

Платинови цитостатици: поведение в кръвната плазма, втреклетъчен прием и цитотоксичност

Е. Стоянова¹, И. Караджова^{1*}, Н. Косева², Г. Момеков³

¹ Софийски университет „Св. Климент Охридски“, Факултет по химия и фармация, бул. „Дж. Баучер“ 1, 1164 София
Ел. поща: Karadjova@chem.uni-sofia.bg

² Институт по полимери, Българска академия на науките, ул. „Акад. Г. Бончев“, блок 103, 1113 София

³ Медицински университет, Фармацевтичен факултет, ул. „Дунав“ 2, 1000 София

1. Увод

Платиновите цитостатици са едни от най-активните противотуморни лекарства, използвани самостоятелно или в комбинация с други химиотерапевтици за лечение на широк спектър от солидни злокачествени тумори като тумор на белите дробове, главата и шията, яйчниците, тестисите и дебелото черво [1]. Централно място сред тях заема съединението цис-диаминдихлорплатина, известно още като цисплатин. Неговото откриване беше повратна точка в историята на противотуморната химиотерапия и даде мощен тласък на изследванията на комплекси на платина(II) и други метал-съдържащи съединения като потенциални агенти с противотуморни свойства. Интензивните проучвания доведоха до успешното въвеждане на няколко платинови комплекса в клинична употреба – карбоплатин и оксалиплатин бяха одобрени в целия свят, а недаплатин, хептаплатин и лобаплатин, съответно в Япония, Южна Корея и Китай [2].

Настоящият обзор има за цел да разгледа в детайли структурата на клинично прилаганите лекарства цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин, както и да опише поведението им в кръвната плазма и биохимичните и фармакологични аспекти на тяхната цитотоксичност.

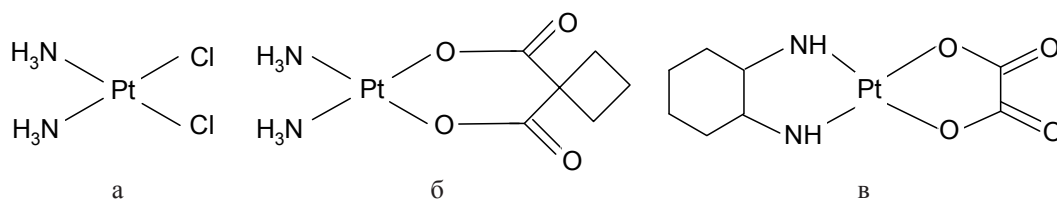
2. Структура и свойства

Всички клинично прилагани платинови комплекси се отнасят към т. нар. класически тип комплекси. Те представляват незаредени планарни съединения на платина(II) с цис-конфигурация на лигандите (фиг. 1).

Цисплатин (цис-диаминдихлорплатина) с химична формула $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ е твърдо химично съединение с жълт цвят и молекулна маса 300.05 D. Разтваря се във вода и в 0.9%-ен натриев хлорид при температура 25°C и се разлага при 270°C. Във воден разтвор бавно преминава от цис- в транс-изомера си. Освен във вода и във физиологичен разтвор, той се разтваря още в диметилформамид и диметилсулфоксид, а в повечето солвенти е неразтворим.

Карбоплатин (цис-диамин(1,1-циклобутан-дикарбоксилато)платина(II) е химиотерапевтичен препарат с химична формула $[\text{C}_4\text{H}_6(\text{CO}_2)_2]\text{Pt}(\text{NH}_3)_2$ и молекулна маса 371.25 D. Съединението представлява бял прах и е стабилно при нормални условия. Разтваря се във вода, но не и в етанол и ацетон. По структурата си карбоплатин се различава от цисплатин по това, че притежава по-голяма молекула с бидентатен дикарбоксилатен лиганд на мястото на двата хлоридни лиганда, които са напускащите групи в молекулата на цисплатин. Замяната на хлоридните лиганди с бидентатния дикарбоксилатен лиганд обуславя по-голямата кинетична стабилност и по-ниската реактивоспособност на карбоплатин в сравнение с цисплатин.

Оксалиплатин (оксалато(транс 1,2-диаминоциклохексан)платина), представлява химиотерапевтичен агент с формула $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$ и молекулна маса 397.29 D. Препаратът е под формата на бял прах без мирис, разтваря се във вода при концентрация 4 mg/ml и в диметилформамид (20 mg/ml), слабо разтворим е в метанол и неразтворим в етанол. За разлика от цисплатин и карбоплатин, оксалиплатин притежава бидентатния лиганд 1,2-диаминоциклохексан на мястото на моноден-



Фиг. 1. Структура на: цисплатин (а), карбоплатин (б) и оксалиплатин (в).

татните аминокислотни лиганди. Той има също така бидентатна оксалатна група, която играе ролята на напускаща група в молекулата му. Известно е, че диаминоциклохексановата група допринася за по-силно изразената цитотоксичност на оксалиплатин в сравнение с цисплатин и карбоплатин, а замяната на хлоридните лиганди с оксалато-бидентатен лиганд повишава разтворимостта на съединението във вода.

В последно време, на клинични изпитвания бяха предложени повече от 30 платинови комплекса [3]. Освен вече разглежданите, съществуват и други платинови цитостатици, за които се предполага, че биха могли да намират приложение в терапията.

Сатраплатин е комплекс на платина(IV) и е първият платинов цитостатик за перорално приложение. Клиничните изпитвания показаха неговата активност срещу недребноклетъчен рак на белите дробове, рак на яйчниците и най-вече срещу хормонално рефрактерен рак на простатата [4].

Пикоплатин е платиново съединение, съчетаващо липса на нефро-, невро- или ототоксичност [5,6] и ефективност както при чувствителни, така и при резистентни към класическите платинови комплекси туморни модели [7].

3. Взаимодействие с белтъци и тиоли

Биологичните тиоли като глутатион, металотионеин и други тиол-съдържащи белтъци защитават клетката от токсичното действие на цисплатин [8–11]. Платиновите йони, навлизащи в клетката, се свързват преференциално с глутатиона и металотионина, които присъстват в цитоплазмата в милимолярни концентрации [12]. Тъй като платино-тиолните продукти взаимодействат в по-слаба степен и с по-малка ефективност с ДНК [13], формирането на тези комплекси ограничава количеството активни платинови форми – моно- и диаква комплекси.

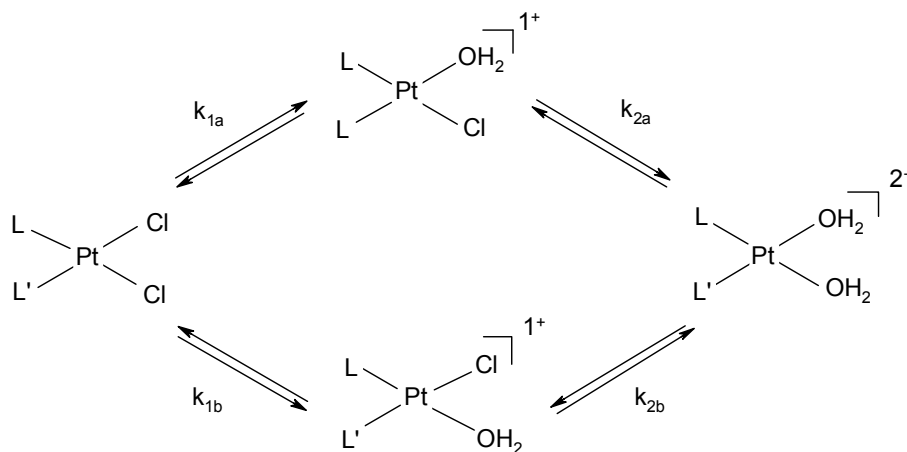
Взаимодействията на противотуморните металсъдържащи агенти с белтъци играят важна роля не само

по отношение на техните фармакокинетични свойства и тъканно разпределение, но също и в определянето на общия профил на токсичност. Още повече, най-вероятно реакциите на тези лекарства с белтъци представляват важен аспект в техния механизъм на действие. Известно е, че повечето металсъдържащи лекарства се държат като предлекарства, т.е. преди да могат да реагират с прицелните си биомолекули и да проявят действието си, е необходимо да претърпят процес на активиране. Обикновено тази стъпка се състои в замяна на лиганд от първата координационна сфера на метала с водна молекула (фиг. 2).

Така получените аквакомплекси притежават свойство да реагират със странични вериги на белтъци, показвайки явно предпочитание към хистидинови, цистеинови и метионинови остатъци, но също и към карбоксилатни групи. В повечето случаи реакцията на активираните металсъдържащи препарати със странични вериги на белтъци води до формирането на относително здрави металолекарствени белтъчни комплекси (адукти), в които металните фрагменти са ковалентно свързани с белтъците. Тези адукти обикновено се характеризират със значителна стабилност [14].

4. Механизми на трансмембранен транспорт и натрупване в клетките

Дълго време се считаше, че платиновите цитостатици навлизат в клетката предимно чрез пасивна дифузия през липидния бислой, но в последните години все по-широко се приема схващането за активен транспорт или улеснена дифузия на тези лекарства през плазмената мембрана [15]. Като потенциални транспортери, медиращи клетъчния инфлукс и ефлукс на платиновите лекарства, се разглеждат медни преносители [16–20] и органични катионни транспортери, принадлежащи към фамилията SLC22 (преносители на разтворени вещества, Solute Carriers). Открито е също така, че някои лекарствени транспортери, улесняващи износа на платинови съединения, допринасят за понижението им въ-



Фиг. 2. Замяна на хлоридните лиганди в молекулата на цисплатина с водни след въвеждането му в организма.

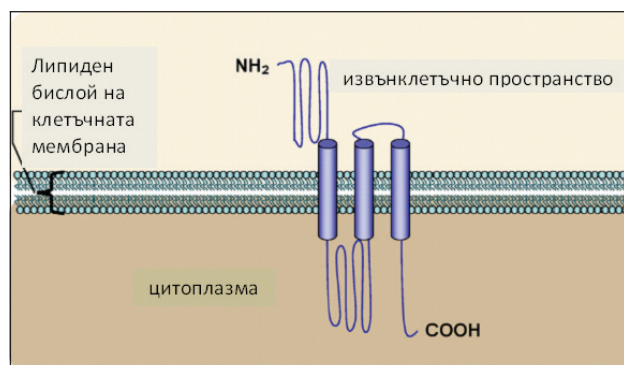
треклетъчно натрупване. Тези транспортни молекули обхващат ксенобиотичните помпи от суперфамилията на ABC (аденозинтрифосфат-свързваща касета, ATP-Binding Cassette)-транспортните [21], в т.ч. медните транспортери, както и от SLC47-мембранните преносители [22].

4.1. Медни транспортери и мед-транспортаци P-тип АТФ-ази

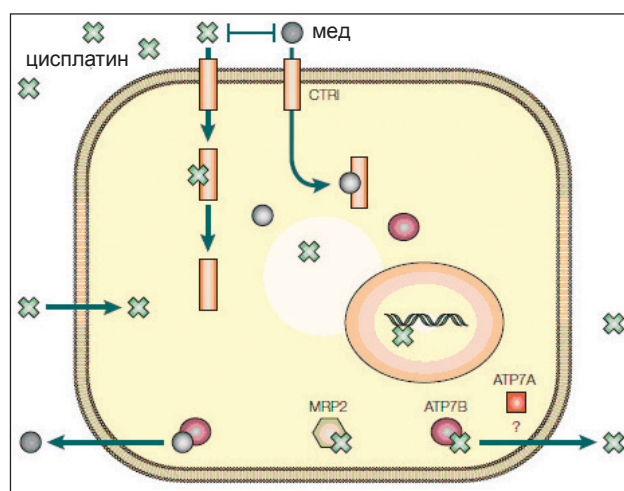
Първото доказателство, че тези транспортери участват в трансмембрания транспорт на платина, е получено при опити с дрожди, които показаха, че делеция на гена *ctr1*, кодиращ въпросния преносител, води до намалена вътреклетъчна акумулация и повишена резистентност към цисплатин [23]. Този транспортер се състои от три трансмембрални домена, а функционалната му форма – от три тримера с общо девет спирали, които образуват йонен канал в мембраната (фиг. 3) [24].

Белтъците, участващи в регулацията на медната хомеостаза при човека, включват, освен разгледаните инфлукс-транспортери, и два вътреклетъчни преносителя, АТР7А и АТР7В (аденозинтрифосфатаза 7А и 7В) (фигура 4).

Различни *in vitro* изследвания са показали, че експресията на двата транспортера е тясно свързана с пониже-



Фиг. 3. Структура на преносителя CTR.



Фиг. 4. Механизми на вънасяне и изнасяне на цисплатин.

ната акумулация на платина в туморните клетки, както и с асоциираната с това намалена цитотоксичност [25].

4.2. SLC-транспортери

Едва наскоро беше открито, че антитуморните агенти могат да навлизат в раковите клетки чрез улеснен транспорт благодарение на представители на суперфамилията на SLC-транспортните [26].

4.2.1. Фамилия SLC22: подфамилия на органичните катионни транспортери

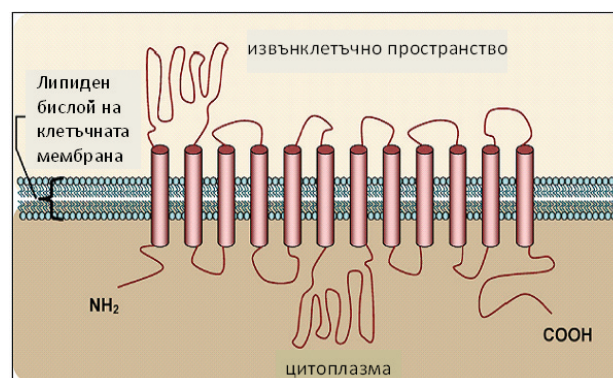
Тази фамилия обхваща различни подгрупи, класифицирани според техните субстрати и транспортни механизми. Подгрупата на органичните катионни транспортери (ОКТ) се състои само от три члена: SLC22A1 (ОКТ1), SLC22A2 (ОКТ2) и SLC22A3 (ОКТ3). В общия случай ОКТ са изградени от 12 трансмембрални домена (фиг. 5).

Разглеждайки тези три органични катионни транспортери може да се обобщи, че SLC22A1 и SLC22A3 не играят важна роля в интернализирането, транспорта и фармакокинетиката на платиновите съединения, и вероятно не повлияват ефективността на лечението с често използваните платиновы цитостатици. За разлика от тях, SLC22A2 в значителна степен определя приема и цитотоксичността на голяма част от платиновите агенти.

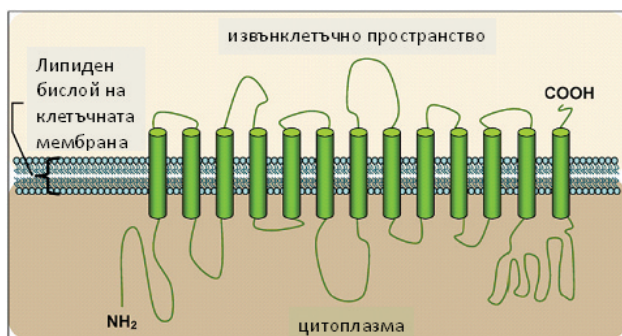
4.2.2. Фамилия SLC47: мултилекарствени и токсинни екструдерни транспортери (MATE)

MATE-транспортните при бозайниците, принадлежащи към SCL-надфамилията, са отговорни за последната стъпка при екскрецията на екскреторни метаболити и ксенобиотични органични катиони в черния дроб и бъбреците [27]. Характерна за тяхната структура е крайна карбоксилна група и структура от 13 спирали (фиг. 6) [28].

Съобщено е, че цисплатин и оксалиплатин, но не и карбоплатин, се транспортират също и от hMATE1 и hMATE2-K [29]. Цисплатин се транспортира преферен-



Фиг. 5. Структура на органичен катионен транспортер.



Фиг. 6. Структура на МАТЕ-транспортър.

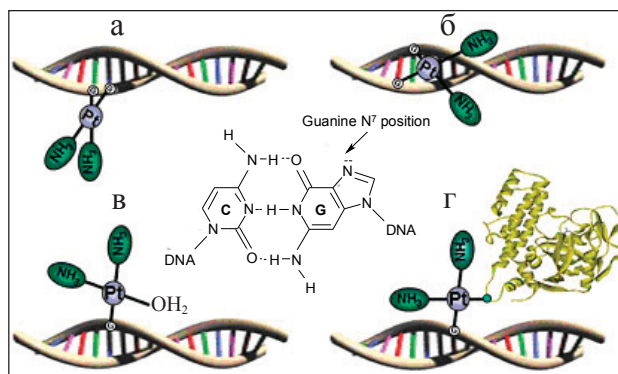
циално от hMATE1, а оксалиплатин – от hMATE2-K [29,30].

5. Цитотоксичност

Основният фармакологичен ефект, обуславящ противотуморната активност на цисплатин и останалите платиновци, е свързан със способността им да увреждат молекулата на ДНК [31]. Детайлни изследвания на молекулярния механизъм на действие на цисплатин разкриват неговата способност да образува необратими кръстосани връзки с азотните бази в ДНК. Водният лиганд, който се свързва с металния център след напускането на хлоридния лиганд, се отстранява лесно, което бива последвано от координиране на платиновия атом (PtII) с азотна база в молекулата на ДНК. В резултат на това координиране се осъществява кръстосано свързване на две бази чрез замяна на другия хлориден лиганд. Цисплатин се свързва кръстосано с ДНК по няколко различни механизма, което пречи на клетката да се раздели чрез митоза. Увредената по този начин ДНК молекула не подлежи на поправка, затова в тези клетки се иницира апоптоза (програмирана клетъчна смърт). При взаимодействието на цисплатин с ДНК най-често се образуват 1,2-вътреверижни връзки с пуринови бази. Срещат се и 1,3-вътреверижни адукти, но те се разпознават и отстраняват от репарационния механизъм за изрязване на увредени нуклеотиди (фиг. 7).

По-голямата стабилност и по-ниската реактивоспособност на карбоплатин намират отражение в неговата по-бавна кинетика на свързване с ДНК. Въпреки тези си свойства, при *in vitro* третиране с еквивалентни на цисплатин дози е установено, че карбоплатин образува същите реакционни продукти, получени и под действието на цисплатин, но за възникването им е необходимо приемане на 20–40 пъти по-висока доза от тази на цисплатин, освен това скоростта на образуването им е около 10 пъти по-бавна в случая на карбоплатин [1].

Оксалиплатин показва по-слабо изразена реактивоспособност по отношение на ДНК в сравнение с цисплатин, което най-вероятно е резултат от ниската скорост на дисоциация на оксалатния лиганд при физиологични условия. Последните данни от проучвания сочат,



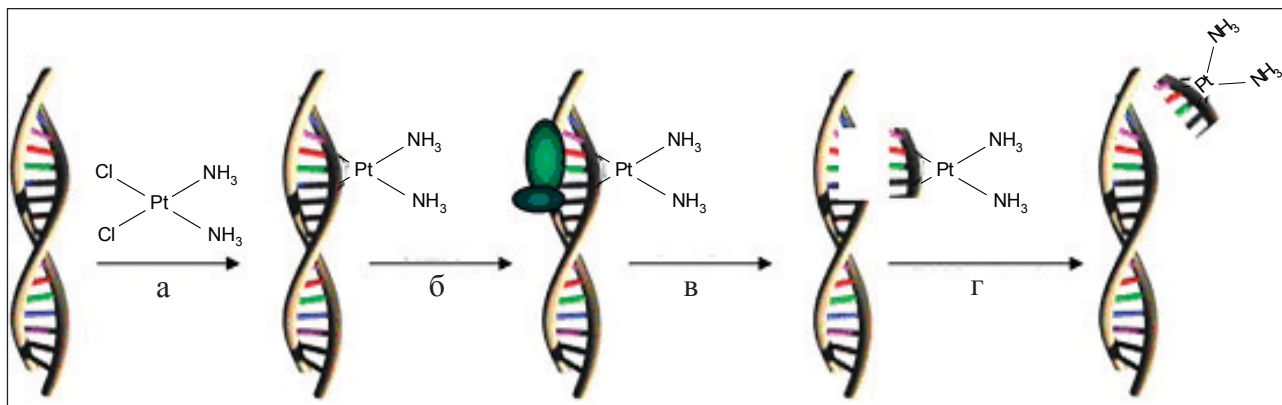
Фиг. 7. Основни видове адукти, образувани вследствие на свързването на цисплатин с ДНК: (а) 1,2-вътреверижни кръстосани връзки; (б) междуверижни кръстосани връзки; (в) монофункционален адукт и (г) кръстосана връзка на платината с ДНК и белтък.

че въпреки по-малкото количество комплекси, формиращи между ДНК и оксалиплатин, тези диаминциклохексан-платиновци-ДНК адукти могат да предизвикат клетъчна смърт при по-ниска концентрация в сравнение с адуктите на цисплатин с ДНК в култури от туморни клетки. Въпреки че адуктите, получени под действието и на двата цитостатика, имат сходна структура, обемистият диаминциклохексанов участък, който се разполага в малката бримка на ДНК, придава на съдържащите го адукти различни фармакологични свойства и затова цитотоксичното действие на оксалиплатин се проявява при по-ниско ниво на ДНК адукти, формиращи в резултат на действието на оксалиплатин, в сравнение с това на цисплатин.

Адуктите, възникнали при взаимодействие между ДНК и платиновите цитостатика, биха могли да се репарират по няколко начина, най-важните сред които са: поправка чрез изрязване на нуклеотиди (NER) и поправка на погрешно сдвоени бази (MMR).

NER е основният механизъм на поправка, отговорен за резистентността към цисплатин. NER представлява АТФ-зависим мултибелтъчен комплекс, който разпознава извивката в молекулата на ДНК, причинена от формирането на 1,2-вътреверижните връзки, и след това изрязва част от ДНК, включваща извития участък, който е в размер на 27-29 олигонуклеотида със сдвоени бази. Оставащото празно пространство се запълва от ДНК-полимеразата [32] (фиг. 8).

MMR е система за пострепликативна поправка, която коригира несдвоени или погрешно сдвоени нуклеотиди. Тя включва поне пет белтъка и функционира като АТФ-зависим механизъм [33]. Все още връзката между разпознаването на повредата в ДНК от белтъците на MMR и цитотоксичността е неизяснена. Предполага се обаче, че MMR белтъците се опитват да сложат комплементарния нуклеотид в неувредената верига на ДНК срещу вътреверижния адукт, формиран между две съседни гуанинови бази, и че този неуспешен опит за поправка би могъл да провокира клетъчна смърт [34].



Фиг. 8. Поправка на 1,2-вътрешни кръстосани връзки в ДНК по механизма на изрязване на нуклеотиди (NER): а – координиране на платиния атом с азотна база в ДНК; б – разпознаване на възникналата повреда от NER-механизма; в – изрязване на нуклеотиди от NER-механизма; г – поправка на ДНК.

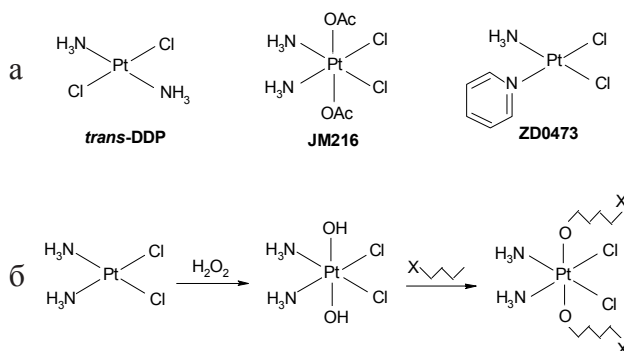
6. Подходи за повишаване терапевтичната активност на платиновите цитостатици

Независимо от важното значение на платиновите цитостатици, тяхното клинично приложение е свързано с изразени дозозамитиращи странични ефекти, както и със сравнително бързо елиминиране от циркулацията чрез гломерулна филтрация, което ограничава възможността за ефективното им натрупване в злокачествените новообразувания. Подходите за преодоляване на токсичните ефекти на платиновите цитостатици могат да се сведат до разглежданите по-долу комплекси.

6.1. „Некласически“ платинови комплекси

6.1.1. Комплекси на платина(IV)

Комплексите на Pt(IV) могат да се модифицират химично на три места: в аминогрупите, в напускащите групи и в аксиалните, усилващи действието групи. Те могат да се приемат перорално, като например съединението JM216 (сатраплатин, фиг. 9а), което е в процес на клинични изпитания и оценка. Хиляди платинови



Фиг. 9. Некласически платинови комплекси: а) структура на трансплатин и противотуморните лекарства JM216 и ZD0473; б) стратегии за синтезиране на нови платинови цитостатици – платиният център внася в туморната клетка както ДНК-свързващия се остатък, така и фрагмент, който може да инхибира специфичен клетъчен сигнален път.

лекарства, повечето от които аналози на прототипните съединения цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин, са претърпели скрининг за цитотоксична активност. За сега не е постигнат значителен успех в преодоляването на резистентността чрез проста замяна на аминогрупи-те или напускащите хлоридни лиганди на цисплатин.

Вследствие на тези разсъждения, Wang и съавт. предполагат, че новите платинови противотуморни агенти трябва да бъдат конструирани така, че платиният център да носи не само свързваща се с ДНК група, но и фрагмент, който може да инхибира протичането на някой от сигналните пътища. Разработена е стратегия за получаване на такива агенти – окислението на цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин до транс дихидроксоплатиновите(IV) им аналози, последвано от функционализиране, позволяваща присъединяването на избрани групи или остатъци (фиг. 9б) [35,36].

Такъв остатък би могъл да прицели рецептор на клетъчната повърхност или рецептор, разположен в клетъчен компартимент. Тези комплекси на платина(IV) имат няколко преимущества. Попаднали в клетката, те бързо се редуцират до техния прекурсор Pt(II), като по този начин възвръщат потенциала си, освобождавайки конюгирания участък, използван за прицелване или преодоляване на резистентността. В идеалния случай този участък представлява естерна група, която се отцепва *in vivo*.

6.1.2. Стерично-запречени комплекси на платина(II)

Пример за такъв комплекс е лекарственият продукт пикоплатин (цис-амин(2-метилпиридин)дихлорплатина(II), ZD0473) (фиг. 9а), синтезиран с цел стерично пречене на глутатиона и другите клетъчни тиоли, които се свързват с платиновите лекарства и ги инактивират, преди да са достигнали ДНК – тяхната основна фармакологична мишена. ZD0473 показва подобрена *in vitro* активност в сравнение с цисплатина.

6.1.3. Полиядрени комплекси на платина(II)

Полиядрените комплекси на Pt(II) с аминни лиганди, служещи за мостове между металните центрове, представляват нов тип антинеопластични средства с изразена противотуморна активност *in vitro* и *in vivo*.

Двухдрените платиновни комплекси, при които междинният платинов център е заменен от зареден полиаминен мостов лиганд (фиг. 10), представляват друг клас изключително активни съединения и се очаква в най-скоро време двухдрени полиаминни комплекси да бъдат подложени на клинични проучвания.

Триядреният комплекс на платина(II) [транс-PtCl(NH₃)₂]₂{m-trans-Pt(NH₃)₂(H₂N(CH₂)₆(NH₂))⁴⁺ (1,0,1/t,t,t, BBR3464, фиг. 10) е изключително активен цитостатик с доказана ефективност при туморни клетъчни линии резистентни към цисплатин [37]. Поради тежките нежелани реакции клиничните му изпитвания са прекратени на нивото на фаза II.

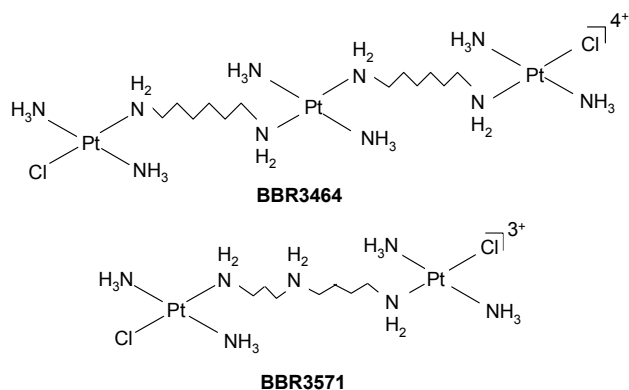
6.2. Платиновни комплекси с насочено действие

При повечето от пациентите, лекувани с платиновни медикаменти, е налице само частично повлияване, при което проявата на дозолимитиращи токсични ефекти не позволява прилагането на интензивни високодозови курсове. Разработването на стратегии за модифициране на съединенията с цел тяхното селективно натрупване и/или активиране в малигнените новообразувания, би позволило постигане на по-високи концентрации в туморите, без засилване на токсичните ефекти. Тази връзка представлява изключително перспективно изследователско направление.

Описани са мицели на основата на съполимер полиетилен оксид-блок-поли(глутамат), съдържащи дихлоро(1,2-диаминоциклохексан)-платина(II) (DACHPt, прототипът на оксалиплатин), приготвени в дестилирана вода. Натоварените с DACHPt мицели показват значителна активност при C-26 клетки от миши аденокарцином на дебелото черво. Активността е по-ниска от тази на оксалиплатин, но при удължаване времето на третиране ефектът става по-изразен поради освобождаването на платиновите комплекси от мицелите. Проведеното фармакокинетично проучване на мишки с трансплантиран тумор показва, че мицелите се характеризират с удължено време на циркулиране в кръвта поради високата им стабилност, като е налице и устойчиво и ефективно акумулиране в туморната тъкан [38].

7. Обобщение и изводи

Въведен в клиничната употреба преди повече от три десетилетия, цисплатин продължава да бъде най-широко прилаганият платинов химиотерапевтик. Интензивните изследвания, последвали неговото откриване, доведоха до одобрението в световен мащаб на други два



Фиг. 10. Примери за диядрени и триядрени комплекси на платина(II).

комплекса на платина (II) – карбоплатин и оксалиплатин. Наред с високата си ефективност срещу редица злокачествени заболявания, описаните взаимодействия на тези цитостатици с клетъчни белтъци и тиоли, както и наличието на мембранни преносители, отговорни за техния ефлукс, могат да доведат до възникване на резистентност към лекарственото вещество. Трябва да се отбележи също, че употребата на споменатите съединения е свързана с тежки странични ефекти и бързо елиминиране на цитостатика от организма, което намалява вероятността за неговото акумулиране в туморната тъкан. Подходите за оптимизиране действието на платиновите антинеопластични препарати представляват приложение на „некласически“ платиновни комплекси и платиновни комплекси с насочено действие, като повечето от тези новоразработени лекарствени продукти показват обещаващи резултати в хода на клиничните проучвания.

Благодарност

Авторите изказват своята благодарност на издателствата Oxford Journals, Bentham Science Publishers и AACR Journals за любезното разрешение да се публикуват фигури 3,4,5,6,7 и 8 (модифицирани с надписи на кирилица). Авторите са признателни и на Фонд „Научни изследвания“ за финансовата подкрепа чрез договор ДО 02-198/2008.

Литература

1. A. Ardizzoni, L. Boni, M. Tiseo, F. Fossella, J. Schiller, M. Paesmans, D. Radosavljevic, A. Paccagnella, P. Zatloukal, P. Mazzanti, D. Bisset, R. Rosell, J. Natl. Cancer Inst. 99 (2007) 847.
2. A.-M. Florea, D. Büsselberg, Cancers 3 (2011) 1351.
3. J. Zhang, L. Wang, Z. Xing, D. Liu, J. Sun, X. Li, Y. Zhang, Anticancer Agents Med. Chem. 10 (2010) 272.
4. H. Choy, C. Park, M. Yao, Clin. Cancer Res. 14 (2008) 1633.
5. J. Eckardt, D. Bentsion, O. Lipatov, I. Polyakov, F. Mackintosh, D. Karlin, G. Baker, H. Breitz, J. Clin. Oncol. 27 (2009) 2046.
6. L. Kelland, Expert. Opin. Investig. Drugs 16 (2007) 1009.
7. F. Raynaud, F. Boxall, P. Goddard, M. Valenti, M. Jones, B. Murrer, M. Abrams, L. Kelland, Clin. Cancer Res. 3 (1997) 2063.
8. A. Kraker, J. Schmidt, S. Krezoski, D. Petering, Biochem. Biophys. Res. Commun. 130 (1985) 786.

9. A. Pattanaik, G. Bachowski, J. Laib, D. Lemkuil, F. Shaw, D. Petering, A. Hitchcock, L. Saryan, *J. Biol. Chem.* 267 (1992) 16121.
10. T. Ishikawa, F. Ali-Osman, *J. Biol. Chem.* 268 (1993) 20116.
11. J. Reedijk, J. H. Teuben, in B. Lippert (Ed.), *Cisplatin. Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich and Wiley-VCH, Weinheim, 1999, p. 339.
12. A. Souid, R. Fahey, R. Dubowy, G. Newton, M. Berstein, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 44 (1999) 498.
13. E. Volckova, L. Dudones, R. Bose, *Pharm. Res.* 19 (2002) 124.
14. A. Casini, *J. Inorg. Biochem.* 102 (2008) 995.
15. P. Dobson, K. Lanthaler, S. Oliver, D. Kell, *Curr. Top. Med. Chem.* 9 (2009) 163.
16. B. Blair, C. Larson, R. Safaei, S. Howell, *Clin. Cancer Res.* 15 (2009) 4312.
17. S. Howell, R. Safaei, C. Larson, M. Sailor, *Mol. Pharmacol.* 77 (2010) 887.
18. M. Kuo, H. Chen, I. Song, N. Savaraj, T. Ishikawa, *Cancer Metastasis Rev.* 26 (2007) 71.
19. N. Pabla, R. Murphy, K. Liu, Z. Dong, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 296 (2009) 505.
20. I. Song, N. Savaraj, Z. Siddik, P. Liu, Y. Wei, C. Wu, M. Kuo, *Mol. Cancer Ther.* 3 (2004) 1543.
21. P. Surowiak, V. Materna, I. Kaplenko, M. Spaczynski, B. Dolinska-Krajewska, E. Gebarowska, M. Dietel, M. Zabel, H. Lage, *Clin. Cancer Res.* 12 (2006) 7149.
22. T. Terada, K. Inui, *Biochem. Pharmacol.* 73 (2007) 440.
23. S. Ishida, J. Lee, D. Thiele, I. Herskowitz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99 (2002) 14298.
24. Y. Nose, E. Rees, D. Thiele, *Trends Biochem. Sci.* 31 (2006) 604.
25. K. Nakayama, K. Miyazaki, A. Kanzaki, M. Fukumoto, Y. Takebayashi, *Oncol. Rep.* 8 (2001) 1285.
26. Y. Huang, P. Anderle, K. Bussey, C. Barbacioru, U. Shankavaram, Z. Dai, W. Reinhold, A. Papp, J. Weinstein, W. Sadee, *Cancer Res.* 64 (2004) 4294.
27. Y. Moriyama, M. Hiasa, T. Matsumoto, H. Omote, *Xenobiotica* 38 (2008) 1107.
28. J. Zhang, L. Wang, Z. Xing, D. Liu, J. Sun, X. Li, Y. Zhang, *Anticancer Agents Med. Chem.* 10 (2010) 272.
29. A. Yonezawa, S. Masuda, K. Nishihara, I. Yano, T. Katsura, K. Inui, *Biochem. Pharmacol.* 70 (2005) 1823.
30. S. Yokoo, A. Yonezawa, S. Masuda, A. Fukatsu, T. Katsura, K. Inui, *Biochem. Pharmacol.* 74 (2007) 477.
31. K. Barnham, S. Berners-Price, T. Frenkiel, U. Frey, P. Sadler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 34 (1995) 1874.
32. S. Chaney, A. Sancar, *Natl. Cancer Inst.* 88 (2005) 1346.
33. R. Fishel, *Cancer Res.* 61 (2001) 7369.
34. E. Jamieson, S. Lippard, *Chem. Rev.* 99 (1999) 2467.
35. K. Barnes, A. Kutikov, S. Lippard, *Chem. Biol.* 11 (2004) 557.
36. C. Giandomenico, *Inorg. Chem.* 34 (1995) 1015.
37. C. Manzotti, G. Pratesi, E. Menta, R. Di Domenico, E. Cavalletti, H. Fiebig, L. Kelland, N. Farrell, D. Polizzi, R. Supino, G. Pezzoni, F. Zunino, *Clin. Cancer Res.* 6 (2000) 2626.
38. H. Cabral, N. Nishiyama, S. Okazaki, H. Koyama, K. Kataoka, *J. Control. Release* 101 (2005) 223.

Platinum antineoplastic compounds: behaviour in the blood plasma, intracellular accumulation and cytotoxicity

E. Stoyanova¹, I. Karadjova^{1*}, N. Koseva²,
G. Momekov³

¹ *St. Kliment Ohridski University of Sofia, Faculty of Chemistry and Pharmacy, 1 James Bourchier Blvd., 1164 Sofia, Bulgaria*
E-mail: Karadjova@chem.uni-sofia.bg

² *Institute of Polymers, Bulgarian Academy of Sciences, 103 Acad. Georgi Bonchev St., 1113 Sofia, Bulgaria*

³ *Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia, 2 Dunav St., 1000 Sofia, Bulgaria*

Abstract

Cisplatin, carboplatin and oxaliplatin are the most widely used platinum-based chemotherapeutic agents yet characterized by severe toxicity and short circulation period in the blood. Approaches to reducing their adverse effects and improving their functional properties include application of (i) 'non-classical' platinum drugs and (ii) platinum drugs immobilized in a polymer carrier for targeted delivery. A large number of them reveal potential as promising therapeutic compounds during clinical trials.