

28/07/2021

Complejos de manganeso para mejorar las imágenes de resonancia magnética



A menudo el nivel de contraste de las imágenes de resonancia magnética de imagen (RMI) no es suficiente para un diagnóstico inequívoco, por lo que se utilizan los llamados agentes de contraste (ACs). La investigadora del Departamento de Química Rosa Ortúño explica cómo su grupo de investigación ha descrito la síntesis de complejos de manganeso que suponen una contribución a la búsqueda de ACs eficaces y seguros para uso clínico.

La diagnosis por resonancia magnética de imagen (RMI) es una herramienta muy poderosa de uso clínico y de gran relevancia en medicina, lo que justifica una intensa investigación en este campo llevada a cabo por equipos multidisciplinares. Esta técnica es posible gracias a las propiedades magnéticas de los protones presentes en las moléculas de agua, la cual es muy abundante en el cuerpo humano. Sin embargo, muchas veces el nivel de contraste de las imágenes no es suficiente para un diagnóstico inequívoco y, por este motivo, se utilizan los llamados agentes de contraste (ACs). Se basan en complejos de metales paramagnéticos, como gadolinio, manganeso, hierro y otros. Una vez inyectados en el cuerpo humano, el metal puede coordinar con moléculas de agua para completar su esfera de coordinación, contribuyendo a aumentar la sensibilidad y la nitidez del lugar donde se encuentra una mayor concentración de agua, por ejemplo, en un tumor. El resultado es como el negativo de una fotografía en blanco y negro con el contraste incrementado.

Los ACs utilizados clínicamente han de cumplir una serie de requisitos como una elevada estabilidad cinética (inerzia) y termodinámica, la resistencia al intercambio con iones endógenos presentes en el medio biológico, como cationes de zinc o cobre y aniones

fosfato y carbonato. Por otra parte, el número de hidratación (número de moléculas de agua coordinadas con el metal, 1-3 en los casos más frecuentes) juega un papel relevante, así como la velocidad de intercambio con las moléculas de agua del medio. Cuanto más rápido, mayor eficiencia del AC.

Los primeros ACs se basaron en complejos de gadolinio con ligandos macrocíclicos, ya que la rigidez es un factor que contribuye satisfactoriamente a las propiedades citadas, principalmente a la estabilidad. El más empleado es el denominado Dotarem®, que es un producto comercial.

Nuestro grupo de investigación en la UAB, en colaboración con expertos de la Universidade da Coruña i el Centre de Biophysique Moléculaire-CNRS de Orleans, preparó e investigó en un primer trabajo [1] una familia de complejos de gadolinio en que los ligandos no son cílicos, pero contienen anillos carbocíclicos de cuatro eslabones (ciclobutanos) los cuales confieren una gran rigidez a estos compuestos. Los resultados del estudio, mediante toda una serie de técnicas que incluyen espectroscopía, espectrofotometría i potenciómetría, así como como cálculos computacionales, confirmaron que su estabilidad y eficiencia igualaban y, en algún caso, superaban las propiedades de algunos ACs aprobados para su uso en pacientes.

Sin embargo, recientemente la FDA (Food and Drug Administration) en los Estados Unidos primero y después otros países a nivel mundial han restringido drásticamente el uso clínico de complejos de gadolinio debido a la elevada toxicidad y potencial liberación del metal *in vivo*. La fibrosis sistémica nefrogénica es una patología directamente relacionada con las inyecciones de gadolinio y se ha encontrado acumulación de este metal en el cerebro y en los huesos de pacientes que han estado expuestos frecuentemente a RMI con ACs.

Estos hechos han inducido una investigación muy activa para hallar nuevos ACs, que sean eficientes y suficientemente estables, basados en elementos más biocompatibles. En nuestro trabajo más reciente [2] se describe la síntesis de complejos de manganeso empleando los mismos ligandos que los descritos en el trabajo anterior. Aunque mostraron una estabilidad inferior a la de los derivados de gadolinio, los resultados referentes a la eficiencia son muy alentadores y suponen una contribución a la búsqueda de ACs eficaces y seguros para uso clínico.

Rosa Ortuño

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

Referencias

[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](#)