

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

**Orvosi diagnosztikában és terápiában alkalmazható
fémkomplexek fizikai-kémiai sajátságainak vizsgálata**

Vágner Adrienn

Témavezető: Dr. Baranyai Zsolt



Debreceni Egyetem

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2017

I. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉS

A ritkaföldfém(III)-aminopolikarboxilát komplexeket az 1980-as évektől elterjedten alkalmazzák az orvosi diagnosztika és terápia különböző területein. Az eredményes alkalmazásukhoz a komplexek fizikai-kémiai tulajdonságainak ismerete szükséges. A biológiai és klinikai alkalmazások a lantanoida(III) ionok (Ln^{3+}) különleges mágneses és optikai tulajdonságain alapulnak, de néhány radioizotópjukat is hasznosítják. A **Mágneses Rezonanciás Képpalkotásban (MRI)** a paramágneses tulajdonságokkal rendelkező Gd^{3+} iont alkalmazzák kontrasztanyagként a kép élességének fokozására. Egyes lantanoida(III) ionok (pl. Eu^{3+} , Sm^{3+} , Tb^{3+} , Nd^{3+} , Er^{3+} és Yb^{3+}) lumineszcenciás tulajdonságaiknak köszönhetően az optikai képpalkotásban kerülnek felhasználásra. Az ^{90}Y ^{177}Lu , ^{153}Sm és ^{166}Ho izotópokat a daganatos betegségek terápiájában, illetve csonttátek esetén fájdalomcsillapításra alkalmazzák.

A Ln^{3+} ionok toxikusak és fiziológiás pH-n hidrolizálnak, ezért *in vivo* alkalmazásuk csak stabilis komplexek formájában lehetséges. A Ln^{3+} ionok elsősorban aminopolikarboxilát ligandumokkal képeznek stabilis komplexeket, amelyek között alapvegyületek a 8 donoratomot tartalmazó nyíltláncú DTPA és a makrociklusos DOTA ligandumok. Az 1990-es évektől a DTPA-nak és DOTA-nak is több származékát előállították, amelyek Ln(III)-komplexeit a klinikai gyakorlatban elterjedten használják (1. ábra).

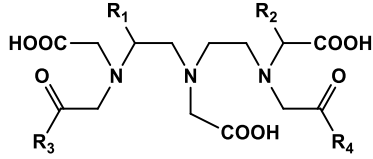
Napjainkban a lantanoidákon kívül több más 3+ töltésű fémion radioizotópját kezdték alkalmazni a Nukleáris Medicinában (pl. a Sc^{3+} , Y^{3+} , amelyek szintén ritkaföldfémek, illetve a Ga^{3+} és In^{3+}). Ezeket a fémionokat is többnyire aminopolikarboxilát komplexeik formájában használják, de az adott fémion számára optimális ligandumok fejlesztése jelenleg is intenzíven kutatott terület.

A különböző fémkomplexek egyensúlyi és kinetikai sajátosságainak felderítése az utóbbi évek során különösen fontossá vált a Gd(III)-komplexek *in vivo* disszociációjának felismerésével és a Nefrogén Szisztémás Fibrozis (NSF) megbetegedések megjelenésével. Az NSF kialakulásának pontos mechanizmusa még most sem ismert, de azt a Gd(III)-komplexek *in vivo* disszociációjával és a felszabaduló Gd^{3+} -ionok toxikus hatásával hozták összefüggésbe. Így jelenleg is intenzív kutatások folynak a felszabaduló Gd^{3+} -ionok mennyiségének és speciációjának megállapítására, a különböző Gd^{3+} -alapú MRI kontrasztanyagok

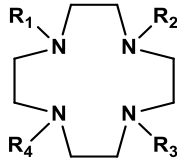
in vitro, de fiziológias feltételekhez közeli egyensúlyi és kinetikai viselkedésének felderítésére.

Munkám ezekhez a területekhez kapcsolódik, amellyel kapcsolatban a következő általánosan megfogalmazható célokat tűztük ki:

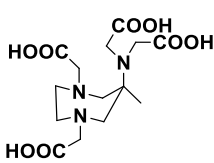
- A hét funkciós csoporttal rendelkező CyAAZTA ligandum egyensúlyi és Gd(CyAAZTA), mint potenciális MRI kontrasztanyag kinetikai, relaxációs és szerkezeti sajátosságainak vizsgálata.
- A Ga(CyAAZTA) komplex, mint lehetséges PET radiofarmakon egyensúlyi sajátságainak jellemzése, kinetikai inertségének meghatározása és szerkezeti tulajdonságainak felderítése.
- A szabad Ca^{2+} és Mg^{2+} -ionok hatásának tanulmányozása a klinikai gyakorlatban alkalmazott Gd^{3+} -alapú nyíltláncú MRI kontrasztanyagok disszociációjának sebességére.
- A nyíltláncú Gd(DTPA-BMA) (Omniscan) és a makrociklusos Gd(HP-DO3A) (ProHance) komplexek csontszövetekkel kialakított kölcsönhatásainak vizsgálata.



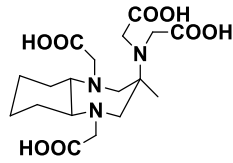
| R ₁ | R ₂ | R ₃ és R ₄ | Ligandum |
|----------------|----------------|----------------------------------|-------------------------|
| -H | -H | -OH | H ₅ DTPA |
| -H | -H | -NH-Me | H ₃ DTPA-BMA |
| -H | | -OH | H ₅ BOPTA |
| | -H | -OH | H ₅ EOB-DTPA |



| R ₁ | R ₂ , R ₃ és R ₄ | Ligandum |
|------------------------|---|------------------------|
| -CH ₂ -COOH | -CH ₂ -COOH | H ₄ DOTA |
| | -CH ₂ -COOH | H ₃ HP-DO3A |



AAZTA



CyAAZTA

1. ábra A tézisben szereplő ligandumok szerkezeti képlete

II. ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

Jelen munkánk során tanulmányoztuk a merevített szerkezetű CyAAZTA ligandum egyensúlyi sajátságait, a Gd(CyAAZTA) és Ga(CyAAZTA) komplex kinetikai és szerkezeti, valamint a Gd(CyAAZTA) relaxációs tulajdonságait. Munkánk részét képezte a Ca^{2+} - és Mg^{2+} -ionok hatásainak vizsgálata néhány klinikai gyakorlatban használt Gd^{3+} -alapú kontrasztanyag fémioncsere reakcióinak a sebességére. Ezek mellett felderítettük a nyíltláncú Gd(DTPA-BMA) (Omniscan), a makrociklusos Gd(HP-DO3A) (ProHance) komplexek és a csontszövetek között kialakuló kölcsönhatásokat.

A vizsgálat tárgyát képező új CyAAZTA ligandumot olaszországi együttműködő partnereink állították elő. Az egyensúlyi vizsgálatokat pH-potenciometriás, UV-látható spektrofotometriás és multinukleáris NMR spektroszkópiás módszerekkel végeztük. A ligandumok protonálódási állandóit és a fémionokkal (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , Ga^{3+} és Ln^{3+}) képződő komplexeik stabilitási és protonálódási állandóit közvetlen pH-potenciometriás titrálások eredményeiből számítottuk. Néhány esetben egyensúlyi eredményeinket UV-látható (Cu^{2+}), ^1H - és ^{71}Ga -NMR spektroszkópiás (Ga^{3+}) és ^1H -NMR relaxometriás (Gd^{3+}) vizsgálatokkal támasztottuk alá. A Gd(CyAAZTA) és Ga(CyAAZTA) komplexek kinetikai inertségét a Cu^{2+} -ionnal és humán transferrinnel (sTf) lejátszódó cserereakcióik sebességével jellemeztük, amelyeket UV-látható spektrofotometriás módszerrel határoztuk meg. A Gd(CyAAZTA) komplex relaxációs paramétereit ^1H -NMR relaxometriás és ^{17}O -NMR spektroszkópiás vizsgálatok eredményeiből számítottuk. A két belső szférás vízmolekulát tartalmazó $[\text{Gd}(\text{CyAAZTA})(\text{H}_2\text{O})_2]^-$ komplex és kis molekulájú endogén ligandumok (pl. citrát, foszfát, karbonát, laktát), valamint humán szérum albumin között kialakuló kölcsönhatást ^1H -NMR relaxometriás módszerrel vizsgáltuk. A Cu(CyAAZTA) és Ga(CyAAZTA) komplexek oldat fázisú szerkezetére UV-látható spektrofotometriás és multinukleáris NMR spektroszkópiás vizsgálatok eredményei alapján következtettünk. A Ca^{2+} és Mg^{2+} -ionok a Gd^{3+} -alapú kontrasztanyagok Cu^{2+} ionnal lejátszódó cserereakcióik sebességére gyakorolt hatását UV-látható spektrofotometriás, ^1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópiás és ^1H -NMR relaxometriás módszerrel tanulmányoztuk. A Gd(DTPA-BMA) és Gd(HP-DO3A) komplexek csont felületével kialakított kölcsönhatásait FT-IR

spektroszkópiával követtük az ujjlenyomat tartomány rezgési sávjai változásának vizsgálatával.

pH-potenciometriás titrálások során *Metrohm 785 DMP Titrimo* titráló berendezést és *Metrohm-6.0233.100* kombinált üvegelektrodót használtunk. A titrálásokat 6 cm³-es oldattérfogatban, állandó kevertetés és termosztálás (25±0,2 °C), valamint 0,1 vagy 1,0 M (KCl, KNO₃) ionerősségek mellett 0,2 M KOH-oldattal végeztük, melynek koncentrációját ismert koncentrációjú KH-ftalát oldat titrálásával határoztuk meg. A mérések előtt és alatt a karbonátosodás elkerülése érdekében N₂- vagy Ar-gázt buborékoltattunk át a rendszeren. A pH-mérő két pontos kalibrációjára 0,0500 M KH-ftalát puffer (pH=4,005), valamint 0,0100 M bórox puffer szén-dioxidtól elzárt, N₂-atmoszféra alatt tartott (pH=9,180) oldatát használtuk. A mért pH értékből a H⁺ ionok koncentrációját az *Irving* és munkatársai által kidolgozott módszerrel állapítottuk meg. A stabilitási és a protonálódási állandókat a titrálások V_{lúg}-pH adatpárjaiból a PSEQUAD program segítségével számítottuk.

UV-látható spektrofotometriás vizsgálatokat Cary 1E spektrofotométerrel, 1,000 és 0,874 cm-es küvettában, 25 és 37°C-on termosztált küvettataró alkalmazásával a 400-800 és a 220-330 nm-es hullámhossz tartományban végeztük.

Az ¹H-, ¹³C- és ⁷¹Ga-NMR spektroszkópiás vizsgálatokat *Bruker DRX 400* spektrométerrel (9,4 T) végeztünk 400, 100 és 122 MHz-en 5 mm-es BB inverz z gradiens fej használatával. A hőmérsékletet *Bruker VT-1000* hőmérsékletszabályozó egységgel tartottuk állandó értéken. A ¹⁷O-NMR spektrumokat 5 mm fejjel és standard hőmérsékletszabályozó egységgel ellátott *Bruker Avance III* spektrométerrel vettük fel (11,74 T) 67,8 MHz-en.

A **longitudinális relaxációs időket** (*T*₁) *Bruker MQ-20*-as típusú NMR spektrométerrel, 20 MHz protonrezonancia frekvencián, 0,4 cm³ oldattérfogatban mágnesezettség inverzió módszerrel (*inversion recovery* impulzus szekvenciával 180°-τ-90°) határoztuk meg. A *T*₁ értékek térerő függését *Stelar SmarTracer* relaxométerrel (Proton Larmor Frekvencia=0,01-10 MHz) és *Bruker WP80 NMR* elektromágnessel kombinált *Stelar Relaxométerrel* (Proton Larmor Frekvencia=15-80 MHz) határoztuk meg. A hőmérsékletet *Stelar VTC-91*

termosztáttal temperált levegő befűtésével tarottuk állandó értéken és mértük kalibrált réz termoelemmel ($\pm 0,1$ °C).

Az **FT-IR mikrospektroszkópiás** vizsgálatokat Hyperion 3000 FPA (focal plane array) detektorral felszerelt Tensor 27 FT-IR spektrofotométerrel végeztük. A szilárd anyagok spektrumát KBr-dal eldörzsölve diffúz reflexiós infravörös spektroszkópiás módszerrel vettük fel egy IFS 66v/S FT-IR spektrométerrel. A folyadékmintákat pedig szárítás után, gyengített teljes reflexiós módszerrel egy VERTEX 80 típusú FT-IR spektrométerrel vizsgáltuk.

III. AZ ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

III.1. A $\text{Ln}(\text{CyAAZTA})^-$ komplexek stabilitása az analóg $\text{Ln}(\text{AAZTA})^-$ komplexekéhez képest a ciklohexil csoport jelenléte miatt csökken, ugyanakkor lényegesen nő a szerkezeti merevsége és így kinetikai inertsége, de a $\text{Gd}(\text{CyAAZTA})^-$ kedvező relaxációs sajátságai nem változnak.

A korábban már tanulmányozott $[\text{Gd}(\text{AAZTA})(\text{H}_2\text{O})_2]^-$ előnyös relaxációs sajátságainak megtartása mellett a termodinamikai stabilitásának és kinetikai inertségének növelése érdekében, előállítottuk és tanulmányoztuk a ciklohexil-AAZTA (CyAAZTA) ligandum egyensúlyi, a $\text{Gd}(\text{CyAAZTA})^-$ kinetikai, relaxációs és szerkezeti sajátságait. Egyensúlyi vizsgálataink rámutattak, hogy a ciklohexil gyűrűnek köszönhetően lényegesen lecsökken a diazepin gyűrű flexibilitása, korlátozva ezzel a 3 amino-N és 4 karboxilát-O donoratomok térbeli elhelyezkedését. Az így kialakuló merev koordinációs üreg mérete a lantanida sor közepén található fémionok (Eu^{3+} és Gd^{3+}) számára kedvező. A $\text{Ln}(\text{CyAAZTA})^-$ komplexek szerkezeti merevségét a paramágneses Eu^{3+} - és $\text{Yb}(\text{CyAAZTA})^-$ komplexek $^1\text{H-NMR}$ spektrumai is alátámasztják.

A $\text{Gd}(\text{CyAAZTA})^-$ komplex fémion-cserereakciónak sebességmeghatározó lépése a $\text{Gd}(\text{III})$ -komplex savkatalizált disszociációja, ami meglepő módon négyszer lassabb, mint a makrociklusos $\text{Gd}(\text{DO3A})$ hasonló reakciója. Fiziológias pH-n, 25°C-on a disszociáció felezési ideje alapján ($t_{1/2}=91,3$ év) a $\text{Gd}(\text{CyAAZTA})^-$ rendkívül inert. Tudomásunk szerint a $\text{Gd}(\text{CyAAZTA})^-$ kinetikai inertsége a legnagyobb az ismert két belsőszférás vízmolekulát tartalmazó nem makrociklusos ligandumok által képzett $\text{Gd}(\text{III})$ -komplexek között.

Relaxációs tulajdonságainak vizsgálata során kimutattuk, hogy a $[\text{Gd}(\text{CyAAZTA})(\text{H}_2\text{O})_2]^-$ komplexben található két belsősférás vízmolekula gyors csere folyamatokban vesz részt az oldószer vízmolekulákkal és azok nem helyettesíthetőek endogén ligandumokkal (laktát, citrát és foszfát), mivel nem szomszédos pozíciókat foglalnak el. A $[\text{Gd}(\text{CyAAZTA})(\text{H}_2\text{O})_2]^-$ komplex SeronormTM-ban mért relaxivitása nem változik az idő elteltével, ami egyértelműen bizonyítja a Gd(III)-komplex nagy stabilitását fiziológiához közeli feltételek mellett.

A felsorolt előnyös tulajdonságoknak köszönhetően a $\text{Gd}(\text{CyAAZTA})^-$ komplex alkalmas NMR-tomográfiai kontrasztanyagként való felhasználásra.

III.2. Megállapítottuk, hogy bár a $\text{Ga}(\text{CyAAZTA})^-$ lényegesen gyorsabban képződik, mint a PET vizsgálatokban már használt makrociklusos $\text{Ga}(\text{NOTA})^-$ és $\text{Ga}(\text{DOTA})^-$ komplexek, de azoknál sokkal kisebb stabilitással és kinetikai inertséggel rendelkezik.

Részletesen tanulmányoztuk a $\text{Ga}(\text{CyAAZTA})^-$ komplex egyensúlyi sajátságait, Cu^{2+} -ionokkal és transzferrinnel lejártszódo fémion- és ligandumcsere reakcióit, valamint szerkezeti tulajdonságait. Kimutattuk a stabilis vegyes-hidroxo $[\text{Ga}(\text{CyAAZTA})\text{OH}]^-$ komplex képződését, amely $\text{pH} > 6,0$ esetén jelenik meg a rendszerben. A $[\text{Ga}(\text{CyAAZTA})\text{OH}]^-$ részecskében a hidroxidion közvetlenül a fémionhoz kapcsolódik egy karboxilát-O donoratomot helyettesítve. A $\text{Ga}(\text{CyAAZTA})^-$ ^{71}Ga -NMR jele nagyon széles szobahőmérsékleten, a Ga^{3+} ion asszimmetrikus környezetének köszönhetően, amely a CyAAZTA ligandum merevségére, illetve a komplex torzult geometriájára utal.

A $\text{Ga}(\text{CyAAZTA})^-$ komplex Cu^{2+} -ionnal citrát jelenlétében lejártszódo fémioncsere reakcióit és sTf-nel végbemenő ligandumcsere reakcióit jellemző k_d sebességi állandók gyakorlatilag megegyeznek, amely alapján arra következtettünk, hogy sem a Cu^{2+} , sem a sTf nem vesz részt a $\text{Ga}(\text{CyAAZTA})^-$ reakciójának sebességmeghatározó lépésében. A $\text{Ga}(\text{CyAAZTA})^-$ cserereakcióinak sebességmeghatározó lépése a $[\text{Ga}(\text{CyAAZTA})\text{OH}]^-$ komplex spontán és OH⁻-katalizált disszociációja, amelyet a szabadá vált Ga^{3+} -ion és CyAAZTA ligandum transzferrinnel, illetve Cu^{2+} -ionnal végbemenő gyors reakciói követnek. A $\text{Ga}(\text{CyAAZTA})^-$ fizikai-kémiai sajátságainak vizsgálata alapján a Ga^{III} -komplex lényegesen gyorsabban képződik, de sokkal kisebb a

stabilitása és kinetikai inertsége, mint a Ga(NOTA) és Gd(DOTA)⁻ komplexeké. Azonban a Ga(CyAAZTA)⁻ komplex fiziológiás feltételek mellett lejátszódó disszociációjának sebessége ($t_{1/2}$ =8,5 óra) még így is 7-szer kisebb, mint a ⁶⁸Ga izotóp bomlása ($t_{1/2}$ =67,71 perc), melynek alapján a ⁶⁸Ga(CyAAZTA)⁻ ígéretesnek tűnik *in vivo* PET vizsgálatokban történő felhasználásra, illetve további ⁶⁸Ga³⁺-alapú radiodiagnostikumok fejlesztésére.

III.3 A Ca²⁺ és Mg²⁺ ionok jelentősen növelik a töltéssel rendelkező Gd(DTPA)²⁻, Gd(BOPTA)²⁻ és Gd(EOB-DTPA)²⁻ komplexek disszociációjának sebességét, míg a semleges Gd(DTPA-BMA) komplex disszociációját nem befolyásolják.

Az utóbbi években az NSF megbetegedések felismerése és a gadolinium élő szervezetben belüli felhalmozódása tette szükségessé a Gd³⁺ alapú MRI kontrasztanyagok *in vivo* egyensúlyi és kinetikai sajátosságainak részletes vizsgálatát. Korábbi vizsgálatok alapján a Cu²⁺- és Zn²⁺-ionok nem befolyásolják a Gd(III)-komplexek disszociációjának sebességét, mivel ezek az endogén fémionok szabad formában nem fordulnak elő fiziológiás feltételek mellett. Azonban a szabad Ca²⁺- és Mg²⁺-ionok *in vivo* koncentrációja jelentős ([Ca²⁺]=1,25 mM, [Mg²⁺]=0,5 mM), amelyek hatását a Gd(III)-alapú MRI kontrasztanyag kinetikai inertségére korábban még nem vizsgálták. Ennek megfelelően tanulmányoztuk a négy nyíltláncú Gd(III)-komplex Cu²⁺ ionokkal lejátszódó fémioncsere reakciói sebességét citrát, Ca²⁺- és Mg²⁺-ionok jelenlétében (0,15 M NaCl, 25 és 37°C).

Kinetikai vizsgálataink alapján megállapítható, hogy a töltéssel rendelkező Gd(DTPA)²⁻, a Gd(BOPTA)²⁻ és a Gd(EOB-DTPA)²⁻ komplexek és Cu²⁺-ionok között citrát jelenlétében lejátszódó cserereakciók sebessége nő a Ca²⁺- és Mg²⁺-ionok koncentrációjával, míg a Ca²⁺- és Mg²⁺-ionok nincsenek hatással a semleges Gd(DTPA-BMA) fémioncsere reakciói sebességére. Mivel fiziológiához közeli feltételek mellett a fémioncsere reakciók sebességmeghatározó lépése a Gd(III)-komplexek disszociációja, a töltéssel rendelkező Gd(DTPA)²⁻ származékok disszociációja Ca²⁺- és Mg²⁺-ionok jelenlétében feltételezhetően egy vegyes kétmagvú [Gd(L)M] (M= Ca, Mg) komplex képződésén és disszociációján keresztül játszódik le. A kétmagvú Gd(L)M komplexek a Ca²⁺- és Mg²⁺-ionok és a DTPA származékok Gd³⁺- ionhoz

koordinálódott karboxilát csoportja közötti kölcsönhatással képződnek, ami hatással van a DTPA származékok és a Gd^{3+} -ion közötti kölcsönhatásra. A $Gd(DTPA)^{2-}$ komplex Ca^{2+} - és Mg^{2+} -ionokkal kialakított kölcsönhatását 1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópiás vizsgálatokkal is igazoltuk. A $Gd(DTPA)$ származék ligandumok Ca^{2+} -ionok jelenlétében mért relaxivitás értékei alátámasztották a kétmagvú $Gd(L)M$ komplexek képződését a $Gd(DTPA)^{2-}$ és $Gd(BOPTA)^{2-}$ esetében. A kétmagvú $Gd(L)M$ komplexben a DTPA származékok és a Gd^{3+} ion közötti kölcsönhatás gyengébb, mint a GdL komplexben, aminek köszönhetően a $Gd(L)M$ komplex belső átrendeződése lényegesen gyorsabb és disszociációja valószínűbb. A kinetikai vizsgálatok során kapott eredményekkel kapcsolatban fontos megemlíteni, hogy a $Gd(DTPA)^{2-}$ és $Gd(BOPTA)^{2-}$ komplexek Ca^{2+} - és Mg^{2+} -ionok által katalizált disszociációja jelentős és meghaladhatja a citrát és foszfát ionok töltéssel rendelkező nyíltláncú $Gd(III)$ -komplexek disszociációjához való hozzájárulását fiziológiai körülmények mellett.

III.4. A nyíltláncú $Gd(DTPA-BMA)$ és a makrociklusos $Gd(HP-DO3A)$ komplexek és csont között kialakuló kölcsönhatások FT-IR vizsgálatai alapján megállapítottuk, hogy a $Gd(DTPA-BMA)$ jelenléte irreverzibilis változásokat okozhat a csont szerkezetében, míg a makrociklusos $Gd(HP-DO3A)$ csak gyenge reverzibilis kölcsönhatást alakít ki a csontok felületével. Korábbi vizsgálatok eredményei alapján a nyíltláncú $Gd(III)$ -komplexek *in vivo* disszociációja (főként $Gd(DTPA-BMA)$ esetében) lejátszódhat és a szabaddá váló Gd^{3+} -ion hozzájárulhat az NSF kialakulásához. A fiziológiához közeli feltételek mellett végzett egyensúlyi számítások alátámasztották, hogy a szabaddá vált Gd^{3+} -ion PO_4^{3-} -ionokkal rosszul oldódó $GdPO_4$ csapadékot képezhet, amely a $Ca_5(PO_4)_3OH$ -al mutatott nagymértékű hasonlósága miatt felhalmozódhat a csontokban. Az infravörös mikroszkópiával végzett vizsgálataink során egér csontokat tanulmányoztunk nyíltláncú $Gd(DTPA-BMA)$ és makrociklusos $Gd(HP-DO3A)$ jelenlétében, amelyek eltérő viselkedést mutattak a csontokkal kialakított kölcsönhatásaik során. $Gd(DTPA-BMA)$ jelenlétében a csont ásványianyagban gazdag részének szerkezetében alapvető, irreverzibilis változásokat tapasztaltunk, amely feltehetőleg a komplex disszociációja során szabaddá váló Gd^{3+} -ionnal képződő $GdPO_4$ a csont felületébe történő beépülésével értelmezhető. A $Gd(HP-DO3A)$ esetében a $Gd(III)$ -komplex felhalmozódása a csontok szervesanyagban gazdag részén történik reverzibilisen.

A Gd(DTPA-BMA) és a Gd(HP-DO3A) komplexek eltérő viselkedése a különböző kinetikai inertségükkel értelmezhető. A Gd(DTPA-BMA) lényegesen gyorsabb disszociációs folyamatai ($t_{1/2}=9,3$ óra) miatt a felszabaduló Gd³⁺-ionok mennyisége lényegesen nagyobb, így a képződő GdPO₄ megkötődhet a csontok felületén. Ezzel szemben a Gd(HP-DO3A) lényegesen nagyobb kinetikai inertsége nem teszi lehetővé a Gd³⁺-ionok disszociációját, így csontokkal csak intakt komplex formájában tud kialakítani kölcsönhatást valószínűleg a hidroxipropil oldalláncon keresztül.

IV. AZ EREDMÉNYEK LEHETSÉGES ALKALMAZÁSAI

Vizsgálataink főként a ligandumok és fémkomplexeik koordinációs kémiai viselkedésének felderítésére irányultak alapkutató jelleggel, de esetleges orvosi vagy biológiai alkalmazásuk esetében, főleg az MRI és PET kontrasztanyagok fejlesztése során gyakorlati szempontjából is fontosak lehetnek.

Az GdCyAAZTA⁻ komplex egyensúlyi, kinetikai, relaxációs és szerkezeti vizsgálatai alapján megállapítható, hogy termodinamikai stabilitása, de főként kinetikai inertsége elegendően nagy a biológiai, valamint az orvosi *in vivo* MRI vizsgálatokban biztonságos és eredményes kontrasztanyagként történő felhasználásához. A Ga(CyAAZTA) komplex egyensúlyi és kinetikai vizsgálatai rámutattak, hogy a ciklohexil csoport jelenléte lecsökkenti a vegyes-hidroxo Ga(L)OH komplex stabilitását és kinetikai inertségét. Azonban a Ga(CyAAZTA)⁻ komplex kinetikai inertsége jelentősen nő a Ga(AAZTA)⁻ -hoz képest a hét tagú gyűrű merevbb szerkezete miatt, ami ígéretes lehet *in vivo* PET vizsgálatokban alkalmazható ⁶⁸Ga³⁺-alapú radiodiagnostikumok fejlesztésében.

A Ca²⁺ és Mg²⁺-ionok nyíltláncú Gd(III)-komplexek disszociációs folyamataiban játszott szerepének felderítése nagyon figyelemre méltó, mivel korábban a Ca²⁺- és Mg²⁺-ionok kinetikai hatását elhanyagolták. Eredményeink alapján a Gd(DTPA)²⁻ származékok Ca²⁺- és Mg²⁺-ionok által katalizált disszociációja az endogén citrát és foszfát ligandumokat meghaladó módon hozzájárulhat a Gd³⁺-ionok *in vivo* felszabadulásához. A Ca²⁺- és Mg²⁺-ionok a kereskedelmi forgalomban lévő MRI kontrasztanyagok kinetikai viselkedésére gyakorolt hatásainak, illetve a kontrasztanyagok csontszövetekkel kialakított kölcsönhatásainak ismerete jelentős előrelépést hozhat a Gd(III)-komplexek *in*

vivo viselkedésének megértésében, a Gd(III)-komplexek biospeciációjának feltárásában, és az esetlegesen felszabaduló Gd³⁺-ionok akkumulációjának mennyiségi meghatározásában. Ezek az eredmények rendkívül fontosak a Gd(III)-komplexek *in vivo* disszociációja és az NSF kialakulása közötti kapcsolat felderítésében.

TUDOMÁNYOS PUBLIKÁCIÓK

Az értekezés alapját képező közlemények

1. **Vágner, A., D'Alessandria, C., Gambino, G., Schwaiger, M., Aime, S., Maiocchi, A., Tóth, I., Baranyai, Z., Tei, L.: A rigidified AAZTA-like ligand as efficient chelator for ^{68}Ga radiopharmaceuticals.**
ChemistrySelect. 1 (2), 163-171, 2016.
2. **Vágner, A., Gianolio, E., Aime, S., Maiocchi, A., Tóth, I., Baranyai, Z., Tei, L.: High kinetic inertness of a bis-hydrated Gd-complex with a constrained AAZTA-like ligand.**
Chem. Commun. 52 (75), 11235-11238, 2016.
Impakt faktor: 6,567 (2015)

Az értekezés anyagából készült előadások

1. **Vágner A., Tei L., Tóth I., Brücher E., Aime S., Baranyai Zs.,** A két belsőszférás vízmolekulát tartalmazó $\text{Gd}(\text{CyAAZTA})(\text{H}_2\text{O})_2$ komplex fizikai-kémiai sajátosságainak vizsgálata, 50. Komplexkémiai Kollokvium, 2016. 05. 29-31., Balatonvilágos
2. **Vágner A., Baranyai Zs., Tóth I., Gorzsás A.,** A Gd^{3+} -ion csont felületén történő megkötődésének vizsgálata infravörös spektroszkópiás módszerrel, Magyar Neuroradiológiai Társaság XXIII. Kongresszus, 2015. 11. 5-7. Visegrád

Az értekezés anyagából készült poszterek

1. **Vágner A., Gianolio E., Aime S., Maiocchi A., Tóth I., Baranyai Zs., Tei L.,** High kinetic inertness of a bis-hydrated Gd-complex with a constrained AAZTA-like ligand, Being Smart In Coordination Chemistry: Medical Applications, 2016. 09. 26-28. Orleans, Franciaország
3. **Vágner A., Baranyai Zs., Tóth I., Gorzsás A.,** *Gd³⁺ containing contrast agents: monitoring tissue interactions in situ*, COST TD1004 Final Annual Meeting Belgrade, 2015. 09. 10-11, Belgrád, Szerbia,

4. Toth I , **Vágner A.**, Brucher E , Tei L , Baranyai Z, Tuning the chemical properties of AAZTA as Ga(III)-binder ligand, *Journal of Nuclear Medicine* 56:(Supplement 2) Paper 77. 1 p. (2015), 3rd Theranostics World Congress on Gallium-68 and PRRT. 2015. 03. 12-14. Baltimore, Amerikai Egyesült Államok

Az értekezésben nem tárgyalt közlemények

1. Giani A. M. , **Vágner A.** , Negri R. , Baranyai Zs. , Giovenzana G. B.: **cis-IPDTA: an original polyaminopolycarboxylic chelating agent from isophoronediamine: Synthesis and thermodynamic characterization of metal complexes**
Polyhedron, 10, 115-119. 2016
IF: 2,108 (2015)
2. Baranyai Z , Reich D , **Vágner A** , Weineisen M , Tóth I , Wester HJ , Notni J.: **A shortcut to high-affinity Ga-68 and Cu-64 radiopharmaceuticals: one-pot click chemistry trimerisation on the TRAP platform.**
Dalton Transactions, 44:(24), 11137-11146, 2015
IF: 4,177
3. Tei L., Baranyai Zs., Gaino L., Forgacs A., **Vágner A.**, Botta M.: **Thermodynamic stability, kinetic inertness and relaxometric properties of monoamide derivatives of lanthanide(III) DOTA complexes**
Dalton Transactions, 44:(12) 5467-5478, 2015
IF: 4,177
4. Negri R, Baranyai Z, Tei L, Giovenzana GB, Platas-Iglesias C, Bényei AC, Bodnár J, **Vágner A**, Botta M.: **Lower density leading to higher stability: structural and solution studies of Ln(III)-OBETA complexes.**
Inorganic Chemistry, 53:(23) pp. 12499-12511, 2014
IF: 4,762

Az értekezésben nem tárgyalt előadások

1. **Vágner A.**, Horváth D., Notni J., Brucher E., Tóth I., Baranyai Zs., *Két új triazaciklononán származék rézkomplexeinek egyensúlyi és kinetikai sajátosságai*, XX. Nemzetközi Vegyészkonferencia, 2014. 11. 6-9., Kolozsvár, Románia

2. Notni J , Baranyai Z , Reich D , **Vágner A.**, Weineisen M , Toth I , Wester HJ, *Shortcut to high-affinity Ga-68 and Cu-64 radiopharmaceuticals: one-pot click chemistry trimerization on the TRAP platform*, Journal of Nuclear Medicine 56:(Supplement2) Paper 57. 2 p. (2015), 3rd Theranostics World Congress on Gallium-68 and PRRT. 2015. 03. 12-14., Baltimore, Amerikai Egyesült Államok
3. **Vágner A.**, Notni J., Wester H.-J., Bényei A., Tóth I., Kálmán F., Baranyai Zs., *Foszfinát oldalláncot tartalmazó triaza és tetraza makrociklusos ligandumok egyensúlyi sajátosságainak és Cu(II) komplexeik kinetikai valamint szerkezeti tulajdonságainak vizsgálata*, I. Debreceni Röntgendiffrakciós Kerekasztal, 2016. 01. 20., Debrecen, Magyarország
4. **Vágner A.**, Forgács A., Brücher E., Tóth I., Wester H-J., Notni J., Baranyai Zs. *A Fe(III)- és Ga(III)-triazá-trifoszfinát komplexek szokatlan hasonlósága: Mit jelenthet ez a PET Ga-68 jelzés során?* MTA Fizikai-Kémiai Bizottság Kihelyezett ülése, 2016. 11. 25., Debrecen, Magyarország

Az értekezésben nem tárgyalt poszterek

1. Baranyai Z , Toth I , Szabo G , **Vágner A.**, Brucher E, *Kinetics and mechanisms of Ga(DOTA) formation in ethanol-water mixture*, Journal of Nuclear Medicine 56:(Supplement 2) Paper 4. 1 p. (2015) 3rd Theranostics World Congress on Gallium-68 and PRRT., 2015. 03. 12-14., Baltimore, Amerikai Egyesült Államok
2. **Vágner A.**, Notni J., Wurzer A., Tóth I. Baranyai Zs., *Equilibrium and kinetic properties of Cu(II)-complexes formed with cyclen-tetraphosphinate ligands*, Medicinal flavor of metal complexes: diagnostic and therapeutic applications, 2015. 12. 07-09., Orleans, Franciaország,
3. **Vágner A.**, Forgács A., Brücher E., Tóth I., Wester H-J., Notni J., Baranyai Zs., *Formation and dissociation kinetics of Fe^{III}- and Ga^{III}-complexes formed with the TRAP derivative ligand*, 13th European Biological Inorganic Chemistry Conference, 2016. 08. 28 - 09. 01., Budapest, Magyarország
4. Baranyai Zs., Brücher, E., Szabó G., **Vágner A.**, Maiocchi A., Toth I., *Formation kinetics of M(III)DOTA complexes in aqueous solution and*

water-ethanol mixtures., The 4rd Theranostics World Congress, 2016. 11. 07-09. Melbourne, Australia,

5. Tóth I., **Vágner A.**, Forgács A., Brücher E., Wester H-J., Notni J., Baranyai Zs., *Extraordinary Similarities of Formation and Dissociation Kinetics of FeIII- and GaIII- TRAP-Pr Complexes*, The 4rd Theranostics World Congress, 2016. 11. 07-09. Melbourne, Australia,

Köszönetnyilvánítás

A kutatás egy része a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 számú projekt keretében, az Európai Unió támogatásával valósult meg.



Nyilvántartási szám: DEENK/183/2017.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Vágner Adrienn
Neptun kód: CPXF6Q
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10047998

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

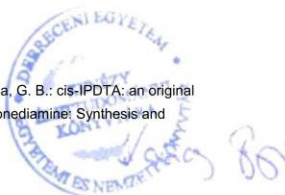
Idégen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

1. **Vágner, A.**, D'Alessandria, C., Gambino, G., Schwaiger, M., Aime, S., Maiocchi, A., Tóth, I., Baranyai, Z., Tei, L.: A rigidified AAZTA-like ligand as efficient chelator for ⁶⁸Ga radiopharmaceuticals.
ChemistrySelect. 1 (2), 163-171, 2016. ISSN: 2365-6549.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/slct.201500051>
2. **Vágner, A.**, Gianolio, E., Aime, S., Maiocchi, A., Tóth, I., Baranyai, Z., Tei, L.: High kinetic inertness of a bis-hydrated Gd-complex with a constrained AAZTA-like ligand.
Chem. Commun. 52 (75), 11235-11238, 2016. ISSN: 1359-7345.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/C6CC04753J>
IF: 6.567 (2015)

További közlemények

Idégen nyelvű közlemények külföldi folyóiratban (4)

3. Giani, A. M., **Vágner, A.**, Negri, R., Baranyai, Z., Giovenzana, G. B.: cis-IPDTA: an original polyaminopolycarboxylic chelating agent from isophoronediamine: Synthesis and thermodynamic characterization of metal complexes.
Polyhedron. 109, 115-119, 2016. ISSN: 0277-5387.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2016.02.010>
IF: 2.108 (2015)





4. Baranyai, Z., Reich, D., **Vágner, A.**, Weineisen, M., Tóth, I., Wester, H. J., Notni, J.: A shortcut to high-affinity Ga-68 and Cu-64 radiopharmaceuticals: one-pot click chemistry trimerisation on the TRAP platform.
Dalton Trans. 44 (24), 11137-11146, 2015. ISSN: 1477-9226.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/C5DT00576K>
IF: 4.177
5. Tei, L., Baranyai, Z., Gaino, L., Forgács, A., **Vágner, A.**, Botta, M.: Thermodynamic stability, kinetic inertness and relaxometric properties of monoamide derivatives of lanthanide(III) DOTA complexes.
Dalton Trans. 44 (12), 5467-5478, 2015. ISSN: 1477-9226.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/C4DT03939D>
IF: 4.177
6. Negri, R., Baranyai, Z., Tei, L., Giovenzana, G. B., Platas-Iglesias, C., Bényei, A., Bodnár, J., **Vágner, A.**, Botta, M.: Lower denticity leading to higher stability: structural and solution studies of Ln(III)-OBETA complexes.
Inorg. Chem. 53 (23), 12499-12511, 2014. ISSN: 0020-1669.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/ic5020225>
IF: 4.762

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 21,791

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre): 6,567

A DEENK a Jelölt által az iDEA Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2017.06.13.

