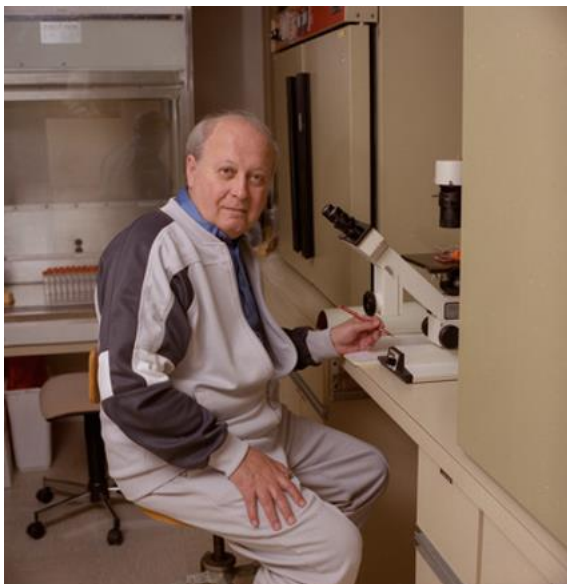


Cisplatin: το σύμπλοκο του λευκοχρύσου που άλλαξε τη θεραπεία του καρκίνου

Το έτος 2015 συμπληρώθηκαν 50 χρόνια από την τυχαία ανακάλυψη του συμπλόκου *cis*-**διαμμινοδιχλωρολευκοχρύσου(II)**, *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂], ευρύτερα γνωστού ως **σισπλατίνη** (cisplatin), ενός σημαντικού αντικαρκινικού φαρμάκου. Παρά τις άσχημες παρενέργειές του και την «ικανότητα» των καρκίνων να γίνονται ανθεκτικοί απέναντι σ' αυτό, το φάρμακο δεν έχει χάσει την αξία του από τότε που πρωτοεμφανίσθηκε στην αγορά. Σήμερα, σχεδιάζονται νέα σκευάσματα που θα το καθιστούν περισσότερο αποτελεσματικό και λιγότερο τοξικό.

Η ιστορία της σισπλατίνης αρχίζει όχι το 1965, αλλά το 1844, όταν αυτό παρασκευάστηκε για πρώτη φορά από τον Ιταλό χημικό Πεϊρόνε (Michele Peyrone, 1813-1883) και για ένα διάστημα ήταν γνωστό ως **άλας του Πεϊρόνε** (Peyrone's salt). Όμως, το πραγματικά σημαντικό γεγονός ήταν η *τυχαία ανακάλυψη* των καρκινοστατικών ιδιοτήτων του από τον Αμερικανό βιοφυσικό Ρόζενμπεργκ (Barnett Rosenberg). Μιας ανακάλυψης που έγινε στη διάρκεια *άλλης* ερευνητικής εργασίας που είχε έναν τελείως *διαφορετικό* στόχο! Ποιος ήταν αυτός ο στόχος; Ο Ρόζενμπεργκ, ως ερευνητής Βιοφυσικής στο Πανεπιστήμιο του Μίσιγκαν (Η.Π.Α.), είχε παρατηρήσει ότι οι μικροσκοπικές εικόνες από διαιρέσεις κυττάρων έμοιαζαν με το μοτίβο που δημιουργείται, όταν ρινίσματα σιδήρου προσκολλώνται πάνω σε μια μαγνητική ράβδο. Αναρωτήθηκε τότε, αν ένα μαγνητικό ή ηλεκτρικό πεδίο θα μπορούσε επίσης να επηρεάσει μια κυτταρική διαίρεση.



Barnett Rosenberg

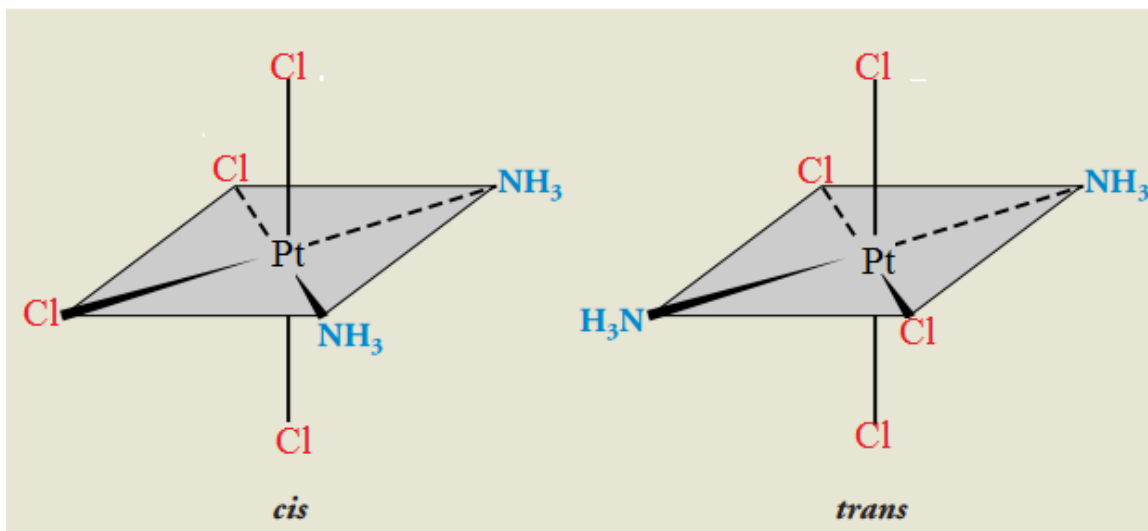
Αμερικανός βιοφυσικός
16/11/1926 Νέα Υόρκη
18/8/2009 Lansing, Michigan (Η.Π.Α)

Ανακάλυψε τη σισπλατίνη (cisplatin), η οποία οδήγησε σε επιτυχή θεραπεία διαφόρων μορφών καρκίνου.

Έτσι, ο Ρόζενμπεργκ και οι συνεργάτες του ξεκίνησαν τη μελέτη της επίδρασης ηλεκτρικών πεδίων πάνω στην ανάπτυξη βακτηρίων. Επειδή ο λευκόχρυσος (Pt) θεωρήθηκε ότι δεν έχει βιολογική δράση, τοποθέτησαν ηλεκτρόδια λευκοχρύσου στο

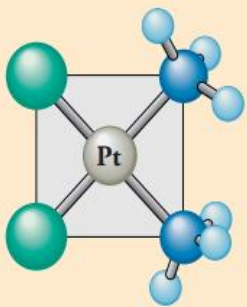
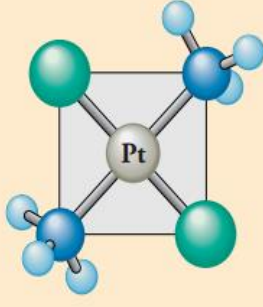
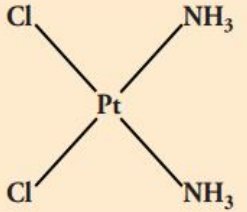
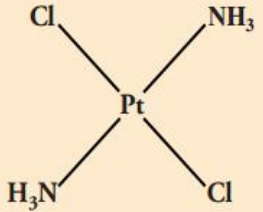
διάλυμα που περιείχε τα συνήθη εργαστηριακά βακτήρια *Escherichia coli* και διοχέτευσαν ηλεκτρικό ρεύμα. Με τη διέλευση του ρεύματος, τα βακτηριακά κύτταρα σταμάτησαν να διαιρούνται, αν και συνέχισαν να αυξάνονται σε μήκος, έως και 300 φορές σε σχέση με το κανονικό τους μέγεθος. Όταν διέκοπταν το ρεύμα, τα βακτηριακά κύτταρα άρχιζαν πάλι να διαιρούνται. Ήταν φανερό ότι το ηλεκτρικό πεδίο έλεγχε τη διαίρεση των κυττάρων. Ο Ρόζενμπεργκ ονόμασε αυτό το πείραμα «η τυχαία ανακάλυψη που οδήγησε τελικά στη σισπλατίνη».

Ωστόσο, ο Ρόζενμπεργκ και οι συνεργάτες του δεν γνώριζαν ακόμα τι είχαν ανακαλύψει. Νόμιζαν ότι πιθανόν είχαν βρει έναν τρόπο να ελέγχουν την ανάπτυξη των κυττάρων μέσω ηλεκτρικού ρεύματος. Δαπάνησαν δύο χρόνια προσπαθώντας να ανακαλύψουν γιατί το ηλεκτρικό πεδίο ασκούσε μια τόσο ισχυρή δράση. Τελικά, συνειδητοποίησαν ότι η ηλεκτρική ενέργεια δεν είχε καμία σχέση με αυτό. Η κυτταροδιαίρεση αναστελλόταν όχι από το ηλεκτρικό πεδίο, αλλά από μια ένωση του λευκοχρύσου που απελευθερωνόταν από τα ηλεκτρόδια. Μετά από άλλα δύο χρόνια, η ομάδα του Ρόζενμπεργκ, σε συνεργασία με χημικούς, βρήκε ότι στη διάρκεια του πειράματος λάμβανε χώρα μια αντίδραση ανάμεσα στο χλωρίδιο του αμμωνίου (NH_4Cl) που χρησιμοποιούσε ως ηλεκτρολύτη και σε ιόντα Pt(IV) που είχαν σχηματισθεί από μερική οξείδωση της ανόδου. Προϊόν αυτής της ηλεκτρολυτικής αντίδρασης ήταν το οκταεδρικό σύμπλοκο διαμμινοτετραχλωρολευκόχρυσος(IV), $[\text{PtCl}_4(\text{NH}_3)_2]$. Από τα δύο γεωμετρικά *cis-trans* ισομερή αυτής της ένωσης διαπιστώθηκε ότι μόνο η *cis* μορφή παρουσίαζε κυτταροστατική δράση.



Τα *cis-trans* γεωμετρικά ισομερή του οκταεδρικού συμπλόκου διαμμινοτετραχλωρολευκόχρυσος(IV), $[\text{PtCl}_4(\text{NH}_3)_2]$, ένα από τα πρώτα σύμπλοκα του λευκοχρύσου που μελέτησε ο Ρόζενμπεργκ. Μόνο η *cis* μορφή είναι πλήρως αποτελεσματική στην αναστολή της κυτταρικής διαίρεσης.

Μετά από συνεχείς και συστηματικές έρευνες, αποδείχθηκε ότι από όλα τα μελετηθέντα τότε σύμπλοκα του λευκοχρύσου, το πλέον δραστικό καρκινοστατικό ήταν το επίπεδο τετραγωνικό σύμπλοκο του Pt(II), το *cis*-διαμμινοδιχλωρολευκόχρυσος(II), *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]. Το σύμπλοκο αυτό, που αργότερα ονομάσθηκε σισπλατίνη (cisplatin), ήταν η ίδια ένωση που είχε συνθέσει 100 και πλέον χρόνια νωρίτερα ο Πειρόνε και το 1893 ο Βέρνερ (Alfred Werner, 1866-1919), είχε αποδείξει ότι αυτή απαντάται υπό τη μορφή δύο γεωμετρικών ισομερών *cis* και *trans*. Ο Ρόζενμπεργκ παρασκεύασε τις καθарές *cis*- και *trans*-μορφές του συμπλόκου, για να διαπιστώσει ότι τελικά μόνο το *cis* ισομερές ήταν εξαιρετικά κυτταροτοξικό για τα κακόηθη κύτταρα.

	<i>cis</i>	<i>trans</i>
Μοντέλο σφαίρας-ράβδου		
Συντακτικός τύπος		
Χρώμα	Πορτοκαλοκίτρινο	Ωχροκίτρινο
Διαλυτότητα	0,252 g/100 g H ₂ O	0,037 g/100 g H ₂ O

Τα *cis-trans* γεωμετρικά ισομερή του επίπεδου τετραγωνικού συμπλόκου διαμμινοδιχλωρολευκόχρυσος(II), [PtCl₂(NH₃)₂]. Το *cis* ισομερές (cisplatin) αποδείχθηκε ως το πλέον δραστικό καρκινοστατικό σύμπλοκο του λευκοχρύσου. Και εδώ, η *trans* μορφή είναι αναποτελεσματική στην αναστολή της κυτταρικής διαίρεσης.

Ο Ρόζενμπεργκ δημοσίευσε τα πρώτα εντυπωσιακά του ευρήματα στο περιοδικό *Nature*, υπό τον τίτλο «*Inhibition of Cell Division in Escherichia coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode*» (Barnett Rosenberg, Loretta van Camp and Thomas Krigas, *Nature* 205, 698 – 699, 13 February 1965). Το 1969, στο ίδιο περιοδικό και υπό τον τίτλο «*Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumor*

Agents», δημοσίευσε τις πλέον αποτελεσματικές ενώσεις του λευκοχρύσου που είχε δοκιμάσει πειραματικά μέχρι τότε.

Ως προς τον μηχανισμό της αντικαρκινικής δράσης της σισπλατίνης, έχουν γραφεί εκατοντάδες, αν όχι χιλιάδες, ερευνητικές μελέτες. Γενικά, πιστεύεται ότι η σισπλατίνη υδρολύεται σε δύο στάδια και μετά εισχωρεί σε προσιτές θέσεις του κυτταρικού DNA, σχηματίζοντας σύμπλοκα με αυτό, μέσω των ατόμων αζώτου των βάσεων με πουρινική δομή (αδερίνη και γουανίνη). Η διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο ειδικές κυτταρικές πρωτεΐνες αναγνωρίζουν τα σύμπλοκα σισπλατίνης-DNA έδειξε ότι η αλληλεπίδραση των πρωτεϊνών αυτών με τα σύμπλοκα οδηγεί σε προγραμματισμένο θάνατο (απόπτωση) των κακοήθων κυττάρων.

Στα επόμενα χρόνια, μελετήθηκε η θεραπευτική δραστηριότητα της σισπλατίνης σε διάφορους τύπους κακοήθων νεοπλασιών. Η σισπλατίνη αποδείχθηκε ιδιαίτερα αποτελεσματική σε μεταστατικά νεοπλάσματα όρχεων, ωθηκών, τραχήλου της μήτρας, ουροδόχου κύστης και εγκεφάλου. Επίσης αποδείχθηκε αποτελεσματική στον μικροκυτταρικό καρκίνο των πνευμόνων και στον καρκίνο του προστάτη, σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά φάρμακα.

Παρόλες τις παρενέργειες (ανααιμία, έμετος, τάση για λοιμώξεις, καταστροφή νεφρών κ.λπ.), η σισπλατίνη θεωρείται επαναστατικό φάρμακο στη χημειοθεραπεία επιθετικών τύπων καρκίνου (μεταστατικών) και ήδη από το 1978, η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων την ενέκρινε ως αντικαρκινικό φάρμακο. Διατίθεται επίσης με διάφορες εμπορικές ονομασίες, όπως Platinol και Platamine.

Σήμερα, εκτός από τη σισπλατίνη, ανάλογες ενώσεις του λευκοχρύσου, όπως η *καρβοπλατίνη (carboplatin)* και *οξαλιπλατίνη (oxaliplatin)* αποτελούν διαδεδομένα αντικαρκινικά φάρμακα.

Βιβλιογραφία και πηγές από το Διαδίκτυο

D.D. Ebbing και S.D. Gammon «Σύγχρονη Γενική Χημεία», 10^η Διεθνής Έκδοση, Εκδόσεις Π. Τραυλός, Αθήνα 2014

<http://theconversation.com/happy-50th-anniversary-to-cisplatin-the-drug-that-changed-cancer-treatment-38382>

<http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/19498/title/From-Basic-Research-to-Cancer-Drug--The-Story-of-Cisplatin/>

<https://en.wikipedia.org/wiki/Cisplatin#History>

<http://scienceblog.cancerresearchuk.org/2015/08/26/cisplatin-the-story-of-a-platinum-selling-life-saver/>

<https://www.cancer.gov/research/progress/discovery/cisplatin>