

کاربرد پژوهش‌های شیمی در حوزه‌های آموزشی و تحقیقاتی زیست‌شناسی: کمپلکس‌های پلاتین (II)، پلاتین (IV) و طلا (III) در درمان بیماری سرطان

وحید امانی^۱، اعظم غلامی^۲

چکیده

آموزش و پژوهش در حوزه‌های زیست‌شناسی به سایر علوم پایه و به خصوص علم شیمی نیازمند است. شناخت ساختار شیمیایی مولکول‌های زیستی و واکنش‌های آن‌ها برای درمان بیماری‌ها ضروری است. بیماری سرطان رشد غیرطبیعی سلول‌هایی در بدن است که از قبل سالم بوده‌اند. برای جلوگیری از رشد سلول‌های سرطانی داروهای استفاده شده باید از طریق برهم‌کنش با DNA این سلول‌ها از رشد آن‌ها جلوگیری کنند. اولین دارویی که به عنوان داروی ضد سرطان معرفی شد کمپلکس دی‌آمین دی‌کلروپلاتین (II) یا سیس پلاتین است. این کمپلکس در داخل بدن اتم‌های کلر خود را از دست داده و تبدیل به دی‌آمین دی‌هیدروکسو پلاتین (II) می‌شود. بعد از آن به دلیل داشتن ساختار مربع مسطح، در مجاورت DNA سلول‌های سرطانی آنیون‌های هیدروکسید کوئوردینه شده به کاتیون پلاتین (II) با اتم‌های N۷ بازهای آلی گوانین مجاور جابه‌جا شده و پس از متصل شدن به DNA این سلول‌ها موجب جلوگیری از رشد آن‌ها می‌شود. کمپلکس‌های پلاتین (IV) نسبت به کمپلکس‌های پلاتین (II) پایداری بیشتری دارند ولی در محیط بیولوژیکی، در حضور آسکوربیک اسید و گلووتامیک اسید تبدیل به پلاتین (II) شده و همانند سیس پلاتین به مولکول DNA سلول‌های سرطانی کوئوردینه می‌شوند. علاوه بر این کمپلکس‌های طلا (III) به دلیل این که همانند سیس پلاتین دارای ساختار مربع مسطح می‌باشند مانند آن به مولکول DNA سلول‌های سرطانی کوئوردینه شده و از تکثیر آن‌ها جلوگیری می‌کنند.

کلمات کلیدی: آموزش زیست‌شناسی، سرطان، کمپلکس‌های پلاتین (II) و (IV)، کمپلکس‌های طلا (III).

^۱. استادیار، گروه شیمی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران، نویسنده مسئول، v.amani@cfu.ac.ir

^۲. استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

مقدمه

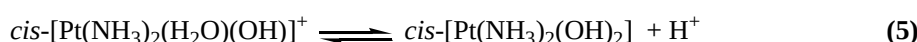
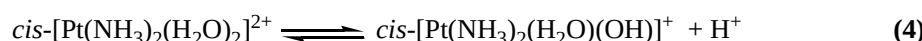
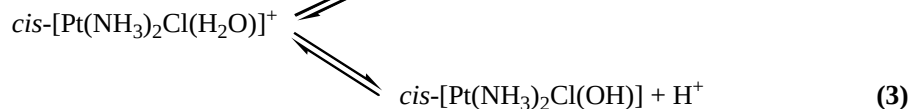
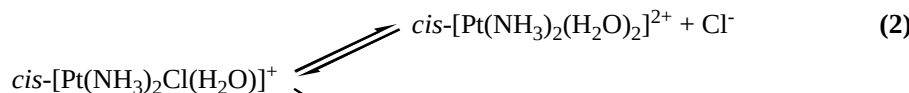
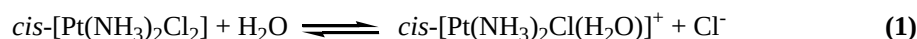
آموزش زیست شناسی به عنوان یکی از رشته‌های علوم پایه، یکی از راه‌های شناخت عظمت خالق و زیبایی‌های خلقت، نقشی اساسی در حل معضلات و مشکلات فعلی و آینده انسان دارد. ما اکنون در عصر ژن به سر می‌بریم؛ بنابراین توسعه‌ی کشور نیازمند توجه جدی به این علم است. در حال حاضر توسعه‌ی پایدار یکی از مهمترین شاخص‌های حفاظت همه‌جانبه محیط زیست است و ما به‌عنوان کشوری در حال توسعه، نیازمند توجه جدی به این موضوع هستیم. محیط زیست کشور ما به شدت آسیب پذیر است؛ این امر منجر به افزایش سطح آلاینده‌ها در محیط و افزایش نرخ بیماری سرطان در جمعیت می‌شود. سرطان به دلیل پیچیدگی‌های درمان و هزینه‌های مادی و روانی زیادی که بر خانواده‌ها تحمیل می‌کند مورد توجه بسیاری از محققان در سراسر دنیا قرار گرفته است. شناخت مولکول‌های زیستی به خصوص DNA و عوامل مؤثر بر ساختار شیمیایی آن در بیماری سرطان اهمیت بسیاری دارد.

از ضرورت‌های آموزش و پژوهش در زمینه زیست شناسی و پزشکی، آشنایی با علم شیمی و پیشرفت‌های اخیر آن است. تحقیق در زمینه‌ی سرطان نیازمند شناخت شیمی مولکول‌های زیستی، واکنش‌های آن‌ها و عوامل مؤثر بر این واکنش‌ها است. مقاله حاضر قصد دارد کاربرد کمپلکس‌های پلاتین و طلا را در درمان بیماری سرطان مورد بررسی قرار دهد زیرا نتایج تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد که این ترکیبات را می‌توان به طور موفقیت آمیزی در درمان سرطان به کار برد (روزنبرگ، ۱۹۶۹ و ویت، ۲۰۱۰ و بلاتر، ۱۹۸۴ و تالمن، ۱۹۹۸ و نوتاش، ۲۰۱۳ و امانی، ۲۰۱۴). ما در این مقاله قصد داریم با بررسی پژوهش‌های انجام شده در خصوص درمان بیماری سرطان که بر پایه شیمی مولکول DNA انجام شده و تأکید بر اهمیت کاربرد علم شیمی در زمینه‌های پژوهشی مرتبط با درمان بیماری‌هایی نظیر سرطان دارند، توجه دست اندرکاران امر آموزش را هر چه بیشتر بر شیوه‌های درست آموزش علوم و به ویژه تلفیق بین گرایش‌های مختلف علوم پایه جلب نماییم.

کمپلکس‌های پلاتین (II) و خواص ضد سرطانی آن‌ها

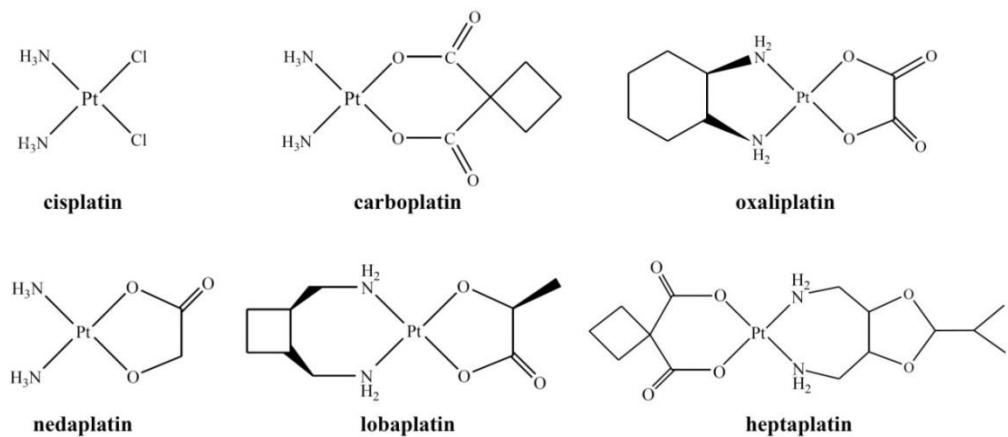
کمپلکس سیس پلاتین اولین بار توسط روزنبرگ و همکارانش در سال ۱۹۶۹ به عنوان داروی ضد سرطان معرفی شد (روزنبرگ، ۱۹۶۹ و هکل، ۲۰۰۹). این دارو از سال ۱۹۷۱ به عنوان داروی شیمی درمانی برای درمان سرطان‌ها مورد استفاده قرار گرفته و برای درمان بیشتر سرطان‌ها، نظیر سرطان‌های تخمدان، بیضه، ریه، مثانه، غده‌های لنفاوی، خون و مغز قرمز استخوان، به صورت خالص و یا در ترکیب با داروهای دیگر به کار می‌رود (ویت، ۲۰۱۰ و وونگ، ۱۹۹۹). این دارو برای درمان سرطان‌های سینه و کلون اثر کمی دارد و دارای اثرات جانبی زیادی مانند ریزش مو، تهوع و سردرد می‌باشد همچنین از معایب دیگر مصرف این دارو مقاوم شدن سلول‌های سرطانی بعد از چند دوره مصرف این دارو است (وونگ، ۱۹۹۹ و رایبیک، ۲۰۰۷). تا به حال بیش از ۲۳ کمپلکس از پلاتین (II) به عنوان داروهای شیمی درمانی معرفی شده‌اند و از این میان تنها سه داروی سیس پلاتین، کربوپلاتین و اگزالی پلاتین در کل دنیا و سه داروی نداپلاتین، لُباپلاتین و هپتاپلاتین در کشورهای ژاپن، کره جنوبی و چین مصرف می‌شود (ویت، ۲۰۱۰ و رییدیک، ۲۰۰۹ و دیاکوس، ۲۰۰۹). شکل ۱، نمای مولکولی این شش کمپلکس را نشان می‌دهد. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که نحوه‌ی عملکرد و در نتیجه کاربرد برای درمان انواع سلول‌های سرطانی داروهای سیس پلاتین، کربوپلاتین و اگزالی پلاتین شبیه هم بوده ولی سمیت و در نتیجه خواص ضد سرطانی داروهای کربوپلاتین و اگزالی پلاتین از سیس پلاتین کمتر است (وونگ، ۱۹۹۹ و رایبیک، ۲۰۰۷ و رییدیک، ۲۰۰۹ و والدس، ۲۰۰۲). لیپارد برای شناسایی نحوه‌ی عملکرد داروی سیس پلاتین، مطالعات زیادی انجام داد. مطالعات انجام شده توسط ایشان نشان داد که این دارو پس از حل شدن در آب، آب کافت شده و آنیون‌های

هیدروکسید جای‌گزین آنیون‌های کلرید می‌شوند در صورتی که مولکول‌های NH_3 کوئوردینه شده به اتم‌های پلاتین (II) در جای خود ثابت باقی می‌مانند. واکنش‌های ۱ تا ۵ آب‌کافت این دارو را در آب نشان می‌دهند (لیپارد، ۱۹۸۲).



برای بررسی دقیق‌تر، گروهی از دانشمندان این دارو را با تعدادی از لیگاند‌های آلی نیتروژن‌دار که شباهت زیادی با بازهای آلی نیتروژن‌دار موجود در DNA دارند، نظیر α -پیریدین، تیمین، ۱-متیل سیتوزین، ۹-اتیل گوانین و ۹-متیل آدنین واکنش داده و ساختار بلوری کمپلکس‌های به دست آمده را به وسیله‌ی پراش پرتو X تعیین کردند. ساختار بلوری تمام این کمپلکس‌ها به صورت $\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{LL}']$ می‌تواند یکسان و یا غیریکسان باشند) می‌باشد. شکل ۲ ساختار بلوری این کمپلکس‌ها را نشان می‌دهد. همان‌گونه که در این شکل مشاهده می‌شود مولکول‌های NH_3 کوئوردینه شده به اتم‌های پلاتین (II) در جای خود ثابت باقی مانده‌اند در صورتی که اتم‌های کلر کوئوردینه شده به اتم‌های پلاتین (II) به راحتی جدا شده و به جای آن‌ها، اتم‌های نیتروژن لیگاند‌های مذکور به اتم پلاتین کوئوردینه شده‌اند (لورر، ۱۹۸۴ و فنوور، ۱۹۸۵ و اسکروور، ۱۹۹۷-۱۹۹۶ و فاجیانی، ۱۹۸۱-۱۹۸۲)، همچنین مطالعات انجام شده بر روی واکنش بین سیس‌پلاتین و DNA نشان می‌دهد که اتم‌های پلاتین (II) با از دست دادن اتم‌های کلر، به بازهای آلی نیتروژن‌دار مولکول‌های DNA کوئوردینه شده و از رشد آن‌ها جلوگیری می‌کند (ویت، ۲۰۱۰ و رایبک، ۲۰۰۷ و ریدیک، ۲۰۰۹ و اسکولورن، ۱۹۸۵ و کوزلکا، ۱۹۸۵ و شرم، ۱۹۸۵ و تاکاهارا، ۱۹۹۶-۱۹۹۵). ساختارهای بلوری به دست آمده نشان می‌دهد که اتم‌های پلاتین در سیس‌پلاتین از یک سمت مولکول DNA به اتم‌های Nv بازهای آلی گوانین مجاور (G۶-G۷) کوئوردینه می‌شوند (کوزلکا، ۱۹۸۵ و شرم، ۱۹۸۵ و تاکاهارا، ۱۹۹۶-۱۹۹۵). شکل ۳، (آ) ساختار بلوری کمپلکس $\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\{\text{d}(\text{pGpG})\}]$ و (ب) ساختار بلوری سیس‌پلاتین کوئوردینه شده به مولکول DNA کامل را نشان می‌دهند. همان‌گونه که مشاهده می‌شود در این کمپلکس اتم‌های پلاتین به موقعیت Nv بازهای آلی نیتروژن‌دار گوانین مجاور کوئوردینه شده‌اند (تاکاهارا، ۱۹۹۵). برای درک بهتر واکنش بین کمپلکس سیس‌پلاتین با DNA باید ساختار DNA مورد بررسی قرار گیرد. شکل‌های ۴ و ۵ ساختار مولکول DNA را نشان می‌دهند. در این مولکول نردبانی شکل، بازهای آلی نیتروژن‌دار به همراه پیوندهای هیدروژنی (سه‌تا بین گوانین با سیتوزین و دوتا بین تیمین با آدنین) پله‌ها و قند پنج کربنی دزوکسی‌ریبوز به همراه گروه فسفاتی میله‌ها را تشکیل داده‌اند. به دلیل این که هر زوج باز آلی در یک زاویه به سمت محور بلند مارپیچ جهت-

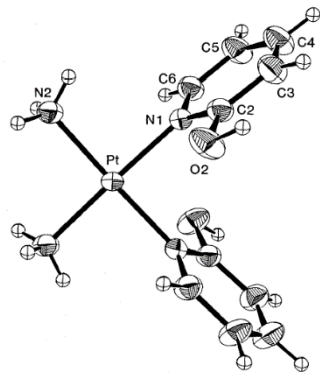
گیری کرده است ساختار کلی DNA شبیه به یک پله پیچ خورده است. ابعاد DNA متبلور شده به وسیله ی پراش پرتو- X تعیین و اندازه گیری شده است. همان گونه که در شکل ۴ دیده می شود یک پیچ از مارپیچ دوتایی که اندازه اش $3/4$ نانومتر می باشد دارای $10/4$ جفت باز آلی است و قطر مارپیچ دوتایی نیز $2/4$ نانومتر است. علاوه بر این فاصله بین دو جفت از بازهای آلی متفاوت $0/34$ نانومتر است. با توجه به ساختار رسم شده در شکل ۵ (ب)، در باز آلی نیتروژن دار تیمین اتم نیتروژن دارای یک اتم هیدروژن می باشد که می تواند با اتم های اکسیژن مجاورش تشکیل پیوندهای هیدروژنی درون مولکولی $N-H...O$ نماید. در بازهای آلی نیتروژن دار آدنین و سیتوزین نیز گروه های $-NH_2$ در مجاور اتم های نیتروژن و اکسیژن (در سیتوزین در مجاور اتم های اکسیژن و نیتروژن و در آدنین در مجاور اتم های نیتروژن) قرار گرفته اند که قرار است به کاتیون پلاتین (II) کوئوردینه شود. در این دو باز آلی نیتروژن دار پیوندهای هیدروژنی درون مولکولی (پیوندهای هیدروژنی $N-H...O$ و $N-H...N$ در سیتوزین و $N-H...N$ در آدنین) محکمی تشکیل می شود. وجود این پیوندهای هیدروژنی درون مولکولی قوی در هر سه باز آلی نیتروژن دار ذکر شده از کوئوردینه شدن اتم های نیتروژن آن ها به کاتیون پلاتین (II) در سیس پلاتین جلوگیری می کند بنابراین تنها در گوانین اتم نیتروژن شماره ۷ به راحتی می تواند به کاتیون های پلاتین (II) کمپلکس سیس پلاتین کوئوردینه شود (ریدیک، ۲۰۰۹ و برتینی، ۱۹۹۴).



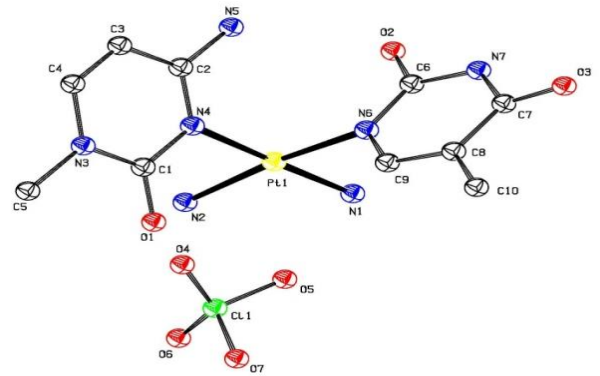
شکل ۱. نمای مولکولی داروهای **سیس پلاتین**، کربوپلاتین، اگزالی پلاتین، نداپلاتین، لباپلاتین و هپتاپلاتین

همان طور که توضیح داده شد، سیس پلاتین به طور وسیعی در درمان انواع متفاوتی از سرطان ها به کار می رود همچنین سیس پلاتین در ترکیب با دیگر داروهای ضدسرطان مانند دوکسوروبیسین، اتوپوزاید و بلومایسین در درمان سرطان های سر و گردن و غدد بدخیم کبد و معده به کار می رود (ویت، ۲۰۱۰ و کلاتند، ۲۰۰۷). به دلیل اثرات جانبی سیس پلاتین در درمان بیماری های سرطانی و نیز مقاوم شدن سلول های سرطانی در هنگام استفاده زیاد از این دارو و کم مؤثر بودن آن برای درمان سرطان های سینه و کلون (وونگ، ۱۹۹۹ و رایبیک، ۲۰۰۷)، مطالعه و توسعه ی داروهای ضدسرطان جدید با طیف فعالیت وسیع تر، کارآیی بهتر کلینیکی و مضرات کمتر از سیس پلاتین، مورد توجه دانشمندان زیادی قرار گرفته است. در ترکیبات جدید، آنیون های کلرید در سیس پلاتین را با گروه های ترک کننده ی دیگر مانند آمین های آروماتیک، آلکیل آمین های حلقوی یا خطی و گروه های فسفاتی جایگزین می کنند و یا گروه های آمینی را با لیگاندهای نیتروژن دار آروماتیک و آلیفاتیک که دارای گروه های استاتی و آلکیل فسفاتی هستند تعویض و سپس خواص سیتوتوکسی و ضد سرطانی

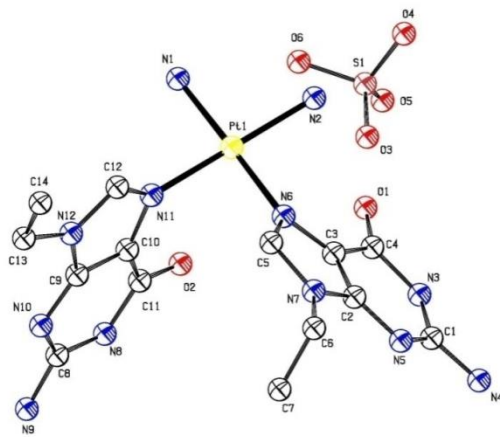
آن‌ها را با استفاده از روش IC_{50} (مقدار میکرومول مصرفی از دارو که از رشد ۵۰٪ از سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند) نسبت به داروهای سیس‌پلاتین، کربوپلاتین و اگرال‌پلاتین مقایسه می‌کنند. هر چقدر مقدار IC_{50} برای این داروها بیشتر باشد، سمیت ترکیب ساخته شده کمتر و هر چقدر مقدار IC_{50} کمتر باشد، سمیت آن بیشتر خواهد بود. کمپلکس‌های زیادی با لیگاندهای متنوع آروماتیکی تک‌دندانه و دودندانه کی‌لیتی آروماتیکی و آلیفاتیکی با فرمول‌های عمومی $[Pt(NH_3)_2(LL)Cl]^+$ ، $[Pt(N-N)_2(LL)Cl]^+$ ، $[Pt(NH_3)_2(CIL)^+]$ ، $[Pt(N-N)_2(CIL)^+]$ ، $[Pt(N-O)(CIL)^+]$ ، $[Pt(LL')_2(CIL)^+]$ و $[Pt(N-N)_2(LL')Cl]^+$ می‌توانند یکسان و یا غیریکسان باشند) و غیره ساخته شده و فعالیت سیتوتوکسیک آن‌ها برای از بین بردن سلول‌های سرطانی تخمدان و سلول‌های سرطانی تخمدانی که از قبل نسبت به سیس‌پلاتین مقاوم شده‌اند، پوست، ریه، گردن، سینه، استخوان جمجمه و خون سنجیده شده است (تو، ۲۰۰۴ و ورزال، ۲۰۱۰ و بلومینگ، ۱۹۹۶ و دوراک، ۲۰۱۰ و اوکادا، ۲۰۰۱ و کارلند، ۲۰۰۵ و فرانز، ۲۰۱۰ و میسونیان، ۲۰۰۸ و زو، ۲۰۱۰ و ۲۰۱۸ و استارها، ۲۰۱۷ و ویلسون، ۲۰۱۴ و ماتسانز، ۲۰۱۸ و طباطبایی رضایی، ۲۰۱۵ و ارن، ۲۰۱۸ و دلامیکو، ۲۰۱۸). مطالعات نشان می‌دهد که کمپلکس‌هایی که شبیه سیس‌پلاتین دارای آنیون‌های کلرید هستند، می‌توانند مانند سیس‌پلاتین به Nv باز آلی گوانین DNA کوئوردینه شوند (وانگ، ۲۰۱۰ و کاسته، ۱۹۹۹). برای مثال ساختار بلوری کوئوردینه شدن کمپلکس $[Pt(NH_3)_2(py)Cl]^+$ به cis به اتم Nv باز آلی گوانین در مولکول DNA، به وسیله‌ی پراش پرتو X تعیین شده است (لاوجوی، ۲۰۰۸). شکل ۶، نمای مولکولی و ساختار بلوری کوئوردینه شدن این کمپلکس را با DNA نشان می‌دهد همچنین مطالعات نشان می‌دهد که کمپلکس‌های پلاتین (II) با لیگاندهای کی‌لیتی آروماتیکی مسطح نیز از طریق نفوذ در داخل مولکول‌های DNA و برهم‌کنش‌های π - π با بازهای آلی نیتروژن‌دار، از همانندسازی و رشد آن‌ها جلوگیری می‌کنند. تعداد زیادی از این دسته کمپلکس‌ها نیز تهیه و خواص سیتوتوکسیک آن‌ها برای از بین بردن انواع سلول‌های سرطانی نسبت به سیس‌پلاتین بررسی و ساختار بلوری تعدادی از آن‌ها وسیله‌ی پراش پرتو X تعیین شده است (برادی، ۲۰۰۴ و جارامیلو، ۲۰۰۶ و کولینز، ۲۰۰۰ و گائو، ۲۰۱۰ و کمپ، ۲۰۰۷ و پاگز، ۲۰۱۵). شکل ۷، نمای مولکولی کمپلکس‌های کاتیونی $[Pt(dpq)(SS-dach)]^{2+}$ و $[Pt(ACRAMTU-S)(en)Cl]^+$ که حاوی لیگاندهای کی‌لیتی آروماتیکی هستند و نیز ساختار بلوری نفوذ این دو کمپلکس در داخل DNA و برهم‌کنش‌های π - π حلقه‌های آروماتیکی آن‌ها با بازهای آلی نیتروژن‌دار DNA را نشان می‌دهد. علاوه‌براین در کمپلکس کاتیونی $[Pt(ACRAMTU-S)(en)Cl]^+$ یک اتم کلر به کاتیون پلاتین (II) کوئوردینه شده که این اتم کلر در مجاورت DNA از این کاتیون جدا شده و علاوه بر برهم‌کنش‌های π - π با بازهای آلی نیتروژن‌دار، این کمپلکس از طریق کاتیون پلاتین (II) به اتم Nv باز آلی گوانین به مولکول DNA کوئوردینه شده است (پاگز، ۲۰۱۵).



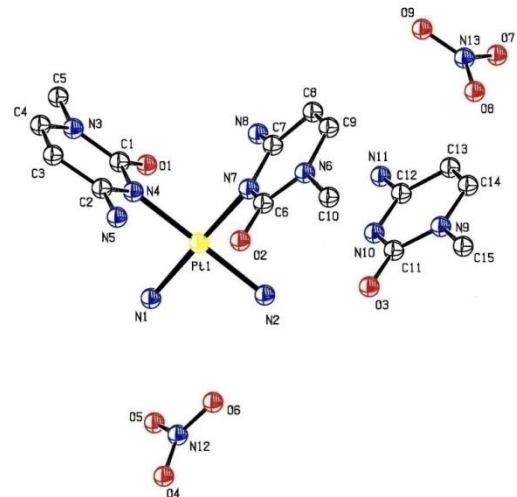
cis-[Pt(NH₄)₂(α -Pyridone)]



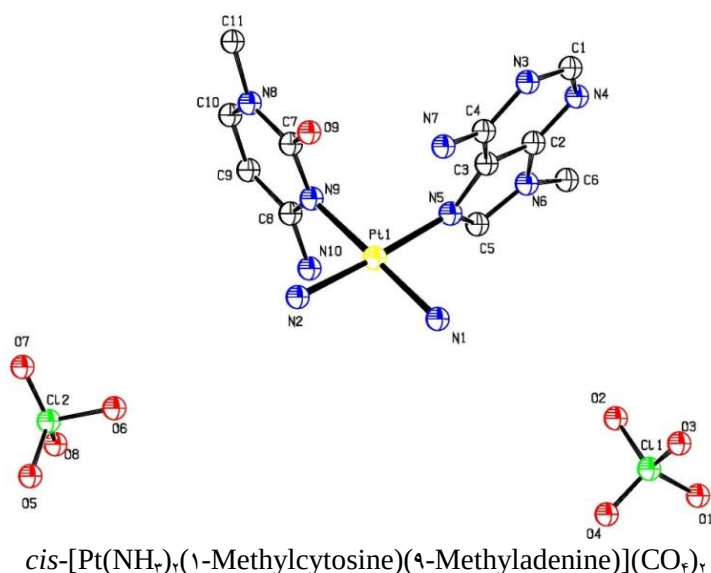
cis-[Pt(NH₄)₂(Thymine)(1-Methylcytosine)](NO₃)



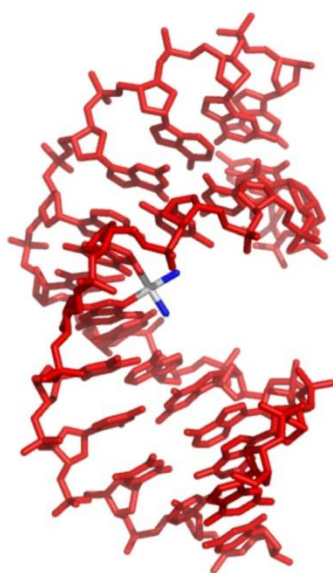
cis-[Pt(NH₄)₂(1-Ethylguanine)](SO₄)



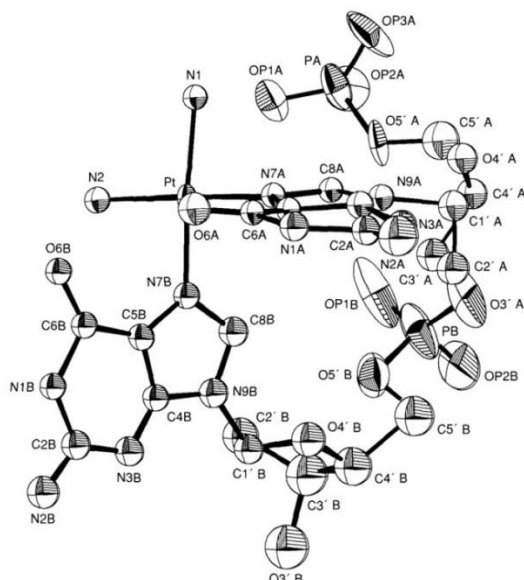
cis-[Pt(NH₄)₂(1-Methylcytosine)](NO₃)₂



شکل ۲. ساختار بلوری کمپلکس‌های تهیه شده با فرمول عمومی $cis-[Pt(NH_3)_2LL']$. به جز کمپلکس‌های اول در کمپلکس‌های دیگر اتم‌های هیدروژن جهت وضوح بیشتر حذف شده‌اند.

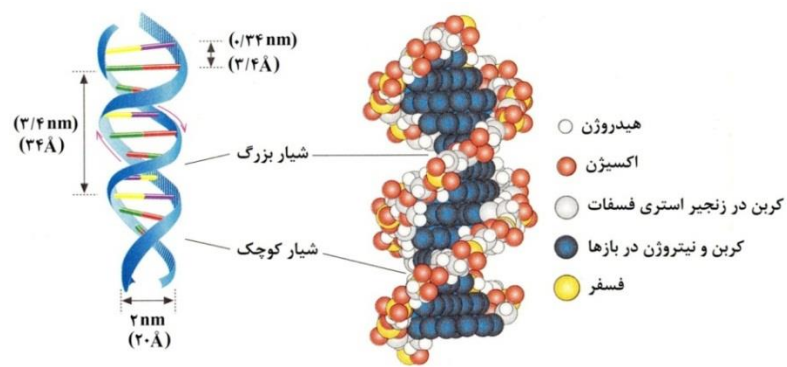


(ب)

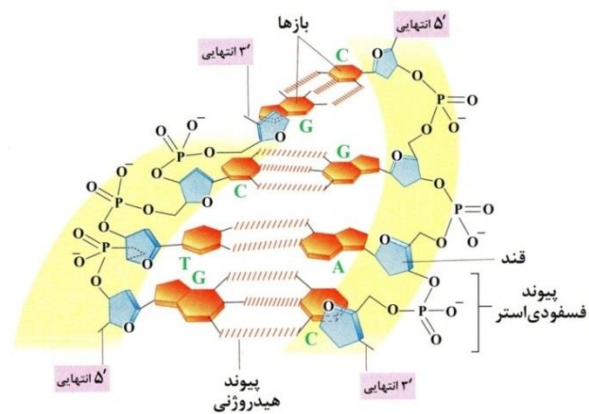


(آ)

شکل ۳. (آ) ساختار بلوری کمپلکس $cis-[Pt(NH_3)_2\{d(pGpG)\}]$ و (ب) ساختار بلوری سیس پلاتین کوئوردینه شده به مولکول DNA کامل

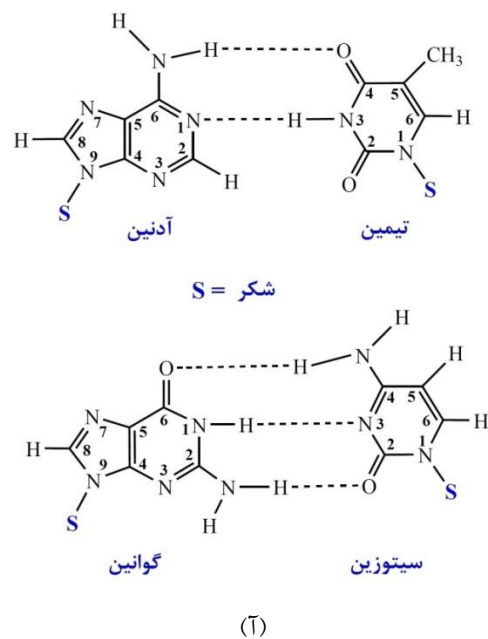
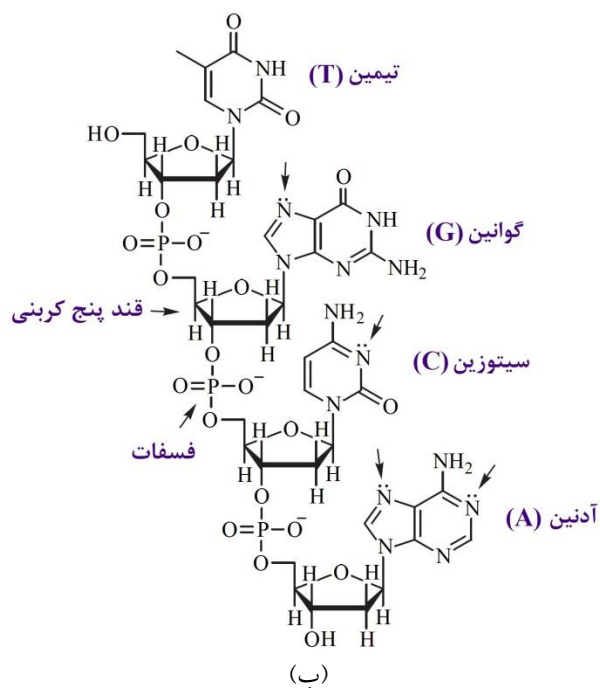


(آ)

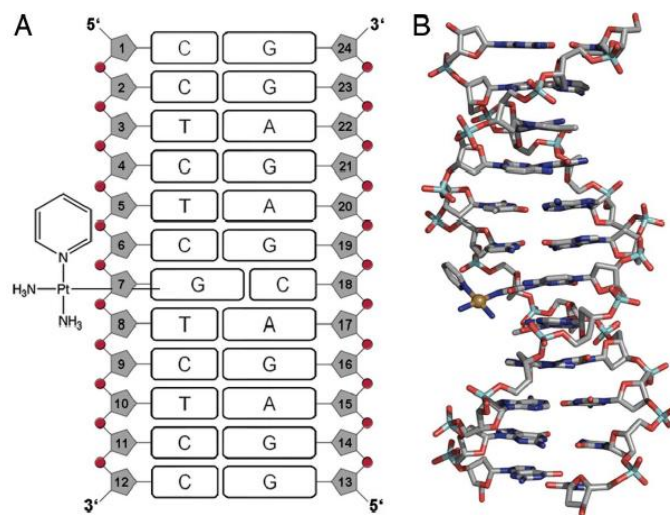


(ب)

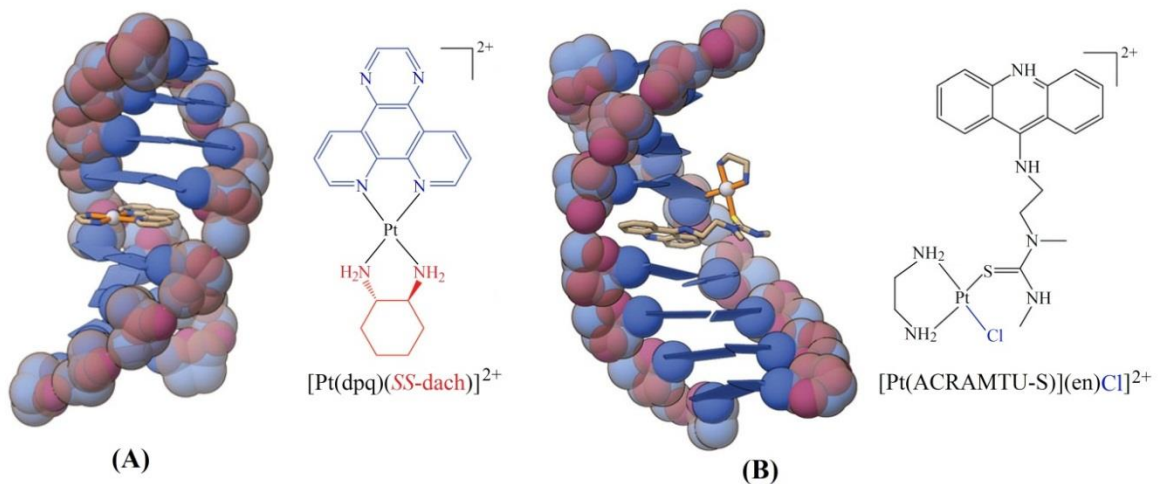
شکل ۴. (آ) ساختار DNA که شامل دو رشته‌ی پلی‌نوکلئوتیدی است که به‌دور هم پیچیده و تشکیل مارپیچ راست‌گرد دوتایی را داده‌اند و (ب) ساختار قند پنج کربنه، گروه فسفاتی و بازهای آلی نیتروژن‌دار موجود در مولکول DNA



شکل ۵. (ت) پیوندهای هیدروژنی بین جفت بازهای آلی نیتروژن دار و (ب) اتم‌های نیتروژن بازهای آلی که می‌توانند به کاتیون پلاتین (II) در سیس پلاتین کوئوردینه شوند



شکل ۶. (A) نمای مولکولی و (B) ساختار بلوری واکنش کمپلکس $cis-[Pt(NH_3)_2(py)Cl]Cl$ با DNA



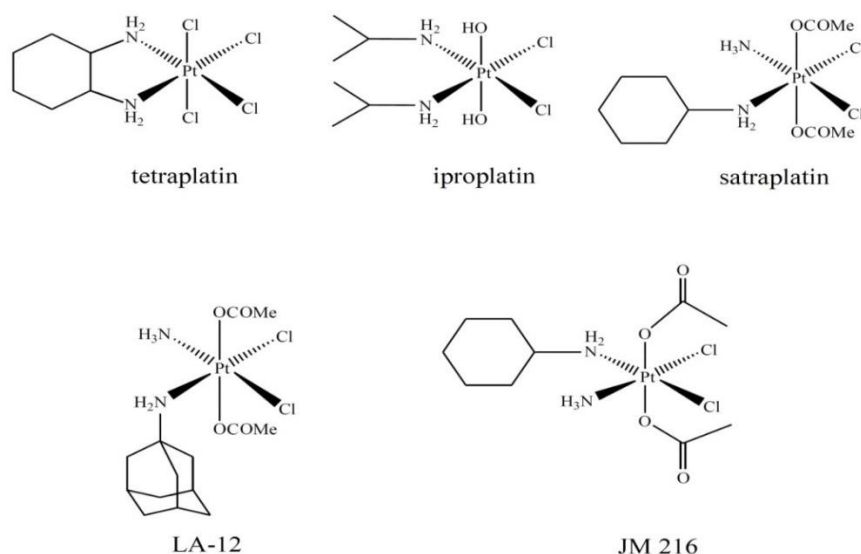
شکل ۷. (A) نمای مولکولی کمپلکس کاتیونی $[Pt(dpq)(SS-dach)]^{2+}$ و ساختار بلوری برهم کنش های $\pi-\pi$ با DNA و (B) نمای مولکولی کمپلکس کاتیونی $[Pt(ACRAMTU-S)(en)Cl]^{2+}$ و ساختار بلوری کوئوردینه شدن آن با DNA (از طریق از دست دادن یک اتم کلر) و برهم کنش های $\pi-\pi$ آن با DNA

کمپلکس ترانس - دی‌آمین‌دی‌کلرو پلاتین (II) یا ترانس پلاتین نیز شبیه سیس پلاتین در آب، آب‌کافت شده و آنیون‌های هیدروکسید جای‌گزین آنیون‌های کلرید در آن می‌شوند (آریس، ۲۰۰۹ و کورینتی، ۲۰۱۷). خواص سیتوتوکسی ترانس پلاتین از سیس پلاتین کمتر است لذا نمی‌توان از این دارو برای درمان بیماری‌های سرطانی استفاده کرد (شرمن، ۱۹۸۵). از سال ۱۹۸۹ به بعد، دانشمندان با جای‌گزین کردن گروه‌های آمینی با گروه‌های کربوکسیلاتی و آمین‌های حلقوی آروماتیک، نظیر پیریدین، کینولین، ایزو کینولین، بنزوتیازول، تیازول و غیره، کمپلکس‌هایی ساختند که خواص سیتوتوکسی آن‌ها برای از بین بردن سلول‌های سرطانی نسبت به ترانس پلاتین بیشتر اما نسبت به سیس پلاتین فقط برای از بین بردن برخی از سلول‌های سرطانی بیشتر می‌باشند (آریس، ۲۰۰۹ و کورینتی، ۲۰۱۷ و زوتفن، ۲۰۰۶ و بوسیچم، ۱۹۹۲ و نجاره، ۲۰۰۶ و ما، ۲۰۰۵ و بیرماچ، ۱۹۹۹ و کوپروگا، ۲۰۰۶ و لی، ۲۰۱۶). مطالعات پراش پرتو- X و اسپکتروسکوپی‌های NMR ، $NOESY$ و $COSY$ نشان داده است که برخلاف سیس پلاتین، ترانس پلاتین در داخل DNA قرار گرفته و به جای اتم‌های کلر، اتم‌های $N7$ گوانین (G6) و $N3$ سیتوزین (C19) به پلاتین کوئوردینه شده که این عامل باعث جلوگیری از رشد DNA می‌شود (بارابک، ۲۰۱۵ و ارکسلین، ۲۰۰۲).

کمپلکس‌های پلاتین (IV) و خواص ضد سرطانی آن‌ها

خواص ضد باکتری کمپلکس $[Pt^{IV}(NH_3)_2Cl_2]$ اولین بار توسط روزنبرگ و همکارانش در سال ۱۹۶۷ گزارش شده است (روزنبرگ، ۱۹۶۷) همچنین این گروه تحقیقاتی در سال ۱۹۶۹ خواص ضد سرطانی این کمپلکس را بررسی کردند (روزنبرگ، ۱۹۶۹). کمپلکس‌های پلاتین (IV) نسبت به کمپلکس‌های پلاتین (II) پایداری بیشتری دارند ولی در محیط بیولوژیکی، در حضور آسکوربیک‌اسید و گلووتامیک‌اسید تبدیل به پلاتین (II) شده و همانند سیس پلاتین به مولکول DNA سلول‌ها کوئوردینه می‌شوند (بلاثر، ۱۹۸۴ و تالمن، ۱۹۹۸ و کویی، ۱۹۹۸). کمپلکس‌های زیادی از پلاتین (IV) تهیه و خواص سیتوتوکسی آن‌ها نسبت به سیس پلاتین بررسی شده است اما از بین این کمپلکس‌ها تنها کمپلکس‌های تتراپلاتین، ایلروپلاتین، ساتراپلاتین، LA-۱۲ و JM ۲۱۶ فعالیت زیادی را در *in vitro* (به آزمایش‌هایی که به جای به کار بردن جانداران زنده، بخشی از بدن آن‌ها مانند یاخته‌هایشان یا بافت‌هایشان را در محیط آزمایشگاهی کشت می‌دهند گفته می‌شود، به این آزمایش‌ها در محیط کشت نیز می‌گویند) نشان دادند و بررسی‌های کلینیکی روی آن‌ها انجام شده است. شکل ۸، نمای مولکولی این پنج کمپلکس را نشان می‌دهد (نمیروفسکی، ۲۰۰۷ و ریتوفر، ۲۰۰۸ و زاک، ۲۰۰۴ و اولسوفسکی، ۲۰۰۹). مشتق‌های زیادی از کمپلکس‌های ذکر شده و کمپلکس‌های دیگر از پلاتین (IV) با لیگاندهای کی‌لیتی آمینی، بی‌پیریدینی، دی‌پیریدیل آمینی و بی‌ایمیدازولی تهیه و خواص سیتوتوکسی آن‌ها نسبت به سیس پلاتین برای از بین بردن سلول‌های سرطانی تخمدان، سلول‌های سرطانی تخمدانی که از قبل نسبت به سیس پلاتین حساس شده‌اند، گردن، تیروئید، پانکراس، سینه، کلون، ریه، پوست، پروستات، پوشش سلول‌های عصبی و مغز قرمز استخوان بررسی شده‌است. در بعضی از این کمپلکس‌ها مقدار IC_{50} برای از بین بردن سلول‌های سرطانی ذکر شده کمتر بوده که نشان دهنده‌ی سمیت بیشتر این کمپلکس‌ها نسبت به سیس پلاتین است (زاک، ۲۲۰۴ و ریتوفر، ۲۰۰۷ و کالودجروویک، ۲۰۰۵ و کاساس، ۲۰۰۵ و خولخار، ۱۹۹۳ و لی، ۲۰۰۰ و آنگک، ۲۰۰۵ و کوزولیک، ۲۰۰۵ و ریتوفر، ۲۰۰۸ و کراجسینوویک، ۲۰۰۸ و کالودروویک، ۲۰۰۸ و هال، ۲۰۰۶ و دولمن، ۲۰۰۲ و هال، ۲۰۰۷ و عابدی، ۲۰۱۱ و ۲۰۱۵ و شهسوار، ۲۰۱۶ و نوورادسکی، ۲۰۱۷ و جان استون، ۲۰۱۶ و کای، ۲۰۱۸ و پتروزلا، ۲۰۱۸ و نوزوآ، ۲۰۱۷). کمپلکس‌های پلاتین (IV) دارای ساختار هشت‌وجهی کج‌شکل هستند. اتم‌های کلر و یا گروه‌های دیگری که در راستای محوری قرار گرفته‌اند، در حضور احیا کننده‌ها نظیر آسکوربیک‌اسید و گلووتامیک‌اسید، به راحتی از یون‌های پلاتین (IV) جدا شده و یون‌های پلاتین (IV) تبدیل به پلاتین (II) می‌شوند، سپس در مرحله‌ی دیگر این

کمپلکس‌ها در آب، آب کافت شده و آنیون‌های کلرید با آنیون‌های هیدروکسید جابه‌جا می‌شوند. از این به بعد این کمپلکس‌ها شبیه سیس‌پلاتین به DNA کوئوردینه می‌شوند (ریتوفر، ۲۰۰۸ و هال، ۲۰۰۷-۲۰۰۶ و دولمن، ۲۰۰۲).



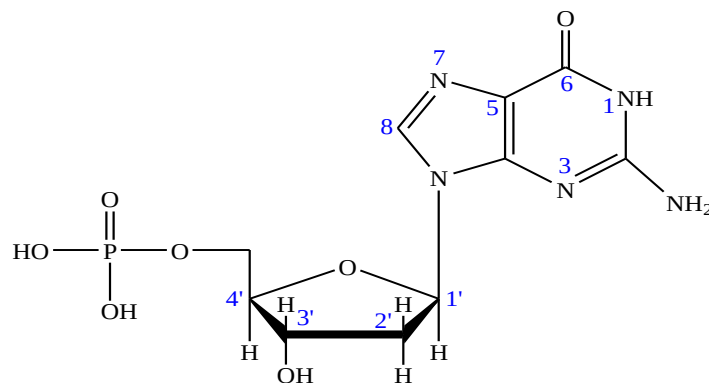
شکل ۸. نمای مولکولی کمپلکس‌های تتراپلاتین، ایپروپلاتین، ساتراپلاتین، LA-۱۲ و JM ۲۱۶

در سال‌های اخیر، سدلر و همکارانش کمپلکس‌های هشت‌وجهی محلول در آب جدیدی از پلاتین (IV) که در ساختار آن‌ها، علاوه بر گروه‌های آمینی، هیدروکسیدی، پیریدینی، بی‌پیریدینی و فنانترولینی، دو لیگاند آزیدی نیز وجود دارد، تهیه و ساختار بلوری آن‌ها را به وسیله پراش پرتو X تعیین کرده‌اند. در کمپلکس‌های تهیه شده لیگاندهای آزیدی نسبت به هم به صورت سیس یا ترانس می‌باشند. بررسی خواص سیتوتوکسی این کمپلکس‌ها برای از بین بردن سلول‌های سرطانی تخمدان، سلول‌های سرطانی تخمدانی که از قبل نسبت به سیس‌پلاتین حساس شده‌اند و پوست نشان داده است که این کمپلکس‌ها در تاریکی خواص سیتوتوکسی قابل ملاحظه‌ای ندارند اما زمانی که در حضور نور لیزر در ناحیه مرئی قرار می‌گیرند، خواص سیتوتوکسی آن‌ها برای از بین بردن سلول‌های سرطانی ذکر شده نسبت به سیس‌پلاتین چندین برابر می‌شود (گاندیوسو، ۲۰۱۵ و مک کی، ۲۰۰۷)، اما خواص سیتوتوکسی برخی از این کمپلکس‌ها، برای از بین بردن سلول‌های سرطانی مثانه، شش و جگر، در حضور نور لیزر، در ناحیه مرئی و فرابنفش نسبت به فعالیتشان در تاریکی بیشتر ولی نسبت به سیس‌پلاتین کمتر است (بدنارسکی، ۲۰۰۶ و فارر، ۲۰۱۰). مطالعات انجام شده توسط این گروه تحقیقاتی نشان داده است که این کمپلکس‌ها در محیط فیزیولوژی و در حضور گلووتامیک‌اسید پایدار هستند و خواص سیتوتوکسی قابل ملاحظه‌ای ندارند اما زمانی که در حضور نور لیزر در ناحیه مرئی و یا فرابنفش قرار می‌گیرند، با از دست دادن دو مولکول نیتروژن، کمپلکس‌های پلاتین (IV) هشت‌وجهی تبدیل به کمپلکس‌های پلاتین (II) مربع مسطح شده و سپس شبیه سیس‌پلاتین یا ترانس‌پلاتین به DNA کوئوردینه می‌شوند (مک کی، ۲۰۰۷-۲۰۰۹ و مولر، ۲۰۰۳ و ورنویچ، ۲۰۱۸).

کمپلکس‌های طلا(III) و خواص ضد سرطانی آن‌ها

همان‌طور که در بالا توضیح داده شد، سیس‌پلاتین به طور وسیعی در درمان انواع متفاوتی از سرطان‌ها به کار می‌رود اما استفاده درمانی از این دارو محدودیت‌هایی را به دلیل اثرات جانبی نظیر تهوع، از کار افتادگی کلیه، آسیب دیدگی اعصاب و روان و نخاع دارد. علاوه بر این از دیگر مشکلات استفاده از این دارو، مقاوم شدن سلول‌های سرطانی در استفاده زیاد از آن و تأثیر کم آن در درمان سرطان‌های سینه و کولون است. بنابراین مطالعه و توسعه داروهای ضد سرطان جدید با طیف وسیع تر فعالیت، کارآیی بهتر کلینیکی و مضرات کمتر از سیس‌پلاتین مورد توجه دانشمندان زیادی قرار گرفته است. طلا(III) به دلیل داشتن آرایش الکترونی d^8 با پلاتین(II) هم الکترون بوده لذا کمپلکس‌های آن همانند سیس‌پلاتین دارای ساختار مربع مسطح هستند بنابراین جزء بهترین کاندیداها برای ارزیابی‌های درمانی قرار گرفته‌اند. تست‌های *in vivo* (به آزمایش‌هایی که در آن‌ها از جان‌دار زنده استفاده می‌شود گفته می‌شود، به این آزمایش‌ها در جان‌دار نیز می‌گویند) و *in vitro*، فعالیت خوب ضد تومور بعضی از ترکیبات کی‌لیتی این کمپلکس‌ها را تأیید کرده است (شاو، ۱۹۹۹ و میلایکیک، ۲۰۰۹ و تیکینک، ۲۰۰۸ و امانی، ۲۰۱۸ و کاسینی، ۲۰۰۸). کمپلکس‌های طلا(III) در محیط فیزیولوژی ناپایدارند و یون‌های طلا(III) کاهش یافته و به طلا(I) و فلز طلا تبدیل می‌شوند (تیکینک، ۲۰۰۸ و رونکونی، ۲۰۰۶-۲۰۰۵ و میسوری، ۲۰۰۰ و شی، ۲۰۰۶). اولین بار خواص ضد سرطانی کمپلکس‌های طلا در سال ۱۹۸۰ گزارش شده است. مطالعات انجام شده توسط دانشمندان نشان داده است که کمپلکس‌های طلا(III) با لیگاند‌های چنددندانه آلفاتیکی و آروماتیکی نظیر ۱،۴،۷-تری‌آزاسیکلونونان، اتیلن‌دی‌آمین، کینولین-پیریدین-۲-کربوکسامید، کینولینوکسالین، بی‌پیریدین، فنانترولین، ترپیریدین، شیف‌بازها، دی‌پیریدیل‌آمین، بی‌تيازول و مشتقات آن‌ها در محیط فیزیولوژی پایدار بوده، در مقابل احیا شدن مقاومت می‌کنند و خواص سیتوتوکسی آن‌ها برای از بین بردن سلول‌های سرطانی تخمدان، سلول‌های سرطانی تخمدانی که از قبل نسبت به سیس‌پلاتین حساس شده‌اند، گردن، سینه، پوست، جگر، خون، کولون و ریه بررسی شده‌است. در بعضی از این کمپلکس‌ها مقدار IC_{50} برای از بین بردن سلول‌های سرطانی ذکر شده نسبت به سیس‌پلاتین کمتر بوده که نشان دهنده سمیت بیشتر این کمپلکس‌ها نسبت به سیس‌پلاتین است (میسوری، ۲۰۱۴-۲۰۰۰ و شی، ۲۰۰۶ و کاسینی، ۲۰۱۰ و پالانیچامی، ۲۰۰۶ و اباته، ۲۰۰۰ و اورتیز، ۲۰۰۷ و یانگ، ۲۰۰۳ و نوتاش، ۲۰۱۳ و امانی، ۲۰۱۴ و پورفیریو، ۲۰۱۶ و التاف، ۲۰۱۶ و بوستانسیگولو، ۲۰۱۶ و زو، ۲۰۱۵). امروزه پزشکان برای درمان سرطان‌های سینه که سیس‌پلاتین برای درمان آن‌ها بی‌اثر است، از داروهای ترکیبی CMF (سیکلوفسفامید، متوتروکسات و ۵-فلورواوراسیل)، CAF (سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین و فلورواوراسیل) و AC (دوکسوروبیسین و سیکلوفسفامید) به عنوان داروهای شیمی‌درمانی استفاده می‌کنند اما این داروها نیز عوارض زیادی مانند تب شدید، اسهال، بی‌وست و ریزش مو را دارند. به تازگی دانشمندان کمپلکس‌های طلا(III) با لیگاند‌های کی‌لیتی دی‌تیوکربامات‌ها را تهیه و تست‌های *in vivo* و *in vitro*، فعالیت خوب ضد سرطانی این کمپلکس‌ها را برای درمان سرطان‌های سینه و خون نسبت به سیس‌پلاتین تأیید کرده است اما مشکل این کمپلکس‌ها این است که یون‌های Au^{3+} در این کمپلکس‌ها در محیط فیزیولوژی فقط به مدت یک ساعت پایدار می‌باشند (تیکینک، ۲۰۰۸ و رودرینگز، ۲۰۱۸). گروهی از دانشمندان با قرار دادن گروه‌های حلقوی و آروماتیکی بر روی لیگاند‌های کی‌لیتی دی‌تیوکربامات و نیز از مخلوط لیگاند‌های کی‌لیتی دی‌تیوکرباماتی با بی‌پیریدین و مشتقات آن کمپلکس‌هایی از طلا(III) ساخته‌اند که علاوه بر پایداری در محیط فیزیولوژی نتایج خوبی را برای از بین بردن سلول‌های سرطانی سینه و تخمدان و نیز سلول‌های سرطانی تخمدانی که از قبل نسبت به سیس‌پلاتین حساس شده‌اند نسبت به داروی سیس‌پلاتین از خود نشان داده‌اند (رودرینگز، ۲۰۱۸ و التاف، ۲۰۱۷). علاوه بر این کمپلکس‌های طلا(III) با لیگاند‌های چنددندانه آروماتیکی نیز با نفوذ در داخل مولکول‌های DNA و برهم‌کنش به صورت π - π با بازهای آلای نیتروژن‌دار، از همانندسازی و رشد آن‌ها جلوگیری می‌کنند (پالانیچامی، ۲۰۰۶ و شی، ۲۰۰۶). مطالعات انجام شده بر روی واکنش بین کمپلکس‌های طلا(III) با لیگاند‌های دی‌اتیلن‌آمینی با نوکلئوتید گوانوزین-۵'-مونوفسفات و کمپلکس آلای فلزی طلا با بازهای آلای نیتروژن‌دار نشان داده است که یون‌های طلا(III)

به صورت کی لیتی به دو صورت یعنی $Nv-Au-O_6$ و $Nv-Au-OPO_3$ به ترکیب ذکر شده کوئوردینه می شود. به نظر می رسد برهم کنش کمپلکس های طلا (III) با مولکول های DNA نیز به همین صورت باشد (زو، ۲۰۰۶ و میزونو، ۱۹۸۶ و میلووانوویک، ۲۰۱۰). شکل ۹، نمای مولکولی گوانیلک اسید، $H_7(\delta'-GMP)$ ، را نشان می دهد. برای طلا (III) تعدادی کمپلکس آلی فلزی با مشتقات بی پیریدین تهیه و خواص سیتوتوکسی آن ها برای از بین بردن سلول های سرطانی تخمدان، سلول های سرطانی تخمدانی که از قبل نسبت به سیس پلاتین حساس شده اند، کبد، گردن، شش و خون نسبت به سیس پلاتین بررسی شده که نشان می دهد در بعضی موارد خواص سیتوتوکسی این کمپلکس ها نسبت به سیس پلاتین بیشتر است (مارکون، ۲۰۰۲ و بوکلی، ۱۹۹۶ و زانگ، ۲۰۱۲ و سان، ۲۰۱۳). در سال های اخیر تعداد زیادی کمپلکس های طلا (III) با مشتقات پورفیرینی توسط چی و همکارانش تهیه و بررسی های *in vivo* و *in vitro* نشان داده است که خواص سیتوتوکسی این کمپلکس ها نسبت به سیس پلاتین، برای از بین بردن سلول های سرطانی دهانه رحم، پوست، ریه، خون، گردن و کبد چندین برابر از سیس پلاتین بیشتر است (سام، ۲۰۰۳ و یان، ۲۰۱۰ و سان، ۲۰۱۰ و لوم، ۲۰۱۴ و هی ال چن، ۲۰۱۴ و هو دی لیو، ۲۰۱۶).



شکل ۸. نمای مولکولی گوانیلک اسید، $H_7(\delta'-GMP)$

- Abbate, F., Orioli, P., Bruni, B., Marcon, G., & Messori, L. (۲۰۰۰). Crystal structure and solution chemistry of the cytotoxic complex ۱,۲-dichloro(o-phenanthroline)gold(III) chloride. *Inorganica Chimica Acta*, (۳۱۱)۱, ۱-۵.
- Abedi, A., Safari, N., Amani, V., Tavajohi, S., & Ostad, S. N. (۲۰۱۱). Synthesis, characterization and cytotoxicity of a series of tetrachloridoplatinum(IV) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, (۳۷۶)۱, ۶۷۹-۶۸۶.
- Abedi, A., Amani, V., Safari, N., Ostad, S. N., & Notash, B. (۲۰۱۵). From proton transferred to cyclometalated platinum(IV) complex: Crystal structure and biological activity. *Journal of Organometallic Chemistry*, (۷۹۹-۸۰۰)۱۲, ۳۰-۳۷.
- Amani, V. (۲۰۱۸). Preparation, characterization and crystal structure of dibromrido(۵,۵'-dimethyl-۲,۲'-bipyridine)gold(III)tetrabromridoaurate(III) complex. *journal of applied chemistry*, (۱۳)۴۷, ۱۷۷-۱۸۶.
- Altaf, M., Ahmad, S., Kawde, A. N., Baig, N., Alawad, A., Altuwaijri, S., Evansf, H. S., & Isab, A. A. (۲۰۱۶). Synthesis, structural characterization, electrochemical behavior and anticancer activity of gold(III) complexes of meso-۱,۲-di(۱-naphthyl)-۱,۲-diaminoethane and tetraphenylporphyrin. *New Journal of Chemistry*, (۴۰)۱۰, ۸۲۸۸-۸۲۹۵.
- Altaf, M., Monim-ul-Mehboob, M., Kawde, A. N., Corona, G., Larcher, R., Ogasawara, M., Casagrande, N., Celegato, M., Borghese, C., Siddik, Z. H., Aldinucci, D., & Isab, A. A. (۲۰۱۷). New bipyridine gold(III) dithiocarbamate-containing complexes exerted a potent anticancer activity against cisplatin-resistant cancer cells independent of p۵۳ status. *Oncotarget*, (۸)۱, ۴۹۰-۵۰۵.
- Ang, W. H., Pilet, S., Scopelliti, R., Bussy, F., Jeanneret, L. J., & Dyson, P. J. (۲۰۰۵). Synthesis and Characterization of Platinum(IV) Anticancer Drugs with Functionalized Aromatic Carboxylate Ligands: Influence of the Ligands on Drug Efficacies and Uptake. *Journal of Medicinal Chemistry*, (۴۸)۲۵, ۸۰۶۰-۸۰۶۹.
- Amani, V., Abedi, A., Ghabeshi, S., Khavasi, H. R., Hosseini, S. M., & Safari, N. (۲۰۱۴). Synthesis and characterization of a series of gold(III) complexes with the ۴,۴'-dimethyl-۲,۲'-bipyridine ligand: Counterion influence on the cytotoxicity of gold(III) complexes. *Polyhedron*, (۷۹)۷, ۱۰۴-۱۱۵.
- Aris, S. M., & Farrell, N. P. (۲۰۰۹). Towards Antitumor Active trans-Platinum Compounds. *European Journal of Inorganic Chemistry*, (۲۰۰۹)۱۰, ۱۲۹۳-۱۳۰۲.
- Blatter, E. E., Vollano, J. F., Krishnan, B. S., & Dabrowiak, J. C. (۱۹۸۴). *Biochemistry*, (۲۳)۲۱, ۴۸۱۷-۴۸۲۰.

- Bednarski, P. J., Grunert, R., Zielzki, M., Wellner, A., Mackay, F. S., & Sadler, P. J. (۲۰۰۶). Light-activated destruction of cancer cell nuclei by platinum diazide complexes. *Chemistry & Biology*, (۱۳)۱, ۶۱-۶۷.
- Bertini, I., Gray, H. B., Lppard, S. J., & Valentine, J. S. (۱۹۹۴). *Bioinorganic Chemistry*, Printed in the United States of America.
- Beusichem, M. V., & Farrell, N. (۱۹۹۲). Activation of the trans geometry in platinum antitumor complexes. Synthesis, characterization, and biological activity of complexes with the planar ligands pyridine, N-methylimidazole, thiazole, and quinoline. Crystal and molecular structure of trans-dichlorobis(thiazole)platinum(II). *Inorganic Chemistry*, (۳۱)۴, ۶۳۴-۶۳۹.
- Bierbach, U., Qu, Y., Hambley, T. W., Peroutka, J., Nguyen, H. L., Doedee, M., & Farrell, N. (۱۹۹۹). Synthesis, Structure, Biological Activity, and DNA Binding of Platinum(II) Complexes of the Type *trans*-[PtCl(,)(NH(,))L] (L = Planar Nitrogen Base). Effect of L and Cis/Trans Isomerism on Sequence Specificity and Unwinding Properties Observed in Globally Platinated DNA. *Inorganic Chemistry*, (۳۸)۱۵, ۳۵۳۵-۳۵۴۲.
- Bloemink, M. J., Engelking, H., Karentzopoulos, S., & Krebs, B. (۱۹۹۶). Synthesis, Crystal Structure, Antitumor Activity, and DNA-Binding Properties of the New Active Platinum Compound (Bis(N-methylimidazol-۲-yl)carbinol)dichloroplatinum(II), Lacking a NH Moiety, and of the Inactive Analog Dichloro(N',N''-dimethyl-۲,۲'-biimidazole)platinum(II). Reedijk, J. *Inorganic Chemistry*, (۳۵)۳, ۶۱۹-۶۲۷.
- Bostancioğlu, R. B., Kaya, M., Koparal, A. T., & Benkli, K. (۲۰۱۶). Gold(III) compounds-mediated inhibition of lung cancer cell proliferation. *Anti-Cancer Drugs*, (۲۷)۳, ۲۲۵-۲۳۴.
- Brabec, V., Pracharova, J., Novakova, O., Gibson, D., & Kasparkovad, J. (۲۰۱۵). The induction of lysis in lysogenic strains of Escherichia coli by a new antitumor transplatin derivative and its DNA interactions. *Dalton Transactions*, (۴۶)۸, ۳۵۷۳-۳۵۸۲.
- Brodie, C. R., Collins, J. G., & Aldrich-Wright, J. R. (۲۰۰۴). DNA binding and biological activity of some platinum(II) intercalating compounds containing methyl-substituted ۱,۱۰-phenanthrolines. *Dalton Transactions*, (۲۰۰۴)۸, ۱۱۴۵-۱۱۵۲.
- Buckley, R. G., Elsome, A. M., Fricker, S. P., Henderson, G. R., Theobald, B. R. C., Parish, R. V., Howe, B. P., & Kelland, L. R. (۱۹۹۶). Antitumor Properties of Some ۲-[(Dimethylamino) methyl]phenylgold(III) Complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*, (۳۹)۲۶, ۵۲۰۸-۵۲۱۴.
- Cai, L., Yu, C., Ba, L., Liu, Q., Qian, Y., Yang, B., & Gao, C. (۲۰۱۸). Anticancer platinum-based complexes with non-classical structures. *Applied Organometallic Chemistry*, (۳۲)۴, e۴۲۲۸, ۱-۱۷.

- Carland, M., Tan, K. J., White, J. M., Stephenson, J., Murray, V., Denny, W. A., & McFadyen W. D., (۲۰۰۵). Syntheses, crystal structure and cytotoxicity of diamine platinum(II) complexes containing maltol. *Journal of Inorganic Biochemistry*, (۹۹)۸, ۱۷۳۸-۱۷۴۳.
- Casini, A., Hartinger, C., Gabbiani, C., Mini, E., Dyson, P. J., Keppler, B. K., & Messori, L. (۲۰۰۸). Gold(III) compounds as anticancer agents: Relevance of gold-protein interactions for their mechanism of action. *Journal of Inorganic Biochemistry*, (۱۰۲)۳, ۵۶۴-۵۷۵.
- Casas, J., Castiñeiras, A., Parajó, Y., Sánchez, A., González, A. S., & Sordo, J. (۲۰۰۵). Synthesis and cytotoxicity of new Pt(IV) complexes of ۲,۲-biimidazole and derivatives. *Polyhedron*, (۲۴)۱۰, ۱۱۹۶-۱۲۰۲.
- Casini, A., Diawara, M. C., Scopelliti, R., Zakeeruddin, S. M., Grätzel, M., & Dyson, P. J. (۲۰۱۰). Synthesis, characterisation and biological properties of gold(III) compounds with modified bipyridine and bipyridylamine ligands. *Dalton Transactions*, (۳۹)۹, ۲۲۳۹-۲۲۴۵.
- Che, C. M., Sun, R. W. Y., Yu, W. Y., Ko, C. B., Zhu, N., & Sun, H. (۲۰۰۳). Gold(III) porphyrins as a new class of anticancer drugs: cytotoxicity, DNA binding and induction of apoptosis in human cervix epitheloid cancer cells. *Chemical Communications*, (۲۰۰۳)۱۴, ۱۷۱۸-۱۷۱۹.
- Choi, S., Filotto, C., Bisanzo, M., Delaney, S., Lagasee, D., Whitworth, J. L., Jusko, A., Li, C., Wood, N. A., Willingham, J., Schwenker, A., & Spaulding, K. (۱۹۹۸). Reduction and Anticancer Activity of Platinum(IV) Complexes. *Inorganic Chemistry*, (۳۷)۱۰, ۲۵۰۰-۲۵۰۴.
- Ciesienki, K. L., Hyman, L. M., Yang, D. T., Haas, K. L., Dickens, M. G., Holbrook, R. J., & Franz, K. J. (۲۰۱۰). A Photo-Caged Platinum(II) Complex That Increases Cytotoxicity upon Light Activation. *European Journal of Inorganic Chemistry*, (۲۰۱۰)۱۵, ۲۲۲۴-۲۲۲۸.
- Coste, F., Malinge, J. M., Serre, L., Shepard, W., Roth, M., Leng, M., & Zelwer, C. (۱۹۹۹). Crystal structure of a double-stranded DNA containing a cisplatin interstrand cross-link at ۱,۶۳ Å resolution: hydration at the platinated site. *Nucleic Acids Research*, (۲۷)۸, ۱۸۳۷-۱۸۴۶.
- Collins, J. G., Rixon, R. M., & Wright, J. A. (۲۰۰۰). Interaction of [Pt(en)(phen)]²⁺ and [Pt(en)(phi)]²⁺ with the Hexanucleotide d(GTCGAC)_n: Evidence for Minor Groove Binding. *Inorganic Chemistry*, (۳۹)۱۹, ۴۳۷۷-۴۳۷۹.
- Corinti, D., Coletti, C., Re, N., Piccirillo, S., Giampá, M., Crestoni, M. E., & Fornarini, S. (۲۰۱۷). Hydrolysis of cis- and transplatin: structure and reactivity of the aqua complexes in a solvent free environment. *RSC Advances*, (۷)۲۶, ۱۵۸۷۷-۱۵۸۸۴.
- Dell'Amico, D. B., Colalillo, M., Via, L. D., Dell'Acqua, M., García-Argáez, A. N., Hyeraci, M., Labella, L., Marchetti, F., & Samaritan, S. (۲۰۱۸). Synthesis and Reactivity of Cytotoxic Platinum(II)

Complexes of Bidentate Oximes - A Step towards the Functionalization of Bioactive Complexes. *European Journal of Inorganic Chemistry*, (۲۰۱۸)۱۴, ۱۵۸۹-۱۵۹۴.

Diakos, C. I. Zhang, M. Beale, P. J. Fenton, R. R., & Hambley, T. W. (۲۰۰۹). Synthesis, characterisation and in vitro cytotoxicity studies of a series of chiral platinum(II) complexes based on the ۲-aminomethylpyrrolidine ligand: X-ray crystal structure of [PtCl₂(R-dimepyrr)] (R-dimepyrr=N-dimethyl-۲(R)-aminomethylpyrrolidine). *European Journal of Medicinal Chemistry*, (۴۴) ۲۸۰۷-۲۸۱۴.

Dolman, R. C., Deacon, G. B., & Hambley, T. W. (۲۰۰۲). Studies of the binding of a series of platinum(IV) complexes to plasma proteins. *Journal of Inorganic Biochemistry*, (۸۸)۳, ۲۶۰-۲۶۷.

Dvořák, L., Popa, I., Štarha, P., & Trávníček, Z. (۲۰۱۰). In Vitro Cytotoxic-Active Platinum(II) Complexes Derived from Carboplatin and Involving Purine Derivatives. *European Journal of Inorganic Chemistry*, (۲۰۱۰)۲۲, ۳۴۴۱-۳۴۴۸.

Eren, G., Yilmaz, S., & Gumus, F. (۲۰۱۸). In Vitro Cytotoxic Activities of Platinum(II) Complex with ۱-Methyl-۲-(۳'-hydroxypropyl)benzimidazole and ۲-(۳'-Hydroxypropyl)benzimidazolium Hexa- and Tetrachloroplatinate Salts. (۲۰۱۸). *Letters in Drug Design & Discovery*, (۱۵)۱, ۶۵-۶۹.

Erxleben, A., Metzger, S., Britten, J. F., Lock, C. J. L., Albinati, A., & Lippert, B. (۲۰۰۲). Model of the most abundant DNA interstrand cross-link of Transplatin: X-ray structures of two modifications and H bonding behavior in the solid state and in solution of *trans*-[Pt(NH₃)₂(۱-MeC-N۳)(۹-EtGH-N۷)](ClO₄)₂·nH₂O (۱-MeC=۱-methylcytosine; ۹-EtGH=۹-ethylguanine). *Inorganica Chimica Acta*, (۳۳۹)۱۰, ۴۶۱-۴۶۹.

Faggiani, R., Lippert, B., Lock, C. J. L., & Pfaff, R. (۱۹۸۱). Crystal structure of *cis*-diammine(۱-methylcytosine-N۳)(thymine-N۱)platinum(II) perchlorate, *cis*-[Pt(NH₃)₂(C₅H₅N₂O₂)(C₅H₅N₂O)]ClO₄, and its hydrogen-¹ NMR and vibrational spectra and those of the corresponding mono- and trihydrates. *Inorganic Chemistry*, (۲۰)۸, ۲۳۸۱-۲۳۸۶.

Faggiani, R., Lippert, B., Lock, C. J. L., & Speranzini, R. A. (۱۹۸۲). Model complexes of possible crosslinking products of *cis*-Pt(NH₃)₂²⁺ with cytosine and guanine bases of DNA: X-ray structures of three mixed-ligand complexes of *cis*-diammineplatinum(II) with ۱-methylcytosine and neutral and anionic ۹-ethylguanine. *Inorganic Chemistry*, (۲۱)۸, ۳۲۱۶-۳۲۲۵.

Faggiani, R., Lippert, B., & Lock, C. J. L. (۱۹۸۲). Bis(۱-methylcytosine) complexes of *cis*-diammineplatinum(II) and the x-ray structure of a platinum complex with covalently and hydrogen-

bonded ۱-methylcytosine, *cis*-diamminebis(۱-methylcytosine-N۳)platinum(II) dinitrate- ۱-methylcytosine, *cis*-[Pt(NH₃)₂(C₅N₄N₇O)₂](NO₃)₂.(C₅H₅N₇O). *Inorganic Chemistry*, (۲۱)۸, ۳۲۱۰-۳۲۱۶.

Farrer, N. J., Woods, J. A., Salassa, L., Zhao, Y. Robinson, K. S., Clarkson, G., Mackay, F. S., & Sadler, P. J. (۲۰۱۰). A potent trans-diimine platinum anticancer complex photoactivated by visible light. *Angewandte Chemie International Edition*, (۴۹)۴۷, ۸۹۰۵-۸۹۰۸.

Gandioso, A., Shaili, E., Massaguer, A., Artigas, G., Cantó, A. G., Woods, J. A., Sadler, P. J., & Marchán, V. (۲۰۱۵). An integrin-targeted photoactivatable Pt(IV) complex as a selective anticancer pro-drug: synthesis and photoactivation studies. *Chemical Communications*, (۵۱)۴۴, ۹۱۶۹-۹۱۷۲.

Gao, E., Wang, L., Zhu, M., Liu, L., & Zhang, W. (۲۰۱۰). Synthesis, characterization, interaction with DNA and cytotoxicity in vitro of the complexes [M(dmphen)(CO)₂].H₂O [M = Pt(II), Pd(II)]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, (۴۵)۱, ۳۱۱-۳۱۶.

Hall, M. D., Alderden, R. A., Zhang, M., Beale, P. J., Cai, Z., Lai, B., Stampfl, A. P. J., & Hambley, T. W. (۲۰۰۶). The fate of platinum(II) and platinum(IV) anti-cancer agents in cancer cells and tumours. *Journal of Structural Biology*, (۱۵۵)۱, ۳۸-۴۴.

Hall, M. D., Mellor, H. R., Callaghan, R., & Hambley, T. W. (۲۰۰۷). Basis for Design and Development of Platinum(IV) Anticancer Complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*, (۵۰)۱۵, ۳۴۰۳-۳۴۱۱.

He, L., Chen, T., You, Y., Hu, H., Zheng, W., Kwong, W. L., Zou, T., & Che, C. M. (۲۰۱۴). A cancer-targeted nanosystem for delivery of gold(III) complexes: enhanced selectivity and apoptosis-inducing efficacy of a gold(III) porphyrin complex. *Angewandte Chemie International Edition*, (۵۳)۴۶, ۱۲۵۳۲-۱۲۵۳۶.

Hu, D., Liu, Y., Lai, Y. T., Tong, K. C., Fung, Y. M., Lok, C. N., & Che, C. M. (۲۰۱۶). Anticancer Gold(III) Porphyrins Target Mitochondrial Chaperone Hsp۶۰. *Angewandte Chemie International Edition*, (۵۵)۴, ۱۳۸۷-۱۳۹۱.

Hoeschele, J. D. (۲۰۰۹). In remembrance of Barnett Rosenberg. *Dalton Transactions*, ۱۰۶۴۸-۱۰۶۵۰.

Jaramillo, D., Buck, D. P., Collins, J. G., Fenton, R. R., Stootman, F. H., Wheate, N. J., & Aldrich-Wright, J. R. (۲۰۰۶). Synthesis, Characterisation and Biological Activity of Chiral Platinum(II) Complexes. *European Journal of Inorganic Chemistry*, (۲۰۰۶)۴, ۸۳۹-۸۴۹.

Johnstone, T. C., Suntharalingam, K., & Lippard, S. J. (۲۰۱۶). The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. *Chemical Reviews*, (۱۱۶)۵, ۳۴۳۶-۳۴۸۶.

Kaludjerović, G. N., Miljković, D., Momčilović, M., Djinović, V. M., Stojković, M. M., Sabo, T. J., & Trajković, V. (۲۰۰۵). Novel platinum(IV) complexes induce rapid tumor cell death in vitro. *International Journal of Cancer*, (۱۱۶)۳, ۴۷۹-۴۸۶.

Kaluderović, G. N., Schmidt, H., Schwieger, S., Wagner, C., Paschke, R., Dietrich, A., Mueller, T., & Steinborn, D. (۲۰۰۸). Platinum(IV) complexes with ethylenediamine-N,N'-diacetate diester (R₂edda) ligands: Synthesis, characterization and in vitro antitumoral activity. *Inorganica Chimica Acta*, (۳۶۱)۵, ۱۳۹۵-۱۴۰۴.

Kelland, L. (۲۰۰۷). The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, (۷)۸, ۵۷۳-۵۸۴.

Kemp, S. Wheate, N. J. Wang, S. Collins, J. G. Ralph, S. F. Day, A. I. Higgins, V. J. & Wright, J. R. A. (۲۰۰۷). Encapsulation of platinum(II)-based DNA intercalators within cucurbit[۶.۷.۸]urils. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, (۱۲)۷, ۹۶۹-۹۷۹.

Khokhar, A. R., Deng, Y. J., Kido, Y., & Siddik, Z. H. (۱۹۹۳). Preparation, characterization, and antitumor activity of new ethylenediamine platinum(IV) complexes containing mixed carboxylate ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, (۵۰)۲, ۷۹-۸۷.

Kozelka, J., Petsko, G. A., Lippard, S. J., & Quigley, G. J. (۱۹۸۵). Molecular mechanics calculations on *cis*-[Pt(NH₃)₂{d(GpG)}] adducts in two oligonucleotide duplexes. *Journal of the American Chemical Society*, (۱۰۷)۱۳, ۴۰۷۹-۴۰۸۱.

Kozubik, A., Horvath, V., Sindlerova, L. S., Soucek, K., Hofmanova, J., Sova, P., Kroutil, A., Zak, F., Mistr, A., & Turanek, J. (۲۰۰۵). High effectiveness of platinum(IV) complex with adamantylamine in overcoming resistance to cisplatin and suppressing proliferation of ovarian cancer cells in vitro. *Biochemical Pharmacology*, (۶۹)۳, ۳۷۳-۳۸۳.

Krajčinoić, B. B., Kaluderović, G. N., Steinborn, D., Schmidt, H., Wagner, C., Žižak, Ž., Juranić, Z. D., Trifunović, S. R., & Sabo, T. J. (۲۰۰۸). Synthesis and in vitro antitumoral activity of novel O,O'-di- γ -alkyl-(S,S)-ethylenediamine-N,N'-di- γ -propanoate ligands and corresponding platinum(II/IV) complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, (۱۰۲)۴, ۸۹۲-۹۰۰.

Lee, Y. A., Lee, S. S., Kim, K. M., Lee, C. O., & Sohn, Y. S. (۲۰۰۰). Synthesis and Oral Antitumor Activity of Tetrakis(carboxylato)platinum(IV) Complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*, (۴۳)۷, ۱۴۰۹-۱۴۱۲.

Li, W., Jiang, M., Cao, Y., Yan, L., Qi, R., Li, Y., & Jing, X. (۲۰۱۶). Turning Ineffective Transplatin into a Highly Potent Anticancer Drug via a Prodrug Strategy for Drug Delivery and Inhibiting Cisplatin Drug Resistance. *Bioconjugate Chemistry*, (۲۷)۸, ۱۸۰۲-۱۸۰۶.

Lippard, S. J. (۱۹۸۲). New chemistry of an old molecule: *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]. *Science*, (۲۱۸) ۴۵۷۷, ۱۰۷۵-۱۰۸۲.

Loehrer, P. J., & Einhorn, L. H. (۱۹۸۴). Drugs five years later cisplatin. *Annals of Internal Medicine*, *Annals of Internal Medicine*, (۱۰۰), ۷۰۴-۷۱۳.

Lovejoy, K. S. Todd, R. C. Zhang, S. McCormick, M. S. D'Aquino, J. A. Reardon, J. T. Sancar, A. Giacomini, K. M. & Lippard, S. J. (۲۰۰۸). *cis*-Diammine(pyridine)chloroplatinum(II), a monofunctional platinum(II) antitumor agent: Uptake, structure, function, and prospects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, (۱۰۵)۲۶, ۸۹۰۲-۸۹۰۷.

Lum, C. T., Sun, R. W. Y., Zou, T., & Che, C. M. (۲۰۱۴). Gold(III) complexes inhibit growth of cisplatin-resistant ovarian cancer in association with upregulation of proapoptotic PMS₂ gene. *Chemical Science*, (۵)۴, ۱۵۷۹-۱۵۸۴.

Ma, E. S. F., Bates, W. D., Edmunds, A., Kelland, L. R., Fojo, T., & Farrell, N. (۲۰۰۵). Enhancement of Aqueous Solubility and Stability Employing a Trans Acetate Axis in Trans Planar Amine Platinum Compounds while Maintaining the Biological Profile. *Journal of Medicinal Chemistry*, (۴۸)۱۸, ۵۶۵۱-۵۶۵۴.

Marcon, G., Carotti, S., Coronello, M., Messori, L., Mini, E., Orioli, P., Mazzei, T., Cinellu, M. A., & Minghetti, G. (۲۰۰۲). Gold(III) Complexes with Bipyridyl Ligands: Solution Chemistry, Cytotoxicity, and DNA Binding Properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, (۴۵)۸, ۱۶۷۲-۱۶۷۷.

Matesanz, A. I., Faraco, E. J., Ruiz, M. C., Balsa, L. M., Ranninger, C. N., León, I. E., & Quiroga, A. G. (۲۰۱۸). Mononuclear Pd(II) and Pt(II) complexes with an α -N-heterocyclic thiosemicarbazone: cytotoxicity, solution behaviour and interaction versus proven models from biological media. *Inorganic Chemistry Frontiers*, (۵)۱, ۷۳-۸۳.

Maisonial, A., Serafin, P., Traïkia, M., Debiton, E., Théry, V., Aitken, D. J., Lemoine, P., Viossat, B., & Gautier, A. (۲۰۰۸). Click Chelators for Platinum-Based Anticancer Drugs. *European Journal of Inorganic Chemistry*, (۲۰۰۸)۲, ۲۹۸-۳۰۵.

Mackay, F. S., Woods, J. A., Moseley, H., Ferguson, J., Dawson, A., Parsons, S., & Sadler, P. J. (۲۰۰۶). A Photoactivated trans-Diammine Platinum Complex as Cytotoxic as Cisplatin. *Chemistry - A European Journal*, (۱۲)۱۱, ۳۱۵۵-۳۱۶۱.

Mackay, F. S., Moggach, S. A., Collins, A., Parsons, S., & Sadler, P. J. (۲۰۰۹). Photoactive trans ammine/amine diazido platinum(IV) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, (۳۶۲)۳, ۸۱۱-۸۱۹.

Mackay, F. S., Woods, J. A., Heringová, P., Kašpárková, J., Pizarro, A. M., Moggach, S. A., Parsons, S., Brabec, V., & Sadler, P. J. (۲۰۰۷). A potent cytotoxic photoactivated platinum complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, (۱۰۴)۵۲, ۲۰۷۴۳-۲۰۷۴۸.

Mackay, F. S., Farrer, N. J., Salassa, L., Tai, H. C., Deeth, R. J., Moggach, S. A., Wood, P. A., Parsons, S., & Sadler, P. J. (۲۰۰۹). Synthesis, characterisation and photochemistry of Pt(IV) pyridyl azido acetato complexes. *Dalton Transactions*, (۲۰۰۹)۱۳, ۲۳۱۵-۲۳۲۵.

Messori, L., Abbate, F., Marcon, G., Orioli, P., Fontani, M., Mini, E., Mazzei, T., Carotti, S., ÓConnell, T., & Zanello, P. (۲۰۰۰). Gold(III) Complexes as Potential Antitumor Agents: Solution Chemistry and Cytotoxic Properties of Some Selected Gold(III) Compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, (۴۲)۱۹, ۳۵۴۱-۳۵۴۸.

Messori, L., Cinellu, M. A., & Merlino, A. (۲۰۱۴). Protein Recognition of Gold-Based Drugs: 3D Structure of the Complex Formed When Lysozyme Reacts with Aubipy. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, ۲۰۱۴, (۵)۱۰, ۱۱۱۰-۱۱۱۳.

Milacic, V. & Dou, Q. P. (۲۰۰۹). The tumor proteasome as a novel target for gold(III) complexes: Implications for breast cancer therapy. *Coordination Chemistry Reviews*, (۲۵۲)۱۱, ۱۶۴۹-۱۶۶۰.

Milovanović, M., Djeković, A., Volarević, V., Petrović, B., Arsenijević, N., & Bugarčić, Ž. D. (۲۰۱۰). Ligand substitution reactions and cytotoxic properties of $[\text{Au}(\text{L})\text{Cl}_2]^+$ and $[\text{AuCl}_2(\text{DMSO})_2]^+$ complexes (L=ethylenediamine and S-methyl-L-cysteine). *Journal of Inorganic Biochemistry*, (۱۰۴)۹, ۹۴۴-۹۴۹.

Müller, P., Schröder, B., Parkinson, J. A., Kratochwil, N. A., Coxall, R. A., Parkin, A., Parsons, S., & Sadler, P. J. (۲۰۰۳). Nucleotide cross-linking induced by photoreactions of platinum(IV)-azide complexes. *Angewandte Chemie International Edition*, (۴۲)۳, ۳۳۵-۳۵۹.

Mizuno, Y., & Komiya, S. (۱۹۸۶). Interaction of dimethylgold(III) complexes with nucleosides. *Inorganica Chimica Acta*, (۱۲۵)۱, L۱۳-L۱۵.

Najajreh, Y., Khazanov, E., Jawbry, S., Tzaraf, Y. A., Perez, J. M., Kasparkova, J., Brabec, V., Barenholz, Y., & Gibson, D. (۲۰۰۶). Cationic Nonsymmetric Transplatinum Complexes with Piperidinopiperidine Ligands. Preparation, Characterization, in Vitro Cytotoxicity, in Vivo Toxicity, and Anticancer Efficacy Studies. *Journal of Medicinal Chemistry*, (۴۹)۱۵, ۴۶۶۵-۴۶۷۳.

Nemirovski, A., Kasherman, Y., Tzaraf, Y., & Gibson, D. (۲۰۰۷). Reduction of cis,trans,cis- $[\text{PtCl}_2(\text{OCOCH}_3)_2(\text{NH}_3)_2]$ by Aqueous Extracts of Cancer Cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, (۵۰)۲۳, ۵۵۵۴-۵۵۵۶.

Novohradsky, V., Zanellato, I., Marzano, C., Pracharova, J., Kasparkova, J., Gibson, D., Gandin, V., Osella, D., & Brabec, V. (۲۰۱۷). Epigenetic and antitumor effects of platinum(IV)-octanoato conjugates. *Nature*, (۵۳۷)۵۱, ۱-۱۴.

Nosova, Y. N., Foteeva, L. S., Zenin, I. V., Fetisov, T. I., Kirsanov, K. I., Yakubovskaya, M. G., Antonenko, T. A., Tafeenko, V. A., Aslanov, L. A., Lobas, A. A., Gorshkov, M. V., Galanski, M., Keppler, B. K., Timerbaev, A. R., Milaeva, E. R., & Nazarov, A. A. (۲۰۱۷). *European Journal of Inorganic Chemistry*, (۲۰۱۷)۱۲, ۱۷۸۵-۱۷۹۱.

Notash, B., Amani, V., Safari, N., Ostad, S. N., Abedi, A., & Dehnavi, M. Z. (۲۰۱۳). The influence of steric effects on intramolecular secondary bonding interactions; cytotoxicity in gold(III) bithiazole complexes. *Dalton Transactions*, (۴۲)۱۹, ۶۸۵۲-۶۸۵۸.

Okada, T., El-Mehasseb, I. M., Kodaka, M., Tomohiro, T., Okamoto, K., & Okuno, H. (۲۰۰۱). Mononuclear Platinum(II) Complex with ۲-Phenylpyridine Ligands Showing High Cytotoxicity against Mouse Sarcoma ۱۸۰ Cells Acquiring High Cisplatin Resistance. *Journal of Medicinal Chemistry*, (۴۴)۲۶, ۴۶۶۱.

Olszewski, U., Ach, F., Ulsperger, E., Baumgartner, G., Zeillinger, R., Bednarski, P., & Hamilton, G. (۲۰۰۹). In Vitro Evaluation of Oxoplatin: An Oral Platinum(IV) Anticancer Agent. *Metal-Based Drugs*, (۲۰۰۹), Article ID ۳۴۸۹۱۶, ۱-۱۲.

Ortiz, A. G., Dulk, H., Brouwer, J., Kooijman, H., Spek, A. L., & Reedijk, J. (۲۰۰۷). The synthesis, chemical and biological properties of dichlorido(azpy)gold(III) chloride (azpy = ۲-(phenylazo)pyridine) and the gold-induced conversion of the azpy ligand to the chloride of the novel tricyclic pyrido[۲,۱-c][۱,۲,۴]benzotriazin-۱۱-ium cation. *Journal of Inorganic Biochemistry*, (۱۰۱)۱۱, ۱۹۲۲-۱۹۳۰.

Pages, B. J., Ang, D. L., Wright, E. P., & Wright, J. R. A. (۲۰۱۵). Metal complex interactions with DNA. *Dalton Transactions*, (۴۴)۸, ۳۵۰۵-۳۵۲۶.

Palanichamy, K., & Ontko, A. C. (۲۰۰۶). Synthesis, characterization, and aqueous chemistry of cytotoxic Au(III) polypyridyl complexes. *Inorganica Chimica Acta*, (۳۵۹)۱, ۴۴-۵۲.

Pfnur, R. B., Brown, B., Faggiani, R., Lippert, B., & Lock, C. J. L. (۱۹۸۵). Mixed-ligand cis and trans complexes of platinum(II) with cytosine and adenine nucleobases: crystal structures and solution studies of cis and trans isomers of (۹-methyladenine-N۷)(۱-methylcytosine-N۳)diammineplatinum(II) perchlorate. Different selectivities of aquadiammine(۱-methylcytosine)platinum(II) isomers for N۱ and N۷ donor atoms of adenine. *Inorganic Chemistry*, (۲۴)۲۴, ۴۰۰۱-۴۰۰۹.

Petruzzella, E., Sirota, R., Solazzo, I., Gandin, V., & Gibson, D. (۲۰۱۸). Triple action Pt(IV) derivatives of cisplatin: a new class of potent anticancer agents that overcome resistance. *Chemical Science*, (۹)۱۸, ۴۲۹۹-۴۳۰۷.

Profirio, D. D. M., Paiva, R. E. F. D., Abbehausen, C., Cuin, A., Masciocchi, N., Machado, D., Lancellotti, M., Corbi, P. P., & Formiga, A. L. B. (۲۰۱۶). Crystal structure and cytotoxic activities of a bis(pyrrolyl-imine) gold(III) complex. *J. Coord. Chem.*, (۶۹)۱۸, ۲۷۰۷-۲۷۲۲.

Quiroga, A., G. Pérez, J. M., Alonso, C., Ranninger, C. N., & Farrell, N. (۲۰۰۶). Novel Transplatinum(II) Complexes with $[N_3O_2]$ Donor Sets. Cellular Pharmacology and Apoptosis Induction in Pam ۲۱۲-ras Cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, ۴۰:۶, (۴۹)۱, ۲۲۴-۲۳۱.

Rabik, C. A., & Dolan, M. E. (۲۰۰۷). Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treatment Reviews*, (۳۳)۱, ۹-۲۳.

Reedijk, J. (۲۰۰۹). Platinum Anticancer Coordination Compounds: Study of DNA Binding Inspires New Drug Design. *European Journal of Inorganic Chemistry*, (۲۰۰۹)۱۰, ۱۳۰۳-۱۳۱۲.

Reithofer, M. R., Valiahdi, S. M., Jakupec, M. A., Arion, V. B., Egger, A., Galanski, M., & Keppler, B. K. (۲۰۰۷). Novel Di- and Tetracarboxylatoplatinum(IV) Complexes. Synthesis, Characterization, Cytotoxic Activity, and DNA Platination. *Journal of Medicinal Chemistry*, (۵۰)۲۶, ۶۶۹۲-۶۶۹۹.

Reithofer, M. R., Valiahdi, S. M., Galanski, M., Jakupec, M. A., Arion, V. B., & Keppler, B. K. (۲۰۰۸). Novel endothall-containing platinum(IV) complexes: synthesis, characterization, and cytotoxic activity. *Chemistry Biochemistry*, (۵)۱۰, ۲۱۶۰-۲۱۷۰.

Reithofer, M. R., Schwarzing, A., Valiahdi, S. M., Galanski, M., Jakupec, M. A., & Keppler, B. K. (۲۰۰۸). Novel bis(carboxylato)dichlorido(ethane-۱,۲-diamine)platinum(IV) complexes with exceptionally high cytotoxicity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, (۱۰۲)۱۲, ۲۰۷۲-۲۰۷۷.

Rodríguez-Fanjul, V., Torres, E. L., Mendiola, M. A., & Pizarro, A. M. (۲۰۱۸). Gold(III) bis(thiosemicarbazone) compounds in breast cancer cells: Cytotoxicity and thioredoxin reductase targeting. *European Journal of Medicinal Chemistry*, (۱۴۸)۱, ۳۷۲-۳۸۳.

Ronconi, L., Giovagnini, L., Marzano, C., Bettio, F., Graziani, R., Pilloni, G., (۲۰۰۵) Fregona, D. Gold Dithiocarbamate Derivatives as Potential Antineoplastic Agents: Design, Spectroscopic Properties, and in Vitro Antitumor Activity. *Inorganic Chemistry*, (۴۴)۶, ۱۸۶۷-۱۸۸۱.

Ronconi, L., Marzano, C., Zanello, P., Corsini, M., Miolo, G., Macca, C., Trevisan, A., & Fregona, D. (۲۰۰۶). Gold(III) dithiocarbamate derivatives for the treatment of cancer: solution chemistry, DNA binding, and hemolytic properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, (۴۹)۵, ۱۶۴۸-۱۶۵۷.

Rosenberg, B., Camp, L., Grimley, E. B., & Thomson, A. J. (۱۹۶۷). The inhibition of growth or cell division in *Escherichia coli* by different ionic species of platinum(IV) complexes. *Journal of Biological Chemistry*, (۲۴۲)۶, ۱۳۴۷-۱۳۵۲.

Rosenberg, B., Vancamp, L., Trosko, J. E., & Mansour, V. H. (۱۹۶۹). Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. *Nature*, (۲۲۲) ۳۸۵-۳۸۶.

Shi, P., Jiang, Q., Lin, J., Zhao, Y., Lin, L., & Guo, Z. (۲۰۰۶). Gold(III) compounds of ۱,۴,۷-triazacyclononane showing high cytotoxicity against A-۵۴۹ and HCT-۱۱۶ tumor cell lines, *Journal of Inorganic Biochemistry*, (۱۰۰)۵, ۹۳۹-۹۴۵.

Shi, P., Jiang, Q., Zhao, Y., Zhang, Y., Lin, J., Lin, L., Ding, J., & Guo, Z. (۲۰۰۶). DNA binding properties of novel cytotoxic gold(III) complexes of terpyridine ligands: the impact of steric and electrostatic effects. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, (۱۱)۶, ۷۴۵-۷۵۲.

Schoellhorn, H., Sieber, G. R., Mueller, G., Thewalt, U., & Lippert, B. (۱۹۸۵). DNA-intrastrand guanine, guanine cross-linking by cisplatin: comparison of three model compounds with head-head orientation of the nucleobases. *Journal of the American Chemical Society*, (۱۰۷)۲۱, ۵۹۳۲-۵۹۳۷.

Schröder, G., Kozelka, J., Sabat, M., Fouchet, M. H., Pfnür, R. B., & Lippert, B. (۱۹۹۶). Model of the Second Most Abundant Cisplatin-DNA Cross-Link: X-ray Crystal Structure and Conformational Analysis of *cis*-(NH₄)₂Pt(۹-MeA-Nv)(۹-EtGH-Nv)](NO₃)₂·۲H₂O (۹-MeA = ۹-Methyladenine; ۹-EtGH = ۹-Ethylguanine). *Inorganic Chemistry*, (۳۵)۶, ۱۶۴۷-۱۶۵۲.

Schröder, G., Sabat, M., Baxter, I., Kozelka, J., & Lippert, B. (۱۹۹۷). *cis*-[Pt(NH₄)₂(۹-MeA-Nv)(۹-EtGH-Nv)](PF₆)₂·۱,۵H₂O (۹-MeA = ۹-Methyladenine; ۹-EtGH = ۹-Ethylguanine): A Right-Handed Helicoidal Model Compound for the Intrastrand A,G Cross-Link in Duplex DNA. *Inorganic Chemistry*, ۱۹۹۷, (۳۶)۳, ۴۹۰-۴۹۳.

Shahsavari, F., Bozorgmehr, M., Mirzadegan, E., Abedi, A., Lighvan, Z. M., Mohammadi, F., Safari, N., Amani, V., & Zarnani, A. H. (۲۰۱۶). A Novel Platinum-based Compound with Preferential Cytotoxic Activity against a Panel of Cancer Cell Lines. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, (۱۶)۳, ۳۹۳-۴۰۳.

Shaw, C. F. (۱۹۹۹). Gold-Based Therapeutic Agents. *Chemical Reviews*, (۹۹)۹, ۲۵۸۹-۲۶۰۰.

Sherman, S. E., Gibson, D., Wang, A.H. J., & Lippard, S. J. (۱۹۸۵). X-ray structure of the major adduct of the anticancer drug cisplatin with DNA: *cis*-[Pt(NH₄)₂(d(pGpG))]. *Science*, (۲۳۰)۴۷۲۴, ۴۱۲-۴۱۷.

Štarha, P., Vančo, J., & Trávníček, Z. (۲۰۱۷). Platinum complexes containing adenine-based ligands: An overview of selected structural features. *Coordination Chemistry Reviews*, (۳۳۲)۱, ۱-۲۹.

Sun, R. W.Y., Li, C. K. L., Ma, D. L., Yan, J. J., Lok, C. N., Leung, C. H., Zhu, N., & Che, C. M. (۲۰۱۰). Stable Anticancer Gold(III)-Porphyrin Complexes: Effects of Porphyrin Structure. *Chemistry - A European Journal*, (۱۶)۱۰, ۳۰۹۷-۳۱۱۳.

- Sun, R. Y., Lok, C. N., Fong, T. T. H., Li, C. K. L., Yang, Z. F., Zou, T., Siu, A. F. M., & Che, C. M. (۲۰۱۳). A dinuclear cyclometalated gold(III)-phosphine complex targeting thioredoxin reductase inhibits hepatocellular carcinoma in vivo. *Chemical Science*, (۴)۵, ۱۹۷۹-۱۹۸۸.
- Tabatabaei Rezaei, S. J., Amani, V., Nabid, M. R., Safari, N., & Niknejad, H. (۲۰۱۵). Folate-decorated polymeric Pt(II) prodrug micelles for targeted intracellular delivery and cytosolic glutathione-triggered release of platinum anticancer drugs. *Polymer Chemistry*, (۶)۱۵, ۲۸۴۴-۲۸۵۳.
- Takahara, P. M., Frederick, C. A., & Lippard, S. J. (۱۹۹۶). Crystal Structure of the Anticancer Drug Cisplatin Bound to Duplex DNA. *Journal of the American Chemical Society*, (۱۱۸)۴۹, ۱۲۳۰۹-۱۲۳۲۱.
- Takahara, P. M., Rosenzweig, A. C., Fredrick, C. A., & Lippard, S. J. (۱۹۹۵). Crystal structure of double-stranded DNA containing the major adduct of the anticancer drug cisplatin. *Nature*, (۳۷۷) ۶۴۹-۶۵۲.
- Tiekink, E. R. T. (۲۰۰۸). Anti-cancer potential of gold complexes. *Inflammopharmacology*, (۱۶)۳, ۱۳۸-۱۴۲.
- Talman, E. G., Kidani, Y., Mohrmann, L., & Reedijk, J. (۱۹۹۸). Can Pt(IV)-amine complexes act as 'prodrugs'? *Inorganica Chimica Acta*, (۲۸۳)۱۲, ۲۵۱-۲۵۵.
- Tu, C., Wu, X., Liu, Q., Wang, X., Xu, Q., & Guo, Z. (۲۰۰۴). Crystal structure, DNA-binding ability and cytotoxic activity of platinum(II) ۲,۲'-dipyridylamine complexes. *Inorganica Chimica Acta*, (۳۵۷)۱, ۹۵-۱۰۲.
- Valdés, A. A., Pérez, J. M., Solera, I. L., Lannegrand, R., Continente, J. M., Ochoa, P. A., Camazón, M. J., Solans, X., Bardía, M. F., & Ranninger, C. N. (۲۰۰۲). Preparation and Characterization of Platinum(II) and (IV) Complexes of ۱,۳-Diaminepropane and ۱,۴-Diaminebutane: Circumvention of Cisplatin Resistance and DNA Interstrand Cross-Link Formation in CH₂CisR Ovarian Tumor Cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, (۴۵)۹, ۱۸۳۵-۱۸۴۴.
- Vernooij, R. R., Joshi, T., Horbury, M. D., Izgorodina, E. I., Stavros, V. G., Sadler, P. J., Spiccia, L., & Wood, B. R. (۲۰۱۸). Spectroscopic Studies on Photoinduced Reactions of the Anticancer Prodrug, trans,trans,trans-[Pt(N₃)(OH)(py)₂], *Chemistry - A European Journal*, (۲۴)۲۲, ۵۷۹۰-۵۸۰۳.
- Vrzal, R., Štarha, P., Dvořák, Z., & Trávníček, Z. (۲۰۱۰). Evaluation of in vitro cytotoxicity and hepatotoxicity of platinum(II) and palladium(II) oxalato complexes with adenine derivatives as carrier ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, (۱۰۴)۱۰, ۱۱۳۰-۱۱۳۲.
- Wang, D., Zhu, G., Huang, X., & Lippard, S. J. (۲۰۱۰). X-ray structure and mechanism of RNA polymerase II stalled at an antineoplastic monofunctional platinum-DNA adduct. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, (۱۰۷)۲۱, ۹۵۸۴-۹۵۸۹.
- Wheate, N. J., Walker, S., Craig, G. E., & Oun, R. (۲۰۱۰). The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. *Dalton Transactions*, (۳۹) ۸۱۱۳-۸۱۲۷.

- Wilson, J. J. & Lippard, S. J. (۲۰۱۴). Synthetic methods for the preparation of platinum anticancer complexes. *Chemical Reviews*, (۱۱۴)۸, ۴۴۷۰-۴۴۹۵.
- Wong, E., & Giandomenico, C. M. (۱۹۹۹). Current Status of Platinum-Based Antitumor Drugs. *Chemical Reviews*, (۹۹) ۹, ۲۴۵۱-۲۴۶۶.
- Xue, Z., Lin, M., Zhu, J., Zhang, J., Lia, Y., & Guo, Z. (۲۰۱۰). Platinum(II) compounds bearing bone-targeting group: synthesis, crystal structure and antitumor activity. *Chemical Communications*, (۴۶)۸, ۱۲۱۲-۱۲۱۴.
- Yan, J. J., Sun, R. W. Y., Wu, P., Lin, M. C. M., Chan, A. S. C., & Che, C. M. (۲۰۱۰). Encapsulation of dual cytotoxic and anti-angiogenic gold(III) complexes by gelatin-acacia microcapsules: In vitro and in vivo studies. *Dalton Transactions*, (۳۹)۳۳, ۷۷۰۰.
- Yang, T., Tu, C., Lin, L., Zhang, J., Liu, L., Zhang, X., Liu, Q., Ding, J., Xu, Q., & Guo, Z. (۲۰۰۳). Novel Au(III) complexes of aminoquinoline derivatives: crystal structure, DNA binding and cytotoxicity against melanoma and lung tumour cells. *Dalton Transactions*, (۲۰۰۳)۱۷, ۳۴۱۹-۳۴۲۴.
- Žák, F., Turánek, J., Kroutil, A., Sova, P., Mistr, A., Poulová, A., Mikolín, P., Žák, Z., Kašná, A., Záluská, D., Neča, J., & Šindlerová, L. (۲۰۰۴). Platinum(IV) Complex with Adamantylamine as Nonleaving Amine Group: Synthesis, Characterization, and in Vitro Antitumor Activity against a Panel of Cisplatin-Resistant Cancer Cell Lines. *Journal of Medicinal Chemistry*, (۴۷)۳, ۷۶۱-۷۶۳.
- Zhang, J. J., Sun, R. W. Y., & Che, C. M. (۲۰۱۲). A dual cytotoxic and anti-angiogenic water-soluble gold(III) complex induces endoplasmic reticulum damage in HeLa cells. *Chemical Communications*, (۴۸)۲۸, ۳۳۸۸-۳۳۹۰.
- Zhou, W., Almeqdadi, M., Xifaras, M. E., Riddell, I. A., Yilmaz, Ö. H., & Lippard, S. J. (۲۰۱۸). The effect of geometric isomerism on the anticancer activity of the monofunctional platinum complex *trans*-[Pt(NH₃)₂(phenanthridine)Cl]NO₃. *Chemical Communications*, (۵۴)۲۲, ۲۷۸۸-۲۷۹۱.
- Zou, T., Lum, C. T., Lok, C. N., Zhang, J. J., & Che, C. M. (۲۰۱۵). Chemical biology of anticancer gold(III) and gold(I) complexes. *Chemical Society Reviews*, (۴۴)۲۴, ۸۷۸۶-۸۸۰۱.
- Zhu, S., Gorski, W., Powell, D. R., & Walmsley, J. A. (۲۰۰۶). Synthesis, Structures, and Electrochemistry of Gold(III) Ethylenediamine Complexes and Interactions with Guanosine δ' -Monophosphate. *Inorganic Chemistry*, (۴۵)۶, ۲۶۸۸-۲۶۹۴.
- Zutphen, S., Pantoja, E., Soriano, R., Soro, C., Tooke, D. M., Spek, A. L., Dulk, H., Brouwer, J., & Reedijk, J. (۲۰۰۶). New antitumour active platinum compounds containing carboxylate ligands in *trans* geometry: synthesis, crystal structure and biological activity. *Dalton Transactions*, (۲۰۰۶)۸, ۱۰۲۰.