

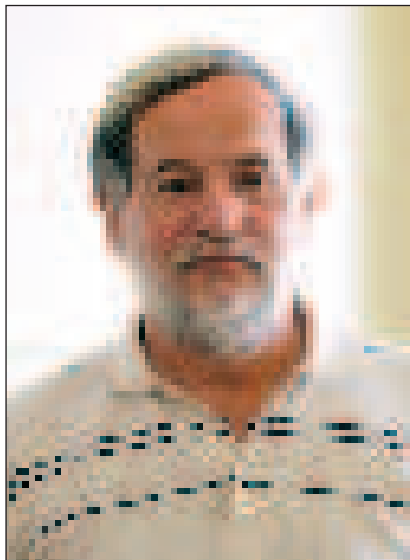
Újracsomagolják az MRI kontrasztanyagát

Beszélgetés Tóth Imre professzorral

A vérszérumban lévő természetes kationok és anionok gyorsíthatják egyes, az MRI-vizsgálatok kontraszt-növelő anyagaként használt nyílt láncú gadolínium-(Gd) alapú komplexek bomlását, s ezzel növelik az erősen toxikus gadolíniumion szervezetben belüli kiszabadulásának esélyét – erre a megállapításra jutott a Debreceni Egyetem Kémia Intézetének Tóth Imre emeritus professzor vezette „Ritka(föld)fém” kutatócsoportja. E tény bizonyítása azért érdemel figyelmet, mert néhány évvel ezelőtt MRI-vizsgálaton átesett páciensek egy kis százalékánál a gadolínium feldúsulásával összefüggésbe hozható új betegséget, az NSF-t (Nephrogenic Systemic Fibrosis) diagnosztizáltak. E betegek szervezetéből sokkal lassabban ürült ki a kontrasztanyag, mint az egészségesekéből. Az is kiderült, hogy akik többször is kaptak egy bizonyos Gd-tartalmú kontrasztanyagot a vizsgálatok során, azoknál gadolínium-dúsulás volt megfigyelhető. Nem meglepő tehát, hogy a Gd-tartalmú kontrasztanyagok iránti bizalom megingott. A debreceni kutatócsoport jelenleg mangán(II)-ionnal folytat kísérleteket a gadolínium kiváltására. Tóth Imre professzort a kutatás eredményeiről kérdeztük.

– A ritkaföldfém-kutatásoknak fél évszázados hagyománya van a Debreceni Egyetemen, a ma is aktívan dolgozó Brücher Ernő professzor kezdte el ezeket a vizsgálatokat az ötvenes évek végén. Célja a radioaktív ritkaföldfém-izotópok elválasztása volt, majd az MRI berobbanásakor, a múlt század hetvenes éveinek végén, ő lett a ritkaföldfém aminopolikarboxilát-komplexek kémiaiájának, mindenekelőtt a bomlás-kinetikájának az egyik legkeresettebb szakértője a világon. Kutatócsoportjuk büszkén vállalja, hogy valamennyien a Bücher-iskola követői, amit az is bizonyít, hogy vizsgálataik középpontjában az MRI-hez kontrasztanyagként használt fémionok állnak. Ezek közül külön figyelmet érdemel a gadolíniumion (Gd^{3+}). Milyen tulajdonságai alapján használható kontrasztanyagként ez az ion?

– Az MRI-vizsgálat során háromdimenziós hidrogénérképet készítenek a szervezetről. Ez azért lehetséges, mert az élő szervezet, a szövetek nagyon nagy mennyiségű vizet tartalmaznak. A bökkenő csak az, hogy a sejtközi vízből



„A mangán jelen van az emberi szervezetben, ami rendelkezik azokkal a mechanizmusokkal, amelyekkel el tudja távolítani a mangánból a felesleget, így kisebb a toxicitás veszélye”

származó jel nem hordoz érdemi anatómiai információt. Ahhoz, hogy a lágy szövetekről az orvos számára használható kép készülhessen, csökkenteni kell a protonok relaxációs idejét, vagyis azt az időtartamot, ami alatt a rendszer visszatér gerjesztett állapotból alapállapotba. Az MRI-kép úgy keletkezik, hogy a minta különböző pontjain eltérő relaxációs időt mérnek. A relaxációs idő csökkentését paramágneses ionokkal – az esetek túlnyomó hányadában Gd^{3+} -ionnal – érik el. Az ion azért alkalmas arra, hogy az MRI-vizsgálatok kontrasztanyaga legyen, mert ennek a legnagyobb a paramágnesessége, ugyanis hét párosítatlan elektront tartalmaz. Emiatt ragyogó kontraszt-növelő hatása van, ami orvos-diagnosztikai szempontból kiváló tulajdonsága az ionnak. A gond csak az, hogy rendkívül toxikus. Annyira, hogy ha a Gd^{3+} -ionokat pusztán vízmolekulákkal körbevéve vinnék be a szervezetbe, akkor nagyon jó képet kapnánk ugyan, csak éppen a beteg nem bírná ki a vizsgálatot. A mérgező hatást úgy lehet kiküszöbölni, hogy molekuláris szinten „becsomagoljuk”, komplexbe köt-

jük az iont. Ez a kémikus feladata: olyan fémkötő ligandumot kell szintetizálni, ami megőrzi a kontraszt-növelő hatást, ám a toxicitás minimalizálása érdekében nagy stabilitással köti meg a fémiont. A létrejövő komplex kinetikailag inert kell, hogy legyen. Ez azt jelenti, hogy a molekula bomlása, a Gd^{3+} -ionok felszabadulása rendkívül lassú, így aztán a kontrasztanyag hamarabb ürül ki a szervezetből, mintsem koncentrációja a toxikus szintet elérhetné.

– Ha a fémion komplexbe zárt, hogyan képes kifejteni kontraszt-növelő hatását?

– Itt a kulcskérdés az, hogy legyen a komplexben úgynevezett belső szférás vízmolekula, ami a paramágneses fémion közelébe kerül, ugyanakkor gyorsan cserélődik a környezetében lévő szöveti vízzel. Egy Gd^{3+} -ion belső szférájában lévő vízmolekula másodpercenként több mint százezerszer cserél helyet egy oldószer-molekulával, tehát ez rendkívül gyors folyamat, ezért tudja a paramágneses hatást a vízmolekula közvetíteni a szöveti vízhez. Vagyis a belső szférából folyamatosan kilép a víz, és a helyére jön egy másik, harmadik, sokadik. A szöveteket körbe vevő vízből másodpercenként több-százezer vízmolekula fordul meg ennek a paramágneses centrumnak a közelében. A vízcsera sebességét a relaxációs hatás szempontjából optimalizálni kell, nem úgy van, hogy minél gyorsabb, annál jobb. Ez is a kémikus feladata, ezt a sebességet is befolyásolja például a „csomagoló anyag”, a ligandum szerkezete.

– Mennyire tesznek eleget e feltételeknek a gadolínium-tartalmú készítmények?

– A gadolínium-komplexek felezési ideje az emberi szervezetben 1,5 óra, ami azt jelenti, hogy ezen idő alatt a kontrasztanyag fele hagyja el a vesék közreműködésével a szervezetet. Így 5-ször, 6-szor másfél óra, vagyis 9–10 óra alatt maradéktalanul kiürül a kontrasztanyag a szervezetből. Ám sok-sok millióból néhány száz esetben – a nagyon rossz vesefunkciójú betegeknel – ez nem így történik, náluk a kiürülési idő akár negyven óránál is több lehet. Néhány száz esetben azt tapasztalták, hogy a gadolínium kiszabadult a komplexből, s ennek következtében NSF alakult ki. Ez a tény nagymértékben visszavetette a gadolínium-kontrasztanyag vizsgálatokat, megrendült a bizalom. (Sajnos, az újabb

vizsgálatok azt mutatják, hogy az agyban is történhet MRI-vizsgálatokkal összefüggésbe hozható gadolínium-dúsulás.) Ezen előzmények kapcsán vizsgáltuk meg a gadolínium-komplexeket. A vizsgálatok során bizonyítottuk, hogy a forgalomban lévő kontrasztanyagok közül a nyílt láncú ligandumok, mindenekelőtt a dietilén-triamin-pentaacetát (rövidítve a dtpa) egy származékának, a dtpa-bisz-amid ligandumnak a komplexe az, amelynek bomlása a kívánatosnál gyorsabb. Ezzel szemben a makrociklusos, négy nitrogént egy dodekán-gyűrűben és négy karboxilát oldalláncot is tartalmazó DOTA ligandum komplexe nagy stabilitású, nem mutat felgyorsult bomlást a vérben jelenlévő karbonát-, citrát-, foszfát-, kalcium-, réz- vagy cinkionokkal való kölcsönhatás miatt sem. Sajnos egyértelműen kimutatható, hogy a nyílt láncú ligandumok komplexeinek a bomlása a vérszérumban jelenlévő természetes ionok hatására jelentősen felgyorsul. Ez azt jelenti, hogy a bomláskinetikai vizsgálatainkkal azt sikerült bizonyítani, hogy a nyílt láncú ligandumok gadolínium-komplexeiből olyan betegeknek, akiknél a rossz vesefunkció miatt hosszabb kiürülési idővel kell számolni, nagyobb eséllyel szabadulhat ki a toxikus Gd^{3+} , mint a makrociklusos változatokból.

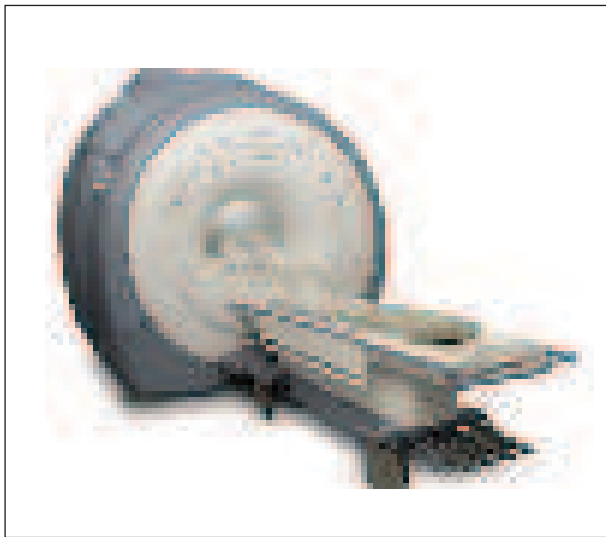
– Mennyiben újszerű az önök megközelítése?

– A kontrasztanyagok engedélyezése során mindig nagyon részletes vizsgálatokat végeznek, ám ezek a vizsgálatok eddig nem terjedtek ki a vérszérumban található ún. endogén ionok hatásának vizsgálatára olyan szempontból, hogy ezek hogyan befolyásolják a komplexek bomlásának sebességét. Mi ezeket a vizsgálatokat végeztük el.

– Önök nemcsak a gadolínium-komplexei bomláskinetikájával foglalkoznak, hanem azon is gondolkodnak, milyen más fémion helyettesíthetné ezt a ritkaföldfémeket a kontrasztanyagokban. Ennek kapcsán mangánionokkal kísérleteznek. Miért lehet jó jelölt a gadolínium kiváltására a mangán?

– Azért, mert öt párosítatlan elektront tartalmaz. Ez ugyan kevesebb, mint a gadolínium 7 hasonló elektronja, de még mindig nagyon jó paramágnesességet eredményez. Az is mellette szól, hogy esszenciális nyomelem, vagyis jelen van az emberi szervezetben. Ez pedig azt jelenti, hogy a szervezet rendelkezik azokkal a mechanizmusokkal, amelyekkel el tudja távolítani a felesleget. Így kisebb a

toxicitás veszélye. A mangán mellett szóba jöhet például két vasion, a Fe^{2+} vagy a Fe^{3+} is. Ezekkel is folynak kutatások, de mi főleg a Mn^{2+} -vel dolgozunk, aminek az is oka, hogy a gadolínium(III)-komplexekkel szerzett tapasztalataink itt bizonyos részben felhasználhatók. Persze nem lehet úgy mangán-komplexet szintetizálni, hogy egy az egyben úgy járunk el, mint a gadolínium esetében, hiszen az előbbi átmeneti fém, míg az utóbbi ritkaföldfém, így számos tulajdonságuk nagyon különböző. Nemcsak a paramágnesesség mértékében térnek el egymástól, hanem a „csomagolásukhoz” szükséges ligandumokban



MR-készülék

is. További gond, hogy a Mn^{2+} oxidatív közegben könnyen Mn^{3+} -á oxidálódik, és ez utóbbi ion már lényegesen kisebb paramágnesességgel rendelkezik, ami azzal jár, hogy elvész a kontrasztnövelő hatás. Mivel a Gd 8-as, 9-es koordinációs számmal rendelkezik (azaz ennyi atom kerülhet a belső szférájába), viszonylag egyszerű megoldani, hogy vízmolekula is legyen a komplexben. Ez a Mn^{2+} -nél csak 6–7, így a vízmolekula „benntartása” sokkal nehezebb. A mangán javára írható viszont, hogy sokkal olcsóbb, és könnyebben hozzáférhető, mint a gadolínium. Itt jegyezném meg, hogy a ritkaföldfémek alkalmazásának jövőjét számottevően veszélyezteteti Kína monopóliumhelyzete. Kína ugyanis stratégiai nyersanyagnak tekinti a ritkaföldfémeket, és az utóbbi időben lényegesen csökkentette az eladott mennyiséget. Mangán viszont nemcsak Kínában van, hanem a világon szinte mindenhol. (Magyarországon például Úrkút környékén található nagymennyiségű mangán-karbonát.) Vagyis ez a fém nagyon

könnyen hozzáférhető, ez is potenciális előny akkor, amikor az optimális kontrasztanyagot keressük a tömegesen végzendő vizsgálatokhoz. Csoportunk most új ligandumokat szintetizál, olyanokat, amelyek képesek a már körülírt kívánalmaknak megfelelően komplexben tartani az Mn^{2+} -t és a kontrasztnövelő hatásuk is jó. Vizsgáljuk az új komplexek stabilitását, képződés-, és bomláskinetikáját, szerkezetét. Ezeket az ismereteket használjuk a várakozásaink szerint egyre jobb, újabb és újabb generációs mangán-kontrasztanyagok fejlesztéséhez.

– Van már kész kontrasztanyaguk, amit érdemes kísérleti állatokon kipróbálni?

– Igen, sőt egy vegyületcsaládot most szabadalmaztatunk, a szabadalmi eljárás február elején indult. A szabadalmi oldaltalom alá helyezett anyagok ciklohexán gyűrűt tartalmazó etilén-diamin-tetra-acetát analógok. Ez valójában egy merevített szerkezetű, merevített vázú ligandum. Vizsgálataink során ugyanis azt tapasztaltuk, hogy a ligandum vázának merevítése lassítja a bomlást. Ha pusztán etilén-diamin a váza a tetra-acetát-származékunknak, nagyon flexibilis molekulát kapok, de ha ciklohexán gyűrűbe van foglalva, akkor egy lényegesen merevebb molekula jön létre. Ez pedig a komplex inertségének növelése szempontjából rendkívül kedvező tulajdonság. Természetesen nemcsak ez az egy módja van a molekuláris szintű

„merevítésnek”, ezért több anyagot szintetizáltunk és vizsgáltunk meg. Ezek egy részéről azt is be tudtuk bizonyítani, hogy lényegesen jobb a relaxivitásuk, a kontrasztnövelő hatásuk, mint az eddig ismert egyéb mangán-komplexeiké.

– Milyen a vízcseré sebessége a mangánkomplexei esetében?

– A mangán-komplexeiké is nagyon gyors, az optimális vízcseré-sebesség más, mint a gadolínium-komplexei esetében. Ennek beállítása, egyáltalán a víztartalom biztosítása a mangán-komplexei szintetizálásának az egyik legkényesebb pontja. Ha a kötőerősség növelése érdekében túlzottan megnöveljük a ligandum kötőatomjainak, a donatoratomoknak a számát, akkor ezek elfoglalhatják az összes vízmolekula helyét. Márpedig, ha nincs vízmolekula, akkor kontrasztos kép sincsen. A komplexeknek amellelt, hogy tartalmazniuk kell a vízmolekulát, nagyon jó vízoldhatósággal is rendelkezniük kell, mert csak az ilyen tulajdonságú oldatot tudjuk könnyen bejuttatni a véráramba.

– Újabbban kezd kialakulni egy olyan komplex kutatási, gyógyítási, diagnosztikai, klinikai szakma, amit teragnosztikaként szokás emlegetni. Mennyiben van köze az önök kutatásának az ezt jellemző újszerű szemlélethez?

– A fémionokat kötő ligandumok alapvetően hasonlóak, akár mangánt hordoznak, akár gadólińiumot, akár valamilyen radioaktív fém izotópját kívánják célba juttatni velük. A teragnosztikai szemlélet a mi esetünkben azt jelenti, hogy olyan vegyületpárt szintetizálunk, aminek liganduma azonos, a hordozott fémion azonban különböző. Erre a molekulára akaszthatunk még olyan célba juttató vektort – antitestet, peptidet –, amely szelektíven oda viszi a molekulát, ahol az orvos vizsgálni, gyógyítani akar. Nagyon sok rákos szövet bizonyos molekulákból túltermel, ezeknek a felületén ezek a molekulák sokkal nagyobb koncentrációban vannak jelen, mint az egészséges sejtek közelében. Ha egy olyan vektormolekulát kötünk a fémkomplexünkre, amelyik megkeresi ezeket a biomolekulákat, akkor célba tudjuk juttatni azokat. Vegyületpárunk egyikével – például egy mangán-tartalmúval – fel lehet deríteni a kisméretű daganat helyét a szervezetben, és egyúttal ki lehet próbálni, valóban célba viszi-e a ligandum a fémiont. Majd ugyanezzel a ligandummal be lehet küldeni a szervezetbe például egy béta-sugárzó izotópot, amivel szelektív molekuláris sugárterápiát lehet végezni. Ennek nagy előnye, hogy a daganat roncsolását végző sugárzás nem a bőrön keresztül jut a szervezetbe, nem pusztít el egészséges szöveteket út közben. További előny, hogy a radioizotópot aszerint lehet megválasztani, hogy mekkora tumort kell elpusztítani: amíg nagyobb a tumor, nagyobb hatósugarú izotóp adható, utána pedig kisebb hatósugarú is elég. Ez már nem csak sci-fi, napi valóság kezd lenni. Mi ugyan nem dolgozunk radioizotópokkal, csak stabilisakkal, de például az egyre divatosabbá váló gallium-68 PET-vizsgálatokhoz a szükséges háttérvizsgálatokat el tudjuk végezni nem sugárzó izotópokkal is. (Van viszont kutatási célú Ga-68 generátor az egyetem orvosi karán.) Meg tudjuk nézni ezen komplexek stabilitását, képződéskinetikáját, szerkezetét. Mindezzel segíteni tudjuk a radiokémikust abban, hogy mindezt a sugárzó izotóppal gyorsan és hatékonyan meg tudja csinálni. A ligandum képződésének kinetikája ugyanis a rövid felezési idejű sugárzó izotópok használhatóságának egyik kulcskérdése, így folyamatos vizsgálódást, kutatást igényel.

Az interjút készítette: DOMBI MARGIT

A gyulafehérvári csillagda asztronómusai

Andrássy István és Mártonfi József
évfordulójára

A történelmi és szakrális szempontból is fontos erdélyi nagyvárosról, Gyulafehérvárról szólva nem feledkezhetünk meg a tudományos vonatkozásokról: 1794-ben a híres-neves egyházi bibliotéka, a Batthyáneum tetején csillagvizsgáló létesült.

Batthyány Ignác még kanonokként és nagyprépostként szemtanúja volt az Eszterházy Károly egri főpap által megálmodott csillagásztorony, a Specula 1776. évi felépítésének és berendezésének. Mártonfi József később erdélyi püspök 1781-ben tett javaslatot Batthyáynak, hogy tudós társaság alapítása helyett (Hell Miksa példáját követve) konkrét lépéseket csillagvizsgáló létesítése ügyében tegyen. Batthyáynak 1792-ben, immáron erdélyi püspökként sikerült megszereznie a katonai kezelésben levő egykori trinitárius templomot és zárdáépületet. A zárdát papi szemináriummá alakította, az istenházának pedig könyvtári funkciót adott. Ennek tetején a bécsi egyetemi csillagvizsgáló hírneves magyar asztronómusának, a magyarországi obszervatóriumok létesítésében kulcs szerepet játszó Hell Miksának a segítségével megszületett a gyulafehérvári csillagvizsgáló.

Az előrelátó püspök a tudományos intézmény asztronómusát, Mártonfi (Mártonffy) Antalt (1740 és 1750 között – 1799. november 19.) már évekkel korábban, 1788-ban Bécsbe küldte, ahol Hell szárnyai alatt alapos matematikai és csillagászati ismeretekre tett szert. Maga az épületegyüttes három fő részből állt. Az alsó szinten helyezkedett el a könyvnyomda és a műhelyek, és itt tárolták a matematikai és természettudományi vonatkozású eszközöket. A középső traktus volt a könyvtár, a Batthyáneum, mely számtalan értékes csillagászati kötetet is tartalmazott, de ez az emelet adott otthont a csillagász szolgálati lakásának is. Az obszervatóriumot az egykori templom párkányzata fölé emelték. Az épület dór oszlopos homlokzatának keleti

és nyugati oldalán két kisebb torony állt. A műszerek egy részét itt, a többi a csillagda termeiben állították fel. A megfigyelések során kinyitották a termék fa zsalugátereit és méretes ablakait. A belső teret márvánnyal borították és gazdagon díszítették. A falakra dekoratív keretekben ókori természetűdosok portréit festették, a csillagászat XVI–XVII. századi forradalmának főszereplőit, Kopernikust, Keplert és Tycho Brahét mellszobrok formájában ábrázolták. A középső nagyterem freskói a csillagászzal összefüggő tudományokat, a kronológiát, a geográfiát, a geometriát, a náutikát, az optikát – az ekkor már egyértelműen az áltudományok közé sorolt – asztrológiát, a meteorológiát, vala-



A gyulafehérvári csillagda (A szerző felvétele)

mint az architektúrát szimbolizálták. A csillagvizsgáló épületében volt meridiánvonal és camera obscura, azaz sötétkamra. A műszerek listáján lencsés és tükrös távcsövek, meridiánkör, kvadráns, helióméter, nap- és egyéb óraszerkezetek, valamint különböző meteorológiai eszközök, hőmérő, barométer, higrométer szerepeltek.

A gyulafehérvári csillagda működésének első időszaka – sajnálatos módon – igen rövid volt. Mártonfi Antal ugyanis a tényleges égboltnyelvő megfigyelések megkezdésekor, 1799-ben hirtelen elhunyt. Utódja nem volt, így a tudományos kutatások érdemben nem indulhattak meg. Mindehhez hozzájárult az a tény,