

Übergangsmetalle in der Krebstherapie - Zusammenfassung

Christoph Bauer

10. Oktober 2013

1 Geschichte der Übergangsmetallverbindungen in der Krebstherapie

1965 machten Barnett Rosenberg und Mitarbeiter die Entdeckung, dass sich Bakterien in der Gegenwart von Platinverbindungen nicht mehr teilen konnten, sondern stattdessen immer länger wurden [1]. 1969 wurden dann Pt-Verbindungen als neue Klasse von krebshemmenden Verbindungen vorgestellt [2]. Es sollte noch 10 Jahre dauern, bis die erste Antikrebsverbindung auf Pt-Basis (cisplatin, $cis\text{-[PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$) von der FDA zugelassen wurde.

Der medizinische Erfolg war durchschlagend. Beispielsweise kann Keimzellenkrebs (Hodenkrebs, Eierstockkrebs) nun sehr gut mit Pt-Antikrebsverbindungen behandelt werden [3]. Heute sind drei verschiedene Pt^{II} -Verbindungen als Antikrebsmedikamente zugelassen, siehe Abbildung 1

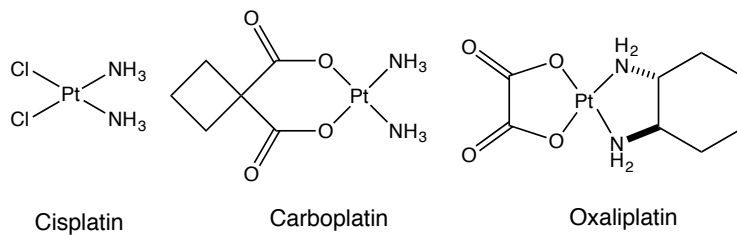


Abbildung 1: Zugelassene Pt-basierte Antikrebsmedikamente

Platinverbindungen als Antikrebsmedikamente haben allerdings auch große Nachteile. Zunächst sind sie neuro- und nephrotoxisch, sodass der limitierende Faktor bei der Dosis die Giftigkeit der Pt^{II} -Verbindungen selbst ist. Andererseits gibt es auch Immunitäten gewisser Krebszelllinien gegenüber Pt^{II} -Verbindungen. Die Deaktivierung von Pt^{II} -Verbindungen in Krebszellen läuft vermutlich über Schwefelkoordination (z.B. an Glutathion) ab [4].

Seit geraumer Zeit sucht man deswegen nach Alternativen zu Platinverbindungen. Als eine Möglichkeit haben sich Ru^{III} -Verbindungen erwiesen, welche zur Zeit in klinischen Studien sind, siehe Abbildung 2.

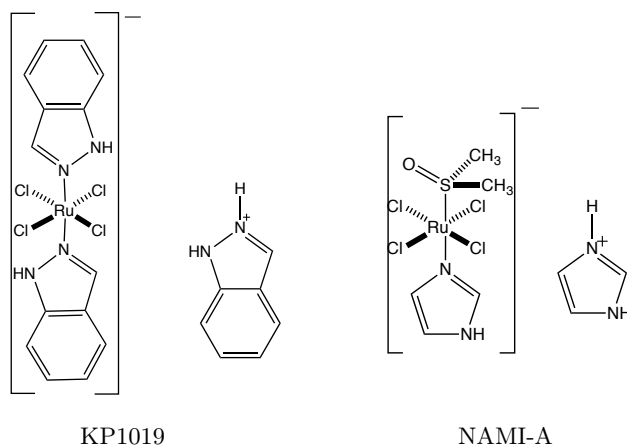


Abbildung 2: Antikrebs-Rutheniumverbindungen in klinischen Studien

KP1019 [5] wird gegen feste Tumoren eingesetzt (z.B. Darmkrebs). Es gelangt vermutlich über seine Bindung an Transferrin und den Transferrinrezeptor in Krebszellen [6]. NAMI-A hingegen wird vor allem gegen Metastasen eingesetzt [7].

Nun zur Frage, wie denn die genannten Verbindungen krebshemmend wirken.

2 Wirkmechanismen

Pt^{II} -Verbindungen binden den N7-Stickstoff der Nucleobase Guanin. In besonders Guanin-reichen Regionen der DNA (z.B. an den Telomeren) wird daher etwa von Cisplatin der größte Schaden angerichtet [8].

Leider weiß man nicht allzu viel über die Art und Weise, *wie* Rutheniumverbindungen krebshemmend wirken. Eine weit verbreitete Hypothese, die das erste Mal bereits 1980 für Rutheniumverbindungen aufgestellt wurde [9], ist die „Aktivierung durch Reduktion“-Hypothese. Diese besagt, dass nicht die Ru^{III} -Verbindungen selbst im Körper aktiv sind, sondern reduzierte Ru^{II} -Verbindungen, möglicherweise auch noch irgendwie chemisch verändert. Diese Annahme bin auch ich in meiner Diplomarbeit gefolgt. Einige Ergebnisse daraus werde ich nun unter Punkt 3 vorstellen.

3 Theoretisch-chemische Studie der Chemie der Rutheniumverbindungen in der Gegenwart von H_2O_2

Es existieren Hinweise darauf, dass die Redoxchemie von KP1019 und NAMI-A eine Rolle bei deren Wirkung spielt [10, 11, 12]. Aufgabenstellung für meine Diplomarbeit war die (rechnerische) Aufklärung von möglichen Reaktionspfaden der Ru-Antikrebsverbindungen KP1019 und NAMI-A in Gegenwart von Wasserstoffperoxid (H_2O_2), siehe Abbildung 3.

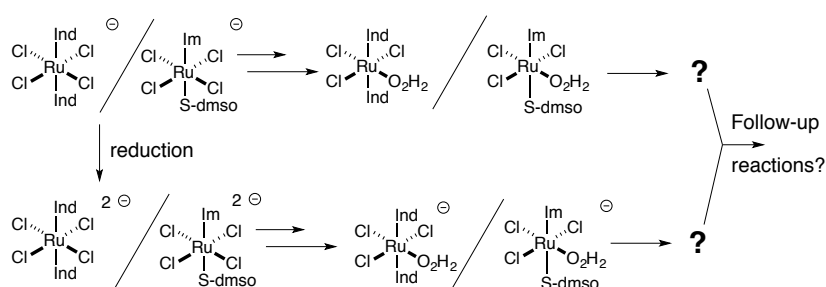


Abbildung 3: Aufgabenstellung: Wie reagieren KP1019 und NAMI-A mit H_2O_2 ?

Für meine Diplomarbeit habe ich eine auf Dichtefunktionaltheorie (siehe Referenz [13]) basierende Rechenmethode verwendet. Die verwendeten Programme waren Gaussian09 [14] und Jaguar 8.0 [15].

3.1 Ergebnis und Ausblick

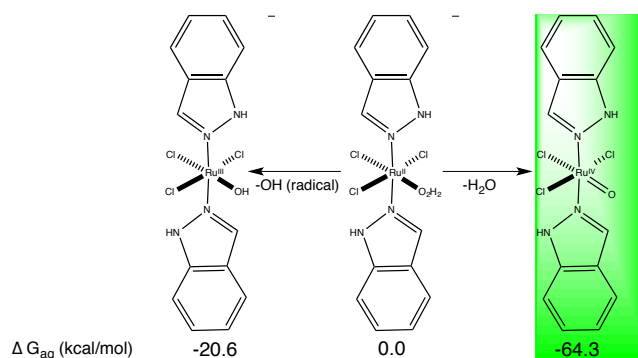


Abbildung 4: KP1019-Derivat reagiert mit H_2O_2

Mittels meiner Berechnungen konnte ich zeigen, dass eine von KP1019 abgeleitete Ru^{II} -Verbindung mit H_2O_2 bevorzugt zu einer „rutheny“ ($[\text{Ru}^{\text{IV}}=\text{O}]$)

Verbindung reagiert, siehe Abbildung 4. In diesem Prozess wird Wasser abgespalten. Die berechnete Gibb'sche freie Reaktionsenthalpie in wässriger Lösung (ΔG_{aq}) ist negativ, d.h. das Gleichgewicht liegt auf der Produktseite.

Eine denkbare Konkurrenzreaktion, die Abspaltung eines Hydroxylradikals (OH radical in Abbildung 4), ist ebenfalls möglich, aber die Bildung von $[\text{Ru}^{\text{IV}}=\text{O}]$ ist energetisch wesentlich günstiger.

Offen ist, ob Ru^{IV} -Verbindungen tatsächlich in den Wirkmechanismus von auf Ruthenium basierenden Antikrebsverbindungen eingebunden sind oder nicht. Dazu wurde experimentelle Zusammenarbeit angeregt, deren Ergebnisse noch ausständig sind. Denkbar ist, dass Rutheniumverbindungen im Körper immer wieder reduziert und wieder aufoxydiert werden. Dadurch könnte sich ein Katalysezyklus ergeben, welcher oxidative Schäden in Tumorzellen nach sich ziehen könnte.

Literatur

- [1] Rosenberg, B.; Vancamp, L. and Krigas, T. *Nature*, 205:698–699, 1965.
- [2] Rosenberg, B.; Vancamp, L.; Troso, J. E. and Mansour, V. H. *Nature*, 222:385–386, 1969.
- [3] Einhorn, L. H. *Journal of Clinical Oncology*, 8:1777–81, 1990.
- [4] Wheate, N. J.; Walker, S.; Craig, G. E. and Oun, R. *Dalton Transactions*, 39:8113–8127, 2010.
- [5] Lipponer, K.-G.; Vogel, E. and Keppler, B. K. *Metal Based Drugs*, 3:243–260, 1996.
- [6] Pongratz, M.; Schluga, P.; Jakupec, M. A.; Arion, V. B.; Hartinger, C. G.; Allmaier, G. and Keppler, B. K. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 19:46–51, 2004.
- [7] Gava, B.; Zorzet, S.; Spessotto, P.; Cocchietto, M. and Sava, G. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 317:284–291, 2006.
- [8] Wang, D. and Lippard, S. J. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4:307–320, 2005.
- [9] Clarke, M. J. In H. Sigel, editor, *Metal Ions in Biological Systems*, volume 11: Metal Complexes as Anticancer Agents, page 231. Marcel Dekker, Basel and New York, 1980.
- [10] Mestroni, G.; Alessio, E.; Sava, G.; Pacor, S.; Coluccia, M. and Boccarelli, A. *Metal Based Drugs*, 1:41–63, 1994.
- [11] Jakupec, M. A.; Reisner, E.; Eichinger, A.; Pongratz, M.; Arion, V. B.; Galanski, M.; Hartinger, C. G. and Keppler, B. K. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48:2831–2837, 2005.

- [12] Brindell, M.; Piotrowska, D.; Shoukry, A.; Stochel, G. and Eldik, R. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 12:809–818, 2007.
- [13] Parr, R. G. and Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press, 1989.
- [14] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Norm, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J. and Fox, D. J. Gaussian 09 Revision C.01. Gaussian Inc., Wallingford CT, 2010.
- [15] Schrodinger, LLC, New York, NY. Jaguar, version 8.0, 2013.