



รูเทเนียม: การพัฒนายาใหม่และการประยุกต์ใช้สำหรับการรักษาโรคมะเร็ง Ruthenium: Novel drug development and applications in cancer therapy

กรวรรณ ชากริ, และอดิศร รัตนพันธ์*

Korawan Chakree, and Adisorn Ratanaphan*

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

*Corresponding author; adisorn.r@psu.ac.th

Received Septemder 6,2011

Accepted January 26,2012

บทคัดย่อ

สารประกอบเชิงซ้อนโลหะทรานสิชันกลุ่มแรกที่น่ามาใช้กันอย่างแพร่หลายในคลินิกคือ ซิสพลาตินและอนุพันธ์ เพื่อใช้เป็นยาต้านมะเร็ง อย่างไรก็ตามการใช้ยาซิสพลาตินและอนุพันธ์ในคลินิกมีข้อจำกัดเกี่ยวกับผลข้างเคียงและการดื้อยาของเซลล์มะเร็ง ดังนั้นจึงมีความพยายามอย่างมากที่จะศึกษาและพัฒนาสารประกอบเชิงซ้อนโลหะทรานสิชันตัวใหม่ๆ เพื่อลดปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาประเภทยาประกอบเชิงซ้อนพลาตินัม รูเทเนียมเป็นโลหะทรานสิชันที่ได้รับความสนใจอย่างมากทั้งนี้เนื่องจากคุณสมบัติที่เหมาะสมสำหรับการประยุกต์ใช้ในการทางการแพทย์ สามารถจำแนกสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมจากฤทธิ์ต้านมะเร็งได้หลายกลุ่ม เช่น กลุ่มเอมีน-คลอริโด กลุ่มไดเมทิลซัลโฟกไซด์ กลุ่มเฮเทอโรไซคลิก กลุ่มโพลีไพริดีล กลุ่มเอริลอะโซไพริดีน และกลุ่มเอรีน แม้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ที่แท้จริงของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมยังไม่ทราบเป็นที่แน่ชัด จากรายงานการวิจัยแสดงให้เห็นว่าสารประกอบเชิงซ้อนโลหะทรานสิชันกลุ่มนี้มีกลไกการทำงานที่แตกต่างจากสารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มโลหะพลาตินัม ปัจจุบันมีการสังเคราะห์และพัฒนาสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมเป็นยาต้านมะเร็งอย่างต่อเนื่องเพื่อให้ความจำเพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ

Abstract

The first metal-based complexes, widely used in the clinic as antitumor agents, are cisplatin and its derivatives. However, their clinical applications are limited due to the adverse side effects and the tumor cells could develop resistance to platinum drugs. Therefore, there is an intense effort to investigate new transition metal-based compounds in order to reduce the problems from using platinum complexes, and develop the alternative anticancer

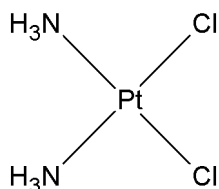
agents. One of the most promising metals is ruthenium which has some properties suitable for medicinal applications. According to their anticancer activities, the ruthenium complexes can be divided into several groups, such as ammine-chlorido, dimethylsulfoxide, heterocyclic, polypyridyl, arylazopyridine, and arene derivatives. Although the precise mode of action of ruthenium complexes remains illusive, several reports have shown that the mechanism of action of ruthenium complexes is different from that of the platinum complexes. Presently, the ruthenium-based drugs are continuously synthesized and developed as novel anticancer drugs for specific cancer cell types.

คำสำคัญ : ยาด้านมะเร็ง สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียม การรักษาโรคมะเร็ง

Keywords: Anticancer drug, ruthenium complexes, cancer therapy

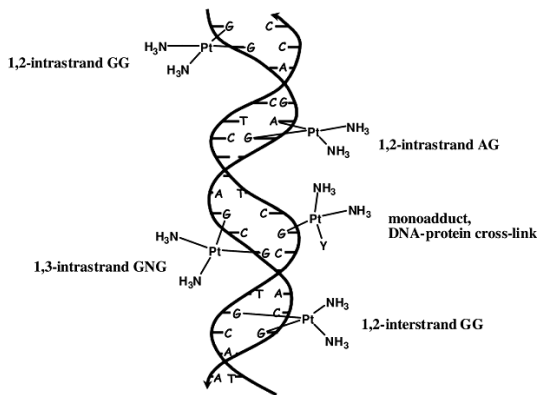
1. บทนำ

การนำโลหะมาประยุกต์ใช้ประโยชน์ในการรักษาโรคมียาวนานกว่า 3,500 ปีมาแล้ว ในขณะนั้นเชื่อกันว่าโลหะมีผลดีต่อสุขภาพเนื่องจากเป็นสิ่งที่หายาก ตัวอย่างของโลหะที่มีการนำมาใช้เช่น ลิเทียม (Li) ซึ่งใช้เป็นยารักษาอาการเกี่ยวกับโรคจิต แมกนีเซียม (Mg) เป็นยาลดกรดในกระเพาะอาหารหรือยาแก้ท้องผูก เป็นต้น (1) การนำโลหะมาใช้เป็นยาเริ่มเป็นที่สนใจมากขึ้นตั้งแต่ปี ค.ศ. 1965 เมื่อ Rosenberg และคณะ ได้ค้นพบโดยบังเอิญว่าขั้วไฟฟ้าชนิดโลหะแพลตินัมทำให้เกิดสารละลายอิเล็กโตรไลต์ที่สามารถยับยั้งการแบ่งเซลล์จากหนึ่งเป็นสอง หรือแบบไบนารีฟิชชัน (binary fission) ของเซลล์แบคทีเรีย *Escherichia coli* ได้ โดยที่การเจริญเติบโตของเซลล์ยังคงดำเนินต่อไป แต่การแบ่งตัวของเซลล์หยุดชะงักลง ซึ่งสารละลายอิเล็กโตรไลต์ดังกล่าวเป็นสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะแพลตินัม (platinum) คือ cis-diamminedichloroplatinum(II) หรือซิสพลาติน (cisplatin) (รูปที่ 1) หลังจากนั้นได้มีการนำซิสพลาติน ซึ่งมีฤทธิ์ต้านมะเร็งมาใช้ในทางคลินิก (2)



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของซิสพลาติน

ซิสพลาตินมีฤทธิ์ต้านมะเร็งลูกอัมตะ มะเร็งรังไข่ มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และมะเร็งที่ส่วนศีรษะและลำคอ (2-8) เป้าหมายหลักของการออกฤทธิ์ของซิสพลาตินคือดีเอ็นเอ (9) ความเป็นพิษของซิสพลาตินเกิดจากการเกิดพันธะโควาเลนต์ระหว่างอะตอมแพลตินัมของซิสพลาตินกับดีเอ็นเอที่อะตอมไนโตรเจนตำแหน่งที่ 7 ของเบสกวานีน (guanine) หรือไนโตรเจนตำแหน่งที่ 7 ของเบสอะดีนีน (adenine) หรือไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 ของเบสอะดีนีน หรือไนโตรเจนตำแหน่งที่ 3 ของเบสไซโตซีน (cytosine) ทำให้เกิดพลาตินัม-ดีเอ็นเอแอดดัก (platinum-DNA adducts) โดยอาจเกิดพันธะระหว่างอะตอมแพลตินัมกับเบสกวานีนและเบสกวานีน หรือเบสกวานีนและเบสอะดีนีนที่อยู่ติดกันในสายดีเอ็นเอเดียวกัน (intrastrand crosslink) ในลักษณะ 1,2-d(GpG) crosslink (ประมาณ 60-65%) หรือ 1,2-d(ApG) crosslink (ประมาณ 20-25%) หรือ 1,3-d(GpNpG) crosslink (ประมาณ 6%) หรืออาจเกิดพันธะระหว่างอะตอมแพลตินัมกับเบสกวานีนและเบสกวานีนที่อยู่คนละสายดีเอ็นเอ (interstrand crosslink) (ประมาณ 1-5%) หรืออาจเกิดพันธะระหว่างอะตอมแพลตินัมกับเบสกวานีนบนสายใดสายหนึ่งของดีเอ็นเอและสารชีวโมเลกุลอื่นๆ ภายในเซลล์ (intermolecular crosslinks) (รูปที่ 2) (9-12) ซึ่งพลาตินัม-ดีเอ็นเอแอดดักที่เกิดขึ้นส่งผลต่อกระบวนการจำลองสายดีเอ็นเอ (DNA replication) การถอดรหัสดีเอ็นเอ (DNA transcription) และการแปลรหัสจากอาร์เอ็นเอเพื่อให้ได้โปรตีน (translation) ทำให้เกิดการกระตุ้นการตายของเซลล์มะเร็งในที่สุด (programmed cell death หรือ apoptosis) (9, 13)



รูปที่ 2 การเกิดพันธะระหว่างยาซิสพลาตินและดีเอ็นเอ (12)

อย่างไรก็ตามการใช้ยาซิสพลาตินและอนุพันธ์ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์เช่น ทำให้เกิดพิษต่อไต (nephrotoxicity) ไชกระดูก (myelotoxicity) ประสาทหู (ototoxicity) ระบบประสาท (peripheral neuropathy) หรือมีอาการคลื่นไส้และอาเจียน (nausea and vomiting) เป็นต้น (2, 5) นอกจากนี้มะเร็งบางชนิดเกิดการดื้อยาซิสพลาติน (14) ปัจจุบันนิยมใช้ยาต้านมะเร็งซิสพลาตินร่วมกับสารต้านมะเร็งตัวอื่นๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ เช่น ดอกโซรูบิซิน (doxorubicin) เมโทเทรกเซต (methotrexate) อีโทโปไซด์ (etoposide) ไชทาราบิน (cytarabine หรือ ara-C) และฟลูออโรยูราซิล (fluorouracil หรือ 5-FU) (15, 16) เป็นต้น

จากข้อจำกัดการใช้ยาซิสพลาตินดังกล่าวข้างต้นทำให้นักวิทยาศาสตร์มีความสนใจที่จะศึกษาสารประกอบเชิงซ้อนโลหะชนิดอื่นๆ ที่มีคุณสมบัติเหมาะสมและสามารถนำมาใช้แทนสารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มพลาตินัมเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ลดความเป็นพิษและเพิ่มประสิทธิภาพในการบำบัดรักษาโรค โดยพยายามออกแบบสารประกอบเชิงซ้อนโลหะทรานซิชันกลุ่มอื่นๆ ให้มีคุณสมบัติดังนี้ 1) เพิ่มตำแหน่งของพันธะโคออร์ดิเนทในสารประกอบเชิงซ้อน และสามารถเปลี่ยนรูปร่างของสารประกอบเชิงซ้อนได้ง่าย 2) เปลี่ยนแปลงการเข้าแทนที่ของลิแกนด์ 3) เปลี่ยนสถานะออกซิเดชัน และ 4) ใช้แสงร่วมในการกระตุ้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา(17) ตัวอย่างโลหะ

ทรานซิชันหลายชนิดที่นิยมนำมาใช้ในการสังเคราะห์เป็นสารประกอบเชิงซ้อน เช่น โรเดียม (rhodium, Rh) ทอง (gold, Au) เออร์เรียม (iridium, Ir) ออสเมียม (osmium, Os) หรือ รูเทเนียม (ruthenium, Ru) โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มโลหะรูเทเนียมได้รับความสนใจมากเนื่องจากมีแนวโน้มที่จะสามารถพัฒนาไปเป็นยาต้านมะเร็งแทนกลุ่มพลาตินัมได้ (18-21) ดังจะเห็นได้จากผลงานที่เกี่ยวกับสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมที่ได้ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการที่เพิ่มมากขึ้นทุกปี (22)

2. โลหะรูเทเนียมและคุณสมบัติที่เหมาะสมสำหรับการพัฒนายาใหม่

Karl Karlovich Klaus นักเคมีชาวรัสเซียได้ค้นพบโลหะรูเทเนียมในปีค.ศ. 1844(23) ปัจจุบันรูเทเนียมจัดเป็นธาตุในกลุ่มโลหะทรานซิชัน VIIB อยู่ในคาบที่ 5 ของตารางธาตุ มีเลขอะตอมและมวลโมเลกุลเท่ากับ 44 และ 101.07 ตามลำดับ มีลักษณะแข็ง มันวาว ไม่สลายตัวที่อุณหภูมิห้อง ไม่สลายตัวในสภาวะที่มีน้ำหรือกรด แต่จะทำปฏิกิริยากับอัลคาไลที่หลอมเหลวและฮาโลเจน มีการนำรูเทเนียมมาประยุกต์ใช้ประโยชน์มากมาย เช่น ใช้เป็นโลหะเพิ่มความแข็งแรงให้กับโลหะพาลาเดียม (palladium) และโลหะพลาตินัม เพิ่มความต้านทานในการกัดกร่อนให้กับโลหะไทเทเนียม (titanium) ใช้เป็นโลหะผสมในโลหะโคบอลต์ (cobalt) โมลิบดีนัม (molybdenum) นิกเกิล (nickel) ทังสเตน (tungsten) และโลหะอื่นๆ นอกจากนี้สามารถใช้ในการทำเซรามิกและแก้วที่มีสี โลหะรูเทเนียมมีคุณสมบัติเด่นที่เหมาะสมกับการนำมาใช้ในทางการแพทย์ 3 ประการคือ มีอัตราการแลกเปลี่ยนลิแกนด์ (rate of ligand exchange) ที่ดี มีภาวะออกซิเดชัน (oxidation states) หลายค่า และมีคุณสมบัติในการเลียนแบบโลหะเหล็ก (iron mimicking) (24)

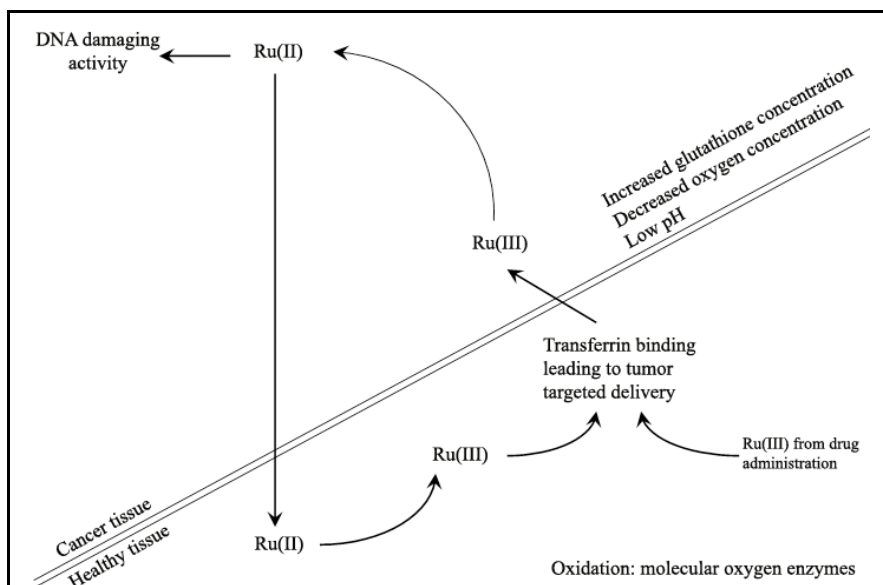
อัตราการแลกเปลี่ยนลิแกนด์เป็นปัจจัยที่มีความสำคัญต่อการทำงานของสิ่งมีชีวิต โดยยาที่ประกอบด้วยโลหะส่วนใหญ่จะเกิดอันตรกิริยากับสารชีวโมเลกุลภายในเซลล์เช่น โปรตีน สารประกอบที่มีอะตอมซัลเฟอร์หรือน้ำ โดยอัตราการแลกเปลี่ยนลิแกนด์ของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียม(II) และรูเทเนียม(III)

คล้ายกับอัตราการแลกเปลี่ยนลิแกนด์ของสารประกอบเชิงซ้อนพลาคินัม(II) ทำให้สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมเป็นสารประกอบเชิงซ้อนชนิดแรกที่จะนำมาพัฒนาเพื่อเลียนแบบยาในกลุ่มสารประกอบเชิงซ้อนพลาคินัม

รูเทเนียมมีค่าออกซิเดชันได้ 8 ค่า ซึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงได้ตามสภาวะแวดล้อมทางกายภาพ โดยจะพบค่าออกซิเดชันของรูเทเนียม(II), (III), (IV) มากที่สุด ค่าออกซิเดชันดังกล่าวนี้ทำให้รูเทเนียมสามารถสร้างพันธะโคออร์ดิเนตได้หกพันธะ (hexacoordinate) ส่งผลให้สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมมีโครงสร้างเป็นรูปแปดเหลี่ยม (octahedral geometry) สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียม(III) มีความสามารถในการเกิดปฏิกิริยารีดักชันน้อยกว่าสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียม(II) และ (IV) ศักย์ไฟฟ้า (redox potential) ของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมสามารถเปลี่ยนแปลงได้โดยขึ้นกับชนิดของลิแกนด์ กลูตาไทโอน (glutathione) แอสคอร์เบต (ascorbate)

(รูปที่ 3) ปฏิกิริยาออกซิเดชัน-รีดักชันมีประโยชน์ในการปรับปรุงประสิทธิภาพของยาที่มีโลหะรูเทเนียมเป็นส่วนประกอบ เช่น สามารถที่จะบริหารยาที่เป็นสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียม(III) ซึ่งเป็นสารประกอบที่เฉื่อยต่อการเกิดปฏิกิริยาได้ เนื่องจากสามารถเกิดปฏิกิริยารีดักชันได้ในเซลล์ที่เป็นโรค เช่น เซลล์มะเร็ง เซลล์เหล่านี้จะมีความเข้มข้นของออกซิเจนในเซลล์ต่ำ (hypoxia) เมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ปกติ ทำให้เกิดสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการเกิดปฏิกิริยารีดักชัน นอกจากนี้ในเซลล์มะเร็งมีระดับกลูตาไทโอนสูงและมีค่าพีเอชต่ำกว่าในเซลล์ปกติ ทำให้ปฏิกิริยารีดักชันในเซลล์มะเร็งเกิดได้ดีกว่าในเซลล์ปกติ

คุณสมบัติการเลียนแบบโลหะเหล็กของสารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มรูเทเนียม ทำให้สารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มรูเทเนียมมีความจำเพาะในการจับกับสารชีวโมเลกุล เช่น ทรานสเฟอริน (transferrin) และอัลบูมิน (albumin) ซึ่งโปรตีนทั้งสองมีความสำคัญต่อสิ่งมี



รูปที่ 3 แผนภาพแสดงการเปลี่ยนแปลงค่าออกซิเดชันของรูเทเนียมในเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติ(24)

และโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการถ่ายโอนอิเล็กตรอนเดี่ยว (single electron transfer protein) สามารถรีดิวซ์ (reduce) รูเทเนียม(III) และ รูเทเนียม(IV) ในขณะที่โมเลกุลของออกซิเจนและไซโตโครมออกซิเดส (cytochrome oxidase) สามารถออกซิไดซ์ (oxidize) รูเทเนียม(II) ได้ทันที

ชีวิตในด้านการขนส่งโลหะเหล็ก (iron transport) โดยที่ผิวเซลล์ของเซลล์มะเร็งมีจำนวนตัวรับทรานสเฟอริน (transferrin receptor) มากกว่าที่ผิวเซลล์ของเซลล์ปกติ เนื่องจากเซลล์มะเร็งมีการแบ่งเซลล์อย่างรวดเร็วทำให้เซลล์มีความต้องการเหล็กในปริมาณสูงจึงเพิ่มจำนวน

ตัวรับทรานสเฟอร์รินที่ผิวเซลล์ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาตัวรับทรานสเฟอร์รินเป็นเครื่องหมายบ่งลักษณะทางกายภาพที่รุนแรงในมะเร็งตับอ่อนของมนุษย์และมะเร็งระบบประสาทต่อมไร้ท่อของตับอ่อนรายงานว่า การแสดงออกของตัวรับทรานสเฟอร์รินของเซลล์มะเร็งตับอ่อนคิดเป็น 93% (25) ดังนั้นสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมที่จับกับทรานสเฟอร์รินจึงถูกนำเสนอว่ายังเซลล์มะเร็งได้อย่างจำเพาะ ทำให้ความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมน้อยลง

นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบกับสารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มพลาตินัม สารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มรูเทเนียมมีข้อได้เปรียบคือ มีลักษณะโครงสร้างเป็นรูปแปดเหลี่ยม (octahedral) และสามารถเกิดพันธะโคออร์ดิเนทได้หกพันธะ (six-coordinated geometry) ซึ่งพันธะโคออร์ดิเนทที่เพิ่มมา 2 พันธะนั้น ทำให้สารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มรูเทเนียมมีกลไกการจับ (modes of binding) และการเกิดอันตรกิริยาแบบใหม่ซึ่งแตกต่างไปจากสารประกอบเชิงซ้อน

กลุ่มพลาตินัมที่มีลักษณะโครงสร้างเป็นสี่เหลี่ยมแบนราบ (square-planar) และมีพันธะโคออร์ดิเนทสี่พันธะ (four-coordinated geometry) นอกจากนี้สารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มรูเทเนียมสามารถถ่ายโอนอิเล็กตรอนระหว่างรูเทเนียม(II) และรูเทเนียม(III) ได้ง่ายกว่าการถ่ายโอนอิเล็กตรอนของสารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มพลาตินัมระหว่างพลาตินัม(II) และพลาตินัม(IV) เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงจำนวนโคออร์ดิเนชันและความยาวพันธะของสารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มพลาตินัมสำหรับการถ่ายโอนอิเล็กตรอนเกิดขึ้นได้ยากกว่า (26)

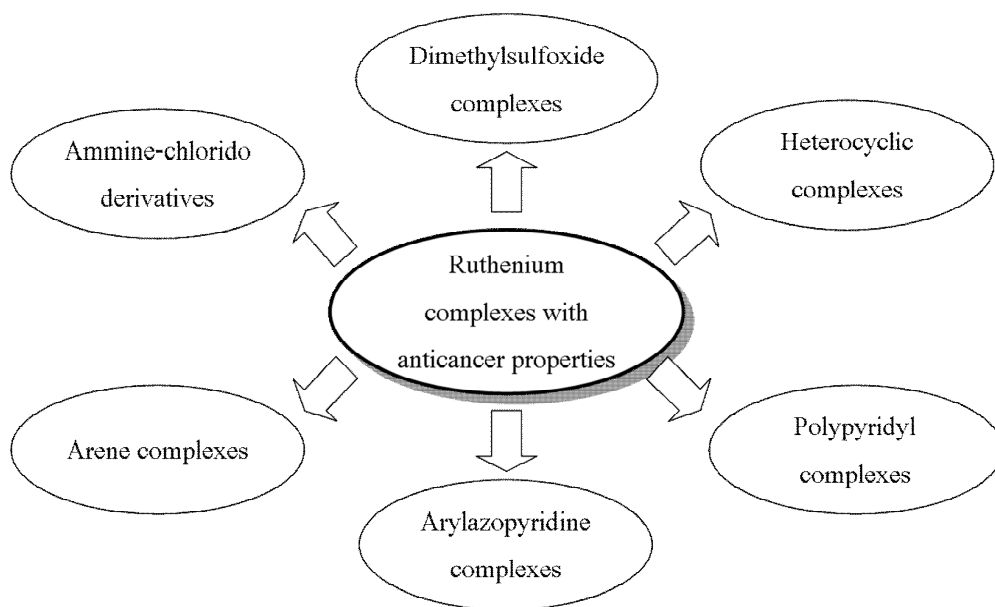
จากคุณสมบัติทางชีววิทยาและข้อได้เปรียบต่างๆ ของสารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มรูเทเนียมทำให้มีการพัฒนาสารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มนี้เพื่อใช้ในการแพทย์ เช่น *cis*-[Ru(NH₃)₄(Im)₂] ใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันโรค (immunosuppressant) (27, 28) [Ru(II)Cl₂(chloroquine)₂] ใช้เป็นสารต้านเชื้อจุลินทรีย์ (antimicrobials) ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคมะเร็ง (29, 30)

ตารางที่ 1. เปรียบเทียบข้อดีข้อเสียระหว่างสารประกอบเชิงซ้อนพลาตินัมกับรูเทเนียม

การเปรียบเทียบ	สารประกอบเชิงซ้อนพลาตินัม	สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียม
ข้อดี	1. ได้รับการพัฒนาเป็นตัวยาที่ใช้ในการบำบัดรักษาโรคมะเร็งแล้ว เช่น ซิสพลาติน คาร์โบพลาติน และออกซาลิพลาติน 2. มีประสิทธิภาพในการบำบัดรักษาโรคมะเร็งได้หลายชนิด เช่น มะเร็งลูกอัณฑะ มะเร็งรังไข่ มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มะเร็งปอด มะเร็งที่ส่วนศีรษะและลำคอ 3. สามารถใช้ซิสพลาตินชนิดเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นในการบำบัดรักษาโรคมะเร็ง 4. สามารถอยู่ในรูปที่ไวต่อปฏิกิริยาสูง เมื่อถูกไฮโดรไลส์	1. มีอัตราการแลกเปลี่ยนลิแกนด์ที่ดี 2. มีภาวะเลวของพิษเฉียบได้หลายค่า 3. สามารถเลียนแบบโลหะหนักเพื่อจับกับตัวรับทรานสเฟอร์รินที่ผิวเซลล์ของเซลล์มะเร็ง ทำให้มีความจำเพาะกับเซลล์มะเร็ง และมีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติต่ำ 4. ยับยั้งเซลล์มะเร็งได้หลายชนิดและสามารถทำลายเซลล์มะเร็งที่ดื้อต่อยาซิสพลาตินได้
ข้อเสีย	1. มีผลกระทบต่อไขกระดูก (การสร้างเม็ดเลือดขาวลดลง) 2. มีความเสี่ยงก่อให้เกิดความผิดปกติต่อทารกในครรภ์ 3. อาจเกิดภาวะไตบวมพร่อง 4. เป็นพิษต่อประสาทหู เช่น มีเสียงในหู หรือสูญเสียการได้ยินเสียงที่มีความถี่สูง 5. เป็นพิษต่อระบบประสาท 6. เนื้องอกทำให้เกิดภาวะกระดูกในเลือดสูง 7. ทำให้เกิดการคลื่นไส้อาเจียน 8. เซลล์มะเร็งบางชนิดเกิดการดื้อยา	1. ประสิทธิภาพในการทำลายเซลล์มะเร็งน้อยกว่าสารประกอบเชิงซ้อนพลาตินัม เช่น ซิสพลาติน 2. ผลข้างเคียงที่เกิดจากการทดลองสารประกอบเชิงซ้อน NAMI-A ในการทดลองทางคลินิกระยะที่ 1 เช่น โลหิตจาง ผลกระทบต่อระบบต่อมไร้ท่อ มีอาการปวดบวมอักเสบ มีอาการอ่อนเพลียรับประทานอาหารไม่ได้ เส้นผมร่วงคลื่นไส้ ท้องเสีย มีเสียงในหู เป็นต้น (33)

อนุพันธ์ของรูเทเนียม(III) ของไทโอเซมิคาร์บาโซน (thiosemicarbazone) ใช้เป็นยาปฏิชีวนะต่อ *Salmonella typhi* และ *Enterobacteria faecalis* สารประกอบรูเทเนียม(III) โพลีอะมิโนคาร์บอกซีเลต (polyaminocarboxylates) เช่น AMD6245 และ AMD1226 ใช้เป็นสารกำจัดไนตริกออกไซด์ (nitric oxide scavengers) (31) สารประกอบเชิงซ้อน $[(\text{NH}_3)_5\text{Ru(III)ORu(IV)(NH}_3)_4\text{Ru(III)(NH}_3)_5]^{+6}$ หรือ ruthenium red ใช้เป็นตัวยับยั้งการนำแคลเซียมไอออนเข้าสู่ไมโทคอนเดรียและใช้เป็นสารต่อต้านแคปไซซิน (capsaicin antagonist) (24, 32) เป็นต้น

นอกจากนี้สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมยังมีคุณสมบัติทางเคมีที่เหมาะสมที่จะนำไปประยุกต์ใช้ในการแพทย์ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น อย่างไรก็ตามเป้าหมายของการออกฤทธิ์ของสารต้านมะเร็งที่เป็นสารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มรูเทเนียมนั้นยังไม่เป็นที่ทราบที่แน่ชัด จากรายงานการวิจัยเมื่อเร็วๆ นี้ พบว่าสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมหลายชนิดสามารถยับยั้งการจำลองแบบดีเอ็นเอและการสังเคราะห์อาร์เอ็นเอ ซึ่งจะสอดคล้องและคล้ายคลึงกับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างดีเอ็นเอกับสารประกอบเชิงซ้อนพลาทินัม (16) ดังนั้นจึงมีการศึกษา พัฒนา และออกแบบสารประกอบ



รูปที่ 4 กลุ่มสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง

3. สารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มรูเทเนียมที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง (Ruthenium anticancer compounds)

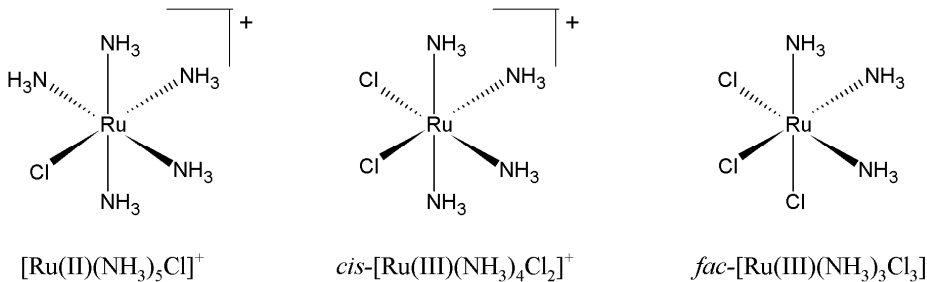
สารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มรูเทเนียมมีแนวโน้มที่จะเอาชนะปัญหาและอุปสรรคจากการใช้ยาต้านมะเร็งซิสพลาตินได้โดยอาศัยข้อได้เปรียบที่มีความเป็นพิษที่ต่ำยับยั้งเซลล์มะเร็งได้หลายชนิด และทำลายเซลล์มะเร็งที่ื้อยาสซิสพลาตินดังตารางที่ 1

เชิงซ้อนรูเทเนียมตัวใหม่ๆ เพื่อให้มีฤทธิ์ต้านมะเร็งโดยอาศัย 2 แนวทางหลักๆ ดังนี้

1. สังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนแบบลองผิดลองถูก (trial-and-error) โดยสังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนให้มีลักษณะคล้ายคลึงกับสารประกอบเชิงซ้อนที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง แล้วนำสารที่สังเคราะห์นั้นๆ ไปทดสอบฤทธิ์ต้านมะเร็งทั้งในหลอดทดลองและในสิ่งมีชีวิต

2. ศึกษาคุณสมบัติต่างๆ โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อให้ทราบถึงกลไกในการออกฤทธิ์ เช่น ศึกษาคุณสมบัติทางเคมี คุณสมบัติทางกายภาพ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา การนำสารเข้าสู่เซลล์ การแพร่กระจายของตัวยาและความเป็นพิษ ซึ่งแนวทางนี้จำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือจากนักวิทยาศาสตร์จากหลากหลายสาขาวิชาเพื่อให้ได้สารที่มีแนวโน้มในการรักษาโรคมะเร็งได้

การพัฒนาออกแบบสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมกลุ่มแรกนั้นเป็นการสังเคราะห์โดยเลียนแบบยาต้านมะเร็งในกลุ่มพลาตินัม และได้ดำเนินมาอย่างต่อเนื่อง กลุ่มของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งดังแสดงในรูปที่ 4



รูปที่ 5 โครงสร้างทางเคมีของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมที่มีเอมีนคลอริโดเป็นลิแกนด์

3.1 สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมกลุ่มอนุพันธ์ของเอมีน-คลอริโด (Ruthenium-amine-chlorido derivatives)

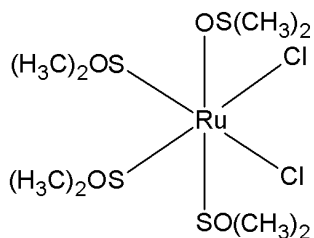
ในช่วงก่อนปีค.ศ. 1980 เริ่มมีการศึกษาวิจัยถึงคุณสมบัติในการเป็นสารต้านมะเร็งของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมตัวแรกโดยเลียนแบบโครงสร้างทางเคมีของซิสพลาติน สารประกอบเชิงซ้อนในกลุ่มนี้มีสูตรทั่วไปเป็น $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_{6-x}\text{Cl}_x]^{y+}$ และคาดหวังว่าจะเกิดอันตรกิริยากับดีเอ็นเอในลักษณะเดียวกับซิสพลาตินจากการทดลองโดยใช้ $[\text{Ru(II)(NH}_3)_5\text{Cl}]^+$, $\text{cis-[Ru(III)(NH}_3)_4\text{Cl}_2]^+$ และ $\text{fac-[Ru(III)(NH}_3)_3\text{Cl}_3]$ (รูปที่ 5) พบว่าสารประกอบเชิงซ้อนทั้งสามมีฤทธิ์ต้านมะเร็ง (34) โดยเฉพาะสารประกอบเชิงซ้อน $\text{fac-[Ru(III)(NH}_3)_3\text{Cl}_3]$ มีฤทธิ์ต้านมะเร็งในเซลล์เพาะเลี้ยง (cell lines) หลายชนิด (17, 34) อย่างไรก็ตามสารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มนี้ละลาย

น้ำได้ยากจึงไม่เหมาะสมที่จะนำมาพัฒนาเพื่อใช้ในทางคลินิก

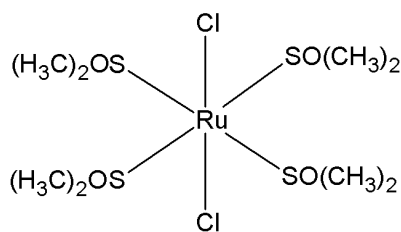
3.2 สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมไดเมทิลซัลโฟไซด์ (Ruthenium-dimethylsulfoxide; dms; complexes)

สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมกลุ่มนี้ได้พัฒนาจากสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมกลุ่มแรกโดยการแทนที่ลิแกนด์แอมมีนด้วยไดเมทิลซัลโฟไซด์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการละลายน้ำ (16) ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบเชิงซ้อน cis- และ $\text{trans-[Ru(II)Cl}_2(\text{dms})_4]$ (รูปที่ 6) จากการศึกษาพบว่าสารประกอบเชิงซ้อนทราน

ส์ไอโซเมอร์เป็นพิษต่อเซลล์เพาะเลี้ยงของหนู (P388 leukaemia cell lines) และเซลล์เพาะเลี้ยงของหนูที่ดื้อต่อซิสพลาติน P388/DDP (35) การศึกษาเกี่ยวกับลักษณะการจับกับดีเอ็นเอพบว่าสารประกอบเชิงซ้อนทั้งสองไอโซเมอร์จับกับดีเอ็นเอในลักษณะ bifunctional binding ที่อะตอมไนโตรเจนตำแหน่งที่ 7 ของเบสกวีนีนที่อยู่ติดกัน โดยที่ทรานส์ไอโซเมอร์มีประสิทธิภาพมากกว่า (36, 37) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการจับกับเบสที่อยู่บนสายดีเอ็นเอเดียวกัน นอกจากนี้ดีเอ็นเอแอดคัทที่เกิดจากทรานส์ไอโซเมอร์สามารถยับยั้งการสังเคราะห์อาร์เอ็นเอ ส่วนซิสไอโซเมอร์ไม่มีผลต่อการยับยั้งการสังเคราะห์อาร์เอ็นเอ จากการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์เนื่องจากแสง (photocytotoxicity) ในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งผิวหนังของหนู (S91) และของมนุษย์ (SK-MEL 188) พบว่า



cis-[Ru(II)Cl₂(dmsO)₄]



trans-[Ru(II)Cl₂(dmsO)₄]

รูปที่ 6 โครงสร้างทางเคมีของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมไดเมทิลซัลฟอกไซด์

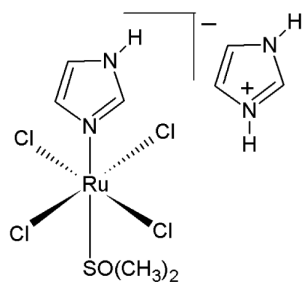
ทรานส์ไอโซเมอร์มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ได้ดีกว่าซิสไอโซเมอร์ทั้งในสภาวะที่มีแสงและไม่มีแสง อย่างไรก็ตามทั้งสองไอโซเมอร์มีฤทธิ์ยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งหลังจากการฉายแสงอัลตราไวโอเลตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (16, 38, 39)

3.3 สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมเฮเทอโรไซคลิก (Ruthenium-heterocyclic complexes)

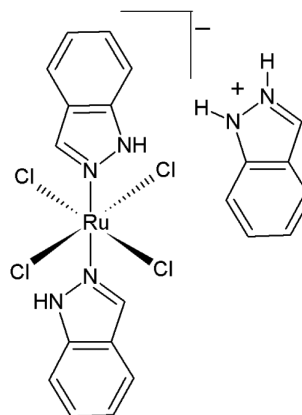
สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมกลุ่มนี้ได้แก่ [ImH][*trans*-Ru(dmsO)Cl₄(Im)] (เมื่อ Im คือ Imidazole) หรือ NAMI-A (รูปที่ 7) (21) ซึ่งเป็นการพัฒนามาจาก *trans*-[Ru(II)Cl₂(dmsO)₄] เพื่อให้มีฤทธิ์ทางชีวภาพเพิ่มขึ้น ปัจจุบันได้มีการพัฒนาถึงระดับขั้นการทดสอบทางคลินิกระยะที่ 1 (Phase I clinical trials) (40, 41) พบว่า NAMI-A เกิดไฮโดรไลซิสได้เร็วในสารละลายที่มี pH 7.4

อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส (42) และกลไกการทำงานของ NAMI-A ไม่เกี่ยวข้องกับการจับกับดีเอ็นเอในนิวเคลียสของเซลล์ (40, 43) นอกจากนี้พบว่า NAMI-A สามารถเกิดอันตรกิริยากับโปรตีนแอกติน (actin) หรือคอลลาเจน (collagen) ซึ่งสามารถลดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้ (44-47)

สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมที่ได้รับการพัฒนาควบคู่กับ NAMI-A คือ [InH][*trans*-RuCl₄(In)₂] (เมื่อ In คือ Indazole) หรือ KP1019 (รูปที่ 7) ซึ่งอยู่ในขั้นการทดลองทางคลินิกระยะที่ 1 เช่นกัน โดย KP1019 มีความคงตัวต่อการไฮโดรไลซิสและสามารถเข้าสู่เซลล์มะเร็งได้ดีกว่า NAMI-A (48-50) นอกจากนี้ KP1019 มีฤทธิ์ที่ดีต่อเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ดื้อต่อซิสพลาติน แต่ไม่มีฤทธิ์ด้านการแพร่กระจายของเซลล์อย่างมีนัยสำคัญ (51) ปัจจุบันสารประกอบเชิงซ้อนทั้งสองตัวนี้อยู่ใน



NAMI-A



KP1019

รูปที่ 7 โครงสร้างทางเคมีของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมเฮเทอโรไซคลิก

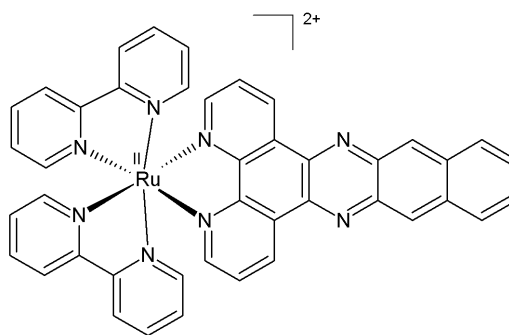
ระหว่างการศึกษาระดับขั้นการทดสอบทางคลินิกระยะที่ 2 (Phase II clinical trials) (33)

3.4 สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมโพลีไพริดีล (Ruthenium-polypyridyl complexes)

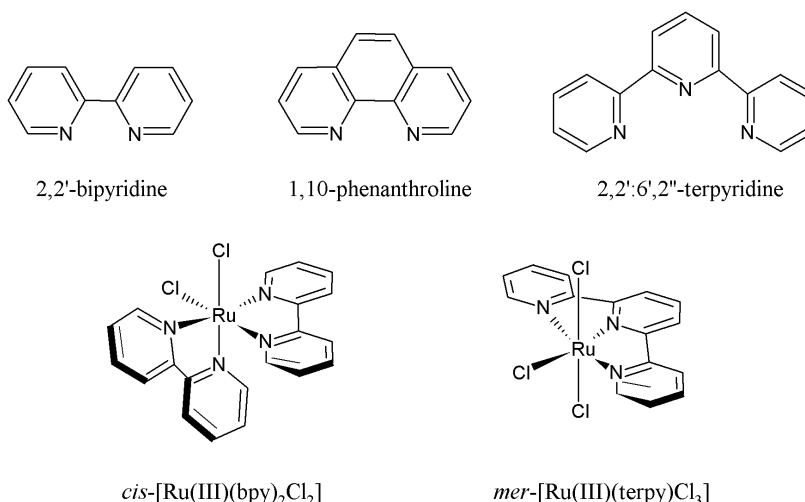
สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมในกลุ่มนี้มีโมเลกุลของโพลีไพริดีลเป็นลิแกนด์ เช่น 2,2'-bipyridine (bpy), 1,10-phenanthroline (phen) และ 2,2':6'2''-terpyridine (terpy) (รูปที่ 8) มีคุณสมบัติที่สามารถเรืองแสง (photoluminescence) และลิแกนด์โพลีไพริดีลสามารถสอดแทรกระหว่างสายของดีเอ็นเอ (intercalation) ตัวอย่างของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมกลุ่มนี้ เช่น *cis*-[Ru(bpy)₂Cl₂] และ *mer*-[Ru(terpy)Cl₃] ซึ่งสามารถจับกับดีเอ็นเอในหลอดทดลองและมีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง murine L1210 leukaemia และ human cervix carcinoma HeLa cells โดยพบว่า *mer*-[Ru(III)(perpy)Cl₃] มีฤทธิ์ต้านมะเร็งสูงกว่า *cis*-[Ru(bpy)₂Cl₂] (52) ทั้งนี้เนื่องจากลิแกนด์ของ *mer*-[Ru(III)(perpy)Cl₃] มีความยืดหยุ่นมากกว่าของ *cis*-[Ru(II)(bpy)₂Cl₂] ทำให้ลิแกนด์คลอไรด์ถูกแทนที่และสามารถเข้าจับกับดีเอ็นเอได้ง่ายกว่า (53) และจับกับดีเอ็นเอในลักษณะ inter-strand DNA cross-link (54) อย่างไรก็ตามสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมกลุ่มนี้จะละลายน้ำได้น้อยมาก ทำให้มีการพัฒนาและสังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนตัวใหม่ โดย

เปลี่ยนแปลงลิแกนด์เพื่อเพิ่มคุณสมบัติการละลายน้ำให้ดียิ่งขึ้น เช่น [Ru(bpy)₂L]²⁺ หรือ [Ru(phen)₂L]²⁺ (เมื่อ L คือ derivatised quinolines, 2,6-(2'-benzimidazolyl)-pyridine/chalcone, aryldiazo-β-diketonate, 4-substituted thiosemicarbazides, 4-substituted thiopicolinanilides, 2-phenylazoimidazole) โดยลิแกนด์เหล่านี้สามารถเกิดการสอดแทรกระหว่างสายของดีเอ็นเอได้มากขึ้น

แต่อย่างไรก็ตามสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมในกลุ่มนี้ยังไม่ประสบความสำเร็จที่จะนำไปสู่ขั้นทดสอบทางคลินิก (55-58)



รูปที่ 9 โครงสร้างทางเคมีของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียม(II) ที่มีอนุพันธ์ของโพลีไพริดีลเป็นลิแกนด์



รูปที่ 8 โครงสร้างทางเคมีของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมที่มีโพลีไพริดีลเป็นลิแกนด์

นอกจากนี้พบว่าสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียม (II) โพลีไพริดีน (รูปที่ 9) มีความเป็นพิษต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และมะเร็งเต้านมในหลอดทดลองเมื่อเปรียบเทียบกับซิสพลาติน คาดว่าการออกฤทธิ์อาศัยการสอดแทรกระหว่างสายของดีเอ็นเอเนื่องจากลิแกนด์มีส่วนประกอบของอะโรมาติกหลายวง (59, 60)

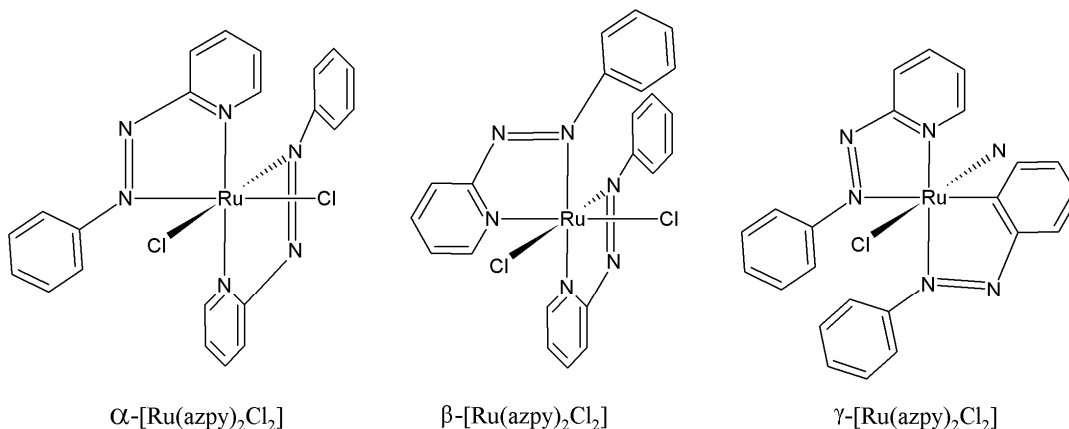
3.5 สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมเอริลอะโซไพริดีน (Ruthenium-arylazopyridine complexes)

สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมในกลุ่มเอริลอะโซไพริดีนนี้ได้รับการพัฒนาโดยการสังเคราะห์ 2-ฟีนิลเอโซไพริดีน (2-phenylazopyridine หรือ azpy) เป็นลิแกนด์ ซึ่ง 2-ฟีนิลเอโซไพริดีนเป็นลิแกนด์ที่สามารถเกิดพันธะได้ 2 พันธะกับโลหะอะตอมกลางของสารประกอบ (bidentate chelating ligand) โดยอาศัยอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวของวงแหวนไพริดีนและส่วนของอะตอมไนโตรเจนในหมู่อะโซ (azo, -N=N-C=N-) (61) อะตอมไนโตรเจนในวงแหวนไพริดีนมีคุณสมบัติในการเกิดพันธะโคออร์ดิเนทคล้ายกับอะตอมไนโตรเจนในโมเลกุลของ bpy คือมีความสามารถในการเป็นตัวให้ซิกมาอิเล็กตรอน (σ -donor) กับโลหะได้ไม่ดีแต่มีความสามารถในการเป็นตัวรับไพอิเล็กตรอน (π acceptor) ได้ในระดับปานกลาง ส่วนอะตอมไนโตรเจนของหมู่อะโซมีความสามารถในการเป็นตัวให้ซิกมาอิเล็กตรอนกับโลหะได้ไม่ดีแต่มีความสามารถในการเป็นตัวรับไพอิเล็กตรอนได้ดีกว่าอะตอมไนโตรเจนของ bpy (62, 63) สารประกอบ

เชิงซ้อน $[\text{Ru(II)(azpy)}_2\text{Cl}_2]$ ปกติมี 5 ไอโซเมอร์ โดยสามารถสังเคราะห์ได้ 3 ไอโซเมอร์ คือ α - $[\text{Ru(azpy)}_2\text{Cl}_2]$, β - $[\text{Ru(azpy)}_2\text{Cl}_2]$ และ γ - $[\text{Ru(azpy)}_2\text{Cl}_2]$ (รูปที่ 10) (53, 64) โดย α - และ γ - $[\text{Ru(azpy)}_2\text{Cl}_2]$ มีฤทธิ์ต้านมะเร็งทั้งในหลอดทดลองและในเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยงหลายชนิด เช่น A498 (renal carcinoma cell), EVSA-T (breast cancer), H226 (lung squamous carcinoma cell), MCF-7 (breast cancer), WIDR (colon adenocarcinoma) และ M19 (Chinese hamster ovary carcinoma cell) (52) เป็นต้น α - $[\text{Ru(azpy)}_2\text{Cl}_2]$ มีฤทธิ์ต้านมะเร็งได้ดีกว่า β - $[\text{Ru(azpy)}_2\text{Cl}_2]$ และ γ - $[\text{Ru(azpy)}_2\text{Cl}_2]$ ประมาณสิบเท่า (65) และความสามารถในการสอดแทรกระหว่างคู่เบสของดีเอ็นเอมีลำดับคือ γ - $[\text{Ru(azpy)}_2\text{Cl}_2] > \alpha$ - $[\text{Ru(azpy)}_2\text{Cl}_2] > \beta$ - $[\text{Ru(azpy)}_2\text{Cl}_2]$ (66)

3.6 สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมเอรีน (Ruthenium-arene complexes)

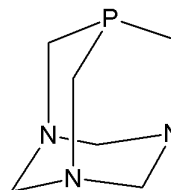
ในช่วงครึ่งหลังของศตวรรษที่ 20 เคมีออร์แกนเมทัลลิกมีวิวัฒนาการอย่างรวดเร็วและได้มีการศึกษาพัฒนาสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียม $[\eta^6\text{-areneRu(X)(Y)(Z)}]$ (X, Y และ Z เป็นลิแกนด์) เป็นสารต้านมะเร็งกันมากขึ้น (รูปที่ 11A) โดยส่วนของเอรีนมีลักษณะคล้ายที่นั่งของเก้าอี้เปียโน (piano stool) และลิแกนด์เป็นขาของเก้าอี้ ลิแกนด์ Y และ Z อาจจะเป็น bidentate chelating ligand (L) ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการออกฤทธิ์



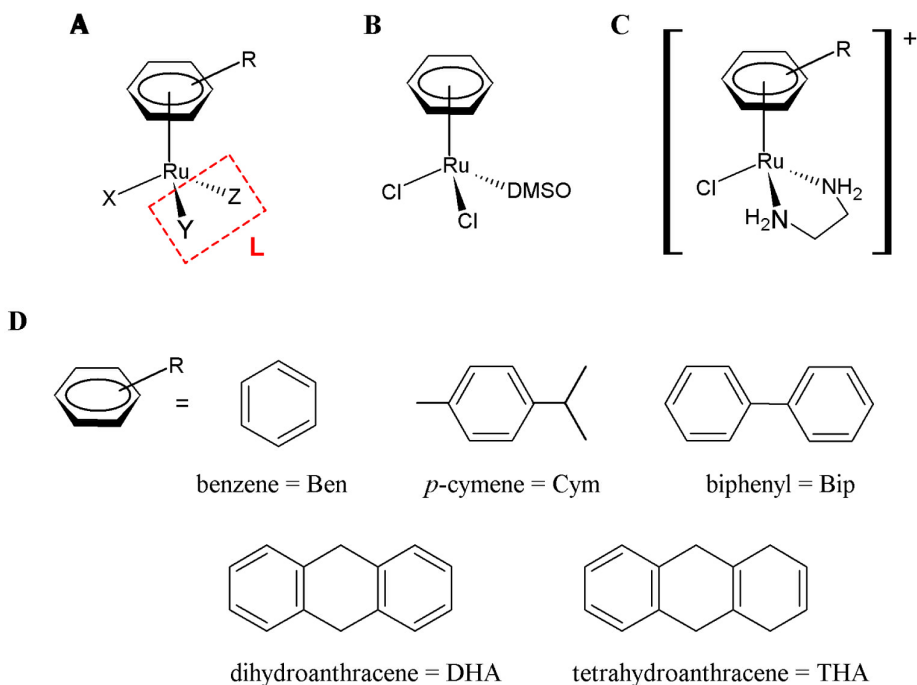
รูปที่ 10 โครงสร้างทางเคมีของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมที่มีเอริลอะโซไพริดีนเป็นลิแกนด์

ด้านมะเร็งและควบคุมความคงตัว จลนศาสตร์และการแลกเปลี่ยนลิแกนด์ของสารประกอบเชิงซ้อน นอกจากนี้ส่วนของเอรีนจะช่วยในการเข้าสู่เซลล์และเกิดอันตรกิริยากับเซลล์เป้าหมาย ส่วนของ leaving ligand (X) ปกติจะเป็นคลอไรด์ (67) สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมที่สำคัญในกลุ่มนี้ เช่น $(\eta^6\text{-benzene})\text{Ru}(\text{dmsO})\text{Cl}_2$ (รูปที่ 11B) ซึ่งเป็นสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมตัวแรกในกลุ่มนี้ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์โทโปไอโซเมอเรส II (topoisomerase II) (68) Morris และคณะได้ศึกษาฤทธิ์ต้านมะเร็งในหลอดทดลองและในเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยงของ $[\eta^6(6\text{-arene})\text{Ru}(\text{II})(\text{en})\text{Cl}]^+$ (รูปที่ 11C) (en = ethylenediamine, arene = benzene, p-cymene, biphenyl, dihydroanthracene และ

tetrahydroanthracene) (รูปที่ 11D) พบว่า $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-arene})(\text{en})]^+$ มีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งในหลอดทดลองและเป็นพิษต่อ A2780 human ovarian cancer cells (69) ซึ่งการออกฤทธิ์จะเพิ่มขึ้นตามขนาดของเอรีน (benzene < p-cymene < biphenyl < dihydroanthracene < tetrahydroanthracene) และเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง



รูปที่ 12 โครงสร้างทางเคมีของ PTA



รูปที่ 11 โครงสร้างทางเคมีของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมเอรีน (Ruthenium(II)-arene complexes)

A) แบบ piano stool (X, Y และ Z เป็นลิแกนด์)

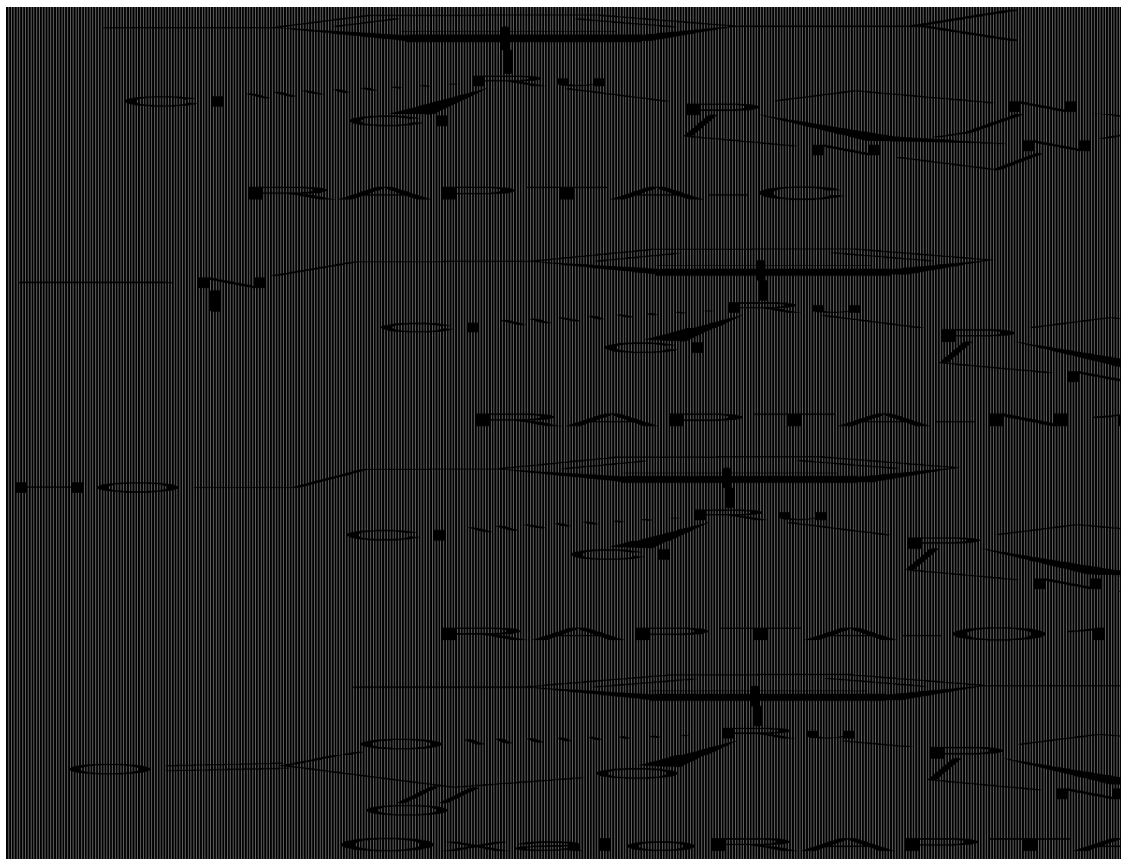
B) $[(\eta^6\text{-benzene})\text{Ru}(\text{Cl}_2)]$

C) $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{II})(\text{en})\text{Cl}]^+$ และ

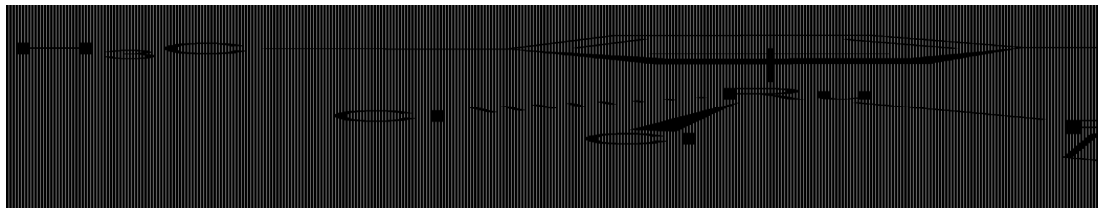
D) อนุพันธ์กลุ่มเอรีน

ที่ต่อซีสฟลาติน (70) กลไกการออกฤทธิ์ของสารประกอบเชิงซ้อนดังกล่าวแตกต่างจากของซีสฟลาติน โดยเมื่อสารประกอบเชิงซ้อนสูญเสียลิแกนด์คลอไรด์ โมเลกุลของน้ำจะเข้าไปแทนที่ ทำให้ได้สารประกอบเชิงซ้อนที่ไวต่อการเกิดปฏิกิริยา ส่งผลให้โมเลกุลของสารประกอบเชิงซ้อนนี้สามารถจับกับดีเอ็นเอตรงตำแหน่งของเบสกวีนีนได้ดี (67) และสามารถเกิดอันตรกิริยาแบบไฮโดรฟอบิกระหว่างเอรีนกับดีเอ็นเอได้ในลักษณะของการสอดแทรกระหว่างเบสของดีเอ็นเอ ในขณะที่สารประกอบเชิงซ้อนที่เอรีนเป็น *p*-cymene หรือ benzene ไม่สามารถเกิดอันตรกิริยาในลักษณะดังกล่าวได้ แต่สามารถทำให้โครงรูปของดีเอ็นเอบิดเบือน (71) ต่อมา มีการพัฒนาสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมกลุ่มใหม่ ที่เรียกว่า “RAPTA” ซึ่งประกอบด้วยโลหะรูเทเนียม-เอรีนที่มี PTA (1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane) เป็นลิแกนด์ (รูปที่ 12) (72)

PTA เป็นออร์แกนอโฟสไฟน์ (organophosphines) ชนิดหนึ่งหรือเรียกว่า “water-soluble cage-adamantane phosphine” ซึ่งเป็นลิแกนด์ที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ คุณสมบัติทางเคมีที่สำคัญ เช่น มีความเสถียร สลายตัวที่อุณหภูมิสูงกว่า 260 องศาเซลเซียส ละลายได้ดีในน้ำ เมทานอล เอทานอล ไดเมทิลซัลโฟไซด์ อะซิโตน คลอโรฟอร์ม ไดคลอโรมีเทน เป็นต้น แต่ไม่ละลายในตัวทำละลายไฮโดรคาร์บอน มีความคงตัวเมื่อสัมผัสกับออกซิเจน (73, 74) พันธะที่แข็งแรงระหว่างโลหะรูเทเนียมกับฟอสฟอรัสทำให้สารประกอบเชิงซ้อนนี้มีความคงตัวสูงแม้จะอยู่ในสถานะที่ไม่เหมาะสมก็ตาม จากคุณสมบัติของ PTA ที่ช่วยให้สารประกอบเชิงซ้อนละลายน้ำได้สูง และคุณสมบัติของโลหะรูเทเนียมที่เหมาะสมสำหรับการนำมาใช้ในทางการแพทย์ดังที่กล่าวมาข้างต้น ทำให้มีการศึกษาและพัฒนาสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมกลุ่มนี้เพื่อเป็นสารต้านมะเร็งมากขึ้น (รูปที่ 13) (75)



รูปที่ 13 โครงสร้างทางเคมีของสารประกอบเชิงซ้อนกลุ่ม RAPTA



รูปที่ 14 ปฏิกริยาทางเคมีของ $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cymene})(\text{PTA})]$ (73)

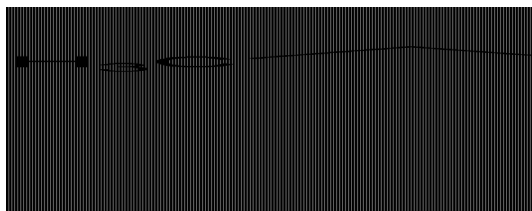
สารประกอบเชิงซ้อนในกลุ่มนี้ตัวแรกคือ $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cymene})(\text{PTA})]$ หรือ RAPTA-C เมื่อ RAPTA-C เกิดอันตรกิริยากับดีเอ็นเอทำให้ดีเอ็นเอเสียสภาพโดยขึ้นกับ pH ของเซลล์ (24) โดยที่ pH ที่เป็นกลาง RAPTA-C สามารถแพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์และเคลื่อนที่ภายในเซลล์ได้อย่างอิสระ ในเนื้อเยื่อที่ผิดปกติหรือเป็นโรค pH จะมีค่าลดลง ส่งผลทำให้ PTA สามารถรับโปรตอนได้ (protonation) ซึ่งอยู่ในรูปที่ไวต่อการเข้าทำปฏิกิริยา (รูปที่ 14) และทำให้โครงรูปของดีเอ็นเอเปลี่ยนแปลงไป ดังนั้นในเซลล์มะเร็งซึ่งมีสถานะเป็นกรดเนื่องจากมีเมแทบอลิซึมดีเอ็นเอจะถูกทำลายในขณะที่เซลล์ปกติไม่ได้รับผลกระทบใดๆ (75)

นอกจากนี้มีการศึกษาเปรียบเทียบลักษณะการเกิดอันตรกิริยาของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียม RAPTA-C และ carboRAPTA-C (รูปที่ 13) กับยีน BRCA1 (BRCA1, human breast cancer susceptibility gene 1) พบว่าการแทนที่ของลิแกนด์คลอไรด์ 2 ตำแหน่งในโมเลกุลของ RAPTA-C ด้วยลิแกนด์ cyclobutane-1,1-dicarboxylate ซึ่งมีความคงตัวมากกว่าคลอไรด์ส่งผลให้อัตราการเกิดปฏิกิริยากับดีเอ็นเอลดลง ซึ่งจะมีลักษณะที่คล้ายคลึงกับยาด้านมะเร็งซิสพลาตินและคาร์โบพลาติน (76) สันนิษฐานว่ากระบวนการไฮโดรไลซิสของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมเหล่านี้จะเกิดขึ้นก่อนการเกิดอันตรกิริยากับดีเอ็นเอ นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการเกิดอันตรกิริยากับดีเอ็นเอของ RAPTA-C คล้ายกับของยาด้านมะเร็งคาร์โบพลาติน แสดงให้เห็นว่าสารประกอบเชิงซ้อนกลุ่ม RAPTA นี้จะนำไปใช้ประโยชน์ในการบำบัดรักษาเซลล์มะเร็งที่ดื้อต่อยาด้านมะเร็งกลุ่มพลาตินัมได้ (77) เมื่อเร็วๆ นี้พบว่า $[\text{Ru}(\eta^6\text{-toluene})\text{Cl}_2(\text{PTA})]$ หรือ RAPTA-T (รูปที่ 13) มีประสิทธิภาพคล้ายกับ

NAMI-A ทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง มีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งและมีความเป็นพิษต่ำ (78) มีการศึกษาวิจัยมากมายที่เกี่ยวข้องกับกลไกทางชีววิทยาของ RAPTA-T ที่มีความจำเพาะต่อการลดปริมาณและมวลของเซลล์มะเร็งในระยะแพร่กระจายได้ (metastatic tumors) โดยพบว่า RAPTA-T สามารถยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งออกจากเซลล์มะเร็งปฐมภูมิ ยับยั้งการเคลื่อนที่และการยึดเกาะใหม่ของเซลล์ (75, 79)

ต่อมาได้มีการพัฒนาและสังเคราะห์อนุพันธ์ของ RAPTA-C ที่มีกรดเอทาไครนิก (ethacrynic acid) เป็นลิแกนด์ เช่น $[(\text{ethacrynic-}\eta^6\text{-benzylamide})\text{RuCl}_2\text{pta}]$ หรือ RAPTA-EA1 (รูปที่ 15) (80) โดยอาศัยคุณสมบัติของกรดเอทาไครนิกที่เป็น loop diuretic ซึ่งรู้จักกันดีในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในคนไข้ที่ใดทำงานผิดปกติ (81, 82) กรดเอทาไครนิกสามารถยับยั้งเอ็นไซม์ Glutathione-S-Transferases (GST) (83, 84) ซึ่ง GST เป็นเอ็นไซม์ในไซโตพลาสซึมที่มีความสำคัญในการจับสิ่งแปลกปลอมออกจากเซลล์ของสิ่งมีชีวิต (85, 86) เช่น สารก่อมะเร็ง ยาด้านมะเร็ง เมแทบอลิต์ เป็นต้น ในทางคลินิกได้มีการนำกรดเอทาไครนิกมาใช้ร่วมกับยาด้านมะเร็งหลายชนิด เช่น คลอแรมบูซิล (chlorambucil) และไทโอทีปาล (thiotepal) (87) เพื่อรักษาโรคมะเร็งที่มีข้อจำกัดจากการดูดซึมกรดเอทาไครนิก และจากความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีกับการออกฤทธิ์ของกรดเอทาไครนิกพบว่าฤทธิ์การยับยั้งจะเพิ่มขึ้นซึ่งขึ้นอยู่กับตำแหน่งของหมู่คาร์บอนิลและคลอไรด์บนวงแหวนอะโรมาติก และพบว่า RAPTA-EA1 สามารถยับยั้งการทำงานของ GST ของเซลล์มะเร็งหลายชนิด เช่น A549 (lung cancer), HT29 (colon cancer), MCF7 (breast cancer), A2780 (ovarian cancer) และ A2780cisR

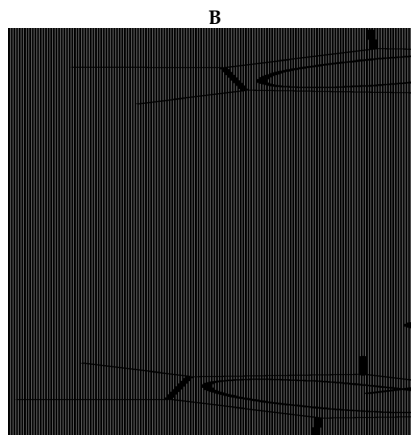
(88) นอกจากนี้ RAPTA-EA1 และ RAPTA-C มีฤทธิ์ในการเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งตายแบบ apoptosis ซึ่งถูกควบคุมโดยโปรตีน Bcl-2 และเอนไซม์ caspases ในไมโทคอนเดรีย ส่งผลทำให้เป็นพิษต่อเซลล์ปกติน้อยกว่ายาซิสพลาติน (89, 90)



รูปที่ 15 โครงสร้างทางเคมีของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทนียม

4. แนวโน้มการพัฒนาสารประกอบเชิงซ้อนรูเทนียม

การพัฒนาต้านมะเร็งประเภทสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะส่วนใหญ่มีกลไกแบบยาด้านมะเร็งซิสพลาตินซึ่งมีเป้าหมายเป็นดีเอ็นเอ ทำให้ดีเอ็นเอเกิดความเสียหายและกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์ แต่เนื่องจากยาซิสพลาตินมีผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์และส่งผลกระทบต่อเซลล์ปกติเพื่อลดผลข้างเคียงดังกล่าวได้มีการออกแบบระบบนำส่งยาแบบมุ่งเป้าที่สามารถนำส่งยาด้านมะเร็งไปยังเซลล์มะเร็งได้อย่างจำเพาะเจาะจงและน่าจะเป็นอีกทางเลือกที่ดีกว่า เช่น พบว่าสารประกอบเชิงซ้อนรูเทนียมเอรีนสามารถยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ได้หลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง เช่น ไทโอรีดอกซินรีดักเทส (thioredoxin reductase) และแคทเพปซินบี (cathepsin B) เป็นต้น โดยการจับกับกรดอะมิโนซิสเทอีน (cysteine) หรือซีลีโน



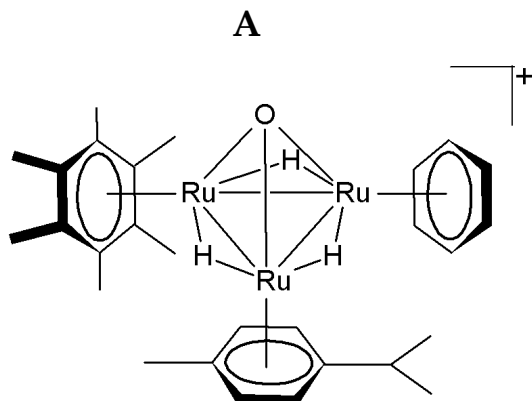
รูปที่ 16 โครงสร้างทางเคมีของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทนียม

A) สารประกอบเชิงซ้อนไตรนิวเคลียร์รูเทนียมเอรีน

B) สารประกอบเชิงซ้อนเตตระนิวเคลียร์รูเทนียม(II)-เอรีน-พอร์ไฟริน

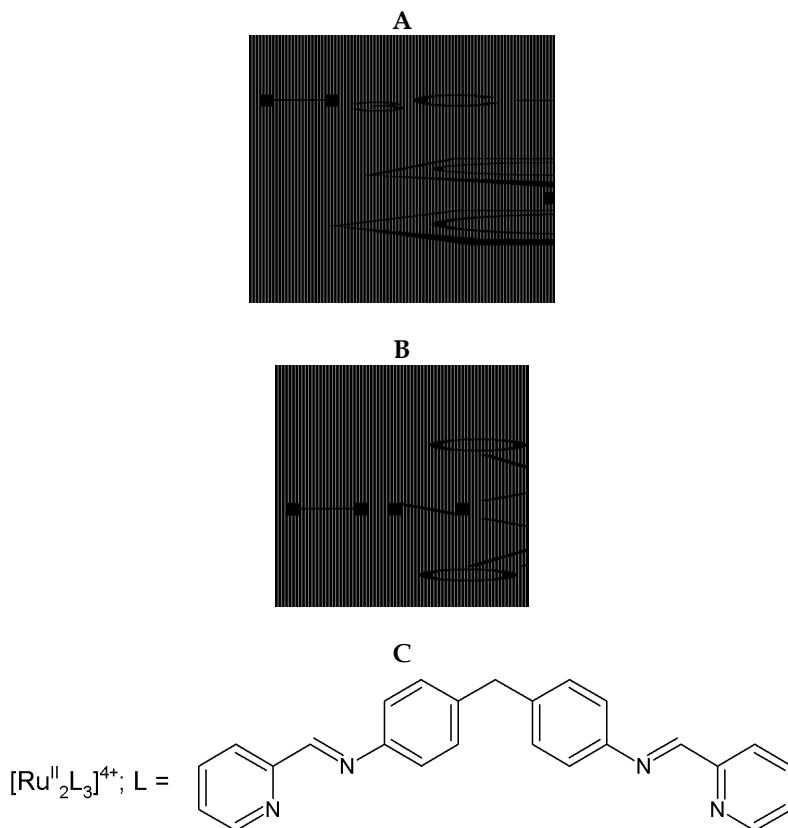
ซิสเทอีน (selenocysteine) ของเอ็นไซม์ (88, 91) มีการศึกษาความเป็นพิษของสารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มไตรนิวเคลียร์รูเทนียมเอรีน (trinuclear Ru-arene clusters) (รูปที่ 16) พบว่าสารประกอบกลุ่มนี้เป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งรังไข่ และมีความเป็นพิษสูงกว่าสารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มเตตระนิวเคลียร์รูเทนียม (tetranuclear Ru cluster) (92) นอกจากนี้ได้มีรายงานเกี่ยวกับสารประกอบเชิงซ้อนรูเทนียม(III/II) ที่สามารถจับกับแอนติบอดีหรือตัวนำส่งยาที่อาศัย lipid-based nanovectors เพื่อนำส่งไปยังเซลล์มะเร็งเป้าหมาย (88, 93) โดยติดฉลากสารประกอบเชิงซ้อนรูเทนียมเอรีนด้วยสารรังสี (^{106}Ru -radiolabeled arene complex) ซึ่งสามารถนำสารประกอบเชิงซ้อนชนิดนี้มาใช้อย่างแพร่หลายในทางคลินิกสำหรับการบำบัดรักษาโรคมะเร็งเต้านมด้วยรังสี (94, 95)

นอกจากนี้สารประกอบเชิงซ้อนรูเทนียม(II) โฟสไฟริลมีคุณสมบัติไวต่อแสง (photosensitivity) และเหมาะสำหรับการบำบัดรักษาโรคมะเร็งด้วยแสง (photodynamic therapy, PDT) (96) เช่น สารประกอบเชิงซ้อนเตตระนิวเคลียร์รูเทนียม(II)-เอรีน-พอร์ไฟริน [tetranuclear Ru(II)-arene-porphyrin complex] (รูปที่ 16) ซึ่งสามารถใช้ในการบำบัดรักษาโรคมะเร็งด้วยแสงได้ (97) นอกจากนี้มีการพัฒนาสารประกอบเชิงซ้อนในกลุ่มรูเทนียมออร์แกโนเมทัลลิกตัวอื่นๆ โดยมี



ลักษณะโครงสร้างคล้ายกับยาต้านมะเร็งทามอกซิเฟน (tamoxifen) และสเตาโรสปอรีน (staurosporine) (รูปที่ 17) เช่น Fe-tamoxifen (ferrocifen) สามารถออกฤทธิ์โดยจับกับโปรตีนจำเพาะเช่น ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen receptor) ในลักษณะ non-covalent (98) ส่วนสเตาโรสปอรีนออกฤทธิ์โดยจับกับเอนไซม์ cyclin-dependent kinases (99) อย่างไรก็ตาม Fe-tamoxifen เป็นพืชต่อเซลล์มะเร็งเต้านมที่มีและไม่มีตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ในขณะที่รูเทเนียม (ruthenocene) มีฤทธิ์ด้านการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งที่มีตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเท่านั้น (100) นอกจากนี้ได้มีการนำเทคนิคทางด้าน supramolecular chemistry มาประยุกต์ใช้สำหรับออกแบบโครงสร้างสามมิติของสาร เช่น สารประกอบเชิงซ้อนทริ

เปิลเฮลิเคทรูเทเนียม(II) (triple-helicate Ru(II) complex) (รูปที่ 17C) (101) โดยที่ลักษณะโครงสร้างและขนาดของสารประกอบชนิดนี้คล้ายกับโปรตีนที่มี zinc finger และเป็นพืชสูงต่อเซลล์มะเร็งหลายชนิด และมีพืชที่สูงกว่าสารประกอบเชิงซ้อนไดนิวเคลียร์รูเทเนียม(II) (102) สันนิษฐานว่ามีสาเหตุจากการจับกับดีเอ็นเอในลักษณะแบบ non-covalent (21) ซึ่งการใช้โลหะโดยทั่วไป (รวมทั้งรูเทเนียม) เป็นโครงหลัก (scaffolds) สำหรับการออกแบบโครงสร้างสามมิติเพื่อให้เกิดอันตรกิริยาแบบ non-covalent กับสารชีวโมเลกุลเป้าหมายที่จำเพาะนั้นเหมาะสมสำหรับที่จะนำมาพัฒนาเป็นยาเคมีบำบัดต่อไปในอนาคต



รูปที่ 17 โครงสร้างทางเคมีของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมที่มีการศึกษาเพื่อพัฒนาเป็นสารต้านมะเร็ง

A) สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมออร์แกโนเมทัลลิกร่วมกับยาทามอกซิเฟน

B) สารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมออร์แกโนเมทัลลิกร่วมกับสเตาโรสปอรีน

C) สารประกอบเชิงซ้อนทริเปิลเฮลิเคทรูเทเนียม

5. สรุป

สารประกอบเคมีอินทรีย์สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการแพทย์ได้อย่างกว้างขวาง ทั้งนี้เนื่องจากคุณสมบัติพิเศษของโลหะที่เหมาะสมสำหรับการออกแบบเป็นตัวยาใหม่และเลียนแบบยาต้านมะเร็งในกลุ่มพลาตินัม อย่างไรก็ตามจากความเป็นพิษและผลข้างเคียงของยาซิสพลาตินทำให้นักวิทยาศาสตร์ได้พยายามศึกษาค้นคว้าวิจัยและพัฒนาสารต้านมะเร็งตัวใหม่ๆ แทนยาในกลุ่มโลหะพลาตินัมเดิม โดยเฉพาะสารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มโลหะรูเทเนียมได้รับความสนใจอย่างมากและมีการสังเคราะห์และพัฒนาอย่างต่อเนื่อง และมีหลายตัวที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งและอยู่ระหว่างการทดสอบทางคลินิกในระยะที่ 1 และ 2

กลุ่มของสารประกอบเชิงซ้อนรูเทเนียมที่ได้กล่าวมาข้างต้นเป็นเพียงส่วนหนึ่งที่อยู่ในขั้นตอนของการวิจัยและพัฒนาเพื่อเป็นยาในการรักษาโรคมะเร็ง อย่างไรก็ตามนักวิทยาศาสตร์ได้พยายามสังเคราะห์และศึกษาสารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มรูเทเนียมตัวใหม่อยู่ตลอดเวลาโดยเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีโดยเฉพาะในส่วนของลิแกนด์เพื่อให้เกิดอันตรกิริยากับโมเลกุลเป้าหมายรวมทั้งการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ระดับโมเลกุลของสารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มรูเทเนียมเพื่อเพิ่มความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งให้มากขึ้นและลดความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติ

6. เอกสารอ้างอิง

- (1) Roat-Malone RM. Metals in medicine. In: Roat-Malone RM. editor. Bioinorganic Chemistry. A Short Course: John Wiley & Sons; 2002. p. 269.
- (2) Keppler BK. Metal complexes in cancer chemotherapy. General remarks. In: Keppler BK. editor. Metal complexes in cancer chemotherapy. New York: VCH; 1993. p. 1-8.
- (3) Heim ME. Platinum and non-platinum complexes in clinical trials. Current status and new developments, In: Keppler BK. editor. Metal complexes in cancer chemotherapy. New York: VCH; 1993. p. 11-24.
- (4) Weiss RB, Christian MC. New cisplatin analogues in development: A review. *Drugs*. 1993; 46(3): 360-77.
- (5) Wong E, Giandomenico CM. Current status of platinum-based antitumor drugs. *Chem Rev*. 1999; 99(9): 2451-66.
- (6) Giaccone G. Clinical perspectives on platinum resistance. *Drugs*. 2000; 59: 9-17.
- (7) Ho YP, Au-Yeung CFS, To KKW. Platinum-based anticancer agents: Innovative design strategies and biological perspectives. *Med Res Rev*. 2003; 23(5): 633-55.
- (8) Chifotides HT, Dunbar KR. Interactions of metal-metal-bonded antitumor active complexes with DNA fragments and DNA. *Accounts Chem Res*. 2005; 38(2): 146-56.
- (9) Jamieson ER, Lippard SJ. Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts. *Chem Rev*. 1999; 99(9): 2467-98.
- (10) Fichtinger-Schepman AMJ, Van der Veer JL, Den Hartog JHJ, Lohman PHM, Reedijk J. Adducts of the antitumor drug *cis*-diamminedichloroplatinum(II) with DNA: formation, identification, and quantitation. *Biochemistry*. 2002; 24(3): 707-13.
- (11) Eastman A. The formation, isolation and characterization of DNA adducts produced by anticancer platinum complexes. *Pharmacol Therapeut*. 1987; 34(2): 155-66.
- (12) Pizarro AM, Sadler PJ. Unusual DNA binding modes for metal anticancer complexes. *Biochimie*. 2009; 91(10): 1198-211.
- (13) Lee KB, Wang D, Lippard SJ, Sharp PA. Transcription-coupled and DNA damage-dependent ubiquitination of RNA polymerase II *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99(7): 4239-44.

- (14) Wernyi RP, Morin PJ. Molecular mechanisms of platinum resistance: still searching for the Achilles' heel. *Drug Resist Update*. 2004; 7(4-5): 227-32.
- (15) Holler E. 1993. Mechanism of action of tumor-inhibiting metal complexes. In: Keppler BK, editor. *Metal complexes in cancer chemotherapy*. New York: VCH; 1993. p. 39-71.
- (16) Fiorentino MV, Ghiotto C. In: Nicolini M, editor. *Platinum and other metal coordination compounds in cancer chemotherapy*. Boston: Martinus Nijhoff Publ; 1988. p. 415-35.
- (17) Brabec V, Novakova O. DNA binding mode of ruthenium complexes and relationship to tumor cell toxicity. *Drug Resist Update*. 2006; 9(3): 111-22.
- (18) Clarke MJ, Zhu F, Frasca DR. Non-platinum chemotherapeutic metallopharmaceuticals. *Chem Rev*. 1999; 99(9): 2511-33.
- (19) Brabec V. DNA modifications by antitumor platinum and ruthenium compounds: their recognition and repair. *Prog Nucleic Acid Re*. 2002; 71: 1-68.
- (20) Alessio E, Mestroni G, Bergamo A, Sava G. Ruthenium anticancer drugs. In: Sigel A, Sigel H, editors. *Metal Ions in Biological Systems. Metal complexes in tumor diagnosis and as anticancer agent*. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 323-51.
- (21) Baranoff E, Collin JP, Flamigni L, Sauvage JP. From ruthenium(II) to iridium(III): 15 years of triads based on bis-terpyridine complexes. *Chem Soc Rev*. 2004; 33(3): 147-55.
- (22) Levina A, Mitra A, Lay PA. Recent developments in ruthenium anticancer drugs. *Metallomics*. 2009; 1(6): 458-70.
- (23) Pitchkov V N. The discovery of ruthenium. *Platinum Metals Rev*. 1996; 40(4): 181-8.
- (24) Allardyce CS, Dyson PJ. Ruthenium in medicine: current clinical uses and future prospects. *Platinum Metals Rev*. 2001; 45: 62-9.
- (25) Ryschich E, Huszty G, Knaebel HP, Hartel M, Buchler MW, Schmidt J. Transferrin receptor is a marker of malignant phenotype in human pancreatic cancer and in neuroendocrine carcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer*. 2004; 40: 1418-22.
- (26) Clarke MJ. Ruthenium complexes: potential roles in anticancer pharmaceuticals. In: Keppler BK, editor. *Metal complexes in cancer chemotherapy*. New York: VCH; 1993. p.
- (27) Dwyer DS, Gordon K, Jones B. Ruthenium red potently inhibits immune responses both *in vitro* and *in vivo*. *Int J Immunopharm*. 1995; 7(11): 931-40.
- (28) Clarke MJ, Bailey VM, Doan PE, Hiller CD, LaChance-Galang KJ, Daghljan H, et al. ¹H NMR, EPR, UV-Vis, and electrochemical studies of imidazole complexes of Ru(III). Crystal structures of *cis*-[(Im)₂(NH₃)₄Ru(III)]Br₃ and [(1MeIm)₆Ru(II)]Cl₂·2H₂O. *Inorg Chem*. 1996; 35(17): 4896-903.
- (29) Sanchez-Delgado RA, Navarro M, Perez H, Urbina JA. Toward a novel metal-based chemotherapy against tropical diseases. 2. Synthesis and antimalarial activity *in vitro* and *in vivo* of new ruthenium- and rhodium-chloroquine complexes. *J Med Chem*. 1996; 39(5): 1095-9.

- (30) Allardyce CS, Dyson PJ, Ellis DJ, Salter PA, Scopelliti R. Synthesis and characterisation of some water soluble ruthenium(II)-arene complexes and an investigation of their anti-biotic and antiviral properties. *J Organomet Chem.* 2003; 668(1-2): 35-42.
- (31) Hayton TW, Legzdins P, Sharp WB. Coordination and organometallic chemistry of metal-NO complexes. *Chem Rev.* 2002; 102(4): 935-92.
- (32) Amann R, Maggi CA. Ruthenium red as a capsaicin antagonist. *Life Sciences.* 1991; 49(12): 849-856.
- (33) Antonarakis ES, Emadi A. Ruthenium-based chemotherapeutics: are they ready for prime time? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010; 66(1): 1-9.
- (34) Durig JR, Danneman J, Behnke WD, Mercer EE. The induction of filamentous growth in *Escherichia coli* by ruthenium and palladium complexes. *Chem-Biol Interact.* 1976; 13(3-4): 287-94.
- (35) Coluccia M, Sava G, Loseto F, Nassi A, Boccarelli A, Giordano D, et al. Anti-leukaemic action of $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$ isomers and prevention of brain involvement on P388 leukaemia and on subline. *Eur J Cancer.* 1993; 29(13): 1873-9.
- (36) Alessio E, Mestroni G, Nardin G, Attia WM, Calligaris M, Sava G, et al. Cis- and trans-dihalotetrakis(dimethyl sulfoxide) ruthenium(II) complexes ($\text{RuX}_2(\text{DMSO})_4$; X = Cl, Br): Synthesis, structure, and antitumor activity. *Inorg Chem.* 1988; 27: 4099-106.
- (37) Novakova O, Hofr C, Brabec V. Modification of natural, double-helical DNA by antitumor *cis*- and *trans*- $[\text{Cl}_2(\text{Me}_2\text{SO})_4\text{Ru}]$ in cell-free media. *Biochem Pharmacol.* 2000; 60(12): 1761-71.
- (38) Brindell M, Kulis E, Elmroth SKC, Urbanska K, Stochel G. Light-induced anticancer activity of $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ complexes. *J Med Chem.* 2005; 48(23): 7298-304.
- (39) Brabec V, Novakova O. DNA binding mode of ruthenium complexes and relationship to tumor cell toxicity. *Drug Resist Update.* 2006; 9(3): 111-22.
- (40) Bergamo A, Sava G. Ruthenium complexes can target determinants of tumour malignancy. *Dalton Trans.* 2007; (13): 1267-72.
- (41) Bratsos I, Jedner S, Gianferrara T, Alessio E. Ruthenium anticancer compounds: Challenges and expectations. *CHIMIA.* 2007; 61: 692-7.
- (42) Bacac M, Hotze ACG, Van Der Schilden K, Haasnoot JG, Pacor S, Alessio E, et al. The hydrolysis of the anti-cancer ruthenium complex NAMI-A affects its DNA binding and antimetastatic activity: An NMR evaluation. *J Inorg Biochem.* 2004; 98(2): 402-12.
- (43) Bratsos I, Bergamo A, Sava G, Gianferrara T, Zangrando E, Alessio E. Influence of the anionic ligands on the anticancer activity of Ru(II)-dmsO complexes: Kinetics of aquation and in vitro cytotoxicity of new dicarboxylate compounds in comparison with their chloride precursors. *J Inorg Biochem.* 2008; 102(4): 606-17.
- (44) Casarsa C, Mischis MT, Sava G. TGFC1 regulation and collagen-release-independent connective tissue re-modelling by the ruthenium complex NAMI-A in solid tumours. *J Inorg Biochem.* 2004; 98(10): 1648-54.

- (45) Gava B, Zorzet S, Spessotto P, Cocchietto M, Sava G. Inhibition of B16 melanoma metastases with the ruthenium complex imidazolium *trans*-imidazoledimethylsulfoxide-tetrachlororuthenate and down-regulation of tumor cell invasion. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006; 317(1): 284-91.
- (46) Sava G, Zorzet S, Turrin C, Vita F, Soranzo M, Zabucchi G, et al. Dual action of NAMI-A in inhibition of solid tumor metastasis. *Clin Cancer Res.* 2003; 9(5): 1898-905.
- (47) Sava G, Frausin F, Cocchietto M, Vita F, Podda E, Spessotto P, et al. Actin-dependent tumour cell adhesion after short-term exposure to the antimetastasis ruthenium complex NAMI-A. *Eur J Cancer.* 2004; 40(9): 1383-96.
- (48) Groessl M, Reisner E, Hartinger CG, Eichinger R, Semenova O, Timerbaev AR, et al. Structure-activity relationships for NAMI-A-type complexes (HL)[*trans*-RuCl₄(S-dmsoruthenate(III)] (L = imidazole, indazole, 1,2,4-triazole, 4-amino-1,2,4-triazole, and 1-methyl-1,2,4-triazole): aquation, redox properties, protein binding, and antiproliferative activity. *J Med Chem.* 2007; 50(9): 2185-93.
- (49) Kapitza S, Pongratz M, Jakupiec MA, Heffeter P, Berger W, Lackinger L, et al. Heterocyclic complexes of ruthenium(III) induce apoptosis in colorectal carcinoma cells. *J Cancer Res Clin.* 2005; 131(2): 101-10.
- (50) Vargiu AV, Robertazzi A, Magistrato A, Ruggerone P, Carloni P. The hydrolysis mechanism of the anticancer ruthenium drugs NAMI-A and ICR investigated by DFT-PCM calculations. *J Phys Chem B.* 2008; 112(14): 4401-9.
- (51) Reisner E, Arion VB, Keppler BK, Pombeiro AJL. Electron-transfer activated metal-based anticancer drugs. *Inorg Chim Acta.* 2008; 361(6): 1569-83.
- (52) Novakova O, Kasparkova J, Vrana O, van Vliet PM, Reedijk J, Brabec V. Correlation between cytotoxicity and DNA binding of polypyridyl ruthenium complexes. *Biochemistry.* 1995; 34(38): 12369-78.
- (53) Velders AH, Kooijman H, Spek AL, Haasnoot JG, de Vos D, Reedijk J. Strong differences in the *in vitro* cytotoxicity of three isomeric dichlorobis(2-phenylazopyridine) ruthenium(II) complexes. *Inorg Chem.* 2000; 39(14): 2966-7.
- (54) Van Vliet PM, Haasnoot JG, Reedijk J. Binding of 9-methylhypoxanthine and 9-ethylguanine to [cis-Ru(2,2'-bipyridine)₂]²⁺. NMR and X-ray structure of *cis*-chlorobis(2,2'-bipyridine)(9-ethylguanine- κ .N7)ruthenium(II) chloride. *Inorg Chem.* 1994; 33(9): 1934-9.
- (55) Mishra L, Sinha R, Itokawa H, Bastow KF, Tachibana Y, Nakanishi Y, et al. Anti-HIV and cytotoxic activities of Ru(II)/Ru(III) polypyridyl complexes containing 2,6-(2'-benzimidazolyl)-pyridine/chalcone as co-ligand. *Bioorgan Med Chem.* 2001; 9(7): 1667-71.
- (56) Mishra L, Yadaw AK, Bhattacharya S, Dubey SK. Mixed-ligand Ru(II) complexes with 2,2'-bipyridine and aryldiazo- β -diketonato auxiliary ligands: Synthesis, physico-chemical study and antitumour properties. *J Inorg Biochem.* 2005; 99(5): 1113-18.

- (57) Mazumder UK, Gupta M, Bhattacharya S, Karki SS, Rathinasamy S, Thangavel S. Antineoplastic and antibacterial activity of some mononuclear Ru(II) complexes. *J Enzym Inhib Med Ch.* 2004; 19(2): 185-92.
- (58) Mazumder UK, Gupta M, Karki SS, Bhattacharya S, Rathinasamy S, Sivakumar T. Synthesis and pharmacological activities of some mononuclear Ru(II) complexes. *Bioorgan Med Chem.* 2005; 13(20): 5766-73.
- (59) Schatzschneider U, Niesel J, Ott I, Gust R, Alborzinia H, Stefan W. Cellular uptake, cytotoxicity, and metabolic profiling of human cancer cells treated with ruthenium(II) polypyridyl complexes $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{N}-\text{N})]\text{Cl}_2$ with $\text{N}-\text{N}=\text{bpy}$, phen, dpq, dppz, and dppn. *ChemMedChem.* 2008; 3(7): 1104-9.
- (60) Wheate NJ, Brodie CR, Collins JG, Kemp S, Aldrich-Wright JR. DNA intercalators in cancer therapy: Organic and inorganic drugs and their spectroscopic tools of analysis. *Mini Rev Med Chem.* 2007; 7: 627-48.
- (61) Raghavendra BS, Gupta S, Balundi RH, Chakravorty A. Steric effect in pyrrole-based mixed complex systems. *Inorg Chemica Acta.* 1976; 18: 257-61.
- (62) Goswami S, Mukherjee R, Chakravorty A. Chemistry of ruthenium. 12. Reactions of bidentate ligands with diaquabis[2-(aryloxy)pyridine]ruthenium(II) cation. Stereoretentive synthesis of tris chelates and their characterization: metal oxidation, ligand reduction, and spectroelectrochemical correlation. *Inorg Chem.* 1983; 22(20): 2825-32.
- (63) Krause RA, Krause K. Chemistry of bipyridyl-like ligands. Isomeric complexes of ruthenium(II) with 2-(phenylazo)pyridine. *Inorg Chem.* 1980; 19(9): 2600-3.
- (64) Hotze ACG, Velders AH, Ugozzoli F, Biagini-Cingi M, Manotti-Lanfredi AM, Haasnoot JG, et al. Synthesis, characterization, and crystal structure of $[\text{Ru}(\text{azpy})_2(\text{NO})_2]$ (azpy = 2-(phenylazo)pyridine) and the products of its reactions with guanine derivatives. *Inorg Chem.* 2000; 39(17): 3838-44.
- (65) Hotze ACG, Caspers SE, Vos D, Kooijman H, Spek AL, Flamigni A, et al. Structure-dependent in vitro cytotoxicity of the isomeric complexes $[\text{Ru}(\text{L})_2\text{Cl}_2]$ ($\text{L} =$ -tolylazopyridine and 4-methyl-2-phenylazopyridine) in comparison to $[\text{Ru}(\text{azpy})_2\text{Cl}_2]$. *J Biol Inorg Chem.* 2004; 9: 354-64.
- (66) Chen J, Li J, Wu W, Zheng K. Structure and anticancer activities of a series of isomeric complexes $\text{Ru}(\text{azpy})_2\text{Cl}_2$. *Acta Phys Chim Sin.* 2006; 22(4): 391-6.
- (67) Yan YK, Melchart M, Habtemariam A, Sandler PJ. Organometallic chemistry, biology and medicine: ruthenium arene anticancer complexes. *Chem Commun.* 2005; (38): 4764-76.
- (68) Gopal YNV, Jayaraju D, Kondapi AK. Inhibition of topoisomerase II catalytic activity by two ruthenium compounds: A ligand-dependent mode of action. *Biochemistry.* 1999; 38(14): 4382-8.
- (69) Morris RE, Aird RE, del Socorro Murdoch P, Chen H, Cummings J, Hughes ND, et al. Inhibition of cancer cell growth by ruthenium(II) arene complexes. *J Med Chem.* 2001; 44(22): 3616-21.
- (70) Aird RE, Cummings J, Ritchie AA, Muir M, Morris RE, Chen H, et al. *In vitro* and *in*

- vivo* activity and cross resistance profiles of novel ruthenium (II) organometallic arene complexes in human ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2002; 86(10): 1652-7.
- (71) Novakova O, Chen H, Vrana O, Rodger A, Sadler PJ, Brabec V. DNA interactions of monofunctional organometallic ruthenium(II) antitumor complexes in cell-free media. *Biochemistry*. 2003; 42(39): 11544-54.
- (72) Dyson PJ. Ortho substituted chiral phosphines and phosphinites and their use in asymmetric catalytic reactions. *PTC*, WO 02/40491 A1. 2002.
- (73) Phillips AD, Gonsalvi L, Romerosa A, Vizza F, Peruzzini M. Coordination chemistry of 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane (PTA): Transition metal complexes and related catalytic, medicinal and photoluminescent applications. *Coord Chem Rev*. 2004; 248(11-12): 955-93.
- (74) Berners-Price SJ, Johnson RK, Giovenella AJ, Faucette LF, Mirabelli CK, Sadler PJ. Antimicrobial and anticancer activity of tetrahedral, chelated, diphosphine silver(I) complexes: Comparison with copper and gold. *J Inorg Biochem*. 1988; 33(4): 285-95.
- (75) Scolaro C, Bergamo A, Brescacin L, Delfino R, Cocchietto M, Laurenczy G, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of ruthenium(II)-arene PTA complexes. *J Med Chem*. 2005; 48(12): 4161-71.
- (76) Ratanaphan A, Canyuk B, Wasiksiri S, Mahasawat P. *In vitro* platination of human breast cancer suppressor gene1 (BRCA1) by the anticancer drug carboplatin. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1725(2): 145-51.
- (77) Ratanaphan A, Temboot P, Dyson PJ. *In vitro* ruthenation of human breast cancer suppressor gene 1 (BRCA1) by the antimetastasis compound RAPTA-C and its analogue carboRAPTA-C. *Chem Biodivers*. 2010; 7(5): 1290-302.
- (78) Ang WH, Casini A, Sava G, Dyson PJ. Organometallic ruthenium-based antitumor compounds with novel modes of action. *J Org Chem*. 2011; 69(5): 989-98.
- (79) Bergamo A, Masi A, Dyson PJ, Sava G. Modulation of the metastatic progression of breast cancer with an organometallic ruthenium compound. *Int J Oncol*. 2008; 33(6): 1281-9.
- (80) Ang WH, Daldini E, Juillerat-Jeanneret L, Dyson PJ. Strategy to tether organometallic ruthenium-arene anticancer compounds to recombinant human serum albumin. *Inorg Chem*. 2007; 46(22): 9048-50.
- (81) Puschett JB. Pharmacological classification and renal actions of diuretics. *Cardiology*. 1994; 84: 4-13.
- (82) Goldberg M. Ethacrynic acid: site and mode of action. *Ann NY Acad Sci*. 1966; 139: 443-52.
- (83) Ploemen JHTM, van Ommen B, van Bladeren PJ. Inhibition of rat and human glutathione S-transferase isoenzymes by ethacrynic acid and its glutathione conjugate. *Biochem Pharmacol*. 1990; 40(7): 1631-5.
- (84) Sadzuka Y, Shimizu Y, Taking Y, Hirota S. Protection against cisplatin-induced nephrotoxicity in the rat by inducers and an inhibitor of glutathione S-transferase. *Biochem Pharmacol*. 1994; 48(3): 453-9.

- (85) Ketterer B. A bird's eye view of the glutathione transferase field. *Chem-Biol Interact.* 2001; 138(1): 27-42.
- (86) Tew KD, Monks A, Barone L, Rosser D, Akerman G, Montali JA, et al. Glutathione-associated enzymes in the human cell lines of the National Cancer Institute Drug Screening Program. *Mol Pharmacol.* 1996; 50(1): 149-59.
- (87) Petrini M, Conte A, Caracciolo F, Sabbatini A, Grassi B, Ronca G. Reversing of chlorambucil resistance by ethacrynic acid in a B-CLL patient. *Brit J Haematol.* 1993; 85(2): 409-10.
- (88) Ang WH, De Luca A, Chapuis-Bernasconi C, Juillerat-Jeanneret L, Lo Bello M, Dyson PJ. Organometallic ruthenium inhibitors of glutathione-S-transferase P1-1 as anticancer drugs. *ChemMedChem.* 2007; 2(12): 1799-1806.
- (89) Chatterjee S, Kundu S, Bhattacharyya A, Hartinger CG, Dyson PJ. The ruthenium(II)-arene compound RAPTA-C induces apoptosis in EAC cells through mitochondrial and p53-JNK pathways. *J Biol Inorg Chem.* 2008; 13(7): 1149-55.
- (90) Chatterjee S, Biondi I, Dyson PJ, Bhattacharyya A. A bifunctional organometallic ruthenium drug with multiple modes of inducing apoptosis. *J Biol Inorg Chem.* 2011; 16(5): 715-24.
- (91) Casini A, Gabbiani C, Sorrentino F, Rigobello MP, Bindoli A, Geldbach TJ, et al. Emerging protein targets for anticancer metallodrugs: inhibition of thioredoxin reductase and cathepsin B by antitumor ruthenium(II)-arene compounds. *J Med Chem.* 2008; 51(21): 6773-81.
- (92) Therrien B, Ang WH, Cherieux F, Vieille-Petit L, Juillerat-Jeanneret L, Süss-Fink G, et al. Remarkable anticancer activity of triruthenium-arene clusters compared to tetraruthenium-arene clusters. *J Clust Sci.* 2007; 18(3): 741-52.
- (93) Vaccaro M, Del Litto R, Mangiapia G, Carnerup AM, D'Errico G, Ruffo F, et al. Lipid based nanovectors containing ruthenium complexes: a potential route in cancer therapy. *Chem Commun.* 2009; 11: 1404-6.
- (94) Hoeschele JD, Habtemariam A, Muir J, Sadler PJ. ^{106}Ru radiolabelling of the anti-tumour complex $[\eta^6\text{-fluorene})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}] \text{PF}_6$. *Dalton Trans.* 2007; 43: 4974-9.
- (95) Abouzeid H, Moeckli R, Gaillard MC, Beck-Popovic M, Pica A, Zografos L, et al. ^{106}Ru ruthenium brachytherapy for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol.* 2008; 71(3): 821-8.
- (96) Ishii K, Shiine M, Shimizu Y, Hoshino SI, Abe H, Sogawa K, et al. Control of photobleaching in photodynamic therapy using the photodecarbonylation reaction of ruthenium phthalocyanine complexes via stepwise two-photon excitation. *J Phys Chem B.* 2008; 112(10): 3138-43.
- (97) Schmitt F, Govindaswamy P, Süss-Fink G, Ang WH, Dyson PJ, Juillerat-Jeanneret L, et al. Ruthenium porphyrin compounds for photodynamic therapy of cancer. *J Med Chem.* 2008; 51(6): 1811-6.
- (98) Vessieres A, Top S, Beck W, Hillard E, Jaouen G. Metal complex SERMs (selective oestrogen receptor modulators). The influence of different metal units on breast cancer cell antiproliferative effects. *Dalton Trans.* 2006; 529-541.

- (99) Debreczeni JE, Bullock AN, Atilla GE, Williams DS, Bregman H, Knapp S, et al. Ruthenium half-sandwich complexes bound to protein kinase pim-1 13. *Angew Chem Int Ed*. 2006; 45(10): 1580-5.
- (100) Pigeon P, Top S, Vessieres A, Huche M, Hillard EA, Salomon E, et al. Selective estrogen receptor modulators in the ruthenocene series. Synthesis and biological behavior. *J Med Chem*. 2005; 48(8): 2814-21.
- (101) Pascu GI, Hotze ACG, Sanchez-Cano C, Kariuki BM, Hannon MJ. Dinuclear ruthenium(II) triple-stranded helicates: Luminescent supramolecular cylinders that bind and coil DNA and exhibit activity against cancer cell lines. *Angew Chem Int Ed*. 2007; 46(23): 4374-8.
- (102) McDonnell U, Kerchoffs JMCA, Castineiras RPM, Hicks MR, Hotze ACG, Hannon MJ, et al. Synthesis and cytotoxicity of dinuclear complexes containing ruthenium(II) bipyridyl units linked by a bis(pyridylimine) ligand. *Dalton Trans*. 2008; 667-75.