

ZWARE METALEN

Milieu probleem, gif, of van nut in geneesmiddelen?

Jan Reedijk

Leiden Institute of Chemistry

Science-Café
Leiden, 21-5-13



Associaties bij het horen van de woorden "Zware metalen"



- "Giftig, Gevaarlijk en milieuvervuilend"
- en NIET met:
- Gezondheid, essentieel voor het leven, geneesmiddel

Overzicht presentatie

- Metalen zijn cruciaal in biologie en medische toepassingen.
- Metalen in geneesmiddelen.
- Cisplatina: het meest verkochte anti-kankermiddel.
- Hoe werkt Cisplatina? DNA binding!
- Nieuwe Platina-geneesmiddelen.

Wat is een metaal?

- Wat is een zwaar metaal?
- Zijn metalen altijd giftig?
- Zijn metalen nuttig, en waarvoor?
- Zijn metalen nodig voor het leven op aarde?
- Zijn metalen duur?

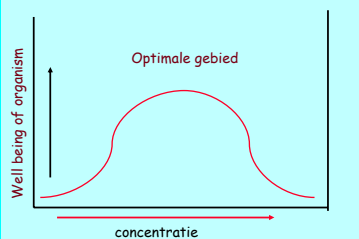
Wat is het leven zonder (zware) metalen?



Om welke metalen gaat het?

- **Essentiële Spoorelementen:** IJzer, Zink, Koper, Mangaan, Kobalt
- **Giftige Elementen:** Cadmium, Kwik, Lood, Thallium
- **Giftige Elementen met een genezende werking:** Goud, Platina, Bismut, Zilver, Arseen

Bertrand-diagram (1912): Te weinig is niet goed; te veel ook niet!



Mineralen in ons lichaam en voedsel

Metaal	mg in lichaam	opname mg/dag
Ca	1 kg	>500
Mg	40 g	>200
Fe	4500	10-20
Zn	2000	12
Cu	100	2
Mn	20	3

Enkele vragen vooraf:

- Wat is het eenvoudigste geneesmiddel? Water, alcohol, aspirine?
- Hoeveel mensen overlijden per jaar in Nederland?
- Hoeveel daarvan door een ziekte?
- Hoeveel daarvan door kanker?

Voorbeelden van Metalen in Geneesmiddelen

- Goud bij reumabehandeling
- Bismutzouten tegen maagzweren
- Zilverzouten tegen brandwonden
- Lithiumzouten tegen manische depressie
- Platina-complexen in tumorbehandeling
- **Andere toepassingen:**
- Gadolinium-complexen en Technetium-complexen in scannen van o.a. tumoren

TUC

10

Chemie voor beginners

- Moleculen plakken aan elkaar, of reageren met elkaar (attractie).
- Voorbeelden:
 - vloeibaar water, ijs
 - geneesmiddel in een lichaamscel,
 - betonharding, autolak, drogen verf
 - verbranden van benzine
 - celdeling in biologie
 - **werking van een antikanker-middel: cisplatina op DNA**

TUC

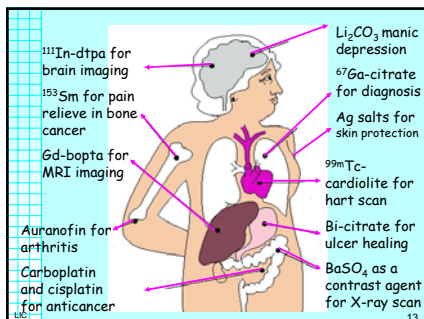
11

Metalen hebben altijd liganden!! (L)

- In oplossing: bijv. watermoleculen
- In cellen: bijv. eiwitgroepen, chloride-ionen, DNA
- **Structuur** hangt af van: grootte metaalionen, grootte van de liganden; elektronen-eigenschappen; meestal symmetrisch maar soms niet

TUC

12



Een zilververbinding als beschermer van een open huid bij brandwonden



14

Wie weet wat het drankje goldwasser is?

- Wat zit er in?
- Kun je het drinken?
- Is het gevaarlijk?
- Is het gezond en zo ja, hoe werkt het dan?



TUC

Goud in Geneeskunde

- 1890: tuberculosebehandeling (Koch)
- 1927: verlichting gewrichtspijn (Lande)
- 1930: rheumatoide arthritis (Forestier)
- 1937: genezing rheumatoide arthritis (Hartfall)
- 1945-60: dubbel blinde studies bewijzen dat er een echt effect is (40% positief)
- 1980: oraal goud (pil): auranofin (Ridaura)

TUC

16

Bismut-citraten als maagzweerbestrijders

- Colloidaal Ammonium-bismut-citraat (CBS) is al lang bekend als bruikbaar middel tegen maagzweren.
- Men dacht dat het een beschermend laagje gaf op de binnenwand van de maag.
- Ondertussen weten we dat de bismut-verbinding een antibioticum is (tegen *helicobacter pylori*).

TUC

17

Gadolinium: contrast-agens in MRI

Basis: waterprotonen bij **Gd-magneet**



Vereist: Een hele sterke magneet (Gd-ion), gebonden aan groepen die een verstoring (ontsteking, kanker) opzoeken. Watermoleculen op die plaats binden aan het Gadolinium, en worden magnetisch verstoord. Dit is te meten met magnetische relaxatie van de waterprotonen (NMR).

TUC

18

De koperen armband

Voor de bestrijding van reuma of verlichting van reumatische pijn

- Is er een chemische verklaring voor?
- Of is het suggestie?



Koperen armbanden: Chemie of een placebo-effect?

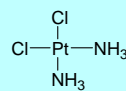
- Zweet en zuurstof kunnen een klein beetje koper oplossen en bekende species vormen, zoals $[(\text{amine})_2\text{Cu}(\text{OH})_2\text{Cu}(\text{amine})_2]^{2+}$
- Zulke stoffen kunnen via de huid in de bloedbaan komen en een zogenaamde "anti-arthritis"-activiteit vertonen (zoals bekend is van koperverbindingen).
- **ECHTER:** Aluminium-armbanden die in een koperkleur geverfd waren, bleken ook te werken!

Kanker-chemotherapie

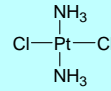
Platina-verbindingen als kanker-geneesmiddelen

- Eenvoudige platina-verbindingen blijken anti-kankeractiviteit te vertonen
- Formule o.a. $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$
- Ze binden aan DNA op speciale plaats
- Daardoor kan de tumorcel zich niet meer delen
- Normale cellen kunnen de Pt-schade verwijderen

Twee verbindingen bekend sedert 1845



cisplatin



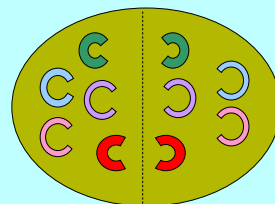
transplatin

Statistische Informatie

- Per jaar in NL: 180000 doden, waarvan 25% aan kanker (meest ouderen)
- De helft van de nieuwe kankerpatiënten (60000/jaar in NL) krijgt chemotherapie
- 35% van hen krijgt cisplatin als behandeling (meestal injecties; **ca. 250 mg Pt**)
- Cisplatin kan leiden tot meer dan 70% genezing; sommige tumoren boven 90%

Hoe het begon met Pt

- Rosenberg (biofysicus) deed een experiment met bacteriën in een elektrisch veld
- Hij dacht de celdeling te kunnen beïnvloeden
- Experiment pakte verkeerd uit



Celdeling en splitsing van chromosomen

E.coli-bacteriën, daglicht en elektrische stroom

Pt-elektroden



Historisch experiment: Spaghetti-vormende E.coli gevonden
Rosenberg
 1926-2009

28

Cisplatina, de meest verkochte antikankerverbinding

- In gebruik sedert 1979
- Grote uitbreiding vanaf 1990
- Verkoopcijfers USA 2003: 850 M\$
- **Bijverschijnselen** van cisplatina en **resistentie-ontwikkeling**, hebben geleid tot nieuwe verbindingen (2^e en 3^e generatie).
- In 2012: 50% van alle chemotherapie bevat (ook) platinaverbindingen.

29

Storende bijverschijnselen van cisplatina-behandeling

- Misselijkheid/overgeven
- Nieraantasting (is nu goed te bestrijden)
- Doofheid
- Beenmergaantasting
- **Soms ontwikkeling van resistentie**
- **Dus: zoeken naar derivaten!**

30

Vragen vanuit de Chemie

- Begrijpen dat **cis actief** is en trans niet?
- Zijn analoga te maken die beter zijn?
- Zijn de bijverschijnselen te begrijpen?
- Wat gebeurt er met cisplatina in bloed?
- Kan het ook als pil worden toegediend?
- Hoe komt cisplatina in (tumor)cellen?
- Waarom gaan tumorcellen dood en gezonde cellen (vrijwel) niet?

31

Transport of Pt in the body

32

Historische ontwikkeling 3 Pt drugs

33

Cisplatina-Research

Hoofdproblemen:
 Bijwerkingen en Resistentie-ontwikkeling

34

Waarom binding aan DNA?

- Metalen zijn (een beetje) positief.
- DNA is negatief geladen.
- **Dus trekken ze elkaar aan.**
- Ook de ruimtelijke vorm en voorkeur van bepaalde atomen voor andere speelt een rol.

35

Dubbelstrengs DNA

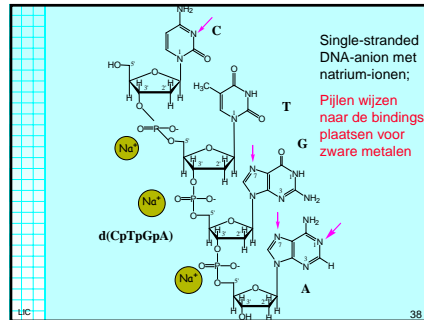
- Bindingsplaatsen voor metalen zijn:
- O-atomen (**rood**) voor harde metalen
- N-atomen (**blauw**) voor "zachtere" metalen

36

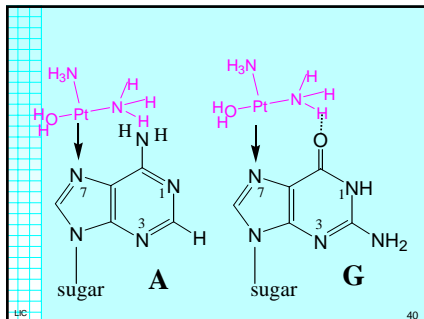
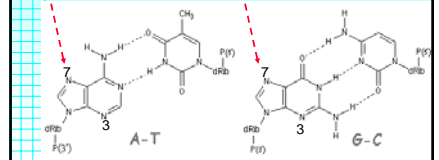
Waar binden de metalen op het DNA?

- Onderscheid: 2 soorten metalen: **hard en zacht**
- Harde metalen (class A): fosfaat en aan O-atomen van de base
- **Zware metalen** zoals Pt (zacht, class B): aan N-atomen van de base.

37



Nucleïnezuurbasen en baseparen: N7 is altijd vrij; N3 is sterisch gehinderd



Binding aan DNA van cisplatina

- Hoe komt het platina bij het DNA?
- Waar bindt het cisplatina precies aan het DNA? [Voorkeur voor G-base]
- Kan het er cisplatina er ook weer af?
- Wat gebeurt er met de DNA-structuur na de binding van het platina?
- Hoe leidt dit tot celdood van tumorcel?

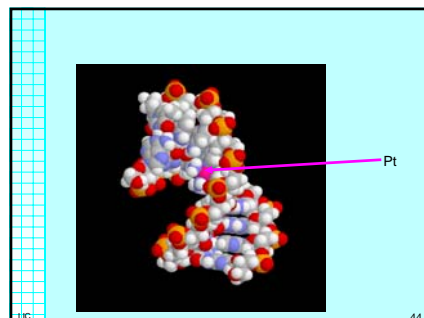
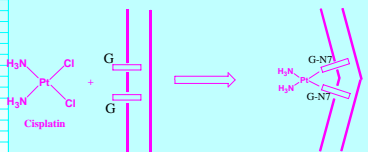
41

Aanpak onderzoek werking van cisplatina

- Neem een klein stukje synthetisch DNA
- Bind het cisplatina hieraan
- Bestudeer bindingsproces en kinetiek
- Bestudeer structuur van de "adducten"
- Vertaal structuurinformatie naar DNA-structuur in gezonde en tumorcellen: computermodellen; theorie
- Bestudeer binding aan DNA in cellen

42

Meest frequente chelatie op DNA

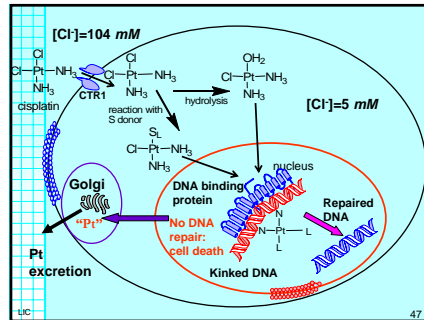


Cisplatina aan GG in een oligonucleotide



Hypothese voor het werkingsmechanisme van cisPt

- Cisplatina bindt aan DNA op een heel specifieke plaats: N7-posities van twee naast elkaar gelegen guanine-basen.
- De resulterende verstoring van het DNA is vrij klein (knik); replicatie van geplatineerd DNA in cellen is niet mogelijk.
- De verstoring wordt in sommige (tumor)cellen niet herkend.
- In andere (gezonde, resistente) cellen wordt de schade wel herkend (en verwijderd).



Grote uitdagingen in het onderzoek van Cisplatina

- Hoe passeert het cisplatina de cellulaire membranen?
- Hoe reageert het in het cytoplasma met zoveel platinofiele liganden in de buurt? Waar blijft het na reactie?
- Hoe gaat het om met DNA repair in (bepaalde) cellen?

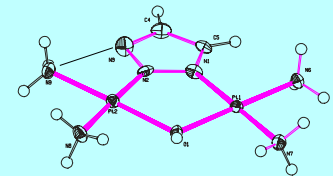
Waarom zoeken we nog naar nieuwe Pt verbindingen??

- Reduceren bijwerkingen
- Betere effectiviteit (voor bepaalde tumoren)
- Betere kinetiek in het lichaam
- Vermijden van resistentie
- Genezen van Pt-ongevoelige tumoren

Kunnen we nieuwe Pt verbindingen ontwerpen die:

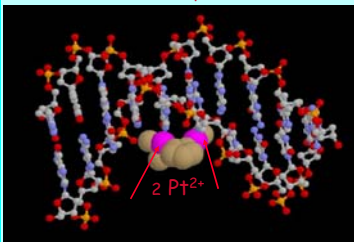
- 1) crosslinks in DNA geven, en
- 2) Het DNA nauwelijks verstoren?
- Ja: Dinucleaire Pt-verbindingen met een stevige brug!

Crystal structure of a triazole bis-Pt complex



Seiji Komeda, promotieonderzoek, Leiden.

Twee platinaatomen samen binden beter aan het DNA, met kleine knik



Potentieel probleem met Anorganische Geneesmiddelen

- Organische geneesmiddel breken af tot CO₂, water, ammonia, sulfaat of fosfaat
- **Metaal-ionen als zodanig zijn niet-afbreekbaar**
- **Dus kan een milieuprobleem ontstaan**

Slotopmerkingen

- Metaalionen zijn een fantastisch studieonderwerp in de Chemie, Farmacie en Life Sciences.
- **Metalen reguleren en controleren de meeste biologische processen.**
- Metaal-verbindingen kunnen succesvol worden ontworpen en toegepast in de geneeskunde; vooral platina-verbindingen zijn erg belangrijk.