

## Pochodne platyny w chemioterapii chorób nowotworowych

### Platinum coordination complexes in cancer chemotherapy

Mariola Subocz<sup>1</sup>, Bożena Popławska<sup>2</sup>, Anna Bielawska<sup>2</sup>, Krzysztof Bielawski<sup>1</sup>

#### STRESZCZENIE

Istotną grupą leków przeciwnowotworowych są koordynacyjne związki platyny. Cisplatyna jest najstarszym przedstawicielem leków przeciwnowotworowych zawierających w swej strukturze platynę. Jej cytotoksyczność wynika przede wszystkim z kowalencyjnego wiązania do DNA, co w konsekwencji prowadzi do hamowania syntezy i replikacji DNA poprzez formowanie wewnątrz- i międzyciociowych wiązań krzyżowych. Przeciwwskazaniem do jej stosowania jest wysoka toksyczność leku, która powoduje występowanie licznych działań niepożądanych, takich jak wymioty, neuro- i nefrotoksyczność, ototoksyczność czy supresja szpiku kostnego zależna od dawki. Leki drugiej generacji, takie jak karboplatyna i oksaplatyna w ograniczonym stopniu zmniejszyły toksyczność i nabytą odporność niektórych nowotworów na pochodne platyny. Potrzeba posiadania leku o działaniu analogicznym do cisplatyny, jednak wywołującego mniej działań niepożądanych i wykazującego szersze spektrum działania, powoduje stały rozwój prac nad nowymi przeciwnowotworowymi kompleksami platyny. Zmianę właściwości biologicznych można osiągnąć modyfikując otoczenie koordynacyjne w kompleksach platyny. Wprowadzenie grupy 2-metylopirydyny w pikoplatynie czy też obecność cykloheksylaminy w satraplatynie doprowadziło do otrzymania związków o wysokiej aktywności w stosunku do nowotworów cisplatynoopornych. Inną strategią jest synteza dwurdzeniowych i trzyrdzeniowych kompleksów platyny, takich jak BBR3464 i berenilowe kompleksy platyny (II). Zakłada się, że wielordzeniowe kompleksy platyny wiążące się w odmienny sposób niż cisplatyna z DNA będą posiadały szerokie spektrum aktywności przeciwnowotworowej przy niskiej toksyczności.

#### ADRES

##### DO KORESPONDENCJI:

Dr hab. n. med. Krzysztof Bielawski  
Zakład Syntezy  
i Technologii Środków Leczniczych  
Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu  
Medycznego w Białymstoku  
ul. Kilińskiego 1  
15-089 Białystok  
tel. +48 857 485 701, fax +48 857 485 416  
e-mail: kbiel@umwb.edu.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2011, 65, 4, 70–76  
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny  
w Katowicach  
ISSN 0208-5607

#### SŁOWA KLUCZOWE

chemioterapia, leki przeciwnowotworowe, cisplatyna, wielordzeniowe kompleksy platyny

## ABSTRACT

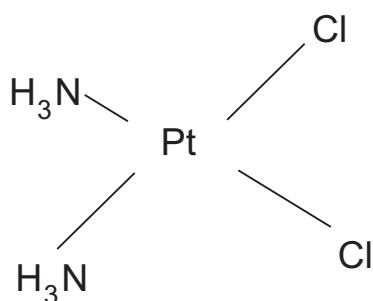
Cisplatin is a classical Pt-based anticancer drug that is widely used for the treatment of a broad spectrum of tumors. Its cytotoxicity is mediated mainly through interactions with DNA and inhibition of DNA synthesis and replication by formation of bifunctional interstrand and intras-trand cross links. Despite its success, the clinical usefulness of cisplatin is limited by its severe side effects such as dose-dependent nephrotoxicity, nausea and vomiting, ototoxicity, neuro-toxicity, and myelosuppression. While there has been some success in lowering the toxicity of platinum drugs (carboplatin) and limited success in overcoming acquired cisplatin resistance (oxaliplatin) there has been little success in developing drugs that show activity in cancer cell lines that have a natural resistance to cisplatin and carboplatin. The need for alternatives to cis-platin has consequently inspired further work towards the development of novel platinum-based drugs with improved and or complementary properties. Some strategies have been applied during synthesis of new platinum drugs, such as the use of different ligands (pikoplalin or satraplatin), in order to reduce side effects or increase the cytotoxicity potential of the drug. Another strategy is the synthesis of dinuclear or trinuclear platinum complexes (BBR3464 and berenil complexes of platinum(II)) which may decrease the action of the cellular repair machinery by forming dif-ferent types of complex-DNA adducts.

## KEY WORDS

chemotherapy, anticancer agents, cisplatin, multinuclear platinum complexes

## CISPLATYNA

Istotną grupą leków przeciwnowotworowych są koordynacyjne związki platyny. Ich prekur-



Ryc. 1. Struktura cisplatyny

Fig. 1. Structure of cisplati.

sorem, a zarazem głównym przedstawicielem jest cisplatyna (ryc. 1).

Cisplatyna należy do leków chemioterapeutycznych alkilujących DNA. Po przeniknięciu do jądra komórkowego łączy się z cząsteczką DNA, gdzie alkilacji ulegają głównie atomy azotu N-7 guaniny w większej bruzdzie. Łączy się z parami zasad należącymi do jednej nici spirali DNA lub tworzy wiązania krzyżowe, łącząc się z parami zasad należącymi do różnych nici helisy [1]. W przypadku gdy cispla-

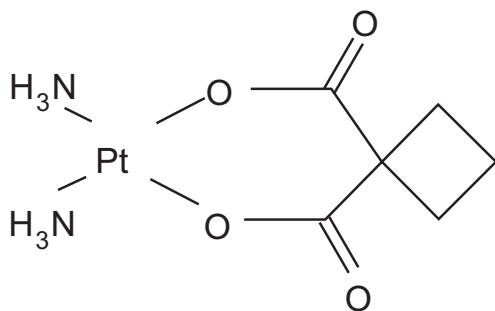
tyna wiąże się tylko z jedną zasadą purynową, powstają monoaddukty. Uważa się, iż właśnie one są odpowiedzialne za działanie genotok-syczne, natomiast działanie cytotoksyczne przypisuje się adduktom podwójnym. Zmiana budowy przestrzennej w kwasie deoksyrybo-nukleinowym nie pozwala na przyłączenie się polimerazy DNA, przez co hamowana jest re-plikacja i transkrypcja DNA, co w konsekwen-cji prowadzi do apoptozy [1, 2].

Potencjał chemioterapeutyczny cisplatyny w leczeniu nowotworów został po raz pierwszy opisany przez Rosenberga i wsp. w 1969 r. [3]. Obecnie jest ona stosowana w terapii mono-lub wielolekowej w przypadku leczenia wielu nowotworów, zwłaszcza raka jąder i jajników, głowy i szyi, pęcherzykowego lub małoko-mórkowego raka płuc. Przeciwwskazaniem do jej stosowania jest wysoka toksyczność leku, która powoduje występowanie licznych dzia-łań niepożądanych, takich jak wymioty, neu-ro- i nefrotoksyczność, ototoksyczność czy su-presja szpiku kostnego [1,2]. Część pacjentów wykazuje również pierwotną lub nabytą opor-ność na działanie cisplatyny. Ponadto podczas stosowania cisplatyny występuje wiele czynni-ków ograniczających jej efektywność. Należy tu wymienić jej słaby profil farmakokinetycz-ny oraz niski stopień akumulacji w komórkach

[4,5,6]. Ponadto cisplatyna jest związkiem, który nie wchłania się po podaniu doustnym, co stwarza potrzebę podania jej dożylnie lub dootrzewnowo. Po wnikięciu do krwiobiegu ok. 90% leku wiąże się z białkami osocza i częściowo zostaje wydalone z moczem [1,5]. Cisplatyna kumuluje się w wątrobie, macicy i w nerkach, w równym stopniu w zdrowych i nowotworzących komórkach [6]. Istnieje ponadto kilka nowotworów wykazujących pierwotną oporność na cisplatynę. Należą do nich niedrobnokomórkowy rak płuc oraz rak jelita grubego. Inne nowotwory mogą nabyć oporność po inicjujących dawkach leku [4, 6].

#### ANALOGI CISPLATYNY

Z uwagi na stosunkowo dużą toksyczność cisplatyny w 1998 r. wprowadzono do leczenia związek drugiej generacji – karboplatinę (ryc. 2). Posiada ona budowę podobną do cisplatyny, z tym wyjątkiem, że dwa atomy chloru zostały zastąpione anionem 1,1-cyklobutanodikarboksylianowym. Wpływa to na jej większą stabilność chemiczną i obniżoną toksyczność.



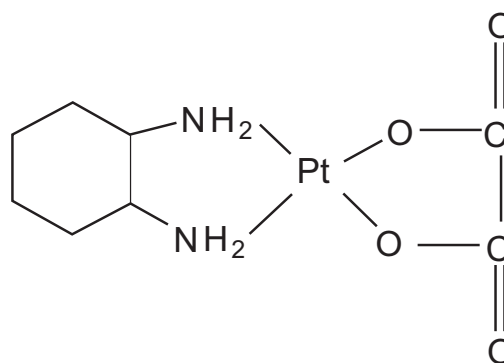
Ryc. 2. Struktura karboplatyny.

Fig. 2. Structure of carboplatin.

W porównaniu z cisplatyną karboplatyna ulega powolniejszej hydrolizie do aktywnych kompleksów platyny, co wpływa na korzystniejszy profil toksyczności leku i jego lepszą tolerancję przez chorych. Osiągnięcie porównywalnego z cisplatyną stopnia wiązania karboplatyny z DNA wymaga stosowania wyższych dawek leku ze względu na powolny jej rozpad [7]. Lek ten może być wydalany w niezmięnionej postaci, co znacznie redukuje jego neurotoksyczność [1,4]. Mniej niż 25% leku wiąże się z białkami osocza, natomiast z moczem wydalone jest 60–80% leku. Karboplatyna używana jest głównie w przypadku leczenia guzów litych [6]. Spektra aktywności cisplatyny i karboplatyny są zbliżone, jednak z obserwacji wy-

nika, że cisplatyna jest skuteczniejsza w terapii nowotworów zarodkowych, płaskonabłonkowych nowotworów regionu głowy i szyi, raka przełyku, natomiast karboplatyna w leczeniu raka jajnika, drobnokomórkowego raka płuc w postaci rozległej, a także zaawansowanego stadium niedrobnokomórkowego raka płuc [8].

Kolejnym lekiem drugiej generacji jest oksaliplatyna. Jest ona związkiem zawierającym grupę cykloheksano-1,2-diaminową (ryc. 3). Oksaliplatyna cechuje się znaczącą aktywnością terapeutyczną w mono- i polichemioterapii raka jelita grubego.



Ryc. 3. Struktura oksaliplatyny.

Fig. 3. Structure of oxaliplatin.

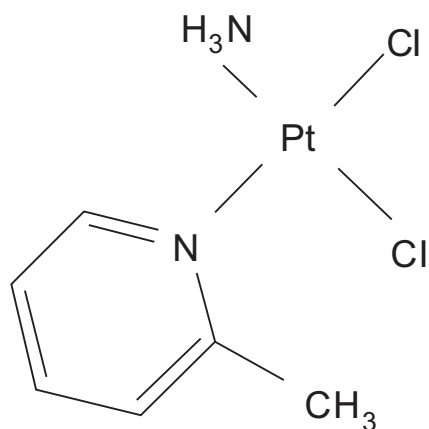
Stwierdzono, iż w przypadku chorych z zaawansowanym stadium raka jelita grubego można uzyskać większy odsetek odpowiedzi i wydłużony czas wolny od progresji, stosując leczenie oksaliplatyną w połączeniu z 5-fluorouracylem lub kwasem foliowym. Wykazano również skuteczność oksaliplatyny w polichemioterapii nowotworów jąder, żołądka, okrężnicy i odbytnicy [9,10]. W przypadku niektórych nowotworów opornych na działanie cisplatyny i karboplatyny wykazano pozytywne skutki leczenia oksaliplatyną [10]. Wstępne wyniki badań nad skutecznością jej działania w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, raka trzustki, a także raka piersi sugerują, iż może ona być z powodzeniem stosowana w polichemioterapii tych nowotworów [10]. Do działań niepożądanych wywoływanych przez oksaliplatynę zalicza się zależną od dawki neurotoksyczność [9,10], objawy ze strony układu krwiotwórczego i przewodu pokarmowego. Najczęstszym działaniem niepożądanym jest obwodowa polineuropatia czuciowa, trzeba jednak podkreślić, że w większości przypad-

ków jest ona odwracalna i ustępuje w ciągu kilku miesięcy po odstawieniu leku [10]. W odróżnieniu od cisplatyny, oksaliplatyna nie wykazuje działań nefrotoksycznych, kardiotoxycznych i mutagennych. W nieznacznym stopniu wywołuje supresję szpiku kostnego. Niewątpliwą zaletą tego leku jest możliwość podania doustnego [10]. Lek wiąże się z białkami osocza w 85–88%. Jego biologiczny okres półtrwania wynosi 23–39 godzin, a z moczem wydalane jest 35–50% leku. Mechanizm aktywacji oksaliplatyny i karboplatyny jest podobny do mechanizmów innych pochodnych platyny, które wywołują efekty cytotoxyczne przez formowanie adduktów DNA [11,12].

**NOWE PRZECIWNOWOTWOROWE KOMPLEKSY PLATYNY**

Potrzeba opracowania leku o działaniu analogicznym do cisplatyny, wywołującego jednak mniej działań niepożądanych i wykazującego szersze spektrum działania, powoduje stały rozwój prac nad nowymi przeciwnowotworowymi kompleksami platyny. Zakłada się, że związki platyny wiążące się w odmienny sposób niż cisplatyna z DNA będą miały szerokie spektrum aktywności przeciwnowotworowej przy niskiej toksyczności. Do najbardziej obiecujących związków znajdujących się w fazie prób klinicznych należą pikoplatyna, satraplatyna oraz BBR3464.

Pikoplatyna (ryc. 4) jest obiecującym związkiem o dającym się manipulować profilu toksyczności. Obecność 2-metylopirydyny w sferze koordynacyjnej platyny przyczynia się do spowolnienia uwodnienia pikoplatyny, co jest niezbędnym początkowym warunkiem wiązania tego

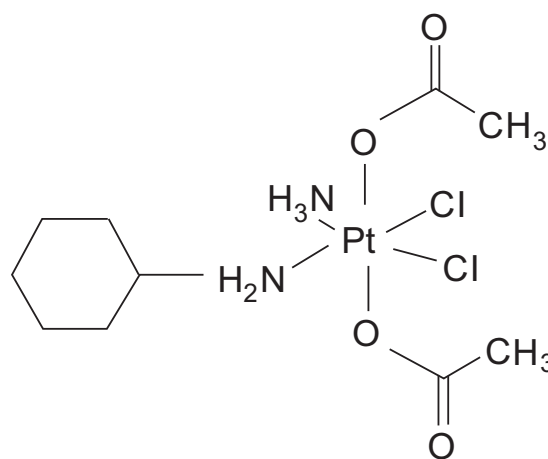


Ryc. 4. Struktura pikoplatyny.  
Fig. 4. Structure of picoplatin.

związku z DNA. Prowadzi to także do rzadszego wiązania jej z grupami sulfhydrylowych białek, zmniejszając toksyczność związku.

Wiązanie pikoplatyny z DNA jest procesem podobnym jak w przypadku cisplatyny, a powstałe addukty są wysoce stereoselektywne [13]. Pikoplatynę cechuje wysoka aktywność w stosunku do nowotworów cis-platynoopornych. W porównaniu z cis- i karboplatyną pikoplatyna indukuje powstawanie niewielkiej oporności krzyżowej. Nie wykazano nefro- i ototoksyczności oraz obwodowej neurotoksyczności. Obserwowany w trakcie badań klinicznych profil działań niepożądanych tego leku był odwracalny. Była to zależna od dawki trombocytopenia oraz niehematologiczne efekty uboczne, takie jak biegunka, wymioty oraz metaliczny smak, które miały łagodne nasilenie. Nie obserwowano neurotoksyczności oraz ototoksyczności. Pikoplatyna znajduje się obecnie w kilku fazach badań klinicznych: w III – u chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca, w II – w raku prostaty oraz w raku jelita grubego, natomiast w I fazie badań klinicznych znajduje się formuła doustna związku stosowana w guzach litych [13,14].

Zmianę właściwości chemicznych i biologicznych można także osiągnąć modyfikując sto-



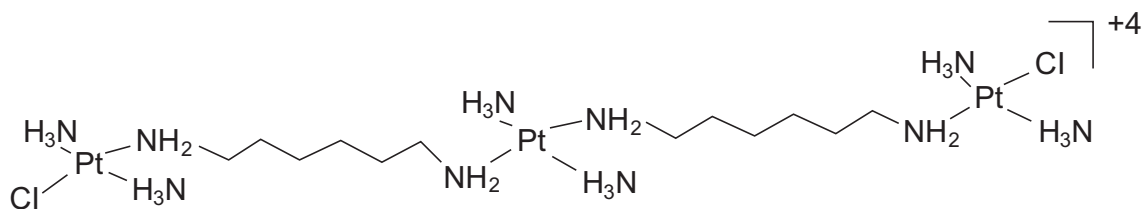
Ryc. 5. Struktura satraplatyny.  
Fig. 5. Structure of satraplatin.

pień utlenienia platyny. Mimo prób klinicznych związki platyny(IV), takie jak tetraplatyna i iproplatyna, nie zostały wprowadzone do leczenia [15,16]. Potencjalna aktywność doustna została osiągnięta dopiero w przypadku innego kompleksu platyny(IV) – satraplatyny (ryc. 5).

Uzyskanie takiego efektu możliwe jest dzięki karboksylacji grup Pt-OH i zastąpieniu jednej z cząstek amoniaku bardziej lipofilową grupą cykloheksyloaminową (cha). Satraplatyna ulega szybkiej biotransformacji w ludzkich krwinkach czerwonych. Kompleks cis-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(cha)] jest głównym metabolitem w tym procesie [15]. Dotychczasowe badania kliniczne wskazują, że satraplatyna jest dobrze tolerowana przez pacjentów [16]. Głównymi działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi w badaniach klinicznych pierwszej i drugiej fazy były: mielosupresja (anemia, trombocytopenia, leukopenia), biegunka, nudności i wymioty [16]. Satraplatyna znajduje się obecnie w III fazie badań klinicznych w raku prostaty oraz drobnokomórkowym raku płuc [16].

Nadzieja na wysoką efektywność chemioterapeutyczną wielordzeniowych kompleksów platyny wiąże się z odrębnym mechanizmem ich działania, przejawiającym się w innej strukturze ich adduktów z DNA. Po przyłączeniu się długich cząsteczek wielordzeniowych kompleksów platyny do DNA następuje zmiana topologii kwasu nukleinowego utrudniająca uruchomienie systemów naprawczych komórki. Pierwszym wielordzeniowym związkiem niebazującym na strukturze cisplatyny, wprowadzonym do badań klinicznych w 1998 r., jest trójplatynowy kompleks znany jako BBR3464 [{trans-PtCl(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>μ-trans-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>{H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NH<sub>2</sub>}<sub>2</sub>]<sub>4</sub><sup>+</sup> (ryc. 6) [17].

i replikacji. W tkance nowotworowej uzyskuje się cytotoksyczne działanie BBR3464 w stężeniach molowych 10–100 razy niższych niż w przypadku cisplatyny [18,19]. Lek podlega prawom kinetyki liniowej, a jego biologiczny okres półtrwania wynosi kilka dni. Badania przedkliniczne wykazały jego wysoką skuteczność w nowotworach platynowrażliwych i platynoopornych [18,19,20,21]. Dzięki unikalnej strukturze związków wykazuje także aktywność w ksenograftach guzów opornych na cisplatynę i inne leki alkilujące, także wykazujących mutację genu p53 [21]. Cytotoksyczność w stosunku do komórek z mutacją p53 może świadczyć o zdolności omijania tego szlaku komórkowego w procesie indukowania apoptozy. Addukty BBR3464 mogą blokować polimerazę DNA lub RNA polimerazę, ale nie są rozpoznawane przez białka naprawcze, co zwiększa działanie przeciwnowotworowe związku [20]. W I fazie badań klinicznych tego związku obserwowano jako działania niepożądane biegunkę oraz zahamowanie czynności szpiku. W przeciwieństwie do cisplatyny, BBR3464 nie jest nefrotoksyczny i ma umiarkowane działanie emetogenne [1,19]. W obecnej, II fazie badań klinicznych wykazano częściową odpowiedź w przypadku cisplatynoopornego raka jajnika i drobnokomórkowego raka płuc [1,19]. Innym dwurdzeniowym kompleksem platyny znajdującym się we wstępnych badaniach farmakologicznych są berenilowe pochodne platyny (ryc. 7) [22,23].

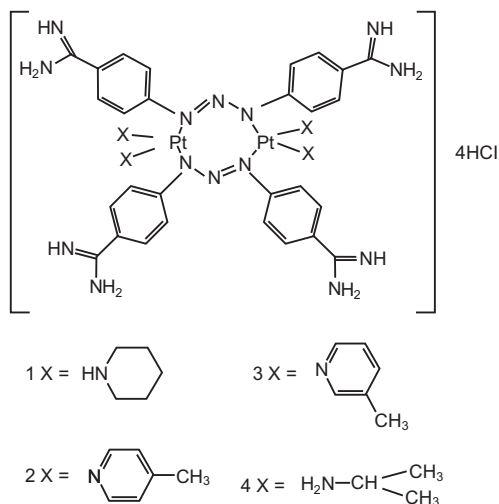


Ryc. 6. Struktura BBR3464.

Fig. 6. Structure of BBR3464.

Znaczącymi odstępstwami od cisplatynowego pierwowzoru są ładunek +4 oraz obecność trzech skoordynowanych atomów platyny zdolnych do wiązania DNA. Reakcja między BBR3464 a pojedynczymi nićmi DNA i RNA zachodzi szybciej niż z dwuniciowym DNA [17,18,19]. Powinowactwo do jednoniciowych struktur może być bardzo istotne w cytotoksyczności tego leku, gdyż w takiej właśnie formie DNA znajduje się podczas transkrypcji

Posiadają one w sferze koordynacyjnej platyny berenil oraz płaskie, heterocykliczne aminy aromatyczne lub też rozgałęzione II-rzędowe aminy alifatyczne. W berenilowych pochodnych platyny to berenil określa miejsce kowalencyjnego wiązania związku do DNA. Tak więc związki te wiążą się z adeniną i tyminą w małej bruzdzie B-DNA. Tworzą międzyciowe i wewnątrzciowe wiązania krzyżowe poprzez dwa zewnętrzne wiązania



**Ryc. 7.** Struktury berenilowych pochodnych platyny.  
**Fig. 7.** Structure of berenil platinum compounds.

platyny. Zakłada się, że wiązania dwurdzeniowych kompleksów platyny z DNA są elastyczne i powstaje więcej wiązań zewnątrzłańcuchowych niż wewnątrzłańcuchowych. Ponadto wykazano, że grupy amidynowe berenilu

wpływają na poprawę hydrofilowości pochodnych platyny, co ułatwia transport przez błony komórkowe i zwiększa stężenie leku w komórce. Kolejną zaletą tych związków jest możliwość hamowania topoiizomeraz DNA, czyli enzymów jądrowych biorących udział w procesie replikacji DNA poprzez przecinanie nici podwójnej helisy [22,23]. Hamowanie aktywności topoiizomeraz przez te związki platyny może być związane ze stabilizacją kompleksu DNA-enzym, jak również z wypieraniem topoiizomeraz z ich miejsc wiązania w obszarze małej bruzdy DNA, podobnie jak ma to miejsce w przypadku berenilu. W badaniach na hodowlach komórkowych wykazano, iż stężenie cytotoksyczne tych związków jest 10–20 razy niższe w porównaniu z cisplatyną [22,23,24]. Ponadto berenilowe dwurdzeniowe pochodne platyny(II) silniej indukują proces apoptozy niż cisplatyna w komórkach raka piersi.

Badania nad nowymi kompleksami platyny dają nadzieję na wyłonienie nowych leków przeciwnowotworowych o dużej skuteczności, szerokim spektrum działania oraz korzystnym profilem farmakologicznym.

**PIŚMIENNICTWO**

- Farrell N. Metal complexes as drugs and chemotherapeutic agents. *Comprehensive Coordination Chemistry II*, Elsevier Ltd, London 2003; 9: 809–840.
- Johnson N.P., Butour J.L., Villani G. Metal antitumor compounds: the mechanism of action of platinum complexes. *Prog. Clin. Biochem. Med.* 1989; 10: 1–24.
- Rosenberg B., VanCamp L., Trosko J.E., Mansour V.H. A new class of potent antitumor agents. *Nature* 1969; 222: 385–386.
- Szczylik C., Wcisło G., Bodnar L., Miedzińska-Maciejewska M. Leczenie nefroprotektoryjne w trakcie chemioterapii analogami platyny u chorych nowotworowych. *Współcz. Onkol.* 2003; 7: 702–709.
- Orzechowska-Juzwenko K. Farmakologia kliniczna: znaczenie w praktyce medycznej. Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006.
- Malinowska K., Modranka R., Kędziara J. Leki przeciwnowotworowe stosowane w leczeniu oraz będące w fazie badań klinicznych. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2007; XXIII: 135–165.
- Wong E., Giandomenico C.M. Current status of platinum-based antitumor drugs. *Chemical Rev.* 1999; 99: 2451–2466.
- Łacko A., Hudziac P., Mazur G. Porównanie parametrów farmakologicznych i klinicznych cisplatyny i karboplatyny w leczeniu guzów litych. *Nowotwory* 2000; 50: 609–614.
- Mathé G., Kidani Y., Triana K. i wsp. A phase I trial of trans-L-diaminocyclohexane oxalatoplatinum(L-OHP). *Biomed. Pharmacother.* 1986; 40: 372–376.
- Paluszewska M. Oksaliplatyna – właściwości farmakologiczne i zastosowanie kliniczne. *Współcz. Onkol.* 2003; 1: 12–16.
- Misset J.L., Bleiberg H., Sutherland W., Bekradda M., Cvitkovic E. Oxaliplatin clinical activity: a review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2000; 35: 75–93.
- Favre S., Chan D., Salinas R., Woynarowska B., Woynarowski J.M. DNA strand breaks and apoptosis induced by oxaliplatin in cancer cells. *Biochem. Pharmacol.* 2003; 66: 225–237.
- Beale P., Judson I., O'Donnell A. i wsp. A phase I clinical and pharmacological study of cis-diamminedichloro(2-methylpyridine) platinum II (AMD473). *Br. J. Cancer* 2003; 88: 1128–1134.
- Treat J., Schiller J., Quoix E. i wsp. ZD0473 treatment in lung cancer: an overview of the clinical trial results. *Eur. J. Cancer* 2002; 38: 13–18.
- Carr J.L., Tingle M.D., McKeage M.J. Rapid biotransformation of satraplatin by human red blood cells in vitro. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2002; 50: 9–15.
- Kelland L. Broadening the clinical use of platinum drug-based chemotherapy with new analogues. *Satraplatin and picoplatin. Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 1009–1021.
- Brabec V., Kaspárková J., Vrána O. i wsp. DNA modifications by a novel bifunctional trinuclear platinum phase I anticancer agent. *Biochem.* 1999; 38: 6781–6790.
- Billecke C., Finnis S., Tahash L. i wsp. Polynuclear platinum anticancer drugs are more potent than cisplatin and induce cell cycle arrest in glioma. *Neur. Oncol.* 2006; 8: 215–226.
- Manzotti C., Pratesi G., Menta E. i wsp. BBR 3464: a novel triplatinum complex, exhibiting a preclinical profile of antitumor efficacy different from cisplatin. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6: 2626–2634.
- Pratesi G., Perego P., Polizzi D. i wsp. A novel charged trinuclear platinum complex effective against cisplatin-resistant tumours: hypersensitivity of p53-mutant human tumour xenografts. *Br. J. Cancer* 1999; 80: 1912–1919.
- Perego P., Caserini C., Gatti L. i wsp. A novel trinuclear platinum complex overcomes cisplatin resistance in an osteosarcoma cell system. *Mol. Pharmacol.* 1999; 55: 528–534.
- Bielawski K., Bielawska A., Popławska B., Bołkun-Skórnicka U. Synthesis, DNA-bind-

ing affinity and cytotoxicity of the dinuclear platinum(II) complexes with berenil and amines ligands. *Acta Pol. Pharm.* 2008; 65: 363–370.

23. Bielawska A., Popławska B., Surazyński A., Czarnomysy R., Bielawski K. Cytotoxic

efficacy of a novel dinuclear platinum(II) complex in human breast cancer cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2010; 643: 34–41.

24. Bielawski K., Bielawska A., Stodownik T., Popławska B., Bołkun-Skórnicka U. DNA-binding activity and cytotoxicity

of Pt–berenil compounds in MDA-MB-231 and MCF-7 breast cancer cells. *Acta Pol. Pharm. – Drug Research* 2008; 65: 135–140.