

Cisplatina: al meer dan 150 jaar bekend; vanaf 1987 als succesvol cytostaticum in gebruik op grote schaal

Jan Reedijk

**Leiden Institute
of Chemistry**

KNCV-voorjaar

Bussum, 8-5-2014



Samenvatting

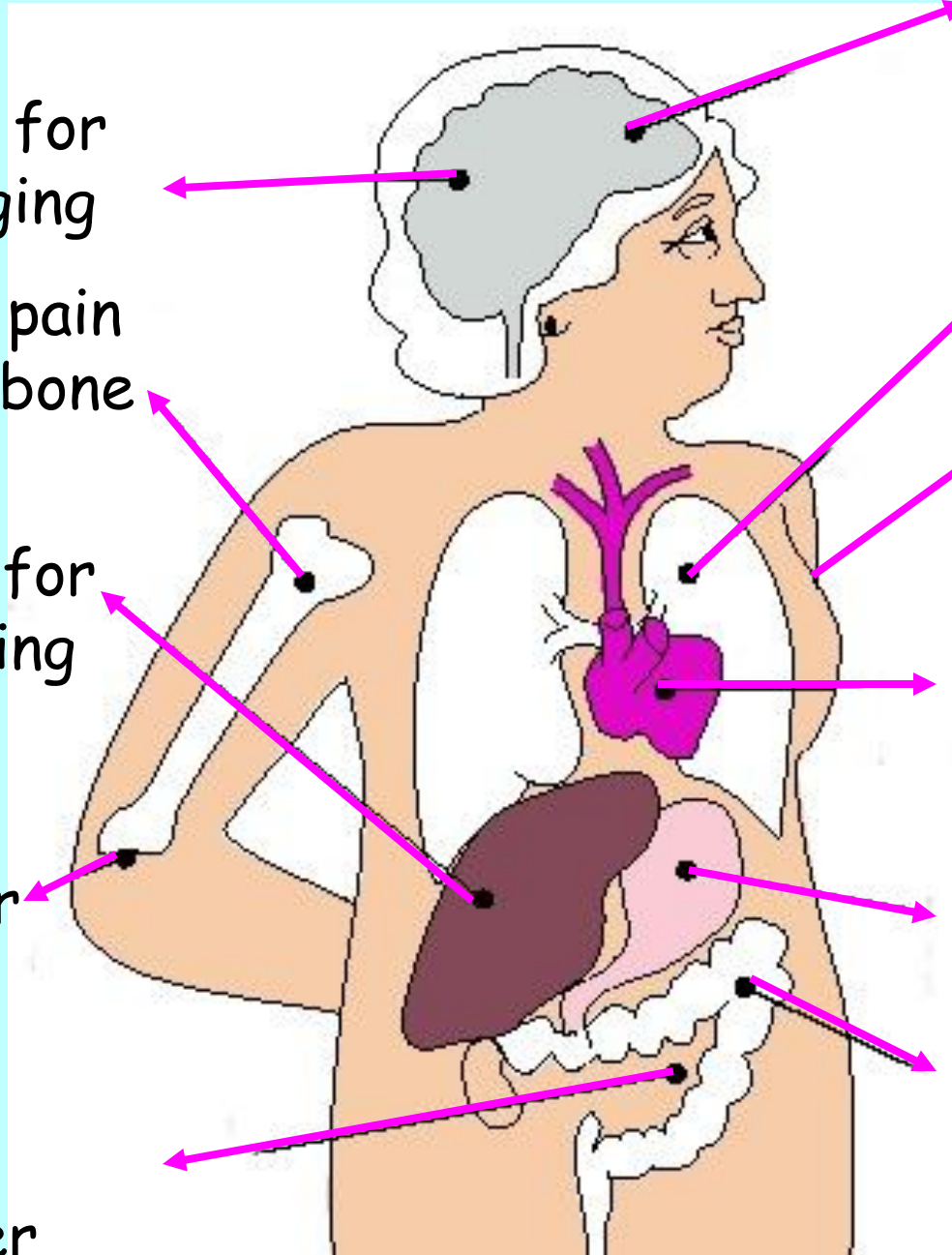
- Coördinatieverbindingen werden in de 19e eeuw ontdekt maar niet begrepen. Alfred Werner (Nobelprijs 1913) kon als eerste verklaren dat metaalionen meer burens konden hebben dan de valentie aangaf en dat naast tetraëders ook vlak-vierkante geometrieën konden voorkomen. Zo kon hij ook het voorkomen van twee isomeren (cis en trans) van $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$ verklaren.
- De cis-isomeer werd herontdekt aan het eind van de jaren 1960, als tumordodend reagens. Sinds 1987 wordt het op grote schaal en wereldwijd gebruikt als cytostaticum. De serendipiteit van de herontdekking zal worden beschreven. Een bizar experiment van Rosenberg met “inerte” platina-elektroden was de basis van deze ontdekking. Anno 2014 heeft 50% van alle chemotherapie een basis van Pt.

Overzicht presentatie

- Metalen in geneesmiddelen.
- Cisplatina: het meest verkochte anti-kankermiddel. Hoe is dat zo gekomen?
- Hoe werkt Cisplatina? DNA binding!

Voorbeelden van Metalen in Geneesmiddelen

- Goud bij reumabehandeling
- Bismutzouten tegen maagzweren
- Zilverzouten tegen brandwonden
- Lithiumzouten tegen manische depressie
- Platina-complexen in tumorbehandeling
- *Andere toepassingen:*
- Gadolinium-complexen en Technetium-complexen in scannen van o.a. tumoren



^{111}In -dtpa for brain imaging

^{153}Sm for pain relieve in bone cancer

Gd-bopta for MRI imaging

Auranofin for arthritis

Carboplatin and cisplatin for anticancer

Li_2CO_3 manic depression

^{67}Ga -citrate for diagnosis

Ag salts for skin protection

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -cardiolite for hart scan

Bi-citrate for ulcer healing

BaSO_4 as a contrast agent for X-ray scan

Een zilververbinding als beschermer van een open huid bij brandwonden



Wie weet wat het drankje goldwasser is?

- Wat zit er in?
- Kun je het drinken?
- Is het gevaarlijk?
- Is het gezond en zo ja, hoe werkt het dan?



Goud in Geneeskunde

- 1890: tuberculosebehandeling (Koch)
- 1927: verlichting gewrichtspijn (Lande)
- 1930: reumatoïde artritis (Forestier)
- 1937: genezing reumatoïde artritis (Hartfall)
- 1945-60: dubbel blinde studies bewijzen dat er een echt effect is (40% positief)
- 1980: oraal goud (pil): auranofin (Ridaura)

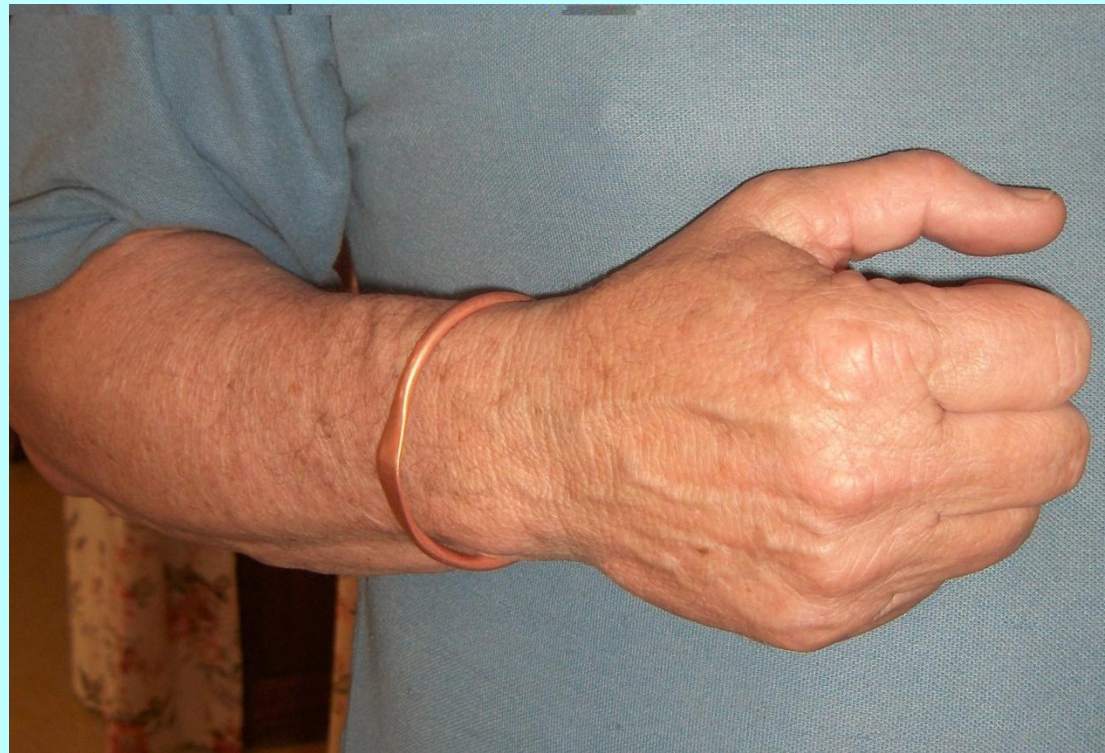
Bismut-citraten als maagzweerbestrijders

- Colloïdaal Ammonium-bismut-citraat (CBS) is al lang bekend als bruikbaar middel tegen maagzweren
- Men dacht dat het een beschermend laagje gaf op de binnenwand van de maag
- Ondertussen weten we dat de bismut-verbinding een antibioticum is (tegen *helicobacter pylori*)

De koperen armband

Voor de bestrijding van reuma of verlichting van reumatische pijn

- Is er een chemische verklaring voor?
- Of is het suggestie?



Koperen armbanden: Chemie of een placebo-effect?

- Zweet en zuurstof kunnen een klein beetje koper oplossen en bekende species vormen, zoals $[(\text{amine})_2\text{Cu}(\text{OH})_2\text{Cu}(\text{amine})_2]^{2+}$
- Zulke stoffen kunnen via de huid in de bloedbaan komen en een zogenaamde “anti-arthritic”-activiteit vertonen (zoals bekend is van koperverbindingen).
- **ECHTER:** Aluminium-armbanden die in een koperkleur geverfd waren, bleken ook te werken!

Verschillen tussen Organische en Anorganische Drugs

- Met veel metaal-ion kunnen redoxreacties optreden (1 elektron)
- Gemakkelijk structuur-veranderingen en metaal-ligand-dissociaties:
gebruik als pro-drugs; kinetische verschillen zijn metaalafhankelijk
- **Metaal-ionen als zodanig zijn niet-afbreekbaar**

Kanker-chemotherapie

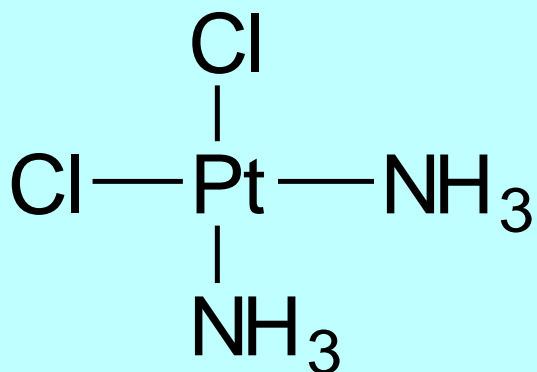
Enkele vragen vooraf:

- Hoeveel mensen overlijden per jaar in Nederland?
- Hoeveel daarvan door een ziekte?
- Hoeveel daarvan door kanker?

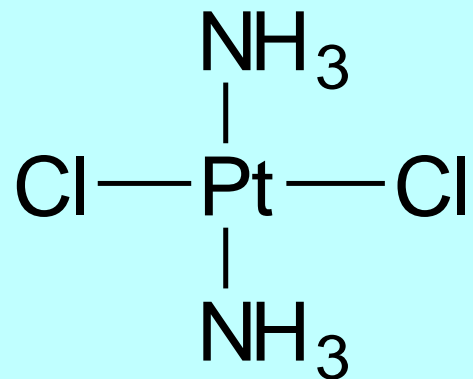
Platina-verbindingen als kanker-geneesmiddelen

- Eenvoudige platinaverbindingen blijken anti-kankeractiviteit te vertonen
- Formule o.a. $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$
- Ze binden aan DNA op speciale plaats
- Daardoor kan de tumorcel zich niet meer delen
- Normale cellen kunnen de Pt-schade verwijderen

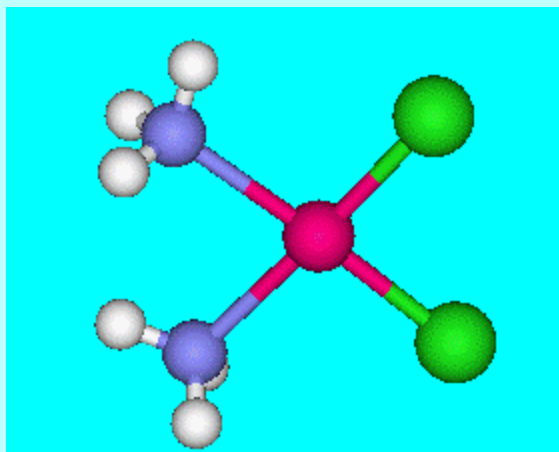
Twée verbindingen bekend sedert 1845



cisplatin



transplatin



Statistische Informatie

- Per jaar in NL: 180000 doden, waarvan 25% aan kanker (meest ouderen)
- De helft van de nieuwe kankerpatiënten (60000/jaar in NL) krijgt chemotherapie
- Ca 50% van hen krijgt cisplatina (of derivaat) als behandeling; meestal injecties; **ca. 250 mg Pt per patiënt**
- Cisplatina kan leiden tot meer dan 70% genezing; sommige tumoren boven 90%

Hoe het begon met Pt

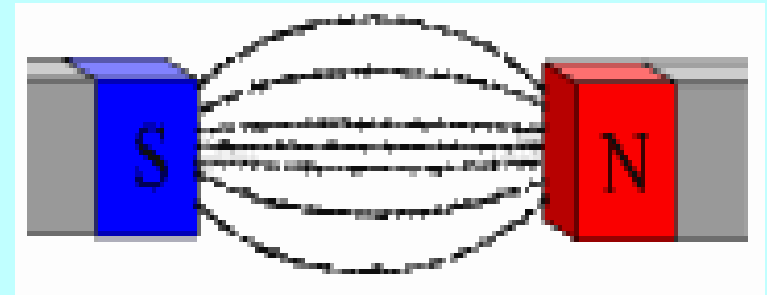
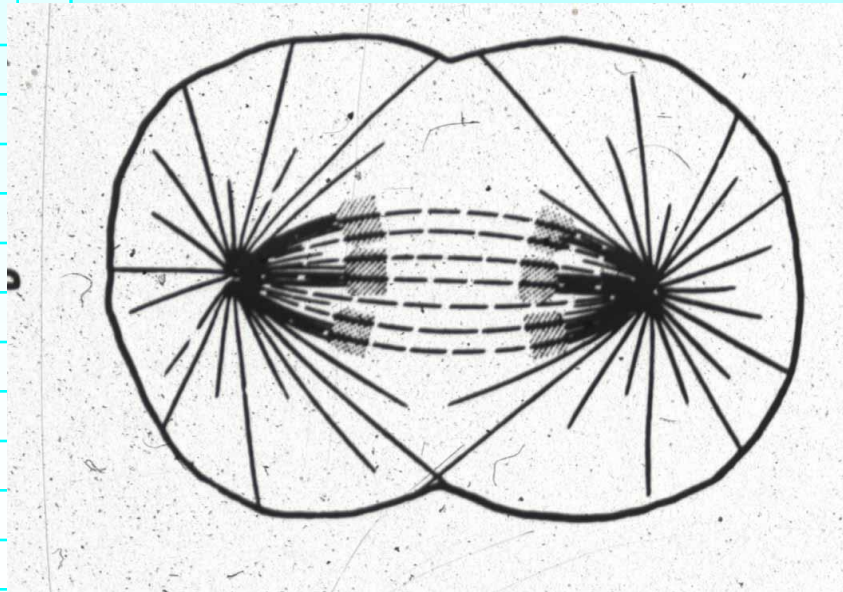
- Rosenberg (biofysicus) deed een experiment (in 1964) met bacteriën in een elektrisch veld
- Hij dacht de celdeling te kunnen beïnvloeden
- Experiment pakte verkeerd uit!

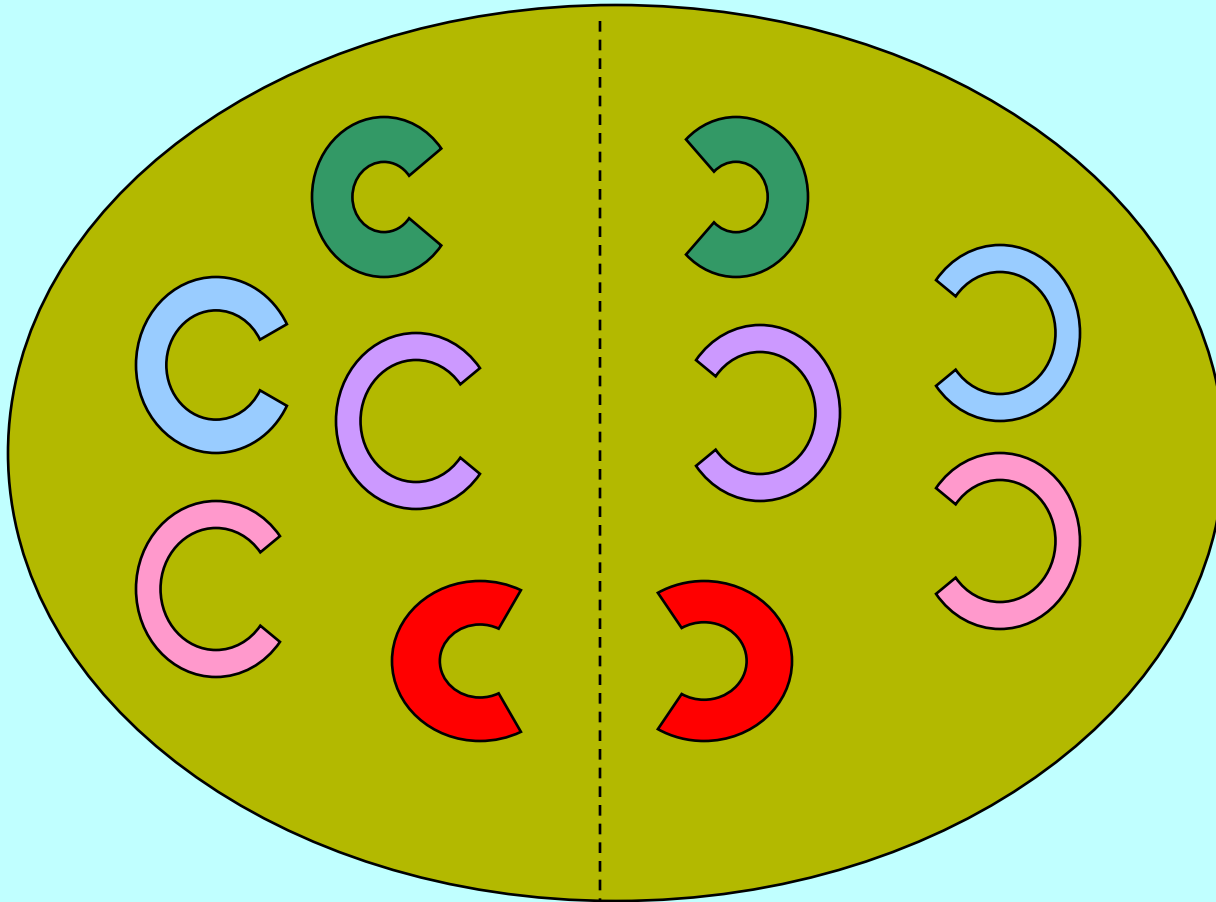
Rosenberg, 1926-2009



Het idee van Rosenberg:

Frappante overeenkomst tussen Mitotische plaatjes van zoogdiercellen en de patronen van de krachtlijnen van een magnetisch veld





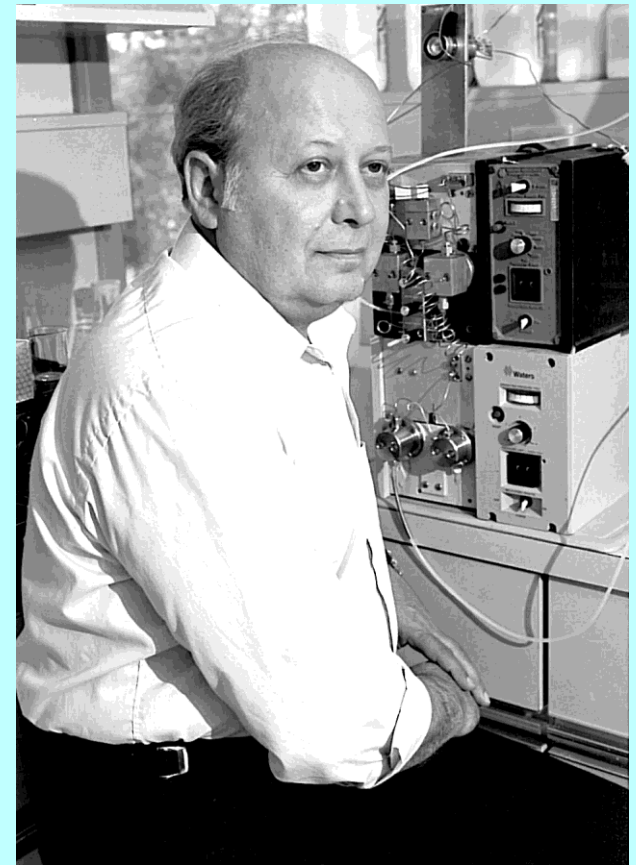
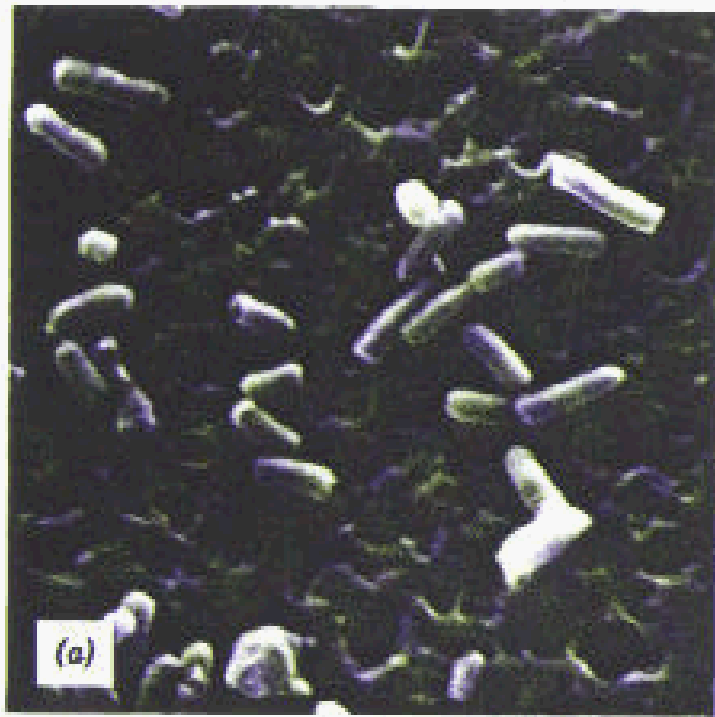
Celdeling en splitsing van chromosomen

E.coli-bacteriën, daglicht en elektrische stroom

Pt-elektroden



Historisch experiment: Spaghetti-vormende *E.coli* gevonden, door Rosenberg



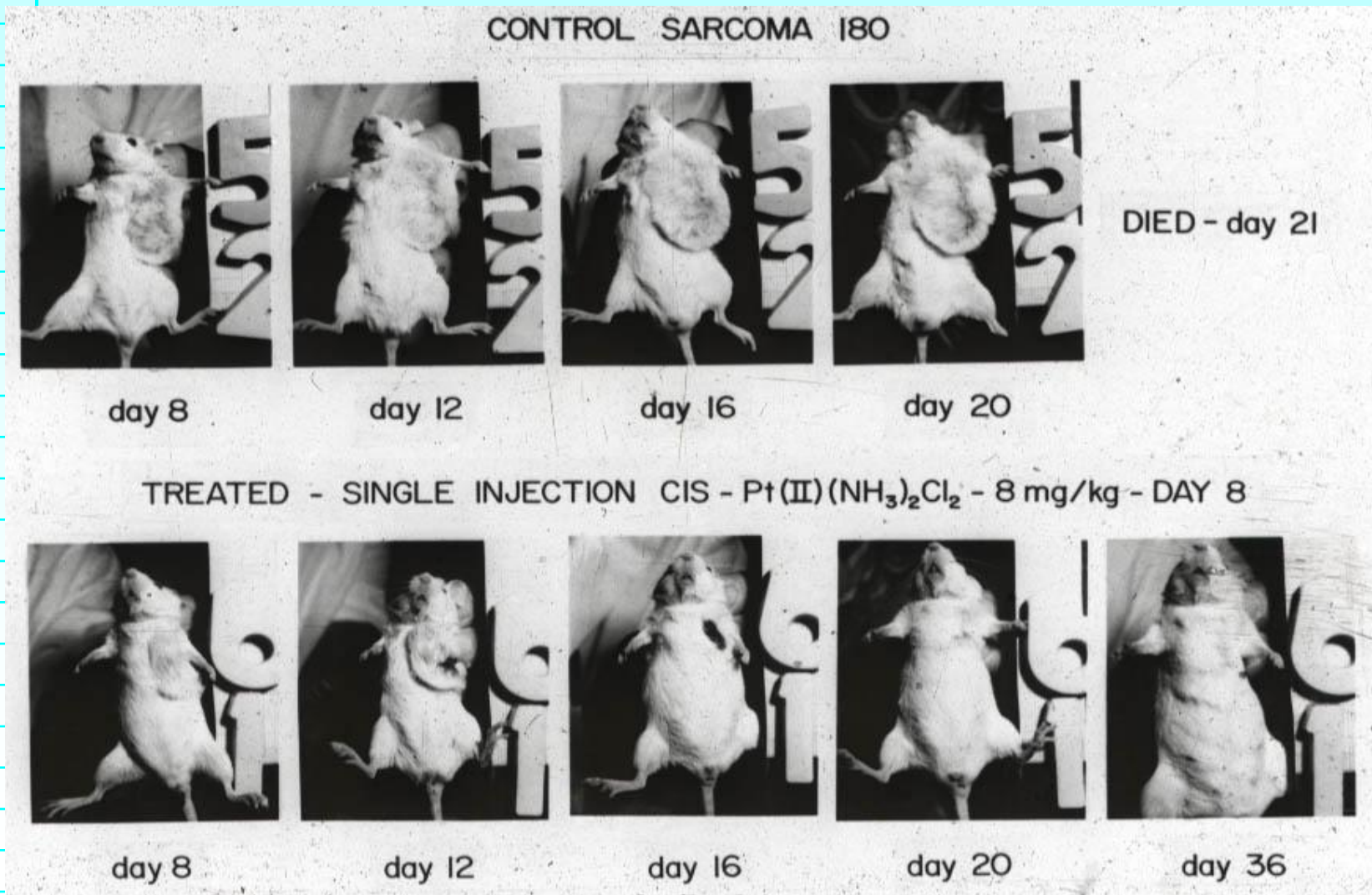
Waardoor kwam die “spaghettigroei”?

- De elektrische stroom?
- Iets anders? Bijvoorbeeld stoffen aanwezig in de oplossing?
- Zuurstof bleek vereist.
Ook bleek chloride nodig, evenals het ammonium-kation.
- (Zon)licht bleek ook nodig.
- $(\text{NH}_4)_2(\text{PtCl}_6)$ was niet actief.

Waarom was dit zo'n goede ontdekking?

- Na de spaghetti ging hij zoeken naar chemische stoffen in de oplossing.
- Hij vond de meest actieve van de aanwezige stoffen in de oplossing.
- Beste stofje: *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]
- Hij maakte de link van "*geen celdeling meer*" naar:
- **stoppen van wildgroei van cellen** (kanker).

Regression of Large Solid Sarcoma 180 Tumors by Cisplatin: 1969



Cisplatina, de meest verkochte antikankerverbinding

- In gebruik sedert 1979; grote uitbreiding vanaf 1990
- Verkoopcijfers USA 2013: 1,5 G\$
- **Bijverschijnselen** van cisplatina en **resistentie-ontwikkeling**, hebben geleid tot nieuwe verbindingen (2^e en 3^e generatie).
- **In 2014**: 50% van alle chemotherapie bevat (ook) platinaverbindingen.



Storende bijverschijnselen van cisplatina-behandeling

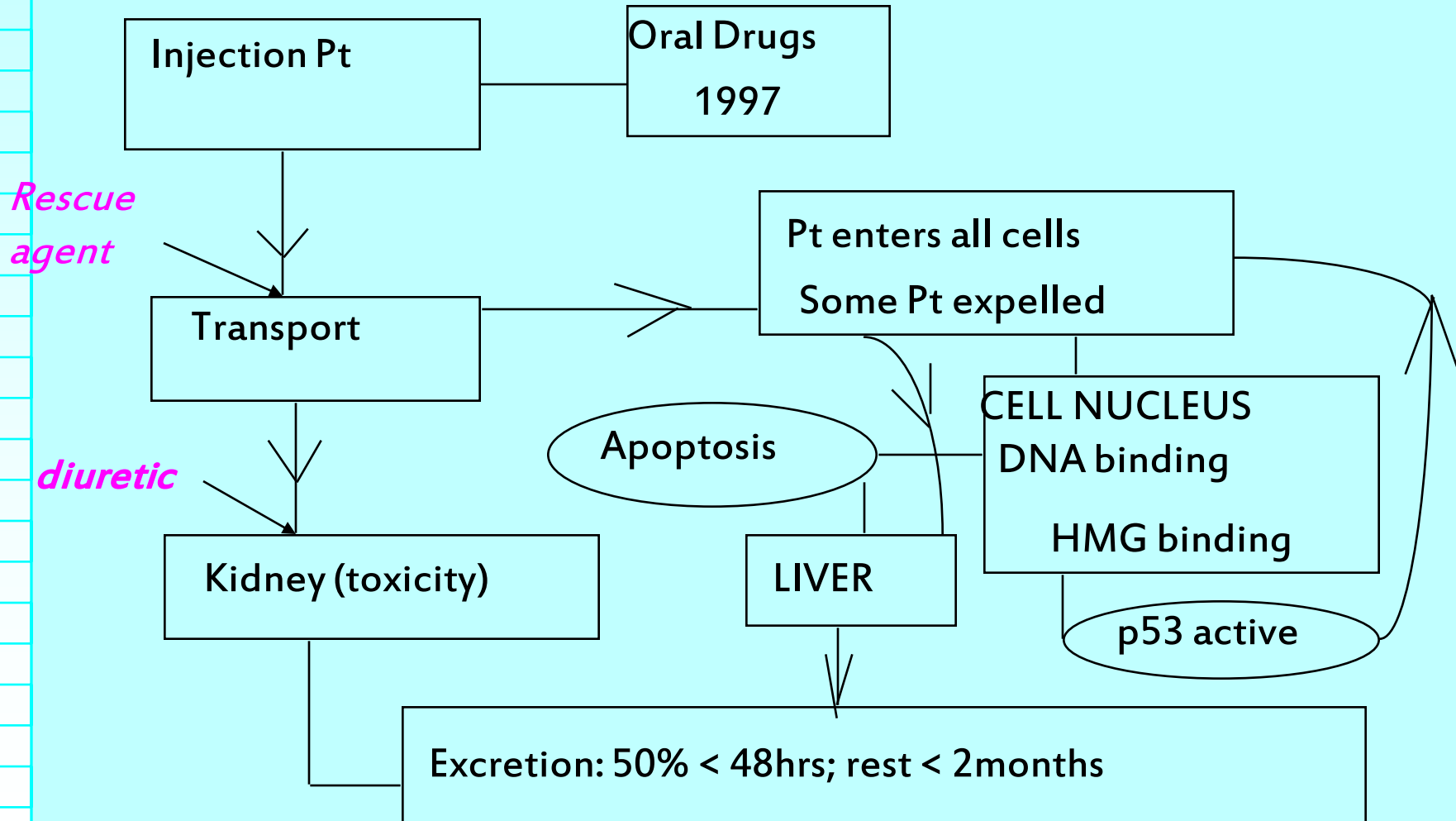
- Misselijkheid/overgeven
- Nieraantasting (goed te bestrijden)
- Doofheid
- Beenmergaantasting

- Soms ontwikkeling van resistentie
- Dus: zoeken naar derivaten via kennis over mechanisme!

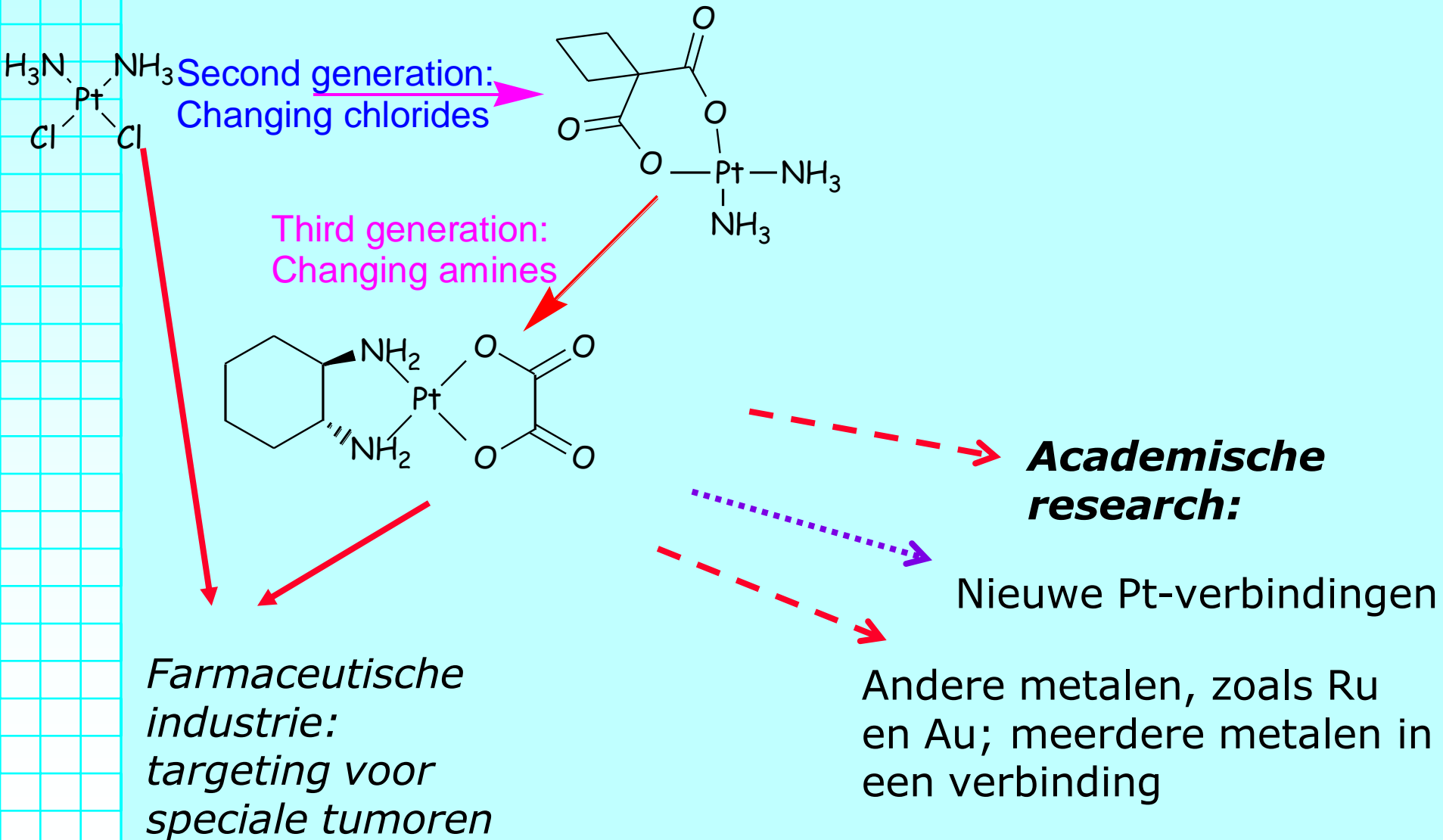
Vragen vanuit de Chemie

- Begrijpen dat **cis actief** is en trans niet?
- Zijn analoga te maken die beter zijn?
- Zijn de bijverschijnselen te begrijpen?
- Wat gebeurt er met cisplatina in bloed?
- Kan het ook als pil worden toegediend?
- Hoe komt cisplatina in (tumor)cellen?
- Waarom gaan tumorcellen dood en gezonde cellen (vrijwel) niet?

Transport van Pt in het lichaam

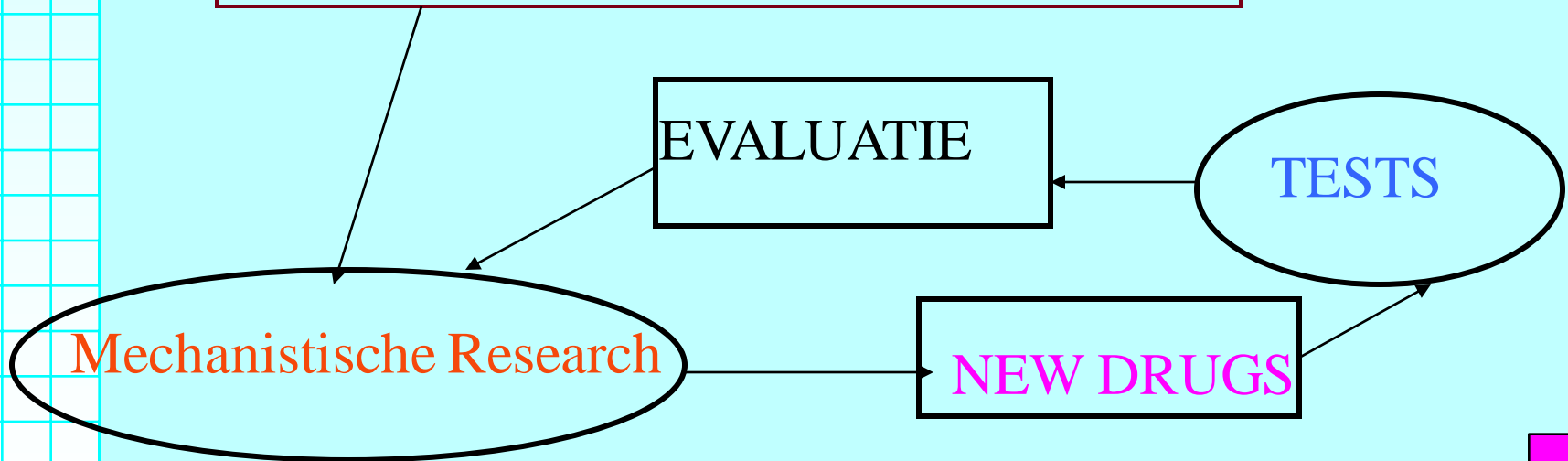


Historische ontwikkeling 3 Pt drugs



Cisplatina-Research

Hoofdproblemen:
Bijwerkingen en Resistentie-ontwikkeling



Waarom binding aan DNA?

- Metalen zijn (een beetje) positief.
- DNA is negatief geladen.
- **Dus trekken ze elkaar aan.**
- Ook de ruimtelijke vorm en voorkeur van bepaalde atomen voor andere speelt een rol.

Dubbelstrengs DNA

- Bindingsplaatsen voor metalen zijn:
- O-atomen (rood) voor harde metalen
- N-atomen (blauw) voor “zachtere” metalen

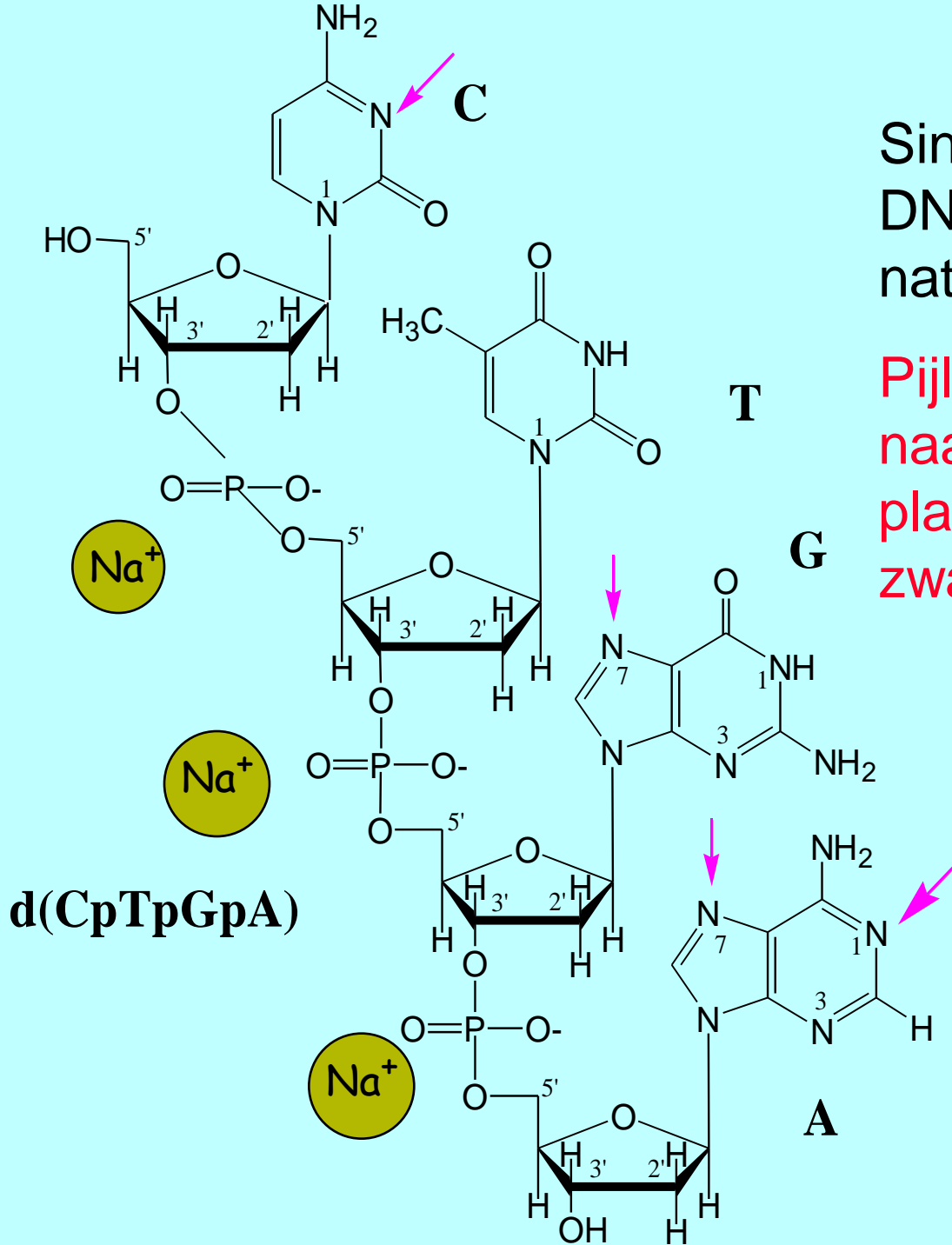


Waar binden de metalen op het DNA?

- Onderscheid: 2 soorten metalen: **hard en zacht**
- Harde metalen (class A): fosfaat en aan O-atomen van de base
- **Zware metalen** zoals Pt (zacht, class B): aan N-atomen van de base.

Mechanistische vragen cisplatina

- Hoe komt het platina bij het DNA?
- Waar bindt het cisplatina precies aan het DNA?
[Voorkeur voor G-base]
- Kan het er cisplatina er ook weer af?
- Wat gebeurt er met de DNA-structuur na de binding van het platina?
- Hoe leidt dit tot celdood van tumorcel?

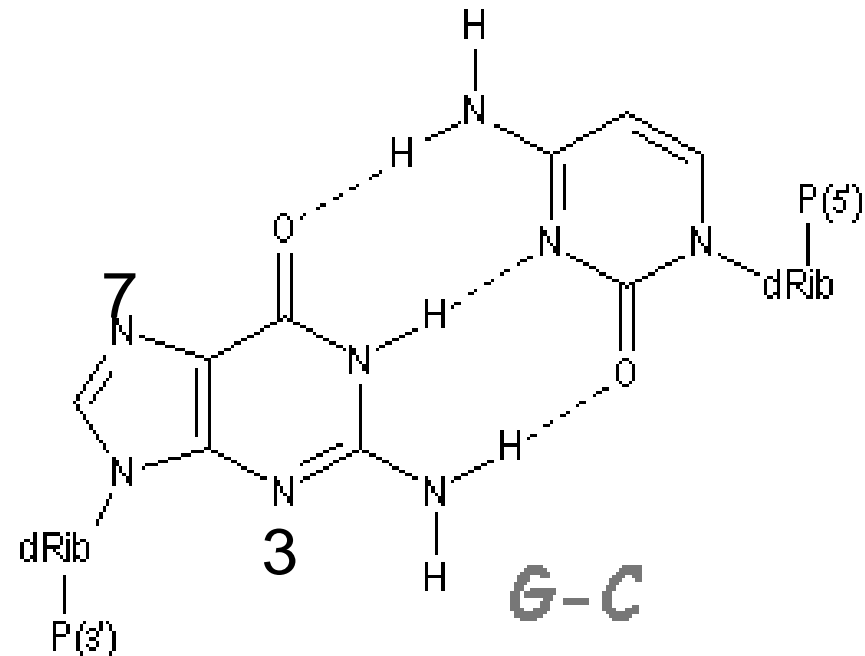
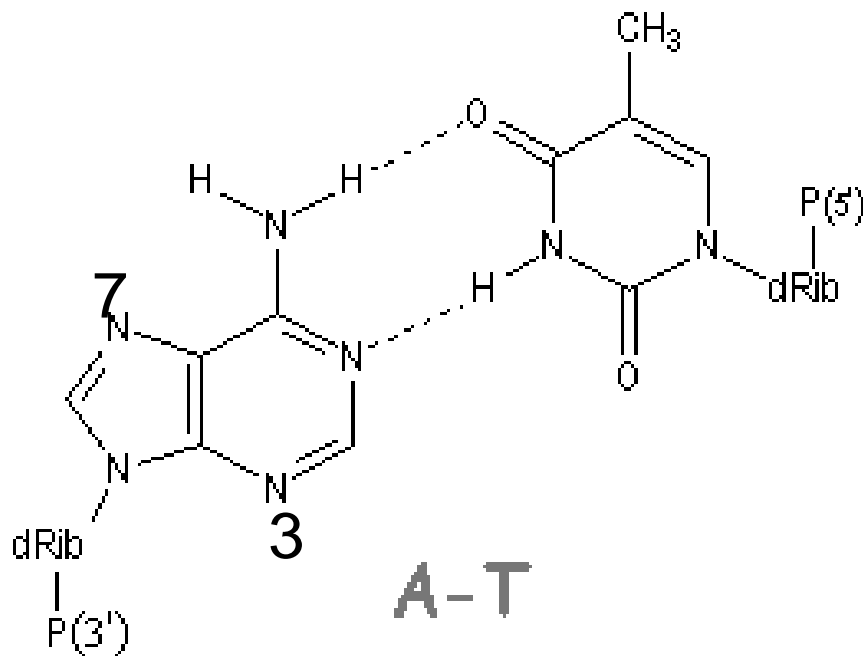


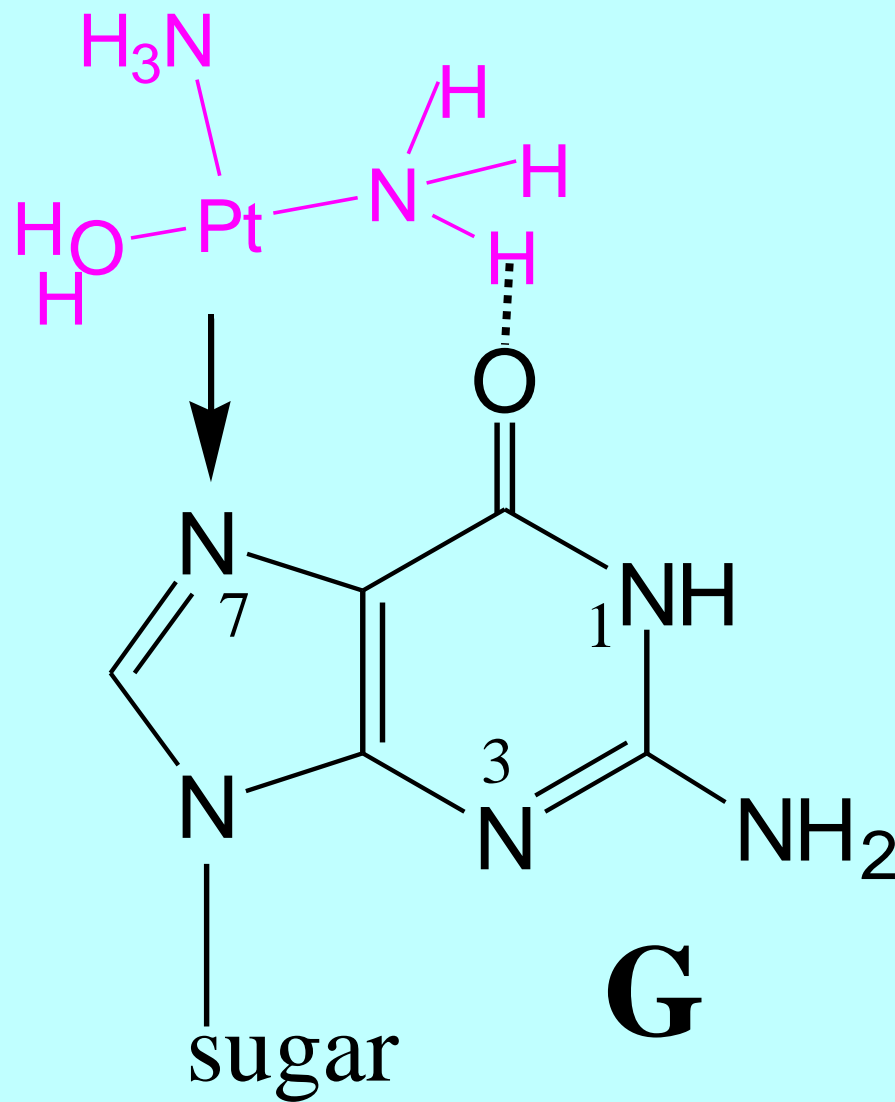
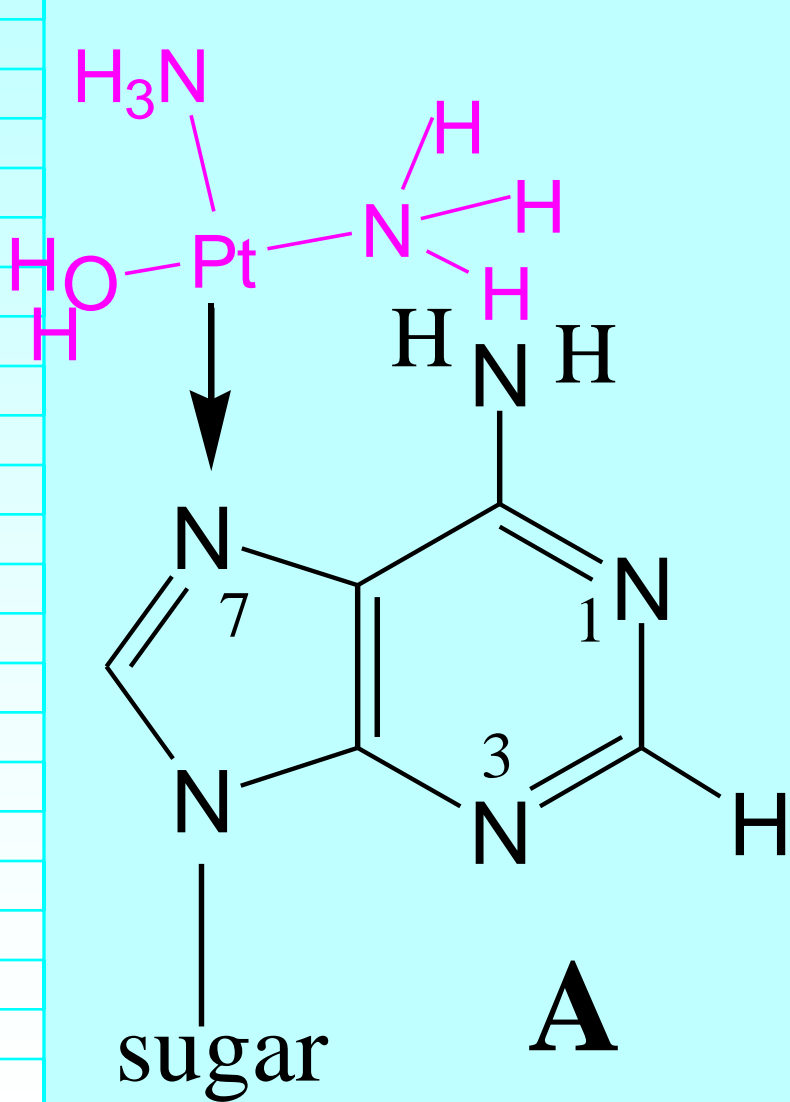
Single-stranded DNA-anion met natrium-ionen;

Pijlen wijzen naar de bindingsplaatsen voor zware metalen

Nucleïnezuurbasen en baseparen:

N7 is altijd vrij; N3 is sterisch gehinderd

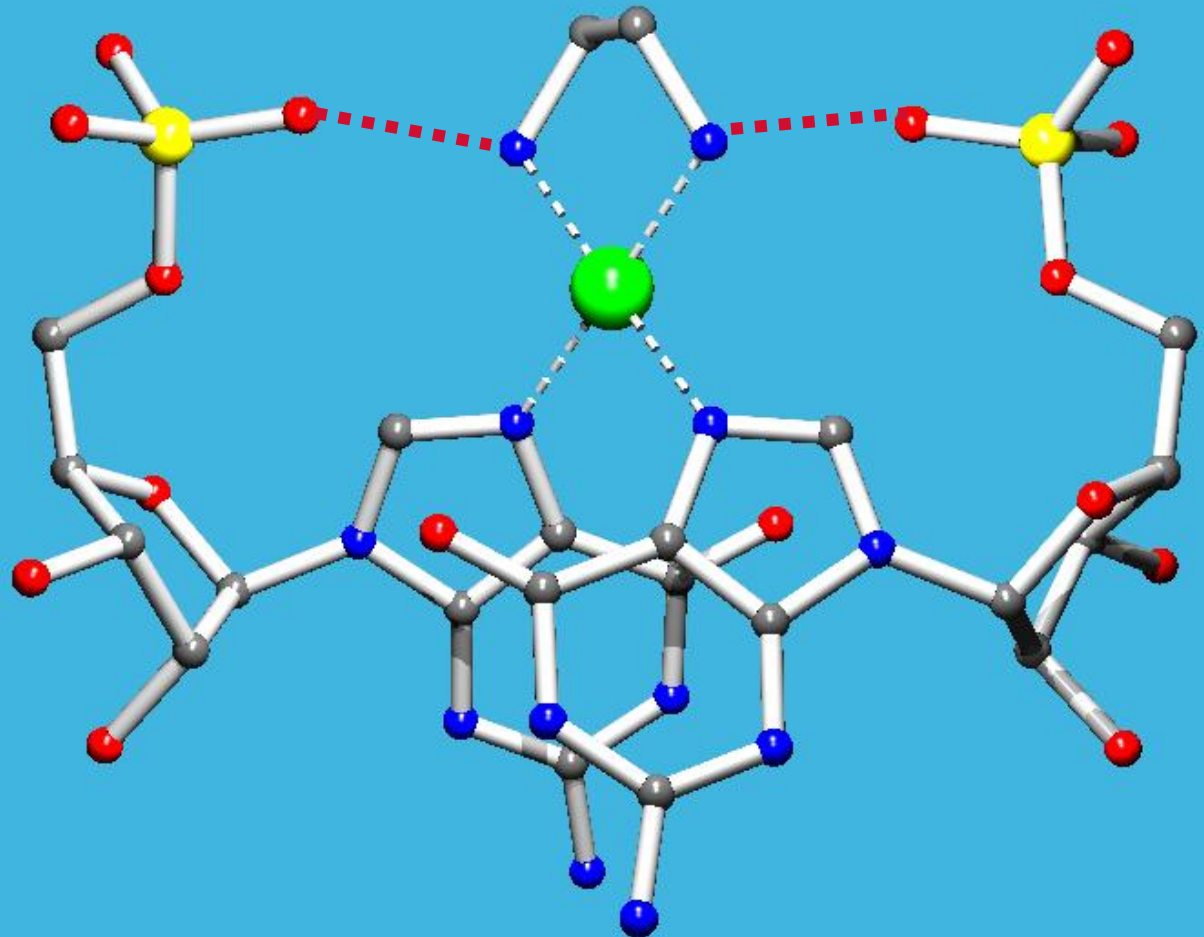




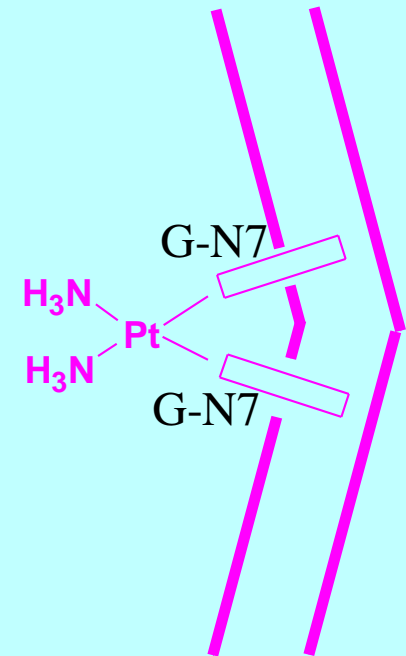
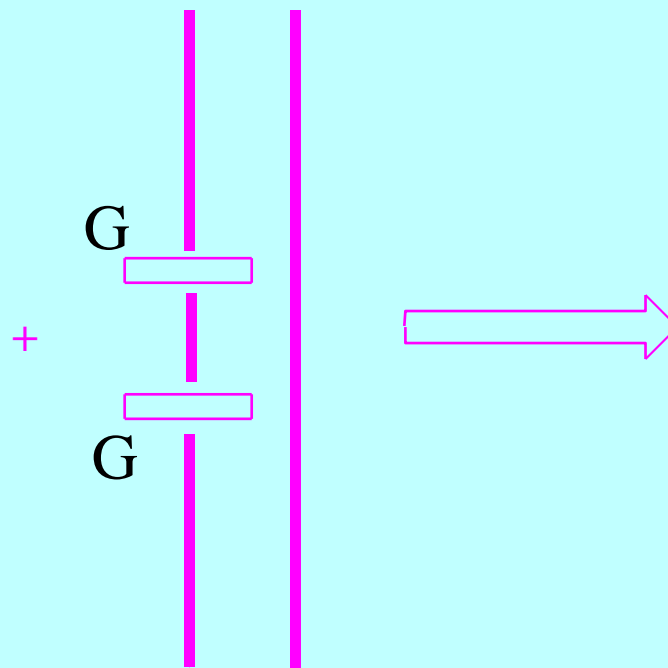
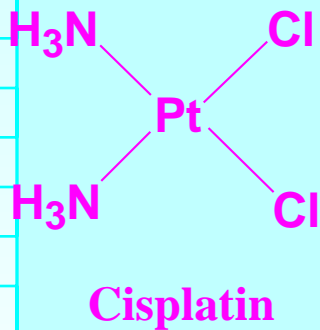
Aanpak onderzoek werking van cisplatina

- Neem een klein stukje synthetisch DNA
- Bind het cisplatina hieraan
- Bestudeer bindingsproces en kinetiek
- Bestudeer structuur van de "adducten"
- Vertaal structuurinformatie naar DNA-structuur in gezonde en tumorcellen:
computermodellen; theorie
- Bestudeer binding aan DNA in cellen

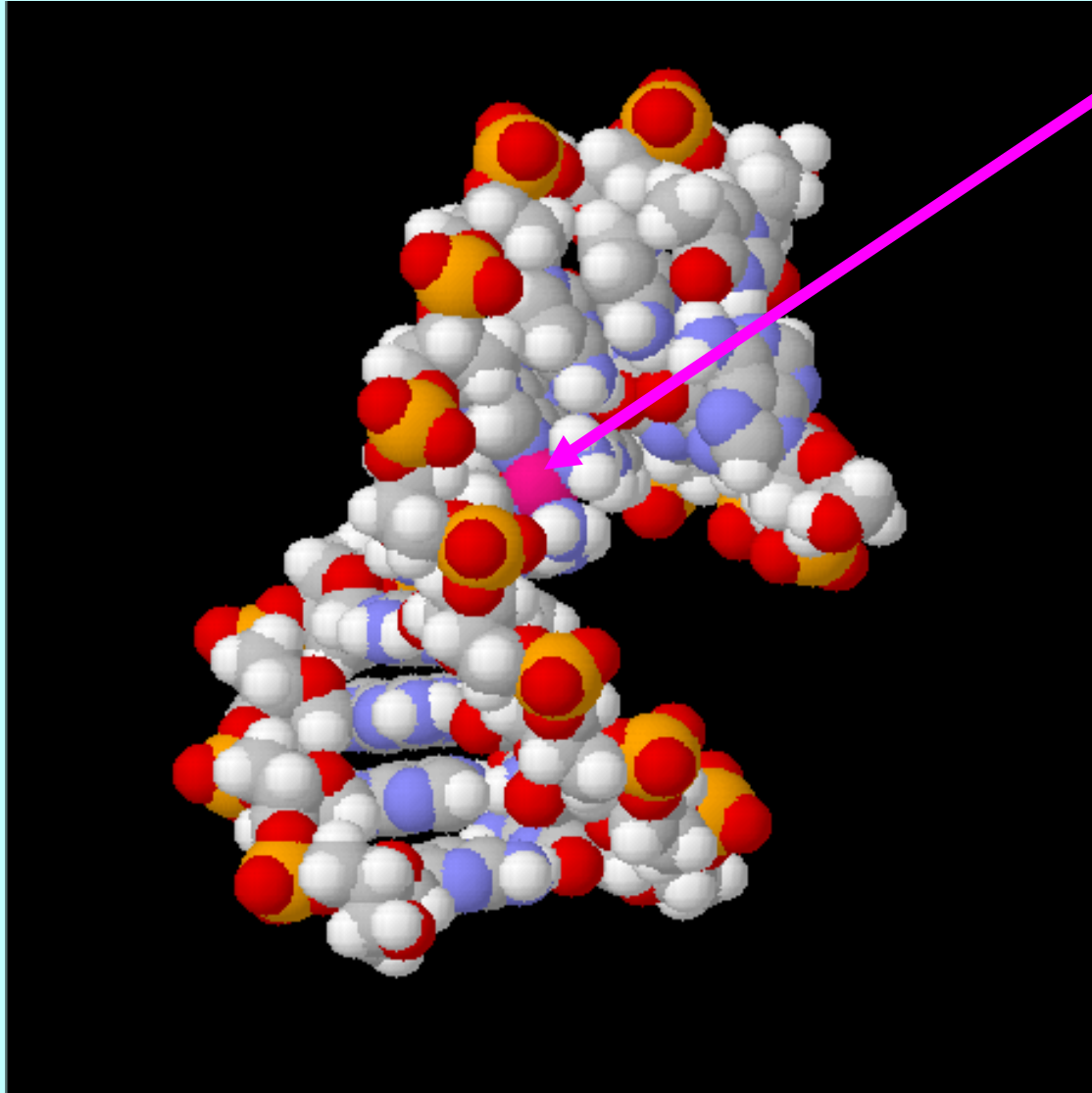
De structuur van een $\text{Pt}(\text{en})^{2+}$ bis-GMP-adduct



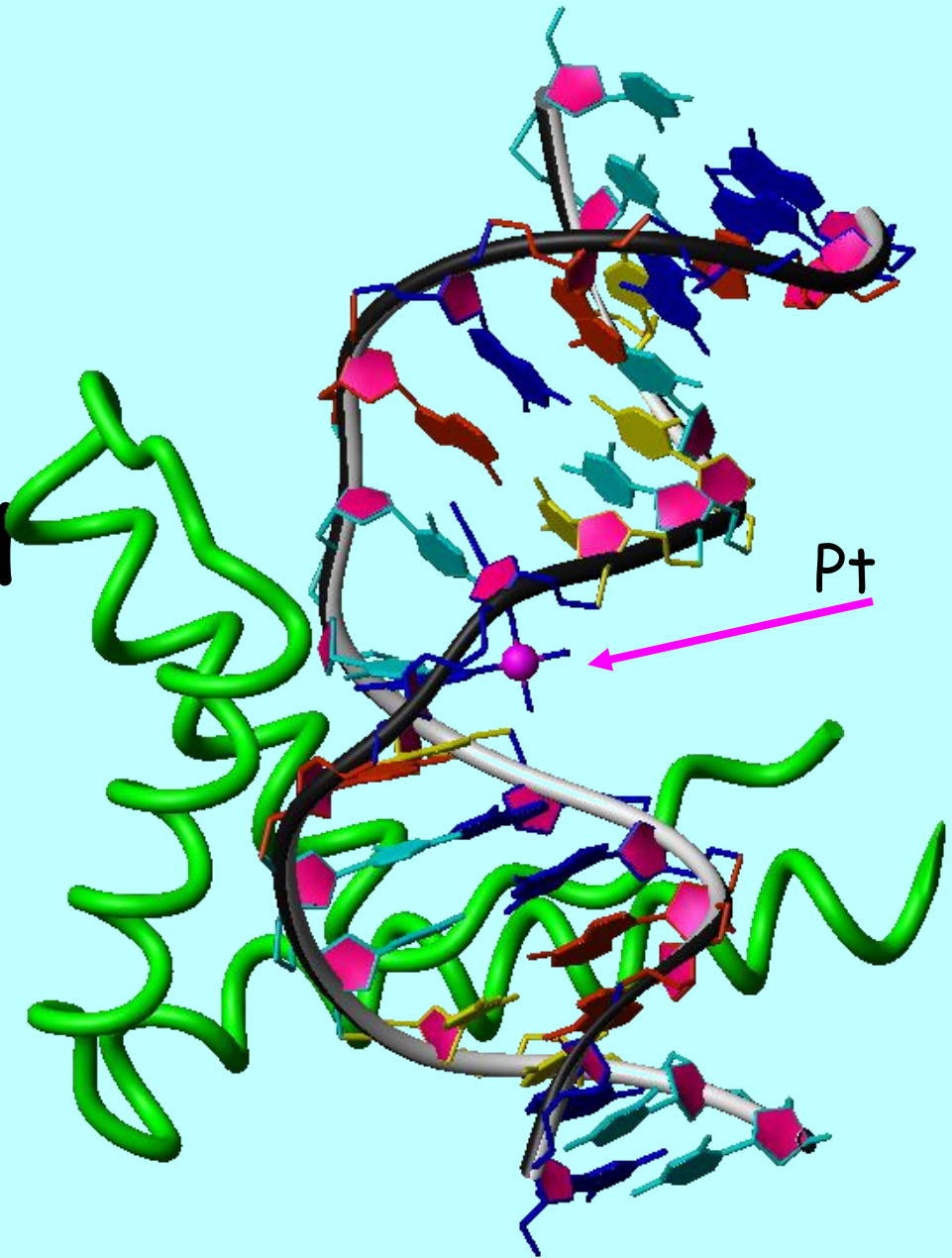
Meest frequente chelatie op DNA



Cisplatina bindt in de “knik” op het DNA.



**Structuur van
HMG-proteïne
aan een
1,2 intrastrand
GG-adduct**



Hypothese voor het werkingsmechanisme van cisPt

- Cisplatina bindt aan DNA op een heel specifieke plaats: N7-posities van twee naast elkaar gelegen guaninebasen.
- De resulterende verstoring van het DNA is vrij klein (knik); replicatie van geplatineerd DNA in cellen is niet mogelijk.
- De verstoring wordt in sommige (tumor)cellen niet herkend.
- In andere (gezonde, resistente) cellen wordt de schade wel herkend (en verwijderd).

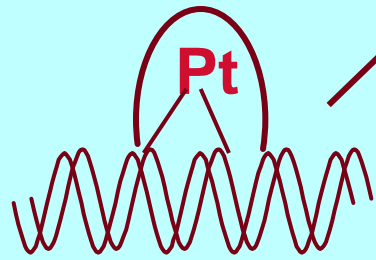
Platinum in cells

Resistance

Resistance

Apoptosis
cell death

Pt-SG inactivation



shield from
repair (HMG)

not
repaired

Reduced Pt
uptake

GSH

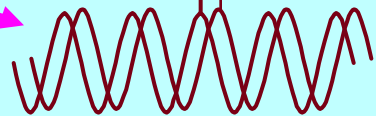
MT

X

Resistance

Activation

Pt



DNA adduct

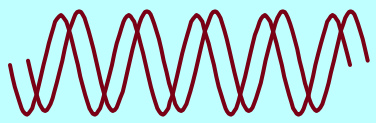
Pt drug

Active Pt
complex

Excision
repair

Resistance

e.g. hydrolysis



Slotopmerkingen

Metaal-verbindingen kunnen succesvol worden ontworpen en toegepast in de geneeskunde; vooral platina-verbindingen zijn erg belangrijk

Zonder Rosenberg's experimenten zou de behandeling van kanker anders zijn verlopen.

Metaalionen zijn een fantastisch studieonderwerp in de Chemie, Farmacie en Life Sciences