

Projekt "Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UMK w Toruniu w dziedzinach matematyczno – przyrodniczych" realizowany w ramach poddziałania 4.1.1 Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki

#### SYNTEZA I BADANIA STRUKTURALNE CYTOTOKSYCZNYCH KARBOKSYLANÓW PLATYNY(II) Z TRIAZOLOPIRYMIDYNAMI

#### Kamil Hoffmann,<sup>a</sup> Joanna Wietrzyk,<sup>b</sup> Iwona Łakomska<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Zespół Naukowy Chemia Bionieorganiczna, Katedra Chemii Analitycznej i Spektroskopii Stosowanej, Wydział Chemii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu <sup>b</sup> Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda, Polska Akademia Nauk we Wrocławiu







#### Toruń, 9 września 2015





Projekt współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego

#### Od czego wszystko się zaczęło?



cisplatyna cis-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]

#### Kierunki poszukiwania analogów cisplatyny



<u>Dikarboksylany:</u> malonian (mal), bursztynian (succ), glutaran (glut) i cyklobutano-1,1-dikarboksylan (CBDC)



#### Otrzymane w ramach rozprawy doktorskiej karboksylowe kompleksy Pt(II) i (IV)



## Struktura w roztworze <sup>15</sup>N NMR



#### Struktury krystaliczne kompleksów Pt(II)







[Pt(CBDC)(detp)<sub>2</sub>]

[Pt(CBDC)(dbtp)<sub>2</sub>]

[Pt(CBDC)(NH<sub>3</sub>)(dmtp)]

C3A

N1

N8

**C7** 

#### Struktura krystaliczna [Pt(CBDC)(dbtp)<sub>2</sub>]

Pt1–N3

Pt1-03

Pt1-01



### Lipofilowość



#### Toksyczność *in vitro* – linia BALB/3T3



#### Cytotoksyczność in vitro – mysi rak gruczołu sutkowego 4T1



cisplatyna ■ karboplatyna ■ oksaliplatyna ■ [Pt(CBDC)(dbtp)2] ■ [Pt(CBDC)(ibmtp)2] ■ [Pt(CBDC)(dmtp)2]

#### Korelacja logP vs. IC<sub>50</sub> wobec komórek 4T1



# Fazy cyklu komórkowego



### Wpływ kompleksów Pt(II) na cykl komórkowy linii 4T1



#### Przełamywanie oporności komórek linii A2780cis i OVCAR-3 na cisplatynę



.

#### Wstępna ocena toksyczności *in vivo* [Pt(CBDC)(dbtp)<sub>2</sub>] i [Pt(glut)(dbtp)<sub>2</sub>]



<u>Samice szczepu Balb3/C</u>

Droga podania: dootrzewnowo

Wartości LD<sub>50</sub>: [Pt(glut)(dbtp)<sub>2</sub>]: <u>20–30 mg/kg</u> [Pt(CBDC)(dbtp)<sub>2</sub>]: <u>>100 mg/kg</u> *Cisplatyna*: 13,6 mg/kg Oksaliplatyna: 19,8 mg/kg

#### Wstępna ocena toksyczności *in vivo* [Pt(CBDC)(dbtp)<sub>2</sub>] i [Pt(glut)(dbtp)<sub>2</sub>] - biodystrybucja w nerkach i wątrobie-



6

# Podsumowanie



Płaskokwadratowe otoczenie platyny(II) tworzą: <u>chelatowo związany dikarboksylan</u> oraz dwie monodonorowo skoordynowane przez atom azotu N(3) triazolopirymidyny.

Zwiększenie zawady przestrzennej w pozycjach 5,7 pierścienia pirymidynowego powoduje <u>wzrost charakteru lipofilowego</u> i <u>cytotoksyczności *in vitro* karboksylowych kompleksów Pt(II) w szeregu:</u>



Wszystkie <u>cztery</u> dikarboksylowe kompleksy Pt(II) z dbtp są <u>bardziej cytotoksyczne</u> <u>in vitro</u> wobec testowanych komórek nowotworowych niż stosowane nieorganiczne chemioterapeutyki



Wydłużenie alifatycznego łańcucha węglowego dikarboksylanu, generowało zwiększenie lipofilowości oraz właściwości cytotoksycznych kompleksów Pt(II) z dbtp.

# Podsumowanie



Kompleksy Pt(II) z dbtp <u>przełamują oporność</u> komórek raka jajnika linii A2780cis i OVCAR-3 na *cisplatynę*.



Nowe dikarboksylowe kompleksy Pt(II) z dbtp, zatrzymują cykl komórkowy linii 4T1 w fazie S, sugerując prawdopodobnie innym mechanizm działania niż stosowanych chemioterapeutyków.



Otrzymane kompleksy Pt(II) charakteryzują się mniejszą toksycznością *in vitro* niż *cisplatyna* i oksaliplatyna.



Wyselekcjonowane do badań na zwierzętach związki [Pt(glut)(dbtp)<sub>2</sub>] i [Pt(CBDC)(dbtp)<sub>2</sub>] są <u>mniej toksyczne *in vivo* od *cisplatyny* i oksaliplatyny</u>



Kompleks [Pt(CBDC)(dbtp)<sub>2</sub>] akumuluje się ponad pięciokrotnie słabiej w wątrobie niż [Pt(glut)(dbtp)<sub>2</sub>], co czyni go <u>obiecującym potencjalnym prolekiem</u> i rekomenduje do dalszych badań.

# Badania zostały sfinansowane ze środków Narodowego Centrum Nauki w ramach przyznanego grantu PRELUDIUM IV (DEC-2012/07/N/ST5/00221)





Projekt "Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UMK w Toruniu w dziedzinach matematyczno – przyrodniczych" realizowany w ramach poddziałania 4.1.1 Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki

# Dziękuję za uwagę





UNIA EUROPEJSKA EUROPEJSKI FUNDUSZ SPOŁECZNY