

زهرا احمدزاده چالشتری^۱، ملاحظ رضایی^{۱*} روتینم در درمان سرطان

^۱. گروه بیوشیمی، واحد فلورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران



چکیده

سرطان تکثیر و تزايد غیرطبیعی سلول های بدن است که موجب مرگ میلیون ها نفر می شود. سیس پلاتین اولین ترکیب ضد سرطان با پایه فلزی است که با آلکیل کردن DNA مانع از همانندسازی سلول های سرطانی می شود. با این وجود این ترکیب فلزی، عوارض جانبی زیادی دارد و در بسیاری از موارد، غیر اختصاصی عمل می کند. روتینم، عنصری از جدول تناوبی در دسته فلزات واسطه است که اخیرا جایگزین سیس پلاتین شده است. در این مطالعه با بررسی تحقیقات انجام پذیرفته در ارتباط با روتینوم در درمان سرطان، سعی بر این شد تا رهیافت مناسبی در مورد مکانیسم اثر و مزایای استفاده از این عنصر ارائه شود. کمپلکس های روتینم فاکتورهای برای کاهش سمیت سلولی هستند. کمپلکس های ارگانومتالیک روتینم با گوانین موجود در DNA باند می شوند و اثرات ضد سرطانی سایتوتوکسیک خود را اعمال می کنند. جذب روتینم بوسیله سلول ها توسط ترانسفرین ها تسهیل می شود. توپوایزومراز و متالوپروتئیناز ماتریکس آنزیم های هدف روتینوم هستند. امروزه انواعی از کمپلکس های روتینم تولید شده که سایتوتوکسیسیته با اختصاصیت بالاتری را به ارمغان می آورند. بنابراین استفاده از این فلز به عنوان یک عنصر ضد سرطان در حال گسترش است.

کلمات کلیدی: سرطان، درمان، عنصر، روتینوم.

* نویسنده مسئول: ملاحظ رضایی. گروه بیوشیمی، واحد فلورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران، آدرس ایمیل: Malahatrezaee@gmail.com

نتایج درمانی روتینوم

کمپلکس های آلی فلزی مانند ترکیب هایی که در آن ها اتم روتینم به طور مستقیم به اتم های کربن در ساختار لیگاندها پیوند شده است (به عنوان مثال گروه های غیر ترک کننده)، در این کمپلکس ها فلز روتینم اغلب در حالت درجه اکسیداسیون ۲ است، و بدون هیچ گونه فعال سازی نگهداری می شود. در مطالعات مختلف استفاده از کمپلکس های فلزی روتینوم برای درمان سرطان های سینه، پروستات، دهانه رحم و معده مورد استفاده قرار گرفته است. بسیاری از تحقیقات نیز نشان دهنده کاربرد موفقیت آمیز روتینوم در درمان و جلوگیری از پیشروی انواع سرطان ها در مدل های آزمایشگاهی هستند. هدف اصلی برای سنتز داروهای ضد سرطان مبتنی بر فلز برای گرفتن ترکیب هایی که قادر به برهمکنش با DNA هستند، با یک مکانیسم متفاوت تر از سیس پلاتین، برای غلبه بر سلول تومور مقاوم به داروهای پلاتین است. روتینوم با قابلیت اختصاصیت بالاتر و سمیت کمتر نسبت به سیس پلاتین، توانسته است اثرات ضد سرطانی قابل توجهی را خصوصا در سرطان پستان، دهانه رحم و پروستات ایفا کند (۷-۹).

نتیجه گیری کلی

مطالعه حاضر، بررسی مروری در مورد نقش روتینم در درمان سرطان می باشد. مطالعات بسیاری کمپلکس های روتینم را به عنوان فاکتور هایی برای کاهش سمیت سلولی معرفی نموده اند. هر دو نوع روتینم II و III به شکل مستحکم با DNA باند می شوند کمپلکس های ارگانومتالیک روتینم به صورت انفرادی با گوانین موجود در DNA باند می شوند و طیف گسترده ای از فعالیت ضد سرطانی سایتوتوکسیک دارند.

کمپلکس های روتینم مقاومت متقاطع ندارند. باند شدن با پروتئین ها نیز می تواند یکی دیگر از مکانیسم های ضد سرطانی روتینم باشد. جذب روتینم III بوسیله سلول ها توسط ترانسفرین ها تسهیل می شود. آنزیم های هدف روتینم، توپوایزومراز و متالوپروتئیناز ماتریکس هستند. متاستاز سلول های توموری جامد هدف اصلی استفاده از روتینم در درمان سرطان است. انواعی از کمپلکس های روتینم در حال تولید هستند که سایتوتوکسیسیته خاص و قابل قبولی را به ارمغان آورند.

منابع

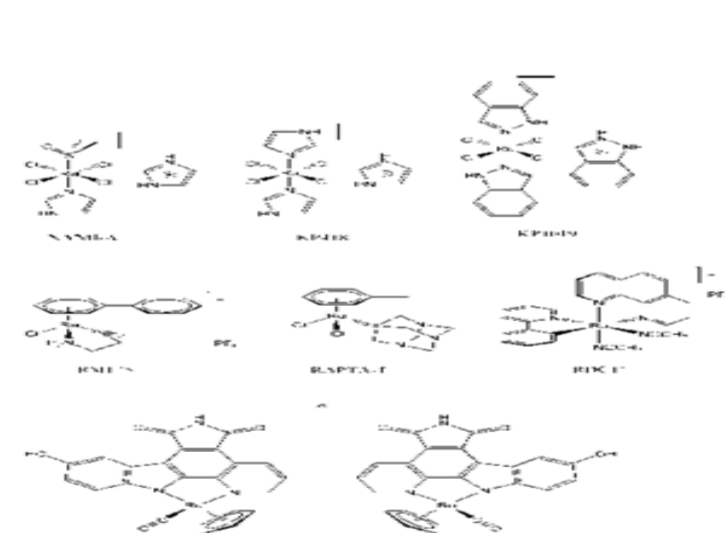
- Alonso Gordo JM, Jiménez del Val D, Palacios Rojo JJ, Royo Sánchez C, Urbina Torija JR, Santiago González C, and et al. (2004). Prevalence and geographic distribution of cancer in the health area of Guadalajara. Rev Esp Salud Publica; 78(1): 83-94.
- Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, Sung B, Aggarwal BB. 2008. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. Pharmacological Research, 25:2097-116.
- Arruebo M, Vilaboa N, Sáez-Gutierrez B, Lamba J, Tres A, Valladares M, González-Fernández A. 2011. Assessment of the evolution of cancer treatment therapies. Cancers (Basel), 3:3279-330.
- Abid M, Shamsi F, Azam A. 2016. Ruthenium Complexes: An Emerging Ground to the Development of Metallopharmaceuticals for Cancer Therapy. Mini Review in Medical Chemistry, 16:772-86.
- Antonarakis ES, Emadi A. 2014. Ruthenium-based chemotherapeutics: are they ready for prime time? Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 66:1-9.
- Bergamo A, Sava G. 2011. Ruthenium anticancer compounds: myths and realities of the emerging metal-based drugs. Dalton Transactions, 40:7817-23.
- Haas KL, Franz KJ. 2009. Application of metal coordination chemistry to explore and manipulate cell biology. Chemical Review, 109(10):4921-60.
- Montesarchio D, Santamaria R. 2017. Antiproliferative effects of ruthenium-based nucleolipidic nanoaggregates in human models of breast cancer in vitro: insights into their mode of action. Scientific Reports, 7:45236.
- Li F, Collins JG, Keene FR. 2018. Ruthenium complexes as antimicrobial agents. Chemical Society Review, 44:2529-42.

*داروهای روتینوم مختلف متصل شده به DNA، که توسط ویکتور بریک مورد مطالعه قرار گرفت.

*بیشترین تحقیقات روی Ru(II)-arene نیمه ساندویچ آلی فلزی متمرکز شده است و فعالیت ضد سرطانی آن در مدل حیوانی و شرایط محیطی تایید شده است.

خواص فیزیکوشیمیایی روتینوم

ترکیب های نیمه ساندویچ آلی فلزی Ru(II) با فرمول $[Ru(\eta^6-C_6Me_6)_2X_n][PF_6]_n$ که در آن X (chel) خنثی است، به طور معمول با لیگاند کیلیت تک آنیونی $O-O, N-O, N-N$ و X هالید $chel$ بار $(n=0 \text{ or } 1)$ توسط دوگان و سادله مورد مطالعه قرار گرفت و اثرات ضدسرطانی آن تایید شد. فعال ترین روتینوم ها آن هایی هستند که $X = Cl$ و $chel = 1,2\text{-diaminoethan (en)}$ دارند (۶). ساختار شیمیایی برخی از انواع ترکیبات با پایه روتینوم در شکل ۱ نشان داده شده است. خواص اتمی، شیمیایی و نشان داده شده است. خواص اتمی، شیمیایی و فیزیکی روتینوم در جدول ۱ نشان داده شده است.

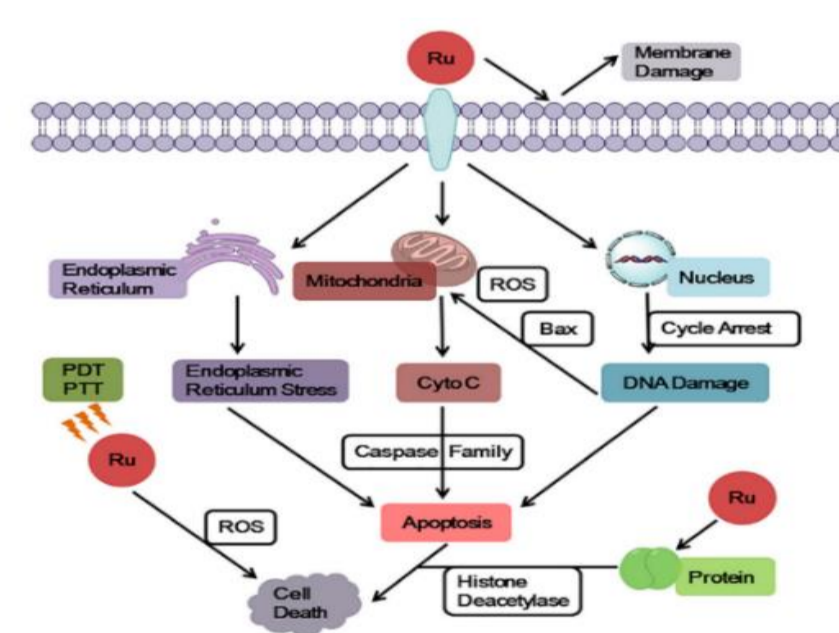


شکل ۱. ساختار شیمیایی برخی از ترکیبات روتینوم.

جدول ۱. خواص اتمی، شیمیایی و فیزیکی روتینوم.

خواص اتمی، فیزیکی و شیمیایی روتینوم	عدد اتمی
جرم اتمی	101.1
نقطه ذوب	2250 °C
نقطه جوش	4150 °C
شعاع اتمی	134 pm
رنگ	سفید نقره ای
حالت استاندارد	جامد
گروه	BB
انرژی یونانسیون	722.4 kJ/mol
شعاع یونی	82 pm (+3)
شکل الکترونی	$[Kr] 4d^7 5s^1$
الکترونگاتیویت	2.2
حالت اکسیداسیون	8, 7, 6, 4, 3, 2, 1, -2
چگالی	12.2 g/cm ³
دوره تناوبی	5
شماره سطح انرژی یونانسیون	5
شعاع کولومبوس	146.7 pm
شعاع واندروالسی	0.135 nm
گرمات بخار	591.6 kJ/mol

شکل ۲ سایت های هدف و مکانیسم ضدسرطانی روتینوم را نشان می دهد.



شکل ۲. سایت های هدف و مکانیسم ضدسرطانی روتینوم.

مکانیسم عمل روتینوم:

روتینم به خودی خود موجب بروز آسیب در غشای سلول می شود. پس از ورود به سلول، روتینم فعالیت ضد سرطانی خود را از ۴ طریق انجام می دهد:

- نفوذ در هسته و ایجاد آسیب به DNA سلول
- نفوذ میتوکندری، فعال کردن سیتوکرم C و ایجاد آپوپتوزیس و مرگ سلولی
- نفوذ در شبکه آندوپلاسمی و ایجاد استرس در این اندامک و در نهایت بروز آپوپتوزیس و مرگ سلولی
- تاثیر مستقیم روتینم بر پروتئین ها سبب دستپاچه شدن هیستون ها و مرگ سلولی
- فعالسازی مجدد اکسیژن و ایجاد مرگ سلولی

مقدمه

سرطان در کشور ما سومین عامل مرگ و میر به حساب می آید و سالانه جان بیش از ۳۰ هزار نفر را می گیرد. شایع ترین سرطان در ایران (بر اساس جمع کل مرد و زن) به ترتیب شامل سرطان های پوست، معده، پستان، روده بزرگ، مثانه، دستگاه خون ساز و مری می باشد (۱). بطور کلی سه روش اصلی جهت درمان سرطان وجود دارد که شامل جراحی، پرتودرمانی و شیمی درمانی است. روش دیگر درمانی نیز وجود دارد که در آن از روش های بیولوژی برای درمان استفاده می شود (۲). شیمی درمانی روی تقسیم سلولی تاثیر می گذارد و تومورهای با رشد بالا، بیشتر تحت تاثیر قرار می گیرند. یکی از داروهای پرکاربرد در شیمی درمانی، سیس پلاتین (جزء داروهای ضد سرطان مبتنی بر فلز) است که عموما از سنتز DNA در سلول های سرطانی جلوگیری می کند (۳). اما به دلیل غیر اختصاصی بودن و اثربخشی پایین، محققان به دنبال جایگزین فلزی مناسبی برای سیس پلاتین بودند (۴). روتینم با عدد اتمی ۴۴، جزء فلزات واسطه است که اثرات ضدسرطانی آن در سال های پیش مورد توجه قرار گرفته است. در این مطالعه به بررسی تحقیقات انجام پذیرفته پیرامون اثرات روتینوم در درمان سرطان می پردازیم.

کاربرد روتینوم در درمان سرطان

مطالعه حاضر یک بررسی مروری در زمینه نقش عنصر روتینوم در درمان سرطان است. مطالعات کم و بیش پراکنده ای در این زمینه انجام پذیرفته است اما رهیافت مشخصی در زمینه کاربرد این عنصر در درمان سرطان وجود ندارد. در نتیجه در این مطالعه، اقدام به جست و جو در زمینه مطالعات انجام شده روی تاثیر روتینوم در درمان انواع سرطان ها شد. در این تحقیق سعی بر این شد تا کاربرد انواع روتینوم در درمان سرطان ها، پاتوژن دقیق روتینوم در روند درمان و جلوگیری از متاستاز سلول های سرطانی در انواع سرطان، نقش روتینوم در درمان سرطان های سینه، پروستات، رحم، ریه و معده و در نهایت مطالعات انجام پذیرفته روی مدل های آزمایشگاهی، کشت های سلولی و در نهایت موارد انسانی، ارائه گردد. با توجه به توانایی روتینم مانند آهن در اتصال به مولکول های زیستی عقیده بر این است که از این عنصر می توان برای درمان سرطان استفاده کرد. بنابراین روتینم در نظر گرفته شده یک جایگزین مناسب برای پلاتین، به ویژه که بسیاری از ترکیب های روتینم خیلی سمی نمی باشند و برخی به صورت کاملا انتخابی برای سلول های سرطان نشان داده شده اند تحقیقات اولیه بین سالهای ۱۹۷۵ و ۱۹۸۵ آغاز، که در برخورد با برخی از یافته های مهم منجر به تعدادی از مقالات مهم شد، که عبارت اند از (۵):

- *فرضیه مکانیسم انتخابی "فعال سازی توسط کاهش" پیشنهاد شده توسط میشل کلارک
- *حمل و نقل سلول های سرطانی توسط روتینم با روش انتقال (در ابتدا این فرضیه با کار پیشگام سرواستاوا مطالعه شده است).