سیس پلاتین؛ زهر زندگی‌بخش

برهم‌کنش یون فلز-نوکلئیک اسید در بیماری و پزشکی

ترجمه: حمیرا ثقفی
دانشجوی شیمی فیزیک دانشگاه آزاد شهرری

مقدمه

یون‌های فلزی نقش‌های مهمی در فرایندهای زیست‌شناختی سلول، شامل فعالیت‌های RNA و DNA ایفا می‌کنند. این یون‌ها مستقیماً با RNA و DNA بر هم کنش دارند و نیز از اجزای پروتئین‌ها و آنزیم‌هایی هستند که در بیوسنتز و پردازش نوکلئیک اسیدها دخالت دارند.

علی‌رغم میل فراوان، آنچه دربارهٔ برهم‌کنش یون‌های فلزی غیرضروری و بالقوه جهش‌زا و سرطان‌زا با DNA می‌دانیم، بسیار اندک است. اغلب، این وسوسه وجود دارد که به هر ترکیبی از فلزات خاص، برچسب سرطان‌زا بزنیم، اما در واقع فقط ترکیبات معین یا گونه‌های معینی، احتمالاً سرطان‌زا هستند. می‌دانیم که بیوشیمی هر فلز به حالت اکسایش آن، تعداد و طبیعت لیگاندهای پیوند شده و شیمی فضایی کمپلکس آن مربوط است. کمپلکس‌های مختلف می‌توانند پتانسیل‌های کاهش متفاوت، تمایل‌های متفاوتی به جذب لیگاند و سرعت‌های متفاوتی در تبادل لیگاند داشته باشند.

سرانجام، به دنبال موفقیت بالینی، به ویژه در داروهای ضدسرطان پلاتین‌دار، علاقهٔ بیشتری در کاربردهای بالقوهٔ کمپلکس‌های فلزی به عنوان عامل درمان (و تشخیص) ایجاد شد. مکانیسم عمل کمپلکس‌های فلزی به عنوان دارو ممکن است با داروهای صرفاً آلی کاملاً متفاوت باشد.

در اینجا، بررسی‌های گزارش شده در برهم‌کنش فلز- پلی‌نوکلئوتید را که به حوزه‌های فوق وابسته‌اند، مرور می‌کنیم. در بعضی حوزه‌ها هنوز دانش ما اندک است و در بعضی دیگر، پیشرفت‌های جدید مهمی وجود دارد. DNA و RNA همچنان در پزشکی اهداف مهمی به‌شمار می‌آیند.

کلید واژه‌ها: یون‌های فلزی، نوکلئیک اسیدها، داروی ضدسرطان، سیس پلاتین، ترانس پلاتین.

جهش‌زایی و سرطان‌زایی

جهش، تغییرات توارثی در مادهٔ ژنتیک و شامل تغییر در پیوندهای کوالانسی است. DNA آسیب‌دیده می‌تواند زمانی به قدر کافی طولانی، در سلول وجود داشته باشد که منتهی به عدم الحاق توالی‌ها به وسیلهٔ آنزیم DNA پلی‌مراز شود. شکل‌های اصلی آسیب‌دیدگی؛ اکسایش، هیدرولیز و آلکیلاسیون‌اند. وقتی سیستم‌های زیستی در معرض تماس با یون‌های فلزی خاصی قرار می‌گیرند، ممکن است DNA آن‌ها آسیب ببیند. سرطان‌زایی فرایند پیچیده‌ای است که به وسیلهٔ جهش مادهٔ ژنتیک سلول‌های عادی حاصل می‌شود. این جهش توازن طبیعی میان تکثیر سلول و مرگ سلول را بر هم می‌زند.

داروهای ضدسرطان با پایهٔ فلز

داروها را می‌توان مطابق با نوع اتصال به DNA طبقه‌بندی کرد: ۱. عامل پیوند کوئوردینانسی به DNA باشند، ۲. در شیار DNA پیوند شوند[۱]، ۳. به DNA افزوده شوند[۲] و ۴. به اسکلت فسفودی‌استری بچسبند[۳]، ۵. برهم کنش‌های غیرکوئوردینانسی به برهم کنش‌های الکتروستاتیک، شناسایی شکل و اندازهٔ مولکول، و پیوند هیدروژنی مربوط‌اند. امروزه تنها داروهای فلزداری که DNA را هدف می‌گیرند و کاربرد بالینی دارند، داروهای پایه پلاتین‌اند و این داروها عمدتاً با نوکلئیک اسید، با تشکیل پیوند کوئوردینانسی بر هم کنش دارند.

داروهای پایهٔ پلاتین

پس از کشف فعالیت ضدئوپلاستی سیس پلاتین (سیس- دی امین دی کلریدو پلاتین(II)) در پایان دههٔ ۱۹۶۰، هزاران کمپلکس پلاتین برای فعالیت ضدسرطانی، طراحی، سنتز و آزموده شدند. اما تنها ۳ گونه از آن‌ها- سیس پلاتین، کربوپلاتین و اکسالی پلاتین- برای کاربرد بالینی در گسترهٔ جهانی مورد تأیید قرار گرفتند (این داروها به ترتیب در ۱۹۷۸، ۱۹۸۹ و ۲۰۰۲ توسط FDA مورد تأیید قرار گرفتند). در عین حال سه گونهٔ دیگر- نداپلاتین، لوباپلاتین و هپتاپلاتین به ترتیب تنها در ژاپن، چین و کرهٔ جنوبی برای کاربردهای بالینی مورد تأیید قرار گرفتند. چندین کمپلکس دیگر پلاتین هنوز در حال بررسی‌اند. پیشرفت در بعضی سنتزها به علت اثربخشی اندک و یا بی‌اثر بودن آن‌ها نسبت به سیس‌پلاتین و کربوپلاتین و یا نتایج سمی بودن در حد غیرقابل تحمل، کند است.

ایـن پژوهش روی کمپلکس‌های پلاتین، تـا حدودی در جهت تولید کمپلکس‌هایی پیش می‌رود که سلول‌های سرطانی را با واکنش ذاتی کمتری نسبت به جریان شیمی‌درمانی، می‌کشند. کمپلکس‌های ترانـس- پلاتین و کمپلکس‌های چندهسـته‌ای پلاتین کاندیداهای نویدبخشـی‌اند کـه احتمـالاً محصولات افزایشـی غیرمعمولی بـا DNA بـه وجـود می‌آورند و بـه همیـن علـت در مقایسـه با سـیس‌پلاتین و موارد مشابه آن، جریان فعالیت متفاوتـی را به راه می‌اندازنـد (محصـول افزایشـی، یک ترکیب شـیمیایی است که از ترکیب مسـتقیم، معمولاً با نسبت‌های سـاده، دو یا چند ترکیب یا عنصر پدید می‌آید). مورد دیگری، که شاید حتی جنبهٔ مهم‌تری باشد و بایـد در طراحی کمپلکس‌های پلاتین مـورد توجه قرار گیرد، این توانایی اسـت که هر داروی معین تنها تحت شـرایط انتخابی فعال شـود. این راه‌حلی برای اثرهای جانبی شـدید کنونی در به‌کارگیری کمپلکس‌های پلاتین است. مواردی از کمپلکس‌های پلاتین که با نور فعال می‌شـوند وجود دارند، که تا زمانی که به وسیلهٔ طول موج‌های معینی از نور فعال نشده‌اند، بی‌اثرند.

پس از کشـف فعالیت ضدنئوپلاسـتی سیس پلاتین (سـیس- دی امیـن دی کلرید) و پلاتیـنII در پایان دهـهٔ ۱۹۶۰، هـزاران کمپلکس پلاتین بـرای فعالیت ضدسرطانی، طراحی، سنتز و آزموده شدند

چنانچـه تک‌تک مراحـل دخیل در پیوند با هـدف نهایی دارو، یعنی DNA را که شـامل سینتیک پیوند شدن، طبیعت محصولات افزایشی مختلف DNA، تشخیص آن‌ها توسط پروتئین‌های هسته‌ای و فرایندهای درون سـلولی دیگر مانند پاسخ سلول در برابر حمله به نوکلئیک اسید اسـت، درک کنیم؛ موجبات پیشرفت طراحی دارو و نمو روزافزون داروهای پایهٔ پلاتین فراهم خواهد شد.

در این متن، طبیعت محصولات افزایشی سیس پلاتین - DNA را به عنوان علتی برای مکانیسم عمل سیس پلاتین و نتایجی که در اثر تشکیل چنین محصولات افزایشـی‌ای در سلول حاصل می‌شود، بررسی می‌کنیم. همچنین جریان رشـد داروهای پلاتین نویدبخش دیگری را که در آینده ممکن است در شـیمی‌درمانی کاربرد داشـته باشند، مرور خواهیم کرد.

در اواسـط دههٔ ۱۹۶۰، روزنبرگ و همکارانش مشغول تحقیـق روی اثر میـدان الکتریکی بر رشـد باکتری اشرشـیاکلی (E.Coli) بودنـد کـه در یـک محلـول شـامل کلرید و نمک‌های آمونیم در میان سـایر مواد تشکیل‌دهنده، از الکترودهای پلاتینی استفاده کردند

سیس پلاتین

در اواسـط دههٔ ۱۹۶۰، روزنبـرگ و همکارانش مشـغول تحقیـق روی اثر میـدان الکتریکی بر رشـد باکتری اشرشـیاکلی (*E.Coli*) بودند که در یک محلول شامل کلرید و نمک‌های آمونیم در میان سایر مواد تشکیل‌دهنده، از الکترودهای پلاتینی استفاده کردند. در این هنگام آنان با حادثه‌ای غیرقابل انتظار مواجه شدند: باکتری‌ها رشـته‌های درازی شدند، اما تکثیر نشدند؛ بنابراین آنان فهمیدند که مانع تقسیم سلول در اشرشیاکلی شده‌اند. تحلیل گستردهٔ این مشاهدهٔ غیرقابل پیش‌بینی، آنان را به این نتیجه رساند که چرخهٔ همانندسازی باکتری به وسیلهٔ کمپلکس های پلاتین آمین که توسط الکترولیز و الکترودهای پلاتین تشکیل شده بودند، متوقف شده است، و این نیز به استفاده از $cis\text{-}[PtCl_2(NH_3)_2]$ به عنوان داروی ضدسرطان انجامید.

امروزه، ۳۰ سال پس از تأیید سیس پلاتین به عنوان یک عامل شیمی‌درمانی به وسـیلهٔ سازمان دارو و غـذای ایـالات متحـده (FDA)، ایـن دارو هنـوز یکی از پرفروش‌ترین داروهای ضدسرطان در جهان اسـت. این دارو مسئول معالجهٔ بیش از ۹۰٪ موارد سرطان بیضه است و نقش مهمی در درمان بعضی سرطان ها مانند تخمدان، سر و گردن، مثانه، دهانهٔ رحم، ملانوما و لنفوما ایفا می‌کند.

علی‌رغم موفقیت‌های سـیس‌پلاتین، این دارو تنها در گسـترهٔ محدودی از سـرطان‌ها مؤثر اسـت و بعضی تومورها در طول درمان ایمنی حاصل و رشد می‌کنند. علاو بر آن سیس پلاتین موجب اثرهای جانبی شـدیدی می‌شود. تهوع و اسـتفراغ، سرکوبی مغز استخوان و مسـمومیت کلیه از متداول‌تریـن اثرهای جانبی آن‌انـد. درک پایهٔ مولکولی این اثرها می‌تواند کمک به طراحی موارد مشابهی از داروهای پایه پلاتین کند که بر سمّیت آن فایق بیاید و در عین حال اثربخشی سیس‌پلاتین را تأمین کند.

شواهد مطالعات پیش بالینی و نیز تحقیقات بالینی قویاً DNA را به عنوان هدف زیستی برای سیس‌پلاتین، از طریق تشکیل محصولات افزایشی برگشت‌ناپذیر از راه فرایند تبادل لیگاند، دخیل بسته‌اند.

آب‌پوشـیدگی[۴] هر دارویی که قادر به هیدرولیز باشد، مستعد آن اسـت که به محض ورود به مایعات بدن، آب‌پوش شـود. در مورد سـیس‌پلاتین، غلظت زیـاد یون‌های کلرید در پلاسـمای خون (در حدود 100mM) پایـداری دارو را در برابر هیدرولیز حفظ می‌کند. امـا غلظت به‌طـور قابل ملاحظه پایین کلر درون سلولی (در حدود ۴-۳۲mM)، هیدرولیـز سـریع لیگاندهای کلر را از سیس پلاتین تسـهیل می‌کند، در نتیجه، گونهٔ کاتیونـی فعالی به وجـود می‌آید که قادر به انجام واکنش تک یا دو عاملی است.

آب‌پوشـیدگی سیس پلاتین در حال تحقیق و بررسـی قرار گرفته است. دو مرحلهٔ هیدرولیز ابتدا $cis\text{-}[PtCl(H_2O)(NH_3)_2]^+$ و سـپس $cis\text{-}[Pt(H_2O)_2(NH_3)_2]^{2+}$ را که هر دو از سینیتیک مرتبهٔ اول پیروی می‌کنند، به وجود می‌آورد. این واکنش‌ها در غیاب و حضور نوکلئیک اسـید و الیگونوکلئوتیدها مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

مرحلـهٔ اول آب‌پوشـیدگی دارو، که بـرای برهم‌کنش DNA،

به عنوان مرحلهٔ محدودکنندهٔ سرعت در نظر گرفته می‌شود که می‌تواند تحت شرایط مختلف غلظت، دما، و قدرت یونی، به‌طور قابل ملاحظه‌ای سریع‌تر از مرحلهٔ دوم باشد. اما دربارهٔ مرحلهٔ دوم آب‌پوشیدگی با حضور DNA، در مقالات، اختلاف نظر وجود دارد. یک نظر این است که سیس پلاتین، مرحلهٔ دوم آب‌پوشیدگی را پیش از پیوند با نوکلئیک اسید متحمل شده است و پیش از آن که با DNA پیوند شود، به فراوردهٔ دوآبه تبدیل شده است. نظر دوم که شاید تئوری پرطرفداری هم باشد، آن است که کمپلکس تک‌آبه به DNA حمله می‌کند. سپس، دیگر پیوند پلاتین- کلرید در محصول افزایشی cis-[PtCl (DNA)$(NH_3)_2$] دچار هیدرولیز می‌شود (مرحلهٔ دوم هیدرولیز) و در پایان محصول افزایشی cis-[Pt $(DNA)_2(NH_3)_2$] دو عاملی حاصل می‌شود (طرح زیر را دنبال کنید).

شواهد مطالعات پیش بالینی و نیز تحقیقات بالینی قویاً DNA را به عنوان هدف زیستی برای سیس‌پلاتین، از طریق تشکیل محصولات افزایشی برگشت‌ناپذیر از راه فرایند تبادل لیگاند، دخیل بسته‌اند

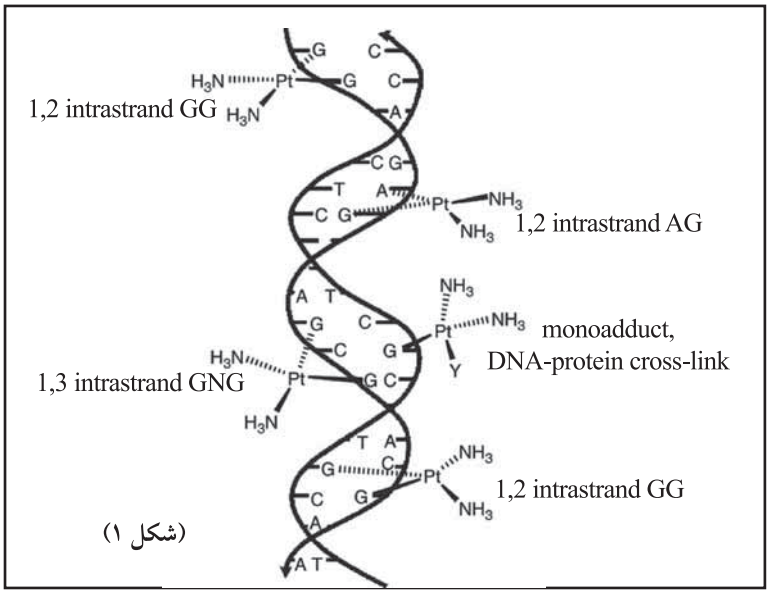
واکنش‌های میان 5'-d(AATTGGTACCAATT)-3' 14-mer و سیس پلاتین cis-[PtCl $(NH3)_2(OH)_2]^+$ مورد بررسی قرار گرفته‌اند و با تئوری دوم هم‌سازند. واکنش‌های میان الیگونوکلئوتید و گونه دوآبه نیز مورد توجه قرار گرفتند، اما تنها برای در حدود ۱٪ از فراورده‌های پلاتیناسیون قابل توجیه بودند. این نتیجه عمدتاً ناشی از ناسازگاری سینتیکی بود؛ آب‌پوشیدگی مرحلهٔ دوم کندتر از پلاتیناسیون DNA با گونه تک‌آبه است.

در این متن، روی برهم‌کنش سیس پلاتین با DNA، نوع محصولات افزایشی سیس‌پلاتین-DNA حاصل، و اینکه کدام محصولات افزایشی آسیب بحرانی در DNA به شمار می‌آیند، تمرکز می‌کنیم.

انواع محصولات افزایشی سیس پلاتین- DNA. از ابتدا که روزنبرگ و همکارانش روی *E.coli* مطالعه کردند، این امر مورد تردید بود که عاملی وجود دارد که تقسیم سلولی با دخالت نسخه‌برداری DNA را مهار می‌کند، در حالی که رشد رشته‌ای[5] که گفته می‌شود به وسیلهٔ RNA و پروتئین‌ها انجام می‌شود، طبیعی است. بنابراین، درگیر شدن DNA در خواص سیتوتوکسیک سیس‌پلاتین که در دههٔ ۱۹۷۰ مطرح شده بود، به خوبی اثبات شد، و از این راه، این فکر نیز که DNA هسته‌ای، هدف نهایی سیس‌پلاتین و عوامل ضدنئوپلاستی با پایهٔ فلزی هم خانوادهٔ آن است، تثبیت شد.

اگرچه سیس‌پلاتین به محض ورود به مایعات بدن، می‌تواند با انواع مختلف زیست مولکول‌ها برهم‌کنش داشته باشد، اما فعالیت ضدتوموری آن ناشی از قدرت آن برای تشکیل اتصال عرضی دو عاملی با DNA است. بیشتر محصولات افزایشی تشکیل شده به وسیلهٔ سیس پلاتین با DNA اتصال عرضی درون رشته‌ای دو عاملی GG دارند، یعنی جایی که لیگاندهای کلرید با نیتروژن N7 مجاور باقی‌مانده‌های گوانین جانشین شده‌اند (در بیوشیمی و شیمی به ترکیبی مانند مونوساکارید، نوکلئوتید یا امینواسید در صورتی که بخشی از مولکول بزرگ‌تری باشد، باقی‌مانده گفته می‌شود). کی‌لیت شدن با DNA نوعی گره ویژه (خمش، پیچ‌خوردگی) در دو رشته‌ای را به وجود می‌آورد. این پیچ‌خوردگی مخصوص در DNA، به عنوان آسیب بحرانی در پایان شناسایی دو مولکولی در سلول و یک سلسله پیشامدها، مورد توجه است.

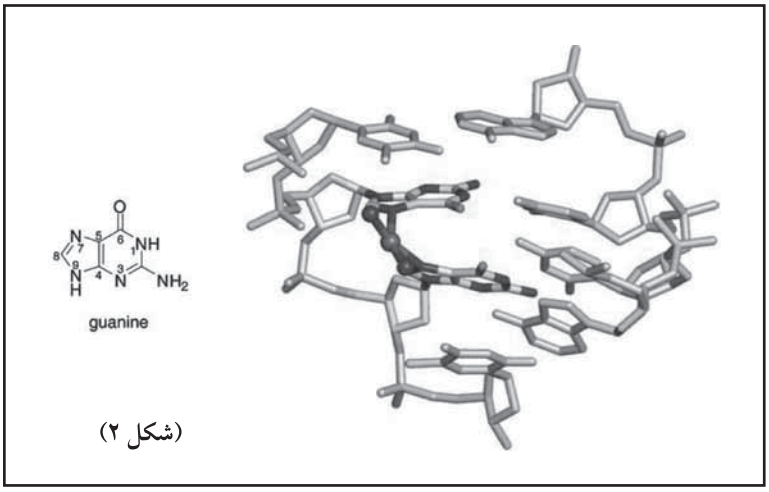
بیشترین چگالی الکترونی و محل‌های قابل دسترس روی DNA برای حملهٔ الکتروفیلی پلاتین، اتم‌های نیتروژن N7 پورین‌اند. آن‌ها در معرض شیار بزرگ مارپیچ دوتایی قرار دارند و در پیوند هیدروژنی جفت باز دخالت ندارند. محصولات افزایشی عمدهٔ سیس پلاتین-DNA که شامل در حدود ۹۰٪ از همهٔ محصولات افزایشی‌ای هستند که چه در تحقیقات آزمایشگاهی[6] و چه در بررسی‌های سلولی[7] عملاً یافت شده‌اند، عبارت‌اند از: اتصالات عرضی ۲ و ۱ درون رشته‌ای d(GpG) (میان گوانین‌های مجاور) در حدود ۶۵-۵۰٪ و اتصالات عرضی ۲ و ۲ درون رشته‌ای d(ApG) (میان آدنین و گوانین مجاور آن از '۵ به '۳) در حدود ۲۵٪ افزون بر این، اتصالات عرضی ۳ و ۱ درون رشته‌ای d(GpNpG) در کمتر از ۱۰٪ (محصولات افزایشی درون رشته‌ای میان پورین‌هایی که یک یا بیشتر باز، میان آن‌ها فاصله انداخته باشد)، همراه با اتصالات عرضی بین رشته‌ای، محصولات افزایشی تک‌عاملی با باقی‌مانده‌های گوانین و اتصالات عرضی پروتئین



(شکل ۱)

– DNA - Pt وجود داشتند(شکل ۱).

امـا در سـال‌های اخیر، تناقضـی دربارهٔ برهم‌کنش کمیاب سـیس‌پلاتین یا گونه‌های آب‌دار آن با توالی‌هـای پیوندی d(GpA)، به چشـم خورده است. کازلکا و همکارانش نشان داده‌اند که سـیس پلاتین در هر دو d(GpA) و d(ApG) یـک محصول افزایشـی 17-mer hair pin به نسبت تقریباً ۱ به ۲ (مطابق انتظار نسـبت ۲ به d(ApG) مربوط اسـت) تشکیل می‌دهد. نویسندگان دلایل ممکن برای این‌که چرا محصولات افزایشی d(GpA) دو عاملی در مطالعات قبلی شناسایی نشـده بودند را، مورد بحث قرار دادند.



(شکل ۲)

در بررسی‌ها معلوم شـد، غلبهٔ قابل توجه اتصـالات عرضی GG درون رشـته‌ای نسـبت به سـایر محصولات افزایشی، در گرو مشارکت پیوند هیدروژنی، الکتروستاتیک در نزدیکی محل پیوند و اثرهای اسـتری ساختار محصول افزایشی است. معلوم شـده بود که پیوند هیدروژنی میان NH_3 کمپلکس سیس پلاتین- DNA و O۶ یک گوانین نزدیک- که برای آدنین امکان‌پذیر نیست- اثر زیادی روی شـکل محصول افزایشی دارد، که آن نیز به نوبهٔ خود برای پایداری و در نهایت فعالیت سیتوتوکسـیک محصول افزایشی ضروری اسـت. اما این پیشنهاد هم مطرح بود که ممکن است، اندازهٔ کوچک گروه NH_3 قدرت بیشتر پیوند هیدروژنی را فراهم آورده باشد، که آن نیز اهمیت دارد.

سـاختارهای مختلف ممکن برای اتصال عرضی درون رشته‌ای GG به جهت‌گیری اکسـیژن بیرون حلقـه‌ای O۶، با در نظر گرفتن صفحهٔ کوئوردیناسـیون پلاتین، بستگی دارد (شکل ۲). بررسی‌های گوناگون روی پیوند سیس پلاتین با بازهای گوانین که در مدل cis-$[Pt(NH_3)G_2]$ به کار رفته‌اند، نشان داده‌اند چه با G غیرمتصل و چه در جایی که بازگوانین در پیوند مهار شده است، ساختار سر – به – دم (HT) از همه پایدارتر اسـت. این حالتی اسـت که در اتصال عرضی GG میان دو رشـتهٔ متفاوت که مقدار آن‌ها کمتر است، رخ می‌دهد. اما در DNA پلاتینه، سـاختار اصلی سـر- به – سر (HH) است، که در بیشـترین اتصالات عرضی ۲ و ۱ درون رشته‌ای d(GpG) به وجود می‌آید، در حالی که در مدل‌های cis-$[Pt(NH_3)G_2]$ مورد بررسـی، به‌ندرت حاصل می‌شد.

پاسخ سـلول به آسیب DNA. هنگامی که سیس پلاتین به DNA می‌رسـد و به آن حمله می‌کند، پاسخ سلول در جهت ترمیم آسیب است که برای فعالیت ضدسرطانی سیس پلاتین سرنوشت‌ساز خواهد بود. محصولات افزایشی سیس پلاتین -DNA ابتدا با ترمیم حذف نوکلئوتید (NER) برداشـته می‌شـوند که شـامل شناسایی، شکافتن، برداشتن، سنتز ترمیمی و به هم وصل کردن DNA است. اگر این مکانیسـم ترمیم از بین برود، احتمال نجات سلول سرطانی کاهش خواهد یافت.

برای پاسخ به این پرسش که چرا آسیب سیس پلاتین -DNA ترمیم نمی‌شود باید به درهم‌پیچیدگیی که آن اتصال عرضی درون رشته‌ای GG در دو رشته‌ای DNA ایجاد می‌کند، برگردیم. لیپارد و همکارانش بر این عقیده‌اند که آن اتصال عرضی GG، که به پایداری باز و مسـطح شدن شـیار کوچک کمک می‌کند، می‌تواند یک جنبهٔ ساختاری ضروری در شناسـایی و اتصال پروتئین‌های HMG-domain باشد(شـکل۳). در چنین محصول افزایشی سه‌تایی HMGl-DNA-Pt، نوعی فنیل‌آلانین باقی‌ماندهٔ از مارپیچ پروتئینی II، میـان بازها در اتصال عرضی GG پلاتینه شده، افزوده می‌شود. این امر می‌تواند به ایجاد سپری در برابر ترمیم بیانجامد؛ آسـیب پا برجا بماند و در نهایت موجب برانگیختن فرایند خودکشی سلولی[۸] شود. فرضیهٔ دومی بیان می‌دارد که سیس پلاتین -DNA آسیب‌دیده، پروتئین‌های HMG-domain را ربوده و دیگر پروتئین‌های هسـته‌ای را از محل اتصـال طبیعی آن‌ها دور نگه می‌دارد، در نتیجه استرس سلولی و سرانجام مرگ سلولی اتفاق می‌افتد. این دو فرضیه یکدیگر را نفی نمی‌کنند.

(شکل۳)

HMG domain ساختاری ۸۰ آمینواسیدی است که شکل آن برای پیوند با DNA تخصصی است. HMGBl نوعی پروتئین ساختاری مهم در نگهداری ساختار کروماتین است. این پروتئین فعالیت نسخه‌برداری و کنش‌هایی را می‌افزاید که به صورت یک عامل علامت‌دهندهٔ برون‌سلولی در طی فرایندهای التهاب، تمایز سلولی، مهاجرت سلول و متاز‌تاز تومور هستند

اما، این تنها پروتئینی نیست که پاسخ سلول را در برابر محصول افزایشی سیس پلاتین -DNA آسیب‌دیده فراهم می‌آورد. تعداد دیگری از پروتئین‌ها نیز در شناسایی محصول افزایشی -Pt DNA شرکت دارند. پروتئین چسبیده به TATA(TBP) نیز به محصول افزایشی سیس پلاتین -DNA تغییر شکل یافته، پیوند می‌شود و از میان همهٔ پروتئین‌های شناخته شده‌ای که به DNA پلاتینه متصل می‌شوند، تخصصی‌ترین پاسخ را با محصول افزایشی DNA-Pt مصدوم ایجاد می‌کند. پروتئین‌های دیگری که می‌توانند در افزایش این نوع اتصال شرکت داشته باشند، از جمله p53، پروتئین ناحیهٔ تعیین جنسیت y(SRY) و فاکتور hUMp[9] هستند.

از ابتدا که روزنبرگ و همکارانش روی E.coli مطالعه کردند، این امر مورد تردید بود که عاملی وجود دارد که تقسیم سلولی با دخالت نسخه‌برداری DNA را مهار می‌کند، در حالی که رشد رشته‌ای۵ که گفته می‌شود به وسیلهٔ RNA و پروتئین‌ها انجام می‌شود، طبیعی است

تشکیل محصول افزایشی DNA از سیس پلاتین به عنوان دارو در کاربرد بالینی

امروزه شش داروی پایهٔ پلاتین وجود دارند که کاربرد بالینی دارند، یعنی سیس پلاتین، کربوپلاتین واکسالی پلاتین (1-OHP) در گسترهٔ جهانی، و ندا پلاتین (5-245)، لوباپلاتین (D-19466) و هپتاپلاتین (SKI2053R) به ترتیب در ژاپن، چین و کرهٔ جنوبی.

در این بررسی معلوم شده است که کربوپلاتین نسبت به سیس پلاتین کم‌تر سمی است. این‌طور تصور می‌شود که یک آنالوگ پلاتین با همان لیگاندهای حامل[10] مانند سیس پلاتین، در DNA، آسیب یکسان به وجود می‌آورند، که ضامن فعالیت ضدتوموری سیس پلاتین است. هر گاه لیگاندهای کمپلکس ناپایدارتر باشند، این آنالوگ با نوکلئوفیل‌ها، نسبت به سیس پلاتین، کم‌واکنش‌تر است و موجب کم‌تر سمی بودن آن می‌شود. بنابراین معلوم شد که کربوپلاتین، در جایی که لیگاند پذیرای آن جهت استخلاف نوکلئوفیلی، سیکلوبوتان دی‌کربوکسیلات باشد، سمّیت کم‌تری نسبت به سیس پلاتین دارد، اثر سمّی قابل توجهی بر کلیه و سیستم عصبی ندارد، در عین حال به همان اندازهٔ سیس پلاتین یا حتی فعال‌تر از آن در بعضی از تومورها مؤثر است. گزارش شده است که کربوپلاتین و سیس پلاتین به علت حضور لیگاندهای حامل یکسان (NH_3)، در نهایت محصولات افزایشی DNA یکسانی تشکیل می‌دهد و تفاوت‌های میان این دو دارو ناشی از سینتیک پیوند DNA بسیار آهسته‌تر در کربوپلاتین است.

درست همین قضیه دربارهٔ نداپلاتین، هنگامی که لیگاندهای حامل آن نیز گروه‌های آمونیاک باشند، انتظار می‌رود. اکسالی پلاتین، (ترانس-1R و 2R- دی‌آمینو سیکلوهگزان) اکسالاتوپلاتین(II)، نخستین‌بار توسط کیدانی و همکاران در ۱۹۷۶ سنتز شد و آخرین عامل ضدسرطان پایه پلاتین است که در گسترهٔ جهانی مورد تأیید قرار گرفته است. این دارو طیف وسیعی از فعالیت‌های ضدتوموری را در گسترهٔ وسیعی از تومورهای آدمی در تحقیقات آزمایشگاهی و بالینی نشان داده است، به طوری که با سیس‌پلاتین مخالفتی نداشته باشد و یا مخالفت جزئی باشد.

اکسالی پلاتین نیز خواص مشابهی از نظر پیوند با DNA، با مولد خود دارد، که به همان نوع اتصال عرضی DNA-Pt می‌انجامد، اگر چه مقادیر انواع مختلف محصول افزایشی، در مقایسه با سیس پلاتین متفاوت است، مطالعات زیادی نشان داده‌اند که اکسالی پلاتین کم‌واکنش‌تر است و نسبت به سیس پلاتین محصول افزایشی کم‌تری با DNA سلول تشکیل می‌دهد. بنابراین، علت آن که چرا محصولات افزایش اکسالی‌پلاتین به آسیب‌های کشنده در دودمان‌های سلولی مقاوم به سیس پلاتین می‌انجامند و این‌که چرا در جهش‌زایی در مقایسه با سیس پلاتین و کربوپلاتین متفاوت‌اند، ممکن است با شناختن تفاوت‌های محصولات افزایشی سیس پلاتین و اکسالی پلاتین با پروتئین‌های سلولی، قابل توضیح باشد.

هنگامی که سیس پلاتین به DNA می‌رسد و به آن حمله می‌کند، پاسخ سلول در جهت ترمیم آسیب است که برای فعالیت ضدسرطانی سیس پلاتین سرنوشت‌ساز خواهد بود. محصولات افزایشی سیس پلاتین -DNA ابتدا با ترمیم حذف نوکلئوتید (NER) برداشته می‌شوند که شامل شناسایی، شکافتن، برداشتن، سنتز ترمیمی و به هم وصل کردن DNA است. اگر این مکانیسم ترمیم از بین برود، احتمال نجات سلول سرطانی کاهش خواهد یافت

ساختار کریستالی قابل مقایسه با آن از یک محصول افزایش سیس پلاتین، توسط تاکاهارا و همکارانش معرفی شد.

کمپلکس‌های پلاتین(IV)

شواهد اولیه که نشان می‌دادند کمپلکس‌های پلاتین (IV) فعالیت ضدسرطانی دارند در همان روزهای اول، در زمان کشف سیس پلاتین، در آزمایشگاه روزنبرگ شکل گرفت. در آزمایش‌هایی که تقسیم سلولی ای.کلی

متوقف شد، این تصور به وجود آمد که $cis\text{-}[Pt^{IV}Cl_4(NH_3)_2]$ که گونه‌ای فعال در محلول بود، عامل تحریک در دراز شدن رشته‌ای باکتری‌هاست.

اما، به فاصلهٔ اندکی از این یافته، تلاش در زمینهٔ ساخت بالینی یک داروی ضدسرطان جدید بر پایهٔ پلاتین، روی فرم کاهش یافتهٔ سیس پلاتین $cis\text{-}[Pt^{II}Cl_2(NH_3)_2]$ متمرکز شد. زیرا این نمونه با مقدار مناسب در برابر تومورهای لوکمی L1210 در موش، توسط انستیتوی ملی سرطان پاسخ گرفته بود. علی‌رغم این واقعیت که تعدادی از داروهای پلاتین (IV) به بررسی‌های بالینی راه یافته‌اند، (جدول۱) و این شاهدی برای برهم‌کنش مستقیم آن‌ها با هدف زیستی، یعنی نوکلئیک اسید، در بدن موجود زنده است که همچنان گزارش می‌شود.

امروزه شش داروی پایهٔ پلاتین وجود دارند که کاربرد بالینی دارند، یعنی سیس پلاتین، کربوپلاتین و اکسالی پلاتین (1-OHP) در گسترهٔ جهانی، و ندا پلاتین (-245 5)، لوباپلاتین (D-19466) و هپتاپلاتین (SKI2053R) به ترتیب در ژاپن، چین و کرهٔ جنوبی

حالت اکسایش یافتهٔ پلاتین در کمپلکس‌ها اثر زیادی بر شکل هندسی و واکنش‌پذیری آن دارد. معلوم شده است که کمپلکس‌های پلاتین (IV) اکتاهدرال در شیمی دارویی سودمندند، زیرا برای واکنش استخلافی نامناسب‌ترند و بنابراین واکنش‌های کم‌تری را بر انهدام تومور تحمیل می‌کنند. در نتیجه عوارض جانبی و اتلاف دارو در اثر غیرفعال شدن نیز در مقایسه با کمپلکس‌های مربع مسطح پلاتین (II)، کم‌تر خواهد بود. به بیانی دیگر، این کمپلکس‌ها می‌توانند سمّیت کم‌تر و فعالیت بیشتر داشته باشند و این یعنی شاخص درمانی بالاتر. فایدهٔ دیگر این کمپلکس‌ها قابلیت بیشترشان برای حل شدن در آب است. موشکافی این جنبه از کمپلکس‌های پلاتین IV توسط تُب و همکاران مورد بررسی قرار گرفته است، آنان در میان کمپلکس‌های پلاتین IV، به علت حلالیت بیشتر در آب، ایپروپلاتین [2(ایزوپروپیل آمین)$_2$-cis-$[PtCl_2(OH)_2]$ و trans و cis، JM9، CHIP] را برگزیدند. ایپروپلاتین مراحل بررسی‌های بالینی I و II و حتی III را پشت سر گذاشت، اما در نهایت معلوم شد که از سیس پلاتین فعالیت کم‌تری دارد و در نتیجه برای کاربرد بالینی به ثبت نرسید.

شواهد اولیه که نشان می‌دادند کمپلکس‌های پلاتین (IV) فعالیت ضدسرطانی دارند در همان روزهای اول، در زمان کشف سیس پلاتین، در آزمایشگاه روزنبرگ شکل گرفت

تتراپلاتین ([(D و L– سیکلوهگزان-۱ و ۲ دی‌آمین) $PtCl_4$] ، که ارماپلاتین نیز نامیده می‌شود) نیز در بررسی‌های پیش‌بالینی، نویددهنده به نظر می‌رسید، اما موجب مسمومیت عصبی شدید در بیماران تحت درمان شد و در پی آن، بررسی‌ها در فاز I رها شدند.

JM216 (ساتراپلاتین، [سیکلوهگزیل آمین (NH_3) cis, trans, cis-$[PtCl_2(OAc)_2$) به شکلی معقول طراحی شده است، داروی لیپوفیلی که می‌تواند به صورت خوراکی مصرف شود، و می‌تواند به جذب ناچیز معدی- روده‌ای سیس پلاتین و کربوپلاتین پیشدستی کند. این دارو در جریان بررسی‌های فاز III است.

مکانیسم عمل کمپلکس‌های پلاتین(IV). به‌رغم گزارش بررسی‌های آزمایشگاهی دربارهٔ اتصال گونه‌های پلاتین (IV) به مدل‌های نوکلئوباز در غیاب احیاکننده‌ها، که گواه آن بودند که گونه‌های پلاتین (IV) می‌تواند وارد سلول شوند و نیز آن‌ها می‌توانند به‌طور آهسته‌تر، اما در جاهایی مشابه با همتاهای پلاتین(II) مربوط‌شان، با DNA پیوند شوند؛ این عقیده گسترش یافته است که احیای پلاتین IV به پلاتین (II) برای فعالیت درون سلول زنده (in vivo)، جهت فعالیت ضدتوموری مؤثر در کمپلکس‌های پلاتین (TV) ضروری است. به همین علت اغلب کمپلکس‌های پلاتین IV، به عنوان پیش‌دارو مورد توجه‌اند. علاوه بر این، مقادیر کاتالیتیک کمپلکس‌های پلاتین (II)، در احیای پلاتین (IV)، نقش دارند.

اثر لیگاندهای محوری و حامل، روی احیا و سیتوتوکسیتی کمپلکس‌های پلاتین IV با لیگاندهای کلرید مورد بررسی قرار گرفته‌اند. کمپلکس به سریع‌ترین شکل احیا می‌شود و بلافاصله با DNA پیوند خواهد شد. ارتباط روشنی میان سرعت احیا و سیتوتوکسیتی وجود ندارد، اگر چه برای کمپلکس‌های trans-$[PtX_2Cl_2(en)]$ (که en به جای اتیلن دی‌آمین است) که تنها لیگاندهای X محوری متفاوت داشته باشند، ارتباطی مشاهده می‌شود (سیستوتوکسیتی در این جهت افزایش می‌یابد $OH<OCOCH_3<Cl<OCOCF_3$). کراتوچویل و بدنارسکی هیچ تناسبی میان پتانسیل‌های احیا و فعالیت پیشگیری‌کننده از رشد سلول برای کمپلکس‌های سیس- دی‌کلرو- و سیس دی‌یدو (en) پلاتین IV با لیگاندهای محوری مختلف نیافتند. هامبلی و همکاران نیز رابطهٔ روشن و تعمیم‌یافته‌ای میان پتانسیل احیا و سیستوتوکسیتی برای شماری از کمپلکس‌های ارگانومتالیک پلاتین IV شامل لیگاندهای آنیونی پلی‌فلوئوریل، لیگاندهای اتیل دی‌آمین یا آمونیاک و لیگاندهای محوری مختلف، نیافتند. در بررسی‌های آزمایشگاهی رفتار زیستی کمپلکس Pt^{IV} می‌تواند به چگونگی احیا سریع و بلافاصلهٔ آن‌ها، نسبت داده شود، همان‌گونه که هال و هامبلی بررسی کردند.

انتظار نمی‌رود که کمپلکس‌های پلاتین IV، با نوکلئیک اسیدها بر هم کنش داشته باشند، زیرا سینتیک استخلاف آن‌ها در مقایسه با سرعت احیا کند است. به علت استخلاف کند، Pt^{IV} قبل از اینکه

استخلاف شود، احیا می‌شود؛ در نتیجه از نظر مکانیستی بعید است که کمپلکس Pt^{IV} در برابر تعدادی احیاکننده در بدن، دوام بیاورد. اما، چوی و همکاران چنین استخلافی را به صورت آزمایشگاهی مشاهده کرده‌اند. واکنش بعضی از کمپلکس‌های پلاتین (IV) با 5'-GMP ظاهرا از راه استخلاف روی Pt^{IV} به دنبال احیا، پیش می‌رود. آن‌ها همچنین اثر کاتالیتیک پلاتین (II) را که در گزارش‌های قبلی ذکر شده بود، مشاهده کردند. در بررسی جزئیات بیشتر، مکانیسم عمل تتراپلاتین $[Pt^{IV}Cl_4(dach)]$ بررسی شد، نتیجه بیانگر استخلاف کلرید و کمپلکس Pt^{IV} به جای N7 در 5'-dGMP بودند که با چرخهٔ حملهٔ نوکلئوفیلی یک اکسیژن فسفات به C8 در 5'-dGMP دنبال می‌شود. در گام بعد، یک انتقال دو الکترونی درونی، نوعی حد واسط فسفودی استر حلقوی و $[Pt^{II}Cl_4(dach)]$ تولید می‌کند (trans-R, R)= dach)– ۲ و ۱ دی‌آمینو سیکلوهگزان)، که سرانجام به محصول افزایشی $[Pt^{II}Cl(dach)(GMP)]$ تبدیل می‌شود، حد واسط حلقوی در واکنش با آب ۸- اکسو –dGMP را می‌دهد. اخیراً، گزارش شده است که اکسیداسیون 3'-dGMP و 5'-d(GTTTT)3' به وسیلهٔ تتراپلاتین به تولید PtII-G و گوانوزین حلقوی می‌انجامد. برهم‌کنش N7 در cGMP، Mxan (۹- متیل زانتین)، 5'-d(TTGTT) و 5'-d(TTTTG)3' مشاهده می‌شود، اما در این موارد هیچ انتقال الکترونی دیده نمی‌شود.

سرانجام، طبقه‌ای از پیش داروهای پلاتین (IV) که با استخلاف شیمیایی یا احیا فعال نمی‌شوند، ولی با نور فعال می‌شوند، در این متن مورد بررسی قرار می‌گیرند.

۴-۱-۴ کمپلکس‌های ترانس پلاتین

ترانس پلاتین (ترانس- دی‌آمین دی کلریدو پلاتین II) در مراحل اولیهٔ تحقیقات پلاتین، توسط روزنبرگ در جلوگیری از تقسیم سلولی در باکتری‌ها مؤثر شناخته نشده بود. دیگر موارد مشابه ترانس پلاتین نیز در مقایسه با آنالوگ سیس آن‌ها، سیتوتوکسیک شناخته نشده بودند. بنابراین روی کمپلکس‌های ترانس پلاتین به عنوان مواد مستعد برای شیمی‌درمانی کار نشد. در اوایل دههٔ ۱۹۷۰ یکی از تناسب‌های ساختار- فعالیت ثابت کرد که «نیاز به گروه‌های ترک‌کنندهٔ سیس برای فعالیت مشاهده شده، ضابطهٔ لازمی است، (ولی کافی نیست)».

دلیل سیتوتوکسیتی ضعیف کمپلکس‌های ترانس دی‌آمین، می‌توانست دست‌کم در بخشی، به واکنش‌پذیری سریع آن‌ها و در نتیجه غیرفعال شدن آن‌ها در مسیرشان تا هدف درون سلولی، مربوط باشد. امکان کند شدن واکنش‌پذیری، با استفاده از، برای مثال، لیگاندهای حجیم که به نحوی دسترسی به نوکلئوفیل‌های در حال نزدیک شدن به محل‌های کوئوردیناسیون محوری به کار رفته در مسیرهای استخلافی وابسته را، به تأخیر می‌اندازند یا از آن جلوگیری می‌کنند – به وسیلهٔ فارل و همکاران مورد بررسی قرار گرفت. بیش از ۲۰ سال بعد از آن، که ترانس پلاتین بر مبنای تناسب‌های ساختار- فعالیت کنار گذاشته شده بود، فارل و همکاران کشف کردند که فعالیت ضدنئوپلاستی کمپلکس‌های جدید ترانس پلاتین با آن‌ها که سنتز شده بودند، متفاوت است. یافته‌های آن‌ها دربارهٔ مواد مشابه ترانس پلاتین دارای هتروسیکل‌های N- دهندهٔ آروماتیک به جای آمونیاک، به بسیاری از دیگر گروه‌های پژوهشی، برای جست‌وجوی بیشتر، جرأت داد.

متأسفانه، هیچ کمپلکسی ترانس پلاتینی هنوز به بررسی‌های بالینی وارد نشده است. در آینده باید روی این کار شود که بفهمند چرا کمپلکس‌های معینی از ترانس پلاتین فعال‌اند و گاهی از همتای سیس‌پلاتین‌شان فعال‌ترند

نخستین کمپلکس‌های ترانس پلاتین که با فعالیت سیتوتوکسیتی به صورت آزمایشگاهی گزارش شدند، ترانس [(کوئینولاین) (NH_3) $PtCl_2$] و ترانس [(تیازول)(NH_3) $PtCl_2$]) بودند. شیوهٔ پیوند آن‌ها با DNA نیز توضیح داده شد.

پس از کار فارل و همکارانش، خیلی زود ناتیل و همکاران نیز از شکل هندسی (ژئومتری) ترانس پلاتین بهره بردند و کمپلکس‌هایی با لیگاندهای «ایمینو» یافتند که موجب ظهور توانمندی در برابر رشد سلول توموری به صورت در آزمایشگاه می‌شدند، اغلب در برابر سلول‌های توموریی که به سیس پلاتین مقاوم بودند، فعال مشاهده شدند. آنان کمپلکس ترانس -[(E_2- ایمینواتر) $PtCl_2$]را کشف کردند که محصولات افزایشی لزوماً تک‌عاملی روی باقی‌ماندهٔ گوانین DNA را تشکیل می‌دادند. آنان همچنین دریافتند که این محصولات افزایشی به وسیلهٔ پروتئین HMGBl شناسایی نمی‌شوند اما به محض آنکه اتصال عرضی پروتئین‌ها برقرار می‌شود، آشکارا بر اثر آن‌ها در به پایان رساندن پلیمریزاسیون DNA توسط پلیمرازهای DNA به صورت آزمایشگاهی می‌افزاید و جلو جابه‌جایی این محصول افزایشی را از روی DNA توسط «پروتئین‌های ترمیم از راه بریدن» موجود در هسته (NER) می‌گیرد. آنان بیان داشتند که اتصالات عرضی سه‌تایی پروتئین – Pt-DNA مسئول فعالیت ضدتوموری این داروند.

ناوارو- رینینگر و همکاران آن‌ها، دسته‌ای از کمپلکس‌های ترانس پلاتین زنجیره am(m)ine شاخه‌دار را با سیتوتوکسی قابل توجهی ساختند. به خصوص شکل نوع اتصال با DNA در کمپلکس [(ایزوپروپیل امین)(دی‌متیل آمین)$PtCl_2$]-trans، برای آن نوع فعالیت سیتوتوکسیکی که معلوم شده است در خودکشی سلولی دست دارد،

عمدتاً شـامل اتصالات عرضی بین رشته‌ای میان گوانین و سیتوزین مکمل آن است. یک مقایسه از روی کنجکاوی به صورت آزمایشگاهی میان فعالیـت جفـت Pt^{II}/Pt^{IV} در [(ایزوپروپیـل آمین) (دی‌متیل آمین) $trans\text{-}[PtCl_2(OH)_2]$ و [(ایزوپروپیل آمین) (دی‌متیل آمین) $trans\text{-}[PtCl_2$ نشـان داد که تنها آنالـوگ Pt^{IV} قادر بـه جلوگیری از رشـد CH1 پیوندهـای بافتی کرسـینومای تخمدانـی آدمـی، در موش اسـت. از این گذشـته، مطالعات اتصال با آلبومین سـرم نشان داد که کمپلکس پلاتین II دارای واکنش‌پذیری بسیار بالاتری با آلبومین اسـت تا کمپلکس‌های پلاتین(IV)، و این بیانگر آن است که نداشتن فعالیت ضدتوموری در سلول که قبلاً نشان داده شده بود، می‌توانست مربوط به غیرفعال شدن برون سلولی آن قبل از رسیدن به محل تومور، به خاطر سرعت زیاد اتصال به پروتئین‌های پلاسما، باشد.

برخلاف دیگر کمپلکس‌های ترانس پلاتین(II)، معلوم شـد که کمپلکس‌هایی با لیگاندهای اروماتیک به صورت ترانس با ایزوپروپیل امین مانند [(۳ هیدروکسـی متیل پیرویدیـن) (ایزوپروپیل آمین) $trans\text{-}[Pt\ Cl_2$ و [(۴- هیدروکسـی متیـل پیریدیـن) (ایزوپروپیل آمیـن) $trans\text{-}[Pt\ Cl_2$، تعـداد زیادی اتصال عرضی درون رشـته‌ای تشکیل می‌دهند.

سرانجام، گیبسون و همکاران، اخیراً کمپلکس‌هایی از پلاتین(II)، با لیگاندهای حلقوی مسطح و غیرمسطح، در شکل هندسی ترانس، سـاخته‌اند، که در برابر تعدادی از دودمان‌های سلول سرطانی بسیار سیتوتوکسیک‌اند.

برخی از نتایج مشـاهده شده در آزمایش‌های اتصال با DNA، با هم منافات دارند. کمپلکـس $trans\text{-}[PtCl_2(NH_3)(pip\text{-}pip)]^+$ (در آن pip-pip یعنـی ۴ پی‌پریدینو پی پریدمین) به DNA فوق‌العاده سریع متصل می‌شـود.$t_{1/2}$ پیوند بـا DNA در تیمـوس گوسـاله (CT-DNA) در ۳۷°، ۱۳ دقیقه و بـدون این‌کـه ایـن کمپلکس واکنش آبدار شدن اولیه را متحمل شود، کمپلکس‌های [(پی‌پریدین) (۴ پیکولیـن) $trans\text{-}[PtCl_2$ و [(پی‌پرازین) (۴ پیکولین) $trans\text{-}[Pt\ Cl_2$. تعداد زیادی اتصال عرضی درون رشته‌ای در دو رشته‌ای DNA تشکیل می‌دهند، یعنی به ترتیب پس از ۴۸ ساعت ۹۲٪ و ۷۶٪.

به‌طور خلاصه جانشین شدن یک لیگاند یا بیشتر از لیگاندهای آمیـن در ترانـس پلاتیـن، با لیگاندهـای هتروسـیکلی –N هندۀ آروماتیک، لیگاندهای آلیفاتیک آمین‌های شـاخه‌دار یا «ایمینو» به ترکیباتی با قدرت پیش‌گیرندۀ قابل توجه در برابر رشد سلول توموری در آزمایشگاهی منجر می‌شود. این کمپلکس‌های ترانس اغلب در برابر سـلول‌های توموری مقاوم در برابر سیس‌پلاتین فعال‌اند و در برخی موارد در سـلول نیز فعالیت قابل توجهـی از خود نشـان می‌دهند. خصوصیـات پیونـد DNA ایـن کمپلکس‌هـای ترانـس پلاتین با سـیس پلاتین تولیدکنندۀ آن‌ها، متفاوت اسـت، شـاید همین امر نداشتن مقاومت متقاطع را توضیح بدهـد؛ (اختـلال) به‌هم‌ریختگی سـاختار DNA نیز با حالتی که ترانـس پلاتین به تنهایـی ایجاد می‌کند، متفاوت است.

حالـت اکسـایش یافتـۀ پلاتیـن در کمپلکس‌ها اثر زیادی بر شـکل هندسـی و واکنش‌پذیـری آن دارد. معلوم شـده اسـت کـه کمپلکس‌های پلاتیـن (IV) اکتاهـدرال در شـیمی دارویـی سـودمندند، زیـرا برای واکنـش اسـتخلافی نامناسـب‌ترند و بنابراین واکنش‌های کم‌تری را بر انهدام تومور تحمیل می‌کنند

خلاصۀ مطالعات گزارش شـده از اتصال با DNA، در جدول ۱۰ گزارش شده است.

متأسفانه، هیچ کمپلکسـی ترانس پلاتینی هنوز به بررسی‌های بالینی وارد نشـده است. در آینده باید روی این کار شود که بفهمند چرا کمپلکس‌های معینی از ترانس پلاتین فعال‌اند و گاهی از همتای سیس‌پلاتین‌شان فعال‌ترند، چرا اغلب در مورد دودمان‌هایی از سلول سـرطانی که بـه سـیس‌پلاتین مقاوم‌اند، فعال هسـتند، و طبیعت آسیب‌های سرنوشت‌ساز روی DNA چگونه است.

Ana M.Pizarro and Peter J.Sadler; Nucleic Acid-Metal Ion Interactions-2009, School of Chemistry and Biochemistry, Georgia Institute of Technology, Atlantas GA, USA.

ترانـس پلاتیـن (ترانـس- دی‌آمیـن دی کلریـدو پلاتیـن II) در مراحـل اولیـۀ تحقیقـات پلاتیـن، توسـط روزنبـرگ در جلوگیـری از تقسـیم سـلولی در باکتری‌هـا مؤثـر شـناخته نشـده بـود

پی‌نوشت

1. groove binders
2. intercalator
3. phosphodiester backbone binders
4. aquation
5. filamentous g
6. in vitro
7. in vivo
8. apoaptosis
9. human U pstream biding
10. Carrier