu. Již po několik desetiletí je ovšem neměnnou realitou, že je-li některý typ sloučenin tím vůdčím mezi biologicky aktivními komplexy přechodných kovů, jsou to právě protinádorově aktivní komplexy platiny<sup>2,3</sup>. Historie protinádorových léčiv na bázi koordinačních sloučenin platiny započala v 60. letech 20. století objevem cytotoxických účinků *cis*-diammin-dichloroplatnatého komplexu, *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], známého již od roku 1844 pod triviálním označením Peyronova sůl a obchodním (INN) názvem *cisplatina* (obr. 1)<sup>4</sup>. Roku 1978 byla *cisplatina* schválena jako chemoterapeutikum pro léčbu různých typů rakoviny.

Objev cytotoxických účinků *cisplatinu* a její využití v onkologické praxi lze směle označit za jeden z nejvýznamnějších mezníků bioorganické a medicínské chemie. Stal se také základem neutuchajícího vývoje nových biologicky aktivních koordinačních sloučenin. Vůdčími mezi nimi byly, a stále jsou, komplexy platiny, z nichž některé následovaly *cisplatinu* do klinické praxe, jako např. diammin-cyklobutan-1,1'-dikarboxylatoplatnatý komplex (*karboplatina*)<sup>5</sup> a 1*R*,2*R*-diaminocyklohexan-



Obr. 1. Strukturní vzorec *cisplatinu* a klinicky studovaných neplatinyových komplexů NKP-1339 (*trans*-bis(1*H*-indazol)-tetrachlororuthenitan sodný) a *Auranofinu* ([3,4,5-triacetyloxy-6-(acetyloxymethyl)-oxan-2-thiolato]-triethylfosfanzlatný komplex)

<sup>#</sup> Pavlovi Štarhovi byla udělena Cena Alfreda Badera za bioorganickou a bioorganickou chemii pro rok 2017.

oxalatoplatnatý komplex (*oxaliplatin*)<sup>6</sup>. Stále větší pozornost je pak věnována komplexům jiných přechodných kovů, než je platina, které v obecném přiblížení nabízejí několik výhod (např. odlišný mechanismus účinku nebo nižší systémovou toxicitu) akcentujících jejich farmakologickou perspektivu. Za příklady zde mohou posloužit *Auranofin* ([3,4,5-triacetyloxy-6-(acetyloxymethyl)-oxan-2-thiolato]-triethylfosfanatný komplex)<sup>7</sup> nebo NKP-1339 (*trans*-bis(1*H*-indazol)-tetrachlororuthenitan sodný)<sup>8</sup> (obr. 1), které jsou v současné době klinicky studované na onkologických pacientech.

Z obecného pohledu lze konstatovat, že snahou bioanorganických chemiků je vývoj takových nových protinádorově aktivních látek, které vykazují alespoň některé z níže uvedených vlastností: (a) aktivita srovnatelná nebo vyšší v porovnání s konvenčními chemoterapeutiky; (b) aplikace není spojená s výraznými negativními vedlejšími účinky (tzn. nízká systémová toxicita); (c) schopnost překonávat rezistenci některých typů nádorů; (d) mechanismus účinku odlišný od konvenčních léčiv.

V následujícím přehledovém textu bude stručně uvedena historie a současnost protinádorových sloučenin na bázi platiny, dále pak budou zmíněny příklady protinádorově aktivních komplexů i dalších přechodných prvků. Důraz bude v obou tematických celcích kladen na sloučeniny pocházející ze systematického výzkumu probíhajícího na našem pracovišti, které byly v posledních zhruba deseti letech publikovány nebo byla jejich možná využitelnost jako protinádorových léčiv právně ochráněna, a to udělenými národními i evropskými patenty. Jedním z cílů níže uvedeného textu je pak poněkud zjednodušeným způsobem nastínit širší chemické, ale i nechemické, veřejnosti historii a současné trendy v oblasti koordinační chemie již využívané či potenciálně využitelné při léčbě nádorových onemocnění.

## 2. Protinádorově aktivní komplexy platiny

### 2.1. Krátký pohled do historie

Cytotoxické účinky komplexů platiny byly poprvé popsány počátkem 60. let minulého století týmem prof. Barnetta Rosenberga<sup>4</sup>. Ten při studiu vlivu elektrického proudu na dělení bakterií *Escherichia coli* zjistil, že za jejich morfologické a fyziologické změny odpovídají koordinační sloučeniny platiny, které vznikají v elektrolytu z platinových elektrod vlivem procházejícího proudu. Následujícími experimenty bylo prokázáno, že je to právě *cisplatin* (nižší aktivita byla zjištěna také u komplexů *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>] nebo *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]), která během původních experimentů odpovídala za potlačení buněčného dělení *E. coli*.

Z dnešního pohledu je jistě zajímavým faktem, že poměrně krátce po objevu cytotoxických účinků *cisplatin* (1965)<sup>4</sup> a jejich schopností účinně léčit mnohé nádory (1969)<sup>9</sup> byli *cisplatinou* léčeni první lidské onkologické pacienty (1971). V roce 1978 pak byla *cisplatin* přijata příslušným orgánem (Food and Drug Administration, FDA)

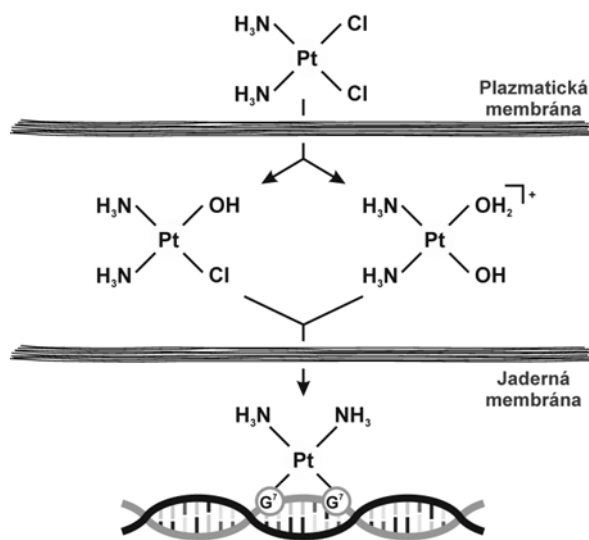
jako protinádorové chemoterapeutikum<sup>2</sup>.

### 2.2. *Cisplatin* a její mechanismus účinku

V molekule *cisplatin* nacházíme dva NH<sub>3</sub> ligandy (tzv. nosné ligandy, z angl. carrier ligands) a dva chloro ligandy (tzv. odstupující ligandy/skupiny, z angl. leaving groups). Nosné ligandy zůstávají koordinovány na centrální atom po celou dobu biologického účinku *cisplatin*, zatímco odstupující ligandy jsou ve fyziologickém prostředí nahrazeny ligandy jinými (obr. 2).

*Cisplatin* je pacientům podávána intravenózně (infúze ve fyziologickém roztoku). Krevním řečištěm se léčivo v těle pacienta dostává do cílové tkáně, kde je nádorovými buňkami akumulováno. V intracelulárním prostoru dochází k hydrolyze Pt–Cl vazeb vedoucí k náhradě chloro ligandů *cisplatin* molekulami vody nebo ionty OH<sup>–</sup>, v závislosti na typu vznikuvší částice a jejich hodnotách p*K*<sub>a</sub> (obr. 2)<sup>10</sup>. Hydrolytické produkty *cisplatin* v buněčném jádře nukleofilně atakují cílovou molekulu jaderné DNA, kde se váží na dusíkové atomy nukleobází (především guaninu). Takto vyvolaná změna sekundární struktury DNA je léčenou buňkou rozpoznávána a vede buď k opravě některým z četných opravných mechanismů buněk (např. MMR, z angl. mismatch repair), nebo naopak indukuje zastavení buněčného cyklu, čímž způsobuje inhibici buněčného dělení a následnou buněčnou smrt.

V protinádorové chemoterapii se *cisplatin* používá k léčbě nádorů vaječníků, varlat, hlavy, krku, močového



Obr. 2. Schematické zobrazení buněčné akumulace *cisplatin*, její hydrolyzy a tvorby kovalentních aduktů s molekulou jaderné DNA. Složení produktů hydrolyzy při fyziologických hodnotách pH reflektuje experimentálně určené hodnoty p*K*<sub>a</sub> pro *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> (p*K*<sub>a</sub> = 5,4 a 7,2) a *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)Cl]<sup>+</sup> (p*K*<sub>a</sub> = 6,4)<sup>10</sup>; G<sup>7</sup> symbolizuje N7 atom purinového cyklu guaninu, jako nejčastějšího cíle nukleofilního ataku *cisplatin* vůči molekule DNA

měchýře, melanomu nebo osteosarkomu<sup>2</sup>. Je v této souvislosti ovšem třeba zmínit, že aplikace *cisplatin* vyvolává řadu negativních vedlejších účinků. Mezi tyto patří např. poruchy funkce ledvin (nefrototoxicita), nervového systému (neurotoxicita), vnitřního ucha (ototoxicita) nebo krvetvorby v kostní dřeni (myelosuprese). Významnou komplikací klinického využití *cisplatin* je rezistence, kterou rozlišujeme přirozenou (některé typy nádorů nelze *cisplatinou* léčit) a získanou (některé typy nádorů si ji vypracovávají po léčbě *cisplatinou*). Případná recidiva pak vyžaduje použití jiného léčiva. Připočteme-li k uvedenému ještě jiné doprovodné zdravotní problémy (např. ztráta vlasů, nevolnost) onkologických pacientů, jasně před námi vyvstává potřeba vývoje nových léčiv, jež budou minimálně stejně účinné avšak k pacientům šetrnější v kontextu vedlejších negativních účinků.

### 2.3. Další léčiva na bázi komplexů platiny

V současné době jsou v klinické praxi celosvětově používána tři léčiva na bázi platnatých komplexů<sup>2,11</sup>, a to *cisplatin*<sup>4</sup>, která byla následována *karboplatinou* (1989)<sup>5</sup> a *oxaliplatinou* (2002)<sup>6</sup>. Na lokálních asijských trzích jsou pak jako protinádorová chemoterapeutika používána *nedaplatina* (diammin-glykolatoplatnatý komplex), *lobaplatina* (1,2-bis(aminomethyl)cyclobutan-laktatoplatnatý komplex) a *heptaplatina* ((4*R*,5*R*)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolan-malonatoplatnatý komplex) (obr. 3).

V důsledku podobného složení (tj. nosné NH<sub>3</sub> ligandy) *cisplatin*, *karboplatiny* a *nedaplatiny* (obr. 3) je také jejich cytotoxický profil a spektrum léčitelných nádorů

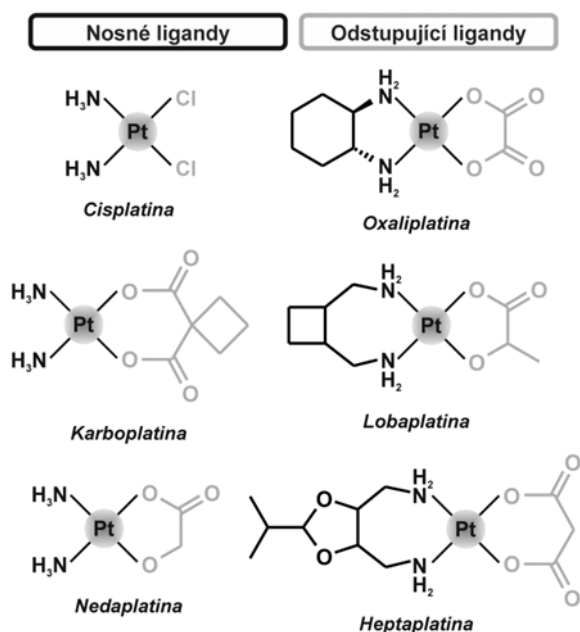
podobný. Výhodou *karboplatiny* a *nedaplatiny* jsou jejich méně závažné negativní vedlejší účinky v porovnání s *cisplatinou*. Naopak *oxaliplatin*, *lobaplatina* a *heptaplatina* obsahují jiné nosné ligandy (obr. 3), a hydrolyzou těchto komplexů pak v intracelulárním prostoru vznikají jiné typy Pt-komplexních částic, které pak způsobují odlišné změny v cílové molekule jaderné DNA<sup>12</sup>. Výhodou těchto komplexů je jejich aplikovatelnost vůči jiným typům nádorů, jež vykazují vrozenou rezistenci vůči *cisplatině* a jejím analogům. *Oxaliplatin* je v kombinaci s 5-fluoruracilem a leukovorinem používána při léčbě rakoviny tlustého střeva, *lobaplatina* je (v Číně)<sup>13</sup> aplikována např. při léčbě chronické myeloidní leukémie nebo karcinomu plic a *heptaplatina* se používá (v Jižní Koreji) při chemoterapii rakoviny žaludku.

### 2.4. Pt(II) komplexy s deriváty N6-benzyladeninu

N6-benzyladenin (6-benzylaminopurin) je přirozeně se vyskytujícím rostlinným hormonem ze skupiny cytokininů. Jeho vícesubstituované deriváty jsou účinnými inhibitory cyklin-dependentních kinas (CDK), což jsou proteiny přirozeně regulující buněčný cyklus<sup>14</sup>. Inhibice CDK je tedy jednou z účinných strategií protinádorové terapie. Jedním z neznámějších CDK inhibitorů ze skupiny derivátů N6-benzyladeninu je *roskovitin* (2-(*R*)-(1-ethyl-2-hydroxyethylamino)-6-benzylamino-9-isopropylpurin; *Seliciclib*), který je klinicky studovaným léčivem pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic<sup>15</sup>.

Na Katedře anorganické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci byly deriváty N6-benzyladeninu (*nL*<sup>a</sup>) dlouhodobě systematicky využívány jako ligandy biologicky (především pak protinádorově) aktivních koordinačních sloučenin mnoha přechodných kovů, přičemž nejvyšších účinností bylo dosaženo u komplexů ruthenia, palladia, zlata, a především pak platiny.

Zde je na místě podotknout, že u nových, biologicky perspektivních koordinačních sloučenin vybraných přechodných kovů je na úrovních *in vitro*, *in vivo* příp. *ex vivo* realizován systematický výzkum příslušného typu biologické aktivity (kromě výše uvedené protinádorové aktivity je to dále aktivita protizánětlivá nebo antidiabetická). Při studiu protinádorové aktivity je mikrotitračně stanovována *in vitro* cytotoxicita na vhodných nádorových (různé typy karcinomů, např. prsu, tlustého střeva, prostaty nebo vaječníků, osteosarkomu, melanomu nebo leukémie) i nenádorových (hepatocyty nebo plicní fibroblasty) buněčných liniích. Získané hodnoty IC<sub>50</sub>, tj. koncentrace testované látky inhibující růst 50 % použitých buněk (za farmakologicky perspektivní považujeme hodnoty v řádu jednotek μM koncentrace), jsou rozhodujícím kritériem pro provedení následných experimentů (buněčná akumulace a intracelulární distribuce, interakce s vybranými biomolekulami, modifikace buněčného cyklu, mechanismy indukce apoptózy atd.) poskytující vzhled do mechanismu účinku těchto látek. Na úrovni *in vivo* je u myši studována akutní toxicita a léčebné působení vůči indukované lymfocytární leukémii projevující se prodloužením přežívání zvířat. Již



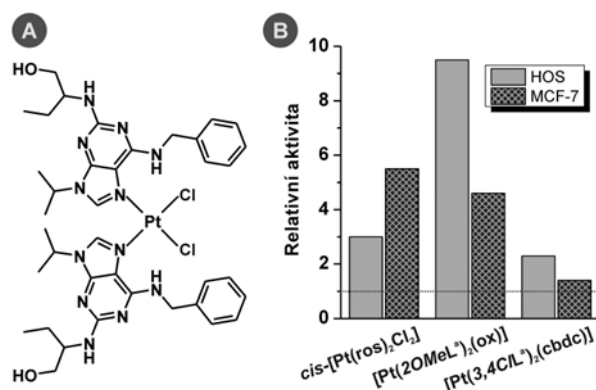
Obr. 3. Strukturální vzorce klinicky používaných protinádorových léčiv na bázi platiny

z uvedeného je patrné, že se jedná o multidisciplinární výzkum, na kterém pracoviště spolupracuje s četnými subjekty jak v rámci Univerzity Palackého, tak i jiných výzkumných ústavů a univerzit, ať už domácích nebo zahraničních.

Vrátíme-li se zpět k výše popsaným komplexům platin s deriváty *N*6-benzyladeninu, tak v rámci této skupiny látek byly neaktivnějšími komplexy *cis*-[Pt(ros)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] a *cis*-[Pt(boh)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], kde ros = *roskovitin* a boh = 2-(3-hydroxypropylamino)-6-benzylamino-9-isopropylpurin (*bohemín*)<sup>16</sup>. Tyto komplexy byly na většině testovaných nádorových linií účinnější ve srovnání s *cisplatinou* i *oxaliplatinou*, navíc také překonávaly cytotoxicitu použitých derivátů *N*6-benzyladeninu ze skupiny CDK inhibitorů (obr. 4).

Molekulárně-farmakologické studium prokázalo, že komplex *cis*-[Pt(boh)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] vykazuje schopnost překonat získanou rezistenci karcinomu vaječnicků vůči *cisplatině*, a že jeho toxicita vůči nenádorovým buňkám je výrazně nižší v porovnání s *cisplatinou*<sup>17</sup>. Současně byla prokázána výrazně vyšší schopnost komplexu *cis*-[Pt(boh)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] indukovat apoptózu v porovnání s *cisplatinou*. Výrazné rozdíly byly dále pozorovány v míře akumulace látky nádorovými buňkami a v míře a způsobu platinace DNA<sup>17,18</sup>.

Vedle platnatých chloro komplexů byly studovány oxalato<sup>19–22</sup> a cyklobutan-1,1-dikarboxylato<sup>23,24</sup> komplexy obecného složení [Pt(*nL*<sup>a</sup>)<sub>2</sub>(ox)] resp. [Pt(*nL*<sup>a</sup>)<sub>2</sub>(cbdc)], které lze formálně považovat za deriváty *oxaliplatinu* resp. *karboplatinu*; ox = ethandioátový anion, cbdc = cyklobutan-1,1-dikarboxylátový anion. Některé z připravených platnatých oxalato komplexů s deriváty *N*6-benzyladeninu svoji *in vitro* cytotoxickou aktivitou vůči vybraným lidským nádorovým buněčným liniím až více než desetinásobně překonávaly aktivitu *cisplatinu* (obr. 4)<sup>19</sup>. Studium vlivu čtyř vybraných [Pt(*nL*<sup>a</sup>)<sub>2</sub>(ox)] komplexů na lidský



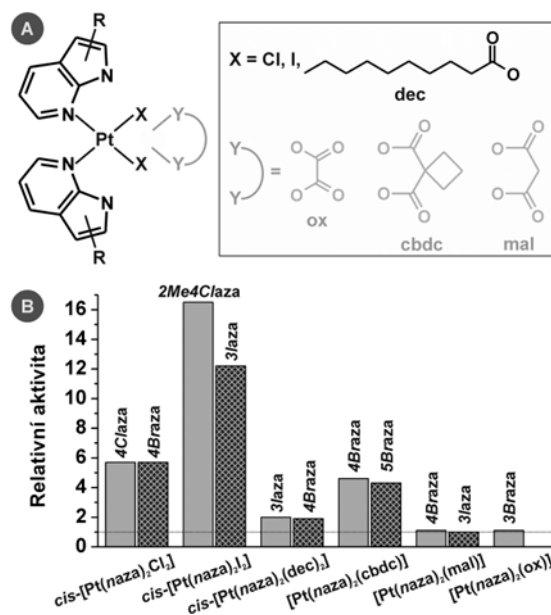
Obr. 4. (A) Strukturální vzorec komplexu *cis*-[Pt(ros)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (ros = *roskovitin*). (B) Relativní *in vitro* cytotoxická aktivita vybraných dichloro, oxalato (ox) a cyklobutan-1,1-dikarboxylato (cbdc) komplexů s deriváty *N*6-benzyladeninu. 2OMeL<sup>a</sup> = 2-chloro-6-(2-methoxybenzylamino)-9-isopropylpurin, 3,4CIL<sup>a</sup> = 2-chloro-6-(3,4-dichlorbenzylamino)-9-isopropylpurin. RA = IC<sub>50</sub>(*cisplatinu*)/IC<sub>50</sub>(komplex). Data pro výpočet hodnot RA byla převzata z prací<sup>16,19,24</sup>. Hodnota RA = 1 pro *cisplatinu* je znázorněna čárkovaně

žatní cytochrom P450 prokázalo, že studované látky ovlivňují aktivitu isoenzymu CYP3A4 v mikrosomální frakci<sup>22</sup>. Komplexy [Pt(*nL*<sup>a</sup>)<sub>2</sub>(cbdc)]<sup>24</sup> s deriváty *N*6-benzyladeninu byly ze série platnatých komplexů nejméně cytotoxické (obr. 4).

## 2.5. Pt(II) komplexy s deriváty 7-azaindolu

Na platnaté komplexy s deriváty *N*6-benzyladeninu navázaly komplexy obsahující 7-azaindol (aza), případně jeho deriváty (*naza*). Stejně jako u komplexů s deriváty *N*6-benzyladeninu byly i v případě komplexů s deriváty 7-azaindolu studovány dichloro<sup>25–32</sup>, oxalato<sup>26,33</sup> a cyklobutan-1,1-dikarboxylato<sup>34</sup> komplexy, k nimž přibýly ještě dijodo<sup>35,36</sup>, malonato a dekanato<sup>37</sup> komplexy (obr. 5).

Ačkoliv komplex *cis*-[Pt(aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] byl ve studovaném koncentračním rozsahu (vlivem omezené rozpustnosti) cytotoxicky neaktivní (IC<sub>50</sub> > 1,0 μM) vůči lidským nádorovým buněčným liniím lidského karcinomu prsu (MCF-7) a osteosarkomu (HOS)<sup>25</sup>, mezi komplexy obecného složení *cis*-[Pt(*naza*)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], které obsahovaly deriváty 7-azaindolu, již byly identifikovány látky několikanásobně převyšující biologický účinek *cisplatinu* (obr. 5); *naza* = 3Claza (3-chlor-7-azaindol), 3Braza (3-brom-7-azaindol), 3Iaza (3-jod-7-azaindol), 4Claza (4-chlor-7-azaindol), 4Braza (4-brom-7-azaindol), 5Braza (5-brom-7-azaindol),



Obr. 5. (A) Schémata obecného složení Pt(II) komplexů *cis*-[Pt(*naza*)<sub>2</sub>X<sub>2</sub>] a *cis*-[Pt(*naza*)<sub>2</sub>(Y<sup>Y</sup>)] s deriváty 7-azaindolu (*naza*) a (B) porovnání relativní cytotoxické aktivity nejaktivnějších z těchto komplexů vůči lidským buňkám karcinomu vaječnicku A2780. R = H, 2Me4Cl, 3Cl, 3Br, 3I, 4Cl, 4Br, 5Br, 3Cl5Br a 3I5Br. RA = IC<sub>50</sub>(*cisplatinu*)/IC<sub>50</sub>(komplex). Data pro výpočet hodnot RA byla převzata z prací<sup>29,33–35,37</sup>. Hodnota RA = 1 pro *cisplatinu* je znázorněna čárkovaně

*3Cl5Braza* (3-chlor-5-brom-7-azaindol) a *3I5Braza* (3-jod-5-brom-7-azaindol)<sup>26–29</sup>.

Za neaktivnější a nejdělnější prostudované (*in vitro*) cytotoxicita, molekulární farmakologie, *in vivo* protinádorová aktivita lze považovat dichloro komplexy obsahující *3Claza*, *3Iaza* a *5Braza*, které vykazovaly vůči nádorovým buňkám až více než 10× vyšší *in vitro* cytotoxicitu než *cisplatin*, a to i na nádorových buněčných liniích rezistentních vůči *cisplatině*.

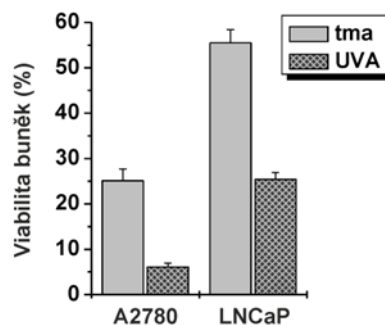
U vybraných látek ze skupiny *cis*-[Pt(*naza*)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] komplexů byla prokázána obdobná tvorba aduktů s DNA a následná inhibice RNA syntézy T7 RNA polymerasou, jako u *cisplatin*<sup>26</sup>. Hlubší molekulárně-farmakologické studium pak poukázalo na rozdíly mezi reprezentativními *cis*-[Pt(*naza*)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] komplexy a *cisplatinou*<sup>27</sup>. U testovaných buněk byla zjištěna výrazně vyšší akumulace *cis*-[Pt(*naza*)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] komplexů (ca. 45×) a platinace DNA (ca. 14×), v porovnání s *cisplatinou*. Komplexy s deriváty 7-azaindolu výrazně indukovaly apoptózu. Experimenty s modifikovaným pUC19 plasmidem prokázaly nižší efektivitu oprav poškození DNA než je tomu u *cisplatin*. Tyto poznatky nejenže podaly vysvětlení vyšší cytotoxicity *cis*-[Pt(*naza*)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] komplexů v porovnání s *cisplatinou*, ale poukázaly též na odlišný mechanismus účinku těchto strukturně podobných látek. V návazných biologických studiích komplexů *cis*-[Pt(*naza*)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (*naza* = *3Claza*, *3Iaza*, *5Braza*) byla prokázána vyšší *in vivo* protinádorová aktivita na myším modelu lymfocytární leukémie L1210 než u *cisplatin*<sup>28</sup>. S tím také souvisí hodnocení známek toxicity, které nebyly v průběhu experimentu pozorovány u myši léčených *cis*-[Pt(*naza*)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] komplexy, zatímco u myši, jimž byla aplikována *cisplatin*, byly pozorovány známky toxických vedlejších účinků, výrazná únava, nechutenství či projevy abnormálního chování.

Dalšími studovanými halogeno komplexy s deriváty 7-azaindolu byly dijodo komplexy obecného složení *cis*-[Pt(*naza*)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] (obr. 5); *naza* = *aza*, *3Claza*, *3Braza*, *3Iaza*, *4Claza*, *4Braza*, *5Braza* a *2Me4Claza* (2-methyl-4-chlor-7-azaindol)<sup>35</sup>. Tyto látky svojí cytotoxicitou ve většině případů překonávaly výše zmíněné chloro komplexy (obr. 5), přičemž se mezi nimi nacházely látky až s téměř padesátinásobně vyšší aktivitou v porovnání s *cisplatinou* (IC<sub>50</sub> = 0,4 μM pro komplex *cis*-[Pt(*4Braza*)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] vs. IC<sub>50</sub> = 18,9 μM pro *cisplatinu*) vůči linii HOS osteosarkomu. Tyto dijodo komplexy byly vysoce účinné vůči nádorovým buňkám senzitivním, ale především rezistentním vůči *cisplatině*, a to jak ve smyslu rezistence vrozené (Caco-2 kolorektální karcinom), tak i získané (A2780R lidský karcinom vaječnicku rezistentní vůči *cisplatině*), přičemž hodnoty IC<sub>50</sub> spadaly do rozsahu 0,4–12,8 μM. Současně byl pro tyto komplexy zjištěn vysoký index selektivity (vypočítaný jako poměr IC<sub>50</sub>(nenádorová linie)/IC<sub>50</sub>(nádorová linie)) vypovídající o vyšší aktivitě vůči nádorovým buňkám v porovnání se zdravými lidskými hepatocyty. Další výhodou těchto látek je mechanismus účinku odlišný od konvenčních chemoterapeutik, jako je modifikace buněčného cyklu, interakce s biomolekulami atd. Vedle výrazné aktivity *in vitro* byly reprezentativní dijodo

komplexy vysoce aktivní také na úrovni *in vivo* (myší model lymfocytické leukémie L1210). Navazující *ex vivo* experimenty (Western blot analýzy na vzorcích z izolované nádorové tkáně) prokázaly, že aplikace reprezentativního komplexu *cis*-[Pt(*2Me4Claza*)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>], na rozdíl od *cisplatin*, vedla ke snížení hladiny klíčového tumor supresorového faktoru p53 a naopak ke zvýšení antiapoptického proteinu MCL-1L (37 kDa). Společně se zvýšenou hodnotou aktivní formy kaspasy 3 tyto výsledky poukazují na iniciaci p53-nezávislé buněčné smrti odlišné od konvenčních léčiv na bázi platiny. Mechanistickou odlišnost *cis*-[Pt(*naza*)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] komplexů od *cisplatin* naznačují také výsledky průtokové cytometrie (odlišná modifikace buněčného cyklu nádorových buněk) a studie interakce látek s DNA. Na základě dosažených výsledků lze konstatovat, že popsané dijodo komplexy mohou být vhodnými kandidáty pro následné (pre)klinické studie.

Komplex [Pt(*3Braza*)<sub>2</sub>(ox)] byl neaktivnějším ze série oxalatoplatnatých komplexů s deriváty 7-azaindolu, který však svojí aktivitou nedosahoval úrovně výše zmíněných halogeno komplexů (obr. 5)<sup>33</sup>. Komplexy [Pt(cbdc)(*naza*)<sub>2</sub>] (*naza* = *3Claza*, *3Braza*, *3Iaza*, *4Claza*, *4Braza* a *5Braza*) byly více cytotoxické než *cisplatin* vůči buněčné linii lidského karcinomu vaječnicku A2780 a liniím karcinomu prostaty LNCaP a PC-3 (cit.<sup>34</sup>). Zajímavým zjištěním byla možnost zhruba čtyřnásobného navýšení cytotoxicity reprezentativního komplexu [Pt(cbdc)(*3Braza*)<sub>2</sub>] přidáním netoxické dávky (5,0 μM) L-buthionin sulfoximinu (L-BSO), známého inhibitoru γ-glutamylcystein syntézy. Neméně zajímavě byl u vybraných komplexů z této série prokázán pozitivní vliv UVA záření (20 min po akumulaci látky, λ<sub>max</sub> = 365 nm) na jejich *in vitro* cytotoxicitu vůči A2780 a LNCaP buňkám. Tyto látky tudíž lze označit za fotoaktivovatelné (obr. 6).

Detailní studium pak prokázalo, že ozářením je primárně navýšena míra platinace genomové DNA, a to až trojnásobně v porovnání s neozářenými vzorky. Transkripční mapování Pt–DNA aduktů metodou studia *in vitro* RNA syntézy T7 RNA polymerasou pak prokázalo, že



Obr. 6. Porovnání viability buněk lidských nádorových linií karcinomů vaječnicku (A2780) a prostaty (LNCaP) po aplikaci 10 μM koncentrace komplexu [Pt(*3Iaza*)<sub>2</sub>(cbdc)]. Viability byla studována ve tmě nebo při ozáření UVA světlem (20 min, λ<sub>max</sub> = 365 nm). Data byla převzata z práce<sup>34</sup>

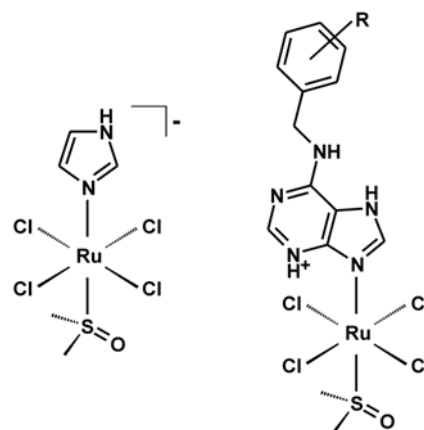
místa inhibice jsou jak po ozáření, tak i bez něj podobné *cisplatině*, avšak ozářené komplexy inhibovaly (při stejné míře platince DNA) RNA syntézu výrazně efektivněji než komplexy neozářené. Toto pravděpodobně souvisí s jiným způsobem vazby ozářených (bifunkcionálně) a neozářených (monofunkcionálně) komplexů na molekulu DNA. Neméně důležitým zjištěním byla schopnost UVA-ozářených komplexů vytvářet meziřetězcové i vnitřetězcové adukty s modelovou DNA, zatímco neozářené komplexy vytvářely pouze vnitřetězcové adukty.

Mezi souběžně studovanými malonato (mal) a dekanato (dec) komplexy obecného složení  $[\text{Pt}(\text{naza})_2(\text{mal})]$  (*naza* = 3*Braza*, 3*Iaza* a 4*Braza*) a *cis*- $[\text{Pt}(\text{naza})_2(\text{dec})_2]$  (*naza* = 3*Braza*, 3*Iaza*, 4*Claza* a 4*Braza*) vynikly sloučeniny  $[\text{Pt}(3\text{Iaza})_2(\text{mal})]$  a *cis*- $[\text{Pt}(3\text{Braza})_2(\text{dec})_2]$  (obr. 5)<sup>37</sup>. Tyto komplexy jsou zajímavé svojí selektivitou, tedy schopností působit na nádorové buňky a současně nepůsobit na buňky zdravé (buněčná linie normálního lidského fibroblastu MRC-5 a primární kultura lidských hepatocytů). U vybraných malonato komplexů byla prokázána odlišná modifikace buněčného cyklu nádorových buněk než pro dekanato komplexy a *cisplatinu*.

### 3. Protinádorově aktivní komplexy dalších přechodných prvků

Kromě výše detailně popsaných komplexů platiny je v dnešní době klinicky studováno nebo dokonce využíváno mnoho komplexů přechodných a vnitřně přechodných prvků<sup>1,38</sup>. Zaměříme-li se pouze na protinádorově aktivní komplexy, lze vyvodit následující závěry: a) žádný komplex neobsahující platinu prozatím není využíván v onkologické praxi; b) pouze několik přechodných kovů (např. ruthenaté/ruthenité<sup>39</sup>, měďnaté<sup>40</sup>, zlatné/zlatité<sup>41</sup> nebo titaničité<sup>42</sup>) poskytlo komplexy vhodné pro klinické testy. Hlavní výhodou komplexů obsahujících jiný centrální atom než platinu je odlišný mechanismus účinku v porovnání s chemoterapií na bázi platiny, a dále širší spektrum léčitelných nádorů, schopnost překonávat rezistenci vůči konvenčním protinádorovým léčivům nebo nižší systémová toxicita.

Historii protinádorově aktivních komplexů ruthenia lze počítat od počátku 80. let 20. století, kdy byla popsána cytotoxicita ruthenitého komplexu *fac*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_3]$  vůči myšimú sarkomu EMT-6 (cit.<sup>43</sup>). Fáze klinických testů dosáhly iontové ruthenité komplexy NAMI-A (cit.<sup>44</sup>) a NKP-1339 (cit.<sup>8</sup>) (obr. 1 a 7). Z výhod těchto látek uvedme schopnost NKP-1339 snížit objem kolorektálního karcinomu myši o 95 %, aniž by byla u testovaných zvířat pozorována jakákoli mortalita, a pouze zanedbatelný úbytek hmotnosti (6 %). Nicméně je nutné zmínit, že mechanismus účinku těchto látek není stále zcela objasněn. Předpokládá se *in vivo* redukce komplexní částice z ruthenité na ruthenatou, ovlivnění redoxní rovnováhy léčených nádorových buněk a interakce komplexů s molekulou jaderné DNA<sup>8</sup>. Významnou skupinou látek, které navazují na výše uvedené ruthenité komplexy, jsou organokovové polosendvičové ruthenaté<sup>39,45</sup>, osemnaté<sup>46</sup> a iridité<sup>47</sup> kom-



Obr. 7. Strukturální vzorec aniontu komplexu NAMI-A (vlevo) a jeho analogů s deriváty *N6*-benzyladeninu (vpravo). R = *x*Cl, *x*Br, *x*OMe a *x*OH (*x* = 2–4)

plexy, které jsou v posledních letech v literatuře zmiňovány jako vysoce klinicky perspektivní látky.

Zajímavý příběh bioorganické chemie pak píše *Auranofin* (obr. 1). Tato látka je dlouhodobě (od roku 1985) používána k léčbě závažných zánětlivých onemocnění, jako je revmatoidní artritida. Poměrně záhy byla u *Auranofinu* zjištěna také aktivita protinádorová, vedoucí až k tomu, že je tato látka v současné době klinicky testována na onkologických pacientech jako perspektivní chemoterapeutikum<sup>48</sup>.

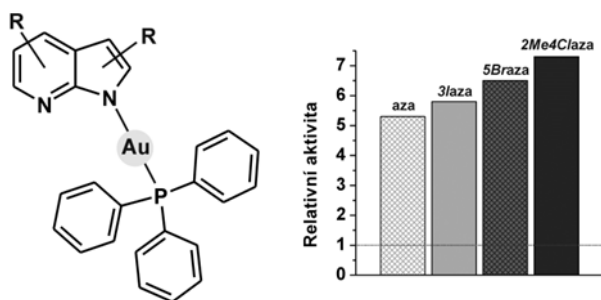
#### 3.1. Ru(II/III) komplexy

Na výše uvedený komplex NAMI-A navázala olomoucká studie oktaedrických tetrachlororuthenitých komplexů s deriváty *N6*-benzyladeninu (*nL*<sup>a</sup>) obecného složení *trans*- $[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{nL}^{\text{a}})] \cdot x\text{Solv}$ ; *x* = 0–1,5 a Solv = H<sub>2</sub>O, DMSO, ethanol nebo aceton (obr. 7)<sup>49</sup>. Tyto komplexy nebyly do nejvyšší testované koncentrace cytotoxické (IC<sub>50</sub> > 100 μM) na úrovni *in vitro* vůči lidským nádorovým buněčným liniím chronické myelogenní leukémie (K562), maligního melanomu (G361), osteosarkomu (HOS) a prsního karcinomu (MCF-7). Nicméně na úrovni *in vivo* byly vybrané komplexy výrazně účinnější (%T/C = 100–106) než referenční ruthenitý komplex NAMI-A (%T/C = 94); %T/C je definováno jako poměr doby přežití léčených (T) a neléčených (C) myši.

#### 3.2. Au(I) komplexy

V Oddělení biologicky aktivních komplexů a molekulových magnetů Regionálního centra pokročilých technologií a materiálů byly připraveny a dále studovány trifenylofosfanzlatné komplexy obecného složení  $[\text{Au}(\text{L})(\text{PPh}_3)]$  s různými *N*-donorovými heterocyklickými ligandy, a to s *O*-substituovanými deriváty 9-deazahypoxanthinu (*nHL*<sup>b</sup>)<sup>50,51</sup>, hypoxanthinu (*nHL*<sup>c</sup>)<sup>52,53</sup> a 7-azaindolu (*naza*); obr. 8)<sup>54</sup>.

Ačkoli komplexy  $[\text{Au}(n\text{L}^b)(\text{PPh}_3)]$  a  $[\text{Au}(n\text{L}^c)(\text{PPh}_3)]$  vykazovaly širokospektrální cytotoxicitu vůči panelu devíti lidských nádorových buněčných linií (např. karcinom vaječníku nebo prsu, osteosarkom nebo maligní melanom), lze za neaktivnější látky z této skupiny zlatných komplexů brát komplexy obsahující aza, *3Iaza*, *5Braza* a především pak *2Me4Claza* deriváty 7-azaindolu<sup>54</sup>. Nejvyšší cytotoxicitu dosáhly tyto látky na buněčné linii A2780, kde byly komplexy  $[\text{Au}(naza^-)(\text{PPh}_3)]$  přibližně 5–7× aktivnější než referenční léčivo *cisplatin*a (obr. 8), zatímco výše zmíněné komplexy  $[\text{Au}(n\text{L}^b)(\text{PPh}_3)]$  a  $[\text{Au}(n\text{L}^c)(\text{PPh}_3)]$  nepřekročily aktivitu *cisplatin*y více než trojnásobně. Společně s výraznou cytotoxicitou vůči nádorovým liniím byly komplexy  $[\text{Au}(3Iaza^-)(\text{PPh}_3)]$ ,  $[\text{Au}(5Braza^-)(\text{PPh}_3)]$  a  $[\text{Au}(2Me4Claza^-)(\text{PPh}_3)]$  schopné překonávat získanou rezistenci buněk ovariaálního karcinomu vůči *cisplatin*ě a nepůsobily výrazně toxicky na nenádorových fibroblastech (MRC-5). Výsledky studia modifikace buněčného cyklu poukázaly na odlišný mechanismus účinku v porovnání s *cisplatin*ou.



Obr. 8. Strukturální vzorec komplexů  $[\text{Au}(naza^-)(\text{PPh}_3)]$  s deriváty 7-azaindolu (vlevo) a porovnání relativní cytotoxické aktivity reprezentativních komplexů vůči lidské nádorové buněčné linii karcinomu vaječníku A2780 (vpravo). R = H, 3Cl, 3Br, 3I, 5Br, 3Cl5Br, 3I5Br a 2Me4Cl. RA =  $\text{IC}_{50}(\text{cisplatin})/\text{IC}_{50}(\text{komplex})$ . Data pro výpočet hodnot RA byla převzata z práce<sup>54</sup>. Hodnota RA = 1 pro *cisplatin*u je znázorněna čárkovaně

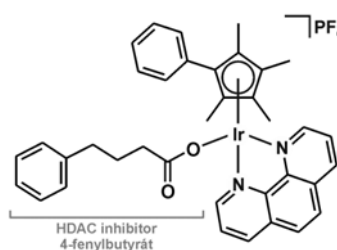
### 3.3. Ir(III) komplexy

Moderní bioorganická chemie chápe polosendvičové iridit komplexy obecného složení  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^x)(\text{L}^d)\text{X}]^{+/0}$  jako jednu z farmakologicky perspektivních skupin koordinačních sloučenin;  $\text{Cp}^x$  = derivát cyklopentadienyly (např. pentamethylcyklopentadienyl,  $\text{Cp}^*$ ),  $\text{L}^d$  = elektroneutrální nebo deprotonizovaný bidentátní ligand a X = nejčastěji chloro ligand<sup>47</sup>. Ačkoli již bylo prostudováno velké množství komplexů iridia tohoto typu, jen nepatrné množství z nich obsahovalo jiný X ligand, než je zmíněný chloridový anion. Takovou látkou je např. komplex  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{bph}})(\text{phpy})(\text{py})]\text{PF}_6$ , který je svojí cytotoxickou aktivitou vůči A2780 buňkám ( $\text{IC}_{50} = 0,1 \mu\text{M}$ ) a průměrnou cytotoxicitou vůči NCI-60 panelu nádorových linií ( $\text{GI}_{50} = 0,2 \mu\text{M}$ ) výrazně účinnější v porovnání s analogickým chloro komplexem  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{bph}})(\text{phpy})\text{Cl}]$

( $\text{IC}_{50} = 0,7 \mu\text{M}$ ,  $\text{GI}_{50} = 0,7 \mu\text{M}$ ) i *cisplatin*ou ( $\text{IC}_{50} = 1,2 \mu\text{M}$ ,  $\text{GI}_{50} = 1,5 \mu\text{M}$ );  $\text{Cp}^{\text{bph}} = 1$ -bifenylyl-2,3,4,5-tetramethylcyklopentadienyl a  $\text{Hphpy} = 2$ -fenylypyridin;  $\text{GI}_{50}$  = koncentrace vyvolávající 50% inhibici růstu testovaných buněk<sup>55</sup>. Podobný přístup byl použit také pro hydrogen-sulfido komplexy o složení  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{phen})(\text{SH})]\text{PF}_6$  a  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{bpy})(\text{SH})]\text{PF}_6$ , které svojí aktivitou ( $\text{IC}_{50} = 49,5$  a  $48,4 \mu\text{M}$ ) překonávaly analogické chloro komplexy ( $\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$ ); phen = 1,10-fenanthrolin a bpy = 2,2-bipyridin<sup>56</sup>. Z mechanistického pohledu je zajímavým zjištěním oxidace GSH na disulfid (GSSG), což indikuje možné spojení mezi modifikací redoxní stability léčených buněk a mechanismem účinku těchto komplexů.

Modifikace složení polosendvičových chloro komplexů iridia náhradou jejich chloro ligandu za jiný, se na základě výše uvedených příkladů s pyridinem a hydrogen-sulfidem jeví jako perspektivní cesta vývoje nových léčiv, a to nejen z pohledu navýšení cytotoxicity, ale také optikou možné modifikace některých relevantních mechanistických procesů, kterými tyto látky působí na cílové nádorové buňky. Výzvou pak bylo prostudovat takové látky, u kterých je chloro ligand nahrazen ligandem, který je sám o sobě protinádorově aktivní. Tento koncept je již několik let velmi dobře znám u platitých komplexů, jako je *cis,cis,trans*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{dca})_2]$ , kde dca = dichloracetát<sup>57</sup>.

Ve smyslu výše uvedeného představuje komplex  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{bph}})(\text{phen})(\text{pb})]\text{PF}_6$  (obr. 9)<sup>58</sup> spojení cytotoxického chloro komplexu  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{bph}})(\text{phen})\text{Cl}]\text{PF}_6$  a 4-fenylbutyrátového aniontu (pb), který je klinicky studovaným protinádorovým léčivem ze skupiny inhibitorů histonových deacetylás (HDAC)<sup>59</sup>;  $\text{Cp}^{\text{bph}} = 1$ -fenylyl-2,3,4,5-tetramethylcyklopentadienyl. Studovaný pb-komplex byl srovnatelně *in vitro* cytotoxický vůči linii A2780 s jeho chloro analogem, avšak oba komplexy se výrazně lišily účinností vůči linii A2780R. Odlišnost cytotoxických profilů obou látek číselně ukazuje hodnota rezistentního faktoru, který byl pro komplex  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{bph}})(\text{phen})(\text{pb})]\text{PF}_6$  roven 0,8 a pro komplex  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{bph}})(\text{phen})\text{Cl}]\text{PF}_6$  pak 1,8 (pro *cisplatin*u se rovná 2,9). Na normální buněčné linii MRC-5 byl komplex  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{bph}})(\text{phen})(\text{pb})]\text{PF}_6$  přibližně desetkrát méně aktivní než na výše uvedených liniích ná-

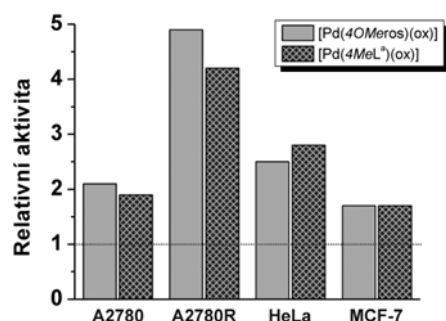


Obr. 9. Strukturální vzorec komplexu  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{bph}})(\text{phen})(\text{pb})]\text{PF}_6$ , který obsahuje bioaktivní 4-fenylbutyrato ligand (pb) ze skupiny protinádorově aktivních inhibitorů histonových deacetylás (HDAC).  $\text{Cp}^{\text{bph}} = 1$ -fenylyl-2,3,4,5-tetramethylcyklopentadienyl, phen = 1,10-fenanthrolin

dorových. Studovaný pb-komplex modifikoval buněčný cyklus A2780 buněk jinak než *cisplatin*, navíc jeho aplikace vyvolala ve zmíněných buňkách produkci reaktivních forem kyslíku a výraznou depolarizaci mitochondriálních membrán.

### 3.4. Pd(II) komplexy

Komplexy obecného složení  $[Pd(nL^a)_2(ox)]$  s deriváty N6-benzyladeninu představují palladnaté analogy výše popsaných platnatých oxalato komplexů (sekce 2.4.)<sup>19</sup>. Ačkoli ve většině případů byly tyto palladnaté komplexy na použitém panelu lidských nádorových buněčných linií méně cytotoxické než jejich platnaté analogy, v některých případech bylo i v rámci palladnatých komplexů dosaženo výrazné cytotoxicity, mnohdy dokonce vyšší v porovnání s *cisplatinou* (obr. 10).



Obr. 10. Porovnání relativní cytotoxické aktivity  $[Pd(4OMeros)(ox)]$  a  $[Pd(4MeL^a)(ox)]$  komplexů s deriváty N6-benzyladeninu. 4OMeros = 2-(R)-(1-ethyl-2-hydroxyethylamino)-6-(4-methoxybenzylamino)-9-isopropylpurin, 4MeL<sup>a</sup> = 2-chloro-6-(4-methylbenzylamino)-9-isopropylpurin. RA =  $IC_{50}(cisplatin)/IC_{50}(komplex)$ . Data pro výpočet hodnot RA byla převzata z práci<sup>19</sup>. Hodnota RA = 1 pro *cisplatinu* je znázorněna čárkovaně

## 4. Závěr

V předloženém přehledovém článku jsou ve velmi obecné rovině nastíněny směry výzkumu protinádorově účinných komplexů vybraných přechodných kovů. Kromě pohledu historického jsou zmíněny i současné trendy vývoje potenciálních léčiv nádorových onemocnění, která překonávají nejen účinnost, ale také mnohé nežádoucí účinky stávajících chemoterapeutik. S ohledem na fakt, že se jedná o přehledový text popisující práci, za kterou byla udělena Cena Alfreda Badera za bioorganickou chemii za rok 2017, je v jednotlivých kapitolách pozornost upřena především na příklady dosažené systematickým studiem za přímého a výrazného přispění laureáta (P.Š.) uvedené ceny. Do širšího kontextu jsou zde zasazeny příklady vysoce cytotoxických komplexů platiny, zlata, iridia, ruthenia a palladia. Některé z prezentovaných látek lze považovat za farmakologicky perspektivní sloučeniny, jejichž studium

i nadále pokračuje směrem k možným budoucím preklinickým a klinickým studiím. Novost a možná praktická aplikovatelnost mnohých z popsanych sloučenin pak byla podpořena udělením vícera národních i evropských patentů.

*Tato práce vznikla za podpory MŠMT ČR (projekty MSM619895218 a LO1305).*

## LITERATURA

- Gielen M., Tiekink E. R. T.: *Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents*. J. Wiley, Chichester 2005.
- Kelland L.: *Nature Rev. Cancer* 7, 573 (2007).
- Johnstone T. C., Suntharalingam K., Lippard S. J.: *Chem. Rev.* 116, 3436 (2016).
- Rosenberg B., van Camp L., Krigas T.: *Nature* 205, 698 (1965).
- Harrap K. R.: *Cancer Treat. Rev.* 12, 21 (1985).
- Kidani Y., Inagaki K., Iigo M., Hoshi A., Kuretani K.: *J. Med. Chem.* 21, 1315 (1978).
- Roder C., Thomson M. J.: *Drugs R. D.* 15, 13 (2015).
- Trondl R., Heffeter P., Kowol C. R., Jakupec M. A., Berger W., Keppler B. K.: *Chem. Sci.* 5, 2925 (2014).
- Rosenberg B., van Camp L., Trosko J. E., Mansour V. H.: *Nature* 222, 385 (1969).
- Berners-Price S. J., Frenkiel T. A., Frey U., Ranfordcand J. D., Sadler P. J.: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1992, 789.
- Wheate N. J., Walker S., Craiga G. E., Ouna R.: *Dalton Trans.* 39, 8113 (2010).
- Jennerwein M. M., Eastman A., Khokhar A.: *Chem. Biol. Interact.* 70, 39 (1989).
- China Food and Drug Administration (CFDA) databáze (<http://eng.sfda.gov.cn>), staženo 8. 2. 2018.
- Asghar U., Witkiewicz A. K., Turner N. C., Knudsen E. S.: *Nature Rev. Drug Discov.* 14, 130 (2015).
- Vesely J. a 10 spoluautorů: *Eur. J. Biochem.* 224, 771 (1994).
- Maloň M., Trávníček Z., Marek R., Strnad M.: *J. Inorg. Biochem.* 99, 2127 (2005).
- Liskova B., Zerzankova L., Novakova O., Kostrhunova H., Travnicek Z., Brabec V.: *Chem. Res. Toxicol.* 25, 500 (2012).
- Novakova O., Liskova B., Vystrcilova J., Suchankova T., Vrana O., Starha P., Travnicek Z., Brabec V.: *Eur. J. Med. Chem.* 78, 54 (2014).
- Vrzal R., Štarha P., Dvořák Z., Trávníček Z.: *J. Inorg. Biochem.* 104, 1130 (2010).
- Trávníček Z., Štarha P., Popa I., Vrzal R., Dvořák Z.: *Eur. J. Med. Chem.* 45, 4609 (2010).
- Štarha P., Trávníček Z., Popa I. (Univerzita Palackého v Olomouci): CZ 302623 B6 (2011).
- Masek V., Starha P., Harvanova M., Michalova M., Milde D., Travnicek Z., Anzenbacherova E.: *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 159, 382 (2015).
- Dvořák L., Trávníček Z., Popa I. (Univerzita Palacké-



- ho v Olomouci): CZ 302618 B6 (2011).
24. Dvořák Z., Štarha P., Trávníček Z.: *Toxicol. In Vitro* 25, 652 (2011).
  25. Štarha P., Marek J., Trávníček Z.: *Polyhedron* 33, 404 (2012).
  26. Štarha P., Trávníček Z., Popa A., Popa I., Muchová T., Brabec V.: *J. Inorg. Biochem.* 115, 57 (2012).
  27. Muchová T., Prachařová J., Štarha P., Olivová R., Vrána O., Benešová B., Kašpárková J., Trávníček Z., Brabec V.: *J. Biol. Inorg. Chem.* 18, 579 (2013).
  28. Štarha P., Hošek J., Vančo J., Dvořák Z., Suchý P., Popa I., Pražanová G., Trávníček Z.: *PLoS One* 9, e90341 (2014).
  29. Štarha P., Dvořák Z., Trávníček Z.: *PLoS One* 10, e0136338 (2015).
  30. Trávníček Z., Štarha P., Popa I. (Univerzita Palackého v Olomouci): CZ 303417 B6 (2012).
  31. Trávníček Z., Štarha P., Dvořák Z. (Univerzita Palackého v Olomouci): CZ 303560 B6 (2012).
  32. Trávníček Z., Štarha P., Dvořák Z. (Univerzita Palackého v Olomouci): EP 2636410 B1 (2015).
  33. Štarha P., Trávníček Z., Popa I., Dvořák Z.: *Molecules* 19, 10832 (2014).
  34. Štarha P., Trávníček Z., Dvořák Z., Radošová-Muchová T., Prachařová J., Vančo J., Kašpárková J.: *PLoS One* 10, e0123595 (2015).
  35. Štarha P., Vančo J., Trávníček Z., Hošek J., Klusáková J., Dvořák Z.: *PLoS One* 11, e0165062 (2016).
  36. Trávníček Z., Štarha P., Dvořák Z. (Univerzita Palackého v Olomouci): CZ 305374 B6 (2015).
  37. Štarha P., Trávníček Z., Pazderová L., Dvořák Z.: *J. Inorg. Biochem.* 162, 109 (2016).
  38. Medici S., Peana M., Nurchi V. M., Lachowicz J. I., Crisponi G., Zoroddu M. A.: *Coord. Chem. Rev.* 284, 329 (2015).
  39. Zeng L., Gupta P., Chen Y., Wang E., Ji L., Chao H., Chen Z. S.: *Chem. Soc. Rev.* 46, 5771 (2017).
  40. Santini C., Pellei M., Gandin V., Porchia M., Tisato F., Marzano C.: *Chem. Rev.* 114, 815 (2014).
  41. Zou T., Lum C. T., Lok C. N., Zhang J. J., Che C. M.: *Chem. Soc. Rev.* 44, 8786 (2015).
  42. Cini M., Bradshaw T. D., Woodward S.: *Chem. Soc. Rev.* 46, 1040 (2017).
  43. Clarke M. J., Bitler S., Rennert D., Buchbinder M., Kelman A. D.: *J. Inorg. Biochem.* 12, 79 (1980).
  44. Alessio E.: *Eur. J. Inorg. Chem.* 2017, 1549.
  45. Süß-Fink G.: *Dalton Trans.* 39, 1673 (2010).
  46. Hanif M., Babak M. V., Hartinger C. G.: *Drug Discov. Today* 19, 1640 (2014).
  47. Leung C. H., Zhong H. J., Chan D. S. H., Ma D. L.: *Coord. Chem. Rev.* 257, 1764 (2013).
  48. Liu N. a 22 spoluautorů: *Oncotarget* 5, 5453 (2014).
  49. Trávníček Z., Matiková-Mal'arová M., Novotná R., Vančo J., Stěpánková K., Suchý P.: *J. Inorg. Biochem.* 105, 937 (2011).
  50. Křikavová R., Hošek J., Vančo J., Hutýra J., Dvořák Z., Trávníček Z.: *PLoS One* 9, e107373 (2014).
  51. Trávníček Z., Gálíková J., Hošek J., Vančo J. (Univerzita Palackého v Olomouci): CZ 305624 B6 (2015).
  52. Vančo J., Gálíková J., Hošek J., Dvořák Z., Paráková L., Trávníček Z.: *PLoS One* 9, e109901 (2014).
  53. Trávníček Z., Křikavová R., Hošek J., Dvořák Z. (Univerzita Palackého v Olomouci): CZ 305585 B6 (2015).
  54. Štarha P., Trávníček Z., Drahoš B., Dvořák Z.: *Int. J. Mol. Sci.* 17, 2084 (2016).
  55. Liu Z., Romero-Canelón I., Qamar B., Hearn J. M., Habtemariam A., Barry N. P. E., Pizarro A. M., Clarkson G. J., Sadler P. J.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 53, 3941 (2014).
  56. Štarha P., Habtemariam A., Romero-Canelón I., Clarkson G. J., Sadler P. J.: *Inorg. Chem.* 55, 2324 (2016).
  57. Dhar S., Lippard S. J.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 22199 (2009).
  58. Štarha P., Trávníček Z., Drahoš B., Herchel R., Dvořák Z.: *Appl. Organomet. Chem.* 32, e4246 (2018).
  59. Bolden J. E., Peart M. J., Johnstone R. W.: *Nat. Rev. Drug Discov.* 5, 769 (2006).

**P. Štarha and Z. Trávníček** (*Division of Biologically Active Complexes and Molecular Magnets, Regional Centre of Advanced Technologies and Materials, Faculty of Science, Palacký University in Olomouc, Olomouc*): **Anticancer Effective Transition Metal Complexes: A Short History and Current State**

In this overview, a short history and current state of the art regarding selected anticancer effective transition metal complexes are briefly described. In view of the fact that this text represents a part of experimental work for which Assoc. Prof. Pavel Štarha, Ph.D. was awarded the Alfred Bader Prize for Bioinorganic and Bioorganic chemistry by the Czech Chemical Society in 2017, the report is focused on the results realized mostly at the Division of Biologically Active Complexes and Molecular Magnets of the Regional Centre of Advanced Technologies and Materials of Palacký University in Olomouc. Some examples of highly cytotoxic complexes of platinum, gold, ruthenium, iridium and palladium are put into a broader context of their relative activities as compared to the generally accepted standard, i.e. *cisplatin*. Some of the presented compounds can be considered as pharmacologically prospective ones, which deserve to be further deeply evaluated in direction of future possible preclinical and clinical studies. Novelty and potential applicability of some of the developed complexes have been also supported by granting of several national and European patents.

**Keywords:** anticancer activity, coordination compound, complex, transition metal, mechanism of action