Univerzita Palackého v Olomouci

Přírodovědecká fakulta

Katedra anorganické chemie

Medicinální periodická tabulka d-prvků

Diplomová práce

Bc. Matěj Kubiš

Vedoucí práce: doc. Mgr. Pavel Štarha, Ph.D.

Studijní program: Učitelství chemie pro střední školy

Olomouc 2024

Přírodovědecká
fakulta

Bibliografický záznam

Autor: Bc. Matěj Kubiš
Přírodovědecká fakulta
Katedra anorganické chemie
Univerzita Palackého v Olomouci

Název práce: Medicinální periodická tabulka d-prvků

Studijní program: Učitelství chemie pro střední školy

Vedoucí práce: doc. Mgr. Pavel Štarha, Ph.D.

Rok: 2024

Počet stran: 97

Jazyk: čeština

Klíčová slova: d-prvky, kovy, medicinální chemie, rakovina, chemoterapie, radioterapie, zobrazovací diagnostika

Bibliographic record

Author: Bc. Matěj Kubiš
Faculty of Science
Department of Inorganic Chemistry
Palacky University Olomouc

Title of Thesis: Medical periodic table of d-block elements

Degree Programme: Teaching Training in Chemistry for Secondary Schools

Supervisor: doc. Mgr. Pavel Štarha, Ph.D.

Year: 2024

Number of Pages: 97

Language: Czech language

Keywords: d-block elements, metals, metalodrugs, cancer, chemotherapy, radiotherapy, imaging diagnostics

Abstrakt

Tato diplomová práce představuje komplexní pohled na medicinální využití prvků d-bloku, se zaměřením na komplexy s protinádorovou aktivitou. Systematicky zhodnocuje dostupné informace o nových komplexech a poukazuje na jejich potenciální využití v medicíně, zejména při léčbě nádorů a ve zobrazovacích technikách. V průběhu práce proběhlo dotazníkové šetření zaměřené na problematiku metaloléčiv ve výuce na vysoké škole. Výstupem práce je komplexní text, s možným budoucím využitím jako rozšiřujícího studijního materiálu v podobě e-learningového souboru pro studenty předmětu Bioanorganická chemie nebo jiných chemických kurzů.

Abstract

This thesis presents a comprehensive view of the medical use of d-block elements, focusing on complexes with anticancer activity. It systematically reviews the available information on new complexes and highlights their potential applications in medicine, especially in cancer treatment and imaging techniques. In the course of the work, a questionnaire survey was carried out focusing on the issue of metallodrugs. The result of the work is a comprehensive text, with possible future use as an extension study material in the form of an e-learning file for students of Bioinorganic chemistry or other chemistry courses.

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
Přírodovědecká fakulta
Akademický rok: 2022/2023

Studijní program: Učitelství chemie pro střední školy
Forma studia: Prezenční

Podklad pro zadání DIPLOMOVÉ práce studenta

Jméno a příjmení:	**Bc. Matěj KUBIŠ**
Osobní číslo:	**R220523**
Adresa:	Drslavice 208, Drslavice, 68733 Hradčovice, Česká republika
Téma práce:	Medicinální periodická tabulka d-prvků
Téma práce anglicky:	Medical periodic table of d-block elements
Jazyk práce:	Čeština
Vedoucí práce:	doc. Mgr. Pavel Štarha, Ph.D. Katedra anorganické chemie

Zásady pro vypracování:

1. Literární rešerše zaměřená na biologicky (především protinádorově) aktivní koordinační sloučeniny prvků 3.–12. skupiny PSP.
2. Popis klinicky studovaných metaloléčiv nádorových a jiných onemocnění.
3. Diskuze relevantních příkladů biologicky aktivních sloučenin prvků 3.–12. skupiny PSP.
4. Výsledky zpracovat formou diplomové práce o rozsahu 40-60 stran a tuto odevzdejte do dubna 2024. Součástí odevzdané diplomové práce budou datové nosiče (CD, flash disk) jako přílohy s vytvořenými vizualizacemi.

Seznam doporučené literatury:

1) N. P. E. Barry, P. J. Sadler, Exploration of the medical periodic table: towards new targets. Chemical Communications 49 (2013) 5106–5131.
2) A. Sigel, H. Sigel, E. Freisinger, R.K.O. Sigel (Eds.), Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents. Metal Ions in Life Sciences Book 18, De Gruyter, 1 ed. (2018).
3) Další knižní a časopisecká literature dle pokynů vedoucího práce.

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem svoji diplomovou práci vypracoval samostatně pod vedením vedoucího práce s využitím informačních zdrojů, které jsou v práci citovány.

V Olomouci 30. dubna 2024 ……

Bc. Matěj Kubiš

Poděkování

V první řadě bych chtěl poděkovat doc. Pavlu Štarhovi, Ph.D. za profesionální vedení, mnoho cenných rad a poskytnutí příjemných podmínek pro vypracování této diplomové práce. Závěrečnou část bych chtěl věnovat mé rodině, jako poděkování za podporu během mého studia.

Obsah

Seznam obrázků 15

1 Úvod 17

2 Cíle práce 18

3 Teoretická část 19

3.1 Komplexy a koordinační sloučeniny 19

3.2 Nádorová onemocnění 21

3.3 Metaloléčiva 23

3.4 Studijní obor bioanorganická chemie na vysokých školách v ČR 24

3.5 Studijní materiály pro výuku bioanorganické chemie na VŠ 25

4 Praktická část 26

4.1 Rozšiřující materiál k problematice metaloléčiv prvků d – bloku pro výuku bioanorganické chemie 26

4.1.1 Medicinální aplikace a metaloléčiva prvků čtvrté periody 26

4.1.2 Medicinální aplikace a metaloléčiva prvků páté periody 45

4.1.3 Medicinální aplikace a metaloléčiva prvků šesté periody 57

4.1.4 Medicinální aplikace a metaloléčiva prvků sedmé periody 72

4.2 Dotazníkové šetření – Metaloléčiva ve výuce bioanorganické chemie 73

4.2.1 Rozbor otázek a výsledky 73

5 Diskuse 84

6 Závěr 87

Použité zdroje 88

Seznam obrázků

Obrázek 1 – strukturní vzorec titanocen dichloridu ... 28
Obrázek 2 –Strukturní vzorec komplexu bis(fenoláto)bis(alkoxo)titaničitého [5] ... 29
Obrázek 3 - komplex bis(4,7-dimethyl-1,10-fenantrolin)sulfátoxovanadičitý (Metvan) [18] ... 30
Obrázek 4 - strukturní vzorec antiparazitik vanadu s obecným vzorcem [V(O)(L)(N^N)] [18] ... 31
Obrázek 5 – strukturní vzorec komplexu tris(pikolinát)chromitého ... 32
Obrázek 6 - příklady malých molekulárních komplexů chromu [22] ... 33
Obrázek 7 – … komplex [$Mn(CF_3SO_3)_2$(($pinen[5,6]bipyridin)_2$] ... 34
Obrázek 8 - strukturní vzorec Fe-porfyrin (cis-FeMPy2P2P) [26] ... 36
Obrázek 9 - příklady komplexů železa s prokázanou cytotoxickou aktivitou ... 37
Obrázek 10 - schéma připravených komplexů kobaltu ... 39
Obrázek 11 - thiosemikarbozonové komplexy niklu [32] ... 40
Obrázek 12 - měďnaté komplexy idenoisochinulinů ... 42
Obrázek 13 - piperidinylthiosemikarbozonový komplex mědi [36] ... 43
Obrázek 14 - schéma komplexu zirkonia - [$Zr^{(IV)}$(8-hydroxychinolin)$_4$] ... 47
Obrázek 15 - komplex [(η^5 -$C_9H_6CH_2C_4H_3S$)$Mo(CO)_2(Ph_2phen)$][BF_4] ... 49
Obrázek 16 - komplex NAMI-A [47] ... 51
Obrázek 17 - komplexy ruthenia KP1339 a KP1019 ... 51
Obrázek 18 - dinukleární komplex Ru(II)(aren) [49] ... 52
Obrázek 19 - Rh(I)NHC komplex ... 53
Obrázek 20 - padeliporfin ... 54
Obrázek 21 - schéma bis-NHC komplexů stříbra ... 56
Obrázek 22 - obecné schéma tungstenocenového komplexu s použitým ligandem pro komplex č. 4 [65] ... 60
Obrázek 23 – příklad Re(I) komplexu ... 62
obrázek 24 - komplex Os(II) - [Os(η^6-*p*cym)(bphen)(dc)]PF_6 ... 63
Obrázek 25 - heterometalický kompex Os(II) s mědí - [ClCu(l-amm)Os(η^6-pcym)Cl][$CuCl_2$] [71] ... 63
Obrázek 26 - Oktaedrický iriditý komplex ... 65
Obrázek 27 - chemické struktury léčiv na bázi platiny užívaných v klinické praxi [76] ... 66
Obrázek 28 - Komplexy platiny(IV) zařazené do klinických studií [76] ... 68
Obrázek 29 – příklad Au(II) komplexu s kombinací thioláto a dithiokarbamáto ligandu ... 70
Obrázek 30 - molekulární struktura samotného ligandu a aktivního Hg(II) jodidového komplexu [83] ... 71
Obrázek 31 – příklad látky určené pro alfa cílenou terapii [85] ... 72
Obrázek 32 - Grafické zpracování otázky číslo jedna ... 73
Obrázek 33 - Grafické zpracování otázky číslo dva ... 74
Obrázek 34 - Grafické zpracování otázky číslo tři ... 75

Obrázek 35 - Grafické zpracování otázky číslo čtyři 76
Obrázek 36 - Grafické zpracování otázky číslo pět 76
Obrázek 37 - Grafické zpracování otázky číslo šest 77
Obrázek 38 - Grafické zpracování otázky číslo sedm 78
Obrázek 39 - Grafické zpracování otázky číslo osm 79
Obrázek 40 - Grafické zpracování otázky číslo devět 79
Obrázek 41 - Grafické zpracování otázky číslo deset 80
Obrázek 42 - Grafické zpracování otázky číslo jedenáct 81
Obrázek 43 - Grafické zpracování otázky číslo dvanáct 82
Obrázek 44 - Grafické zpracování otázky číslo třináct 82

Seznam tabulek

Tabulka 1 - aktivita Rh(I) komplexu vyjádřená hodnotami IC_{50} (μM) 53

1 Úvod

V této diplomové práci se zaměřuji na tvorbou rozšiřujícího materiálu s možným budoucím využitím pro výuku bioanorganické chemie, se zaměřením na medicinální aplikaci jednotlivých prvků d-bloku periodické tabulky a nové poznatky z výzkumu koordinačních sloučenin, u kterých byla pozorována protinádorová nebo jiná biologická aktivita. Rakovina je bohužel stále častěji diagnostikované onemocnění a její léčba je závislá na omezené skupině globálně využívaných léčiv, v případě metaloléčiv s významným poměrem těch na bázi platiny. V této práci se snažím o uvedení významných nově připravených sloučenin kovů d-bloku, u kterých bylo pozorována cytotoxická aktivita, které v některých případech představují slibné kandidáty na jejich testování v klinických studiích a budoucí možné aplikace v klinické praxi jako protinádorová léčiva. Výsledný rozšiřující text je rozdělen do čtyř úseků odpovídajících čtyřem periodám, v kterých můžeme najít čtyřicet konkrétních prvků d-bloku. V práci následně rozebírám možné medicínské aplikace jednotlivých prvků společně s již zmiňovanými koordinačními sloučeninami s protinádorovou aktivitou. Motivací pro vypracování této diplomové práce bylo vytvoření aktuálního rozšiřujícího materiálu pro vysokoškolské studenty bioanorganické chemie, popisující medicinální aplikaci jednotlivých prvků d-bloku, společně s osobním zájmem o probíranou problematiku. Součástí praktické části práce je i dotazníkové šetření, zaměřené na studenty bioanorganické chemie a studenty navazujícího programu učitelství chemie pro střední školy. Při psaní práce jsem čerpal informace z relevantních a prověřených zdrojů, které jsou citovány v průběhu práce, kompletně popsané v podobě seznamu použitých zdrojů v závěru práce. Věřím, že mnou vypracovaná práce bude přínosem, jako komplexní příručka s možným budoucím využitím ve výuce témat spojených s bioanorganickou chemií, například ve výuce na katedře anorganické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci i v mé budoucí pedagogické praxi.

2 Cíle práce

Cílem této diplomové práce je vytvoření aktuálního a komplexního rozšiřujícího textu pro výuku bioanorganické chemie, se zaměřením na medicinální aplikaci sloučenin a komplexů prvků d-bloku periodické soustavy prvků.

Cílem teoretické práce je poskytnutí obecného úvodu do problematiky komplexních sloučenin, nádorových onemocnění a metaloléčiv. Další částí je analýza dostupných možností studia oboru bioanorganické chemie na vysokých školách v české republice a analýza dostupných studijních materiálů.

Cílem praktické části je dotazníkové šetření u studentů bakalářského programu bioanorganické chemie, a navazujícího programu učitelství chemie pro střední školy. Hlavním cílem praktické části je popis klinicky studovaných a perspektivních metaloléčiv, se záměrem vytvoření aktuálního a komplexního textu pro studenty bioanorganické chemie, s důrazem kladeným na dosáhnutí co nejvyšší možné aktuálnosti a poskytnutí nových příkladů z oblasti výzkumu komplexních sloučenin se slibnou možností uplatnění v medicíně, jako léčiv s protinádorovou, nebo jinou aktivitou.

3 Teoretická část

3.1 Komplexy a koordinační sloučeniny

Problematikou komplexů, správně označovaných jako koordinační sloučeniny, se zabývá koordinační chemie. Jedná se o rozsáhlou a fascinující oblast, s jejímž uplatněním se můžeme potkat ve velkém množství oborů jako je věda, medicína, nebo průmysl. Základem těchto látek je tvorba koordinačně-kovalentní (donor-akceptorové) vazby. Tato vazba se od běžné kovalentní vazby liší pouze způsobem vzniku, což znamená, že ostatní vlastnosti těchto vazeb jsou srovnatelné. Principem vzniku této vazby je přítomnost donorového atomu (ligandu) s nadbytkem volných elektronů, který poskytne volný elektronový pár pro tvorbu vazby, a akceptorového atomu (centrálního atomu) který poskytne volný orbital pro tvorbu vazby. Mimo jiné se můžeme potkat také s termíny, jako je koordinační částice, označující stabilní útvar mezi centrálním atomem a ligandem (ligandy), případně atomy označené jako kompenzační ionty, které kompenzují náboj koordinační částice, pokud je přítomen, tak aby byla zajištěna elektrická neutralita látky [1].

Centrální atom bývá nejčastěji atomem, nebo iontem přechodného prvku (kovu), který disponuje volným valenčním orbitalem připraveného pro příjem elektronového páru poskytnutého ligandem. Příkladem centrálních atomů může být hliník, platina, nebo železo, kdy tyto centrální atomy vystupují převážně ve formě kationtů. Mezi neutrální centrální atomy řadíme například nikl, nebo kobalt, a mezi ty záporně nabité řadíme kobalt, vanad, nebo niob [1].

Ligandy, atomy nebo víceatomové molekuly a ionty, poskytující volný elektronový pár, můžeme dělit podle počtu donorových atomů, a to na ligandy s jedním donorovým atomem, označované jako monodenatní, nebo také monodonorové ligandy, a na ligandy obsahujících více donorových atomů označované jako polydentátní, nebo také polydonorové ligandy. Polydentátní ligandy jsme dále schopni dělit na můstkové ligandy vázající se na více centrálních atomů, a chelátové ligandy vázající se

k jednomu centrálnímu atomu více donorovými atomy – tyto ligandy tvoří koordinační částice nazývané jako cheláty.

Spojením centrálního atomu s jedním, nebo více ligandy vzniká koordinační částice. I tyto částice můžeme klasifikovat dle jejich vlastností, a to například dle jejich náboje na koordinační kationy, koordinační aniony a neutrální částice. Druhou možností dělení je dle počtu centrálních atomů, kdy koordinační částici s jedním centrálním atomem označujeme jako částici mononukleární a částice s dvěma, nebo více centrálními atomy označujeme jako částice polynukleární s přítomnou vazbou kov-kov, případně vazbou zprostředkovanou pomocí můstkových ligandů.

Fyzikálně-chemické vlastnosti komplexů jsou rozmanité a často velmi specifické pro daný typ komplexu. Většina těchto vlastností jako je barevnost komplexu, jeho redoxní a magnetické vlastnosti se velmi odvíjejí o míru ovlivnění silami ligandového pole a typem elektronové konfigurace. Zmíněná barevnost je častou vlastností komplexů, která je závislá na oblasti spektra pohlcované komplexem [2].

Co se týká výskytu komplexů, tak například v biochemii jsou klíčovými aktéry. Příkladem nám může být hemoglobin, složený z centrálního atomu železa a organických ligandů nazývaných „hem“, který je zásadní pro přenos dýchacích plynů. Dále chlorofyl, pigment zodpovědný za fotosyntézu u rostlin, je také komplexem s centrálním atomem hořčíku a organického ligandu. V medicíně se můžeme potkat s aplikací komplexů jako terapeutik, například chemoterapeutika (cisplatina), či diagnostických látek využívaných jako kontrastních agentů v případě použití magnetické rezonance. V průmyslu vystupují komplexy převážné jako katalyzátory chemických reakcí, za účelem zefektivnění průmyslového procesu, příkladem takového katalyzátoru je tzv. Wilkinsonův katalyzátor využívaný při hydrogenaci dvojných vazeb organických molekul [1-3]. Studium komplexů je každopádně stále rozvíjející se oblast vědy s mnoha perspektivami pro další výzkum a aplikace. Již teď je jejich role v biologii, medicíně, průmyslu a výzkumu nezastupitelná a jejich hlubší prozkoumávání napomáhá hlubšímu poznání chemických procesů a vlastností látek kolem nás.

3.2 Nádorová onemocnění

Zdravá buňka je útvar, který má definovaný tvar, funkci, komunikuje s okolní tkání a dělí se pouze v případě ideálního nastavení okolního prostředí, případně vlivem podmětů z okolní tkáně. Při procesu dělení dochází v buňce k replikaci DNA, což je naprosto běžný proces ve všech organismech, který je však ohrozen vznikem mutací, které můžou celý cyklus narušit. Akumulace těchto mutací může následně vyústit ve vznik nádorového onemocnění.

Nádorová onemocnění jsou skupina onemocnění, známých také pod názvem rakovina, odpovídající téměř sto formám tohoto onemocnění. Jedná se o velmi nebezpečné a vážné onemocnění, které se vyznačuje nekontrolovatelným růstem (proliferací) buněk, které se vymykají kontrolním mechanismům organismu. Běžně se můžeme setkat s dvěma základními typy nádorů, a to nezhoubný nádor (benigní) a zhoubný nádor (maligní). Benigní nádory představují velmi pomalu rostoucí útvary, jejichž výskyt většinou přímo neohrožuje pacienta na životě, a tak se přistupuje k jejich chirurgickému odstranění, bez potřeby následné léčby. V případě maligních nádorů hovoříme o velmi nebezpečném a invazivním onemocnění, jehož samotná diagnostika a následná léčba je velmi náročná, a v pozdějších stádiích dokonce nemožná [3].

Zásadním rozdílem mezi zdravou a nádorovou buňkou je přítomnost mutací. Jedná se o genetické abnormality, které mohou být vyvolány například vystavením ionizujícímu záření, dlouhodobému působení a akumulací karcinogenů, nebo nákazou onkogenními viry. V případě výskytu mutace, dochází převážně ke změně dvou typů genů, a to takzvaných protoonkogenů a antionkogenů. Produkty těchto dvou skupin významným způsobem regulují rychlost proliferace, jedná se totiž o růstové faktory, které na jedné straně frekvenci proliferace stimulují (produkty onkogenů) a na straně druhé proliferaci tlumí (produkty supresorových genů, např. p53). Současně tyto geny regulují apoptózu, což je programovaná buněčná smrt, a v případě vytvoření nerovnováhy dochází k nekontrolovanému přírůstku buněk [4; 5].

Ještě před diagnostikou a následující léčbou, je důležité poukázat na velký význam prevence vzniku tohoto, a všeobecně každého, onemocnění. Mimo běžná doporučení jako je omezení kouření, zdravý životní styl a omezení vystavení různým karcinogenům, případně ionizujícího záření, je důležité zmínit i takzvanou chemoprevenci, která využívá přírodních a syntetických látek pro předcházení a případnou eliminaci raných karcinogenních stavů. Příkladem takové látky nám může být betakaroten, curcumin, polyfenoly, resveratrol, či lykopen. V současné době zároveň probíhá mnoho klinických studií zaměřených na vývoj inovativních terapeutických strategií a léků, které by mohly zlepšit prognózu a kvalitu života pacientů s rakovinou. Rozšířené testování a screeningové programy hrají také klíčovou roli při včasné detekci rakoviny a následné léčbě, a to především když v případě rakoviny může časná diagnóza zásadně ovlivnit výsledky léčby a šance na přežití.

V otázce diagnostiky dochází díky vědě také k výrazným posunům. Mimo využití diagnostických metod, jako je rentgen, počítačová tomografie, scintigrafie nebo sonografické vyšetření, můžeme zmínit i následnou diagnostiku pomocí nádorových markerů (TM). Tyto markery můžeme dělit na tzv. humorální TM vyskytující se v tělních tekutinách, buněčné TM nebo genetické TM. V případě humorálních TM se bavíme konkrétně o přítomnosti specifických proteinů, enzymů a hormonů, u kterých byla zjištěna jejich zvýšená, případně snížená a narušená, koncentrace v případě výskytu nádorového onemocnění v těle. Z konkrétních příkladů můžeme uvést například hCG – lidský choriový gonadotropin, jehož zvýšená koncentrace mimo indikaci těhotenství poukazuje také na možný výskyt rakoviny varlat, nebo vaječníků. Z genetických TM je nejvýznamnějším zástupcem gen „p53“ označovaný za strážce genomu, jelikož je zodpovědný za opravy DNA v případě jejího poškození, a indukci apoptózy, pokud již není možné buněčnou DNA opravit. V případě výskytu rakoviny v organismu byla u více jak 50 % nádorů zjištěna mutace tohoto genu, znemožňující jeho správné fungování [4,5] [4; 3].

K následné léčbě se může přistupovat více způsoby. Obecně se můžeme setkat s předoperační léčbou, pokud je to možné, která má za úkol zmenšit primární nádor.

Následně se přistupuje k léčbě například pomocí radioterapie, která funguje na principu lokálního usmrcení cílených buněk pomocí ionizujícího záření. Druhou možností je biologická terapie, což je poměrně nová a stále se rozvíjející metoda, jejímž cílem je stimulovat a aktivovat tělu vlastní obranné mechanismy, například využití protinádorových monoklonálních protilátek. Třetí možností je využití chemoterapie, což je ve své podstatě obecný termín pro léčbu pomocí jakýchkoliv chemických substancí. V případě nádorových onemocnění si pod pojmem chemoterapeutikum můžeme představit skupinu látek, které mají za úkol zastavit buněčné dělení, případně vyvolat apoptózu. K dosažení těchto cílů využívají chemoterapeutika různých postupů, jako je například cílené poškození DNA, inhibice topoizomeráz, nebo zvýšení nitrobuněčné koncentrace kyslíkových radikálů. Moderní medicína většinou využívá kombinaci více léčebných postupů, případně samotných chemoterapeutik. V momentě, kdy je nádor již v pokročilém stádiu, a není možná jeho léčba, můžeme narazit na takzvanou podpůrnou, nebo paliativní léčbou, která nemá za cíl usmrcení nádorových buněk, ale funguje pouze jako podpůrná léčba zkvalitňující život pacientům s nevyléčitelným onemocněním [4; 6].

3.3 Metaloléčiva

S využitím kovů pro medicínské aplikace se můžeme setkat již u starobylých civilizací, jako jsou Egypťané, Řekové, Číňané, nebo Římané. Konkrétně například využití stříbra pro dezinfekci ran a infekcí, měď na dezinfekci ran, nebo zlato využívané k léčbě kožních problémů. V dnešní době se můžeme setkat například s hydrogenuhličitanem sodným, nebo subsalicylátem bizmutitým pro léčbu překyselení žaludku, či auranofinem pro léčbu revmatu.

Obecně můžeme metaloléčiva definovat jako skupinu léčiv, které ve své struktuře obsahují iont (ionty) kovu, společně s dalšími ionty, popřípadě ligandy u komplexních sloučenin. Tyto sloučeniny jsou navrhovány pro cílenou interakci s biologickými systémy, a často cílí na specifické biomolekuly, nebo buněčné procesy,

za účelem léčby různých druhů onemocnění včetně infekcí, neurologických onemocnění, nebo rakoviny [7; 8].

Samotný terapeutický efekt metloléčiv je založený na interakci iontu kovu, s cílenými biomolekulami v těle, ovlivňující různé buněčné procesy a cesty, v závislosti na designu léčiva. V případě léčby nádorových onemocnění se můžeme setkat s různými mechanismy účinku. Prvním možným mechanismem je vazba léčiva na DNA za účelem narušení replikace DNA a zastavení dělení buňky. Tento mechanismus využívá velmi rozšířená cisplatina, která tvoří křížové spoje v rámci obou řetězců DNA a znemožňuje další dělení buňky. Druhým mechanismem je inhibice enzymů. Cíleným enzymem může být například topoizomeráza, což je enzym účastnící se replikace DNA, jehož inhibice vede k zastavení buněčného dělení. Tento mechanismus byl pozorován u metaloléčiv na bázi mědi a zlata. Posledním zde zmíněným mechanismem účinku je vyvolání redoxních reakcí, za účelem generování reaktivních kyslíkových radikálů a dalších cytotoxických látek s obecným cílem aktivace apoptózy. Příkladem můžou být komplexy železa [7].

Metaloléčiva jsou prozatím málo probádaná, a velmi slibná oblast, která nám může do budoucna poskytnout velmi efektivní a méně toxická léčiva velké škály onemocnění než ta doposud využívaná.

3.4 Studijní obor bioanorganická chemie na vysokých školách v ČR

V případě zájmu o studium oboru bioanorganické chemie v České republice se mi k roku 2024 podařily najít tyto možnosti:

- Univerzita Palackého v Olomouci – Přírodovědecká fakulta – bakalářské studium bioanorganické chemie
- Univerzita Palackého v Olomouci – Přírodovědecká fakulta – navazující magisterské studium anorganické a bioanorganické chemie
- Univerzita Pardubice – Fakulta chemicko-technologická – navazující magisterské studium anorganické a bioanorganické chemie

3.5 Studijní materiály pro výuku bioanorganické chemie na VŠ

Cílem této kapitoly, bylo analyzovat dostupné učební materiály pro studium bioanorganické chemie na vysokých školách. Bohužel se nepodařilo nalézt žádný volně přístupný zdroj, psaný v českém jazyce a nově publikovaný v posledních pěti letech. Jediným studijním materiálem, ke kterému jsem měl přístup byl učební text pro studenty bioanorganické chemie:

- ***Vybrané kapitoly z bioanorganické chemie,*** od autorů TRÁVNÍČEK, Zdeněk; KŘIKAVOVÁ, Radka a VANČO, Ján. [9]

V případě této publikace se jedná o velmi komplexní studijní text, pro studenty bioanorganické chemie. V textu je velmi dopodrobna rozebrán biologický význam velké části prvků, a jsou zde uvedeny i konkrétní příklady modelových sloučenin obsahujících anorganickou složku, s kterými se v biologických systémech můžeme setkat. V textu je popsána i instrumentace, určená pro experimentální studium bioanorganických systémů. Předposlední částí jsou pak významné metaloenzymy a funkce či transport vybraných prvků první a druhé skupiny, případně divalentních kovových kationtů.

Poslední část studijního textu byla nejdůležitější částí pro analýzu, jedná se totiž o kapitolu zabývající se vybranými metaloterapeutiky. Jsou zde rozebrána důležitá metaloléčiva prvků skrz celou periodickou soustavu prvků, rozdělená dle jejich mechanismu působení. Cílem bylo analyzovat dostupné informace k metaloléčivům prvků d-bloku. V analyzované části textu máme možnost setkat se s příklady terapeutického využití sloučenin železa, rtuti, nebo kobaltu. Každopádně v části metaloléčiv s protinádorovou aktivitou jsou ze skupiny d-prvků zmíněna pouze chemoterapeutika na bázi platiny, jako je karboplatina, nebo cisplatina.

Závěrem analýzy bylo zjištění, že se v textu nevyskytují žádné příklady významných metaloléčiv d-prvků s protinádorovou aktivitou, vyjma těch na bázi platiny. Proto si myslím, že by rozšiřující učební text, zaměřený na metaloléčiva d-prvků s protinádorovou a jinou terapeutickou aktivitou, mohl být poutavou možností rozšiřující výuku bioanorganické chemie o zajímavosti z výzkumu nových metaloléčiv.

4 Praktická část

4.1 Rozšiřující materiál k problematice metaloléčiv prvků d – bloku pro výuku bioanorganické chemie

4.1.1 Medicinální aplikace a metaloléčiva prvků čtvrté periody

Skandium

Skandium je kov, který získal zájem vědců na poli precizní medicíny. Jedná se totiž o slibného kandidáta pro teranostické aplikace v radiofarmakologii. To znamená, že má skandium ideální radioizotopy, využitelné jak pro zobrazování, tak samotnou terapii.

Konkrétně hovoříme o radionuklidech skandia ^{43}Sc, ^{44}Sc a ^{47}Sc. První dva zmíněné (^{43}Sc a ^{44}Sc) se využívají jako pozitronové emitory využitelné právě při diagnostice a zobrazování v tzv. pozitronové emisní tomografii (PET), a ^{47}Sc jako beta-radiační emitor pro terapii. ^{47}Sc je také emitorem nízkoenergetického gama záření, což se využívá například v jednofotonové emisní výpočetní tomografii (SPECT) a zmíněné PET. Společně tyto radioizotopy tvoří slibnou kombinaci pro koncept teranostického páru [10; 11].

^{44}Sc bylo primárně navrženo jako alternativa k již používanému radioizotopu gallia ^{68}Ga pro jeho klinické aplikace. Hlavní výhodou skandia v porovnání s galliem je delší poločas rozpadu, který u izotopu ^{44}Sc činí $t_{1/2}$ = 4 h [10], což je přibližně 4x delší poločas rozpadu v porovnání s izotopem ^{68}Ga, což umožňuje převoz těchto radioléčiv do vzdálenějších PET center od místa produkce.

Souhrnně radioléčiva založená na přítomnosti skandia vykazují poměrně slibné výsledky, co se preklinických studií týče. Jejich pozorovaná a nesporná přednost je představována jako nízká toxicita léčiv a silná afinita v případě vazby léčiva na cílové buňky. Mimo jiné, byly již provedeny studie na zvířatech, kde výsledky podávání skandia-47 poskytují velmi dobré výsledky na poli imunoradioterapie, což poukazuje

na slibné využití toho radionuklidu pro léčbu různých variant onkologických onemocnění. Zajímavostí je, že skandium poskytuje příznivé výsledky v případě léčby nádorových onemocnění mozku, jelikož prostupuje krevní membránou mozku snadněji než jiné těžké kovy. Využití radionuklidů skandia by mohlo přivést potencionální revoluci na poli precizní medicíny právě pro svou preciznost představující možnost optimalizace léčby pro různorodé skupiny pacientů [11].

V roce 2017 došlo k průběhu klinické studie, kdy bylo čtyřem pacientům s prokázanou rakovinou prostaty podáno léčivo ^{44}Sc-PSMA-617 jenž poskytuje vysokou afinitu k receptorům PSMA (prostate-specific membrane antigen), které se ve velkém množství vyskytují právě na povrchu nádorových buněk prostaty. Po intravenózním podání ekvivalentu 50,5 ± 9,3 MBq (Megabecquerel) léčiva, následovaly po 18 h PET skeny v intervalu 30 min. Při porovnání snímků získaných při podání radiolečiva na bázi gallia a skandia vykazovalo skandium přinejmenším stejně kvalitní snímky. Zároveň ale docházelo k nižší akumulaci léčiva v ledvinách, a tím pádem nižší úrovni nežádoucího ozáření [10].

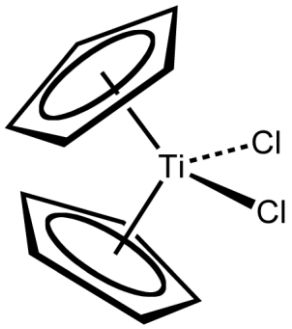
Titan

Titan je široce rozšířeným prvkem v medicíně, a to převážně díky jeho vlastnostem jako je biokompatibilita, rezistence vůči korozi a příznivý poměr síly materiálu ku váze. Díky těmto vlastnostem mimo jiné představuje ideální prvek pro přípravu slitin pro výrobu operačních nástrojů, kloubních náhrad, implantátů, kardiovaskulárních a fixačních přístrojů.

V otázce terapeutického využití titanu mají léčiva na bázi titanu dle doposud provedených výzkumů poměrně velký potenciál jako léčiva proti různým typům nádorů. Hlavním cílem těchto léčiv je inhibice syntézy DNA vedoucí k buněčné smrti [12]. Ačkoli léčiva na bázi titanu snadno podléhají hydrolýze, jsme tyto reakce schopni potlačit pomocí navázaní ideálních ligandů. Prvním takovým léčivem, které podstoupilo klinické studie s předpokládanými účinky při léčbě rakoviny, byl

titan-β-diketonátový komplex (komplex cis-diethoxy(1-fenylbutan-1,3-dionát)titaničitý) s názvem „Budotitan“.

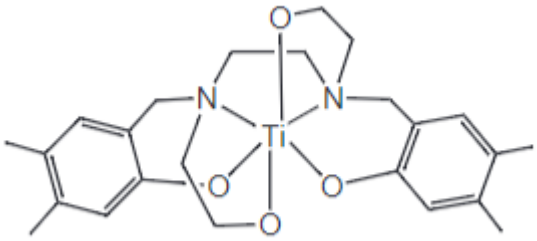
Dalšími slibným kandidátem na zvýšení hydrolytické stability jsou cyklopentadienylové ligandy, které jsou schopny stabilizovat atom titanu v oxidačním stavu +IV. Nejvýznamnější zástupci této skupiny jsou dihalogenidy titanocenu, konkrétním příkladem nám může být titanocen dichlorid, $[TiCl_2(\eta^5\text{-}Cp)_2]$ (obrázek 1); Cp = cyklopentadienyl.



Obrázek 1 – strukturní vzorec titanocen dichloridu

Titanocen dichlorid je velmi významné protinádorové metaloléčivo, které dokonce podstoupilo klinické studie, kde postoupilo až do druhé fáze testování. U této sloučeniny byla v nedávných studiích pozorována schopnost inhibovat enzym topoizomerázu II, což může indukovat jeden ze způsobů programované buněčné smrti [13]. Byla taktéž pozorována efektivita u buněk rezistentních vůči komplexům platiny a největší výhodou je pouze mírná hepatotoxicita, pozorovaná *in vivo*. I přes tyto nesporné výhody zmíněné léčivo neprošlo přes klinické studie, a to z důvodu neefektivního poměru aktivita/toxicita.

Další zajímavou skupinou jsou léčiva využívající fenolové ligandy, které byly představeny v roce 2007 jako nová generace komplexů titanu. Výsledkem je komplex poskytující, ve srovnání s již známými Ti^{+IV} komplexy, velmi dobrou hydrolytickou stabilitu. Významným zástupcem této skupiny léčiv je „PhenolaTi“ komplex bis(fenoláto)bis(alkoxo)titaničitý [14].



Obrázek 2 –Strukturní vzorec komplexu bis(fenoláto)bis(alkoxo)titaničitého [5]

PhenolaTi je pokročilé a netoxické léčivo s chemoterapeutickými účinky využívanými při léčbě rakoviny. Tento komplex poskytuje vysoké a široké spektrum účinku s doposud nepozorovanou toxicitou na zvířatech. Aktivita léčiva byla testována v porovnání s cisplationou a karboplatinou. Testování proběhlo na buněčných liniích HT-29 (karcinom tlustého střeva), A2780 (karcinom vaječníků), a A2780cp (karcinom vaječníků rezistentní na cisplatinu). Hodnoty IC_{50} vykazují velmi podobnou účinnost tří sledovaných léčiv na buněčnou linii A2780, ale v případě zbylých dvou buněčných linií vykazuje léčivo PhenolaTi mnohem nižší IC_{50} hodnoty, což ho staví do pozice slibného chemoterapeutického léčiva [14].

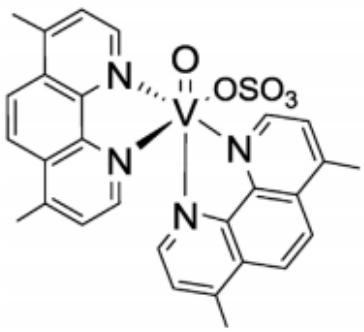
Dále proběhly studie, kdy byla testována aktivita léčiva na 60 buněčných linií uvedených v seznamu amerického národního institutu rakoviny NCI-60, kdy toto léčivo na bázi titanu poskytuje mírně lepší aktivitu (GI_{50} = 4,6 ± 2,0 μM) než cisplatina (GI_{50} = 5,6 μM) [14].

Vanad

Vanad upoutal pozornost v posledních 15-20 letech, kdy započaly studie, které měly za úkol pozorování jeho potencionálních účinků jako léčiva využívaného při léčbě určitých typů rakoviny. V průběhu let byly připraveny rozličné sloučeniny vanadu, jako například různé oxidy vanadu, peroxo sloučeniny a další komplexy [15].

Jedním z významných léčiv na bázi vanadu, které podstupují studie pro možný protinádorový účinek, je léčivo „Metvan“, což je komplex bis(4,7-dimethyl-1,10-fenantrolin)sulfátoxovanadičitý (obrázek 3). V zatím provedených *in vitro* studiích

poskytuje léčivo velmi slibný účinek jako protinádorové léčivo, jehož hlavní výhodou je jeho účinnost vůči buněčným liniím, které jsou rezistentní vůči již známému léčivu cisplatině. Bohužel zatím neproběhly klinické studie, z důvodu zatím neprozkoumané stability léčiva ve vodných roztocích, a jeho termodynamické/redoxní stability. *In vitro* studie zkoumající aktivitu léčiva vůči buněčným liniím HT-29 (karcinom tlustého střeva) a MG-63 (osteosarkom) ukázaly poměrně pozitivní hodnoty IC_{50} (0,39 μM resp. 0,75 μM). Již při pohledu na číselné hodnoty můžeme pozorovat lepší aktivitu léčiva vůči karcinomu tlustého střeva než v případě osteosarkomu. Zajímavé je taky srovnání s velmi rozšířeným léčivem cisplatinou – v případě buněčné linie HT-29 byly u Metvanu pozorovány až 60krát nižší hodnoty IC_{50} a v případě linie MG-63 13násobně nižší hodnoty. Toto zjištění poukazuje na fakt, že by se v případě Metvanu mohlo jednat o slibného nástupce cisplatiny [16; 17].

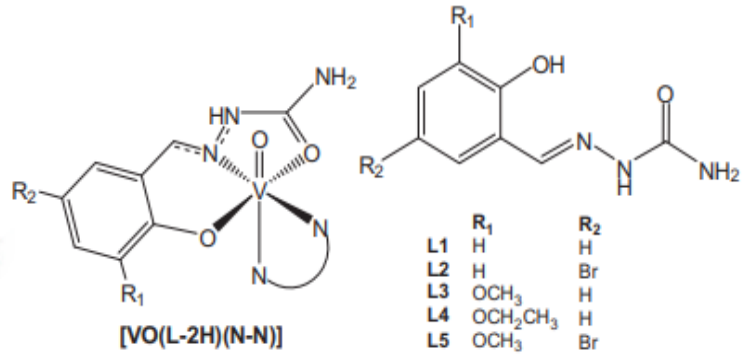


Obrázek 3 - komplex bis(4,7-dimethyl-1,10-fenantrolin)sulfátoxovanadičitý (Metvan) [18]

Dalším bodem zájmu ve výzkumu sloučenin vanadu je maltolátový komplex vanadu o složení $VO(maltolát)_2$ (komplex oxid-bis(ethylmaltoláto)vanadičitý) který je zkoumán pro svou schopnost napodobovat insulin a tím napomáhat při snižování hladiny glukózy, převážně u diabetu druhého typu. Studie probíhaly *in vivo* na zvířecích subjektech. Za aktivní prvek se zde považuje vanadát $H_2VO_4^-$, který vzniká pomocí oxidační hydrolýzy výše zmíněného komplexu. Vanadát má následně schopnost prostupovat skrz fosfátové kanálky do intracelulárního prostoru, kde zabrání defos-

forylaci tyrozin-fosfátového řetězce napojeného na molekulu inzulinu, čímž obnoví signalizaci směrem k mechanismu pro příjem glukózy buňkami. Bohužel sensitivita fosfátových skupin vůči vanadátu je velmi podobná, můžeme tedy očekávat také nežádoucí vedlejší účinky **[19]**.

Poslední oblastí je sledování jeho antivirotických, antiparazitických a antibakteriálních účinků koordinačních sloučenin vanadu. U látek na bázi peroxiderivátů vanadu, či vanadocenu, jsou pozorovány antibakteriální vlastnosti proti některým bakteriím, například *Mycobacterium tuberculosis* způsobující tuberkulózu, nebo bakteriím *Escherichia coli* (*E. coli)*. Předpokládané působení látek souvisí s inhibicí replikace genetické informace. V případě anti parazitické aktivity sloučenin vanadu, byly připraveny Ti(IV) komplexy na bázi tridenátních derivátů salicylaldehyd semikarbazonu s obecným vzorcem [V(O)(L)(N^N)], kde L = tridentátní O,N,O-donorový ligand (náboj 2–) a N^N = bidentátní N,N-donorový elektroneutrální ligand (obrázek 4). Aktivita těchto komplexů byla následně pozorována vůči parazitům *Trypanosoma cruzi*. Výsledkem této studie bylo zjištění inhibičních a tudíž antiparazitických vlastností těchto látek, stanovených jako IC_{50} = 0,3 – 3,8 μM, v závislosti na změně L v rámci připraveného komplexu. Ačkoli tyto látky vykazují velmi dobrou aktivitu, musí být nadále podrobeny dalším studiím pro budoucí možnost jejich nasazení do praxe **[17; 19]**.



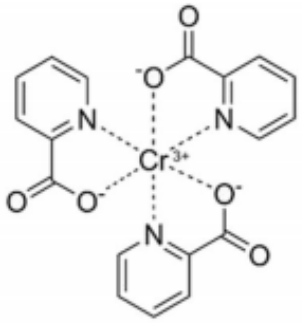
Obrázek 4 - strukturní vzorec antiparazitik vanadu s obecným vzorcem [V(O)(L)(N^N)] [18]

Chrom

Ačkoli je chrom ve svém oxidačním stavu Cr^{+VI} silně toxický s prokázanou karcinogenitou, má i tento kov svou velmi důležitou roli v biologických systémech. Konkrétně se bavíme o chromu v elementárním stavu, a o chromu v oxidačním stavu Cr^{+III} který není toxický, a dokonce je to esenciální stopový prvek, co se biologie člověka týče.

Velmi důležitou funkcí, která je poslední dobou u chromu pozorována, je jeho přímá návaznost na regulaci inzulinu – hormonu regulujícím hladinu glukózy v krvi. Chrom je poměrně dobře dostupný z potravy, převážně ovoce, a dalších suplementárních zdrojů. V případě, kdy dojde k deficienci, byl pozorován zvýšený výskyt diabetu. Z této skutečnosti lze hezky vypozorovat, že suplementace chromu by mohla přispět ke snížení hladin glukózy a zvýšení citlivosti na inzulin v případě diabetu druhého typu [8].

Mezi významné sloučeniny chromu můžeme řadit chlorid chromitý ($CrCl_3$), jenž je velmi běžnou formou chromu, kterou můžeme najít v brokolici, či houbách. Druhým velmi běžným zdrojem chromu je jeho syntetická forma ve vazbě na kyselinu pikolinovou, chrom pikolinát (komplex tris(pikolinát)chromitý).

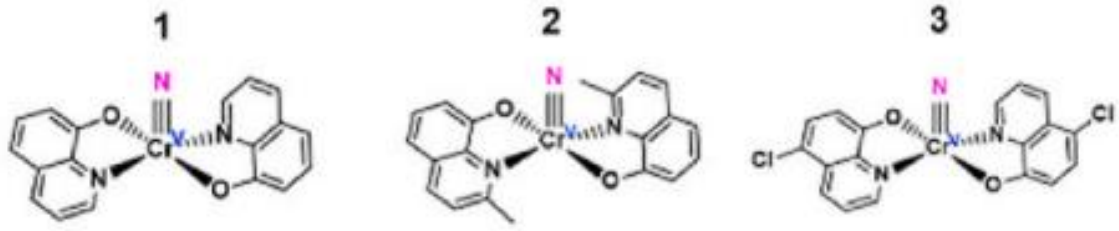


Obrázek 5 – strukturní vzorec komplexu tris(pikolinát)chromitého

V roce 2023 proběhla klinická studie s velmi pozitivním výsledkem. Tuto studii podstoupila šedesátka účastníků, kdy polovina byla pod standartní diabetickou medikací a druhá skupina také, ale s přídavkem denní dávky 200 μg chromu. Pozoro-

vanou hodnotou byla hladina glykovaného hemoglobinu (HbA1c) jakožto indikátoru dlouhodobé hladiny cukru v krvi. Následné měření proběhlo po třech měsících, a jeho výsledkem byla redukce HbA1c z výchozí hodnoty 10,4±2,4 na 7,2±1,7 u skupiny, která byla pod běžnou medikací a suplementací chromu. Výstupem této studie je tedy pozorování zlepšujícího efektu suplementace chromu při léčbě diabetu druhého typu [20; 21].

Co se týče využití sloučenin chromu jako protinádorového léčiva, jedna ze studií se zaměřila na využití „malých molekulárních komplexů" chromu v oxidačním stavu +V. Tyto látky fungují na principu rozrušení redoxní rovnováhy v buňce a poškození intracelulární DNA s následnou aktivací proteinu p53, vedoucí k aktivaci apoptózy. Cytotoxicita tří připravených komplexů byla pozorována vůči buněčné linii triple negativní rakoviny prsu (MDA-MB-231). Výsledkem této studie bylo zjištění hodnot inhibiční aktivity komplexů, která byla v případě dvou ze tří komplexů stanovena na IC_{50} = 6,22 a 8,20 μM. I přes příznivý výsledek této studie bude třeba, aby proběhly další výzkumy studující tyto látky, a to z důvodu posouzení jejich toxicity vůči lidskému tělu. [22]



Obrázek 6 - příklady malých molekulárních komplexů chromu [22]

Mangan

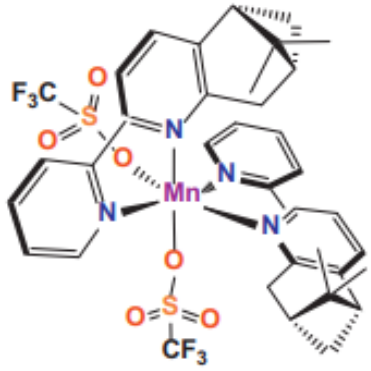
Mangan je součástí mnoho procesů v těle. Jeho nejvýznamnější rolí v těle je jeho funkce jako typický redoxní agent, díky jeho schopnosti přecházet mezi oxidačními stavy +II a +IV. Mangan je dále zapojen do dalších součástí živých systémů, jako jsou enzymy, metabolické pochody, imunitní a reprodukční systémy. Významná je

také jeho přítomnost pro správný vývoj kostí a společně s vitamínem K pomáhá při správnému procesu srážení krve. Jeho významnou funkcí je také pozice koordinačního iontu v mitochondriálním enzymu superoxid dismutáza (MnSOD), který má za úkol eliminaci kyslíkových radikálů a ochranu buněk [8].

V poslední době se rozrostl zájem o nanomateriály obsahující oxid manganičitý (MnO_2). Výhodou těchto materiálů je jejich biologická kompatibilita, silná schopnost adsorpce a poměrně levná výroba. Probíhají studie, zkoumající využití těchto materiálů například v teranostice, v zobrazovacích technikách, pro tvorbu biosenzorů nebo jako přenašeče léčiv do místa působení [23].

Zajímavé je právě využití těchto materiálů jako tzv. drug delivery systems, neboli systémy pro dopravení léčiva do místa působení. Díky těmto systémům můžeme zefektivnit léčbu a zároveň snížit nežádoucí účinky. Nanomateriály obsahující oxid manganičitý můžou mít formu nanoplátů, nanokrystalů či kvantových teček, ale právě nanopláty jsou slibnými kandidáty na biomedicínské aplikace, a to díky jejich vysokému poměru plochy k hmotnosti. Příkladem mohou být nanopláty, které byly použity pro přenos doxorubicinu do místa určení a jeho následné uvolnění.

Z komplexů manganu, u kterých byla pozorována cytotoxická aktivita, můžeme zmínit komplexy manganu s heterocyklickými ligandy. Například komplex $[Mn(CF_3SO_3)_2((pinen[5,6]bipyridin)_2]$ (obrázek 7) byl v rámci této studie vyzdvihnut pro své vysoké a selektivní protinádorové vlastnosti srovnatelné s cisplatinou. Mechanismus působení komplexu je založen na generaci ROS v nádorových buňkách, s následným poškozením DNA a vyvoláním apoptózy.



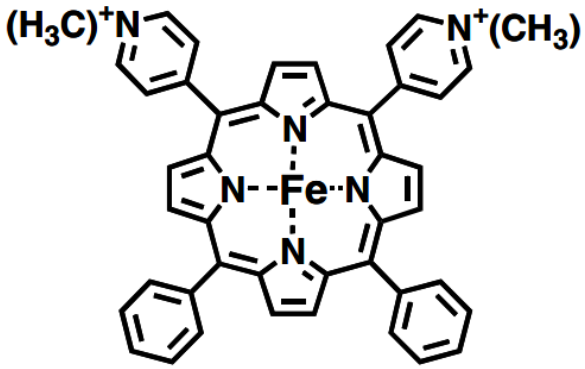
Obrázek 7 – … komplex $[Mn(CF_3SO_3)_2((pinen[5,6]bipyridin)_2]$

Číselně můžeme aktivitu vyjádřit vůči dvěma testovaným buněčným liniím, a to rakoviny plic (NCI-H460) a rakoviny vaječníků (OVCAR-8). V případě první linie byly zaznamenány hodnoty IC_{50} = 1,7 ± 0,4 μM a v druhém případě IC_{50} = 4,7 ± 0,4 μM. Jak už bylo zmíněno, jedná se o aktivitu srovnatelnou s cisplatinou, a až 14x vyšší aktivitu ve srovnání s karboplatinou, vůči testovaným buněčným liniím. To z tohoto komplexy tvoří slibnou alternativu k momentálně používaným protinádorovým léčivům založených na kovech. [24]

Železo

Ačkoli je pro člověka železo esenciálním kovem, který se podílí na množství metabolických, imunitních a transportních funkcí, v případě jeho působení vůči tvorbě, či léčbě, nádorových onemocnění není tak jednostranná. Železo totiž v tomto případě můžeme považovat za „dvojsečnou zbraň“ [25].

V případě železa je již dávno prokázaná jeho schopnost podporovat tvorbu nádorů. Převážně z důvodu jeho schopnosti produkovat reaktivní kyslíkové radikály (ROS) v reakci s kyslíkem. I z tohoto důvodu se vědecké výzkumy zaměřily na vývoj látek mimikujících nebo podporujících syntézu superoxid dismutázy (SOD), která je zodpovědná za eliminaci ROS. Jedno z těchto léčiv obsahující chelatované ionty železa je Fe-porfyrin ([5,10-bis(N-methyl-4-pyridyl)-15,20-difenyl]-porfynátoželezitý komplex). Ten byl *in vitro* testován na cytotoxicitu vůči buněčným liniím rakoviny plic, žaludku, tlustého střeva a prsu. Získaná cytotoxická aktivita, vyjádřená jako LD_{50}, byla následně porovnána s cisplatinou. Výsledkem bylo zjištění, že ve všech testovaných liniích, vyjma buněčné linie rakoviny prsu, vykazovalo léčivo nižší hodnoty LD_{50}, a tudíž vyšší cytotoxickou aktivitu než cisplatina. Například v případě buněčná linie rakoviny žaludku, kdy pro cisplatinu byla zjištěna hodnota LD_{50} = 12,6 μM, vykazoval Fe-poryfin aktivitu LD_{50} = 1,8 μM, což je poměrně příznivý rozdíl vůči standardizované léčbě. Závěrem bylo zjištění, že léčivo poskytuje nejvyšší cytotoxicitu v nádorech s nízkou koncentrací SOD, jelikož právě tyto nádory mají přebytek ROS a vůči jejich redukci nejsou odolné [8; 26].



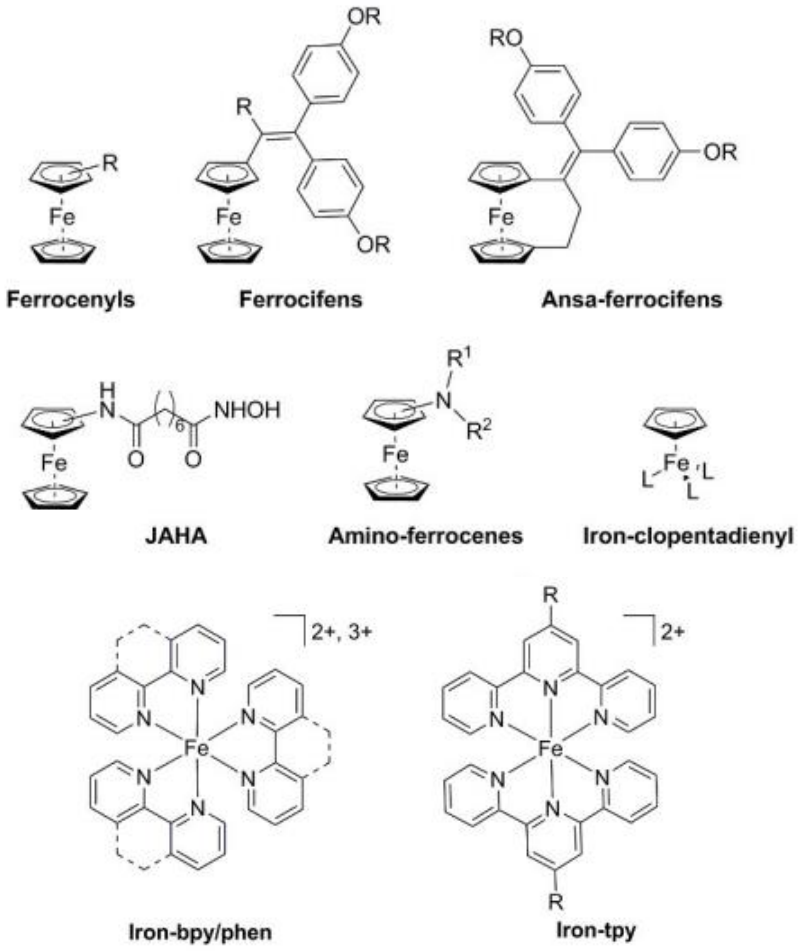
Obrázek 8 - strukturní vzorec
Fe-porfyrin (cis-FeMPy2P2P) [26]

V nedávných výzkumech se vědci zaměřují na schopnost železných iontů aktivovat buněčnou smrt mechanismem ferroptózy. Jedná se o buněčnou smrt, indukovanou právě přítomností Fe^{2+} iontů, které jsou po vstupu do buněčného prostoru zapojeny do Fentonovy reakce, kde jsou schopny produkovat ROS, jako například hydroxylové radikály (•OH), a tím indukovat buněčnou smrt jako důsledek poškození genetické informace. Výchozí látkou jsou v tomto případě nanočástice oxidů železa. Ty jsou už delší dobu úspěšně používány jako MRI kontrastní látky při diagnóze rakoviny, kdy jsou zároveň schopny uvolňovat výše zmíněné Fe^{2+} ionty. I přes tento pomyslný úspěch je takto indukovaná ferroptóza ne příliš účinná, z důvodu vyvolání vlny buněčné smrti i do okolních buněk [27].

Druhou zajímavou možností je využití superparamagnetických nanočástic oxidů železa jako je například oxid železnato-železitý (magnetit), příhodně zkráceně pojmenovaných jako „SPIONs, a to pro dopravení již používaných léčiv do místa působení. Skládají se z oxidického jádra pokrytého polymery (dextran, škrob, …), které představují biokompatibilní povrch, na který jsme schopni navázat některé ze skupiny ligandů kompatibilních s cílem terapeutického působení, a dopravit tak léčivo nebo paramagnetické částice pro zobrazovací metody. Takto připravené nanočástice zavedené do krevního oběhu jsme schopni pomocí magnetického pole navést do mís-

ta určení (nádoru) a umožnit tak lepší zobrazení či doručení léčiva a snížit tak vedlejší účinky vůči okolní tkáni. I přes slibné výsledky se ale jedná o poměrně nové studie a bude muset dojít k bližšímu prozkoumání účinků těchto nanočástic [28].

V otázce dalších komplexů železa, u kterých byla v rámci *in vitro* studií prokázána cytotoxická aktivita vůči liniím nádorových buněk, bylo připraveno velké množství sloučenin. Příkladem můžou být komplexy na bázi ferrocenu, ferocyfenu, polypyridylových derivátů železa a dalších ligandů (obrázek 9).



Obrázek 9 - příklady komplexů železa s prokázanou cytotoxickou aktivitou

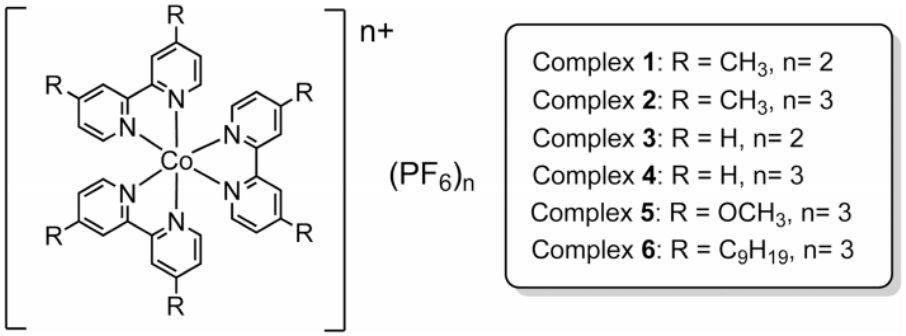
Z konkrétních příkladů a jejich hodnot popisujících cytotoxickou aktivitu jednotlivých látek, můžeme uvést jako příklad Jay Amin hydroxamovou kyselinu (JAHA) u

nichž byla pozorována antiproliferativní a tudíž protinádorová funkce vůči linii buněk rakoviny prsu s IC_{50} = 8,45 μM. [29; 30]

Kobalt

Tento prvek je pro člověka významný převážně díky jeho výskytu ve vitaminu B12 – kobalaminu, jenž je esenciální pro metabolismus nukleových kyselin a jeho nepostradatelnou účast při vytváření červených krvinek. Jeho nedostatek je spojený s poruchami nervové soustavy a anemií, a je jím ohrožena především skupina lidí dodržujících striktní veganský přístup k potravě, jelikož rostliny tento esenciální vitamín neobsahují. Naopak intoxikace přebytečným množstvím kobaltu není častá, ve výjimečných případech k ní může docházet převážně u pracovníků, kteří pracují se slitinami kobaltu a může dojít k inhalaci částic kobaltu [8].

V otázce využití kobaltu jako součást léčiv pro léčbu rakoviny proběhla studie zkoumající komplexy kobalt-tris(bipyridinu) pro jeho aktivitu vůči buněčným liniím rakoviny rezistentním a senzitivním vůči cisplatině. Na této bázi bylo připraveno šest komplexů s různými funkčními skupinami a jejich aktivita byla porovnávána právě s cisplatinou. Ze studie vyšlo, že nejaktivnější je komplex obsahující methylové skupiny vázané na pyridinové ligandy do pozic „R“, s koordinačním číslem komplexu tři (obrázek 10, komplex **2**). Konkrétně v případě buněčné linie rakoviny vaječníků A2780 senzitivní na cisplatinu vykazoval komplex hodnoty IC_{50} = 11,9 μM, což je o 4 μM nižší hodnota jak u cisplatiny. V případě cisplatina rezistentních buněk stejné linie vykazoval komplex IC_{50} = 11,2 μM a cisplatina hodnoty IC_{50} > 200 μM. Tato poměrně úspěšná studie podpořila další zájem o výzkum komplexů na bázi kobaltu pro účely léčby rakoviny a jejich využití jako náhrady za cisplatinu [31].

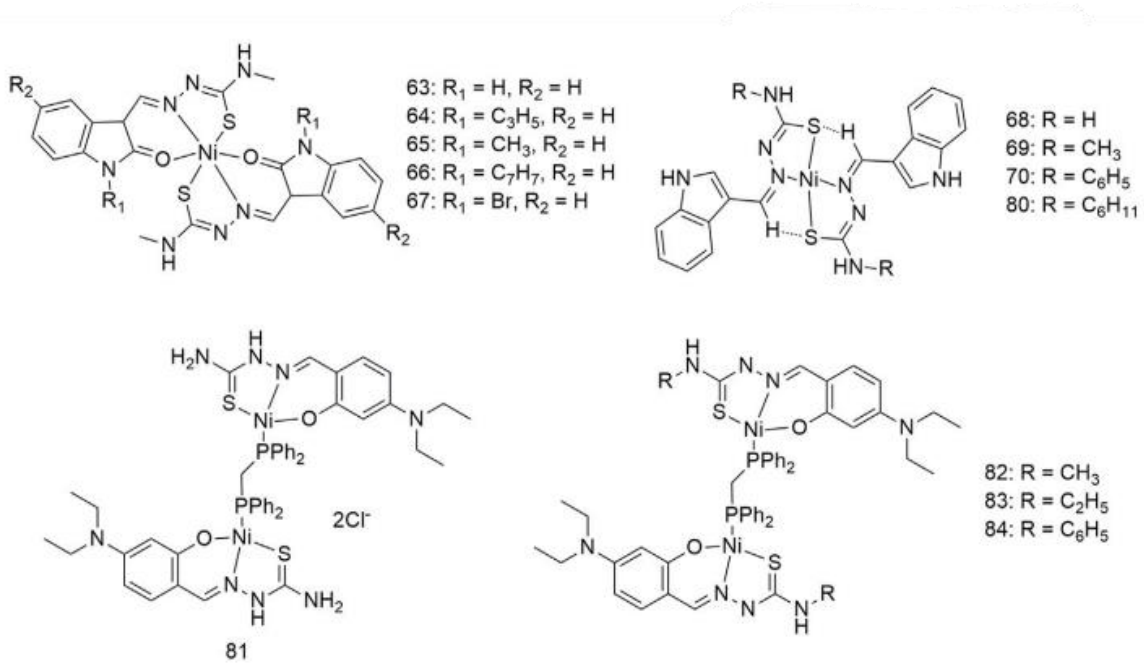


Obrázek 10 - schéma připravených komplexů kobaltu

Nikl

Je známo, že přítomnost niklu je nepostradatelná v mnoha důležitých funkcích, jako je hormonální aktivita a jeho spoluúčast na metabolismu lipidů. Jeho nedostatek je také spojován s výskytem onemocnění jater a ledvin, naopak přebytek způsobuje nemoci srdce, štítné žlázy a také rakovinu. Jeho příjem do organismu je spojen především s rostlinou částí potravy, jelikož je pro rostliny důležitým stopovým prvkem spojeným s mnoha benefity při růstu rostlin [8]. Co se týká využití niklu v medicínské terapii nádorových onemocnění, byly připraveny např. thiosemikarbozonové Ni(II) komplexy, u kterých byla pozorována protinádorová aktivita (obrázek 11). Cytotoxicita těchto komplexů byla posuzována především vůči buněčnému kmeni rakoviny plic (A549). Z připravených komplexů vykazoval nejlepší hodnoty cytotoxické aktivity komplex 64, jehož aktivita byla stanovena na IC_{50} = 0,1 μM. Další zmínku si zaslouží čtyři připravené komplexy skládající se ze dvou jader, a to komplexy 81 – 84 z obrázku 11. Tyto komplexy ve studii vykazovaly cytotoxickou aktivitu vůči rakovině plic s hodnotami IC_{50} v rozmezí 4,97 – 6,44 μM, což jsou mnohem nižší hodnoty, než ty pozorované u standartního léčiva cisplatiny (IC_{50} = 31,08 ± 0,79 μM). [32]

Dalším možným způsobem využití niklu v medicíně jsou převážně slitiny, které se využívají při výrobě ortopedických implantátů s velmi dobrou biokompatibilitou a mechanickou odolností vůči opotřebení a korozi.



Obrázek 11 - thiosemikarbozonové komplexy niklu [32]

Měď

Měď je dalším zástupcem mikronutrientů, které jsou životně důležité pro biologické procesy ve všech organismech. Je to redoxně aktivní kov, který může přecházet ze svého redukovaného stavu Cu^{+}, do oxidovaného stavu Cu^{2+} a naopak. Jeho přítomnost je spojena například jako důležitá alosterická a funkční komponenta mnoha enzymů (Zn/Cu SOD, cytochrom C oxidáza, atd.), každopádně v elementární formě přispívá k produkci silně reaktivních kyslíkových radikálů a díky jeho redoxní aktivitě může napadat proteiny, nukleové kyseliny a další významné biomolekuly. Z těchto důvodů je v těle udržována přísná homeostáza koncentrace mědi, regulována specifickými transportéry. Důležitost této homeostázy je podpořena výskytem nemocí

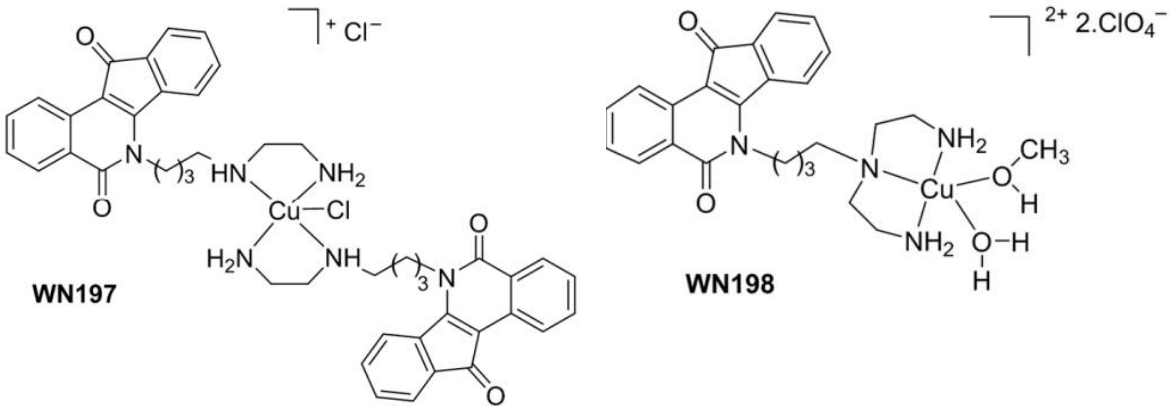
spojených s deficiencí mědi (Menkensonova a Wilsonova nemoc), nebo obráceně nárůst výskytu rakoviny a projevy cytotoxicity vůči ledvinám a játrům v případě vyšší koncentrace mědi [33].

Již dříve byly objeveny komplexy mědi s velmi efektivní protinádorovou aktivitou, které působí různými mechanismy, od chelátorů, ionopórů, inhibitorů proteozomu až po inhibitory topoizomerázy I/II, jejíchž inhibice vede k závažnému poškození DNA a následné buněčné smrti. Konkrétním příkladem nám můžou být tzv. Casiopeina komplexy ve kterých se vyskytuje měďnatý centrální ion, a mají obecnou strukturu $[Cu(N\text{-}N)(O\text{-}O)]NO_3$, nebo $[Cu(N\text{-}N)(N\text{-}O)]NO_3$; kde N-N je 2,2´-bipyridin nebo 1,10-fenantrolin který může a nemusí nést další substituenty (primární ligandy), O-O je acetlyacetonát nebo salycilaldehyd a N-O může být aminokyselina nebo peptid (sekundární ligandy). U těchto komplexů byla pozorována slibná cytotoxická aktivita, s nízkou hodnotou toxicity vůči okolním buňkám [34].

Mezi důležité chelátory mědi, u kterých se studuje jejich možné využití v terapii při léčbě rakoviny, patří například tetrathiomolybdát, léčivo vyvinuté převážně pro léčbu Wilsonovy choroby. Toto léčivo vykazovalo v preklinických studiích nejlepší výsledky v případě dodatečné terapie po chirurgickém vyjmutí nádoru, které mělo za účel zabránění návratu nádoru. Naopak v případě přímé léčby nádorů nebyly výsledky tak příznivé. Jako další můžeme ještě zmínit Elesclomol, který funguje na principu záchytu měďnatých kationtů, které jsou následně dopraveny do mitochondrií buněk a uvolněny. Volné kationty můžou následně produkovat mitochondriální ROS a aktivovat tak proces buněčné smrti [33].

Významnými zástupci látek inhibujících topoizomerázu I jsou látky „indenoisochinoliny“, vykazující protinádorovou a antibakteriální aktivitu. Jedná se o syntetické molekuly strukturně připomínající přírodní alkaloid kamptotecin vyskytující se v kůře stromu Kamptoteka ostrolistá, příznačně pojmenován jako strom života, známý svou protinádorovou vlastností. Některé deriváty indenoisochinolinů již dokonce podstoupily první a druhou fázi klinických studií (Indotecan, Indimitecan). Nové studie se zaměřily na měďnaté komplexy těchto látek pod označením WN197 a WN198

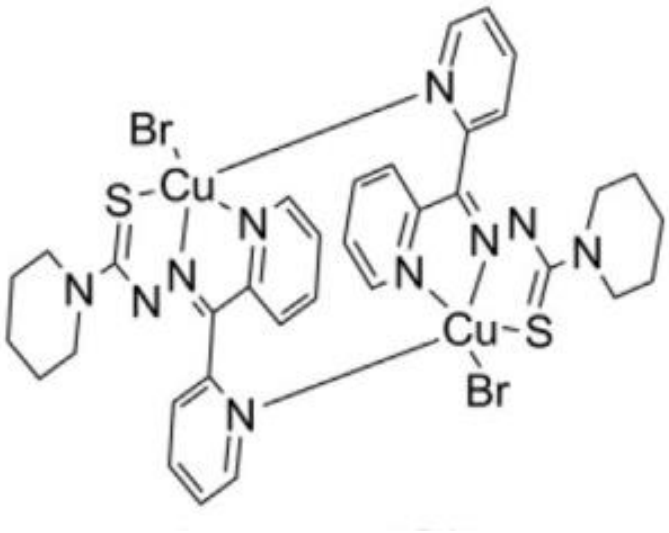
(obrázek 12), a byly podrobeny *in vitro* testům na buněčných líních rakoviny prsu, děložního čípku a tlustého střeva. Velmi příjemným zjištěním byly získané hodnoty IC_{50}, kdy v porovnání s cisplatinou vykazovaly tyto komplexy 20 - 40x nižší hodnoty IC_{50}. Například konkrétně v případě buněčné linie rakoviny prsu MCF-7 vykazovaly zkoumané komplexy hodnoty IC_{50} <0,5 μM pro komplex WN197, a IC_{50} = 0,89 ± 0,2 μM pro komplex WN198. Pro srovnání cisplatina vykazuje hodnoty IC_{50} = 40,4 ± 11,9 μM, což je velmi výrazný rozdíl [35].



Obrázek 12 - měďnaté komplexy idenoisochinulinů

Co se týká komplexů mědi, u nichž byla pozorována cytotoxická aktivita, bylo v letech 2010–2022 připraveno velké množství bioaktivních komplexů, z nichž některé jsou aktivní vůči buněčným liniím rezistentním vůči cisplatině. Z komplexů, které až překvapují svou cytotoxickou aktivitou, můžeme zmínit komplexy s thiosemikarbozonovými ligandy, z nichž některé komplexy podstupují klinické studie pro možné využití v praxi. Ještě zajímavějším příkladem jsou komplexy, v kterých jako ligandy vystupují piperidylthiosemikarbozony, jejichž naměřená cytotoxická aktivita byla stanovená hodnotami IC_{50} = 0,009 μM vůči HeLa linii rakoviny děložního čípku a IC_{50} = 0,012 μM vůči NCIH460 linii rakoviny plic. Tyto výsledky mohou nadále

usnadnit a svým způsobem umožnit preklinický vývoj měďnatých komplexů jako potencionálních protinádorových terapeutik. [36; 37]



Obrázek 13 - piperidinylthiosemikarbozonový komplex mědi [36]

Zinek

Posledním d-prvkem čtvrté periody je zinek. Jedná se o důležitý stopový prvek, který dle posledních dat z bioinformatiky, je asociován až z 9 % na skladbě eukaryotického proteomu, v porovnání s 1 % u železa nebo mědi. Jeho důležitou funkcí je jeho funkce signálního iontu buněčné homeostázy. To znamená, že v případě rozrušení regulace koncentrace zinku v buňkách může docházet ke změnám fyziologických vlastností, nebo strukturálním změnám. Právě rozrušení této křehké homeostázy zinku je pozorováno u mnoha druhů rakoviny [38].

Tato křehká rovnováha je udržována dvěma skupinami Zn transportérů. První skupinou jsou tzv. „ZnT“, ta má za úkol transport zinku z cytosolu do extracelulárního prostoru, nebo do buněčných struktur buňky. Druhou skupinou, která působí antagonisticky, jsou tzv. „ZIP“, které mají za úkol právě zvyšování koncentrace Zn v cytosolu. Tyto skupiny se skládají z mnoha jednotlivých proteinů, které mají za úkol specifické transporty zinku, ať už vázané na momentální buněčný cyklus, či na cílo-

vou organelu buňky. Právě nesmírná důležitost těchto transportérů pro dělení buněk, a to i těch rakovinných, je jejich zvýšená koncentrace spojená s určitými druhy a stádiem rakoviny.

Pro lepší představu, například v případě rakoviny slinivky dochází ke snížení koncentrace všech ZIP transportérů až na ZIP4, jehož zvýšená koncentrace napomáhá zvýšené četnosti proliferace buněk, a tím k rychlejší progresi nádoru. Dále v případě rakoviny prostaty dochází ke snížení koncentrace ZIP1 transportérů.

Právě z důvodu rozrušení této rovnováhy se využívají látky schopné vázat zinek. Tyto látky můžou mít dvojí efekt, buď snižují zvýšenou koncentraci zinku vychytáváním do stabilních chelátových komplexů, nebo naopak fungují v buněčné membráně jako iontové transportéry, a tím naopak zvyšují jeho koncentraci. Příkladem může být léčivo „Clioquinol“ které v případě rakoviny prostaty zvyšuje extracelulární koncentraci Zn^{2+} iontů, čímž napomáhá potlačit růst nádoru. Dalším možným přístupem je jednoduchá suplementace zinku, která poskytuje příznivé synergické efekty při léčbě rakoviny, či snížení nevolností spojených s léčbou [39].

V otázce komplexů zinku, u nichž byla pozorována protinádorová aktivita, bylo v posledních sedmi letech připraveno mnoho komplexů zinku, které byly zkoumány pro jejich možné nasazení jako terapeutikum pro léčbu nádorových onemocnění, případně jako látky pro fotodynamickou terapii rakoviny. To poukazuje na velký zájem o léčiva na bázi zinku jako alternativě k cisplatině, převážně z důvodu vysoké biokompatibility a nepoměrně nižší toxicity. Z číselných hodnot, vyjadřujících cytotoxickou aktivitu komplexů zinku, se v rámci jednoho zdroje, který porovnával 263 komplexů zinku, uvádí, že velká část těchto komplexů vykázala cytotoxickou aktivitu v minimálně jedné buněčné linii nádorových buněk. Přesněji v minimálně jedné buněčné linii dosahovalo 54 komplexů zinku hodnoty IC_{50} nižší než 10 μM, a 25 komplexů hodnoty IC_{50} v rozmezí 10–20 μM. Tyto údaje nám říkají, že minimálně 54 komplexů zinku vykazuje lepší, nebo srovnatelnou, cytotoxickou aktivitu (v závislosti na typu testované buněčné linie) vůči většině nádorových buněčných linií, což staví

komplexy zinku do perspektivní pozice, jako možného budoucího nástupce standartního léčiva cisplatiny [40].

Závěrem lze zmínit nanočástice oxidu zinečnatého, které v prozatímních studiích vykazují silnou selektivní toxicitu vůči rakovinným buňkám a do budoucna budou společně s indikací ZnT a ZIP transportérů pravděpodobně hrát důležitou roli při indikaci a léčbě určitých druhů rakovin [39].

4.1.2 Medicinální aplikace a metaloléčiva prvků páté periody

Yttrium

Yttrium je poměrně všestranným prvkem ze skupiny přechodných kovů a už od jeho objevení v osmnáctém století se využívá k výrobě laserů, supravodičů, elektrod a LED diod. Co se týká medicíny, yttrium se zkoumá pro jeho široké možnosti využití, právě díky velkému množství izotopů, které tvoří.

Jako první možné medicínské využití yttria, můžeme zmínit fluorit yttritý, který se využívá na tvorbu antibakteriálních povrchů v případě zavádění zubních implantátů. Tento pomyslný plášť z fluoridu yttritého významně redukuje možnost kolonizace povrchu implantátu bakteriálními koloniemi [41].

Dále jsou využívány sloučeniny radioaktivního izotopu ^{90}Y v komplexech s chelatačními činidly (EDTA, DOTA, DO3A) v konjugaci se specifickými protilátkami, které umožňují precizní průběh terapie. Tato látka se váže přímo na poškozené buňky, a po uvolnění radioaktivního záření dochází k přímému poškození DNA, nebo ke zvýšení koncentrace reaktivních radikálů v buňce a následné buněčné smrti. Další zajímavou aplikací izotopu ^{90}Y je tvorba křemíkových, nebo pryskyřicových mikrosfér obsahujících tento izotop. Tyto mikrosféry se zavádějí do cév v blízkosti nádoru, kde následně blokují tok krve do nádoru a zároveň uvolňují radioaktivní záření k nádorovým buňkám v průběhu asi dvou týdnů. Toho se využívá převážně při léčbě hepatokarcinomu [41].

Ze zobrazovacích technik se yttrium využívá v případě PET a MRI technik. V poslední době se ale zvyšuje zájem o hyperpolarizovanou magnetickou rezonanci, kde byly pro izotop ^{89}Y získány slibné výsledky. Využití této techniky spočívá především v monitorování metabolických dějů v reálném čase, a tudíž představují možnost lepšího zaměření následné terapie, která se tak stane efektivnější s nižšími vedlejšími efekty.

Zirkonium

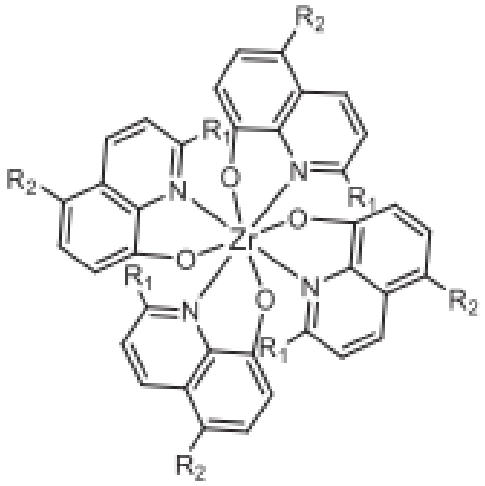
Zirkonium je přechodný kov, jehož využití na poli medicíny se váže především k výrobě odolných a velmi biokompatibilních slitin pro ortopedické implantáty a náhrady. Jedná se především o slitinu Zr-2,5Nb. Dále můžeme zmínit například oxid zirkoničitý, cože je také velmi odolný keramický materiál, využívaný pro výrobu zubních náhrad, jako jsou například korunky.

Zirkonium je také zkoumáno pro schopnosti vystupovat jako kontrastní činidlo pro MRI. Konkrétně se testuje využití izotopu ^{89}Zr. V případě této možnosti využití, komplexy zirkonia a desferrioxaminu jsou ty, na které se upíná největší pozornost. Tyto komplexy jsou totiž velmi stabilní a umožňují navázání monoklonálních protilátek. Protilátky v tomto případě slouží pro cílený přenos aktivní látky do místa působení, a umožňují tak poskytování velmi kvalitních a přesných MRI snímků. Například monoklonální protilátky pod označením „Cetuximab“ cílí na rakoviny močového měchýře, prsu a tlustého střeva. Tyto látky již dokonce prošly skrz preklinické studie a jsou zkoumány v dalších klinických studiích pro jejich možné využití a nasazení v praxi [42].

Druhou z možných aplikací zirkonia je využití nanočástic. Tyto nanočástice pak vytváří pomyslné klece, s velkou kapacitou, schopné dopravit požadované léčivo do přesného místa působení, a zamezit tak negativních účinků na vedlejší tkáně. Zirkonium je pro tyto účely zajímavé zejména pro jeho nízkou toxicitu, hydrolytickou stabilitu a velké možnosti post syntetických úprav. Tyto nanočástice byly v nedávných in vitro výzkumech využity například při fotodynamické terapii, kdy je cílem dopravit

látku, která je schopná pomocí zdroje světla excitovat a generovat ROS v místě působení, samozřejmě cílenými buňkami jsou rakovinné buňky [42].

V případě komplexů s protinádorovou aktivitou byly v rámci jedné nedávné studie připraveny komplexy zirkonia v oxidačním stavu +IV, kde jako ligandy zde vystupovaly heterocyklické molekuly 8-hydroxychinolinu. Jeden z připravených komplexů, pod názvem [$Zr^{(IV)}$(8-hydroxychinolin)$_4$] (obrázek 14) vykazoval v průběhu této studie velmi vysokou cytotoxickou aktivitu vůči buněčným liniím rakoviny jater (Hep-G2), děložního čípku (HeLa-S3) a plic (PC9). Tyto hodnoty byly v rámci studie stanoveny a vyjádřeny pomocí hodnot IC_{50} ve stejném pořadí 0,14 ± 0,1 µM, 0,35 ± 0,1 µM, 1,17 ± 0,2 µM. Po následném porovnání získaných hodnot s cisplatinou, dosahoval připravený komplex v případě Hep-G2 sto-násobně vyšší aktivitu. Samotný protinádorový mechanismus a biologická aktivita léčiva, musí být podrobena dalším studiím [43].



Obrázek 14 - schéma komplexu zirkonia - [$Zr^{(IV)}$(8-hydroxychinolin)$_4$]

Niob

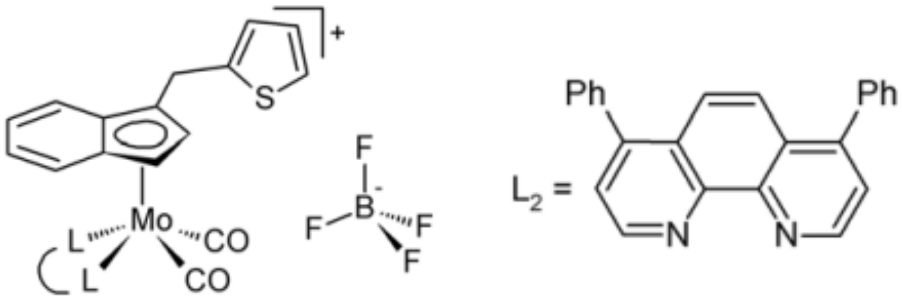
Niob je přibližně třicátým čtvrtým nejčastějším prvkem v zemské kůře a v praxi se s niobem můžeme potkat ve formě porézních vrstev na povrchu implantá-

tu, zajišťujících příznivý styk mezi živou kostí a povrchem implantátu, nebo ve formě slitin určených pro výrobu implantátů a dalších medicinálních pomůcek a nástrojů. V případě cytotoxicky aktivních komplexů niobu, se nepodařilo najít žádné významné komplexy niobu zkoumané pro jejich možnou cytotoxickou aktivitu.

Molybden

Molybden můžeme představit jako nejtěžší esenciální prvek, u kterého byla určena doporučená denní dávka. A to převážně z důvodu množství významných funkcí, které zastupuje v lidském těle, ale i u rostlin a bakterií. Většina molybdenu se v lidském těle ukládá do kůže a jater, každopádně velká část se přeměňuje na molybdenový kofaktor, který je součástí množství enzymů jako je například aldehyd oxidáza, nebo sulfát oxidáza. Jeho význam je značný i u rostlin a bakterií, jelikož je součástí nitrogenázy, esenciálního enzymu přeměňujícího vzdušný dusík na amoniak. Molybden je mimo jiné také velmi důležitý pro produkci radioizotopu technicia-99, využívaném ve zobrazovacích technikách, kterému je věnována další podkapitola.

Jako příklad cytotoxicky aktivního komplexu, můžeme zmínit českou studii, ve které bylo připraveno šest komplexů indenyl-molybdenu s thiofenylovou funkční skupinou. Komplexem, který během této studie vykazoval nejvyšší cytotoxickou aktivitu byl komplex $[(\eta^5\text{-}C_9H_6CH_2C_4H_3S)Mo(CO)_2(Ph_2phen)][BF_4]$, kdy byla pozorována cytotoxická aktivita vůči buňkám linie MOLT-4 a výsledná cytotoxická aktivita byla stanovena na IC_{50} = 0,19 ± 0,02 μM, což je mnohonásobně vyšší cytotoxická aktivita v porovnání s hodnotami pro cisplatinu (IC_{50} = 15,8 ± 1,9 μM). Následně došlo ještě k testům na buněčné linii rakoviny plic A549 a nenádorové linii MRC-5, pro srovnání cytotoxické aktivity vůči nádorovým a nenádorovým buňkám. Výsledkem byly hodnoty IC_{50} = 1,0 ± 0,2 μM pro A549 a IC_{50} = 3,7 ± 0,4 μM pro MRC-5. Tyto výsledky vypovídají o vyšší cytotoxicitě vůči nádorovým buňkám, což je pozitivním indikátorem pro další studie provedené na tomto komplexu [44].



Obrázek 15 - komplex $[(\eta^5\text{-}C_9H_6CH_2C_4H_3S)Mo(CO)_2(Ph_2phen)][BF_4]$

Technecium

V případě technecia se zájem vědců a výzkumných skupin upíná především na izotop technecia ^{99}Tc. Tento radioaktivní izotop hraje velmi důležitou roli na poli nukleární medicíny, a to jak v případě využití ve zobrazovacích metodách, nebo jako ve formě radioléčiv. Využití tohoto izotopu je především vázáno k jeho ideálním charakteristikám pro medicínskou aplikaci, jako je krátký poločas rozpadu, nebo schopnost emitovat gama záření, které je následně detekováno detektory přístrojů ve zobrazovacích technikách [45].

Technecium může ve svých sloučeninách nabývat sedmi různých oxidačních stavů (+1 až +7), díky tomu vystupuje jako ideální centrální atom pro přípravu různých komplexů, využívajících širokou škálu ligandů poskytujících specifické schopnosti těchto komplexů. Mezi tyto specifické schopnosti můžeme řadit například cílenou akumulaci v požadované tkáni, a tím pádem schopnost zisku přesnějších a ostřejších snímků [46].

Pro výrobu těchto komplexů se nejčastěji využívají technecistany (TcO_4^-) s požadovaným izotopem technecia. Široce využívané jsou například léčiva na bázi koloidní síry, značené izotopem technicia-99 pro zobrazování jater, sleziny a kostní dřeně. Zajímavým využitím technecia je například možnost značkovat červené krvinky, toho se využívá pro snadnější lokalizaci skrytého vnitřního krvácení [45].

S dalším postupem moderní medicíny, dochází ke zvyšování nároků na specifické cíle a tkáně, které je potřeba detekovat a kontrolovat pomocí zobrazovacích technik, tyto požadavky průběžně vyvíjí tlak na výzkum nových radioléčiv. Z těch posledních můžeme například zmínit komplexy bis(thiosemikarbazonátu) s centrálním atomem technecia, jejichž funkce byla testována na myších. Výsledkem této studie bylo pozorování výrazné akumulace látky v tenkém střevě ve spojení s velmi rychlou bio distribucí [46; 47].

Ruthenium

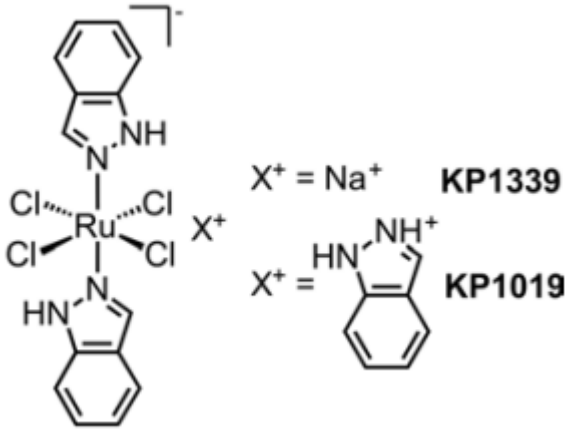
Metaloléčiva založená na rutheniu představují poměrně slibné kandidáty vykazující dobrou biologickou stabilitu pro využití v chemoterapii. Probíhají studie pro jejich možné využití, jako náhrady k rozšířenému léčivu cisplatině. Léčiva obsahující ruthenium pracují buď na principu přímého terapeutického účinku, nebo jako „schránky“, které dopraví požadované léčivo do místa účinku. Jedním z důvodů, proč je ruthenium považováno za toxický prvek, je jeho schopnost mimiky atomů železa. Tento fakt hraje ve prospěch využití ruthenia při léčbě, jelikož právě rakovinné buňky vychytávají větší množství atomů železa, v porovnání se zdravou tkání. Za zmínku stojí také vlastnost těchto léčiv interagovat s nádory rezistentními vůči cisplatině [48].

Jednou z prvních a doposud nejznámějších biologicky aktivních látek na bázi ruthenia je komplex imidazolium(imidazol)-(dimethyl sulfoxid)tetrachlororuthenitý, zkráceně označovaný jako „NAMI-A.“ Tato látka podstoupila první i druhou klinickou studii, kdy v první studii vykazovala dobrou schopnost inhibice růstu metastazovaných nádorů a zároveň nízkou úrovní cytotoxicity pro okolní tkáň. Bohužel v druhé klinické studii léčivo neuspělo pro nedostatečnou efektivitu. Konkrétně byly linie kdy NAMI-A vykazovala až 1000x vyšší aktivitu jak cisplatina, ale v rámci klinické studie nevykazovala žádnou cytotoxickou aktivitu vůči 60 buněčným liniím z listiny NCI-60.

Každopádně došlo k nedávnému a nečekanému objevu silné cytotoxické aktivity NAMI – A vůči buněčným liniím leukémie [48].

Obrázek 16 - komplex NAMI-A [48]

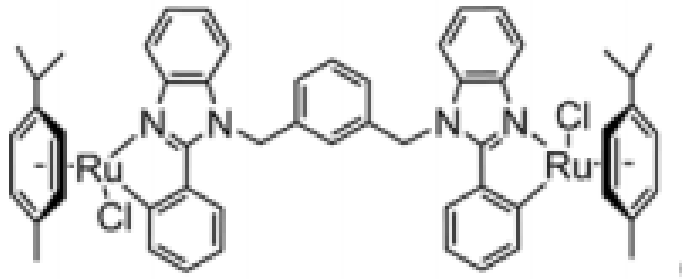
Dalšími komplexy ruthenia označovaných jako KP1339 a KP1019, které podstoupily klinické studie, můžeme vidět na Obrázku 17. Tyto látky, stejně jako NAMI-A vykazovaly během studií poměrně dobrou cytotoxickou aktivitu v rozmezí IC_{50} = 50-180 μM. Ve srovnání s cisplatinou vykazovaly obě látky vyšší prvotní cytotoxickou aktivitu vůči buněčným liniím rakoviny tlustého střeva (SW48 a HT29) a to IC_{50} =30-95 μM, každopádně v dlouhodobém měřítku (72 h) se ukázala cisplatina jako nadále efektivnějším léčivem. I tak tyto látky podobně jako sesterská NAMI-A vykazovaly vysokou míru aktivity vůči buněčným liniím leukémie [49].



Obrázek 17 - komplexy ruthenia KP1339 a KP1019

Závěrem studie bylo také pozorování, že i přes strukturní podobnost, bylo u látky KP1019 pozorováno chování klasického protinádorového léčiva s benefitem cytotoxické aktivity vůči buněčným liniím rezistentním vůči cisplatině. Kdežto NAMI-A poskytuje vyšší cytotoxickou aktivitu spíše vůči metastázím, než primárnímu nádoru. I tak je důležité zmínit, že se pracuje na vývoji nanočásticových forem těchto látek, které nám možná přinesou zlepšení cytotoxické aktivity, stability a další doposud neznámé benefity.

Další rozsáhlou skupinou jsou vícejaderné organokovové ruthenium-arenové komplexy s centrálním atomem Ru(II). Tyto Ru(aren) komplexy představují ideální kostry pro vývoj stabilních, dostupných, velmi dobře rozpustných a lipofilních látek pro léčbu nádorových onemocnění. Obecně je můžeme dělit na di-, tri-, tetra-, poly- a hetero-nukleární komplexy. Jedním z komplexů, u kterého byla pozorována slibná cytotoxická aktivita je dvoujaderné komplexy vyobrazený na Obrázku 18. Ten v rámci jedné ze studií vykazoval cytotoxickou aktivitu vůči více buněčným liniím, a to v rozsahu hodnot IC_{50} = 5-60 μM [50].



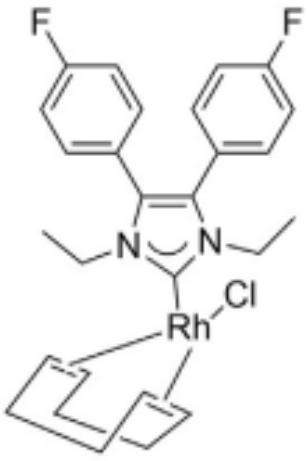
Obrázek 18 - dinukleární komplex Ru(II)(aren) [50]

Rhodium

Rhodium a jeho protirakovinné účinky byly poprvé pozorovány již na začátku sedmdesátých let 20. století. Prvními látkami na bázi rhodia, u kterých byly pozorovány tyto účinky, byly karloxylátové komplexy rhodia. Rhodium je každopádně stále mnohem méně prozkoumaný prvek, z pohledu jeho aplikace při léčbě rakoviny, než

jeho „soused“ ruthenium, jehož sloučeniny již podstoupily, a podstupují, klinické studie. U organokovových sloučenin rhodia byla v poslední době prokázána vysoká biologická aktivita. Tyto látky fungují především jako inhibitory enzymatických reakcí. Kdy v porovnání s běžnými anorganickými komplexy, vykazují ty na bázi rhodia mnohem lepší inhibiční aktivitu.

V případě komplexů a organických molekul rhodia, u kterých byla pozorována protinádorová aktivita, můžeme narazit na centrální atom rhodia ve třech oxidačních stavech +I, +II a +III. Každopádně největší pozornost upoutaly komplexy, ve kterých se rhodium vyskytuje v oxidačním stavu +III, a to právě díky silné inhibiční schopnosti vůči biomolekulárním cílům a následné aktivaci buněčné smrti. Každopádně z pohledu konkrétních příkladů aktivních komplexů, bylo připraveno množství komplexů s cytotoxickou aktivitou, problémem byla ale selektivita těchto léčiv. V případě komplexů, kde se rhodium nachází v oxidačním stavu +I, můžeme zmínit komplexy, ve kterých vystupují jako ligandy N-heterocyklické karbeny (NHC). Tyto komplexy fungují jako inhibitory thioredoxin reduktázy. Bylo totiž zjištěno, že v některých případech rakoviny dochází k jeho zvýšené produkci v nádorových buňkách, jejich cílená inhibice v průběhu léčby vede k zvýšené produkci ROS v takových buňkách, a navození buněčné smrti. Komplex na Obrázku 19 je příklad Rh(I)NHC komplexu, u kterého byla pozorována nejvyšší cytotoxická aktivita vůči buněčným liniím rakoviny jater (HepG2), prsu (MCF-7) a tlustého střeva (HT-29) viz. Tabulka 1 [51; 52].



Obrázek 19 - Rh(I)NHC komplex

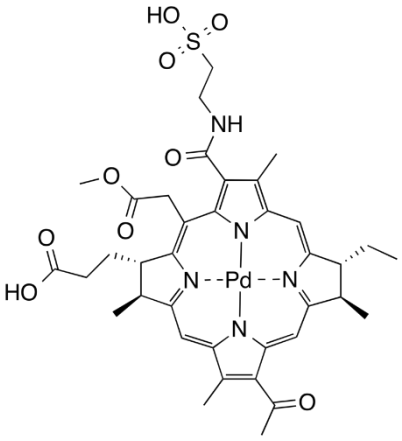
Tabulka 1 - aktivita Rh(I) komplexu vyjádřená hodnotami IC_{50} (μM)

Sloučenina	MCF-7	HT-29	HepG2
Rh(I)NHC	4,47 ± 1,9	6,51 ± 1,2	1,33 ± 0,2
cisplatina	4,95 ± 1,2	9,51 ± 2,0	2,18 ± 0,2

Palladium

Vývoj a příprava komplexů palladia pro medicínské aplikace je poměrně velkou výzvou. To zejména z důvodu vysoké nestability těchto sloučenin a v porovnání s komplexy platiny, dochází k přibližně 10^5× rychlejší výměně ligandů a reakci. Další překážkou v cestě ke klinickým studiím je také velmi nízká rozpustnost těchto látek, limitující jejich aplikaci. I přes tyto překážky, které bylo třeba překonat, bylo v době od roku 1980 do této doby připraveno více než 800 komplexů palladia s předpokládaným, či dokonce pozorovaným protinádorovým účinkem [53].

Nejvýznamnějšího úspěchu z komplexů palladia dosáhl padeliporfin, prodávající se pod názvem „TOOKAD“. Tento palladiem substituovaný bakteriochlorofyl byl v roce 2017 schválen pro využití v klinické praxi pro fotodynamickou terapii rakoviny prostaty, demonstrující velký potenciál využití komplexů palladia v případě chemoterapii-rezistentních linií rakovinných buněk [53].



Obrázek 20 - padeliporfin

Z novějších komplexů palladia, u kterých je pozorována protinádorová aktivita, můžu zmínit například komplexy 2´-benzoylpyridinu thiosemikarbazonu (BpT) a sacharinátu (Sac), což jsou účinné chelátory kovů s vysokou protinádorovou aktivitou. Tyto komplexy byly podrobeny testům *in vitro* a *in vivo*, zkoumající jejich protinádo-

rovou aktivitu vůči buněčným liniím rakoviny plic A549. Výstupem studie byly hodnoty IC_{50}, a jejich následné srovnání s cisplatinou. Jeden ze zkoumaných komplexů vykazoval nejlepší aktivitu, vyjádřenou hodnotou IC_{50} = 7,28 ± 0,2 μM. Pro srovnání aktivita cisplatiny vůči stejné buněčné hodnoty byla stanovena na IC_{50} = >16 μM [54].

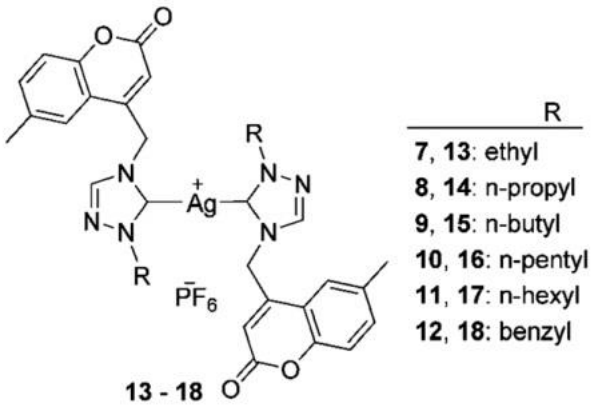
Jako u většiny zde zmíněných prvků, i palladium se nevyhnulo zájmu o přípravu jeho nanomateriálů. Tyto materiály v podobě nano-listů, či pórovitých nano-částic jsou bodem zájmu pro jejich vysokou biokompatibilitu a stabilitu ve fyziologickém prostředí. Zkoumá se například jejich možné využití ve zobrazovacích metodách jako je SPECT a CT, nebo využití přímo při léčbě rakoviny při metodě fototermální terapie [55].

Stříbro

Stopové množství stříbra bylo nalezeno ve dvaceti devíti různých tkáních, i tak ale neznáme žádnou fyziologickou funkci stříbra v lidském těle. Právě z tohoto důvodu se jeví stříbro jako slibný kov pro léčbu onkologických onemocnění, jelikož jeho toxický efekt na člověka je nízký. Smrtelná dávka se u člověka pohybuje kolem hodnot LD_{50} = 28 mg/ kg. Každopádně dlouhodobý příjem, i nižšího množství stříbra, může způsobit trvalé zabarvení kůže Argirii, zbarvení kůže do modré až šedé barvy [8].

Se stříbrem se už od dávných dob můžeme potkat v mnoha medicínských aplikacích. Aktuálně se bavíme například o antibakteriálních pláštích na různé druhy implantátů, různé katetry a využití koloidního stříbra jako desinfekce. Z historického využití je zajímavé využití stříbra ve formě tenkých drátků určený k sešívání ran, nebo plátků přikládaných na ránu, pro zamezení růstu bakterií a infekce. Toxicita stříbra vůči bakteriím spočívá především k produkci ROS uvnitř bakteriální buňky, jež vyvolají apoptózu a smrt buňky [56].

Z komplexů stříbra, na které se upíná zájem vědců, pro jejich protirakovinnou aktivitu, můžeme zmínit stříbrné komplexy s ligandy v podobě N-heterocyklických karbenů (NHC).



Obrázek 21 - schéma bis-NHC komplexů stříbra

Hlavním cílem, a principem účinku těchto komplexů, je inhibice enzymu thioredoxin reduktázy (TrxR). Tento enzym je zodpovědný za vitální metabolické procesy v buňce, a jeho inhibice iniciuje apoptózu. Komplexy vyobrazené na obrázku výše (obrázek 21) byly podrobeny testům v *in vitro* studii, na buněčných liniích rakoviny prsu a tlustého střeva. Všechny tyto komplexy vykazovaly hodnoty inhibice buněčného růstu v případě buněčné linie rakoviny prsu GI_{50} = 0,62 – 0,10 μM, a v případě linie rakoviny tlustého střeva GI_{50} = 8,59 – 11,10 μM. Již při prvním pohledu na zmíněné hodnoty můžeme konstatovat lepší aktivitu komplexů právě vůči buněčným liniím rakoviny prsu [56].

Dalšími sloučeninami stříbra, které jsou zkoumány jak pro svou antimikrobiální, ale protirakovinnou aktivitu, jsou nanočástice stříbra. V tomto případě se výzkum vyskytuje na svém počátku, a konkrétnější výsledky o aktivitě těchto nanočástic můžeme očekávat v dohledné budoucnosti [57].

Kadmium

Kadmium je jedním ze zástupců prvků, jejichž toxicita téměř vylučuje jejich využití v medicínských aplikacích. Kadmium je mnohdy přirovnáváno svou toxicitou ke rtuti nebo olovu. V běžném životě se můžeme s kadmiem nejčastěji potkat v Ni-Cd bateriových článcích, kdy právě výroba těchto článků může produkovat jedovaté výpary obsahující kadmium a inhalace těchto par může způsobovat stavy podobné

chřipce. Dlouhodobě vystavení dávkám kadmia může následně vyústit v poškození ledvin, kostí a nemoci plic. Zároveň díky jeho dlouhému poločasu rozpadu, 20 až 30 let, se tyto nežádoucí účinky můžou vyskytnout i po delší době, a ačkoli probíhají diskuze o tom, zda je kadmium esenciálním či neesenciálním prvky pro živoucí organismy, kadmium je stavěno do pozice velmi toxického prvku [8].

Toxicita kadmia spočívá především v jeho schopnosti mimikovat zinek ze stejné skupiny PSP. Jak již bylo zmíněno v textu výše, zinek je esenciálním stopovým prvkem v mnoha metabolických a imunitních drahách. Z toho vyplývá, že jeho substituce za toxické kadmium není dobrá, jelikož dochází k inhibici daných enzymů. Zvýšená koncentrace kadmia je spojená se zvýšenou produkcí ROS vedoucí oxidativnímu stresu buněk s následnou apoptózou, či karcinogenitou, která je u kadmia prokázána. Na buňky jako takové je mířený i další způsob toxicity kadmia, a to jeho schopnost vázat se na fosfolipidovou membránu buněk, a narušovat semipermabilní funkci této membrány. Dále může docházet k demineralizaci kostí, jelikož kadmium narušuje hladiny vápenatých iontů v buňkách [8; 58].

Bohužel se mi nepodařilo najít ani experimentální využití kadmia v medicíně. To je nejspíše spojeno s jeho výše zmíněnou toxicitou a jeho celkovým negativním dopadem na životní prostředí.

4.1.3 Medicinální aplikace a metaloléčiva prvků šesté periody

Lanthan

Lanthan je prvním zástupcem lanthanoidů, a zároveň třetím prvkem ze skupiny kovů vzácných zemin. Tento prvek v lidském těle nemá žádnou specifickou funkci, a to nejspíše z důvodu jeho velmi špatné absorpce skrz trávící soustavu. I tak se s lanthanem můžeme potkat v rámci aplikované medicíny. Jedno z možných využití lanthanu, je v případě výskytu vysokých hladin fosfátů a jejich zadržování v těle, což je nežádoucí stav a dlouhodobě může docházet k poškození měkkých tkání a kalcifi-

kaci cév. Jedním z fosfát vázajících léčiv je právě uhličitan lanthanitý ($La_2(CO_3)_3$), prodávaný též pod názvem „Fosrenol“. Stejné vlastnosti se používá například při úpravách pitné vody, kdy se pomocí lanthanem modifikovaného bentonitu vychytávají přebytečné fosfáty pro předejití nadměrného růstu nežádoucích řas a sinic [59].

Další sloučeninou lanthanu, s podobnou funkcí je chlorid lanthanitý ($LaCl_3$). Ten upoutal pozornost vědců v nedávné studii. V té byla pozorována pozitivní podpora léčby při využití cisplatiny v kombinaci s chloridem lanthanitým, a možné potlačení rezistence vůči léčbě cisplatinou. Chlorid lanthanitý inhibuje určité signální dráhy, a pomáhá zvyšovat aktivitu a účinnost léčby i při poměrně nízkých koncentracích cisplatiny. Konkrétně při podání 5 μM cisplatiny a 1,5 μM $LaCl_3$ na buněčný kmen rakoviny vaječníků došlo ke zvýšení četnosti apoptózy rakovinných buněk přibližně o 10 % ve srovnání se vzorkem léčeným čistě cisplatinou. Toto zjištění bude každopádně podrobeno dalším studiím pro jeho potvrzení [60].

Ačkoli jsou další prvky ze skupiny lanthanoidů intenzivně zkoumány pro jejich možné využití v zobrazovacích technikách, nebo při léčbě nádorových onemocnění, nepodařilo se mi najít další látky čistě na bázi lanthanu podstupující klinické studie, nebo konkrétní látky v medicínské praxi. To může být spojeno i s výše zmíněnou problematickou absorpcí do lidského těla.

Hafnium

Hafnium je kov bez známé toxicity vůči lidskému tělu. To je nejspíše způsobeno jeho absolutní nerozpustností ve vodě a dalších tělních tekutinách. Bohužel se mi nepodařilo najít přímé využití sloučenin hafnia, každopádně velký zájem upoutaly nanočástice připravené z oxidu hafničitého.

Výše zmíněné nanočástice se využívají převážně při radioterapii. Až 60 % pacientů podstupujících onkologickou léčbu, má předepsanou radioléčbu jako součást post operační terapie. Cílem připravených nanočástic hafnia bylo zvýšit účinnost této léčby, což se dle posledních výzkumů daří. „NBTXR3“ je zkrácený název nanočástice oxidu hafničitého, ty jsou díky své vysoké elektronové hustotě schopny ve zvýšené

míře interagovat s ionizujícím zářením, a koncentrovat tak vyšší dávku energie do cíleného místa, což vyústí v buněčnou smrt. Číselně můžeme tuto skutečnost, dle prozatímních studií, vyjádřit jako 5 až 10 %-ní nárůst v úmrtnosti nádorových buněk, ve srovnání s kontrolním vzorkem podrobeným čistě radioterapii, v závislosti na dávce záření. To umožňuje zefektivnit radioterapii a poskytnout tak intenzivnější a účinnější léčbu [61; 62].

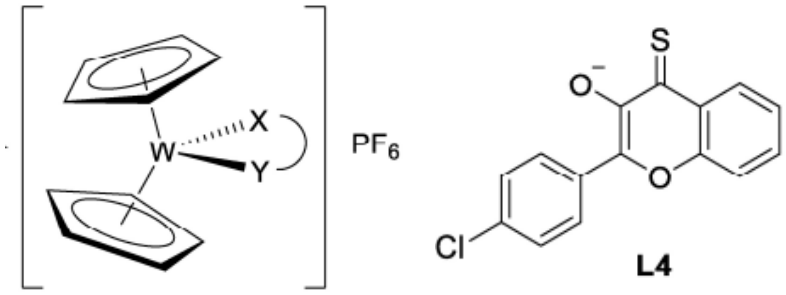
Tantal

Tantal je prvek, jehož využití v medicínské praxi můžeme najít převážně v oblasti ortopedických, zubních a kardiovaskulárních implantátů. Tantal totiž nese velmi dobré vlastnosti, ideální právě pro výrobu implantátů, jako je rezistence vůči korozi díky pasivaci pomocí vrstvy oxidu tantaličného, vysoká mechanická stabilita a chemická odolnost vůči většině kyselin (vyjma kyseliny fluorovodíkové) ve všech koncentracích. Tantal byl využíván už od druhé poloviny 20. století, a to ve formě drátů pro šití ran, sítěk pro nápravu kýly, až po tantalové pláty určené pro fixaci zlomenin a prasklin lebky. Mimo zmíněné fyzikální a mechanické vlastnosti se tantal pyšní i velmi dobrými biokompatibilními vlastnostmi. Tantal se ve formě prášku používá například pro vytváření filmu kloubních implantátů, kde několik studií potvrdilo příznivý vliv tohoto prvku na příjem implantátu stávající kostí a podporu růstu kosti nové. Proto se některé studie zaměřily na vývoj nanočástic tantalu, u kterých byla prokázána podporující funkce proliferace osteoblastů. Poslední a významnou výhodou je antibakteriální vlastnost tantalu. Největší překážku v minulosti představovaly právě infekce nově zavedených implantátů, nově používané filmy z tantalu společně s dalšími kovy jako je stříbro, nebo měď, poskytují ideální antibakteriální povrch. Právě díky těmto vlastnostem se předpokládá ještě širší využití tantalu a jeho slitin v oblasti implantátů a kloubních náhrad [63; 64; 65].

Wolfram

Wolfram je dalším zástupcem prvků, které pro člověka nemají žádný přímý funkční význam. I když byl podroben množství studií, zabývající se vlivem na metabolické regulace a jeho toxicitu, není považován za prvek toxický pro člověka. Každopádně se s wolframem můžeme potkat například u archeí, anaerobních a termofilních bakterií, kde plní funkci kofaktoru určitých enzymů, podobně jako molybden [8].

Z komplexů wolframu, u kterých byla pozorována cytotoxická aktivita, můžeme zmínit nedávno připravené komplexy, též označované jako tungstenoceny. Jejich cytotoxická aktivita byla pozorována již v roce 2013, bohužel nedosahovala ideálních hodnot. Proto se v minulém roce pokusila jiná vědecká skupina připravit tyto komplexy s využitím O,O-, S,O- a N,O-chelatačních ligandů, které by mohly modifikovat a zlepšit aktivitu připravených komplexů. Nejlepší výsledky poskytoval čtvrtý komplex s využitím ligandu L4 z Obrázku 22.



Obrázek 22 - obecné schéma tungstenocenového komplexu s použitým ligandem pro komplex č. 4 [66]

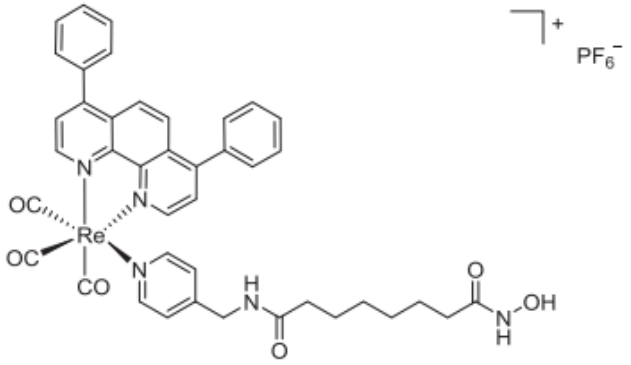
Tento komplex vykazoval hodnoty IC_{50} vůči buněčným liniím rakoviny plic (A549) a rakoviny tlustého střeva (SW480) srovnatelné s cisplatinou. Konkrétně v případě linie A549 bylo IC_{50} = 6,3 ± 0,5 μM a v případě druhé linie SW480 se IC_{50} rovnalo 2,4 ± 0,5 μM. Ke všem těmto komplexům byly také připraveny analogy v podobě komplexů obsahujících molybden, které vykazovaly srovnatelnou aktivitu jako komplexy wolframu [66].

Rhenium

Rhenium je posledním prvkem z první poloviny d-prvků 6. periody, a zároveň prvním prvkem této periody, u kterého můžeme nalézt významné sloučeniny zkoumané pro možné využití v terapii nádorových onemocnění. Ale už nyní je rhenium pro své unikátní fyzikální a chemické vlastnosti využíván v diagnostice a léčbě nádorových onemocnění.

Z konkrétních izotopů rhenia se největšímu zájmu dostalo izotopu rhenia-188 (^{188}Re). Tento izotop je emitorem vysoce energetického beta záření, s krátkým poločasem rozpadu, a ukázal se jako atraktivní kandidát pro použití v terapeutické nukleární medicíně. Jedná se o konkurenta rozšířeného diagnostického radionuklidu ^{99}Tc, kdy díky podobným chemickým vlastnostem tyto dva prvky představují ideální teranostický pár. Tento izotop byl součástí mnoha dále zmíněných komplexů a ^{188}Re značená radioléčiva představují dle preklinických studií efektivní léčivo pro terapii řady primárních nádorů, metastáze kostí a mnoha dalších indikací [67; 68].

Komplexů rhenia, u kterých byla pozorována protinádorová aktivita, bylo připraveno velké množství. Každopádně největší množství těchto komplexů obsahuje jádro z $Re(I)(CO)_3^+$. Pomocí tohoto jádra a kombinací organokovových, dusíkatých či sulfidových ligandů, peptidů, multidenátních skupin a oxo skupin bylo připraveno velké množství aktivních komplexů. Díky tomuto širokému spektru ligandů a dalších modifikací, můžeme upravovat a regulovat schopnost permeability membrány buněk, lipofilytu, luminiscenci a cytotoxicitu. Lze konstatovat, že téměř každá buněčná linie nádorových buněk nejčastějších druhů rakoviny má svou sloučeninu na bázi rhenia, s pozitivním cytotoxickým efektem. Příkladem může být sloučenina na bázi histonové diacetylázy s $Re(I)(CO)_3^+$ jádrem (obrázek 23), jehož cytotoxická aktivita vyjádřená jako IC_{50} vůči buněčné linii rakoviny děložního čípku byla stanovena pomocí hodnoty působivých IC_{50} = 0,11 μM [69; 70].



Obrázek 23 – příklad Re(I) komplexu

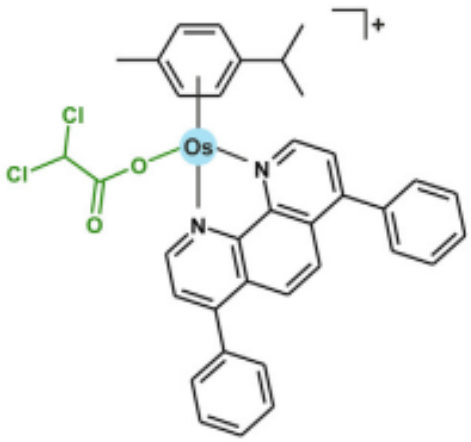
Každopádně cílem každého připravovaného léčiva je postoupení do klinických studií a případná aplikace v medicinální praxi. Rhenium má doposud 14 sloučenin, které čekají, podstupují či již mají splněny klinické studie a můžeme mezi nimi najít rheniem značené proteiny, liposomy, sulfidy či peptidy. Z těch, které tyto studie již podstoupily a používají se v medicínské praxi, se jedná převážně o látky používané ve zobrazovacích metodách nádorových onemocnění.

Osmium

Osmium je prvek nacházející se ve stejné skupině jako ruthenium, které zaznamenalo poměrně velké úspěchy v případě cytotoxicky aktivních komplexů a v některých případech jeho komplexy již podstupují klinické studie. Můžeme říct, že osmiu se prozatím takového zájmu nedostalo, ale v poslední době je dopodrobna studován a obecně je uznávám za slibného člena skupiny neplatinových protinádorových léčiv [70].

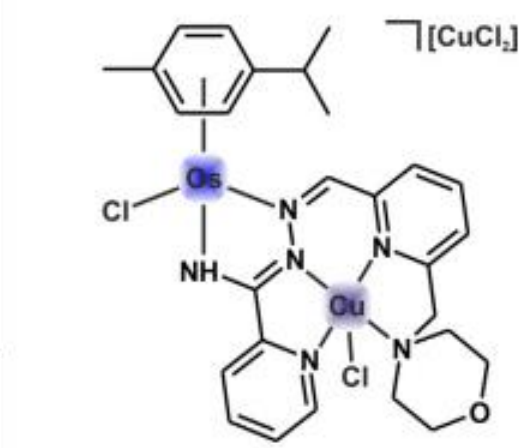
Mezi konkrétními příklady komplexů osmia s protinádorovou aktivitou, můžeme pozorovat velké množství komplexů analogických k těm připravených s rutheniem. Většinou můžeme tyto komplexy dělit na homometalické a heterometalické, obsahující další kovové prvky v jejich struktuře. V případě těch homometalických se můžeme potkat s thiolátovými komplexy, vícejadernými komplexy nebo pomyslné klece z Os(II) komplexů polosendvičového typu. Příkladem polosendvičového komplexu

osmia(II) můžeme zmínit komplex, u kterého byla pozorována vysoká cytotoxická aktivita vůči buněčné linii triple negativního kmene rakoviny prsu (MDA-MB-231) a to až 112 krát vyšší (IC_{50} = 0,5 μM) v porovnání s cisplatinou. Jedná se o komplex [Os(η⁶-*p*cym)(bphen)(dc)]PF_6 (obrázek 24). Tento komplex zároveň vykazoval vyšší aktivitu, v porovnání s jeho Ru(II) analogem [71].



obrázek 24 - komplex Os(II) - [Os(η⁶-*p*cym)(bphen)(dc)]PF_6

V případě heterometalických komplexů osmia se jedná o oblast, která není prozatím nějak hlouběji prostudována. Příkladem heterometalického komplexu osmia může být komplex osmia s mědí [ClCu(l-amm)Os(η⁶-pcym)Cl][$CuCl_2$], který bohužel nevykazoval ideální cytotocixkou aktivitu v porovnání s cisplatinou (přibližně 10x nižší), ale i tak se ukázal jako aktivnější analog k Ru(II) komplexu, a poukázal tak na důležitou pozici osmia při vývoji nových protinádorových komplexů [72].



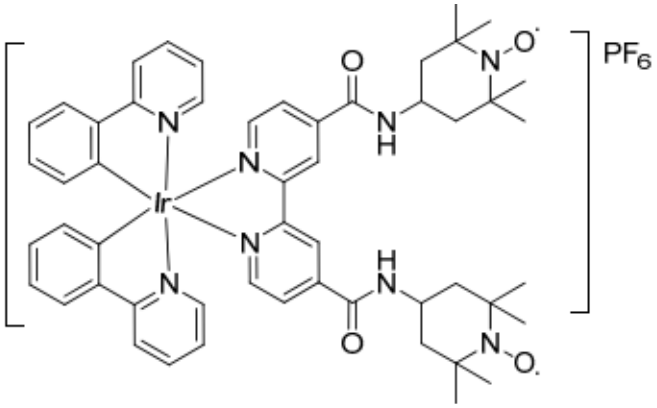
Obrázek 25 - heterometalický kompex Os(II) s mědí - [ClCu(l-amm)Os(η⁶-pcym)Cl][$CuCl_2$] [72]

Iridium

V případě iridia se můžeme setkat převážně s využitím jeho radioaktivního izotopu ^{192}Ir. Tento izotop má poměrně dlouhý poločas rozpadu, necelých 74 dní, a dochází u něj k rozpadu na beta částice a gama záření. Běžně se proto využívá při brachyterapii, kdy je radioaktivní materiál zaveden přímo do těla pacienta, díky čemuž je schopen dodat vysokou dávku radiace do přesně určené části těla, a primárně se s tímto způsobem můžeme potkat při terapii nádoru prsu a hlavy [73].

Stejně jako u rhenia, i u iridia můžeme popsat mnoho komplexů, u kterých byla pozorována cytotoxicita srovnatelná, ne-li lepší než u cisplatiny. Prvním příkladem nám můžou být polosendvičové iridité komplexy, s obecným vzorcem $[Ir(\eta^5\text{-}Cp^x)(L\hat{}L)Z]PF_6$, ve kterém Cp^x = cyklopentadienylový derivát, Z = odcházející skupina (monodentátní ligand) a L^L symbolizuje chelatující ligand. Tyto komplexy mají dobré fyzikálně-chemické vlastnosti a jsou ideální pro vysokou produkci ROS v místě působení. Konkrétním příkladem nám může být polosendvičový komplex $[Ir(\eta^5\text{-}Cp^{ph})(phen)(pb)]PF_6$, jehož cytotoxická aktivita vůči buněčné linii rakoviny vaječníků rezistentní vůči cisplatině, vyjádřená jako IC_{50} = 13 μM, je vyšší v porovnání s cisplatinou [74].

Další pomyslnou skupinou jsou oktaedrické komplexy iridia, u kterých byla objevena antiproliferativní aktivita vůči nádorovým buňkám, což je staví do pozice slibných kandidátů léčiva zabraňujícího růst nádorových buněk do okolních tkání. Konkrétním příkladem mohou být Ir(III) komplexy se dvěma 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-N-oxyl ligandy (viz. Obrázek 25), u kterých byla pozorována velmi dobrá cytotoxická aktivita, ve většině buněčných linií srovnatelná s cisplatinou, ale v případě cisplatina rezistentní buněčné linie rakoviny vaječníků (A2780Cis) vykazovala zmíněná Ir(III) sloučenina aktivitu IC_{50} = 2,57 ± 0,08 μM, která byla výrazně vyšší v porovnání s aktivitou cisplatiny (IC_{50} = 13,4 ± 0,03 μM).



Obrázek 26 - Oktaedrický iriditý komplex

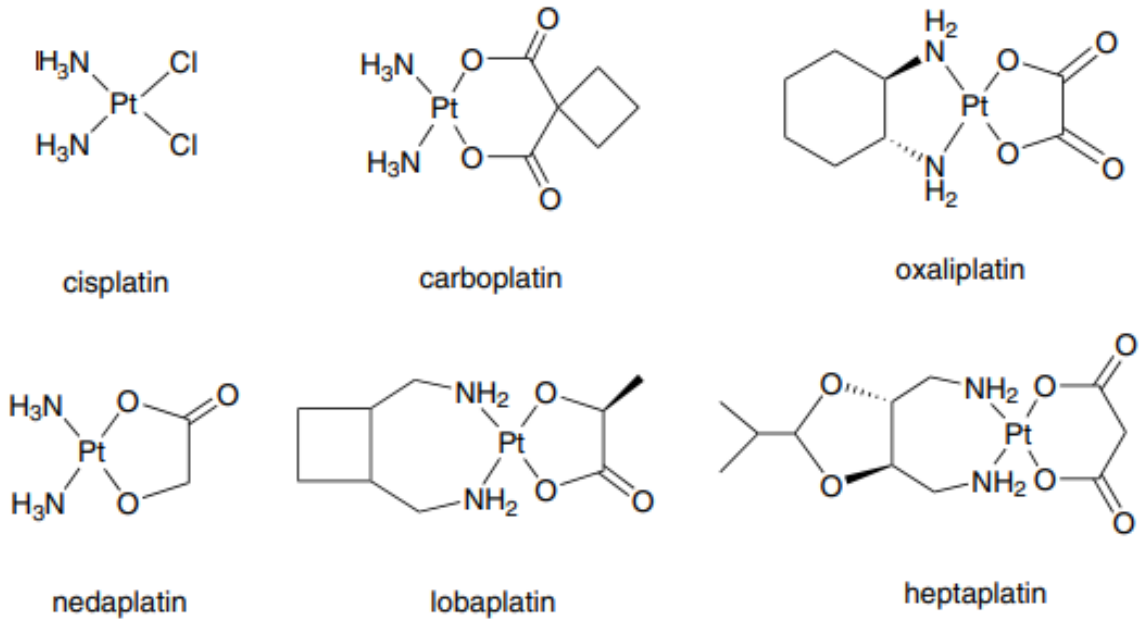
Další a poslední zde zmíněnou skupinou jsou komplexy iridia(III), které jsou zkoumány pro své ideální strukturální, foto-fyzické a biologické vlastnosti, které jsou slibné pro využití těchto látek jako protinádorové a/nebo zobrazovací léčivo. Díky širokým možnostem modifikace těchto komplexů pomocí ligandů, či tvorby nanočástic se specifickým cílem, můžeme léčbu cílit na mitochondrie a lysozomy, jejichž poškozením dojde k apoptóze buňky, či využití těchto nanočástic jako fototerapeutika. Při využití ve zobrazovacích metodách můžeme pomocí modifikací cílit například na biomolekuly, jako jsou nukleové kyseliny, glutathion, nebo dokonce heparin. Cílem může být i metastáze, což je dobré pro zobrazování a vyhodnocování stádia rakoviny a jejího rozšíření do těla [75; 76].

Platina

Platina a její komplexy jsou nejspíše nejznámější a nejrozšířenější látky určené k léčbě širokého spektra nádorových onemocnění, které se v těch nejznámějších formách, jako je například velmi často zmiňovaná cisplatina, dostaly do povědomí široké veřejnosti.

Ačkoli se cisplatina právem označuje jako jeden z průkopníků léčiv nádorových onemocnění, tak s postupujícím výzkumem docházelo častěji k nálezu buněčných linií rezistentních vůči tomuto léčivu. Někteří označují právě tento moment jako ten, který odstartoval řadu výzkumů se snahou najít alternativní léčiva, která by mohla cisplatinu nahradit, či zastoupit v případech potřeby léčby nádorových onemocnění právě

rezistentních vůči cisplatině. Jednoduchou derivatizací cisplatiny bylo připraveno více nových léčiv na bázi platiny, kterým se budeme věnovat v následujících řádcích.

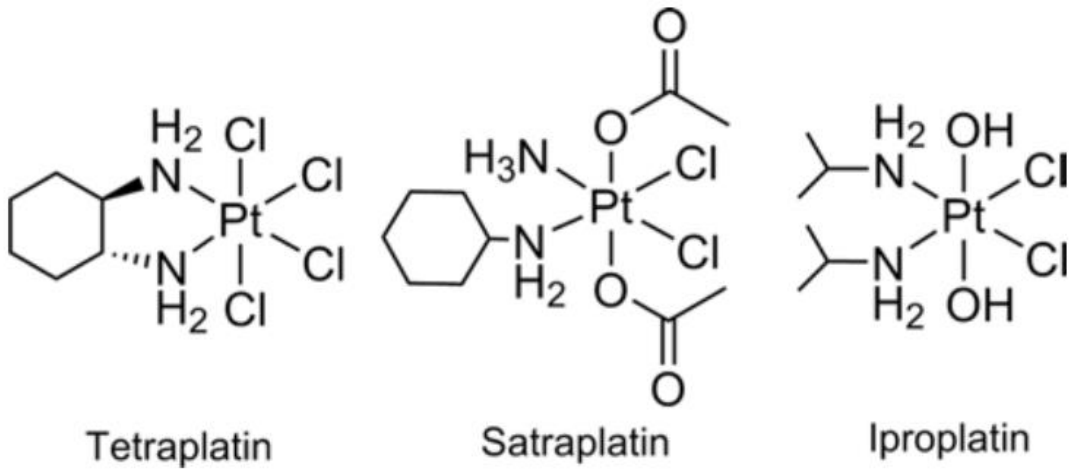


Obrázek 27 - chemické struktury léčiv na bázi platiny užívaných v klinické praxi [77]

Co se týká mechanismu působení léčiv na bázi platiny, je tento mechanismus například v případě cisplatiny dobře znám. Prvně dochází k transportu cisplatiny do nitrobuněčného prostoru pomocí transportérů mědi (CTR1), následně z důvodu chloridového gradientu vně a uvnitř buňky dochází k hydrolýze molekuly cisplatiny a tudíž jejího přechodu z *cis*-$[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ přes *cis*-$[Pt(NH_3)_2Cl(OH_2)]^+$ až na *cis*-$[Pt(NH_3)_2(OH_2)_2]^{2+}$ a její následné interakci s DNA, kdy dochází k chemické modifikaci nebo spojování řetězců DNA, jejímu poškození a zastavení buněčného cyklu, či aktivaci apoptózy. Tento mechanismus umožňuje Pt-léčivům jejich terapeutické využití při léčbě nádorových onemocnění jako je rakovina prsu, vaječníků, nebo tlustého střeva. Na druhou stranu je konkrétně cisplatina označována za nespecifickou léčebnou látku, která vyvolává systémovou toxicitu s poškozením okolních tkání při delšímu vystavení jejího působení.

Vývoj prvních komplexů platiny se běžně rozděluje na více generací, kdy cisplatina se řadí mezi první generaci léčiv na bázi platiny, která byla objevena v první polovině 60. let 20. století, a byla schválena pro nasazení do medicínské praxe v roce 1978. Jako druhou generaci, která přišla po necelých 10 letech, je označována karboplatina (také vyobrazená na Obrázku 27). Ta díky bidenatnímu ligandu cyklobutan-1,1-dikarboxylové kyseliny získala větší odolnost vůči hydrolýze, a došlo tak ke značnému snížení systémové toxicity léčiva, díky čemuž je možné podávat vyšší dávky tohoto léčiva proti agresivním nádorům. Mezi další léčiva druhé generace řadíme ještě nedaplatinu. Nevýhodou těchto dvou zmíněných léčiv je možnost výskytu rezistence nádorových buněk vůči léčbě. Jako možné řešení toho problému byla vyvinuta třetí generace Pt-léčiv, která je zastoupena oxaliplatinou, která se začala používat po dalších 10 letech od nasazení karboplatiny. A ačkoli je princip působení oxaliplatiny podobný jako u cisplatiny, nedochází k tvorbě rezistence, proto se můžeme například setkat s případem, kdy je nasazena cisplatina společně s oxaliplatinou za účelem dosažení komplementárního efektu a dosažení tak vyšší aktivity léčiv. Z třetí generace léčiv na bázi platiny můžeme ještě zmínit například lobaplatinu a heptaplatinu.

V následujících letech bylo vynaloženo velké úsilí o vývoj nových léčiv na bázi platiny, a i když některá tato léčiva, jimž se budeme věnovat níže, dosáhla úspěchu v klinických studiích, můžeme konstatovat, že prozatím žádné z nich nedosáhlo světové klinické aplikace, jako právě výše zmíněná léčiva. První pomyslnou skupinu představují fotoaktivní komplexy platiny v oxidačním stavu +IV. Tyto komplexy můžeme potkat pod označením „prodrugs“, které byly vyvinuty za účelem snížení vedlejších účinků. Tyto komplexy fungují na principu změny oxidačního stavu, z velmi stabilního a minimálně toxického stavu +IV, až po jejich aktivaci pomocí slabého ultrafialového světla (UVA) po dosažení oblasti nádoru, a přechodu do aktivní formy +II. Příklad těchto komplexů, které byly zařazeny do klinických studií, můžeme vidět na Obrázku 28. Bohužel i přes jejich pomyslný úspěch v podobě zařazení do klinických studií, byla tato léčiva vyřazena z důvodů nízké cytotoxické aktivity, či vysoké toxicity [77; 78; 79].



Obrázek 28 - Komplexy platiny(IV) zařazené do klinických studií [77]

Následné studie se zaměřily na zvýšení citlivosti léčby a dalšímu snížení její toxicity vůči okolní tkáni, a to spojením s biomolekulami, jako jsou peptidy komplementární k buněčným membránám nádorových buněk cíleného nádoru. Příkladem je biotin, též známý jako vitamin H, jehož navázání do Pt(IV) proléčiva zefektivnilo příjem komplexu nádorovými buňkami buněčné linie rakoviny prsu rezistentní vůči cisplatině a zároveň snížilo cytotoxický efekt vůči okolní tkáni.

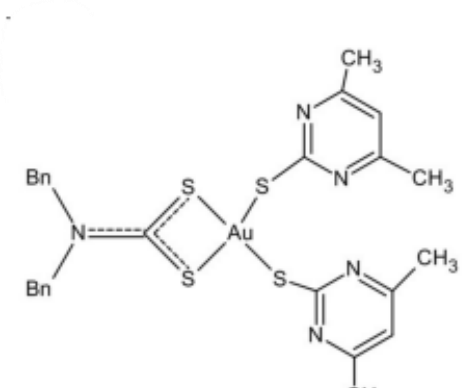
Poslední možností využívanou u mnoha zde zmíněných prvků je využití nanočástic jako systému pro doručení léčiva do místa působení. Díky širokým možnostem modifikace povrchu těchto částic pro zvýšení jejich citlivost vůči nádorovým buňkám, či zlepšení jejich fyzikálně chemických vlastností, se můžeme potkat s využitím nanočástic zlata, oxidů železa (SPIONs), či přípravě syntetických nanoklastrů platiny a polymerů [77].

Závěrem můžeme konstatovat, že největší překážkou ve vývoji nových léčiv na bázi platiny je stále jejich vysoká systémová toxicita, jejíž snížení zůstává do budoucna asi nejdůležitějším cílem výzkumných skupin zaobírajících se vývojem nových léčiv na bázi platiny. Ideálním kandidátem s těmito vlastnostmi se jeví nanočástice platiny, každopádně jejich mechanismus působení a toxicita musí být dále prozkoumána a vyhodnocena.

Zlato

Využití komplexů zlata v medicíně má dlouhou tradici a momentálně se v medicínské aplikaci můžeme potkat s léčivy na bázi zlata převážně v terapii revmatické artritidy (léčiva „auranofin“ nebo „aurothioglukóza“). Potenciál tohoto kovu jako protinádorového léčiva je také známý již delší dobu a jeho sloučeniny jsou podrobeny mnohačetným studiím. Z těch nejčastěji zkoumaných můžeme zmínit hlavně fosfinové a organokovové komplexy zlata v oxidačním stavu Au(I). Z nově připravených komplexů můžeme zmínit N-heterocyklické karbenové komplexy, konkrétně například komplex $[Au(Me_2BIm)][BF_4]$, který vykazoval cytotoxickou aktivitu vůči buněčné linii rakoviny vaječníků IC_{50} = 0,54 ± 0,12 μM, což je přibližně 10x vyšší aktivita než cisplatina [80].

Další skupina komplexů zlata nese centrální atom Au(III). Těm se věnovala jedna studie, v jejíchž průběhu bylo připraveno šest komplexů s bisdithiolenovými ligandy a byly podrobeny testy na cytotoxickou aktivitu vůči buněčným liniím rakoviny vaječníku (A2780), a linii rakoviny vaječníků rezistentní vůči cisplatině (A2780cisR). V obou těchto testech vykazují komplexy působivou aktivitu převyšující cisplatinu. Konkrétně se hodnoty IC_{50} připravených komplexů pohybovaly v případě buněčné linie A2780 IC_{50} = 0,44 – 1,2 μM. To je v porovnání s aktivitou cisplatiny IC_{50} = 3,6 ± 1,25 μM minimálně 3x vyšší cytotoxická aktivita. Lepší výsledky můžeme pozorovat u aktivity vůči buněčné linii A2780cisR, kde komplexy dosahují hodnot IC_{50} = 0,08 – 1,96 μM a cisplatina IC_{50} = 35,8 ± 13,5 μM což je mnohonásobně vyšší aktivita, která staví tyto komplexy do pozice slibných sloučenin s protinádorovým efektem vůči cisplatině rezistentním kmenům rakoviny. Každopádně jejich působení a vliv na lidský organismus musí být podrobeny dalším studiím. Druhá studie se zaměřila na thiolát-dithiokarbamátové komplexy Au(III). Ty vykazovaly velmi dobrou antiproliferativní aktivitu vůči buněčné linii rakoviny tlustého střeva (Caco-2) a jejich aktivita dosahovala až 40x vyšší cytotoxicitu (IC_{50} =1,00 ± 0,06 μM), než cisplatina (IC_{50} =45,6 ± 8,08 μM) [81; 82; 83].



Obrázek 29 – příklad Au(II) komplexu s kombinací thioláto a dithiokarbamáto ligandu

Těchto komplexů bylo samozřejmě připraveno daleko větší množství, a probíhající klinické studie zkoumají potenciál těchto léčiv na bázi zlata pro jejich využití jako chemoterapeutika.

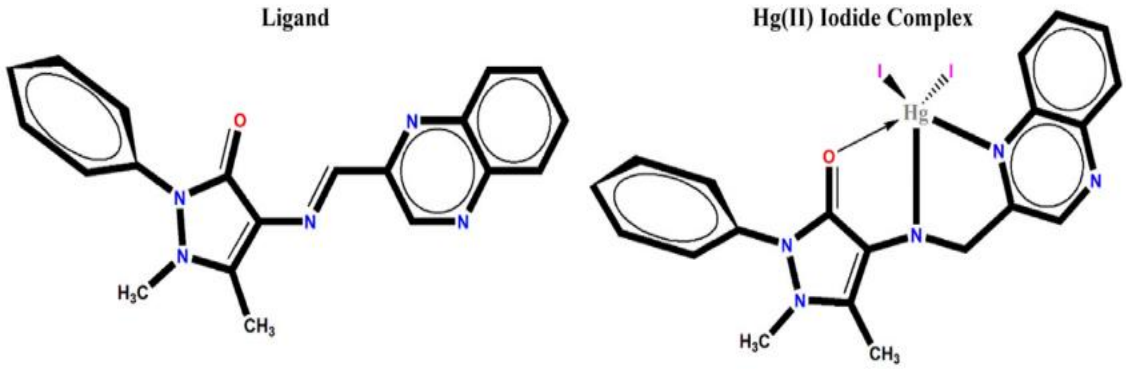
Rtuť

Rtuť je dalším, již třetím, prvkem z 12 skupiny prvků PSP zmíněných v této práci. Každopádně právě rtuť z celé této skupiny vystupuje svými rozdílnými vlastnostmi, je například jediným kovem kapalné skupenství za normálních podmínek, , dále je to nízká rozpustnost ve vodě z důvodu slabých kovových vazeb mezi atomy rtuti [8].

Toxicita rtuti spočívá, podobně jako u jeho analoga ze stejné skupiny kadmia, především v reakci s thiolovými skupinami proteinu, enzymů a hemoglobinu způsobující jejich inhibici a deaktivaci v metabolických drahách. Jako nejvíce toxickou formu rtuti se považují její páry, které představují po inhalaci velký problém pro nervový systém.

Praktické využití rtuti se v poslední době velmi omezuje, a to právě kvůli jeho toxicitě – příkladem jsou amalgámové plomby, od kterých se odstupuje, nebo rtuťové teploměry, které také mizí z prodejních pultů. I tak můžeme dohledat využití sloučenin rtuti jako fungicigů a desinfekcí ($HgCl_2$), součástí kalomelových elektrod využívaných v analytické chemii ($HgCl_2$), nebo jako antiseptikum a antimykotikum na kožní

problémy pod názvem Thiomersal (ethyl merkurát sodný) od kterého se také postupně odstupuje [8].



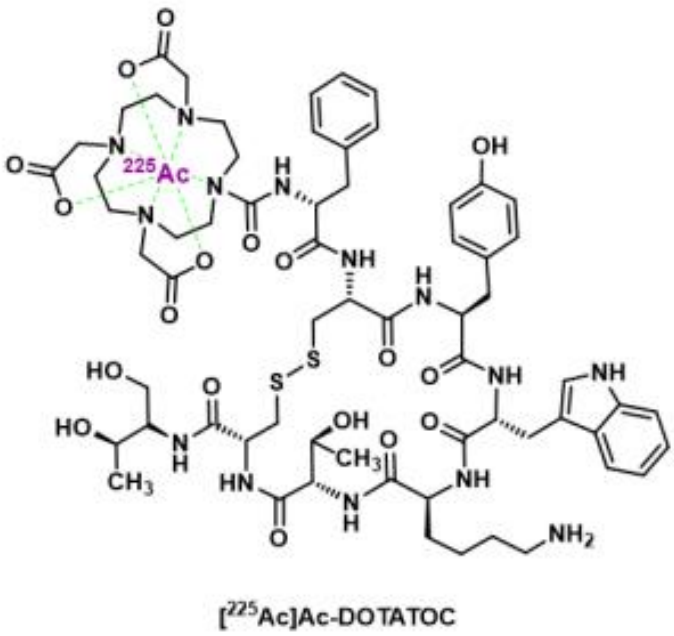
Obrázek 30 - molekulární struktura samotného ligandu a aktivního Hg(II) jodidového komplexu [84]

Z důvodů výše zmíněné toxicity rtuťnatých kationtů, je výzkum léčiv na bázi rtuti poměrně omezený. Jedním z komplexů, u kterého byla pozorována cytotoxická aktivita, je komplex s centrálním atomem Hg(II) založený na quinoxalin-aminoantipyrinovém ligandu (viz. Obrázek 30). Při pohledu na cytotoxickou aktivitu tohoto komplexu, byla jeho cytotoxická aktivita posuzována na dvou liniích nádorových buněk, a to buněčné linii rakoviny prsu (MCF–7) a rakoviny tlustého střeva (HT-29). V obou těchto liniích vykazoval komplex velmi vysokou aktivitu, a to v případě linie MCF-7 s hodnotou IC_{50} = 4,88 µM a v případě linie HT-29 s hodnotou IC_{50} = 17,14 µM. Tyto hodnoty poukazují na vyšší *in vitro* antiproliferativní aktivitu v porovnání s cisplatinou (IC_{50} = 18,7 ± 0,1 µM pro linii MCF-7 a IC_{50} = 75,7 ± 4,7 µM pro linii HT-29) [84].

4.1.4 Medicinální aplikace a metaloléčiva prvků sedmé periody

Aktinium

V medicinálním využití aktinia se můžeme nejčastěji potkat se zájem o radionuklid aktinia-225 (^{225}Ac). Zájem o chemii aktinia zažil znovuzrození v posledních dvou dekádách, a to především z důvodu vývoje nového druhu protinádorové terapie, která se nazývá „cílená alfa terapie“. Tento druh léčby funguje na principu synteticky připravené látky, složené z protilátky specifické k cílenému typu nádorových buněk, linkeru spojujících dvě nebo více funkčních skupin dané látky (chelatační činidlo, nejčastěji DOTA/DOTATOC) a radioizotopu s ideálně krátkým poločasem rozpadu (obrázek 31). Po podání léčiva pacientovi cestuje látka k nádorovým buňkám, kde uvolní alfa částice jako zdroj energie neutralizujících cílené buňky. Díky této cílené terapii dochází k minimalizaci poškození okolní tkáně. Některá takto připravená léčiva vstoupila (včetně látky na Obrázku 31), nebo čekají na vstup do klinických studií, každopádně žádná z těchto látek doposud nebyla schválena pro možné nasazení v praxi [85; 86].



Obrázek 31 – příklad látky určené pro alfa cílenou terapii [86]

Rutherforidum – Kopernicium

Nepodařilo se mi nalézt žádnou medicinální aplikaci sloučenin těchto kovů.

4.2 Dotazníkové šetření – Metaloléčiva ve výuce bioanorganické chemie

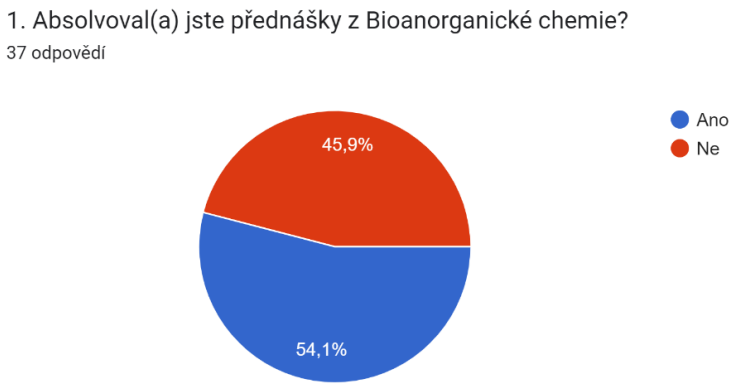
Druhou sekci praktické části tvoří dotazníkové šetření. Při tvorbě dotazníku bylo cíleno na studenty bakalářského oboru bioanorganické chemie, a navazujícího studia učitelství chemie pro střední školy. Obecným záměrem dotazníkového šetření bylo zjistit názor studentů na dostupnost studijních materiálů k danému tématu, znalost pojmů z výuky a případný zájem o nové a aktuálnější rozšiřující materiály k výuce. Jednotlivé otázky budou rozebrány v následující části textu.

Samotný dotazník obsahuje 13 otázek zaměřených na znalost pojmů z výuky, postoje k problematice metaloléčiv a případný zájem o rozšiřující materiály. Dotazníkové šetření proběhlo online pomocí aplikace Google Forms a probíhalo od 16. 4 do 23. 4. 2024. Během této doby bylo osloveno 78 respondentů formou e-mailové komunikace a vyplněný dotazník odeslalo 37 respondentů.

4.2.1 Rozbor otázek a výsledky

- Otázka č. 1 Absolvoval(a) jste přednášky z Bioanorganické chemie?

Cílem této otázky bylo zjištění kolik respondentů přímo absolvovalo přednášky z bioanorganické chemie. Odpověď formou uzavřené odpovědi Ano/ Ne.

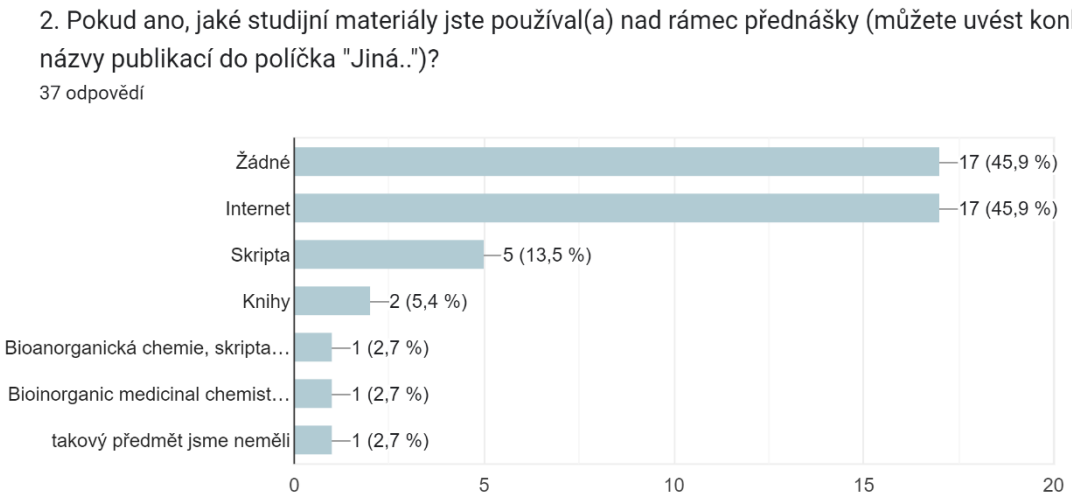


Obrázek 32 - Grafické zpracování otázky číslo jedna

V této otázce 45,9 % respondentů odpovědělo záporně, to je pravděpodobně způsobeno tím, že se v bakalářském programu bioanorganické chemie tento předmět vyučuje až ve třetím ročníku, a v případě navazujícího magisterského studia učitelství chemie se jedná o volitelný předmět.

- Otázka č. 2 Pokud ano, jaké studijní materiály jste používal(a) nad rámec přednášky (můžete uvést konkrétní názvy publikací do políčka "Jiná.."))?

V této otázce měli respondenti možnost vybírat z odpovědí: „Internet, skripta, knihy, nebo žádné“. Záměrem bylo zjistit, zda studenti využívají jiné zdroje pro učení, než poskytnuté prezentace (zápisky), případně o který ze zdrojů je větší zájem. Odpověď formou „vyber vyhovující“ z nabídky viz. výše s možností uvedení konkrétního zdroje.

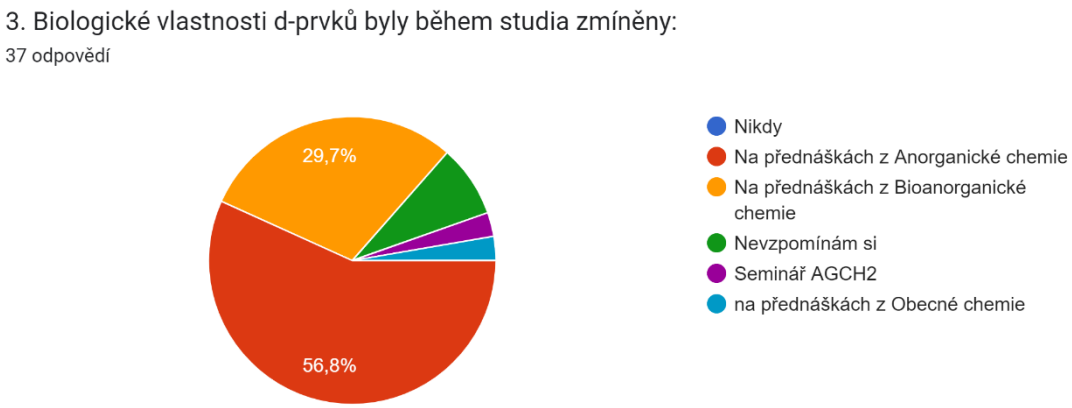


Obrázek 33 - Grafické zpracování otázky číslo dva

V této otázce došlo k chybnému nastavení dotazníku, a jednalo se o otázku povinnou i pro respondenty, kteří zvolili „ne“ v předešlé otázce. I tak graf poukazuje na dvě hlavní možnosti, a to využívání internetových zdrojů (45,7 %) pro studijní účely, nebo učení pouze z přednášek a zápisků (45,9 %). Pět respondentů odpovědělo, že využívají pro studium nad rámec přednášky skripta, a dva studenti další knihy a publikace.

- Otázka č. 3 Biologické vlastnosti d-prvků byly během studia zmíněny:

Cílem této otázky bylo zmapovat povědomí studentů o biologických vlastnostech kovů, zda byla tato problematika v rámci výuky na VŠ zmíněna a v kterých konkrétních předmětech. Odpověď formou uzavřené odpovědi: Nikdy/ Na přednáškách z anorganické chemie/ Na přednáškách z bioanorganické chemie/ nevzpomínám si/ Jiná..

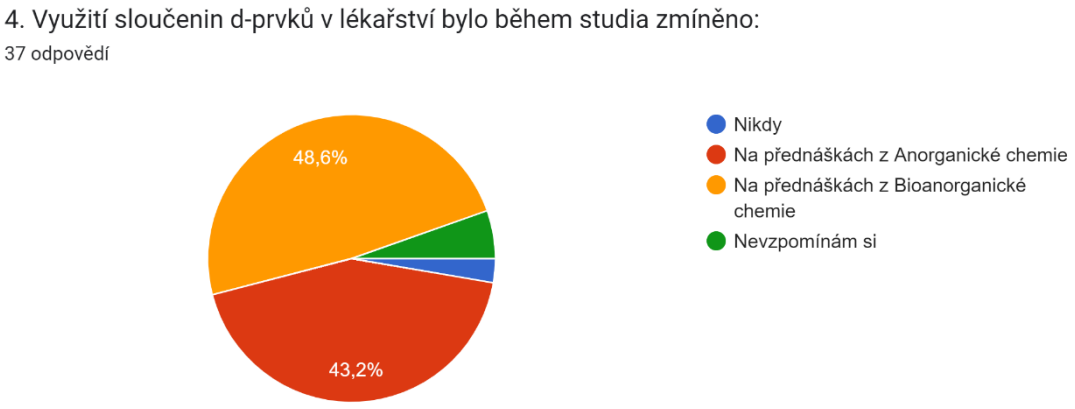


Obrázek 34 - Grafické zpracování otázky číslo tři

Biologické vlastnosti prvků byly dle 21 (56,8 %) respondentů zmíněny na přednáškách anorganické chemie, a v případě 11 (29,7 %) respondentů na přednáškách bioanorganické chemie. Ze zbylých respondentů si tři nevzpomínají, jeden zvolil seminář z anorganické chemie 2 a jeden přednášky z obecné chemie.

- Otázka č. 4 Využití sloučenin d-prvků v lékařství bylo během studia zmíněno:

Cílem této otázky bylo zmapovat povědomí studentů o možnostech využití sloučenin, a komplexů, d-prvků v medicíně, zda byla tato problematika v rámci výuky na VŠ zmíněna a v kterých konkrétních předmětech. Odpověď formou uzavřené odpovědi: Nikdy/ Na přednáškách z anorganické chemie/ Na přednáškách z bioanorganické chemie/ nevzpomínám si/ Jiná..



Obrázek 35 - Grafické zpracování otázky číslo čtyři

Využití sloučenin d-prvků prvků bylo dle 16 (43,2 %) respondentů zmíněno na přednáškách anorganické chemie, a v případě 18 (48,6 %) respondentů na přednáškách bioanorganické chemie. Ze zbylých respondentů si dva nevzpomínají a jeden zvolil možnost nikdy.

- Otázka č. 5 Potkal(a) jste se v rámci svého studia s pojmem „metaloléčivo (metallodrug)“?

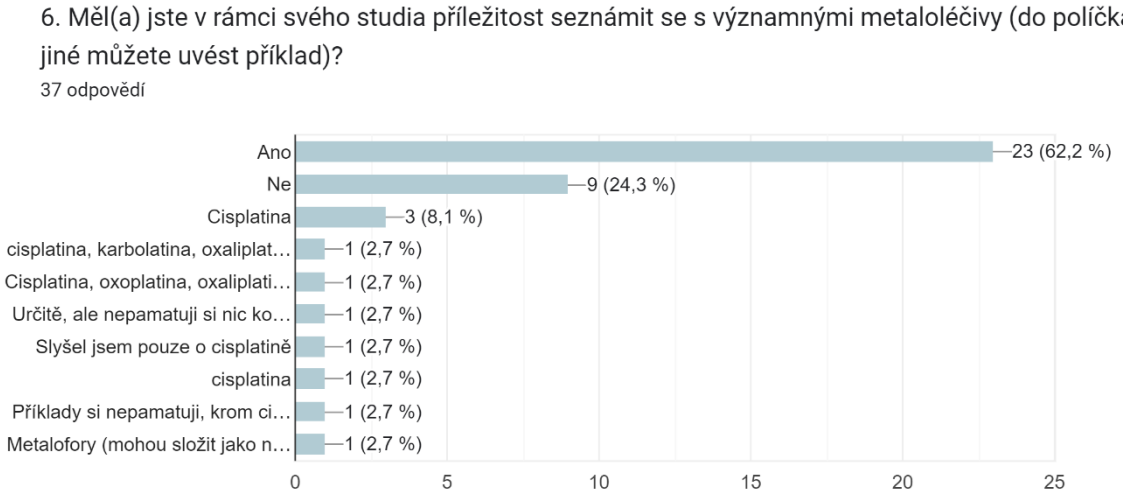
Obecná otázka, dotazující se respondentů na znalost terminologie bioanorganické chemie, konkrétně na termín „metaloléčivo“, anglicky metallodrug. Odpověď formou uzavřené odpovědi Ano/ Ne.

Obrázek 36 - Grafické zpracování otázky číslo pět

V této otázce drtivá většina 32 (86,5 %) respondentů označila možnost Ano a jsou seznámeni, nebo se v rámci studia setkali s pojmem „metaloléčivo“. Zbylých 5 (13,5 %) respondentů není s tímto pojmem seznámeno a zvolili možnost Ne.

- Otázka č. 6 Měl(a) jste v rámci svého studia příležitost seznámit se s významnými metaloléčivy (do políčka jiné můžete uvést příklad)?

V této otázce bylo cílem zjištění základního povědomí respondentů o konkrétních příkladech běžně využívaných metaloléčiv, a zda měli možnost se s těmito konkrétními příklady setkat během studia na VŠ. Odpověď formou Ano/ Ne/ možnost uvedení konkrétního příkladu do možnosti „Jiné..“

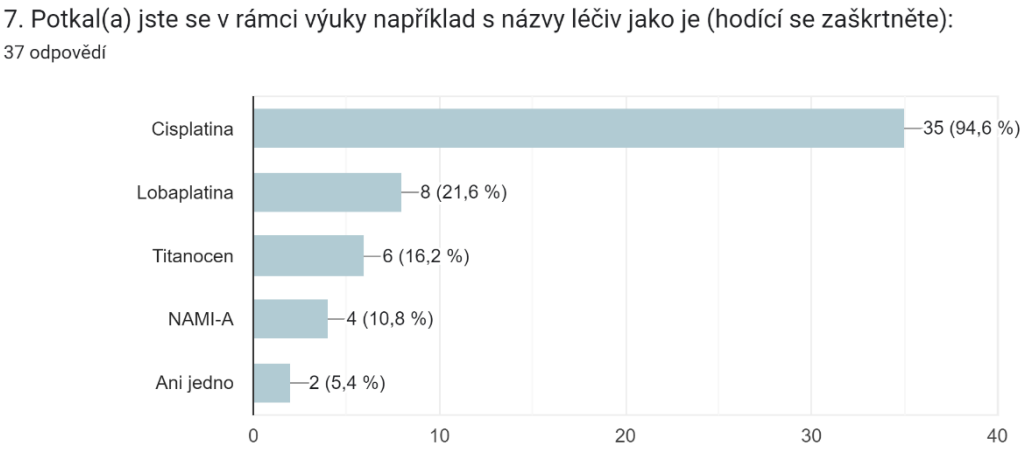


Obrázek 37 - Grafické zpracování otázky číslo šest

Z této otázky vyplývá, že se 23 (62,2 %) respondentů setkalo s konkrétními příklady metaloléčiv, a 9 (24,3 %) respondentů tuto možnost nemělo. V případě zbylých respondentů, kteří zvolili možnost „uvést příklad“, můžeme pozorovat uvedení cisplatiny jako nejznámějšího příkladu metaloléčiva uváděného v průběhu výuky.

- Otázka č. 7 Potkal(a) jste se v rámci výuky například s názvy léčiv jako je (hodící se zaškrtněte):

Otázka navazující na předchozí otázku, v které respondenti volili ze čtyř konkrétních příkladů známých metaloléčiv. Pomyslná výhoda při odpovědi na tuto otázku je právě v uvedení konkrétního příkladu metaloléčiva, což může napomoci vybavení tohoto pojmu. Odpověď formou „vyber vyhovující“ z nabídky: cisplatina/ lobaplatina/ titanocen/ NAMI-A.



Obrázek 38 - Grafické zpracování otázky číslo sedm

Tato otázka poukazuje na výsledky předešlé otázky a drtivá většina 35 (94,6 %) respondentů se v rámci výuky setkaly s pojmem cisplatina, 8 (21,6 %) respondentů se setkalo s méně známým, ale významným, platinovým metaloléčivem lobaplatinou. V případě titanocenu a NAMI-A se s těmito pojmy setkalo pouze šest a čtyři respondenti, jelikož se jedná o méně známa experimentální léčiva. Pouze dva respondenti si při náhledu na možnosti nevybavili ani jednu možnost.

- Otázka č. 8 Víte o možnosti využití některých kovů, a jejich komplexů, jako kontrastních činidel a agentů ve zobrazovacích technikách?

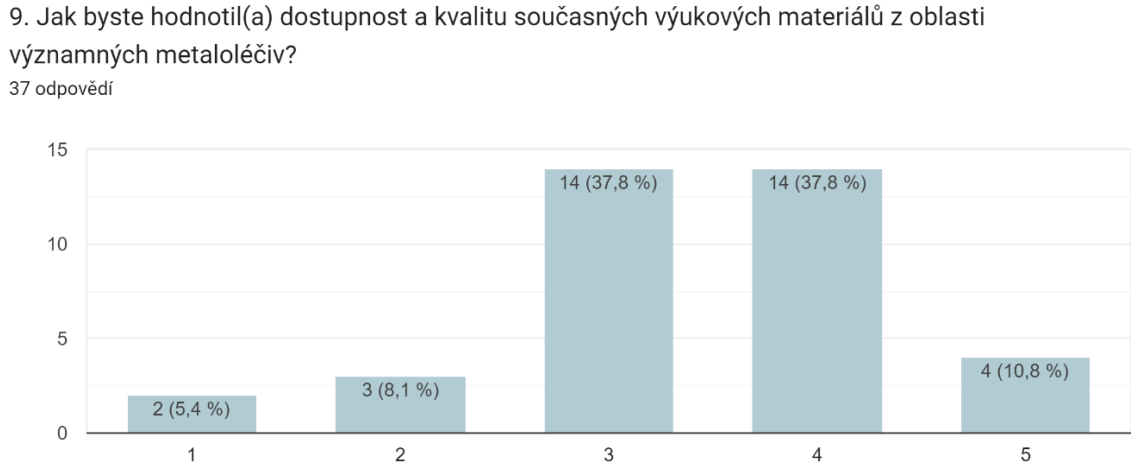
Obecná otázka, dotazující se respondentů na znalost možnosti využití některých kovů, a jejich komplexu, jako kontrastních činidel ve zobrazovacích technikách. Odpověď formou uzavřené odpovědi Ano/ Ne.

Obrázek 39 - Grafické zpracování otázky číslo osm

V případě osmé otázky uvedlo 27 (73 %) respondentů, že jsou seznámeni s možností využití některých kovů a jejich komplexů jako kontrastních činidel a agentů ve zobrazovacích technikách. Zbylých 10 (27 %) respondentů s touto možností není obeznámeno a zvolili tak možnost Ne.

- Otázka č. 9 Jak byste hodnotil(a) dostupnost a kvalitu současných výukových materiálů z oblasti významných metaloléčiv?

Otázka dotazující se respondentů, jaký mají názor k dostupnosti výukových materiálů z oblasti významných metaloléčiv. Odpověď formou výběru bodu na škále jedna až pět, kdy jedna odpovídá nejlepší dostupnosti materiálů k dané problematice a pět odpovídá velmi špatné dostupnosti materiálů k dané problematice.



Obrázek 40 - Grafické zpracování otázky číslo devět

V této otázce hodnotí 14 (37,8 %) respondentů dostupnost studijních materiálů známkou 3 a dalších 14 (37,8 %) respondentů známkou 4. Pouze pět respondentů by dostupnost materiálů hodnotilo jako 1, nebo 2, a čtyři respondenti by hodnotili známkou 5.

- Otázka č. 10 Považujete oblast vývoje nových léčiv na bázi kovů za důležitou (protinádorová léčiva, zobrazovací agenty, radioléčiva,..)?

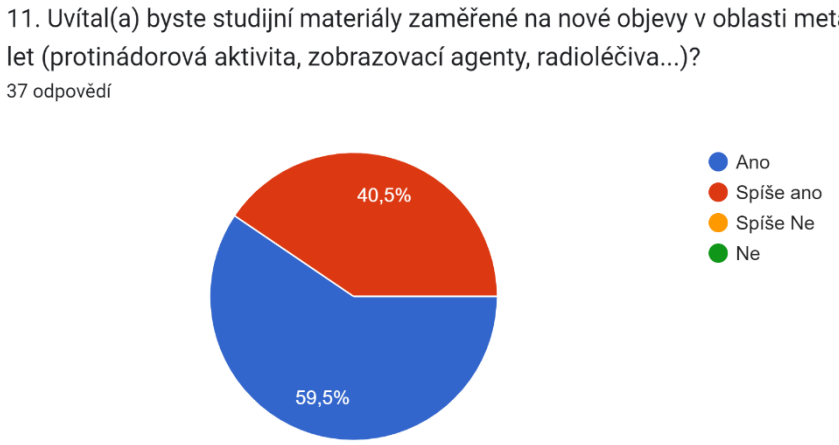
Cílem této otázky bylo zjištění názoru respondentů na důležitost vývoje nových metaloléčiv, pro léčbu nádorových agentů, zobrazovacích léčiv, nebo radioléčiv. Odpověď formou uzavřené odpovědi: Ano/ Spíše ano/ Spíše ne/ Ne.

Obrázek 41 - Grafické zpracování otázky číslo deset

Na otázku, zaměřenou na postoj respondentů k významu oblasti vývoje nových metloléčiv, odpovědělo 27 (78,4 %) respondentů ano, a zbylých 10 (21,6 %) respondentů odpovědělo spíše ano. Žádný z respondentů nezvolil zápornou možnost.

- Otázka č. 11 Uvítal(a) byste studijní materiály zaměřené na nové objevy v oblasti metaloléčiv za posledních 5 let (protinádorová aktivita, zobrazovací agenty, radioléčiva...)?

Cílem této otázky bylo zjištění, zda by respondenti uvítaly nové studijí materiály, formou doplňujícího textu, který by byl zaměřen na problematiku metaloléčiv, a obsahoval by i významné objevy z posledních pěti let. Odpověď formou uzavřené odpovědi: Ano/ Spíše ano/ Spíše ne/ Ne.

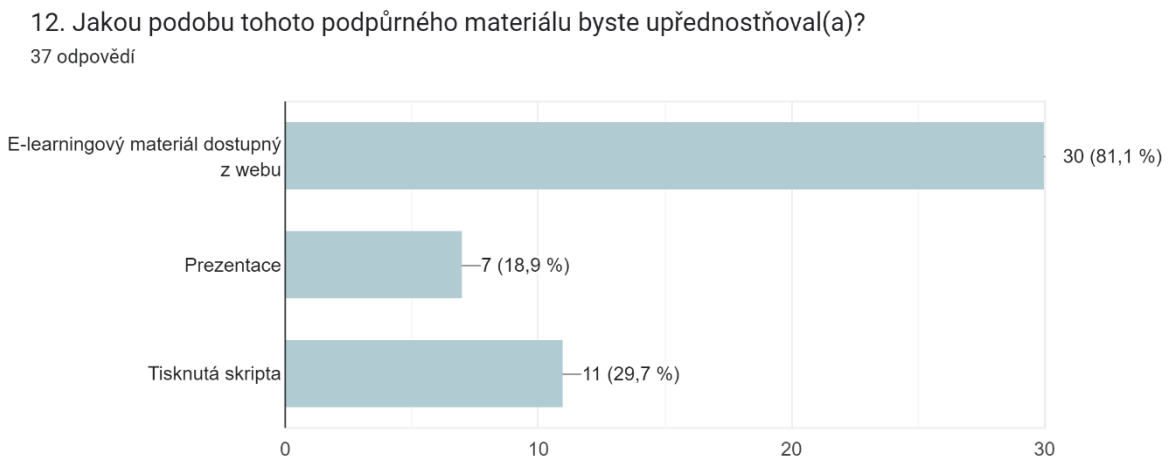


Obrázek 42 - Grafické zpracování otázky číslo jedenáct

Na otázku, zaměřenou na zájem respondentů o rozšiřující studijní materiály zaměřené na aktuální objevy v oblasti metaloléčiv, odpovědělo 27 (78,4 %) respondentů ano, a zbylých 10 (21,6 %) respondentů odpovědělo spíše ano. Žádný z respondentů nezvolil zápornou možnost.

- Otázka č. 12 Jakou podobu tohoto podpůrného materiálu byste upřednostňoval(a)?

Otázka navazující na předchozí otázku, dotazující se respondentů, jakou formu tohoto výukového materiálu by upřednostňovali. Otázka formou „vyber vyhovující“ z nabídky: E-learningový materiál dostupný z webu/ Prezentace/ Tisknutá skripta.



Obrázek 43 - Grafické zpracování otázky číslo dvanáct

Otázka s možností výběru více možností, kde velká většina z dotázaných respondentů (81,1 %) by upřednostňovala rozšiřující materiály k výuce v podobě E-learningového materiálu, 11 (29,7 %) respondentů by volila tisknutá skripta a 7 (18,9 %) respondentů označila výukové prezentace.

- Otázka č. 14 Měla by být problematika léčiv na bázi d-prvků zmíněna již na střední škole?

Poslední otázka byla mířena na zjištění názoru respondentů, jako studentů VŠ a budoucích učitelů, zda by měla být problematika metaloléčiv a využití komplexů kovů v medicíně zmíněna již na střední škole. Odpověď formou uzavřené odpovědi: Ano/ Spíše ano/ Spíše ne/ Ne.

Obrázek 44 - Grafické zpracování otázky číslo třináct

V poslední otázce zaměřené na názor studentů k výuce na střední škole, konkrétně k možnému zmínění problematiky léčiv na bázi d-prvků, odpovědělo 20 (54,1 %) respondentů že s tím spíše nesouhlasí, 12 (32,4 %) respondentů spíše souhlasí a 5 (13,5 %) respondentů souhlasí.

5 Diskuse

Oblast vývoje nových metaloléčiv, u kterých jsou pozorovány vlastnosti vhodné pro jejich budoucí medicinální aplikace (protinádorová léčiva, zobrazovací agenty, radioléčiva, …), je poměrně rychle rozvíjející se oblastí koordinační chemie. Důvodem může být již výše zmíněný zájem o nalezení léčiv, která budou mít ideální vlastnosti, jako je vysoká protinádorová aktivita a nízká toxicita vůči zdravým buňkám. Právě tento posun a vývoj nových a zajímavých látek s těmito vlastnostmi by mohl být zajímavou možností pro vytvoření rozšiřujícího materiálu k výuce předmětu Bioanorganická chemie, který by mohl studenty zaujmout a motivovat pro budoucí studium této problematiky. Součástí práce proto bylo dotazníkové šetření, jehož cílem bylo zjistit u studentů chemických studijních programů na PřF UP v Olomouci jejich zkušenost s touto problematikou a dostupnost vhodných studijních materiálů. Výsledky dotazníku budou rozebrány v následující části diskuse, konkrétní výsledky jsou uvedeny v části diplomové práce „rozbor otázek a výsledky“, výše.

Dotazník byl strukturovaný tak, aby v první řadě zjistil informace o množství studentů, kteří absolvovali přednášky z bioanorganické chemie. Výsledkem této otázky bylo, že pouze 20 respondentů z 37 absolvovalo tento kurz. To je způsobeno převážně výběrem cílové skupiny respondentů, jelikož byli osloveni studenti z prvního až třetího ročníku bakalářského programu bioanorganické chemie, ale samotný předmět bioanorganická chemie se vyučuje až ve třetím ročníku tohoto programu. V případě učitelských kombinací (tj. další oslovená skupina studentů) se jedná o volitelný předmět.

V další části byl kladen dotaz na druh rozšiřujícího materiálu, který respondenti používají například při přípravě na zkoušky, nebo v rámci příprav do hodiny. Zde velká část respondentů volila možnost „Žádné“, nebo „Internet“, to poukazuje na velký zájem respondentů o internetové zdroje, které jsou rychle dostupné, případně jednoduše dohledatelné z více zdrojů. Malá část dotázaných respondentů pak využívá pro studium nad rámec přednášky skripta.

V případě otázek 3 a 4 bylo cílem zjistit, zda se respondenti v rámci studia setkali s biologickými vlastnostmi d-prvků, případně s využitím jejich sloučenin v lékařství. Ačkoli v obou případech vedly jako hlavní zdroj přednášky z anorganické a bioanorganické chemie, v každé z otázek lehce převažovala jedna ze dvou zmíněných možností. V třetí otázce, která se ptala na výuku biologických vlastností prvků d-bloku, 21 respondentů zvolilo možnost přednášek z anorganické chemie. To je, dle mého názoru, způsobeno tím, že přednášky z anorganické chemie jsou ve většině chemicky zaměřených studijních programů vstupními přednáškami, které jsou velmi obsáhlé a zahrnují velké množství informací, včetně využití jednotlivých prvků a anorganických sloučenin. V případě čtvrté otázky, která se ptala na výuku využití sloučenin d-prvků v lékařství uvedlo větší množství respondentů jako zdroj těchto informací přednášky z bioanorganické chemie. To může být zapříčiněno samotnou povahou těchto přednášek, které vyloženě cílí na uplatnění jednotlivých prvků a anorganických sloučenin v biologických systémech.

Další část dotazníku se zaměřuje na konkrétní znalosti terminologie respondentů spojené s metaloléčivy a konkrétními příklady, se kterými měli možnost se setkat. V případě první otázky této části, bylo cílem zmapovat znalost pojmu „metaloléčivo“. K milému překvapení odpovědělo 32 respondentů, že se v rámci studia s tímto termínem setkali a jsou si vědomi jeho významu. Následující otázky se tázaly na znalost konkrétních příkladů metaloléčiv. V těchto otázkách (otázka 6 a 7) nejvíce vystupovala cisplatina. To je nejspíše zapříčiněno tím, že se jedná o velmi rozšířené léčivo, které se používá už delší dobu a v případě mnoha výzkumů nových léčiv se cisplatina používá jako referenční léčivo. U otázky 7 zvolilo několik respondentů i lobaplatinu, což je další platinové metaloléčivo, se kterým se v medicínské aplikaci můžeme potkat, a poté méně známý titanocen a NAMI-A, což jsou příklady protinádorově aktivních sloučenin titanu resp. ruthenia, které vstoupily do fáze klinických studií (viz Praktická část předložené práce). Poslední otázka této části zjišťovala, zda si jsou respondenti vědomi možnosti využití metaloléčiv ve zobrazovacích technikách. V tomto případě téměř dvě třetiny respondentů zvolily odpověď ano.

Poslední část dotazníkového šetření byla zaměřena na názory a postoje respondentů. V první otázce této části byli respondenti dotazováni na jejich názor ohledně dostupnosti výukových materiálů k metaloléčivům. Většina respondentů v tomto případě volila známku 3 a 4, což poukazuje na možnou špatnou dostupnost česky psaných studijních materiálů zaměřených na problematiku aktuálních trendů a objevů na poli vývoje nových metaloléčiv. Otázka 10 se ptá na postoj respondentů k problematice metaloléčiv, konkrétně zda ji považují za důležitou. V tomto případě odpovědělo 29 respondentů „ano“, a zbylá část zvolila možnost „spíše ano“. Výsledek této otázky poukazuje na povědomí respondentů o důležitosti a významu vývoje nových léčiv s protinádorovou aktivitou. Otázka 11 a 12 se dotazuje na názor respondentů k případnému rozšiřujícímu materiálu zabývajícím se touto problematikou. V otázce 11 uvedlo dvacet dva respondentů, že by uvítali rozšiřující studijní materiál zaměřený na nové objevy z oblasti metaloléčiv za posledních pěti let, zbylí respondenti uvedli, že by spíše uvítali tento materiál. Navazující otázka číslo 12 se dotazuje na preferovanou formu tohoto materiálu. V tomto případě výsledek zněl, že 30 respondentů by volilo E-learningový materiál dostupný z webu, následovaný 11 respondenty, kteří by preferovali tisknutá skripta, a 7 respondentů kteří by volili formu dodatečných prezentací. Z výsledků dotazníkového šetření plyne, že by do budoucna bylo vhodné studentům poskytnout ucelený výukový materiál o aktuálních trendech v oblasti vývoje nových biologicky aktivních koordinačních sloučeninách d-prvků.

Závěrečná otázka se tázala na názor, zda by měla být problematika metaloléčiv vyučována již na střední škole. V tomto případě více jak polovina (20) respondentů volila možnost spíše ne. Obecně s tímto výsledkem souhlasím, protože si myslím, že problematika metaloléčiv je velmi komplexní a složité téma, které na střední škole není ani možné probrat, jelikož je zde problematika samotných koordinačních sloučenin probrána velmi okrajově. Každopádně souhlasím se zmiňováním důležitých a významných metaloléčiv jako zajímavost při probírání prvků d-bloku v rámci anorganické chemie, případně se o těchto léčivech zmínit v maturitních seminářích pro studenty mířící na medicínská studia.

6 Závěr

Tato diplomová práce se zabývá problematikou nových, perspektivních metaloléčiv, konkrétně těch obsahujících prvky d-bloku, s důrazem kladeným na léčiva s protinádorovou a jinou terapeutickou aktivitou. V rámci teoretické části práce byly popsány základní charakteristiky koordinačních sloučenin, nádorových onemocnění a metaloléčiv, s cílem vytvořit stručný informativní text uvádějící čtenáře do praktické části práce.

V praktické části diplomové práce byl vytvořen komplexní materiál shrnující aktuální stav a současné trendy v oblasti studia nových metaloléčiv prvků d-bloku. Matriál je dělený na jednotlivé části dle čtyř period, ve kterých se prvky d-bloku nacházejí. Druhou částí praktické části bylo dotazníkové šetření. V této části byli dotazováni studenti bioanorganické chemie a studenti učitelství chemie na jejich postoje a zájem o problematiku metaloléčiv, a zda by uvítali rozšiřující studijní materiál k tomuto tématu.

Vzhledem k výsledkům tohoto dotazníkového šetření lze konstatovat, že problematika metaloléčiv je studentům známá a že představuje zajímavé téma pro doplnění výuky předmětu Bioanorganická chemie případně jiných kurzů. Současně z výsledků vyplynulo, že chybí vhodné studijní materiály, které by bylo vhodné do budoucna vytvořit.

Použité zdroje

[1] CÍDLOVÁ, ; MOKRÁ, a VALOVÁ, . *Obecná chemie*. online. . Masarykova Univerzita Brno, 2018. Dostupné z: https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/pedf/js18/obecna_chemie/web/skripta/Obecna-chemie.pdf. [cit. 2024-04-23].

[2] LAWRANCE, Geoffrey A. *Introduction to coordination chemistry*. . John Wiley a Sons Ltd, 2010. ISBN 978-0-470-51930-1.

[3] MUDR. KUBECOVÁ MARTINA, a KOLEKTIV, . *ONKOLOGIE*. 1. vydání. 3. LF Univerzita Karlova v Praze, 2011. ISBN 978-80-254-9724-5.

[4] PROF. RNDR. HOFMANOVÁ, Jiřina. *Nádorové onemocnění, úvod a základní pojmy*. online. In: Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity. Dostupné z: https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/prif/ps13/genotox/web/pages/01_nador.html. [cit. 2024-04-20].

[5] LEWANDOWSKA, Anna; RUDZKI, Marcin; RUDZKI, Sławomir; LEWANDOWSKI, Tomasz a LASKOWSKA, Barbara. Environmental risk factors for cancer – review paper. online. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2019, roč. 26, č. 1, s. 1-7. ISSN 1232-1966. Dostupné z: https://doi.org/10.26444/aaem/94299. [cit. 2024-04-23].

[6] ANAND, Uttpal; DEY, Abhijit; CHANDEL, Arvind K. Singh; SANYAL, Rupa; MISHRA, Amarnath et al. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. online. *Genes & Diseases*. 2023, roč. 10, č. 4, s. 1367-1401. ISSN 23523042. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007. [cit. 2024-04-23].

[7] GONZÁLEZ-BALLESTEROS, Mauricio M.; MEJÍA, Carmen a RUIZ-AZUARA, Lena. *Metallodrugs: an approach against invasion and metastasis in cancer treatment: an approach against invasion and metastasis in cancer treatment*. John Wiley and Sons Inc, 2022. Dostupné z: https://doi.org/10.1002/2211-5463.13381.

[8] GOSWAMI, Ajay Kumar a KOSTOVA, Irena. *Medicinal and biological inorganic chemistry*. ISBN 9781501524554.

[9] TRÁVNÍČEK, Zdeněk; KŘIKAVOVÁ, Radka a VANČO, Ján. *Vybrané kapitoly z bioanorganické chemie*. 1. vydání. Olomouc: Profi-tisk group s.r.o., 2014. ISBN 978-80-905281-0-9.

[10] MÜLLER, Cristina; DOMNANICH, Katharina A.; UMBRICHT, Christoph A. a VAN DER MEULEN, Nicholas P. *Scandium and terbium radionuclides for radiotheranostics: Current state of development towards clinical application: Current state of development towards clinical application*. British Institute of Radiology, 2018. Dostupné z: https://doi.org/10.1259/bjr.20180074.

[11] MIKOLAJCZAK, R.; HUCLIER-MARKAI, S.; ALLIOT, C.; HADDAD, F.; SZIKRA, D. et al. *Production of scandium radionuclides for theranostic applications: towards standardization of quality requirements: towards standardization of quality requirements*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2021. Dostupné z: https://doi.org/10.1186/s41181-021-00131-2.

[12] ELLAHIOUI, Younes; PRASHAR, Sanjiv a GÓMEZ-RUIZ, Santiago. *Anticancer*

applications and recent investigations of metallodrugs based on gallium, tin and titanium. MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2017. Dostupné z: https://doi.org/10.3390/inorganics5010004.

[13] TSHUVA, Edit Y. a MILLER, Maya. Coordination complexes of titanium(IV) for anticancer therapy. In: *Metal Ions in Life Sciences*. 18. De Gruyter Open Ltd, 2018, s. 219-250. ISBN 9783110470734. Dostupné z: https://doi.org/10.1515/9783110470734-008.

[14] MILLER, Maya; MELLUL, Anna; BRAUN, Maya; SHERILL-ROFE, Dana; COHEN, Emiliano et al. Titanium Tackles the Endoplasmic Reticulum: A First Genomic Study on a Titanium Anticancer Metallodrug: A First Genomic Study on a Titanium Anticancer Metallodrug. *IScience*. 2020, roč. 23, č. 7. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101262.

[15] KIOSEOGLOU, Efrosini; PETANIDIS, Savvas; GABRIEL, Catherine a SALIFOGLOU, Athanasios. *The chemistry and biology of vanadium compounds in cancer therapeutics*. Elsevier, 2015. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.03.010.

[16] LEÓN, Ignacio E.; RUIZ, María C.; FRANCA, Carlos A.; PARAJÓN-COSTA, Beatriz S. a BARAN, Enrique J. Metvan, bis(4,7-Dimethyl-1,10-phenanthroline)sulfatooxidovanadium(IV): DFT and Spectroscopic Study—Antitumor Action on Human Bone and Colorectal Cancer Cell Lines: DFT and Spectroscopic Study—Antitumor Action on Human Bone and Colorectal Cancer Cell Lines. *Biological Trace Element Research*. 2019, roč. 191, č. 1, s. 81-87. Dostupné z: https://doi.org/10.1007/s12011-018-1597-2.

[17] ROZZO, Carla; SANNA, Daniele; GARRIBBA, Eugenio; SERRA, Maria; CANTARA, Alessio et al. Antitumoral effect of vanadium compounds in malignant melanoma cell lines. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2017, roč. 174, s. 14-24. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.05.010.

[18] PESSOA, Joao Costa; ETCHEVERRY, Susana a GAMBINO, Dinorah. *Vanadium compounds in medicine*. Elsevier, 2015. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.12.002.

[19] REHDER, Dieter. *The potentiality of vanadium in medicinal applications*. Elsevier S.A, 2020. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119445.

[20] ALKHALIDI, Fatima. A comparative study to assess the use of chromium in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Medicine and Life*. 2023, roč. 16, č. 8, s. 1178-1182. Dostupné z: https://doi.org/10.25122/jml-2023-0081.

[21] KHODAVIRDIPOUR, Amir; HADDADI, Fatemeh a KESHAVARZI, Shiva. *Chromium Supplementation; Negotiation with Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia and Depression*. Springer, 2020. Dostupné z: https://doi.org/10.1007/s40200-020-00501-8.

[22] CHEN, Mingkai; HUANG, Xiaoting; SHI, Huatian; LAI, Jie; MA, Li et al. Cr(V)–Cr(III) in-situ transition promotes ROS generation to achieve efficient cancer therapy. *Biomaterials*. 2021, roč. 276, s. 120991-120991. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120991.

[23] CHEN, Yang; CONG, Hailin; SHEN, Youqing a YU, Bing. *Biomedical application of manganese dioxide nanomaterials*. Institute of Physics Publishing, 2020. Dostupné z: https://doi.org/10.1088/1361-6528/ab6fe1.

[24] CASTRO, Jessica; MANRIQUE, Ester; BRAVO, Marlon; VILANOVA, Maria; BENITO, Antoni et al. A family of manganese complexes containing heterocyclic-based ligands with cytotoxic properties. online. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2018, roč. 182, s. 124-132.

ISSN 01620134. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.01.021. [cit. 2024-04-10].

[25] THÉVENOD, Frank. Iron and Its Role in Cancer Defense: A Double-Edged Sword: A Double-Edged Sword. *Metal Ions in Life Sciences*. 2018, roč. 18, s. 437-467. ISBN 9783110470734. Dostupné z: https://doi.org/10.1515/9783110470734-015.

[26] ASAYAMA, Shoichiro; KASUGAI, Nobuyoshi; KUBOTA, Sunao; NAGAOKA, Shoji a KAWAKAMI, Hiroyoshi. Superoxide dismutase as a target enzyme for Fe-porphyrin-induced cell death. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2007, roč. 101, č. 2, s. 261-266. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2006.09.029.

[27] GAO, Jinliang; LUO, Tao a WANG, Jinke. Gene interfered-ferroptosis therapy for cancers. *Nature Communications*. 2021, roč. 12, č. 1. Dostupné z: https://doi.org/10.1038/s41467-021-25632-1.

[28] PALANISAMY, Sathyadevi a WANG, Yun Ming. *Superparamagnetic iron oxide nanoparticulate system: Synthesis, targeting, drug delivery and therapy in cancer: Synthesis, targeting, drug delivery and therapy in cancer*. Royal Society of Chemistry, 2019. Dostupné z: https://doi.org/10.1039/c9dt00459a.

[29] BOUCHÉ, Mathilde; HOGNON, Cécilia; GRANDEMANGE, Stéphanie; MONARI, Antonio a GROS, Philippe C. Recent advances in iron-complexes as drug candidates for cancer therapy: reactivity, mechanism of action and metabolites. online. *Dalton Transactions*. 2020, roč. 49, č. 33, s. 11451-11466. ISSN 1477-9226. Dostupné z: https://doi.org/10.1039/D0DT02135K. [cit. 2024-04-10].

[30] LIBRIZZI, Mariangela; CARADONNA, Fabio; CRUCIATA, Ilenia; DEBSKI, Janusz; SANSOOK, Supojjanee et al. Molecular Signatures Associated with Treatment of Triple-Negative MDA-MB231 Breast Cancer Cells with Histone Deacetylase Inhibitors JAHA and SAHA. *Chemical Research in Toxicology*. 2017, roč. 30, č. 12, s. 2187-2196. Dostupné z: https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.7b00269.

[31] YUEN KWAN LAW, Betty; QING QU, Yuan; WING FAI MOK, Simon; LIU, Hauwei; ZENG, Wu et al. *Oncotarget 55003 www.impactjournals.com/oncotarget New perspectives of cobalt tris(bipyridine) system: anti-cancer effect and its collateral sensitivity towards multidrug-resistant (MDR) cancers: anti-cancer effect and its collateral sensitivity towards multidrug-resistant (MDR) cancers*. 2017. Dostupné také z: www.impactjournals.com/oncotarget/.

[32] BAI, Xian Guang; ZHENG, Yunyun a QI, Jinxu. *Advances in thiosemicarbazone metal complexes as anti-lung cancer agents*. Frontiers Media S.A, 2022. Dostupné z: https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1018951.

[33] DENOYER, Delphine; CLATWORTHY, Sharnel A.S. a CATER, Michael A. *Copper Complexes in Cancer Therapy*. De Gruyter Open Ltd, 2018. ISBN 9783110470734. Dostupné z: https://doi.org/10.1515/9783110470734-016.

[34] FIGUEROA-DEPAZ, Yeshenia; PÉREZ-VILLANUEVA, Jaime; SORIA-ARTECHE, Olivia; MARTÍNEZ-OTERO, Diego; GÓMEZ-VIDALES, Virginia et al. Casiopeinas of Third Generations: Synthesis, Characterization, Cytotoxic Activity and Structure–Activity Relationships of Mixed Chelate Compounds with Bioactive Secondary Ligands. online. *Molecules*. 2022, roč. 27, č. 11. ISSN 1420-3049. Dostupné z: https://doi.org/10.3390/molecules27113504. [cit. 2024-04-23].

[35] MOLINARO, Caroline; WAMBANG, Nathalie; PELLEGRINI, Sylvain; HENRY, Natacha; LENSINK, Marc F. et al. Synthesis and Biological Activity of a New Indenoisoquinoline

Copper Derivative as a Topoisomerase I Inhibitor. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023, roč. 24, č. 19. Dostupné z: https://doi.org/10.3390/ijms241914590.

[36] QI, Jinxu; YAO, Qian; TIAN, Liang a WANG, Yihong. Piperidylthiosemicarbazones Cu(II) complexes with a high anticancer activity by catalyzing hydrogen peroxide to degrade DNA and promote apoptosis. online. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, roč. 158, s. 853-862. ISSN 02235234. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.034. [cit. 2024-04-10].

[37] DA SILVA, Daniela Almeida; DE LUCA, Anastasia; SQUITTI, Rosanna; RONGIOLETTI, Mauro; ROSSI, Luisa et al. Copper in tumors and the use of copper-based compounds in cancer treatment. online. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2022, roč. 226. ISSN 01620134. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111634. [cit. 2024-04-10].

[38] ZILIOTTO, Silvia; OGLE, Olivia a TAYLOR, Kathryn M. Targeting zinc(II) signalling to prevent cancer. In: *Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents*. Walter de Gruyter GmbH, 2018, s. 507-529. ISBN 9783110470734. Dostupné z: https://doi.org/10.1515/9783110470734-017.

[39] BENDELLAA, Mohamed; LELIèVRE, Pierre; COLL, Jean Luc; SANCEY, Lucie; DENIAUD, Aurélien et al. *Roles of zinc in cancers: From altered metabolism to therapeutic applications: From altered metabolism to therapeutic applications*. John Wiley and Sons Inc, 2024. Dostupné z: https://doi.org/10.1002/ijc.34679.

[40] PELLEI, Maura; DEL BELLO, Fabio; PORCHIA, Marina a SANTINI, Carlo. Zinc coordination complexes as anticancer agents. online. *Coordination Chemistry Reviews*. 2021, roč. 445. ISSN 00108545. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.214088. [cit. 2024-04-10].

[41] TICKNER, Ben J.; STASIUK, Graeme J.; DUCKETT, Simon B. a ANGELOVSKI, Goran. *The use of yttrium in medical imaging and therapy: Historical background and future perspectives: Historical background and future perspectives*. Royal Society of Chemistry, 2020. Dostupné z: https://doi.org/10.1039/c9cs00840c.

[42] ABÁNADES LÁZARO, Isabel a FORGAN, Ross S. *Application of zirconium MOFs in drug delivery and biomedicine*. Elsevier B.V, 2019. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.09.009.

[43] YANG, Mingjun; LIU, Nan; WANG, Peng a ZHAO, Tiankun. Synthesis and cytotoxicity study of water soluble 8-hydroxyquinoline stabilized zirconium(IV) complexes. online. *Inorganic Chemistry Communications*. 2023, roč. 153. ISSN 13877003. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.inoche.2023.110795. [cit. 2024-04-10].

[44] MRÓZEK, Ondřej; MELOUNKOVÁ, Lucie; DOSTÁL, Libor; CÍSAŘOVÁ, Ivana; EISNER, Aleš et al. Enhanced cytotoxicity of indenyl molybdenum(ii) compounds bearing a thiophene function. online. *Dalton Transactions*. 2019, roč. 48, č. 30, s. 11361-11373. ISSN 1477-9226. Dostupné z: https://doi.org/10.1039/C9DT01698H. [cit. 2024-04-10].

[45] PAPAGIANNOPOULOU, Dionysia. *Technetium-99m radiochemistry for pharmaceutical applications*. John Wiley and Sons Ltd, 2017. Dostupné z: https://doi.org/10.1002/jlcr.3531.

[46] GRUNWALD, Anna C.; SCHOLTYSIK, Clemens; HAGENBACH, Adelheid a ABRAM, Ulrich. One Ligand, One Metal, Seven Oxidation States: Stable Technetium Complexes with the "kläui Ligand": Stable Technetium Complexes with the "kläui Ligand". *Inorganic Chemistry*. 2020, roč. 59, č. 13, s. 9396-9405. Dostupné z: https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c01264.

[47] KELDERMAN, Cormac A. A.; DAVEY, Patrick R. W. J.; MA, Michelle T.; DE VEER,

Michael; SALIMOVA, Ekaterina et al. Hexadentate technetium-99m bis(thiosemicarbazonato) complexes: synthesis, characterisation and biodistribution: synthesis, characterisation and biodistribution. *Dalton Transactions*. 2022, roč. 51, č. 37, s. 14064-14078. Dostupné z: https://doi.org/10.1039/D2DT01264B.

[48] THOTA, Sreekanth; RODRIGUES, Daniel A.; CRANS, Debbie C. a BARREIRO, Eliezer J. *Ru(II) Compounds: Next-Generation Anticancer Metallotherapeutics?: Next-Generation Anticancer Metallotherapeutics?*. American Chemical Society, 2018. Dostupné z: https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01689.

[49] ALESSIO, Enzo a MESSORI, Luigi. The deceptively similar ruthenium(III) drug candidates KP1019 and NAMI-A have different actions. What did we learn in the past 30 years?. In: *Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents*. Walter de Gruyter GmbH, 2018, s. 141-170. ISBN 9783110470734. Dostupné z: https://doi.org/10.1515/9783110470734-005.

[50] BABAK, Maria V. a ANG, Wee Han. Multinuclear organometallic ruthenium-arene complexes for cancer therapy. In: *Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents*. Walter de Gruyter GmbH, 2018, s. 171-198. ISBN 9783110470734. Dostupné z: https://doi.org/10.1515/9783110470734-006.

[51] FAN, Rong; BIAN, Mianli; HU, Lihong a LIU, Wukun. A new rhodium(I) NHC complex inhibits TrxR: In vitro cytotoxicity and in vivo hepatocellular carcinoma suppression. online. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019, roč. 183. ISSN 02235234. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111721. [cit. 2024-04-10].

[52] SOHRABI, Marzieh; SAEEDI, Mina; LARIJANI, Bagher a MAHDAVI, Mohammad. Recent advances in biological activities of rhodium complexes: Their applications in drug discovery research. online. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021, roč. 216. ISSN 02235234. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113308. [cit. 2024-04-10].

[53] VOJTEK, Martin; MARQUES, Maria P.M.; FERREIRA, Isabel M.P.L.V.O.; MOTA-FILIPE, Hélder a DINIZ, Carmen. *Anticancer activity of palladium-based complexes against triple-negative breast cancer*. Elsevier Ltd, 2019. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.02.012.

[54] OUYANG, Ruizhuo; WANG, Shen; FENG, Kai; LIU, Conghao; SILVA, Dionisio Zaldivar et al. Potent saccharinate-containing palladium(II) complexes for sensitization to cancer therapy. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2023, roč. 244, s. 112205-112205. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2023.112205.

[55] LIU, Yongchun; LI, Jingchao; CHEN, Mei; CHEN, Xiaolan a ZHENG, Nanfeng. Palladium-based nanomaterials for cancer imaging and therapy. *Theranostics*. 2020, roč. 10, č. 22, s. 10057-10077. Dostupné z: https://doi.org/10.7150/thno.45990.

[56] ACHAR, Gautam; SHAHINI, C. R.; PATIL, Siddappa A.; MAŁECKI, Jan Grzegorz a BUDAGUMPI, Srinivasa. Coumarin-substituted 1,2,4-triazole-derived silver(i) and gold(i) complexes: Synthesis, characterization and anticancer studies: Synthesis, characterization and anticancer studies. *New Journal of Chemistry*. 2019, roč. 43, č. 3, s. 1216-1229. Dostupné z: https://doi.org/10.1039/c8nj02927j.

[57] MEDICI, Serenella; PEANA, Massimiliano; NURCHI, Valeria M. a ZORODDU, Maria Antonietta. *Medical Uses of Silver: History, Myths, and Scientific Evidence: History, Myths, and Scientific Evidence*. American Chemical Society, 2019. Dostupné z: https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01439.

[58] GENCHI, Giuseppe; SINICROPI, Maria Stefania; LAURIA, Graziantonio; CAROCCI,

Alessia a CATALANO, Alessia. *The effects of cadmium toxicity*. MDPI AG, 2020. Dostupné z: https://doi.org/10.3390/ijerph17113782.

[59] BEHETS, Geert J.; MUBIANA, Kayawe Valentine; LAMBERTS, Ludwig; FINSTERLE, Karin; TRAILL, Nigel et al. Use of lanthanum for water treatment A matter of concern?. *Chemosphere*. 2020, roč. 239, s. 124780-124780. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124780.

[60] FANG, Shanyu; ZHANG, Ping; CHEN, Xinping; LIU, Fujun a WANG, Fen. Lanthanum Chloride Sensitizes Cisplatin Resistance of Ovarian Cancer Cells via PI3K/Akt Pathway. *Frontiers in Medicine*. 2021, roč. 8. Dostupné z: https://doi.org/10.3389/fmed.2021.776876.

[61] MARILL, Julie; MOHAMED ANESARY, Naeemunnisa a PARIS, Sébastien. DNA damage enhancement by radiotherapy-activated hafnium oxide nanoparticles improves cGAS-STING pathway activation in human colorectal cancer cells. *Radiotherapy and Oncology*. 2019, roč. 141, s. 262-266. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.07.029.

[62] ZHANG, Ping; DARMON, Audrey; MARILL, Julie; ANESARY, Naeemunnisa Mohamed a PARIS, Sébastien. Radiotherapy-activated hafnium oxide nanoparticles produce abscopal effect in a mouse colorectal cancer model. *International Journal of Nanomedicine*. 2020, roč. 15, s. 3843-3850. Dostupné z: https://doi.org/10.2147/IJN.S250490.

[63] MANI, Gopinath; PORTER, Deanna; GROVE, Kent; COLLINS, Shell; ORNBERG, Andreas et al. A comprehensive review of biological and materials properties of Tantalum and its alloys. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2022, roč. 110, č. 6, s. 1291-1306. Dostupné z: https://doi.org/10.1002/jbm.a.37373.

[64] WANG, Xu; NING, Boyu a PEI, Xibo. Tantalum and its derivatives in orthopedic and dental implants: Osteogenesis and antibacterial properties: Osteogenesis and antibacterial properties. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2021, roč. 208, s. 112055-112055. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112055.

[65] QIAN, Hu; LEI, Ting; LEI, Pengfei a HU, Yihe. *Additively Manufactured Tantalum Implants for Repairing Bone Defects: A Systematic Review: A Systematic Review*. Mary Ann Liebert Inc, 2021. Dostupné z: https://doi.org/10.1089/ten.teb.2020.0134.

[66] CSEH, Klaudia; BERASALUCE, Iker; FUCHS, Valentin; BANC, Alexandra; SCHWEIKERT, Andreas et al. Anticancer Tungstenocenes with a Diverse Set of (O,O–), (O,S–) and (O,N–) Chelates—A Detailed Biological Study Using an Improved Evaluation via 3D Spheroid Models. online. *Pharmaceutics*. 2023, roč. 15, č. 7. ISSN 1999-4923. Dostupné z: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071875. [cit. 2024-04-10].

[67] UCCELLI, Licia; MARTINI, Petra; URSO, Luca; GHIRARDI, Teresa; MARVELLI, Lorenza et al. *Rhenium Radioisotopes for Medicine, a Focus on Production and Applications*. MDPI, 2022. Dostupné z: https://doi.org/10.3390/molecules27165283.

[68] LEPAREUR, Nicolas; LACœUILLE, Franck; BOUVRY, Christelle; HINDRÉ, François; GARCION, Emmanuel et al. Rhenium-188 labeled radiopharmaceuticals: Current clinical applications in oncology and promising perspectives: Current clinical applications in oncology and promising perspectives. *Frontiers in Medicine*. 2019, roč. 6. Dostupné z: https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00132.

[69] BAUER, Elisabeth B.; HAASE, Allison A.; REICH, Robert M.; CRANS, Debbie C. a KÜHN, Fritz E. Organometallic and coordination rhenium compounds and their potential in cancer therapy. *Coordination Chemistry Reviews*. 2019, roč. 393, s. 79-117. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.04.014.

[70] KONKANKIT, Chilaluck C.; MARKER, Sierra C.; KNOPF, Kevin M. a WILSON, Justin J.

Anticancer activity of complexes of the third row transition metals, rhenium, osmium, and iridium. *Dalton Transactions*. 2018, roč. 47, č. 30, s. 9934-9974. Dostupné z: https://doi.org/10.1039/c8dt01858h.

[71] ŠTARHA, Pavel a TRÁVNÍČEK, Zdeněk. Non-platinum complexes containing releasable biologically active ligands. online. *Coordination Chemistry Reviews*. 2019, roč. 395, s. 130-145. ISSN 00108545. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.06.001. [cit. 2024-04-10].

[72] ŠTARHA, Pavel. Multinuclear biologically active Ru, Rh, Os and Ir arene complexes. online. *Coordination Chemistry Reviews*. 2021, roč. 431. ISSN 00108545. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213690. [cit. 2024-04-10].

[73] SHEN, Jinchao; REES, Thomas W.; JI, Liangnian a CHAO, Hui. Recent advances in ruthenium(II) and iridium(III) complexes containing nanosystems for cancer treatment and bioimaging. *Coordination Chemistry Reviews*. 2021, roč. 443, s. 214016-214016. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.214016.

[74] ŠTARHA, Pavel; TRÁVNÍČEK, Zdeněk; DRAHOŠ, Bohuslav; HERCHEL, Radovan a DVOŘÁK, Zdeněk. Cell-based studies of the first-in-class half-sandwich Ir(III) complex containing histone deacetylase inhibitor 4-phenylbutyrate. *Applied Organometallic Chemistry*. 2018, roč. 32, č. 4. Dostupné z: https://doi.org/10.1002/aoc.4246.

[75] SHARMA S, Ajay; P, Sudhindra; ROY, Nilmadhab a PAIRA, Priyankar. Advances in novel iridium (III) based complexes for anticancer applications: A review: A review. *Inorganica Chimica Acta*. 2020, roč. 513, s. 119925-119925. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119925.

[76] MA, Dik Lung; WU, Chun; WU, Ke Jia a LEUNG, Chung Hang. *Iridium(III) Complexes Targeting Apoptotic Cell Death in Cancer Cells*. NLM (Medline), 2019. Dostupné z: https://doi.org/10.3390/molecules24152739.

[77] DILRUBA, Shahana a KALAYDA, Ganna V. Platinum-based drugs: past, present and future. online. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2016, roč. 77, č. 6, s. 1103-1124. ISSN 0344-5704. Dostupné z: https://doi.org/10.1007/s00280-016-2976-z. [cit. 2024-04-10].

[78] ZHANG, Chunyu; XU, Chao; GAO, Xueyun a YAO, Qingqiang. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. online. *Theranostics*. 2022, roč. 12, č. 5, s. 2115-2132. ISSN 1838-7640. Dostupné z: https://doi.org/10.7150/thno.69424. [cit. 2024-04-10].

[79] VENKATESH, V. a SADLER, Peter J. Platinum(IV) prodrugs. In: *Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents*. Walter de Gruyter GmbH, 2018, s. 69-108. ISBN 9783110470734. Dostupné z: https://doi.org/10.1515/9783110470734-003.

[80] CASINI, Angela; SUN, Raymond Wai Yin a OTT, Ingo. Medicinal chemistry of gold anticancer metallodrugs. In: *Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents*. Walter de Gruyter GmbH, 2018, s. 199-217. ISBN 9783110470734. Dostupné z: https://doi.org/10.1515/9783110470734-007.

[81] GURBA, Agata; TACIAK, Przemysław; SACHARCZUK, Mariusz; MłYNARCZUK-BIAłY, Izabela; BUJALSKA-ZADROżNY, Magdalena et al. *Gold (III) Derivatives in Colon Cancer Treatment*. MDPI, 2022. Dostupné z: https://doi.org/10.3390/ijms23020724.

[82] FONTINHA, Diana; SOUSA, Sílvia A.; MORAIS, Tânia S.; PRUDêNCIO, Miguel; LEITãO, Jorge H. et al. Gold(iii) bis(dithiolene) complexes: From molecular conductors to prospective anticancer, antimicrobial and antiplasmodial agents: From molecular conductors to prospective anticancer, antimicrobial and antiplasmodial agents. *Metallomics*. 2020, roč. 12, č. 6, s. 974-987. Dostupné z: https://doi.org/10.1039/d0mt00064g.

[83] BERTRAND, Benoiît; STEFAN, Loic; PIRROTTA, Marc; MONCHAUD, David; BODIO, Ewen et al. Caffeine-based gold(I) N-heterocyclic carbenes as possible anticancer agents: Synthesis and biological properties: Synthesis and biological properties. *Inorganic Chemistry*. 2014, roč. 53, č. 4, s. 2296-2303. Dostupné z: https://doi.org/10.1021/ic403011h.

[84] ALYANINEZHAD, Zohreh; BEKHRADNIA, Ahmadreza; GORJI, Reza Zibandeh; ARSHADI, Sattar; AHMADI, Sheida et al. Mercury (II) complex based on quinoxaline–aminoantipyrine: Synthesis, crystal structure, computational studies and anticancer activities evaluation. online. *Journal of Molecular Structure*. 2023, roč. 1275. ISSN 00222860. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134607. [cit. 2024-04-10].

[85] MIEDERER, Matthias; SCHEINBERG, David A. a MCDEVITT, Michael R. Realizing the potential of the Actinium-225 radionuclide generator in targeted alpha particle therapy applications. online. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2008, roč. 60, č. 12, s. 1371-1382. ISSN 0169409X. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.04.009. [cit. 2024-04-10].

[86] RUBIRA, Léa; DESHAYES, Emmanuel; SANTORO, Lore; KOTZKI, Pierre Olivier a FERSING, Cyril. 225Ac-Labeled Somatostatin Analogs in the Management of Neuroendocrine Tumors: From Radiochemistry to Clinic. online. *Pharmaceutics*. 2023, roč. 15, č. 4. ISSN 1999-4923. Dostupné z: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041051. [cit. 2024-04-10].