

by silymarin, a phytochemical from milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.). *Int J Oncol.* 36, 2010, 1053-60. – 71. Verma, A. K., Johnson, J. A., Gould, M. N., Tanner, M.A.: Inhibition of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene- and N-nitrosomethylurea-induced rat mammary cancer by dietary flavonol quercetin. *Cancer Res.* 48, 1988, 5754-5758. – 72. Wang, J., Betancourt, A.M., Mobley, J.A., Lamartiniere, C.A.: Proteomic discovery of genistein action in the rat mammary gland. *J Proteome Res.* 2011, 10, 1621-1631. – 73. Wattenberg, L. W.: Chemoprevention of cancer. *Cancer Res.* 45, 1985, 1-8. – 74. Wei, H., Tye, L., Bresnick, E., Birt, D. F.: Inhibitory effect of apigenin, a plant flavonoid, on epidermal ornithine decarboxylase and skin tumor promotion in mice. *Cancer Res.* 50, 1990, 499-502. – 75. Xian, W., Kiguchi, K., Inamoto, A., Rupp, T., Zilberstein, A., Di-Giovanni, J.: Activation of the epidermal growth factor receptor by skin tumor promoters and in skin tumors from SENCAR mice. *Cell. Growth. Differ.* 6, 1995, 1447-1455. – 76. Xiao, H., Hao, X., Simi, B., Ju, J., Jiang, H., Reddy, B.S., Yang, C.S.: Green tea polyphenols inhibit colorectal aberrant crypt foci (ACF) formation and prevent oncogenic changes in dysplastic ACF in azoxymethane-treated F344 rats. *Carcinogenesis.* 2008, 29, 113-119. – 77. Yanaga, H., Fujii, T., Koga, T., Araki, R., Shirouzu, K.: Prevention of carcinogenesis of mouse mammary epithelial cells RHM/MG by epigallocatechin gallate. *Int. J. Mol. Med.* 10, 2002, 311-315. – 78. Yang, C.S., Landau, J.M., Huang, M.T., Newmark, H.L.: Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Ann Rev Nut* 21, 2001, 381-406. – 79. Yang, C.S., Wang, X.: Green tea and cancer prevention. *Nutr Cancer.* 2010, 62, 931-937. – 80. Zhao, J., Sharma, Y., Agarwal, R.: Significant inhibition by the flavonoid antioxidant silymarin against 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate-caused modulation of antioxidant and inflammatory enzymes, and cyclooxygenase 2 and interleukin-1alpha expression in SENCAR mouse epidermis: implications in the prevention of stage I tumor promotion. *Mol. Carcinog.* 26, 1999, 321-333. – 81. Zhong, X., Wu, K., He, S., Ma, S., Kong, L.: Effects of quercetin on the proliferation and apoptosis in transplantation tumor of breast cancer in nude mice. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 34, 2003, 439-442.

## PROTINÁDOROVÉ ÚČINKY ORGANOKOVÝCH KOMPLEXOV ŽELEZA

<sup>1</sup>Mojžišová, G., <sup>2</sup>Tomečková, V.

<sup>1</sup>Ústav experimentálnej medicíny, LF UPJŠ Košice,

<sup>2</sup>Ústav lekárskej chémie, biochémie, klinickej biochémie a LABMED LF UPJŠ, Košice

**Abstrakt:** Na základe empirických skúseností vieme, že zlúčeniny s obsahom kovov sa využívali v medicíne už v minulosti. Terapeutický potenciál organokovových zlúčenín bol plne preukázaný až objavením biologických účinkov cisplatiny. Klinické použitie cisplatiny je však výrazne limitované dávkovo závislou toxicitou. Okrem vysokej systémovej toxicity ďalším problémom limitujúcim jej klinické použitie je primárna alebo sekundárna rezistencia na cytostatiká. Tieto okolnosti podnietili zvýšený záujem pri hľadaní nových organokovových látok s odlišným mechanizmom protinádorového účinku. V súčasnosti sú vo vývoji rôzne komplexy s kovmi ako potenciálne protinádorové zlúčeniny. Z nových organokovových zlúčenín s protinádorovým účinkom predstavuje železo sľubnú molekulu, avšak komplexný mechanizmus, ktorým železo ovplyvňuje bunkový rast a proliferáciu nie je celkom známy.

**Abstract:** Although metals have long been used for medicinal purposes in a more or less empirical fashion, the potential of metal-based anticancer agents has only been fully realised and explored since the landmark discovery of the biological activity of cisplatin. The clinical use of cisplatin is, however, severely limited by dose-limiting toxicity. In addition to the high systemic toxicity, inherent or acquired resistance is a second problem often associated with platinum-based drugs, which further limits their clinical use.

These problems has spurred chemists to employ different strategies in the development of new metal-based anticancer agents with different mechanisms of action. Presently, various metal complexes are under development for use in cancer chemotherapy. In the search for novel bio-organometallic molecules exhibiting anti-cancer activity, iron represents a promising organometallic unit. The complex mechanism of iron influence on cell growth and proliferation is not entirely understood.

### Úvod

Nádorové ochorenia patria k hlavným príčinám chorobnosti a úmrtní obyvateľov v priemyselne vyspelých krajinách, vrátane obyvateľstva SR. V posledných rokoch pribúda v slovenskej populácii ročne viac ako 25 000 novohlásených prípadov zhubných nádorov. Ide najmä o zhubné nádory pľúc, kolorekta, kože, prostaty a žalúdka u mužov a prsníkov, kolorekta, ženských pohlavných orgánov a žalúdka u žien. Takmer 70 % všetkých zhubných nádorov sa vyskytuje u mužov a žien vo veku nad 60 rokov (Danaei a kol., 2005; Foltán a kol., 2008). Vzhľadom na degeneratívny charakter vývoja populácie, a tým i nárast počtu osôb vo vyšších vekových skupinách, ako aj vzhľadom na vzostup strednej dĺžky života, je reálne ďalšie zvyšovanie výskytu zhubných nádorov.

Ako vyplýva zo štatistik incidencie a mortality na onkologické ochorenia, vývoj nových liečiv v tejto oblasti je veľmi významný (Jungwirth a kol., 2011). V súčasnosti sú vo vývoji rôzne komplexy s kovmi ako potenciálne protinádorové zlúčeniny (Rafique a kol., 2010). Mnohé klinické štúdie však poukazujú na to, že protinádorové liečivá obsahujúce vo svojej štruktúre kov (platínové deriváty, oxid arseničný a pod.) vyvolávajú tvorbu reaktívnych kyslíkových radikálov (ROS) (Shao a kol., 2005; Buss a kol., 2011), ale iba u niektorých (bleomycin) predstavuje oxidatívny stres hlavný mechanizmus ich protinádorového účinku (Day a kol., 2002). Väčšina chemoterapeutík vyvoláva oxidatívny stres i v zdravých tkanivách, čo je hlavnou príčinou toxických účinkov cytostatík, predovšetkým kardiotoxicity a neurotoxicity (Klener, 1999; Bartal a kol., 2011).

Pri hľadaní nových organokovových zlúčenín s protinádorovým účinkom predstavuje železo sľubnú molekulu, avšak komplexný mechanizmus, ktorým železo ovplyvňuje bunkový rast a proliferáciu nie je celkom známy (Keppler a kol., 1990; Thompson a Orvig, 2006; Schatzschneider a Metzler-Nolte, 2006).

Vývoj nových liečiv je odôvodnený snahou získať liečivo, ktoré by malo vyššiu účinnosť, selektivitu a nižšiu toxicitu. Dôležitá je aj možnosť rozšírenia terapeutickkej škály kôli známej liekovej rezistencii tumorových buniek. Tieto skutočnosti by mohli viesť k zlepšeniu diagnostických algoritmov, inovácii terapeutických protokolov ale aj k stále užšej individualizácii terapie čím by sa mohlo dosiahnuť zlepšenie kvality života a dĺžky prežívania onkologických pacientov (Schatzschneider a Metzler-Nolte, 2006; Jakubec a kol., 2008).

### Úloha železa v organizme

Štúdiu zlúčenín železa v biosystémoch bola v už v minulosti venovaná pozornosť chemikov, biológov i lekárov. Tieto zlúčeniny sa používali na liečebné účely v Číne už okolo roku 2700 pred n. l. a v Európe okolo roku 1500 pred n. l. Podľa záznamov zo 17. storočia, lekári v Anglicku úspešne používali na niektoré ochorenia liek pripravovaný zo solí železa, cukru a vína. Prítomnosť železa v krvi sa zistila v 18. storočí. V roku 1832 sa prvýkrát pozoroval nízky obsah železa v krvi pacientov s anémiou a soli železa sa odporúčali na orálne použitie (Dollwet a Sorenson, 1985; Koehler, 2001).

Kovové prvky sa v organizmoch nachádzajú často ako súčasť veľmi zložitých molekúl, ale sú prítomné aj vo forme jednoduchých iónov. Najčastejšie sa viažu ako centrálné atómy v koordinačných zlúčeninách (biokomplexoch), ktoré plnia funkciu transportnú, akumuláciu, ale často majú aj funkciu aktivátorov malých molekúl a biokatalyzátorov (Reháková, 1992).

Jedným z najdôležitejších bioprvkov je železo, ktoré sa v živých organizmoch vyskytuje predovšetkým vo forme rôznych komplexov (siderochrómu, feritínu, hemoglobínu a myoglobínu, Fe-S proteiny). Tieto komplexy sú dôležité pre mnohé biochemické procesy, napr. elektrónový transport, uskladnenie a aktiváciu kyslíka, fixáciu dusíka, detoxikáciu aktivovaného kyslíka (superoxidu a hydrogenperoxidu). V organizme živočíchov a človeka existuje veľmi citlivý mechanizmus na udržiavanie fyziologickej koncentrácie železa. Už malý výkyv z tejto rovnováhy vedie k zvýšenému obsahu železa, alebo k jeho nedostatku. Obe možnosti majú negatívne dôsledky pre organizmus. V súčasnosti je nedostatok železa v organizme najčastejším nutričným deficitom, ktorý postihuje približne štvrtinu svetovej populácie (Jomova a Valko, 2011).

### Komplexy železa ako potenciálne protinádorové zlúčeniny

Železo vo forme železnatých a železitých ionov je súčasťou mnohých proteínov a enzýmov. Z toho dôvodu je nevyhnutné pre proliferáciu a metabolizmus buniek. Deplecia železa pomocou syntetických chelátorov v *in vitro* podmienkach ovplyvňuje množstvo biologických procesov u mnohých typov buniek. Jedným z nich je zablokovanie bunkového cyklu v G1/S fáze (Le a Richardson, 2002; Rao a kol., 2009; Szuts a Krude, 2004). Tento účinok je možné vysvetliť pomocou pozmenenej génovej expresie, degradácie a rozdielnej aktivity molekúl zapojených do regulácie bunkového cyklu, napr. p21, p27, p53, pRb, cyklin D, Cdk2 (Fu a Richardson, 2007; Rao a kol., 2009). Chelátory železa, používané ako prevencia proti toxicite železa pri liečbe niektorých hematologických malignít, sa vďaka svojim antiproliferatívnym vlastnostiam javia ako látky s možným protinádorovým účinkom. Bilčík a Šebesta (2011) sledovali vplyv syntetického chelátora deferoxamínu na bunkový cyklus a proliferáciu mEK buniek. Aj keď niektoré publikované práce (Szuts a Krude, 2004; Rao a kol., 2009) popisujú zablokovanie bunkového cyklu v G1 fáze deferoxamínom, spomínaní autori v svojich experimentoch zistili, že prítomnosť deferoxamínu u mEK buniek nezastavuje bunkový cyklus v G1/S fáze. Pri 5  $\mu\text{M}$  koncentrácii deferoxamínu dochádza ku kumulácii buniek v G2/M fáze a súčasnému poklesu počtu buniek v G1 fáze (z 22 % na 17 %). Pri vyššej koncentrácii (10  $\mu\text{M}$ ) deferoxamínu potom dochádza k výraznému poklesu množstva

buniek v G1 fáze (z 22 % na 3 % celkového počtu nesynchronizovaných buniek) a súčasne dochádza k zablokovaniu replikácie v S fáze. S poklesom buniek v G1 fáze súvisí aj zvýšená fosforylácia proteínu pRb na Thr252 a Ser249. Tieto miesta sú špecificky fosforylované kinázou Cdk4, ktorá zodpovedá za prechod buniek G1 fázou.

Zaujímavé antiproliferatívne účinky boli zistené aj u ďalších zlúčenín s obsahom železa. Poljak-Blaži a kol. (2000) dokumentovali, že netoxický komplex železa, sorbitolu a citrátu (FSCC) inhiboval proliferáciu malígnych buniek, avšak výrazne neovplyvnil nenádorové bunky. Zvýšený počet buniek v G1 a S fáze poukazuje na skutočnosť, že nadbytok železa blokuje bunkový cyklus pred syntézou DNA. Pretože FSCC blokuje syntézu DNA a pravdepodobne indukuje tvorbu voľných radikálov (VR), vystupuje do popredia otázka, ktorý mechanizmus je zodpovedný za jeho protinádorový účinok. Ako sa autori domnievajú, VR poškodzujú lipidy bunkovej membrány, proteíny a DNA a môžu indukovať apoptózu alebo iné formy bunkovej smrti.

Cieľom ďalšej štúdie (Zhivkova a kol., 2010) bolo stanoviť vplyv dvoch nových Fe-komplexov na viabilitu a proliferáciu nádorových buniek, kde zistili, že bunky kuracieho hepatómu boli najcitlivejšie na účink testovaných zlúčenín.

Woldemariam a Mandal (2008) skúmali vodorozpustný komplex železa a salénu a študovali jeho vplyv na DNA u ľudských bunkových líni. Zistili, že tento komplex indukoval tvorbu VR a poškodzoval DNA. Taktiež zistili, že tento komplex v koncentrácii 10  $\mu\text{M}$  inicioval u buniek morfológické zmeny, fragmentáciu DNA, kondenzáciu chromatinu, čo sú typické znaky apoptózy. Došlo tiež k uvoľneniu cytochrómu c z mitochondrií, čo bolo spojené so zvýšenou permeabilitou mitochondriálnej membrány. Spomínané výsledky preukázali, že uvedený komplex nielen poškodzuje DNA ale aj indukuje apoptózu cez mitochondriálnu cestu.

Veľmi nádejné výsledky publikovali Jaouen a kol. (2004), s ferocifénom (t. j. ferocénom modifikovaný tamoxifén), ktorý vykazoval výrazný antiproliferatívny účinok u hormón dependentných ale aj u hormón independentných nádorových buniek mliečnej žľazy. Neskôr Michard a kol. (2008) dokumentovali vysokú aktivitu voči rezistentným melanómovým bunkám so súčasnou nízkou antiproliferatívnou aktivitou voči nenádorovým bunkám.

Ďalším príkladom liečiv s ferocénom je ferochín (Kozlov a kol., 2010), nové antimalarikum účinné aj voči rezistentným formám malárie. Navyše bolo zistené, že ferochín má relatívne vysokú protinádorovú aktivitu zapríčinenú interferenciou s DNA (Wenzel a kol., 2010). Tieto výsledky poukazujú na možnú spojitosť medzi účinkom proti malárii a nádorovým bunkám.

Ferle-Vidović v spolupráci s kolektívom (2000), syntetizovali ferocénové analógy (F168 a F169) a študovali ich antiproliferatívny účinok na ľudských malígnych Hep2 bunkách a na myšacej F10 melanómovej bunkovej línii. Paralelne ako kontrola boli použité ľudské HEF a myšacie L929 fibroblasty. Testované látky a to najmä F169 vykazovali vysokú aktivitu voči malígnym bunkovým líniam, so súčasnou nízkou antiproliferatívnou aktivitou voči nenádorovým fibroblastom.

Medzi početnými možnosťami pri syntéze účinných látok, použitie organokovových zlúčenín (Allardyce a kol., 2005) a hlavne ferocénov (Fouda a kol., 2007) jasne ponúka nové možnosti, pretože tieto zlúčeniny môžu mať zlepšené chemické a farmakologické vlastnosti v porovnaní s čisto organickými liečivami (Quirante a kol., 2011).

### Záver

Bioorganická chémia je relatívne mladý interdisciplinárny vedný odbor, ktorého predmetom štúdia sú prvky v živých organizmoch - biokovy ale aj niektoré nekovové prvky, ich funkcia, forma v akej sa nachádzajú, ich transport, procesy súvisiace s ich účasťou, ale aj účinky toxických prvkov, zlúčenín a iných jedov na biosystémy. Moderná syntéza organokovových zlúčenín je jedna z najslubnejších častí bio-organokovovej chémie, zaoberajúca sa efektívnou prípravou štruktúr alebo komplexných molekúl, ktoré by v budúcnosti mohli nájsť uplatnenie okrem iného aj v humánnej medicíne napríklad aj ako látky využiteľné v terapii nádorových ochorení. Organokovové zlúčeniny železa sú zaujímavou

skupinou látok, ktoré v posledných rokoch priťahujú značnú pozornosť. Niektoré z nich vykázali zaujímavé a sľubné protinádorové účinky v in vitro experimentoch. Na druhej strane, vedomosti o presnom mechanizme ich potenciálneho antiproliferatívneho a antiangiogénneho mechanizmu sú stále limitované a z toho dôvodu je potrebný intenzívnejší farmakologický výskum.

#### Podakovanie

This work was supported by the grant VEGA 1/0296/10 and partially supported by the Agency of the Slovak Ministry of Education for the Structural Funds of the EU, under project ITMS: 26220220104 (20%) and ITMS: 26220120058 (20%).

#### Literatúra

1. Allardyce, C. S., Dorcier, A., Scolaro, C., Dyson, R. J.: Development of organometallic (organo-transition metal). *Appl Organomet Chem* 2005, 19, 1-10. – 2. Bartal, A., Mátrai, Z., Szűcs, A., Liszkay, G.: Main treatment and preventive measures for hand-foot syndrome, a dermatologic side effect of cancer therapy. *Magy Onkol* 2011, 55, 91-98. – 3. Bilčík, F., Sebesta, R.: Enantioselektívna konjugovaná adícia grignardových činidiel nasledovaná reakciou s aminometylačným činidlom vedúca k analógom -substituovaných -aminokyselín. *Chem Listy* 2011, 105, 387-428. – 4. Buss, I., Garmann, D., Galanski, M., Weber, G., Kalayda, G. V., Keppler, B. K., Jaehde, U.: Enhancing lipophilicity as a strategy to overcome resistance against platinum complexes? *J Inorg Biochem* 2011, 105, 709-717. – 5. Danaei, G., Vander Hoorn, S., Lopez, A. D., Murray, C. J., Ezzati, M.: "Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors". *Lancet* 2005, 366 (9499), 1784-1793. – 6. Day, R. M., Suzuki, Y. J., Lum, J. M., White, A. C., Fanburg, B. L.: Bleomycin upregulates expression of gamma-glutamylcysteine synthetase in pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002, 282, 1349-1357. – 7. Dollwet, H. H. A., Sorenson, J. R. J.: Historic uses of copper compounds in medicine. *Trace Elem Med* 1985, 2, 80-87. – 8. Ferle-Vidović, A., Poljak-Blazi, M., Rapić, V., Skare, D.: Ferrocenes (F168, F169) and ferro-sorbitol-citrate (FSC): potential anticancer drugs. *Cancer Biother Radiopharm* 2000, 15(6), 617-624. – 9. Foltán, V., Dubajová, V., Tesaf, T.: Spotreba onkologických liekov-minulost, prítomnosť, budúcnosť. *Onkológia* 2008, 3 (1), 20-23. – 10. Fouda, M. F. R., Abd-Elzaher, M. M., Abdelsamaia, R. A., Labib, A. A.: On the medicinal chemistry of ferrocene. *Appl Organomet Chem* 2007, 21, 613-625. – 11. Fu, D., Richardson, D. R.: Iron chelation and regulation of the cell cycle: 2 mechanisms of posttranscriptional regulation of the universal cyclin dependent kinase inhibitor p21<sup>CIP1</sup>/WAF1 by iron depletion. *Blood* 2007, 110, 752-761. – 12. Jakupec, M. A., Galanski, M., Arion, V. B., Hartinger, C. G., Keppler, B. K.: Antitumour metal compounds: more than theme and variations. *Dalton Trans* 2008, 2, 183-194. – 13. Jaouen, G., Top, S., Vessières, A., Leclercq, G., McGlinchey, M. J.: The first organometallic selective estrogen receptor modulators (SERMs) and their relevance to breast cancer. *Curr Med Chem* 2004, 11, 2505-2517. – 14. Jomova, K., Valko, M.: Importance of iron chelation in free radical-induced oxidative stress and human disease. *Curr Pharm Des* 2011, Sep 9. [Epub ahead of print] – 15. Jungwirth, U., Kowol, C. R., Keppler, B. K., Haringer, C. G., Berger, W., Heffeter, P.: Anticancer activity of metal complexes: involvement of redox processes. *Antioxid Redox Signal* 2011, 15, 1085-1127. – 16. Keppler, B. K., Berger, M. R., Heim, M. E.: New tumor-inhibiting metal complexes. *Cancer Treat Rev* 1990, 2-3, 261-277. – 17. Klener, P.: Vnitřní lékařství. GALEN, rok 1999, 1. vydanie – 18. Koehlar, C. S. W.: Heavy Metal Medicine. *Chem Chronicles* 2001, 10, 61-65. – 19. Kozlov, S., Waters, N. C., Chavchich, M.: Leveraging cell cycle analysis in anticancer drug discovery to identify novel plasmidial drug targets. *Infect Disord Drug Targets* 2010, 10(3), 165-190. – 20. Le, N. T., Richardson, D. R.: The role of iron in cell cycle progression and the proliferation of neoplastic cells. *Biochim Biophys Acta* 2002, 1603, 31-46. – 21. Michard, Q., Jaouen, G., Vessières, A., Bernard, B. A.: Evaluation of cytotoxic properties of organometallic ferrocifens on melanocytes, primary and metastatic melanoma cell lines. *J Inorg Biochem* 2008, 102, 1980-1985. – 22. Poljak-Blazi, M., Kralj, M., Popovic, M., Ija, H., Zlarkovic, N., Zlarkovic, K., Waeg, G.: Involvement of lipid peroxidation, oncogene expression and induction of apoptosis in the antitumorous activity of ferric-sorbitol-citrate. *Cancer Biother Radiopharm* 2000, 15, 286-293. – 23. Quirante, J., Dubar, F., González, A., Polez, C., Cascante, M., Cortés, Forfar, I. R., Pradines, B., Biot, C.: Ferrocene-indole hybrids for cancer and malaria therapy. *J Organomet Chem* 2011, 696, 1011-1017. – 24. Rafique, S., Idrees, M., Nasim, A., Kabir, H., Athar, A.: Transition metal complexes as potential therapeutic agents. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews* 2010, 5, 38-45. – 25. Rao, V. A., Klein, S. R., Agama, K. K., Toyoda, E., Adachi, N., Pommier, Y., Shacter, E.: The iron chelator Dp44mT causes DNA damage and selective inhibition of topoisomerase IIa in breast cancer cells. *Cancer Res* 2009, 69, 948-957. – 26. Reháková, M.: Bioorganická chémia. UPJŠ, Košice 1992. – 27. Schatzschneider, U., Metzler-Nolte, N.: New principles in medicinal organometallic chemistry. *Angew Chem Int Ed* 2006, 45, 1504-1507. – 28. Shao, J., Zhou, B., Di Bilio, A. J., Zhu, L., Wang, T., Qi, C., Shih, J., Yen, Y.: A Ferrous-triapipe complex mediates formation of reactive oxygen species that inactivate human ribonucleotide reductase. *Mol Cancer Ther* 2006, 5, 586-592. – 29. Szuts, D., Krude, T.: Cell cycle arrest at the initiation step of human chromosomal DNA replication cause DNA damage. *J Cell Sci* 2004, 117, 4897-4908. – 30. Thompson, K. H., Orvig, C.: Metal complexes in medicinal chemistry: new vistas and challenges in drug design. *Dalton Trans* 2006, 14, 761-764. – 31. Wenzel, N. I., Chavain, N., Wang, Y., Friebohn, W., Maes, L., Pradines, B., Lanzer, M., Yardley, V., Brun, R., Herold-Mende, C., Biot, C., Tóth, K., Davioud-Charvet, E.: Antimalarial versus cytotoxic properties of dual drugs derived from 4-aminoquinolines and Mannich bases: interaction with DNA. *J Med Chem* 2010, 53(8), 3214-3226. – 32. Woldemariam, G. A., Mandal, S. S.: Iron(III)-salen damages DNA and induces apoptosis in human cell via mitochondrial pathway. *J Inorg Biochem* 2008, 102, 740-747. – 33. Zhivkova, T., Kalfin, R., Drakova, L., Leventieva-Necheva, E., Mosoarca, E. M., Tudose, R., Costisor, O., Alexandrova, R.: Influence of newly synthesized mixed ligand iron complexes on viability and proliferation of tumor cells. *Trakia J Sci* 2010, 8, 73-77.

## FARMAKOGENETIKA PROTINÁDOROVÝCH LIEČIV

Pilátová Martina<sup>1</sup>, Frohlichová Lucia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Medicine P. J. Šafárik University in Košice, Slovakia

<sup>2</sup>Department of Pathology, P.J. Šafárik University Hospital, Kosice, Slovakia

**Abstrakt:** Protinádorové liečivá majú vo všeobecnosti úzke terapeutické použitie. Hlavným problémom v klinickej praxi je interindividuálna variabilita v odpovedi na terapiu a toxicite. Farmakogenetika môže byť nápomocná pri individualizácii protinádorovej terapie. Niektoré polymorfizmy v ľudskom génome sú spojené s rozdielnymi odpoveďami pacientov na liečbu v dôsledku ovplyvnenia farmakokinetiky liečiva alebo bunkovej odpovede na liečivo.

**Kľúčové slová:** farmakogenetika, genotyp, protinádorové liečivá

**Abstract:** Anticancer drugs generally have a narrow therapeutic usage. A major problem in clinical practice is the interindividual variability in treatment responses and toxicity. Pharmacogenetics can be helpful in individualization of anticancer therapy. Some polymorphisms in human genome are associated with variations in individual respond to medication by altering the pharmacokinetic of drug or the cellular response to anticancer agent.

**Keywords:** pharmacogenetics, genotype, anticancer agents

#### Úvod

Genetická výbava zohráva dôležitú úlohu v interindividuálnej variabilite v odpovedi a tolerancii na terapiu. Tieto odlišnosti sú často spôsobené zárodočnými mutáciami v génoch kódujúcich metabolizmus liečiv, transportné mechanizmy, cieľové molekuly v bunkách a signálne dráhy. Hlavným problémom v protinádorovej terapii je predvídanie odpovede na terapiu a toxicita. Identifikácia genetických odlišností, ktoré by mohli predvídať odpoveď na terapiu je prvým krokom k uplatneniu farmakogenetiky v klinickej praxi.

#### Cytochróm P450 (CYP)

Enzymy CYP zohrávajú kľúčovú úlohu pri vzniku a terapii nádorových ochorení. Sprostredkujú metabolickú aktiváciu mnohých prokarcinogénov a zúčastňujú sa na aktivácii a inaktivácii protinádorových liečiv (tab.č.1). Vo všetkých enzýmoch CYP boli popísané genetické polymorfizmy. Štúdie zaoberajúce sa vzájomným vzťahom medzi protinádorovými liekmi a polymorfizmami CYP, napr. CYP2A6 a tegafur, CYP2B6 a cyklofosfamidom, CYP2C8 a paklitaxelom a CYP3A a docetaxelom dopadu daných polymorfizmov na výsledok terapie (1). Pri štúdiu polymorfizmov je zároveň potrebné zaoberať sa štúdiom nielen variantných alel CYP, ale aj polymorfizmami génov kódujúcich ostatné enzýmy zapojené do metabolizmu liečiv. Doposiaľ bol z enzýmov CYP najviac preštudovaný enzým CYP2D6.

Hgr. Peter Kolocník

mlkaseulovnyj' d'ar. 1.3.

# ACTA CHEMO- THERAPEUTICA

ISSN 1335-0579

ROČNÍK 19-20  
VOLUME

2-3/2011

Časopis Slovenskej chemoterapeutickej spoločnosti SLS (SCHS)  
SCHS je členom European federation (FESCI) a International Society of Chemotherapy (ISC)

## Obsah:

EDITORIAL .....	5
ŠEŠTDESAT ROKOV ONKOLÓGIE V KOŠICIACH .....	7
INCIDENCIA, LIEČBA A REZISTENCIA NA ANTITUBERKULOTIKÁ V TRNAVSKOM KRAJI V ROKOCH 2007-2010 GRAMBLIČKOVÁ S., BEŇO P. ....	11
VÝSKYT JEDNOTLIVÝCH ŠTÁDIÍ LYMSKEJ BORELIÓZY V REGIÓNE LIPTOVA ZA 22 ROKOV BOCHNIČKOVÁ M., SZILÁGYIOVÁ M., SMIEŠNA A., LESŇÁKOVÁ A. ....	19
ANTIPROLIFERATÍVNY A PROTINÁDOROVÝ ÚČINOK PRÍRODNE SA VYSKYTUJÚCICH CHALKÓNOV DRUTOVIČ D., PILÁTOVÁ M., CHRIPKOVÁ M., MOJŽIŠ J. ....	27
ANTIPROLIFERATÍVNY ÚČINOK INDOLOVÝCH FYTOALEXÍNOV A ICH SYNTECKÝCH DERIVÁTOV CHRIPKOVÁ M., PILÁTOVÁ M., DRUTOVIČ D., MOJŽIŠ J. ....	33
FLAVONOIDY A ICH PROTINÁDOROVÝ ÚČINOK V EXPERIMENTE MOJŽIŠ J., MOJŽIŠOVÁ G., MIROSSAY L., MIROŠŠAY A. ....	39
PROTINÁDOROVÉ ÚČINKY ORGANOKOVÝCH KOMPLEXOV ŽELEZA MOJŽIŠOVÁ, G., TOMEČKOVÁ, V. ....	49
FARMAKOGENETIKA PROTINÁDOROVÝCH LIEČIV PILÁTOVÁ M., FROHLICHOVÁ L. ....	53
HODNOTENIE VYBRANÝCH FARMAKOGENETICKÝCH MARKEROV VO VZŤAHU K NEOADJUVANTNEJ LIEČBE KARCINÓMU PRSNÍKA ČÍZMÁRIKOVÁ M., WAGNEROVÁ M., HABALOVÁ V., MIROSSAY L. ....	58