

## Doktori (PhD) értekezés tézisei

### **Triaza és tetraaza ligandumok Bi(III)-komplexeinek fizikai-kémiai sajátosságai radiofarmakonok fejlesztése szempontjából**

Horváth Dávid

Témavezetők: Dr. Baranyai Zsolt

Dr. Tircsó Gyula



DEBRECENI EGYETEM

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2023

## **Doktori (PhD) értekezés tézisei**

### **Triaza és tetraaza ligandumok Bi(III)-komplexeinek fizikai-kémiai sajátosságai radiofarmakonok fejlesztése szempontjából**

Horváth Dávid

Témavezetők: Dr. Baranyai Zsolt  
Dr. Tircsó Gyula



Bracco Imaging S.p.a.

Via Caduti di Marcinelle, 13,

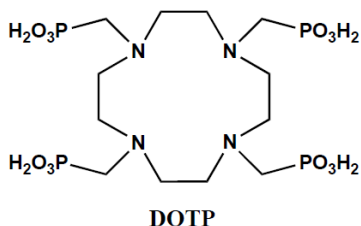
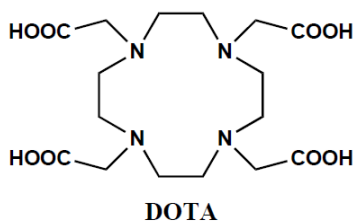
20134 Milano, Olaszország

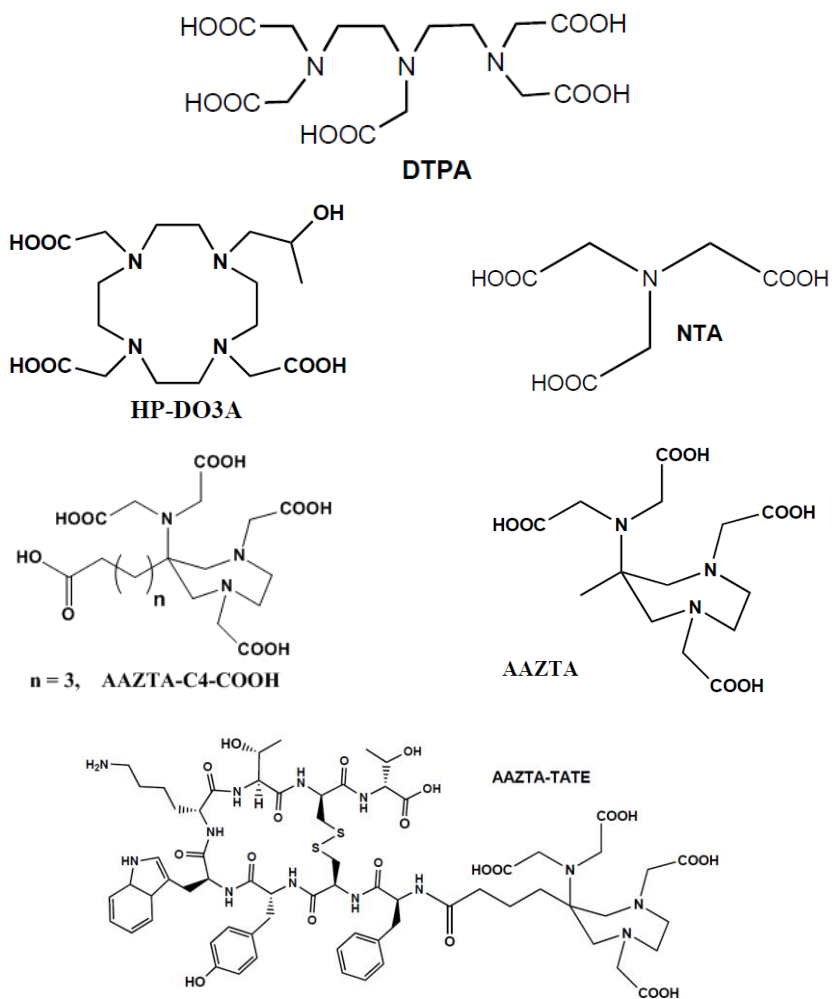
## 1. Bevezetés és célkitűzések:

Korunk modern orvostudománya elképzelhetetlen radioaktív izotópokat alkalmazó diagnosztikai és terápiás eljárások nélkül. A Radiodiagnosztikai képalkotó eljárások közül a **Pozitron Emissziós Tomográfia (PET)** rendelkezik a legnagyobb érzékenységgel. A vizsgálat során egy pozitron sugárzó izotóppal ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  stb.) jelzet molekulát juttatnak a szervezetbe. A pozitron, az emisszió után egy elektronnal való „találkozását” követően annihilálódik és két egymással  $180^\circ$ -os szöget bezáró gamma ( $E=511\text{ keV}$ ) foton keletkezik, amelyeket a  $180^\circ$  elhelyezett detektorok egyidejűleg érzékelnek. Szintén radiodiagnosztika részét képezi Egy Foton Emissziós Komputer Tomográfia (SPECT), amelyben olyan izotópokat alkalmaznak, amelyek 70 keV-nál nagyobb energiájú  $\gamma$ -fotonokat emittálnak (pl.  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$  vagy  $^{123/131}\text{I}$ ). A diagnosztikai célú felhasználása mellett számos  $\alpha$  és  $\beta^-$  emittáló izotópot (pl.  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{223/224}\text{Ra}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{226/227}\text{Th}$ ) javasolnak, illetve alkalmaznak radioterápiás kezelésekben. A bizmutnak két  $\alpha$ -sugárzó izotópját, a  $^{212}\text{Bi}$  és a  $^{213}\text{Bi}$ -izotópokat, **Targetált Alfa Terápiás (TAT)** kezelésekben történő felhasználásra javasolták. Napjainkban egyre nagyobb érdeklődés övezi  $^{212/213}\text{Bi}$  izotópok TAT kezelésekben történő alkalmazását, mivel  $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$  és  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  generátorokból könnyen hozzáférhetőek.  $^{212/213}\text{Bi}$  izotópok *in vivo* alkalmazása fiziológiás körülmények között csak termodinamikailag stabil és kinetikailag inert komplexek formájában lehetséges. Ezeknek a feltételeknek az eddigi vizsgálatok alapján a makrociklusos DOTA, és a nyíltláncú DTPA ligandumok és származékjaival képzett Bi(III)-komplexek felelnek meg. Munkánk a fent említett területhez

kapcsolódik, amellyel kapcsolatosan az alábbi általánosan megfogalmazható célokat tűztük ki:

- A  $[\text{Bi}(\text{DOTA})]^-$  és a  $[\text{Bi}(\text{DOTP})]^{5-}$ -komplexek egyensúlyi, képződés és disszociációs kinetikai sajátosságainak felderítése.
- A  $[\text{Bi}(\text{DOTP})]^{5-}$ -komplex oldatfázisú szerkezetének tanulmányozása.
- A  $\text{H}_4\text{DOTA}$  ligandum  $^{213}\text{Bi}(\text{III})$ -izotóppal való jelzési folyamatának optimalizálása.
- A  $[\text{Bi}(\text{AAZTA})]^-$ , a  $[\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-COO}^-)]^{2-}$  és a  $[\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-TATE})]^-$ , mint a  $[\text{Bi}(\text{DOTA})]^-$  és  $[\text{Bi}(\text{DOTP})]^{5-}$ -komplexek lehetséges alternatívái termodinamikai és kinetikai tulajdonságainak feltárása.
- A  $[\text{Bi}(\text{AAZTA})]^-$ , a  $[\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-COO}^-)]^{2-}$ -komplexek oldat és szilárd fázisú szerkezetének vizsgálata.
- A  $\text{AAZTA-C4-TATE}$  ligandum  $^{205/206}\text{Bi}$  izotóppal való jelzésének optimalizálása és a  $^{205/206}\text{Bi}][\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-TATE})]^-$  stabilitásának vizsgálata fiziológiához közeli körülmények mellett.
- A  $^{205/206}\text{Bi}][\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-TATE})]^-$  *ex vivo* biológiai eloszlásának vizsgálata állatmodellekben.





**1. ábra:** A tézisben szereplő ligandumok szerkezetei

## 2. Anyagok és módszerek:

A Bi(III)-komplexek előállításához használt ligandumok közül  $H_4$ DOTA,  $H_5$ DTPA és  $H_3$ NTA ligandumok kereskedelmi forgalomból vásároltuk (*Sigma*),

míg a  $\text{H}_8\text{DOTP}$ , a  $\text{H}_4\text{AAZTA}$ , a  $\text{H}_5\text{AAZTA-C4}$ , a  $\text{H}_4\text{AAZTA-C4-TATE}$  és a  $\text{H}_3\text{HP-DO3A}$  ligandumokat a *Bracco Imaging Spa.* bocsátotta rendelkezésünkre. A  $\text{Bi}(\text{ClO}_4)_3$  törzsoldatot  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  6 M perklórsavban való oldásával állítottuk elő. Az oldat koncentrációját komplexometriásan határoztuk meg  $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$  segítségével xilenolnarancs indikátor jelenlétében ( $\text{pH}=1$ ). A  $\text{Bi}(\text{ClO}_4)_3$  törzsoldat  $\text{H}^+$  koncentrációját pH-potenciometriásan határoztuk meg kétszeres  $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$  felesleg jelenlétében. A  $\text{Bi(III)}$ -komplexekeket ekvimoláris mennyiségű  $\text{Bi}(\text{ClO}_4)_3$  és ligandum oldatok keverésével állítottuk elő, amelyet követően az oldatok pH-ját tömény  $\text{NaOH}$ -dal 5-7 közötti értékre állítottuk.

A ligandumok és a bizmut(III)komplexeke protonálódási állandóit **pH-potenciometriás módszerrel** határoztuk meg. A titrálások során *Metrohm 888 Titrando* automata titrátort és *Metrohm-6.0234.110* kombinált üvegelektrodót használtunk. A titrálásokat  $6\text{ cm}^3$  oldattérfogatban, állandó kevertetés és termosztálás ( $25,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$ ), valamint 0,15 M  $\text{NaClO}_4$  ionerősség mellett 0,2 M  $\text{NaOH}$  oldattal végeztük, melynek koncentrációját ismert mennyiségű 0,0500 M KH-ftalát oldat titrálásával határoztuk meg. A karbonátosodás elkerülése érdekében titrálások alatt  $\text{N}_2$ -gázt buborékolattunk át a rendszeren. A pH-mérő kétpontos kalibrációjára 0,0500 M KH-ftalát puffer ( $\text{pH} = 4,005$ ), valamint 0,0100 M bóráx puffer  $\text{N}_2$ -atmoszféra alatt tárolt ( $\text{pH} = 9,180$ ) oldatát használtuk. A mért pH értékből a  $\text{H}^+$ -ionok koncentrációját az *Irving* és munkatársai által kidolgozott módszerrel állapítottuk meg. A stabilitási és a protonálódási állandókat a titrálások  $V_{\text{lóg-pH}}$  adatpárjaiból a PSEQUAD program segítségével számítottuk.

Az **UV-látható spektrofotometriás vizsgálatokat** *PerkinElmer Lambda 365* UV-Vis spektrofotométerrel végeztük, 1.0 cm-es küvettában, 0 és 25°C-on, 240-310 nm tartományban.

A **kapilláris zóna elektroforézis (CZE)** vizsgálatokhoz *Hewlett-Packard HP<sup>3D</sup>* készüléket használtunk. Az elválasztások során 64 cm x 50  $\mu$ m ( $\varnothing$ ) bare fused-silica 56 cm kapillárist (*Agilent*) alkalmaztunk. A kapilláris első használatakor 1 M NaOH (15 perc), 0,1 M NaOH (30 perc) és puffer (30 perc) oldatokkal mostuk. A vizsgálatok során a mintaoldatokat a kapilláris anódos végén hidrodinamikusan injektáltuk (50 mbar, 6 s). A CZE vizsgálatokat 150 mM dinátrium-hidrogén-foszfát puffer (pH=7,4) és 20 kV-os feszültség alkalmazásával végeztük 10°C-on. Az elválasztás után a kapillárist 0,1 M NaOH (3 perc) és puffert (3 perc) oldatokkal mostuk az összes lehetséges adszorbeált anyag kapillárisból történő eltávolítása érdekében. Minden mérésnél 5 mM DMSO-t alkalmaztunk belső standardként az elválasztott komponensek migrációs idejének korrigálására. A detektálást DAD módszerrel végeztük 200 nm-en. Az elektroferogramokat a ChemStation B.04.02 (*Agilent*) számítógépes programmal rögzítettük és dolgoztuk fel.

Az AAZTA-C4-TATE és DOTA-TATE ligandumok <sup>205/206</sup>Bi(III)-izotóppal való jelzésének hatásfokát és annak pH, hőmérséklet és ligandum koncentráció függését **radio vékonyréteg kromatográfiával** vizsgáltuk. A [<sup>205/206</sup>Bi(AAZTA-C4-TATE)]<sup>-</sup> stabilitását PBS pufferben, 0,01 M DTPA oldatban szobahőmérsékleten és humán plazmában 37°C-on Dr. Vágner Adrienn és Dr. Nagy Gábor a Scanomed Kft. ill. Dr. Szikra Dezső a Debreceni Egyetem, Nukleáris Medicina Nem Önálló Tanszékének kutatói vizsgálták együttműködés keretében.

A  $[^{205/206}\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-TATE})]^-$  és  $[^{205/206}\text{Bi}(\text{DOTA-TATE})]^-$  **szomatosztatin receptor specificitását** AR42J sejten vizsgálták *in vitro* kísérletekben. A  $[^{213}\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-TATE})]$  neuroendokrin daganatok TAT kezelésében való hatékonyságát AR42J daganatot hordozó egerek ( $n=9$ ) esetében 15, 60 és 90 perc elteltével kapott relatív halmozott dózis (%ID/g) *ex vivo* meghatározásával vizsgálták. A disszociált  $^{205/206}\text{Bi}$ -izotóp akkumulációját szabad  $^{205/206}\text{Bi}$  kontrol egér modellekbe ( $n=3$ ) történő injektálását követően *ex vivo* biológiai eloszlási vizsgálatokkal határozták meg. A radioaktivitást kalibrált gammaszámlálóval (Perkin-Elmer Packard Cobra, Waltham, MA, USA) mérték. Az *in vitro* és *ex vivo* vizsgálatokat Debreceni Egyetem, Nukleáris Medicina Nem Önálló Tanszékén Dr. Trencsényi György végezte.

Az  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -, és  $^{31}\text{P}$ -NMR vizsgálatokat Bruker Avance III (9.4 T) spektrométerrel végeztük, mely 5 mm-es BB inverz z gradiens fejjel és Bruker hűtő egységgel (BCU) volt felszerelve. A spektrumokat a Bruker Topspin® szoftvercsomag segítségével értékeltük ki.

A  $[\text{Bi}(\text{HAAZTA})(\text{H}_2\text{O})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$  és  $([\text{Bi}(\text{HAAZTA})])$ -komplexek **egy kristály röntgendiffrakciós** szerkezetvizsgálatait a trieszti Elettra Synchrotron kutatóparkban Dr. Nicola Dimitri végezte.

### 3. Új tudományos eredmények

Meghatároztuk a  $[\text{Bi}(\text{DOTA})]^-$  ( $\log K_{\text{BiL}} = 30.86(7)$ ) valamint a  $[\text{Bi}(\text{DOTP})]^{5-}$  ( $\log K_{\text{BiL}} = 38.67(2)$ ) stabilitási állandóját NTA ligandumot alkalmazva kompetíciós partnerként. A  $[\text{Bi}(\text{DOTP})]^{5-}$ -komplex stabilitási állandója 8 nagyságrenddel nagyobb, mint a  $[\text{Bi}(\text{DOTA})]^-$ -kompleksszé, ami a DOTP ligandum lényegesen nagyobb bázicitásával értelmezhető. A DOTA és DOTP ligandumok háromértékű fémionokkal (pl: In(III), Fe(III)) alkotott komplexeinek stabilitását összehasonlítva a  $[\text{Bi}(\text{DOTP})]^{5-}$ - és  $[\text{Bi}(\text{DOTA})]^-$ -komplexeikkel megállapítható, hogy a Bi(III)-komplexeik stabilitása lényegesen nagyobb, amely a „soft” Bi(III)-ion és a gyűrű N-atomjai között fellépő erősebb kölcsönhatással értelmezhető.

**3.2 Tanulmányoztuk a  $[\text{Bi}(\text{DOTA})]^-$  és  $[\text{Bi}(\text{DOTP})]^{5-}$ -komplexeik képződési sebességét citrát, mint a Bi(III)-ion hidrolízisét gátló segédligandum jelen és távollétében. A  $[\text{Bi}(\text{DOTP})]^{5-}$  képződése gyors folyamat,** ami konvencionális spektrofotometriával csak kis hőmérsékleten (0 °C környékén) követhető a pH=3 – 6 tartományban. A  $[\text{Bi}(\text{DOTP})]^{5-}$  képződési sebessége több nagyságrenddel nagyobb, mint azt a  $[\text{Bi}(\text{DOTA})]^-$  esetében tapasztaltuk azonos körülmények között. A  $[\text{Bi}(\text{DOTA})]^-$  és  $[\text{Bi}(\text{DOTP})]^{5-}$  esetében egy kétszeresen protonált köztitermék képződik  $*[\text{Bi}(\text{H}_2\text{L})]$ , melyben a Bi(III)-ion a koordinációs üreget kívül az oldalláncokhoz koordinálódik, míg a makrociklus két szemközti gyűrű N-atomja protonálva van. A  $[\text{Bi}(\text{DOTP})]^{5-}$ -komplex lényegesen nagyobb képződési sebessége  $*[\text{Bi}(\text{H}_2\text{DOTP})]^{3-}$  köztitermékek nagyobb stabilitásával értelmezhető ( $\log K_{\text{Bi}(\text{H}_2\text{DOTA})} = 11.6(3)$ ,  $\log K_{\text{Bi}(\text{H}_2\text{DOTP})} = 21.8(1)$ ). Citráton jelenlétében a  $[\text{Bi}(\text{DOTP})]^{5-}$  képződési sebessége csökken a citrátion koncentrációjának növekedésével, ami a  $[\text{Bi}(\text{Cit})]^-$  és a  $[\text{Bi}(\text{Cit})_2]^{3-}$

komplexek képződésével értelmezhető, amelyek csökkentik a kinetikailag aktív  $^*\text{[Bi(H}_2\text{L)]}$  részecske koncentrációját. A  $[\text{Bi(DOTA)}]^-$  képződését a citrátion jelenléte közel tízszeresére gyorsította, ami a  $^*\text{[Bi(H}_2\text{DOTA)(Cit)]}^{2-}$  köztitermék képződésével és citrát katalitikus szerepével értelmezhető.

**3.3 A  $[\text{Bi(DOTA)}]^-$  és  $\text{a [Bi(DOTP)]}^{5-}$ -komplexek disszociációjának kinetikai vizsgálatai alapján megállapítottuk, hogy mindkét Bi(III)-komplex rendkívül inert mind savas, mind lúgos közegben. A  $[\text{Bi(DOTA)}]^-$  és a  $[\text{Bi(DOTP)]}^{5-}$ -komplexek disszociációjára jellemző felezési idők rendre  $t_{1/2} = 3.1 \times 10^3$  és  $4.8 \times 10^4$  óra (pH = 3,0) és  $t_{1/2} = 2.5 \times 10^5$  óra (pH = 11,0) 25°C és 0,15 M  $\text{NaClO}_4$  oldatban. A  $[\text{Bi(DOTP)]}^{5-}$  disszociációját lúgos közegben (pH = 11) hetek elteltével sem sikerült kimutatni.**

**3.4. Prof. Johannes Notni-val (Müncheni Műszaki Egyetem) együttműködve elvégeztük a  $\text{H}_4\text{DOTA}$  ligandum  $^{213}\text{Bi(III)}$ -izotóppal való jelzését citrát, acetát és MES puffer jelenlétében. MES puffer jelenlétében a citrátion koncentrációjának növekedése 0.1-10  $\mu\text{M}$  tartományban pH = 5,0 100  $\mu\text{M}$  DOTA koncentráció mellett a jelzési hatások 3-4%-os javulását eredményezte.**

**3.5 Változtatott hőmérsékletű 1D és 2D multinukleáris NMR spektroszkópiás mérések alapján a  $[\text{Bi(DOTP)]}^{5-}$ -komplex torzult négyzetes antiprizmás szerkezettel jellemezhető oldatfázisban. A  $[\text{Bi(DOTP)]}^{5-}$ -komplex makrociklusos gyűrű inverzióját  $\Delta H^\ddagger = 64 \pm 1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,  $\Delta S^\ddagger = -14 \pm 2 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\text{K}^{-1}$  és  $\Delta G^\ddagger_{298} = 68 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  aktiválási paraméterek jellemzik, amelyek lényegesen nagyobbak, mint a  $[\text{Bi(DOTA)}]^-$ -komplex esetében, a Bi(III)-ion és a gyűrű nitrogénatomok közötti erősebb kölcsönhatás eredményeként.**

**3.6** Meghatároztuk a  $[\text{Bi}(\text{AAZTA})]^-$ , a  $[\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-COO}^-)]^{2-}$ , valamint a  $[\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-TATE})]^-$ -komplexek stabilitási és látszólagos stabilitási állandóit kompetíciós módszerrel NTA ligandum segítségével. ( $\log K_{[\text{Bi}(\text{AAZTA})]^-} = 26.45(6)$ ;  $\log K_{[\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-COO}^-)]^{2-}} = 28.75(8)$ ;  $\log K_{[\text{Bi}(\text{AAZTA})]^-}^{\text{cond}} = 23.5$ ;  $\log K_{[\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-COO}^-)]^{2-}}^{\text{cond}} = 25.6$ ;  $\log K_{[\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-TATE})]^-}^{\text{cond}} = 24.3(2)$ , pH=7,4, 25°C, 0,15 M NaClO<sub>4</sub>).

**3.7** A  $[\text{Bi}(\text{AAZTA})]^-$ , a  $[\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-COO}^-)]^{2-}$ , a  $[\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-TATE})]^-$ , valamint a  $[\text{Bi}(\text{DTPA})]^{2-}$ -komplexek ligandumcsere reakciói a komplexek báziskatalizált disszociációjával játszódhatnak le. A  $[\text{Bi}(\text{AAZTA})]^-$ , a  $[\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-COO}^-)]^{2-}$ , a  $[\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-TATE})]^-$  és a  $[\text{Bi}(\text{DTPA})]^{2-}$ -komplexek disszociációjára jellemző felezési idők rendre 4,8; 50,4; 43,4 és 12,6 napnak adódtak (pH=9,0, 25°C, 0,15 M NaClO<sub>4</sub>).

**3.8** A  $[\text{Bi}(\text{AAZTA})]^-$  és a  $[\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-COO}^-)]^{2-}$ -komplexek <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR spektrumában egy-egy jelcsoport található, amelyek intenzitása, félértékszélessége és multiplicitása változatlan 273 – 333 K hőmérséklet tartományban. Mindkét Bi(III)-komplex C<sub>s</sub> szimmetriával jellemezhető oldatfázisban. A  $[\text{Bi}(\text{AAZTA})]^-$  esetében az exociklusos metilencsoport protonjainak a <sup>1</sup>H-NMR jele szingulet, míg a  $[\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-COO}^-)]^{2-}$  esetében AB dublet, ami a  $[\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-COO}^-)]^{2-}$  merevebb szerkezetére utal.

**3.9** A  $[\text{Bi}(\text{HAAZTA})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  és a  $\{[\text{C}(\text{NH}_2)_3][\text{Bi}(\text{AAZTA})]\} \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$  egykristályok röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálata alapján a Bi(III)-ion koordinációs környezete torzult dodekaéderes szerkezettel jellemezhető, amelyben az axiális pozíciót egy vízmolekula ( $[\text{Bi}(\text{HAAZTA})]$ ) vagy egy

**szomszédos Bi(III)-komplex hídhelyzetű karboxilát O<sup>-</sup> donoratomja ([Bi(AAZTA)]<sup>-</sup>) foglalja el.**

**3.10** A Scanomed kft és a Debreceni Egyetem, Nukleáris Medicina tanszékének munkatársaival együttműködve sikeresen jeleztük az AAZTA-C4-TATE és a DOTA-TATE ligandumokat <sup>205/206</sup>Bi izotóppal. **Az AAZTA-C4-TATE optimális jelzési körülménye (RCY>95%): pH=3, 25°C és 95°C, 1 μM ligandum koncentráció és 5 perces reakció idő.** Ezzel szemben a DOTA-TATE esetében hasonló jelzési hatások pH=6, 95°C, 30 μM ligandum koncentráció és 15 perces reakcióidő alkalmazásával sikerült elérni. Ennek megfelelően enyhe körülmények mellett az AAZTA-C4-TATE lényegesen jobb hatásokkal jelezhető <sup>205/206</sup>Bi-izotóppal, mint a DOTA-TATE. A [ <sup>205/206</sup>Bi(AAZTAC4-TATE) ]<sup>-</sup> disszociációját pH=7,4-es PBS pufferben, szobahőmérsékleten, 0,01M DTPA oldatában, valamint 37°C-on humán szérumban 21 óra elteltével sem tudtuk kimutatni.

**3.11** A Scanomed Kft és a Debreceni Egyetem, Nukleáris Medicina Nem Önálló Tanszékének munkatársaival együttműködve tanulmányoztuk a [ <sup>205/206</sup>Bi ][ Bi(AAZTAC4-TATE) ]<sup>-</sup> *in vitro* és *ex vivo* sajátosságait AR42J sejteken, egészséges és AR42J daganatot hordozó állatmodellekben. **Az AR42J daganatot hordozó egerek esetében a [ <sup>205/206</sup>Bi ][ Bi(AAZTA-C4-TATE) ]<sup>-</sup> relatív tumorfelvétele közel másfélszerese a [ <sup>213</sup>Bi ][ Bi(DOTA-TATE) ]<sup>-</sup> komplex esetében tapasztalt akkumulációnak, ami a [ <sup>205/206</sup>Bi ][ Bi(AAZTA-C4-TATE) ]<sup>-</sup> nagyobb szomatosztatin receptor affinitására utal.** A vesében és a vérben mért lényegesen kisebb %ID/g értékek alapján [ <sup>205/206</sup>Bi ][ Bi(AAZTA-C4-TATE) ]<sup>-</sup> számottevően gyorsabban ürül ki, mint a [ <sup>213</sup>Bi ][ Bi(DOTA-TATE) ]<sup>-</sup>. A [ <sup>213</sup>Bi ][ Bi(AAZTA-C4-TATE) ]<sup>-</sup> nagyobb szomatosztatin receptor affinitása alapján lényegesen nagyobb tumordózis

feltételezhető, mint a  $[^{213}\text{Bi}][\text{Bi}(\text{DOTA-TATE})]^-$  esetében. Az *in vitro* és *ex vivo* vizsgálatok alapján a  $[^{213}\text{Bi}][\text{Bi}(\text{AAZTA-C4-TATE})]^-$  lényegesen nagyobb hatékonysággal alkalmazható neuroendokrin tumorok célzott alfa terápiás kezelésében, mint a  $[^{213}\text{Bi}][\text{Bi}(\text{DOTA-TATE})]^-$ .

#### 4. Az eredmények hasznosításának lehetőségei:

PhD értekezésben bemutatott eredményeink a Bi(III)-ion nyíltláncú, szemi-makrociklusos és makrociklusos aminopolikarboxilát komplexek az egyensúlyi, kinetikai és szerkezeti sajátosságai vizsgálataival kapcsolatosak, így főként alapkutatás jellegűek. Vizsgálataink során azt igyekszünk megállapítani, hogy a ligandumok donatoratomjaink és szerkezetének változtatásai hogyan befolyásolják a Bi(III)-komplexek tulajdonságait, vagyis hogyan lehet stabilisabb, inertebb és gyorsan képződő  $^{212/213}\text{Bi(III)}$ -komplexekeket előállítani. Az így kapott eredmények alapján külföldi partnereinkkel újabb szerkezetek tervezésén jelenleg is dolgozunk, figyelembe véve a szabadalmaztathatóságot, és az esetleges TAT alkalmazás lehetőségét is.

Az AAZTA ligandum és származékai alkalmazására a nukleáris medicinában nyílik lehetőség, mivel az ilyen típusú ligandumok a  $\text{Bi}^{3+}$ -ion mellett a  $\text{Ga}^{3+}$ ,  $\text{Sc}^{3+}$  és  $\text{Cu}^{2+}$  ionoknak is jó komplexképzői. Az AAZTA biológiailag aktív fehérjéhez történt kapcsolásával nyert ligandum  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  és  $^{44}\text{Sc}^{3+}$  izotópokkal jelzett komplexeinek preklinikai vizsgálatai a Scanomed - Bracco Imaging S.p.a. közötti kutatási szerződés keretében folyamatban vannak. Ezzel párhuzamosan a Debreceni Egyetem, Nukleáris Medicina Tanszék - Bracco Imaging S.p.a. együttműködésén keresztül olyan AAZTA-biokonjugátumok előállításán dolgozunk, amelyek  $^{68}\text{Ga(III)}$ -,  $^{44}\text{Sc(III)}$ - és  $^{212/213}\text{Bi(III)}$ -komplexei alkalmasak lesznek  $^{212/213}\text{Bi}$  alapú TAT kezelésekre és annak hatékonyságának vizsgálatára (teragnosztika).



Nyilvántartási szám: DEENK/127/2023.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Horváth Dávid  
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10066304

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

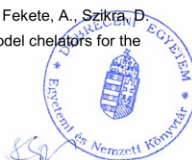
#### Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

1. **Horváth, D.**, Vágner, A., Szikra, D. P., Trencsényi, G., Demitri, N., Guidolin, N., Maiocchi, A., Ghiani, S., Travagin, F., Giovenzana, G. B., Baranyai, Z.: Boosting Bismuth(III) Complexation for Targeted [alfa]-Therapy (TAT) Applications with the Mesocyclic Chelating Agent AAZTA.  
*Angew. Chem.-Int. Edit.* 61 (43), 1-9, 2022. ISSN: 1433-7851.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.202207120>  
IF: 16.823 (2021)
2. **Horváth, D.**, Travagin, F., Guidolin, N., Buonsanti, F., Tircsó, G., Tóth, I., Bruchertseifer, F., Morgenstern, A., Notni, J., Giovenzana, G. B., Baranyai, Z.: Towards 213 Bi alpha-therapeutics and beyond: unravelling the foundations of efficient Bi III complexation by DOTP.  
*Inorg. Chem. Front.* 8 (16), 3893-3904, 2021. ISSN: 2052-1553.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D1QI00559F>  
IF: 7.779

### További közlemények

#### Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (5)

3. Lucio-Martínez, F., Esteban-Gómez, D., Laura, V., **Horváth, D.**, Szűcs, D., Fekete, A., Szikra, D. P., Tircsó, G., Platas-Iglesias, C.: Rigid H4OCTAPA derivatives as model chelators for the development of Bi(III)-based radiopharmaceuticals.  
*Chem. Commun.* 23, 1-5, 2023. ISSN: 1359-7345.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D2CC06876A>  
IF: 6.065 (2021)





4. Martinelli, J., Boccalon, M., **Horváth, D.**, Esteban-Gómez, D., Platas-Iglesias, C., Baranyai, Z., Tei, L.: The critical role of ligand topology: strikingly different properties of Gd(III) complexes with regioisomeric AAZTA derivatives.  
*Inorg. Chem. Front.* 9 (10), 2271-2283, 2022. ISSN: 2052-1553.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D2QI00451H>  
IF: 7.779 (2021)
5. Baranyai, Z., Carniato, F., Nucera, A., **Horváth, D.**, Tei, L., Platas-Iglesias, C., Botta, M.: Defining the conditions for the development of the emerging class of Fe III-based MRI contrast agents.  
*Chem. Sci.* 12 (33), 11138-11145, 2021. ISSN: 2041-6520.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D1SC02200H>  
IF: 9.969
6. Lattuada, L., **Horváth, D.**, Colombo, S. S., Fringuello Mingo, A., Minazzi, P., Bényei, A., Forgács, A., Fedeli, F., Gianolio, E., Aime, S., Giovenzana, G. B., Baranyai, Z.: Enhanced relaxivity of Gd III-complexes with HP-DO3A-like ligands upon the activation of the intramolecular catalysis of the prototropic exchange.  
*Inorg. Chem. Front.* 8 (6), 1500-1510, 2021. ISSN: 2052-1553.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D0QI01333A>  
IF: 7.779
7. Wurzer, A., Vágner, A., **Horváth, D.**, Fellegi, F., Wester, H. J., Kálmán, F. K., Notni, J.: Synthesis of Symmetrical Tetrameric Conjugates of the Radiolanthanide Chelator DOTPI for Application in Endoradiotherapy by Means of Click Chemistry.  
*Front. Chem.* 6, 1-11, 2018. EISSN: 2296-2646.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fchem.2018.00107>  
IF: 3.782

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 59,976

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):  
24,602

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

Debrecen, 2023.04.25.



### **Konferencia előadások:**

1. Horváth Dávid, Dr. Baranyai Zsolt, Dr. Tircsó Gyula és Prof. Dr. Tóth Imre,  $[\text{Bi}(\text{DOTA})]^-$ - és  $[\text{Bi}(\text{DOTP})]^{5-}$ -komplexek kémiai jellemzése, orvosi diagnosztikai és terápiás célú felhasználásukhoz.

XXVII. Nemzetközi Vegyészkonferencia 2021, október, 29, Online

2. Horváth Dávid, Dr. Baranyai Zsolt, Dr. Tircsó Gyula és Prof. Dr. Tóth Imre,  $[\text{Bi}(\text{DOTA})]^-$ - és  $[\text{Bi}(\text{DOTP})]^{5-}$ -komplexek kémiai jellemzése, targetált alfa terápiában való felhasználásukhoz.

II. FKF Szimpózium 2021, június, 16-28, Online, ISBN: 978-615-6018-05-2

3. Horváth Dávid, Dr. Baranyai Zsolt, Dr. Tircsó Gyula és Prof. Dr. Tóth Imre,  $\text{Bi}(\text{III})$ -komplexek kémiai jellemzése, orvosi diagnosztikai és terápiás célú felhasználásukhoz.

54. Komplexkémiai Kollokvium 2021, május, 26-27, Online