

Na początku było vestium, teraz jest ruten

At the beginning there was vestium, now there is ruthenium

Вначале было vestium, теперь рутений

¹ Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

² Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego

Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Wawelska 15, 00-973 Warszawa,
e-mail: onko11@wp.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Wyniki leczenia chorych na nowotwory złośliwe są wciąż niezadowolające, dlatego intensywnie poszukuje się nowych leków. Obecnie oczekujemy, że leki cytostatyczne będą aktywnie niszczyć nowotwór w miejscu powstania, jak również jego ogniska przerzutowe. Leki nowych generacji powinny aktywnie oddziaływać na guzy nowotworowe, które dotąd były uznane za chemiooporne, oraz zapobiegać rozsiewowi choroby. Poszukiwania nowych, bardziej skutecznych leków cytostatycznych sprawiają, że badania naukowców są prowadzone także w oparciu o spokrewnione grupy pierwiastków dobrze poznanych i już wykorzystywanych w leczeniu nowotworów. Takim pierwiastkiem jest platyna, a jej „krewniak” ruten zafascynował naukowców swoimi chemicznymi możliwościami. Ruten ma własności minerałów z grupy metali przejściowych żelazowców. Jest twardym metalem o dobrej przewodności. Jego stopy wykazują wysoką twardość i wytrzymałość. Badania nad rutenem, jako związkiem potencjalnie niszczącym komórki nowotworowe, wskazują, że wpływa on na apoptozę komórek, łącząc się z białkiem błon komórkowych podobnie jak żelazo z transferyną – tą drogą wnika do komórek. Jego aktywność wiąże się z aktywowaniem związku Ru(III) do formy Ru(II), wówczas oddziałuje na DNA komórek, co dokonuje się szczególnie aktywnie w środowisku źle utlenowanym, jakim jest wnętrze nowotworu. Ponadto związki rutenu zwiększają przyleganie komórek nowotworowych, utrudniając ich migrację i tworzenie przerzutów.

Słowa kluczowe: Vesta, vestium, Jędrzej Śniadecki, ruten, fotodynamika

Summary

The results of malignant cancer treatment are still unsatisfactory that is why new medications are intensively being searched. We currently expect that cytostatic drugs will actively destroy not only cancer in the site of its origin but also metastatic foci. New generation drugs should actively act on neoplastic tumors which have so far been thought to be chemoresistant and prevent the spread of the disease. The search for new, more efficient cytostatic drugs causes that the studies are also conducted basing on the related groups of well-known and already used in cancer treatment chemical elements. Platinum is such an element and its “relative” ruthenium fascinated scientists with its chemical possibilities. Ruthenium has the properties of the minerals from the group of transition metals of the group 8. It is a solid metal of good conductivity. The studies on ruthenium as a compound potentially destroying cancer cells indicate that it influences cell apoptosis binding to the cell membrane protein similarly as iron binds to transferrin – it enters the cells in this way. Its activity is related to the activation of the compound Ru(III) into the form Ru(II), then it acts on DNA of the cells which is performed particularly actively in poorly oxygenated environment such as the interior of a cancer. Moreover, ruthenium compounds increase the adhesion of cancer cells making their migration and formation of metastases difficult.

Key words: Vesta, vestium, Jędrzej Śniadecki, ruthenium, photodynamics

Содержание

Результаты лечения больных злокачественными опухолями продолжают быть неудовлетворительными, поэтому производится интенсивный поиск новых лекарственных препаратов. В настоящий момент ожидаем, что цитостатические препараты будут активно уничтожать новообразование в месте его возникновения, а равно очаги его метастазирования. ЛС новых поколений должны активно воздействовать на опухоли, которые до сих пор считали химиоустойчивыми, а также предотвращать диссеминацию болезни. Поиски новых, более эффективных цитостатических препаратов приводят к тому, что исследованиями ученых охвачены также родственные группы хорошо изученных до сих пор и используемых ранее в лечении опухолей элементов. Таким элементом является платина, а ее «родственник» – рутений вызвал восторг исследователей ввиду своих химических возможностей. Рутений имеет свойства минералов из группы переходных металлов подгруппы железа. Это твердый металл с хорошей проводимостью. Его сплавы отличаются высокой твердостью и прочностью. Исследованиями рутения, как соединения потенциально уничтожающего опухолевые клетки, установили его влияние на апоптоз клеток ввиду соединения с белком клеточных оболочек, подобно соединению железа с трансферрином. Таким путем рутений проникает в клетки. Его активность связана с активированием соединения Ru(III) до формы Ru(II), после чего он воздействует на ДНК клеток, что происходит особенно активно в плохо окисленной среде, именно такой как среда новообразования. Кроме того соединения рутения усиливают адгезию опухолевых клеток, осложняя их миграцию и образование метастазов.

Ключевые слова: Vesta, vestium, Jędrzej Śniadecki, рутений, фотодинамика

18 lipca 1808 roku Jędrzej Śniadecki w paryskiej Akademii Nauk ogłosił, iż odkrył pierwiastek nazwany vestium na cześć nowo odkrytej wówczas planety Vesty. Obecnie uznaje się ją za asteroid, protoplanetę, ze względu na wielkość zbliżoną do rozmiarów planety. Pierwsza fotografia Vesty została wykonana 1 kwietnia 2011 roku – obiekt przypomina dziurawą, okrągłą i chropowatą piłkę, która w ocenie naukowców z NASA ma rdzeń utworzony z żelaza⁽¹⁾.

Po prezentacji dotyczącej odkrycia nowego pierwiastka vestium przez Jędrzeja Śniadeckiego francuska Akademia powołała czterech naukowców, którzy mieli powtórzyć i potwierdzić doniesienie Polaka. Ich prace nie powiodły się – badacze nie uzyskali podobnych wyników. Równocześnie Akademia Nauk w Petersburgu i Warszawskie Towarzystwo Przyjaciół Nauk, którego prezesem był wówczas Stanisław Staszic, poinformowały opinię publiczną o dokonanej odkryciu nowego pierwiastka przez Jędrzeja Śniadeckiego. Dwadzieścia lat później, w 1828 roku, niemiecki chemik Gottfried Osann, a następnie w 1944 roku Carl Ernst Claus powtórzyli odkrycie Polaka. Wyodrębnionemu pierwiastkowi nadano nazwę *ruten*, od słowa Rutenia – zlatynizowanej nazwy dawnej Rusi, skąd pochodził materiał użyty do badań⁽²⁾.

WŁASNOŚCI RUTENU

Ruten (Ru) występuje w stanie wolnym z innymi platynowcami najczęściej w rudach siarczkowych. Obecnie złoża piroksenitowe Afryki Południowej dostarczają największe ilości rutenu, choć jest on także wydobywany w obu Amerykach, Kanadzie, Chinach i Rosji. Brytyjcy analitycy z Roskill złoża rutenu szacują na 400 tysięcy uncji. Obecnie cena giełdowa rutenu wynosi około 500 dolarów/uncję.

On 18th of July 1808 in the Paris Academy of Sciences Jędrzej Śniadecki announced that he had discovered an element called vestium, in honor of a newly discovered at that time planet Vesta. It is currently considered as asteroid, protoplanet because of its size reminding a planet. The first photograph of Vesta was taken on the 1st of April 2011 – the object reminds a punctured, globular, scabrous ball which in the assessment of NASA scientists has a core made of iron⁽¹⁾. After the presentation about the discovery of the new element vestium by Jędrzej Śniadecki the French Academy convoked four scientists who were to repeat and confirm the report of the Pole. Their work was not successful – the scientists did not obtain similar results. Concurrently Russian Academy of Sciences in St. Petersburg and the Warsaw Society of Friends of Learning, the president of which was at that time Stanisław Staszic, informed the public eye about the discovery of the new element by Jędrzej Śniadecki. Twenty years later, in 1828, German chemist Gottfried Osann, and after then in 1944 Carl Ernst Claus – repeated the discovery of the Pole but the identified element was named ruthenium – after Rutenia, the latin name of Rus, country from which the material used for the studies originated⁽²⁾.

RUTHENIUM PROPERTIES

Ruthenium (Ru) is found in a free state with other platinum metals most often in sulfide ores. Currently pyroxenite deposits of South Africa deliver the greatest amounts of ruthenium, although it is mined also in both Americas, Canada, China and Russia. British analysts from Roskill estimate ruthenium deposits for 400 thousand ounces. Currently the stock market price of ruthenium equals

Wiodącym producentem rutenu jest firma Anglo Platinum. Firma ta do wiadomości publicznej podała, że w 2006 roku wyprodukowała około 50 tysięcy, a w 2007 roku – 500 tysięcy uncji rutenu. Konsumpcja rutenu gwałtownie rośnie⁽³⁾.

Ruten ma własności minerałów z grupy metali przejściowych żelazowców. Jest twardym metalem o dobrej przewodności. Jego stopy wykazują wysoką twardość i wytrzymałość. Używa się go do utwardzania platyny i palladu. Dodatek cienkiej warstwy rutenu do magnetycznej warstwy pokrywającej dysk komputerowy zwiększa znacząco gęstość zapisu. Stopy z palladem używane są w jubilerstwie i stomatologii, a stop z molibdenem w temperaturze 10,6 K jest nadprzewodnikiem.

Podstawową cechą charakteryzującą nadprzewodniki jest obniżenie do zera ich oporu elektrycznego poniżej pewnej temperatury nazywanej temperaturą krytyczną. W efekcie nadprzewodnictwa dochodzi do bezstratnego przekazywania energii w ośrodkach o niskiej i bardzo niskiej temperaturze. Dotąd zjawisko to w medycynie wykorzystane jest w nadprzewodnikowych elektromagnesach używanych w aparatach do rezonansu magnetycznego⁽⁴⁾.

Zainteresowanie tym metalem jest coraz większe. W 1995 roku magazyn „Scientific American” donosi o „wpływie rutenu na ludzkie DNA, które połączone z tym metalem jest 10 000 razy bardziej przewodliwe i w rzeczywistości staje się nadprzewodnikiem”. „Platinum Metals Review” w wielu artykułach przedstawia próby wykorzystania irydu i rutenu w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe w wyniku oddziaływania rutenu na DNA i jego efekt eliminujący komórki nowotworowe⁽³⁾. „Journal of Medicinal Chemistry” donosi, że niezwykle rzadkie w przyrodzie metale, takie jak osm i ruten, mogą być pomocne w leczeniu raka⁽³⁾. Co więcej, mogą być użyte ponownie u chorych, którzy dotąd byli oporni na cytostatyki wytworzone na bazie platyny. Naukowcy z uniwersytetów w Warwick i w Leeds potwierdzili, że związki zawierające ruten i osm, czyli tzw. metale przejściowe, niszczą komórki raka jelita grubego i jajnika⁽⁵⁾.

Antynowotworowe właściwości metalofarmaceutyków – tych już stosowanych w medycynie, jak również będących w fazie badań klinicznych – w większości związane są z mechanizmem uszkadzającym DNA komórki nowotworowej powodującym jej śmierć. Wpływ ten jest powodem badań interakcji leków opartych na związkach chemicznych o niskiej masie cząsteczkowej niszczących komórki nowotworowe.

Wśród chemioterapeutyków, oprócz leków alkilujących oraz analogów platyny, na uwagę zasługują antymetabolity, tj. związki, które blokują drogę metaboliczną danego procesu poprzez konkurencyjne wiązanie z miejscem aktywnym określonego enzymu, inhibitorów mitozy, analogów nukleotydów oraz inhibitorów topoizomeraz. Większość z nich wywołuje stres komórkowy, prowadząc do śmierci komórki. Jednakże w procesie karcynogenezy może nastąpić nadekspresja czynników hamujących apoptozę lub/i zmniejszenie czy też brak ekspresji czynników aktywujących apoptozę. Apoptoza, czyli śmierć komórki, może odbywać się dwoma

about 500 dollars/ounce. The leading ruthenium producer is Anglo Platinum company. This company reported to the public eye that in 2006 they produced about 50 thousand and in 2007 – 500 thousand ounces of ruthenium. The ruthenium consumption rapidly increases⁽³⁾.

Ruthenium has the properties of the minerals from the group of transitional metals from the 8 group. It is a solid metal of good conductivity. Its alloys exhibit high hardness and resilience. It is used to harden platinum and palladium. The addition of a thin layer of ruthenium to the magnetic layer covering the computer drive significantly increases data density. Alloys with palladium are used in jewelry making and in dentistry and alloy with molybdenum in the temperature of 10.6 K is a superconductor. The basic feature characterizing superconductors is the decrease of their electrical resistance to zero below certain temperature called critical temperature. As a result of superconductivity there is a lossless energy transfer in media of low and very low temperature. This phenomenon has so far been used in medicine in superconducting electromagnets used in magnetic resonance apparatus⁽⁴⁾. The interest in this metal is increasing. In 1995 “Scientific American” magazine reports about the “influence of ruthenium on human DNA which in conjunction with this metal is 10 000 times more conductible and in fact it becomes a superconductor”. “Platinum Metals Review” in many articles presents the attempts to use iridium and ruthenium in the treatment of malignant cancers as a result of the influence of ruthenium on DNA and its cancer cells eliminating effect⁽³⁾. “Journal of Medicinal Chemistry” reports that elements very rarely found in nature such as osmium and ruthenium can be helpful in cancer treatment⁽³⁾. What is more, they can be used once more in patients who have been so far resistant to cytostatics produced on the basis of platinum. Scientists from the universities in Warwick and Leeds confirmed that compounds containing ruthenium and osmium, that is so called transition metals, destroy cancer cells of large intestine and ovary⁽⁵⁾.

Antineoplastic properties of metallopharmaceuticals – these already used and also these still being in the clinical study phase – in the majority of cases are related to the mechanism destroying DNA of the cancer cell and causing its death. This influence is the reason of studies on drug interactions based on chemical compounds of low molecular weight destroying cancer cells.

Among chemotherapeutic drugs, except for alkylating drugs and platinum analogues, the drugs which deserve attention are also antimetabolites, that is compounds which block metabolic pathway of a given process by competitive binding to an active site of a certain enzyme, mitosis inhibitors, nucleotide analogues and topoisomerase inhibitors. The majority of them evokes cellular stress leading to cell death. However, in carcinogenesis process overexpression of factors inhibiting apoptosis or/and the decrease or lack of expression of factors activating apoptosis may occur.

szlakami. Pierwszy z nich – wewnątrzpochodny – aktywowany jest pod wpływem czynników uszkodzających mitochondria, DNA, niekontrolowaną proliferacją komórek, działaniem glikokortykosteroidów. Drugi szlak – zewnątrzpochodny – aktywują oddziaływania z innymi komórkami, wydzielającymi takie białka, jak TNF- α , FasL czy TRAIL⁽⁶⁾. Apoptoza indukowana uszkodzeniem błony mitochondrialnej zachodzi głównie w przypadku fotouczulaczy, które się w nich gromadzą. W pierwszym etapie z przestrzeni międzybłonowej do cytozolu zostają uwolnione takie białka, jak cytochrom c oraz czynnik indukujący apoptozę (*apoptosis inducing factor*, AIF). Uwolnienie cytochromu c pozwala na powstanie kompleksu zwanego apoptosomem i aktywację kaspaz, czyli białek uczestniczących w śmierci komórki. AIF szybko przemieszcza się do jądra komórkowego, indukując apoptozę. Fotouczulacze lokalizujące się w błonie komórkowej przeważnie inicjują apoptozę poprzez aktywację receptorów DR (*death receptors*), a głównie receptora Fas. Po związaniu ligandu (FasL) receptory grupują się, co umożliwia wiązanie się białek adaptorowych, takich jak FADD, a następnie aktywację kaskady białek apoptotycznych kaspaz^(7,8).

Efekt działania rutenu na mitochondria znany jest zwłaszcza biologom stosujących *red ruthenium* – „czerwony ruten”, który służy do barwienia mitochondriów na kolor czerwony. Użyty w tej formie ruten jest bardzo toksyczny, co sprawia, że nie może być używany do leczenia nowotworów. Jedną z hipotez działania rutenu jest jego wybiórcza interakcja z mitochondriami^(6,9,10).

Badania nad rutenem, jako związkiem mającym potencjalny wpływ na niszczenie, apoptozę komórek, wiążą się z jego własnością polegającą na zdolności łączenia się z białkiem, podobnie jak żelazo z transferyną – tą drogą wnika do komórek.

Ruten ma szeroki zakres stopni utlenienia (+2, +3, +4) w warunkach fizjologicznych, stąd duża łatwość sterowania potencjałem redoks i szybkością przeniesienia elektronu poprzez dobór odpowiednich ligandów. Własności te mogą być powodem odmiennego działania rutenu niż związków platyny. Potencjał redoks związków rutenu można wykorzystać w celu poprawy skuteczności działania terapeutycznego leków. I tak lek może być podawany jako obojętny związek Ru(III), który jest aktywowany przez redukcję w chorych tkankach. Komórki nowotworowe podwyższają poziom glutationu i obniżają pH w obszarze występowania rutenu, tym samym tworzą silne redukcyjne środowisko. Jeśli kompleks aktywny Ru(II) opuszcza środowisko z deficytem tlenu, to może zostać utleniony z powrotem do Ru(III) poprzez różne biologiczne utleniacze⁽¹¹⁾. W wielu przypadkach zmiany metabolizmu w chorych tkankach związane są ze zmniejszeniem w ich obszarze stężenia tlenu w porównaniu ze zdrowymi tkankami, co sprzyja tworzeniu się środowiska redukcyjnego.

Dotychczasowe badania wykazały, że kompleksy Ru(II) są bardziej aktywne w stosunku do DNA niż Ru(III). A więc Ru(III) działa dopiero po redukcji do Ru(II) w środowisku

Apoptosis, that is cell death, may proceed in two pathways. The first one – intrinsic pathway – is activated under the influence of factors damaging mitochondria, DNA, by uncontrolled cell proliferation, glucocorticoids action. The second one – extrinsic pathway – is activated by the interaction with other cells secreting proteins such as TNF- α , FasL or TRAIL⁽⁶⁾.

Apoptosis induced by mitochondrial membrane damage takes place mostly in case of photosensitizers which are accumulated in them. In the first stage proteins such as cytochrome c and apoptosis inducing factor (AIF) are released from intermembrane space to cytosol. The release of cytochrome c enables the formation of a complex called apoptosome and caspase activation, that is proteins which take part in cell death. AIF rapidly transfers into cell nucleus inducing apoptosis. Photosensitizers localizing in the cell membrane usually initiate apoptosis via death receptors (DR) activation, mainly via Fas receptor. After ligand (FasL) binding, the receptors cluster which enables binding of adaptor proteins such as FADD and then the activation of apoptotic caspase proteins cascade^(7,8).

The influence of ruthenium on mitochondria is known particularly by biologists using red ruthenium – which is used for dyeing mitochondria red. Ruthenium used in this form is very toxic which causes that it cannot be used in the treatment of cancer. One of the hypotheses of ruthenium action is its selective interaction with mitochondria^(6,9,10).

The studies on ruthenium, as the compound having a potential influence on destruction, cell apoptosis, are related to its property consisting in the ability of its binding to the protein, similarly as iron binds to transferrin – it enters the cells in this way.

Ruthenium has a wide range of oxidation states (+2, +3, +4) in physiological conditions, hence the great facility in controlling redox potential and the speed of electron transfer by the selection of appropriate ligands. These properties may be the reason for different action of ruthenium than platinum compounds. Ruthenium redox potential may be used in order to improve the therapeutic efficacy of drugs. The medication may hence be applied as a neutral Ru(III) compound which is activated by reduction in affected tissues. Cancer cells increase glutathione level and decrease pH in the area where ruthenium is present hence forming strongly reductive environment. If the active Ru(II) complex leaves the environment with oxygen deficit, it can be oxygenated back to Ru(III) by different biological oxidants⁽¹¹⁾. In many cases metabolic changes in affected tissues are related to the decrease in oxygen concentration in them in comparison to healthy tissues which promotes the formation of a reductive environment.

So far the studies have shown that Ru(II) complexes are more active in relation to DNA than Ru(III). Hence Ru(III) works only after the reduction to Ru(II) in slightly oxygenative cancer tumor environment. The reduction process may be initiated by physicochemical changes of the environment in cancer cells. There is more and more

słabo utlenionego guza nowotworowego. Proces redukcji może być inicjowany przez fizykochemiczne zmiany środowiska w komórkach nowotworowych. Istnieje coraz więcej dowodów, że interakcje związków rutenu z białkami są bardzo istotne w mechanizmie ich działania przeciwnowotworowego^(9,11).

Istotną własnością kompleksów rutenu jest obserwowana niska toksyczność rutenu, która wynika ze zdolności jonu rutenu(III) do naśladowania jonów żelaza, które wiążą się z wieloma biomolekułami, w tym z transferyną i albuminą w surowicy krwi. Obydwa te białka są wykorzystywane przez ssaki do rozpuszczania i transportu żelaza, co zmniejsza jego toksyczność.

Transferyna zawierająca żelazo łączy się z receptorem transferyny i na drodze endocytozy kompleks ten zostaje wchłonięty do wnętrza komórki, gdzie dochodzi do uwolnienia żelaza, po czym kompleks wraca na błonę komórkową, a apotransferyna (czyli transferyna niewysyciona żelazem) transportuje go do krwioobiegu⁽⁹⁻¹²⁾.

AKTYWNOŚĆ PRZECIWNOWOTWOROWA RUTENU

Wiedza o oddziaływaniu związków platyny na komórki nowotworowe jest przedmiotem wielu badań od ponad 40 lat. Spośród badań nad lekami o wyższej niż platyna specyficzności i aktywności najbardziej zawansowane są badania nad rutenem, który – jak się wydaje – ma działanie antynowotworowe u chorych na platynoooporne nowotwory. Obecnie w fazie badań klinicznych jest szereg jego związków – przykładowo kompleksy rutenu NAMI-A, KP1019, Kp418, które w badaniach na zwierzętach wykazują wpływ na śmierć komórki nowotworowej. Powstaje pytanie, w jakim mechanizmie – uszkodzenia DNA czy bez uszkodzenia DNA? wiązania się związków rutenu z transferyną? – ruten odpowiada za niszczenie komórek nowotworowych. Problemy te wymagają rozstrzygnięcia w laboratoriach naukowców. Dotąd najbardziej obiecujące są badania prowadzone u chorych na raka jelita grubego oraz u chorych z uogólnioną chorobą nowotworową^(4,9-11).

Istnieją pierwsze doniesienia o komórkach nowotworowych, które nabyły cechy oporności na leki z grupy cisplatyny, ale są wrażliwe na działanie przeciwnowotworowych kompleksów rutenu. Do związków tych należą *cis*-[Cl₂(NH₃)₄Ru]Cl₂ i kompleks (HIm)*trans*-[(Im)₂Cl₄Ru], nazywany Kp418. Oba są w fazie badań i nie mają statusu leków⁽⁶⁾.

ROLA RUTENU W RADIOTERAPII

Od szeregu już lat w celu zwiększenia efektu leczniczego radioterapii stosujemy równocześnie leki cytostaticzne z napromienianiem. Użyte cytostatyki mają własności radiouczulaczy, czyli związków wzmagających efekt działania promieniowania na tkanki ludzkie. Aby związki użyte w tym celu wykazywały swoją aktywność, muszą mieć

evidence that interactions of ruthenium compounds with proteins are very significant in the mechanism of their antineoplastic activity^(9,11).

A significant property of ruthenium complexes is low toxicity which has been observed and which results from the ability of ruthenium(III) ion to mimic iron ions which are bound by many biomolecules including transferrin and albumin in blood serum. These two proteins are used by mammals to dissolve and transport iron, which decreases its toxicity.

Transferrin containing iron binds to the transferrin receptor and by endocytosis this complex is absorbed into the cell where the release of iron takes place after which the complex returns to the cell membrane and apotransferrin (that is transferrin not saturated with iron) transports it to the bloodstream⁽⁹⁻¹²⁾.

RUTHENIUM ANTINEOPLASTIC ACTIVITY

The knowledge about the influence of platinum compounds on cancer cells has been a subject of many studies for over 40 years. Among the studies on drugs of higher than platinum specificity and activity, the most advanced studies are undertaken on ruthenium which – as it seems – has antineoplastic activity in patients with platinum-resistant cancers. There is currently a series of compounds in the clinical trial phase – for example ruthenium complexes NAMI-A, KP1019, Kp418, which in the experiments on animals show the influence on cancer cell death. There is however a question – which mechanism – DNA damage or without DNA damage? binding of ruthenium compounds to transferrin? – is responsible for the destruction of cancer cells. These problems need to be solved by scientists in laboratories. So far the most promising studies are conducted in patients with large intestine cancer and with generalized neoplastic disease^(4,9-11).

There are first reports about cancer cells which acquired resistance to the drugs from the group of cisplatin, they are however sensitive to the activity of antineoplastic ruthenium complexes. To these compounds belong *cis*-[Cl₂(NH₃)₄Ru]Cl₂ and (HIm)*trans*-[(Im)₂Cl₄Ru] complex, called Kp418. Both are in the phase of trials and do not have the status of drugs⁽⁶⁾.

THE ROLE OF RUTHENIUM IN RADIOTHERAPY

For many years in order to increase the therapeutic effect of radiotherapy we have been using cytostatic drugs concurrently with irradiation. The cytostatics used have the properties of photosensitizers, that is compounds increasing the effect of irradiation on human tissues. The compounds used must have the ability of binding to DNA and must have a certain value of redox potential in order to exhibit their properties. So far cisplatin has been

zdolność wiązania się z DNA i posiadać określoną wartość potencjału redoks. Dotąd powszechnie używanym radiocuczulaczem była cisplatyna, a obecnie takie własności stwierdzono również po zastosowaniu rutenu. Doświadczalnie wykazano i poznano wiele związków rutenu, które łączą się z DNA, lecz nie wszystkie z nich są wrażliwe na promieniowanie. Aktywność działania jako fotocuczulaczy zależy od wartości potencjału redukcyjnego, który można modyfikować poprzez zastosowanie różnych ligandów. Kompleks rutenu(II) zawierający jako ligand grupę nitroimidazolową zaliczony jest do jednych z efektywniejszych radiocuczulaczy, jakie można stosować w radioterapii^(5,6).

UDZIAŁ RUTENU W TERAPII FOTODYNAMICZNEJ (PDT)

Terapia fotodynamiczna to leczenie chorych na nowotwory złośliwe z wykorzystaniem związków chemicznych, tzw. fotosensybilizatorów, które silniej kumulują się w komórkach nowotworowych niż zdrowych, a pod wpływem promieniowania elektromagnetycznego o odpowiedniej długości fali są niszczone. Fotosensybilizatorami obecnie używanymi w terapii PDT są kompleksy nitrozyłowe rutenu(II), które uwalniają tlenek azotu (NO) w procesie redukcji – uczestniczy on w reakcji fotodynamicznej. W przyszłości jedną z obiecujących grup fotoczułych chemioterapeutyków będzie połączenie arenowych pochodnych Ru(II) z porfirynami^(12,13). Porfiryny uważane są za najlepsze fotosensybilizatory, gdyż bez udziału światła nie oddziałują i nie wywołują efektu cytotoxycznego oraz bardzo dobrze kumulują się w tkankach nowotworowych⁽¹³⁻¹⁵⁾.

AKTYWNOŚĆ RUTENU PRZY ROZSIEWIE CHOROBY

Rozsiew choroby nowotworowej związany jest z powstawaniem ognisk przerzutowych. Rozsiane ogniska nowotworowe po osiągnięciu wielkości powyżej 1 cm³ do swego dalszego wzrostu potrzebują własnego dopływu krwi. W takiej fazie wzrostowej przerzutu rozpoczyna się angiogeneza, czyli tworzenie własnych naczyń krwionośnych. Niektóre leki potrafią ograniczać ten proces. Okazało się, że związki rutenu(III) – preparat o nazwie NAMI-A będący jeszcze w fazie badań laboratoryjnych – zmieniają ekspresję białek lub, wiążąc się z białkiem albo z RNA, powodują pogrubienie warstwy proteinowej otaczającej zarówno guzy pierwotne, jak i przerzuty nowotworowe, co zapobiega ich rozprzestrzenianiu się⁽¹⁶⁾. Wydaje się, że aktywność kompleksu NAMI-A nie zależy od stężenia w komórce, a efekt działania nie jest wynikiem łączenia się kompleksu z DNA. Obecnie w fazie badań są także inne związki rutenu, np. RAPA, którego aktywność w badaniach *in vitro* na komórkach pochodzących z guza litego może wpływać na zmniejszenie przerzutów wraz z zahamowaniem wzrostu guza pierwotnego w mechanizmie podobnym do NAMI-A.

the commonly used photosensitizer and currently such properties have been stated also after the use of ruthenium. In experiments many ruthenium compounds, which bind to DNA, have been shown and learned, however not all of them are sensitive to radiation. The activity as photosensitizers depends on the value of reductive potential which can be modified by the use of different ligands. Ruthenium(II) complex containing nitroimidazole group as a ligand is numbered among one of the most effective radiosensitizers which can be used in radiotherapy^(5,6).

THE ROLE OF RUTHENIUM IN PHOTODYNAMIC THERAPY (PDT)

The photodynamic therapy is the treatment of patients with malignant cancers with the use of chemical compounds, so called photosensitizers which are stronger accumulated in cancer cells than in healthy cells and under the influence of electromagnetic radiation of appropriate wavelength they are destroyed. Photosensitizers currently used in PDT therapy are nitrosyl complexes of ruthenium(II) which release nitric oxide (NO) to the tissues in the process of reduction – it takes part in photodynamic reaction. In the future one of the promising groups of photosensitive chemotherapeutics will be the connection of arene derivatives of ruthenium(II) with porphyrins^(12,13). Porphyrins are thought to be the best photosensitizers because with no light they do not react and do not cause cytotoxic effect and cumulate in the cancer tissues very well⁽¹³⁻¹⁵⁾.

RUTHENIUM ACTIVITY IN THE SPREAD OF THE DISEASE

The spread of neoplastic disease is related to the formation of metastatic foci. Disseminated neoplastic foci after achieving the size over 1 cm³ for further growth need their own blood supply. In such a growth phase of metastasis angiogenesis, that is the formation of own blood vessels, begins. Some drugs can reduce this process. It turned out that ruthenium(III) compounds – preparation named NAMI-A being still in the phase of laboratory tests – change the expression of proteins or binding to the protein or RNA cause the thickening of the protein layer surrounding both primary tumors and neoplastic metastases which prevents their spread⁽¹⁶⁾. It seems that the activity of NAMI-A complex does not depend on the concentration in the cell and its effect is not the result of binding of the complex to DNA. Currently there are also other ruthenium compounds in the phase of tests, e.g. RAPA which activity in *in vitro* tests on the cells deriving from solid tumor may have an influence on the decrease of metastases with an inhibition of growth of the primary tumor in the mechanism similar to NAMI-A. There are also investigations conducted on the effect of action of different ruthenium complexes in laboratory

Prowadzone są badania nad efektem działania różnych kompleksów rutenu u zwierząt laboratoryjnych. Porównanie efektu działania kompleksów rutenu nazwanych KP 418, NAMI-A i KP 1019 przynosi dość zachęcające wyniki. Badania wskazują, że związki te wpływają hamująco na rozśiew nowotworowy poprzez wzrost adhezji komórek w guzie pierwotnym. Jednocześnie użyta w eksperymencie połączona mieszanina tych kompleksów spowodowała zniszczenie guza pierwotnego oraz udaremniła rozśiew choroby i tworzenie przerzutów⁽¹⁷⁾.

WNIOSKI

1. Selektywne działanie rutenu polega między innymi na tworzeniu wiązań z transferyną i transporcie do komórek wykazujących braki żelaza. Do takich zaliczamy komórki szybko rosnącego guza nowotworowego.
2. Aktywność tego metalu wiąże się z aktywowaniem związku Ru(III) do form aktywnych Ru(II), co dokonuje się w wyniku redukcji w środowisku źle utlenowanym, jakim jest wnętrze nowotworu.
3. Badania doświadczalne wskazują, że związki rutenu mają wpływ na przyleganie komórek nowotworowych w guzie pierwotnym, a tym samym utrudniają migrację komórek nowotworowych, czyli udaremniają tworzenie przerzutów.
4. Zdolność i łatwość absorpcji kompleksów rutenu przez tkankę nowotworową uprawdopodobnia zastosowanie terapii celowanej wskutek szerokiego wykorzystania zjawiska fotodynamicznego.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. NASA's Dawn Mission Approaches "Minor Planet" Vesta [cytowany 15 lipca 2011 r.]. Adres: <http://www.newstaar.com>.
2. Sioda R.E.: Vestium vel ruten. Wiedza i Życie 2011; (2).
3. Adres: <http://www.subtleenergies.com> [cytowany 15 lipca 2011 r.].
4. Bielak-Żmijewska A.: Mechanizmy oporności komórek nowotworowych na apoptozę. Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych 2003; 52: 157-171.
5. Richert M., Budzisz E.: Kompleksy rutenu w terapii antynowotworowej. Wiad. Chem. 2010; 64: 357-387.
6. Schmitz G., Ecker J.: The opposing effects of *n*-3 and *n*-6 fatty acids. Prog. Lipid Res. 2008; 47: 147-155.
7. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W.: Harper's Illustrated Biochemistry. Wyd. 26, The McGraw-Hill Companies, Inc., New York – Toronto 2003: 584-587.
8. Michalkiewicz S., Tutaj M., Kaczor M., Malyszko J.: Electrochemical behavior of tocopherols on microelectrodes in acetic acid medium. Electroanalysis 2002; 14: 297-302.
9. Bonetti A., Leone R., Muggia F.M., Howell S.B. (red.): Platinum and Other Heavy Metal Compounds in Cancer Chemotherapy. Molecular Mechanisms and Clinical Applications. Humana Press, 2009.
10. Jakupec M.A., Galanski M., Keppler B.K.: Tumour-inhibiting platinum complexes – state of the art and future perspectives. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 2003; 146: 1-54.

animals. The comparison of the effect of action of ruthenium complexes called KP 418, NAMI-A and KP 1019 gives quite encouraging results. These studies show that these compounds have an inhibitory influence on neoplastic spread by the increase of cell adhesion in the primary tumor. At the same time the mixture of these complexes used in the study caused the primary tumor destruction and prevented the spread of the disease and the formation of metastases⁽¹⁷⁾.

CONCLUSIONS

1. Selective action of ruthenium consists in the formation of bonds with transferrin and in the transport to the cells exhibiting iron deficits. Among such cells we number the cells of fast growing neoplastic tumor.
2. The activity of this metal is related to the activation of the compound Ru(III) to active forms Ru(II) which occurs as a result of the reduction in poorly oxygenated environment, which is found in the interior of a cancer.
3. Experimental studies show that ruthenium compounds have an influence on the adhesion of neoplastic cells in primary tumor and in this way they make the migration of neoplastic cells difficult, thus preventing the formation of metastases.
4. The ability and facility of the absorption of ruthenium complexes by neoplastic tissue makes the use of targeted therapy more probable because of the wide application of photodynamic phenomenon.

11. Bergamo A., Gagliardi R., Scarcia V. i wsp.: In vitro cell cycle arrest, in vivo action on solid metastasizing tumors, and host toxicity of the antimetastatic drug NAMI-A and cisplatin. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999; 289: 559-564.
12. Schmitt F., Govindaswamy P., Zava O. i wsp.: Combined arene ruthenium porphyrins as chemotherapeutics and photosensitizers for cancer therapy. J. Biol. Inorg. Chem. 2009; 14: 101-109.
13. Kwitniewski M., Jankowski D., Jaskiewicz K. i wsp.: Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and diamino acid derivatives of protoporphyrin IX reduces papillomas in mice without eliminating transformation into squamous cell carcinoma of the skin. Int. J. Cancer 2009; 125: 1721-1727.
14. Uzdensky A.B.: Signal transduction and photodynamic therapy. Curr. Signal Transduct. Ther. 2008; 3: 55-74.
15. Ethirajan M., Saenz C., Gupta A. i wsp.: Photosensitizers for photodynamic therapy and imaging. W: Hamblin M.R., Mróz P. (red.): Advances in Photodynamic Therapy: Basic, Translational, and Clinical. Artech House, Boston – London 2008: 13-39.
16. Allardyce C.S., Dyson P.J., Ellis D.J. i wsp.: Synthesis and characterisation of some water soluble ruthenium(II)-arene complexes and an investigation of their antibiotic and antiviral properties. J. Organomet. Chem. 2003; 668: 35-42.
17. Bergamo A., Masi A., Jakupec M.A. i wsp.: Inhibitory effects of the ruthenium complex KP1019 in models of mammary cancer cell migration and invasion. Met. Based Drugs 2009; 2009: 681270.