

Нови надежди

в химиотерапията на рака: металните комплекси

Евгени Головински

Онкологичните заболявания продължават да бъдат сред онези, които будят тревога сред обществото. Борбата срещу рака още дълго време ще привлича професионалното участие на химици, фармаколози, биохимици и много други различни специалисти.

Тази борба включва естествено и търсенето на химически средства против коварната болест. Задълбочените изследвания върху създаването на все по-нови лекарствени препарати с

противотуморно действие не спират вече десетилетия наред. Напоследък в това отношение се очертаха доскоро непредвидени възможности. Към досега познатите пътища за създаване на лекарствени средства се очерта насока, която дава основания за оптимизъм. Става дума за обширна група от вещества, някои от които вече намериха реално приложение в клиничната онкология. Това са комплексни съединения, в чията молекула централна роля има някакъв метал, например платина. Нека се уточним: когато говорим за „нови препарати“ в клиниката, имаме предвид не „току-що“ открити биологично-активни вещества, а химически съединения, които са доказали ефективност поне през последните десетина-двадесет години. Обикновено такова време е необходимо, за да може едно вещество наистина

да получи правото да се нарече „препарат“, сиреч едва след като вече се е наложило трайно в медицинската практика.

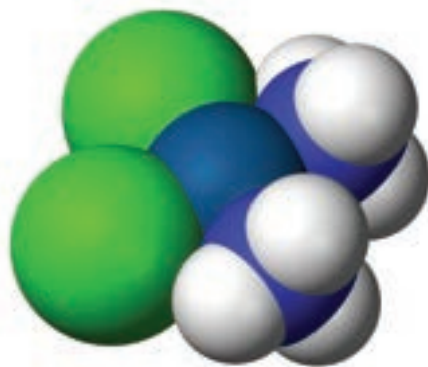
Вече десетилетия наред в клиничната химиотерапия на рака се

използват представителите на няколко основни групи противотуморни препарати. Към тези групи се отнасят преди всичко алкилиращите средства, антиметаболитите, алкалоидите, антибиотиците и т.нар. интеркалиращи агенти. Във всяка от тези групи лекарствени средства има „класически“ представители, например такива като алкилиращия агент циклофосфамид, антиметаболита флуорурацил и антибиотика доксорубин, който действа като интеркалиращо средство. Заедно с това обаче във всяко едно от тези направления по цял свят се провеждат изследвания върху създаването на все по-ефективни лекарствени средства, изучават се все по-разноотранно механизмите на действие на нолужилите се и новите препарати и се търсят възможности за преодоляване на някои не-

желани техни ефекти. Този процес не може и няма да бъде спрян, но заедно с това се търсят и нови перспективи. Една такава перспектива се появи още преди няколко десетилетия, при това „почти“ случайно.

Напредъкът в науката често започва със случайни открития, стига някой надарен ум да види значимостта на първоначалната находка. За нашия разказ „главното действащо лице“ е едно просто по състав неорганично вещество, каквото е цисплатината – комплексно съединение на платината, чието наименование е „цис-дихлордихлорплатина(II)“. Оказва се, че цисплатината проявява цитотоксично действие. Откритието на този биологичен ефект става случайно. Американският химик Б. Розенберг е искал да разбере как променливият електричен ток влияе на растежа на микроорганизми. В експерименти *in vitro*, изучавайки влиянието на електрично поле върху растежа на клетки на бактерията Ешерихия коли (*Escherichia coli*, *E. coli*) при работа с платинов електроди, Барнет Розенберг (Barnett Rosenberg, 1926–2009) и неговите сътрудници през 1965 г. показват, че в условията на експеримента се наблюдава потискане на клетъчното деление. По-късно, през 1969 г., Розенберг и сътрудници доказват, че всъщност цитотоксичният ефект се дължи на едно конкретно химическо съединение и това е цисплатината – $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, която се образува в условията на проведения лабораторен опит. Случайната находка на Розенберг и съавтори, в която се установява цитотоксичното действие на цисплатината, щастливо ги насочва към изследване на противотуморното действие на платиновия комплекс. Розенберг заедно с Ван Камп (van Camp), Троско (Trosko) и Мансур (Mansour) успяват да докажат през 1969 г. противотуморното действие на цисплатината в опити с мишки.

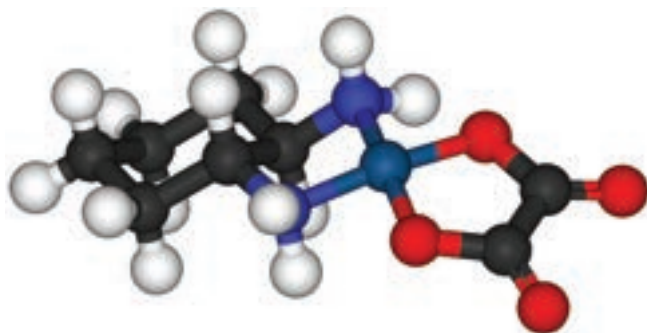
Следващите десетина години се запълват с все по-интензивни, задълбочени и – за щастие обнадеждаващи – изследвания на противотуморното действие на циспла-



Най-отдавна използваният противотуморен препарат от групата на платиновите комплекси е цисплатината $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, позната и със синонимите Цис-ДДП, неоплатина, цисплатил и др.

тината от специалисти в много водещи институти. Така се стига до разрешението от Службата за лекарствени средства на Съединените щати (Food and Drug Administration) новото противотуморно средство да бъде разрешено за клинична употреба. Така цисплатината става през 1978 г. първото метално комплексно съединение, включено – под наименованието „Платинол“ – в списъка на клинично прилаганите химически препарати за лечение на злокачествените тумори. Доказва се възможността за успешно използване на платинола при терапията на рака на тестисите, пикочния мехур, мозъчния карцином и на други злокачествени новообразувания. Благоприятни резултати се отчитат и при прилагането на платинола в комбинация с други противотуморни препарати.

Скоро се оказва, че „медалът“ на цисплатината като препарат има и „обратна страна“. Противотуморните препарати и в частност цисплатината показват някои нежелани странични действия, като например ототоксичност (повлияване на слуховия апарат), въздействие върху нервните клетки (невротоксичност), позиви за повръщане и други. Стремещът за преодоляване на тези нежелани странични ефекти показва, че случаят „цисплатина“ следва закономерния лавинообразен ход на едно сполучливо научно откритие. От една страна, започват мащабни изследвания върху моле-



Като лиганди в молекулата на оксалиплатината участват оксалат и диаминоциклохексан, които са свързани координационно с платината и са разположени в транс-положение

кулните и клетъчни механизми на действие на новия препарат. От друга страна, химици, следвайки утвърдена творческа логика, се ориентират към синтеза на аналози на цисплатината както чрез използването на различни лиганди, така и посредством замяната на платината с други метали. Трета насока по разбираеми причини е ориентирана към експериментални и клинични онкологични проучвания, които биха очертали границите на приложимост на препаратите като лекарствено средство.

Молекулните механизми на действие на цисплатината заинтересуваха биохимиците от лабораториите по целия свят. Скоро се разбира, че прицелната молекула („таргет“) на препарата в клетката е ДНК. Основната цел, към която се насочва платиновият комплекс, са пуриновите бази гуанин и аденин, с които той взаимодейства. Образуването на адукти „цисплатина – ДНК“ довежда до инхибиране на транскрипцията, спиране на клетъчния цикъл, инхибиране на репарацията на ДНК и апоптоза.

Многобройните опити за създаване на аналози и производни на цисплатината доведоха до цяла „втора генерация“ платинови комплекси, някои от които преминаха сериозни лабораторни, предклинични и клинични проучвания. Сред тях трябва да споменем препаратите карбоплатина, недаплатина, оксалиплатина и груги. В Китай и в Южна Корея вече са допуснати препаратите лобоплатина и хептаплатина. Новите платинови комплекси вече заемат своето място сред лекарствата, които се използват в клиничната онкология. Така,

карбоплатината, въведена в практиката от фирмата *Bristol-Myers* през 1989 г., е ефективна при терапията на рака на шийката на матката, рака на яйчниците, на пикочния мехур и белия дроб. Оказва се, че карбоплатината успешно се съчетава в комбинация с такива химиотерапевтични средства като гемцитабин, таксанен и груги. От своя страна, оксалиплати-

ната се прилага при химиотерапията на рака на дебелото черво, рака на яйчниците и други случаи. Важен ефект на оксалиплатината е, че действа добре върху тумори, които са резистентни към цисплатината и карбоплатината. Механизмът на биохимичното действие на по-новите платинови препарати също е свързан с повлияване на биосинтезата и функциите на ДНК, обаче както тези, така и други платинови комплекси показват и определени различия и особености в молекулните си ефекти.

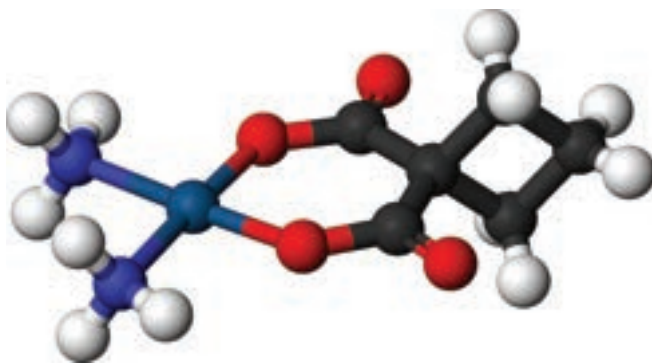
Споменатите платинови комплекси са създавани с идеята за въвеждане в молекулата на активното вещество на различни по своя характер лиганди, които да доведат до подобряване на ефектите на препарата. Подобна насока в изследванията продължава, но успоредно с нея се развива и тенденцията за замяна на платина(II) в молекулата на комплексното съединение с йон на друг метал. Така виждаме как в последно време се натрупва данни за синтеза на различни комплексни съединения с очаквано и впоследствие доказано противотуморно действие. Синтезират се и се изучават комплексни съединения, съдържащи като метална съставка арсен, титан, манган, желязо, никел, осмий, злато и рутений. Особен интерес събуждат комплексните съединения на рутений(II) и рутений(III). Комплексите на рутений(III) изграят ролята на своеобразни „предлекарства“ („prodrugs“), защото в организма настъпва редукция на рутения до рутений(II), чиито производни очевидно са реалните активни метаболити. Предполага се, че рутениевите комплекси, използвани

като противотуморни средства, ще бъдат по-ефективни и по-малко токсични от тяхните платинови аналози. Освен това има данни, че към рутениевите производни ще се развива в по-малка степен лекарствена устойчивост (резистентност) на туморните клетки.

Изследвания върху противотуморното действие на платинови и други метални комплекси се провеждат усилено в много страни.

У нас в България също има няколко звена, които се занимават с тази проблематика. В частност, в Института по молекулярна биология (ИМБ) при БАН още от началото на 80-те години на миналия век се работи върху цисплатината и нейните терапевтични и биохимични ефекти. В секцията по антиметаболити беше разработен и защитен с национален и международен патент оригинален технологичен метод за получаване на цисплатина под името „Циплатан“ (К. Грънчаров, Н. Спасовска, П. Бончев, Е. Головински). Използването на метода позволи на „Фармахим“ да осъществи успешна производствена програма, която включи и разработването на две нови лекарствени форми на „Циплатан“. Впоследствие ИМБ разшири изследванията върху цисплатината, създавайки нови нейни производни и изучавайки молекулните им механизми на биологично действие. Нови интересни платинови комплекси получи Николай Догов, Даниел Кушев и съавтори, във фармакобиохимията на цисплатината дават признат принос специалисти от много секции на ИМБ.

В ИМБ са проведени редица изследвания върху биологичните фактори, които влияят на лекарствената ефективност на цисплатината. Във фокуса на изследователите от секциите „Структура и функция на хроматина“ и „Молекулярна биология на клетъчния цикъл“ са механизмите за поправка на предизвиканите от цисплатината и нейни аналози увреждания в ДНК, в търсене на начини за повишаване на ефек-

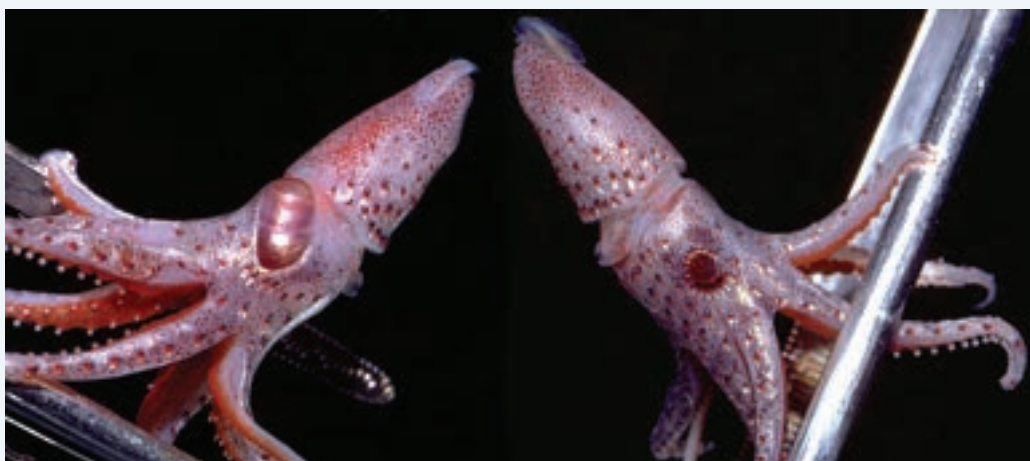


Карбоплатината е производно на цисплатината, патентовано през 1972 г., и е допусната за клинично приложение през 1986 г. Представява (циклобутан-1,1-дикарбоксилата) диаминоплатина

та на химиотерапията. В изследване, целящо да се разбере дали репарационният капацитет може да служи като биомаркер за ефективността на химиотерапията, е установено, че резистентността към препаратите на различни типове клетки корелира с капацитета за ДНК поправка (Г. Русев, Б. Аначкова, Б. Атанасов). Загълбочено е изследван ефектът на белтъка HMGb1 – основен фактор в организацията на ДНК в ядрото – върху поправката на предизвикани от цисплатина ДНК увреждания. Установена е ролята на различните домени (участъци) на HMGb1 и посттранслационните му модификации върху свързването на белтъка към ДНК увредена с цисплатина и как това повлиява ДНК поправката (И. Пашев, Е. Пашева, И. Угринова). В двете секции са разработени и редица експериментални методи за изследване на скоростта на поправка на ДНК, включително такива, които биха намерили клинично приложение при оптимизиране на химиотерапията спрямо конкретния пациент.

Изследванията върху металните комплекси като ефективни средства в химиотерапията на рака са в етап на особено интензивно развитие в различни насоки. Набелязахме само някои от тях. Виждаме забележително съчетаване на различни научни подходи, от тези на молекулярната биология и координационната химия до фармакобиохимията и експерименталната химиотерапия. Тепърва можем да очакваме нови обнадяващи резултати. ■

Тайната на разnogледите калмари



*Тръбовидно око (вляво) и нормално око (вдясно) на *Histiotheutis heteropsis**

Между безгръбначните животни, които се славят с най-сложно устроени очи и отлично зрение, безспорно са сепиите, октоподите и калмарите, които спадат към класа на Главоногите (Cephalopoda) от огромния тип на Мекотелите (Mollusca). Техните очи са много близки по устройство с очите на бозайниците и на човека и имат същите структурни съставни части с човешките очи. Разположени са на главата на животните в специална защитна хрущялна капсула, а очното им дъно е постлано с ретина и опорни клетки, подобно на човешкото око. Очната празнина и при главоногите е запълнена със стъкловидно тяло. Имат същите очни образувания – леща, зеница, ирис и защитна кожна гънка – роговица, разположени както при човешките очи. Притежават и специални очни мускули за придвижване на лещата, което позволява бърза и точна акомодация на очите за близко и далечно виждане. Главоногите животни са обитатели предимно на големите морета и океани и повечето от тях са хищници, които преследват

жертвите си (калмари и сепии) или ги дебнат в укрития на морското дъно (октоподите).

От познатите днес около 800 вида главоноги с нормално разположени и развити очи са познати и около 15 вида калмари, които живеят в океанските дълбини и които са... „разnogледи“, или „кривогледи“. Те се отнасят към рода *Histiotheutis* и имат силно различаващи се по устройство и функция очи, насочени и в различни направления по отношение главната ос на тялото им. Най-ясно изразено е „разnogледството“ при калмарите от вида *Histiotheutis heteropsis*, чието видово име, преведено на български, означава „Разnogлед хистиотеутис“ и е близко и до английското му име „Cock-eyed squid“.

Именно поради различното устройство и функция на неговите очи Хистиотеутис хетеропсис е бил обект на задълбочени изследвания през последните 2 години от колектив от биолози от университета в гр. Дюк и Океанариума „Монтерей Бей“ в САЩ, ръководен от г-р Кейт Томас (Dr Kate Thomas). Те ус-

тановили, че непосредствено след излюпването си младите калмари имат еднакви очи, но още в първите дни на самостоятелното им съществуване започва ясно видима диференциация на очите. Лявото им око започва да расте и се развива много по-бързо от дясното, основата му се удължава и образува къса очна тръбичка, а цветът му се променя и става жълтеникаво-зелен или синьо-зелен. Тръбовидното ляво око е насочено нагоре, докато дясното око остава нормално развито и насочено напред и надолу по отношение на главата и тялото. Било установено още, че калмарите, които живеят на дълбочина от 200 до около 1000 метра в океана, плуват винаги с главата надолу, при което тръбовидното ляво око е насочено нагоре към повърхността на океана, а дясното им око гледа надолу към тъмните дълбини.

Обяснението на този странен факт, публикувано в списание *Philosophical Transactions* е, че това се дължи на обстоятелството, че животните обитават т.нар. полутъмна, или сумрачна зона в океанските дълбини. Там лявото око е насочено нагоре и следи сенките и движенията на обектите във водата над калмарите, а дясното око е насочено надолу и вижда биолуминесцентното светене на морските дълбоководни животни – червеи, ракообразни и др., с които те се хранят.

Разгадаването на тайната на „разногледите“ калмари е още едно доказателство в подкрепа на еволюционната теория за влиянието на средата на обитание на организмите върху тяхната структурна организация и поведение.

По Philosophical Transactions

