Platinakomplexek mint potenciális hatóanyagok a rákterápiában

Platinum complexes as potential prodrug in cancer therapy

BRÉM Balázs[1], GÁL Emese[1], SAVA Oana[2], BALACESCU Ovidiu[2], GĂINĂ Luiza Ioana[1],HEY-HAWKINS Evamarie[1]

1 Research Centre on Fundamental and Applied Heterochemistry, Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, Babeş-Bolyai University, 11 Arany János str., RO-400028 Cluj-Napoca, România

2 Institute of Oncology "Prof. Dr. Ion Chiricuta", RO-400015, Cluj-Napoca, România

emese.gal@ubbcluj.ro

ABSTRACT

To overcome the standard limitations of platinum-based chemotherapy—including systemic toxicity, intrinsic or acquired resistance (e.g., mediated by drug efflux transporters), and a lack of cell-specific targeting—a series of novel multifunctional platinum(IV) coordination complexes was designed and synthesized. Structural and physicochemical characterization of the newly synthesized compounds was performed using NMR spectroscopy and mass spectrometry. The synthetic strategy involved the conjugation of bioactive inhibitors containing hydroxyl or carboxyl functionalities to platinum(IV) scaffolds via carbonate linkers, starting from the oxidized forms of cisplatin or oxaliplatin. Axial ligand coordination through carbonate units allows for the intracellular reduction-triggered release of cytotoxic platinum(II) species alongside the bioactive inhibitor. The *in vitro* antiproliferative activity of these multi-target prodrug conjugates was subsequently evaluated on the MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cell line.

Keywords: Platinum(IV) prodrugs, Carbonate linker, Reduction-triggered drug release, Targeted anticancer therapy, MDA-MB-231 breast cancer cell line

ÖSSZEFOGLALÓ

A platinaalapú kemoterápia megszokott korlátainak — úgymint a szisztémás toxicitás, az intrinszik vagy szerzett rezisztencia (pl. a gyógyszer-efflux transzporterek közvetítésével), valamint a nem kielégítő sejtspecifikus célzás — leküzdése érdekében új, multifunkcionális platina(IV)-koordinációs komplexek sorozatát terveztük meg és állítottuk elő. Az újonnan szintetizált vegyületek szerkezeti és fizikai-kémiai jellemzését NMR-spektroszkópia és tömegspektrometria segítségével végeztük el. A szintetikus stratégia során hidroxil-, vagy karboxilcsoportot tartalmazó bioaktív inhibitorokat kapcsoltunk platina(IV)-vázakhoz karbonát linker-egységeken keresztül, a ciszplatin vagy oxaliplatin oxidált származékaiból kiindulva. A karbonátegységeken keresztül koordinált axiális ligandumok a sejten belüli redukció hatására lehasadnak, szabaddá téve a citotoxikus platina(II)-vegyületeket és a bioaktív inhibitor molekulákat. Ezt követően vizsgáltuk e több célpontú prodrug-konjugátumok *in vitro* antiproliferatív aktivitását MDA-MB-231 tripla-negatív emlőrák sejtvonalon.

Kulcsszavak: Platina(IV)-prodrugok, Karbonát linker, Redukcióval kiváltott hatóanyag-leadás, Célzott daganatellenes terápia, MDA-MB-231 emlőrák sejtvonal

Acknowledgements: This work was supported by grants from UBB by AGC33595/19.08.2026.

This work was supported by the project "Targeted Tumor Therapy with multifunctional platinum(iv)-drug conjugates (T^3-Pt)" funded by European Union – NextGenerationEU and Romanian Government, PNRR, contract no 760240/28.12.2023, cod PNRR-C9-I8-CF 76/31.07.2023, through the Romanian Ministry of Research, Innovation and Digitalization, within Component 9, "Investment I8".