

सिस्प्लैटिन, एक एंटीकैंसर औषधि: नैदानिक उपयोग और दुष्प्रभाव

आरजू परवीन एवं मुहम्मद अयूब अन्सारी

रसायन विज्ञान विभाग, बिपिन बिहारी महाविद्यालय, झाँसी-284 002, उ.प्र., भारत

प्राप्ति तिथि-05.09.2020, स्वीकृति तिथि-16.11.2020

सार— सिस्प्लैटिन, सिस्प्लैटिनम, या सिस-डायमिनमेडिक्लोरोप्लैटिनम (II) एक प्रसिद्ध रसायन चिकित्सा दवा है। यह वृषण कैंसर, डिम्बग्रंथि के कैंसर, गर्भाशय ग्रीवा के कैंसर, स्तन कैंसर, मूत्राशय के कैंसर, सिर और गर्दन के कैंसर, इसोफेजियल कैंसर, फेफड़ों के कैंसर, मेसोथेलियोमा, ब्रेन ट्यूमर और न्यूरोब्लास्टोमा सहित कई मानव कैंसर के उपचार के लिए प्रयोग किया गया है। यह अंतःशिरा में इंजेक्शन द्वारा दिया जाता है। यह विभिन्न प्रकार के कैंसर के विरुद्ध प्रभावी है, जिसमें कार्सिनोमस, जर्म सेल ट्यूमर, लिम्फोमा और सरकोमा सम्मिलित हैं। इस यौगिक का उपयोग कीमोथेराप्यूटिक एजेंट के रूप में किया जाता है ताकि ट्यूमर कोशिकाओं के तेजी से विभाजन (यानी, प्रसार) को बाधित किया जा सके। कीमोथेरेपी शरीर में तेजी से विभाजित कैंसर कोशिकाओं के विकास को बाधित करने के लिए डिज़ाइन किया गया एंटीकैंसर दवाओं का उपयोग है। इस यौगिक की सटीक क्रिया ज्ञात नहीं है। क्योंकि ट्रांस-आइसोमर निष्क्रिय है, इसलिए दाता परमाणुओं के लिए सहवास या कम से कम समन्वय सिस-पोज़िशन्स (यानी, निकटता में) गतिविधि का एक अनिवार्य हिस्सा है। क्रिया का तरीका डी.एन.ए. पर ग्वानीन बेस के साथ क्रॉसलिंग करने की क्षमता से जोड़ा गया है, डी.एन.ए. की मरम्मत तंत्र के साथ हस्तक्षेप, डी.एन.ए. को नुकसान पहुँचाता है, और बाद में कैंसर कोशिकाओं में एपोटोसिस को प्रेरित करता है। यद्यपि, क्योंकि दवा प्रतिरोध और कई अवांछनीय दुष्प्रभाव जैसे कि किडनी की गंभीर समस्याएँ, एलर्जी की प्रतिक्रिया, संक्रमण के लिए प्रतिरक्षा में कमी, जठरांत्र सम्बंधी विकार, रक्तस्राव, और विशेष रूप से युवा रोगियों में सुनने में हानि आदि से बचने के लिये अन्य प्लैटिनम युक्त एंटी-कैंसर जैसे कार्बोप्लाटिन, ऑक्सालीप्लाटिन और अन्य का भी उपयोग किया गया है। इसके अतिरिक्त, अन्य दवाओं के साथ सिस्प्लैटिन की संयोजन चिकित्सा को दवा-प्रतिरोध पर नियंत्रण पाने और विषाक्तता को कम करने के लिए श्रेयस्कर माना जाता है। प्रस्तुत लेख व्यापक अनुच्छेद सिस्प्लैटिन और संबंधित प्लैटिनम-आधारित दवाओं के भौतिक रासायनिक गुणों, विभिन्न मानव कैंसर के उपचार के लिए इसके उपयोगों, नैदानिक उपयोगों, और इसके दुष्प्रभावों पर प्रकाश डालता है।

बीज शब्द— सिस्प्लैटिन, सिस्प्लैटिन का विभिन्न प्रकार के कैंसर चिकित्सा में उपयोग, अन्य कैंसर दवाओं के साथ सिस्प्लैटिन का संयोजन, आणविक तंत्र, सिस्प्लैटिन का विष विज्ञान प्रभाव

Cisplatin, An Anticancer Drug : Clinical Uses and Side Effects

Arzoo Parveen and Mohd. Ayub Ansari

Department of Chemistry, Bipin Bihari Degree College, Jhansi - 284 002, U. P. , India

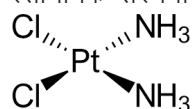
Abstract- Cisplatin, cisplatinum, or cis-diamminedichloroplatinum (II) a well-known chemotherapeutic drug. It has been used for treatment of numerous human cancers including testicular cancer, ovarian cancer, cervical cancer, breast cancer, bladder cancer, head and neck cancer, esophageal cancer, lung cancer, mesothelioma, brain tumors and neuroblastoma. It is given intravenous. It is effective against various types of cancers, including carcinomas, germ cell tumors, lymphomas, and sarcomas. This compound is used as chemotherapeutic agent to inhibit otherwise rapid division of tumor cells (i.e., Proliferation). Chemotherapy is the use of anticancer drugs designed to inhibit growth of rapidly dividing cancer cells in the body. The exact action of this complex is not known. Since the trans-isomer

is inactive, therefore chelation or at least co-ordination to donor atoms at cis-positions (i.e., in close proximity) is an essential part of the activity. Its mode of action has been linked to its ability to crosslink with the guanine base on the DNA; interfering with DNA repair mechanisms, causing DNA damage, and subsequently inducing apoptosis in cancer cells. However, because of drug resistance and numerous undesirable side effects such as severe kidney problems, allergic reactions, decrease immunity to infections, gastrointestinal disorders, hemorrhage, and hearing loss especially in younger patients, other platinum-containing anti-cancer drugs such as Carboplatin, Oxaliplatin and others, have also been used. Furthermore, combination therapies of cisplatin with other drugs have been highly considered to overcome drug-resistance and reduce toxicity. This comprehensive article highlights the physicochemical properties of cisplatin and related platinum-based drugs, and discusses its uses for the treatment of different human cancers. A special attention is given to clinical uses, and its side effects.

Key words- Cis-Platin, Uses of Cisplatin in various types of cancer therapy, Combination therapy of Cisplatin with other cancer drugs, Molecular mechanism, Toxicology effects of Cisplatin

1. परिचय

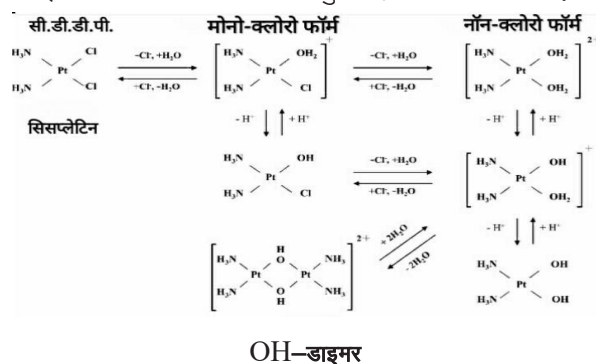
सिस्प्लैटिन का इतिहास 1844 में प्रारम्भ हुआ, जब इसे पहली बार इतालवी रसायनज्ञ मिशेल पेड्रोने ने बनाया था। लम्बे समय तक इसे पेरोन के क्लोराइड के रूप में जाना जाता था। लेकिन वास्तव में महत्वपूर्ण घटना एक बायोफिजिकल केमिस्ट, बार्नेट रोसेनबर्ग द्वारा, कैंसर के इलाज के रूप में इसकी आकस्मिक खोज थी। इसकी रसायनिक संरचना पहली बार 1893 में अल्फ्रेड वर्नर द्वारा लिखी गई थी।^{1,2,3}



यह एक वर्ग प्लेनर ज्यामिति के साथ एक धातु (प्लैटिनम) समन्वय यौगिक है। यह 25°C पर एक सफेद या गहरे पीले रंग का क्रिस्टलीय पाउडर है। यह पानी में थोड़ा घुलनशील और डाइमिथाइलप्रिमाइड और 'एन,एन-डाइमिथाइलफोर्माइड में पूर्ण घुलनशील है। सिस्प्लैटिन का आणविक भार 301.1, घनत्व 3.74 gm/cm³, और गलनांक 270°C है।

सूत्र	[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂]
अन्य नाम	सिस्प्लैटिनम, प्लैटिनम,नियोप्लैटिन, सिस्माप्लेट, सिस्डाइअमीनडाईक्लोराइडोप्लैटिनम (II) (सी.डी.डी.पी.)
पी.डी.बी. लीगैंड	सी.पी.टी (पी.डी.बी.-ई., आर.सी.एस.बी.-पी.डी.बी.)
निराकरण अर्द्ध आयु	30–100 घण्टे

प्रोटॉन एन.एम.आर. अध्ययनों ने सुझाव दिया है कि प्लैटिनम एन-7 परमाणुओं से, एक तेजी से बढ़ते ट्यूमर के आसन्न ग्वानिन की एक जोड़ी से जुड़ जाता है जिसमें क्लोराइड लिगैंड पहले जल के अणुओं द्वारा और फिर डी.एन.ए. बेस द्वारा प्रतिस्थापित किये जाते हैं।



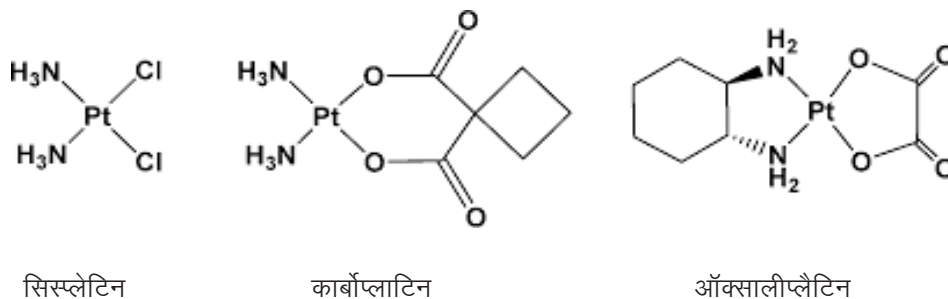
(<https://www.nacalai.co.jp/global/cosmosil/cisplatin.htm>)

गुआनिन की एन-7 स्थिति एडेनिन की तुलना में बहुत अधिक क्षारीय है, इसलिए, प्लैटिनम द्वारा अटैक के लिए एक मजबूत साइट प्रदान करती है। कुछ समय पहले एक्स-रे में डी.एन.ए. के 12-बेस जोड़ी टुकड़े पर अध्ययन किया गया है कि प्लैटिनम का बंधन स्थानीय डी.एन.ए. संरचना को विकृत करता है और इसलिए कैंसर कोशिकाओं के प्रसार में निहित कोशिका विभाजन को रोकता है।^{4,5} सिस्प्लैटिन, वृषण कैंसर के खिलाफ सबसे प्रभावी है। सिस्प्लैटिन का किडनी और न्यूरो-विषाक्तता में नकारात्मक दुष्प्रभाव है। रॉयल मार्सडेन अस्पताल में, डॉ. ईव विल्टशॉ के नेतृत्व में एक टीम ने ब्रिटेन में पहली बार मरीजों को सिस्प्लैटिन दिया।

2. सिस्प्लैटिन और अन्य प्लैटिनम युक्त औषधि

दुष्प्रभावों से बचने के लिए, प्लैटिनम युक्त औषधि को खोजने के लिए बहुत प्रयास किए गए हैं जिनके कम दुष्प्रभाव होते हैं। जैसे कि कार्बोप्लाटिन जिसमें द्विदंतुक लिगेंड, साइक्लोब्यूटेन-डाइकार्बोक्साइलेट सम्मिलित हैं। ऑक्सालीप्लैटिन जिसमें द्विदंतुक लिगेंड, ऑक्सलेट और साइक्लोहेक्सेन-1, 2-डायमाइन होता है चूंकि इन दोनों दवाओं में द्विदंतुक लिगेंड्स होते हैं, वे सिस्प्लैटिन की तुलना में चीलेट प्रभाव के कारण फिजिऑलॉजिकल स्थितियों के तहत अधिक स्थिर होते हैं। दो अन्य एंटीकैंसर ड्रग्स सैट्रैप्लाटिन, सिस-डिक्लोरामाइन (साइक्लोहक्सिलैमाइन) Pt (II) और ट्रिन्यूक्लियर प्लैटिनम (II) एंटीकैंसर कॉम्प्लेक्स हैं।

कार्बोप्लाटिन या सिस-डायमाइन (1.1-साइक्लोब्यूटेनकार्बोक्साइलेटो) प्लैटिनम (II) एक रसायन चिकित्सा दवा है जिसका उपयोग अंडाशय, फेफड़े, सिर और गर्दन के कैंसर के लिए किया जाता है। इसकी संरचना के संदर्भ में, कार्बोप्लाटिन सिस्प्लैटिन से अलग है क्योंकि इसमें दो क्लोराइड लिगेंड के स्थान पर एक डाइकार्बोक्साइलेट द्विदंतुक लिगेंड है, क्लोराइड लिगेंड सिस्प्लैटिन में लीविंग ग्रुप हैं। यह कम प्रतिक्रिया और धीमी डीएनए बाइंडिंग कैनेटीक्स को प्रदर्शित करता है, हालांकि यह सिस्प्लैटिन के साथ समान मात्रा पर इन विट्रो में, समान प्रतिक्रिया उत्पादों को बनाता है। कुछ अध्ययनों से पता चलता है कि सिस्प्लैटिन और कार्बोप्लाटिन उनके साइटोटॉक्सिक व्यवहार को बढ़ाते हुए एम.सी.एफ.-7 सेल लाइनों में विभिन्न रूपात्मक परिवर्तनों का कारण बनते हैं। कार्बोप्लाटिन की निचली उत्सर्जन दर का अर्थ है कि ये शरीर में अधिक समय तक रहता है, और इसलिए इसका प्रभाव लंबे समय तक रहता है।^{6,7,8} सिस्प्लैटिन के सापेक्ष, कार्बोप्लाटिन का सबसे बड़ा लाभ यह है कि इसके दुष्प्रभाव कम हैं, विशेष रूप से नेफ्रोटॉक्सिसन प्रभावों को समाप्त करता है।



3. निम्न प्रकार के कैंसर में सिस्प्लैटिन का उपयोग

3.1 मस्तिष्क कैंसर में

ब्रेन ट्यूमर मानव मस्तिष्क में असामान्य कोशिकाओं का एक द्रव्यमान या वृद्धि है। कई अलग-अलग प्रकार के ब्रेन ट्यूमर पाये जाते हैं। कुछ ब्रेन ट्यूमर नॉनकैंसरस (सौम्य) होते हैं, और कुछ ब्रेन ट्यूमर कैंसरस (घातक) होते हैं ब्रेन ट्यूमर मस्तिष्क (प्राथमिक ब्रेन ट्यूमर) में शुरू हो सकता है, या कैंसर शरीर के अन्य भागों में शुरू हो सकता है और आपके मस्तिष्क (माध्यमिक, या मेटास्टेटिक, ब्रेन ट्यूमर) में फैल सकता है।⁹ ग्लियोब्लास्टोमा मल्टीफार्म (जी.बी.एम.) सबसे सामान्य प्राथमिक घातक ब्रेन ट्यूमर है, और दुर्लभ अपवाद के साथ, आमतौर पर घातक है। सिस्प्लैटिन चिकित्सा का उपयोग आवर्तक बचपन के ब्रेन ट्यूमर के साथ-साथ अन्य कैंसर जैसे गैस्ट्रिक कैंसर, गुदा कैंसर और ल्यूकेमिया के लिए भी किया जाता है।

3.2 स्तन कैंसर में

स्तन कैंसर वह कैंसर है जो स्तनों की कोशिकाओं में बनता है। त्वचा कैंसर के बाद, स्तन कैंसर संयुक्त राज्य अमेरिका में महिलाओं में पाया जाने वाला सबसे आम कैंसर है। स्तन कैंसर पुरुषों और महिलाओं दोनों में हो सकता है, लेकिन यह महिलाओं में कहीं अधिक सामान्य है। कीमोथेरेपी रोगी के जीवनकाल को बढ़ाने के लिए घातक स्तन कैंसर और स्थिति के उपचार के लिए एकमात्र विकल्प है।¹⁰

सिस्प्लैटिन एक महत्वपूर्ण कीमोथेरेप्यूटिक एजेंट है जिसका उपयोग व्यापक रूप से किया जाता है या स्तन, वृषण, डिम्बग्रंथि, ग्रीवा, प्रोस्टेट, सिर और गर्दन, मूत्राशय, फेफड़े और दुर्दम्य गैर-हॉजकिन के लिम्फोमा सहित विभिन्न प्रकार के विकृतियों का इलाज किया जाता है।

3.3 डिम्बग्रंथि के कैंसर में

ओवेरियन कैंसर एक प्रकार का कैंसर है जो अंडाशय में शुरू होता है। मादा प्रजनन प्रणाली में दो अंडाशय होते हैं। प्रत्येक अंडाशय एक बादाम के आकार का होता है, जो अंडाणु (ओवम) उत्पादन के साथ-साथ हार्मोन एस्ट्रोजन और प्रोजेस्टेरोन का स्रावण करते हैं। सिस्प्लैटिन व्युत्पन्न उनके गंभीर दुष्प्रभावों और प्रतिरोध के विकास के बावजूद, डिम्बग्रंथि के कैंसर के मुख्य उपचार के रूप में उपयोग किया जाता है। सिस्प्लैटिन को प्रतिरोधी और संवेदनशील दोनों सेल लाइनों में डिम्बग्रंथि के कैंसर के इलाज के लिए अन्य रासायनिक एजेंटों या यौगिकों के साथ संयोजन में उपयोग किया जाता है।¹¹

3.4 फेफड़ों के कैंसर में

फेफड़े का कैंसर एक प्रकार का कैंसर है जो फेफड़ों में शुरू होता है। फेफड़े आपकी वक्ष में दो स्पंजी अंग होते हैं जो श्वसन प्रक्रिया में ऑक्सीजन लेते हैं और कार्बन डाइऑक्साइड छोड़ते हैं। 'एस.सी.एल.सी. कीमोथेरेपी में प्रयोग किए जाने वाले प्लैटिनम आधारित उपचारों में से सिस्प्लैटिन और कार्बोप्लाटिन दो सबसे सामान्य प्रकार हैं। नैदानिक परीक्षणों में, सिस्प्लैटिन को अक्सर इसकी मजबूत एंटीट्यूमर गतिविधि के कारण चुना जाता है, लेकिन इसके प्रतिकूल प्रभावों में वृक्क की विषाक्तता और वमन (उल्टी) सम्मिलित हैं। इसलिए, वृक्कों की विषाक्तता से बचने के लिए, मूत्र की मात्रा की निगरानी की जानी चाहिए और सिस्प्लैटिन आधारित थेरेपी में बड़ी मात्रा में लेना अनिवार्य है।^{12,13}

4. अन्य एंटीकैंसर दवाओं के साथ सिस्प्लैटिन की संयोजन चिकित्सा

यह निम्न प्रकार है—

4.1 जेमिसिटाबाइन के साथ

जैमिसिटाबाइन, ब्रांड नाम "जेमजर" के अंतर्गत बेची जानी वाली, एक कीमोथेरेपी दवा है जिसका उपयोग कई प्रकार के कैंसर के इलाज के लिए किया जाता है। इन कैंसर में स्तन कैंसर, डिम्बग्रंथि के कैंसर, फेफड़ों के कैंसर, अग्नाशय के कैंसर और मूत्राशय के कैंसर शामिल हैं। इसे शिरा में धीमी गति से इंजेक्शन द्वारा दिया जाता है।¹⁴ जेमिसिटाबाइन के साथ तुलना में, सिस्प्लैटिन और जेमिसिटाबाइन पर्याप्त विषाक्तता के अतिरिक्त बिना एक महत्वपूर्ण उत्तरजीविता लाभ के साथ जुड़े होते हैं। सिस्प्लैटिन और जेमिसिटाबाइन उन्नत पित्ताशय कैंसर के रोगियों के उपचार के लिए एक उपयुक्त विकल्प है।

4.2 पैक्लिटैक्सेल के साथ

पैक्लिटैक्सेल एक एंटी-कैंसर (एंटीइनोप्लास्टिक या साइटोटॉक्सिक) कीमोथेरेपी दवा है। पैक्लिटैक्सेल को प्लांट अल्कलॉइड, ए टैक्सेन और एंटीमाइक्रोट्यूबूल एजेंट के रूप में वर्गीकृत किया गया है। पैक्लिटैक्सेल को एक इंजेक्शन के रूप में दिया जाता है। पैक्लिटैक्सेल, सिस्प्लैटिन और फ्लूरोरासिल के साथ संयोजन कीमोथेरेपी उन्नत गैस्ट्रिक और एसोफैगोगैस्ट्रिक जंक्शन एडेनोकार्सिनोमा के साथ चीनी रोगियों में पहली पंक्ति और दूसरी पंक्ति चिकित्सा के रूप में एक सक्रिय और सहनीय कीमोथेरेपी है जो एक बेहतर सहिष्णुता भी बताई गई है।¹⁵

4.3 डॉक्सोरोबिसिन के साथ

डॉक्सोरोबिसिन एक प्रकार की कीमोथेरेपी दवा है जिसे एंथ्रासाइक्लिन कहा जाता है। यह टोपो आइसोमेरेज-2 नामक एंजाइम को अवरुद्ध करके कैंसर कोशिकाओं के विकास को धीमा या रोक देता है। कैंसर कोशिकाओं को विभाजित करने और बढ़ने के लिए इस एंजाइम की आवश्यकता होती है। आपके पास अन्य कीमोथेरेपी दवाओं के संयोजन में डॉक्सोरोबिसिन हो सकता है। डॉक्सोरोबिसिन और सिस्प्लैटिन का संयोजन प्रभावी और सहनशील है। यह घातक फुफ्फुस मेसोथेलियोमा डी.एम.पी.एम. के साथ रोगसूचक रोगियों के विचलन के लिए माना जा सकता है। लार ग्रंथि मूल के उन्नत कार्सिनोमा के लिए साइक्लोफॉस्फेमाइड, डॉक्सोरोबिसिन और सिस्प्लैटिन संयोजन कीमोथेरेपी ने उत्साहजनक परिणाम दिखाए हैं।¹⁶

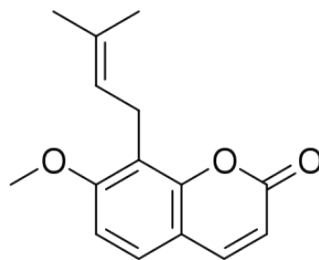
4.4 विटामिन-डी के साथ

विटामिन-डी की शरीर में कई भूमिकाएँ हैं—

1. वक्ष, हड्डियों और दाँतों को स्वस्थ करना।
2. प्रतिरक्षा, मस्तिष्क और तंत्रिका तंत्र के स्वास्थ्य का आलम्बन करना।
3. इंसुलिन के स्तर को विनियमित करना और मधुमेह प्रबंधन में सहायता करना।
4. फेफड़े की कार्यक्षमता और हृदय स्वास्थ्य का पोषण करना।
5. कैंसर के विकास में शामिल जीन की अभिव्यक्ति को प्रभावित करना।
6. स्क्वैमस सेल कार्सिनोमा और कोलन कैंसर के इलाज में विटामिन डी के साथ सिस्प्लैटिन का उपयोग किया जाता है।

4.5 अन्य संभावित औषधि संयोजन

सिस्प्लैटिन का उपयोग फेफड़े के कैंसर सेल में ओस्ट्रहोल जैसे प्राकृतिक यौगिकों के साथ किया जाता है। ओस्ट्रहोल (चित्र- 1) एक रासायनिक यौगिक है जो कि क्यूमरिन का व्युत्पन्न है। यह विभिन्न प्रकार के पौधों में पाया जाता है जिनमें किनडियम मोनियरी, एन्जेलिका आरजेलिका और एन्जेलिका प्यूबेन्स शामिल हैं।¹⁷



चित्र-1: ओस्टहोल

5. सिस्प्लैटिन भेषज गुण विज्ञान का आणविक तंत्र

यह निम्न प्रकार है—

5.1 सिस्प्लैटिन और जून एमिनो-टर्मिनल काइनेज (जे.एन.के)

सी जून एन- टर्मिनल किनेसेस (जे एन के), मूल रूप से उन किनेसेस के रूप में पहचाने जाते थे जो अपने ट्रांसक्रिप्शनल ऐक्टिवेशन डोमेन के भीतर एस.ई.आर.-63 और एस.ई.आर.-73 पर सी-जून को बाँधते हैं। सी-जून एन-टर्मिनल काइनेज या तनाव सक्रिय प्रोटीन किनेज को डी.एन.ए. की क्षति सहित विभिन्न तनाव उत्तेजनाओं द्वारा सक्रिय किया जाता है। सिस्प्लैटिन के सिस और ट्रांस रूप दोनों ही जे.एन.के. मार्ग को सक्रिय करते हैं। पी-73, पी-53 का एक प्रॉपॉपेटिक सदस्य जे.एन.के. के साथ एक जटिल यौगिक बनाता है जो सिस्प्लैटिन प्रेरित एपोप्टोसिस को प्रेरित करता है।¹⁸

5.2 सिस्प्लैटिन और माइटोजन-सक्रिय प्रोटीन काइनेज (एम.ए.पी.के)

माइटोजन सक्रिय प्रोटीन किनेसेस (चित्र-6) संरचनात्मक रूप से संबंधित सेरीन/थ्रियोनिन प्रोटीन किनेसेस का एक परिवार है जो कोशिकाओं के विकास और अस्तित्व को विनियमित करने के लिए विभिन्न अतिरिक्त सेलुलर संकेतों का समन्वय करता है। सिस्प्लैटिन को कई प्रकार के सेलों में ईआरके की सक्रियता का कारण दिखाया गया है, यद्यपि ऐसे विवाद हैं कि क्या ई.आर.के. की सक्रियता से सिस्प्लैटिन प्रेरित कोशिका मृत्यु में योगदान देती है या नहीं।¹⁹

5.3 सिस्प्लैटिन और ए.के.टी

प्रोटीन किनेस बी (पी.के.बी.), जिसे ए.के.टी. के रूप में भी जाना जाता है,²⁰ एक सेरीन/थ्रियोनिन-विशिष्ट प्रोटीन किनेज है जो कई सेलुलर प्रक्रियाओं जैसे कि ग्लूकोज चयापचय, एपोप्टोसिस, सेल प्रसार, प्रतिलिखन और सेल प्रवास में महत्वपूर्ण भूमिका निभाता है।

5.4 डी.एन.ए. क्षति के लिए सिस्प्लैटिन और सिग्नलिंग

कोशिकाएँ डी.एन.ए. की मरम्मत और डी.एन.ए. क्षति सिग्नलिंग मार्ग को सक्रिय करके डी.एन.ए. की क्षति का जवाब देती हैं। जबकि डी.एन.ए. घावों के साथ सीधे प्रोटीन की मरम्मत करते हैं, डी.एन.ए. क्षति संकेतों की प्रतिकृति, प्रतिलेखन या क्रोमैटिन टोपोलॉजी पर डी.एन.ए. घावों के सक्रियण के मार्ग को सक्रिय किया जा सकता है।²¹

5.5 सिस्प्लैटिन-प्रेरित ऑक्सीडेटिव तनाव

ऑक्सीडेटिव तनाव सिस्प्लैटिन विषाक्तता में शामिल सबसे महत्वपूर्ण तंत्रों में से एक है। माइटोकॉन्ड्रियल सिस्प्लैटिन प्रेरित ऑक्सीडेटिव तनाव के लिए प्राथमिक लक्ष्य है, जिसके परिणामस्वरूप माइटोकॉन्ड्रियल प्रोटीन सल्फाइड्रोक समूह का नुकसान, कैल्शियम अपच अवरोध और माइटोकॉन्ड्रियल झिल्ली क्षमता में कमी होती है। सामान्य शारीरिक स्थितियों के तहत, कोशिकाएँ प्रतिक्रियाशील ऑक्सीजन प्रजातियों की पीढ़ी को स्केवेंजिंग सिस्टम (कम ग्लूटाथियोन-जीएसएच, सुपरऑक्साइड डिसम्यूटेस-एसओडी, और कैटलेस-कैट) द्वारा समाप्त करने के साथ प्रतिक्रियाशील ऑक्सीजन प्रजातियों के स्तर को नियंत्रित करती हैं। लेकिन ऑक्सीडेटिव तनाव की स्थिति के तहत, अत्यधिक प्रतिक्रियाशील ऑक्सीजन प्रजातियाँ सेलुलर प्रोटीन, लिपिड और डी.एन.ए. को हानि पहुँचा सकती हैं, जो कोशिकाओं में घातक घावों के लिए अग्रणी होती हैं जो कार्सिनोजेनेसिस में योगदान करती हैं।²²

5.6 सिस्प्लैटिन-प्रेरित सेल एपोप्टोसिस

एपोप्टोसिस एक नियंत्रित प्रकार की कोशिका मृत्यु है जो ऊर्जा पर निर्भर है तथा कोशिका संकुचन, क्रोमैटिन संघनन, झिल्ली नवोदित, फॉस्फेटिडिलसेरिन बाहरीकरण, और सिस्टेपीन प्रोटीज के एक परिवार की सक्रियता के लिए अग्रणी है जिसे कैसपेज कहा जाता है। कैसपेज सक्रियण एपोप्टोसिस की शुरुआत में महत्वपूर्ण कदम है, और कई उत्तेजनाएँ कैसपेस को सक्रिय करती हैं, जिनमें प्लाज्मा झिल्ली मृत्यु रिसेप्टर्स (कैसपेज 8) को सक्रिय करना और माइटोकॉन्ड्रियल डिसफंक्शन (कैसपेज 9) का कारण होता है। सिस्प्लैटिन मुख्य रूप से एपोप्टोसिस द्वारा कोशिका मृत्यु को प्रेरित करता है और एपोप्टोटिक सिग्नलिंग में एक दोष सिस्प्लैटिन प्रतिरोध को भी प्रदान कर सकता है।²³

5.7 जीन अभिव्यक्ति का सिस्प्लैटिन मॉड्यूलेशन

अध्ययनों से पता चलता है कि सिस्प्लैटिन प्रतिरोध आणविक और कोशिकीय स्तरों पर एपिजेनेटिक परिवर्तनों के परिणामस्वरूप हो सकता है, जिसमें प्लैटिनम यौगिकों का सक्रिय संचय/संचय/स्राव या विकृत हुआ प्रवाह, 'जीएसएच संयुग्मों, मेटलोथिओनिन और अन्य एंटीऑक्सीडेंट, बढ़े हुए स्तरों द्वारा विषहरण द्वारा कम किया जाता है।²⁴ सिस्प्लैटिन एंडोप्लाज्मिक रेटिकुलम स्ट्रेस और न्यूक्लियस-इंडिपेंडेंट एपोप्टोटिक सिग्नलिंग को भी प्रेरित करता है। क्योंकि सिस्प्लैटिन एक डी.एन.ए.-हानिकारक एजेंट और एपोप्टोसिस का एक उत्पादक है, इसलिए दवा के लिए सेलुलर प्रतिरोध के विकास में एच.एस.पी. में बदलाव की उम्मीद करना उचित है।

5.8 सिस्प्लैटिन का कम्प्यूटेशनल अध्ययन

सिस्प्लैटिन वर्तमान में उपयोग में आने वाली सबसे प्रभावी एंटीकैंसर दवाओं में से एक है। तीन दशक पहले अपनी एंटीट्यूमर गतिविधि की खोज के बाद, इसकी साइटोटॉक्सिक गतिविधि के विवरण को प्रकट करने और कम दुष्प्रभावों के साथ एनालॉग्स को डिजाइन करने के लिए सक्रियता से शोध किया गया है। प्रयोगात्मक कार्यों के पूरक के लिए हाल ही में कम्प्यूटेशनल अध्ययन किए गए हैं। सिस्प्लैटिन की हाइड्रोलासिस प्रक्रिया पिछले अनुसंधान का लक्ष्य था जो दवा को सक्रिय करती है। सिस्प्लैटिन-डी.एन.ए. इंटरैक्शन अगला सैद्धांतिक अध्ययन है, क्योंकि डी.एन.ए. दवा का प्राथमिक लक्ष्य है। वर्तमान में, न केवल सिस्प्लैटिन-डी.एन.ए. कॉम्प्लेक्स के ऊष्मप्रवैगिकी और गतिकी का अध्ययन करने के लिए, बल्कि अन्य यौगिकों जैसे कि Pt (II) आधारित सिस्प्लैटिन एनालॉग्स, अन्य संक्रमण धातु यौगिकों और डी.एन.ए. बाइंडिंग कार्बनिक अणु, दोनों क्वांटम मैकेनिकल और आणविक यांत्रिक तरीकों का प्रयोग किया जा रहा है।²⁵ भविष्य के अनुसंधान डी.एन.ए. बाध्यकारी एजेंटों के साइटोटॉक्सिक गतिविधि को संशोधित करने में रिपेयर एंजाइमों की भूमिका को स्पष्ट करने के उद्देश्य से हो रहे हैं। सिस्प्लैटिन को एडेनिन पर अधिक वरीयता के साथ ग्वानिन से बाँधने के लिए जाना जाता है, जो कुछ हद तक आश्चर्यजनक है क्योंकि यह तर्क दिया जा सकता है कि ग्वानीन के सी 6 स्थिति में इलेक्ट्रॉन निकालने वाले ऑक्सो समूह के आगमनात्मक प्रभाव को एन 7 पर इलेक्ट्रॉन घनत्व को कम करना चाहिए। एडेनिन जो कि सी 6 स्थिति में एक इलेक्ट्रॉन-दान करने वाला एमिनो समूह है, इस प्रकार एडेनिन की तुलना में गुआनिन के एन 7 को कम न्यूक्लियोफिलिक बनाता है, ग्वानिन और एडेनिन के बीच मुख्य अंतर यह है कि ग्वानीन का एन 1 प्रोटॉन होता है, जबकि एडेनिन एक एन 1 लोन जोड़ी को दर्शाता है। एन 1 प्रोटॉन की मौजूदगी से प्यूरीन कंकाल के नाइट्रोजन लोन जोड़े पर इलेक्ट्रॉन घनत्व का निरूपण कम हो जाता है जिसके परिणामस्वरूप एन 3 और गुआनिन के एन 7 परमाणुओं

पर इलेक्ट्रॉन घनत्व का एडेनिन की तुलना में अधिक से अधिक स्थानीयकरण होता है, जहाँ इलेक्ट्रॉन घनत्व एन 1, एन 3, और एन 7 परमाणु पर अधिक होता है।

6. सिस्प्लैटिन का विष प्रभाव

यह निम्न प्रकार है—

6.1 कार्डियोटॉक्सिसिटी

कार्डियोटॉक्सिसिटी एक ऐसी स्थिति है जब हृदय की मांसपेशियों को नुकसान होता है। कार्डियोटॉक्सिसिटी के परिणामस्वरूप, हृदय शरीर में भी रक्त पंप करने में सक्षम नहीं हो सकता है। यह कीमोथेरेपी दवाओं, या अन्य दवाओं के कारण हो सकता है जो रोगी अपनी बीमारी को नियंत्रित करने के लिए ले रहे हैं।¹⁶ 'कार्डियक मायोसाइट्स से लैक्टेट डिहाइड्रोजिनेज (एल.डी.एच.) और क्रिएटिन कीनेज (सी.के.) की कमी कार्डियोटॉक्सिसिटी के कारण होती है जो हृदय झिल्ली के सिस्प्लैटिन-प्रेरित लिपिड पेरोक्सीडेशन के बाद एक माध्यमिक घटना हो सकती है। रेशेदार ऊतक प्रतिक्रिया और कई मांसपेशियों की कोशिकाओं और रक्त वाहिकाओं के रक्त साइटोप्लाज्म के साथ हृदय की मांसपेशी तंतु कोशिकाओं के विच्छेदन और परिगलन रक्त के साथ फुलाया जाता है सिस्प्लैटिन प्रेरित विष विज्ञान के हिस्टोलॉजिकल परिवर्तन हैं।

6.2 नेफ्रोटॉक्सिसिटी

नेफ्रोटॉक्सिसिटी वृक्क में विषाक्तता है। यह वृक्क के कार्य में विषाक्त रसायनों और दवाओं दोनों के कुछ पदार्थों का एक जहरीला प्रभाव है। कुछ दवाएँ गुर्दे के कार्य को एक से अधिक तरीकों से प्रभावित कर सकती हैं। नेफ्रोटॉक्सिसिस नेफ्रोटॉक्सिसिटी प्रदर्शित करने वाले पदार्थ हैं। वृक्क अन्य अंगों की तुलना में अधिक मात्रा में सिस्प्लैटिन को जमा करता है और इसके उत्सर्जन के लिए प्रमुख मार्ग है। समीपस्थ ट्यूबलर उपकला कोशिकाओं में सिस्प्लैटिन सांद्रता सीरम एकाग्रता से 5 गुना है। गुर्दे के ऊतकों में सिस्प्लैटिन का अनुपातहीन संचय सिस्प्लैटिन-प्रेरित नेफ्रोटीसिस में योगदान देता है। अमीनो एसिड लाइसिन और मेथियोनीन के बायोसिंथेसिस से कार्निटाइन नामक एक चतुर्धातुक अमोनियम यौगिक प्राप्त होता है, जो चयापचय ऊर्जा उत्पन्न करने के लिए लिपिड के टूटने के दौरान साइटोसोल से माइटोकॉन्ड्रिया में फैटी एसिड के परिवहन के लिए आवश्यक होता है। किडनी की क्षति कार्निटाइन संश्लेषण के अवरोध के कारण और नेफ्रॉन के समीपस्थ नलिका द्वारा कार्निटाइन पुनर्वितरण के कारण होती है, जो कार्निटाइन के उत्पादन में गिरावट के कारण है।¹⁷ सिस्प्लैटिन को ग्लोमेर्युलर निस्पंदन और ट्यूबलर स्राव दोनों को किडनी द्वारा साफ किया जाता है। गुर्दे में सिस्प्लैटिन सांद्रता रक्त में उन लोगों से अधिक होती है जो गुर्दे के पैरेन्काइमल कोशिकाओं द्वारा दवा के सक्रिय संचय का सुझाव देते हैं। हाल के वर्षों में किए गए अध्ययनों ने दो अलग-अलग झिल्ली परिवहनकर्ताओं की पहचान की है जो सिस्प्लैटिन को कोशिकाओं में ले जाने में सक्षम हैं। सी.टी.आर.एल. 1 और ओ.सी.टी. 2, बाद में, सिस्प्लैटिन को गुर्दे में बायोट्रांसफॉर्म किया जाता है, जो कुछ स्थानीय एंजाइमों द्वारा सिस्टिनाइल ग्लाइसीन संयुग्मों और अन्य उच्च थियोल्स में होता है।

6.3 हिपेटोटॉक्सिसिटी

सिस्प्लैटिन की उच्च खुराक से हिपेटोटॉक्सिसिटी हो सकती है। हिपेटोटॉक्सिसिटी (यकृत विषाक्तता से) का अर्थ रासायनिक चालित यकृत क्षति है। ड्रग-प्रेरित यकृत की चोट तीव्र और पुरानी यकृत रोग का एक कारण है। यकृत रसायनों को बदलने और साफ करने में एक केंद्रीय भूमिका निभाता है और इन एजेंटों से विषाक्तता के लिए अतिसंवेदनशील है।¹⁸

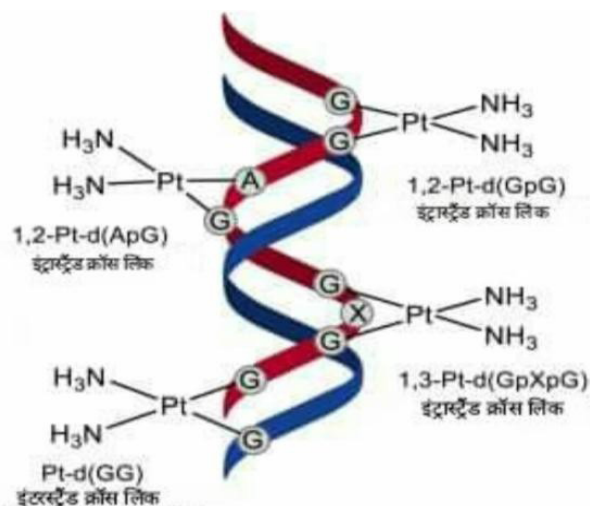
6.4 अन्य अंग विषाक्तता

अन्य सिस्प्लैटिन-प्रेरित अंग विषाक्तता जैसे ओटोटॉक्सिसिटी, गैस्ट्रोइटॉक्सिसिटी, मायेलोसुप्रेसन, एलर्जी प्रतिक्रिया और कुछ प्रजनन विषाक्त प्रभाव भी बताए गए हैं।¹⁹

7. निष्कर्ष

सिस्प्लैटिन सबसे प्रभावी एंटीकैंसर एजेंटों में से एक है जो ठोस ट्यूमर के उपचार में व्यापक रूप से उपयोग किया जाता है। सिर, गर्दन, फेफड़े, डिम्बग्रंथि, ल्यूकेमिया, स्तन, मस्तिष्क, गुर्दे और वृषण कैंसर सहित विभिन्न प्रकार के नियोप्लाज्म के उपचार के लिए इसका वृहद रूप से उपयोग किया गया है। सामान्य तौर पर, सिस्प्लैटिन और अन्य प्लैटिनम-आधारित यौगिकों को साइटोटोक्सिक दवाओं के वृहद रूप में माना जाता है जो डी.एन.ए. को नुकसान पहुँचाते हुए कैंसर कोशिकाओं को समाप्त करते हैं, डी.एन.ए. संश्लेषण और माइटोसिस

को रोकते हैं और एपोप्टोटिक कोशिका मृत्यु को प्रेरित करते हैं। (चित्र-2) प्रतिक्रियाशील ऑक्सीजन प्रजातियों के उत्पादन और लिपिड पेरोक्सीडेशन, पी 53 सिग्नलिंग और सेल चक्र गिरफ्तारी, प्रोटो-ऑनकोजेन्स और एंटी-एपोप्टोजन प्रोटीन के डाउन-रेगुलेशन और आंतरिक और बाहरी दोनों के सक्रियण द्वारा विशेषता के कई आणविक तंत्र शामिल हैं। सिस्प्लैटिन कीमोथेरेपी भी पर्याप्त दुष्प्रभावों से जुड़ी होती है जिसमें हेपेटोटॉक्सिक, नेफ्रोटॉक्सिक, 'कार्डियोटॉक्सिक, न्यूरोटॉक्सिक और/या हेमोटोटॉक्सिक क्षति शामिल होती है। इसके अलावा, कुछ रोगियों को सिस्प्लैटिन उपचार से अपने कैंसर से बचना चाहिए जो सिस्प्लैटिन प्रतिगमन के लिए दुर्दम्य है। इसलिए, अन्य दवाओं के साथ सिस्प्लैटिन की संयोजन चिकित्सा मानव कैंसर के उपचार में सामान्य बात है। कई अध्ययनों के निष्कर्षों ने सुझाव दिया है कि सिस्प्लैटिन के साथ संयुक्त अन्य यौगिकों ने दवा प्रतिरोध पर नियंत्रण पाने और अवांछनीय दुष्प्रभावों को कम करने के लिए सर्वोत्तम चिकित्सीय दृष्टिकोण का गठन किया है।



चित्र-2: डी.एन.ए. स्ट्रैंड पर दो ग्वानीन बेस के साथ सिस्प्लैटिन का बंधन
(<https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/cisplatin>)

संदर्भ

- अग्रवाल, आर० (2003) काये एस. बी. डिम्बग्रंथि के कैंसर कीमोथेरेपी के लिए प्रतिरोध पर काबू पाने के लिए रणनीति, नेट, रेव. कैंसर, खण्ड-3, मु०पृ० 502-516।
- अग्रवाल, एस० के० (1993) सिस्प्लैटिन और उसके एनालॉग्स की कार्यवाई के तंत्र के लिए एक हिस्टोकेमिकल दृष्टिकोण, जे. हिस्टोकेम. साइटोकेम, खण्ड-41, मु०पृ० 1053-1073।
- अग्रवाल, एस० के० (1998) सिस्प्लैटिन के कारण विषाक्त पदार्थों का कैल्शियम मॉड्युलन, मेट- बेस्ड औषधि, खण्ड-5, मु०पृ० 77-81।
- अग्रवाल, एस० के०; ब्रूमहेड, जे० ए० एवं फॉर्ली, डी० पी० (1980) व्हाइटहाउस मेगावाट, प्लेटिनम औषधि चूहों में संयुक्त एंटी-लिम्फोप्रोलिफेरेटिव और नेफ्रोटॉक्सिसिटी, खण्ड-4, मु०पृ० 249-258।
- अजानी, जे० ए०; विंटर के० ए०; गुन्डरसन, एल० एल०; पीडर्सन, जे.; बेन्सन, ए० बी० (II); थोमस, सी० आर०; मेयर, आर० जे०; हेडोग, एम० जी०; रिच, की० ए० एवं विलेट, सी० (2008) फ्लोरोयूरासिल, मिटोमायसिन, और रेडियोथेरेपी बनाम फ्लोरोयूरासिल, सिस्प्लैटिन, और कार्सिनोमा के लिए रेडियोथेरेपी, गुदा नहर एक यादृच्छिक नियंत्रित परीक्षण, खण्ड-299, मु०पृ० 1914-1921।
- ऐक्रोन रासायनिक डेटाबेस (3/25/14), ऐक्रोन विश्वविद्यालय में रसायन विज्ञान विभाग, 2009।
- अल माजिद, ए० ए० (2007) कार्निटिन की कमी चूहों में सिस्प्लैटिन-प्रेरित हेपेटोटॉक्सिसिटी को उकसाती है, बेसिक क्लिन. फार्माकोल. टॉक्सिकॉल., खण्ड-100, मु०पृ० 145-150।
- अल्बर्ट्स, डी० एस०; मैनिंग, एम० आर०; कोल्टहार्ड, एस० डब्ल्यू०; कोपमैन, सी० एफ० एवं जूनियर, हरमन टी० एस० (1981) पैरोटीट ग्रंथि के उन्नत कार्सिनोमा के लिए एड्रैमाइसिन 6 सीआईएस-प्लैटिनम 6 साइक्लोफॉस्फेमाइड कीमोथेरेपी, खण्ड-47, मु०पृ० 645-658।
- अल-माजिद, ए० ए०; सईद-अहमद, एम० एम०; अल-याह्या, ए० ए०; एलीसा, ए० एम०; अल-रेजाई, एस० एस० एवं अल-शबाना, ओ० ए० (2006) प्रोपियोनिल-एल-कानिटाइन एक कानिटाइन-डेप्लेटेड चूहे के मॉडल में सिस्प्लैटिन-प्रेरित कार्डियोमायोपैथी की प्रगति को रोकता है, खण्ड-53, मु०पृ० 278-286।

10. अलिजादेन्होई, एम0; नबियुनी, एम0; नाजरी, जेड0; सफेइनेजाद, जेड0 एवं इरियन, एस0 (2012) मानव डिम्बग्रंथि के कैंसर सेल 272780 सी.पी. पर सिस्प्लैटिन और शहद मधुमक्खी के जहर का सिनरजिस्टिक साइटोटॉक्सिक प्रभाव, जे.वेनोम-रेस, खण्ड-3, मु0पृ0 22-27।
11. ऐपोसटोलोऊ, पी0; टोलोउडी, एम0; चाटजिअनाउ, एम0; लोअनाउ, ई0; नोक, डी0 आर0; नेस्टर, जे0; कोमियोटिस, डी0; पापासोटिरिओउ, आई0 एवं ऐनविरजेल, की0 एम0 (2013) स्तन, कोलन, फेफड़े, प्रोस्टेट, मेलैनोमा और अग्नाशय के कैंसर सेल लाइनों में सिस्प्लैटिन के साथ संयोजन में, बी0 एम0 सी0 फार्माकोल0 टोक्सीकोल0, खण्ड-14, मु0पृ0 18-12, अरनी, सफ्रेस्टीन आरएल, सिस्प्लैटिन नेफ्रोटाक्सिसिटी, सेमिन नेफ्रोल0, 2003, खण्ड-23, मु0पृ0 460-464।
13. अदिजोनी, ए0; रोसो, आर0; सलवती, एफ0; फूस्को, वी0; सिनेकेग्राना, ए0 डी0 पी0 एम0; सेरानो, जे0; पेनुसी, एम0 सी0; सोरसी, ई0 एवं क्रिप्पा, एम0 (1991) डॉक्सोरेबिसिन की गतिविधि और सिस्प्लैटिन कॉम्प्लेक्सेस के साथ रोगियों में फैलाना घातक फुफ्फुस मेसोथेलियोमा, एक इतालवी फेफड़े के कैंसर टास्क फोर्स (फोनीकेप) द्वितीय चरण का अध्ययन, कैंसर, खण्ड-67, मु0पृ0 2984-2987।
14. आटर्स, एच0 जे0; होलेमा, एच0; लेम्सटर, डब्ल्यू0; विलेम्स, पी0; एच, डी0; विरियस, ई0 जी0; कामपिंगा, एच0 एच0 एवं वान्डर, जी0 ए0 जी0 (1999) डिम्बग्रंथि कासिनोमा में हीट-शॉक-प्रोटीन-27 (एच एस पी 27) अभिव्यक्ति कीमोथेरेपी और प्रैग्नासिस के जवाब में संबंध, इन्ट0 जे0 कैंसर, खण्ड-84, मु0पृ0 234-238।
15. बनियाहमद, ए0 एवं त्सई, एम0 जे0 (1993) स्टेरॉयड हार्मोन रिसेप्टर्स द्वारा ट्रांसक्रिप्शनल सक्रियण के तंत्र, जे0 सेल0 बायोकेम0, खण्ड-51, मु0पृ0 151-156।
16. बेस, एच0; क्रूस, एम0; स्टीवंस, डब्ल्यू0 जे0 एवं कोहेन, डी0 (1986) बाइंडिंग ऑफ पीटी (एनएच 3) 32 से न्यूक्लिक एसिड आधार, इन ऑर्गेनिक केम0, खण्ड-25, मु0पृ0 684-688।
17. बासु, ए0 (1986) एंटीकैंसर उपचार के लिए एक लक्ष्य के रूप में प्रोटीन कीनेस सी की क्षमता, फार्माकोल0 थर0, खण्ड-25, मु0पृ0 684-688।
18. बसु, ए0 एवं शिवप्रसाद (2007) प्रोटीन कीसेप्सिलोन जीवन और मृत्यु का निर्णय करता है, सेल सिग्नल, खण्ड-49, मु0पृ0 1633-1642।
19. बेल्फी, सी0 ए0; चटर्जी, एस0; गोस्की, डी0 एम0; बर्जर, एस0 जे0 एवं बर्गर, एन0 ए0 (1999) जीआरपी 78अप-विनियमन के बाद डी.एन.ए. क्रॉस-लिंकिंग एजेंटों के लिए मानव बृहदान्त्र कैंसर कोशिकाओं की संवेदनशीलता में वृद्धि, बायोकेम0 बायोफिज-रैस0 कम्यून0, खण्ड-257, मु0पृ0 361-368।
20. ब्राजील, डी0 पी0 एवं हेमिंग्स, बी0 ए0 (2001) प्रोटीन किनेज बी संकेतन के दस साल पालन करने के लिए एक कठिन एक्ट, रुझान बायोकेम0 एस0 सी0 आई0, खण्ड-26, मु0पृ0 667-664।
21. ब्रोकोविच, ए0; सिमगा, एस0 एवं ओसमक, एम0 (2001) गर्मी शॉक प्रोटीन की प्रेरण एंटीकैंसर औषधि और हाइपरथर्मिया द्वारा दवा प्रतिरोधी कोशिकाओं में 70 नियोप्लाज्मा, खण्ड-48, मु0पृ0 99-103।
22. ब्यून, जे0 एम0; जिऑंग, डी0 एच0; ली, डी0 एस0; किम, जे0 आर0; पार्क, एस0 जी0; कांग, एम0 एस0; किम, वाई0 एन0; ली, के0 बी0; सुंग, एम0 एस0 एवं किम, के0 टी0 (2013) टेट्रासेनिक ऑक्साइड और सिस्प्लैटिन सर्वाइकल कैंसर में एपोप्टोटिक सिनर्जिज्म को प्रेरित करते हैं, ओनकोल0 आर0 ई0 पी0, खण्ड-29, मु0पृ0 1540-1546।
23. कैनेटा, आर0; रोजेक्विग, एम0 एवं कार्टर, एस0 के0 (1985) कार्बोप्लाटिन तिथि करने के लिए नैदानिक स्पेक्ट्रम, कैंसर का इलाज, खण्ड-12, (सप्ल ए), मु0पृ0 125-136।
24. कार्लोनी, पी0 एवं आंद्रेनी, डब्ल्यू0 (1996) प्लैटिनम-संशोधित-न्यूक्लियोबेस जोड़े ठोस अवस्था में जी0 ए0 ई0 एक सैद्धांतिक अध्ययन, जे0 फिज0 केम0, खण्ड-100, मु0पृ0 17,797-17,800।
25. कारो, ए0 ए0; सीडरब्यूम, ए0 आई0 एवं सी, वाई0 पी0 (2004) 2 ई 1 के ऑक्सीडेटिव तनाव, टॉक्सिकोलॉजी और फार्माकोलॉजी, अन्वूरेव0 फार्माकोल0 टोक्सीकोल0, खण्ड-44, मु0पृ0 27-42।
26. सेटिन, आर0; डेवरिम्ब, ई0; किलिकोगलू, बी0; एबसी, ए0; केन्डिर, ओ0 एवं डुराक, आई0 (2006) एंटीऑक्सीडेंट सिस्टम लगाता है और चूहे की किडनी के ऊतकों में ऑक्सीकरण का कारण बनता है, प्राकृतिक एंटीऑक्सीडेंट खाद्य पदार्थों की संभावित सुरक्षात्मक भूमिका, जे0ए0पी0पी0एल0-टोक्सीकोल0, खण्ड-26, मु0पृ0 42-46।
27. चियान, एस0; ली, वाई0 वाई0; वांग, एक्स0 जे0 एवं तांग एक्स0 डब्ल्यू0 (2014) ल्यूटियोलिन एन0आर0एफ0 मार्ग के निषेध के माध्यम से कीमोथेरेप्यूटिक दवाओं के लिए दो ऑक्सालिप्लैटिन-प्रतिरोधी कोलोरेक्टल कैंसर सेल लाइनों को संवेदनशील बनाता है, एशियाई पेक0 जे0 कैंसर प्रीव0, खण्ड-15, मु0पृ0 2911-2916।
28. चांग, एल0 एवं करिन, ए0 (2001) स्तनधारी एमएपी किनसे सिग्नलिंग कैस्केड प्रकृति, खण्ड-410, मु0पृ0 37-40।
29. चेन, जी0; ह्यून, एम0; फेहेरेनवेकर, एल0; वेस्ट, एच0; लारा, पी0 एन0 जे0 आर0; यावोरकोवस्की, एल0 एल0; रसिन, एम0; गोल्डस्टीन, डी0; गेन्डारा, डी0 एवं लाउ, डी0 (2009) चरण (II) के लिए इरिनोटेकेन और कार्बोप्लैटिन का व्यापक या विघटित लघु-कोशिका फेफड़ों का कैंसर, जेपिलन0 ओनकोल0 खण्ड-27, मु0पृ0 1401-1404।