

28/07/2021

Complexos de manganès per millorar les imatges de ressonància magnètica



Sovint el nivell de contrast de les imatges de ressonància magnètica (RMI) no és suficient per a un diagnòstic inequívoc, per la qual cosa s'utilitzen els anomenats agents de contrast (ACs). La investigadora del Departament de Química Rosa Ortuño explica com el seu grup de recerca ha descrit la síntesi de complexos de manganès que suposen una contribució a la cerca d'ACs eficaços i segurs per a ús clínic.

La diagnosi per ressonància magnètica d'imatge (RMI) és una eina molt poderosa d'utilització clínica i de gran rellevància en medicina, el que justifica una intensa investigació en aquest camp desenvolupada per equips pluridisciplinaris. Aquesta tècnica és possible gràcies a les propietats magnètiques dels protons presents en les molècules d'aigua, la qual és molt abundant en el cos humà. Tanmateix, moltes vegades el nivell de contrast de les imatges no és suficient per a un diagnòstic inequívoc i, per aquest motiu, s'utilitzen els anomenats agents de contrast (ACs). Es basen en complexos de metalls paramagnètics, com gadolini, manganès, ferro i d'altres. Un cop injectats en el cos humà, el metall pot coordinar amb molècules d'aigua per a completar la seva esfera de coordinació, contribuint a augmentar la sensibilitat i la nitidesa del lloc on hi ha una major concentració aquosa, per exemple, en un tumor. El resultat és com el negatiu d'una fotografia en blanc i negre amb el contrast incrementat.

Els ACs usats clínicament han de complir una sèrie de requisits com són la seva estabilitat cinètica (inèrcia) i termodinàmica, la resistència al bescanvi amb ions endògens presents en el medi biològic, com cations de zinc o coure i anions fosfat i carbonat. D'altra banda, el

número de hidratació (número de molècules d'aigua coordinades amb el metall, 1-3 en els casos més freqüents) juga un paper rellevant, així com la velocitat de bescanvi amb les molècules d'aigua del medi. Com més ràpid, millor eficiència de l'AC.

Els primers ACs es van basar en complexos de gadolini amb lligands macrocíclics, ja que la rigidesa és un factor que contribueix satisfactòriament a les propietats citades, principalment la estabilitat. El més emprat és l'anomenat Dotarem®, que és un producte comercial.

El nostre grup de recerca a la UAB, en col·laboració amb experts de la Universidade da Coruña i el Centre de Biophysique Moléculaire-CNRS d'Orleans, va preparar i investigar en un primer treball [1] una família de complexos de gadolini en que els lligands no són cíclics però contenen anells carbocíclics de quatre baules (ciclobutans), els quals confereixen una gran rigidesa a aquests compostos. Els resultats de l'estudi, mitjançant tota una sèrie de tècniques espectroscòpiques, espectrofotomètriques i potenciomètriques, així com càlculs computacionals, van confirmar que la seva estabilitat i eficiència igualaven i, fins i tot en algun cas, milloraven les propietats d'alguns ACs aprovats per al seu ús amb pacients.

Tanmateix, recentment la FDA (Food and Drug Administration) als Estats Units, primer, i altres països a tot el món, després, han restringit fortament l'ús clínic de complexos de gadolini degut a l'elevada toxicitat i potencial alliberament del metall in vivo. La fibrosi sistèmica nefrogènica és una patologia directament relacionada amb les injeccions de gadolini i s'ha trobat acumulació d'aquest metall en el cervell i els ossos de pacients que han estat exposats freqüentment a RMI amb ACs.

Aquests fets han induït una investigació molt activa per trobar nous ACs, que siguin eficients i suficientment estables, basats en elements més biocompatibles. En el nostre treball més recent [2] es descriu la síntesi de complexos de manganès emprant els mateixos lligands que els descrits en el treball anterior. Encara que van mostrar estabilitat inferior a la dels derivats de gadolini, els resultats pel que fa a l'eficiència han estat molt encoratjadors i suposen una contribució a la cerca d'ACs eficaços i segurs per a ús clínic.

Rosa Ortuño

Departament de Química
Universitat Autònoma de Barcelona
rosa.ortuno@uab.cat

Referències

[1] Oriol Pocar-Tost,^a José A. Olivares,^a Agnès Pallier,^b David Esteban-Gómez,^c Ona Illa,^a Carlos Platas-Iglesias,^c Éva Tóth,^b Rosa M. Ortuño.^a **Gadolinium complexes of highly rigid, open-chain ligands containing a cyclobutane ring in the backbone: Decreasing ligand denticity might enhance kinetic inertness.** *Inorg. Chem.* 2019, 58, 13170-13183. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.9b02044.

[2] Oriol Pocar-Tost,^a Agnès Pallier,^b David Esteban-Gómez,^c Ona Illa,^a Carlos Platas-Iglesias,^c Éva Tóth,^b Rosa M. Ortuño.^a **Stability, relaxometric and computational studies on Mn²⁺ complexes with ligands containing a cyclobutane scaffold.** *Dalton Trans.* 2021, 50, 1076-1085. DOI: 10.1039/d0dt03402a.

^a Departament de Química, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Cerdanyola del Vallès, Barcelona, Spain. E-mail: rosa.ortuno@uab.cat

^b Centre de Biophysique Moléculaire, UPR 4301, CNRS, Université d'Orléans, rue Charles Sadron, 45071 Orléans Cedex 2, France. E-mail: eva.jakabtoth@cnrs.fr

^c Universidade da Coruña, Centro de Investigacións Científicas Avanzadas (CICA) and Departamento de Química, Facultade de Ciencias, 15071 A Coruña, Galicia, Spain. E-mail: carlos.platas.iglesias@udc.es

[View low-bandwidth version](#)