

Az „Új típusú kontrasztanyagok fejlesztése és vizsgálata. A lantanoidák és átmenetifémek biztonságos alkalmazása az orvosi diagnosztikában.” című posztdoktori OTKA pályázat (PD-83253) záró beszámolója.

Az 1990-es évek végén a Mágneses Rezonanciás Képzéskészítésben (MRI) alkalmazott Gd(III)-tartalmú kontrasztanyagokkal összefüggésbe hozott új betegség, a Nefrogén Szisztámás Fibrozis (NSF) rámutatott arra, hogy a biztonságosnak hitt kontrasztanyagok felhasználásával kapcsolatban is felmerülhetnek komoly problémák. Az NSF betegség olyan súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeket érint, akik dialízisre szorulnak, valamint kontrasztanyaggal támogatott MRI vizsgálaton estek át. A probléma onnan ered, hogy ezeknél a betegeknél a vese elégtelen funkciói miatt nem történik meg a beinjektált kontrasztanyag gyors kiürülése (a normális kb. 1,5 órás felezési idővel). A kontrasztanyag szervezetben tartózkodásának megnövekedett ideje alatt pedig lehetőség nyílik az endogén féminokkal lejátszódó kicserélődési reakciókra, melyeknek következtében a szabaddá váló toxikus gadolínium(III)ionok felhalmozódhatnak.

A kontrasztanyagok biztonságosabb felhasználásának alapvetően két útja van. Az egyik, olyan Gd(III)-ionokat tartalmazó komplexek használata, amelyek akár több napot is eltölthetnek *in vivo* körülmények között anélkül, hogy bármilyen kicserélődési folyamatban vennének részt, vagyis kinetikai inertségük nagy. A másik lehetséges mód, olyan kontrasztanyagok fejlesztése és használata, amelyek az élő szervezetben is megtalálható alkotókból épülnek fel, tehát biokompatibilisek. Erre kitűnő példa az egyetlen gyakorlatban is alkalmazott Mn(II)-ion tartalmú kontrasztanyag, a Mangafodipir, amely a máj diagnosztikájában, az egészséges és az abnormális májsejtek eltérő Mn(II) felvételének köszönhetően alkalmazható. Ennél a kontrasztanyagnál a szabaddá váló Mn(II)-ionok a komplex kis kinetikai inertsége miatt abszorbeálódnak, mindazonáltal szervezetre gyakorolt káros hatása elhanyagolható, hiszen a Mn(II) endogén fémion, az élő szervezet által jól tolerálható. A kutatások új iránya azonban olyan Mn(II)-komplexek előállítása, amelyeknek kinetikai inertsége is nagy amellet, hogy megőrzik jó termodinamikai és relaxációs sajátosságait, így is csökkentve az élő szervezetet ért káros hatásokat.

A projekt 3 éve alatt számos Gd(III)- és Mn(II)-ion tartalmú kontrasztanyag jelölt előállítására és vizsgálatára került sor. A következőkben először a vizsgált Gd(III)-komplexekre, majd a Mn(II)-ion tartalmú potenciális kontrasztanyagokra vonatkozó vizsgálatok eredményeit mutatom be.

A Gd(III)-ion estében kijelenthetjük, hogy makrociklusos ligandumokkal képzett komplexek kinetikai inertsége akár több nagyságrenddel is meghaladhatja a nyíltláncú ligandumokkal kialakuló komplexét. Ez a tapasztalat a kialakuló komplexek (a koordinációs kalitka) merev szerkezetével magyarázható. Ugyanakkor a klinikai gyakorlatban egyaránt használnak nyíltláncú és makrociklusos komplexeket is, amelyek a DTPA (dietyléntriámin-*N,N,N',N'',N'''*-pentaecetsav) és DOTA (1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1,4,7,10-tetraecetsav) ligandumok, valamint azok származékainak komplexei.

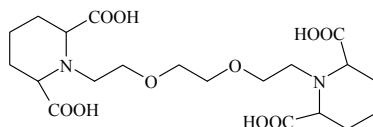
Az MRI vizsgálatokat manapság egyre gyakrabban alkalmazzák bizonyos fizikai-kémiai paraméterek *in vivo* meghatározására (pH, hőmérséklet), valamint egyes anyagok szöveti koncentrációjának mérésére is (glükóz, O₂, Ca²⁺ stb.). Továbbá megfelelő származékok képzésével lehetőség van az egyes szövetek állapotának felmérésére is, ilyen például a szövetek oxigénhiányos állapota, a hypoxia. Az elmúlt időszak egyik tanulmányozott komplexe egy ilyen, a hypoxia, vizsgálatára alkalmas 2-nitroimidazol-csoportot tartalmazó DOTA származék ligandum Gd(III)-komplexe volt. A vizsgálatokból kiderült, hogy a komplex hypoxiás körülmények között, egy specifikus enzimatisz folyamat (a nitroimidazol-csoport redukciója) miatt képes a sejtekben felhalmozódni. Az eltérő kontrasztanyag koncentráció pedig megkülönböztethetővé teszi az egészséges és a hypoxiás szöveteket. A komplex termodinamikai stabilitása és relaxivitása megfelelően nagy a DOTA-származék ligandumokéhoz hasonlóan, valamint modell vizsgálataink alapján a komplex kinetikai inertsége megközelíti a [Gd(DOTA)]⁻-komplex kinetikai inertségét, ami alkalmassá teszi biológiai felhasználásra is.[1]

A kialakuló MRI kép kontrasztosságát számos tényező befolyásolja. A szövet víztartalma, a benne található kontrasztanyag koncentrációja, az egyes biológiai folyamatok, a fertőzések, a léziók stb. csak néhány azon hatások közül amelyek miatt a kontrasztanyag helye és koncentrációja nem határozható meg pontosan a vizsgálat során. A kontrasztanyag koncentrációjának ismerete azonban fontos, ha pl. a szövetek pH-ját akarjuk meghatározni, hiszen a mért relaxitás változása csak így hozható közvetlen kapcsolatba a pH változásával. Már régóta folynak kutatások olyan komplexek fejlesztése terén, ahol az emberi szervezetben nem, vagy csak kis koncentrációban megtalálható NMR aktív magot (pl. ¹⁹F) építenek be a komplexképző ligandumba. A ¹⁹F jelének követésével kialakított MRI kép nagy előnye, hogy abban nem jelenik meg a háttér zavaró hatása, hiszen a lágy szövetek F-tartalma meglehetősen alacsony. A ¹⁹F előnye továbbá, hogy hasonló a giromágneses együttthatója a ¹H-hoz, ami lehetővé teszi párhuzamos mérésüket kis technikai változtatással (a proton csatorna a közeli rezonanciafrekvencia miatt „elhangelhető” a ¹⁹F magra). A két kép kombinációjával lehetőség van részletesebb információk kinyerésére és olyan folyamatok vizsgálatára is, mint a rákos szövetek érzékelése, vagy a beültetett sejtek vagy a dendritikus sejtek sorsának követése. Ilyen típusú Gd(III)-ion tartalmú kontrasztanyagokat is vizsgáltunk, amelyekről kiderült, hogy jól alkalmazhatóak ezekben a multifunkcionális MRI mérésekben, hiszen nagy ¹H-relaxivitással ($r_1 \sim 7,5 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$) rendelkeznek annak ellenére, hogy belső koordinációs szférájukban mindösszesen 1 vízmolekula található. A nagy relaxitás egyrészt a foszfónátcsoportok jelenléte miatt kialakuló második szférás vízmolekulák, másrészt a nagyobb molekula méret miatti lassabb rotáció hozzájárulásának eredménye. Bizonyos esetekben sikerült agglomerátumok képződését is kimutatni, ami szintén a relaxitás növekedéséhez vezet. Az egyensúlyi vizsgálatokból az is kiderült, hogy a kialakuló komplexek termodinamikai stabilitása meglehetősen nagy, ami megfelel az előzetes várakozásnak, hiszen DOTA származék ligandumokról van szó, ugyanakkor kinetikai inertségük meglepően kicsi a [Gd(DOTA)]⁻- vagy akár a [Gd(DTPA)]²⁻-komplekéhez viszonyítva. A kisebb kinetikai inertség magyarázata a komplexben levő

foszfónátsoportokhoz rendelhető, amelyek nagy protonálódási állandójuknak köszönhetően a fiziológiás pH-n elősegítik a protonnak a makrociklus nitrogénjére történő transzportját, ami a komplex disszociációját eredményezi. Így ezek a komplexek humán *in vivo* vizsgálatokra nem alkalmasak ugyan, de az állatgyógyászatban alkalmazhatóak lehetnek, valamint ezek az eredmények távlatilag a klinikai gyakorlatban is alkalmazható kontrasztanyagok előállítását is eredményezhetik.[2]

A nyíltláncú ligandumok Gd(III)-komplexei esetében a termodinamikai stabilitás és kinetikai inertség növelése lehetséges a ligandumok szerkezetének olyan merevítésével, ami a kialakuló koordinációs kalitka, tehát a komplex flexibilitását csökkenti. Ebből a célból állítottuk elő és vizsgáltuk a PTDITA (2,2',2'',2'''-[(6-piperidiny-1,3,5-triazine-2,4-diyl)dihidrazin-2-yl-1-ylidene] tetraacetic acid) ligandum Gd(III)-komplexét. A PTDITA Gd(III)-komplexében a fémion belső koordinációs szférájában 2 vízmolekula is található ($q=2$), ami a komplex nagy relaxivitását eredményezi ($10,2 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$). Ez az érték számottevően nagyobb, mint azt a $q=2$ komplexek esetében az irodalomban tapasztalták. A $q>1$ komplexek esetében a szervezetben található kismolekulatömegű bioligandumokkal gyakran vegyesligandumú komplexek képződnek, ami a legtöbb esetben a relaxitás értékének csökkenésével jár. Ezért megvizsgáltuk a komplex és a citrát-, a foszfát- és a karbonátionok között kialakuló kölcsönhatásokat is. Azt tapasztaltuk, hogy 35%-os relaxitás csökkenés következik be a citrátion 60 ekvivalensnyi feleslegének jelenlétében, ami egy vízmolekula belső koordinációs szférából való kiszorulásának eredménye. Foszfát- és karbonátionok esetében ugyancsak képződnek vegyesligandumú komplexek, azonban itt a második szférás hozzájárulás jelentős növekedésének köszönhetően összességében a relaxitás 10%-al még növekszik is. A ligandum és az alkáliföldfémekkel, az átmenetifémekkel és a lantanoidákkal kialakuló komplexei vizsgálatából kiderült, hogy a $[\text{Gd}(\text{PTDITA})^-]$ -komplex termodinamikai stabilitása jóval kisebb ($\log K=18,49$), mint a gyakorlatban már alkalmazott $[\text{Gd}(\text{DTPA})^{2-}]$ -komplexé ($\log K=22,46$), így *in vivo* vizsgálatokra nem javasolható. [3]

// A PTDITA liganduméhoz hasonló okból került szintetizálásra az 1. ábrán látható merevített szerkezetű EGTA-származék ligandum.



1. ábra

A komplex egyensúlyi és kinetikai vizsgálatából kiderült, hogy Gd(III)-komplexének mind a termodinamikai stabilitása, mind a kinetikai inertsége alatta marad az anyaligandum EGTA Gd(III)-komplexének. Kinetikai inertsége több nagyságrenddel kisebb a gyakorlatban is alkalmazott $[\text{Gd}(\text{DTPA})^{2-}]$ -komplexénél is, ami alkalmatlanná teszi az *in vivo* felhasználásra. A Gd(III)-komplex relaxitás értéke megfelel a belső koordinációs szférájukban egy víz molekulát tartalmazó komplexek relaxitás értékének. Ezt a jelentős mértékű stabilitás és kinetikai inertség csökkenést minden bizonnyal a piperidin gyűrűbe foglalt iminodiacétsoportok okozzák, amelyek így vélhetően már alkalmatlanok az egyes fémionok megfelelő koordinációjára.[4] (Ennél a publikációnál nincs feltüntetve az OTKA hivatkozás!)//

Az évtizedek óta ismert, hogy a lantanoida(III)ionok EDTA (etiléndiamin-tetraacetát) ligandummal kialakuló komplexeinek kinetikai inertsége 3-5 nagyságrenddel nagyobb (a lantanoida(III)ion rendszámától függően), mint a PDTA (propiléndiamin-tetraacetát) ligandum komplexeié. Ennek magyarázata a komplexben kialakuló kelátgyűrű tagszámának 5-ről 6-ra történő növekedése, ami jelentősen növeli a ligandum, és ezáltal a képződő komplex flexibilitását. Megvizsgáltuk, hogy milyen hatása van, ha a PDTA ligandum váza központi szénatomját foszfinátcsoportra cseréljük. Az eredmények azt mutatják, hogy az így előállított ligandum Gd(III)-komplexének kinetikai inertsége ugyan nagyobb, mint a $[\text{Gd}(\text{PDTA})^-]$ -komplexé, de sajnos meg sem közelíti az *in vivo* felhasználás feltételeit. Habár a komplex protonkatalizált disszociációval szemben mutatott inertsége közel azonos a $[\text{Gd}(\text{EDTA})^-]$ -komplexével, a kicserélő fémion közvetlen támadásával lejátszódó reakció szerepe megegyezik a $[\text{Gd}(\text{PDTA})^-]$ -komplex esetén tapasztaltakkal. Termodinamikai stabilitás tekintetében a foszfinátcsoport beépítése egyrészt előnyös, mert a ligandum donoratombjainak és negatív töltésének növekedése a stabilitás növekedését eredményezi, ugyanakkor elősegíti a kétmagvú komplexek képződését, ami a kinetikai inertség csökkenésével jár. A komplex relaxációs vizsgálata azt mutatta, hogy annak relaxivitása is igen nagy ($r_1=9,5 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$).[5]

Vizsgáltuk két, a természetben is megtalálható sziderofór, a DFB és a DFC lantanoida(III)ionokkal kialakuló komplexeit, esetleges *in vivo* alkalmazhatóságuk felderítése érdekében. Egyensúlyi vizsgálataink azt mutatták, hogy a Ln(III)-ionokkal kialakuló komplexek termodinamikai stabilitása kicsi, képződésük csak $\text{pH}>6$ -os értéken fejeződik be. A kis stabilitás eredményeképpen a kisméretű anionok (citrát, foszfát) képesek a komplex bontására $\text{pH}=7,4$ -en, míg a karbonát- és laktátionok jelenlétében vegyesligandumú komplexek képződésével is számolni kell. Tanulmányoztuk a $[\text{Gd}(\text{HDFB})^+]$ -komplex kinetikai inertségét is. A Cu(II) kicserélő fémionnal végrehajtott cserereakciók azonban olyan gyorsak voltak, hogy azokat még stopped-flow technikával sem lehetett követni, ami nem jó hír az *in vivo* alkalmazás tekintetében.[6]

Az EGTA analóg EHDTA (2,5-Bis(aminomethyl)tetrahydrofuran-N,N,N',N'-tetraacetsav) ligandum lantanoida(III)- és átmenetifém(II)ionokkal nagy termodinamikai stabilitású komplexeket képez, valamint Gd(III)-komplexének kinetikai inertsége megközelíti a gyakorlatban is alkalmazott $[\text{Gd}(\text{DTPA-BMA})^-]$ -komplexét. A $[\text{Gd}(\text{EHDTA})^-]$ -komplex kinetikai inertségét fémcsere és ligandumcsere reakciókkal is vizsgáltuk, valamint tanulmányoztuk a kis molekulatömegű anionok (citrát, foszfát, karbonát) hatását az egyes reakciókra. Az eredmények azt mutatják, hogy mind a három ion gyorsítja a komplex disszociációját, ami a kialakuló vegyesligandumú komplexeknek tulajdonítható. A vegyesligandumú komplexek képződését elősegíti a 2 vízmolekula a Gd(III)-komplex belső koordinációs szférájában, ami egyébként a komplex nagy relaxitás értékét is ($r_1=7,0 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$) okozza. Ebben a témában diplomamunka is született, ami egyelőre titkosítás alatt áll, egy lehetséges szabadalmi bejelentés miatt!

Ahogy azt a bevezetőben már említettem, az utóbbi időben a kontrasztanyag kutatás új iránya biokompatibilis vagy részben biokompatibilis Mn(II)-tartalmú kontrasztanyagok fejlesztése. Ilyen a 2010-es évben publikált Mn-Apo, amelynek biológiai vizsgálatát végeztük el HTC sejteken (Hepatoma cell), valamint C57BL/6J és HBV-tg transzgenikus egerekben kisállat MRI technika segítségével. A vizsgálatok során NMRD (Nuclear Magnetic Resonance Dispersion) görbéket vettünk fel sejt pelletekről annak megállapítására, hogy az apoferritin molekulába zárt Mn(II)-ionok kiszabadulnak-e a sejtekkel történő inkubáció során. Megállapítottuk, hogy az Mn-Apo nagyrésze intakt marad és a SCARA5 ferritin receptorokon keresztül internalizálódik. A sejtekben történő dúsulás jelentősebb a hepatociták esetében, mint a hepatoma sejteknél. Az így kialakuló negatív kontraszt segítségével a kétféle sejtípus jól megkülönböztethető.[7]

Az Mn-Apo előállítása során először MnOOH magot hoztunk létre az apoferritin molekula belsejében, majd azt részben redukáltuk, ami a képződő Mn(II)-ionoknak köszönhetően jelentős relaxivitású kontrasztanyagot ($r_1=6,2 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$) eredményezett. Ugyanakkor arra is kíváncsiak voltunk, hogy lehetőség van-e az anyag *in vivo* redukciójára. Ennek kiderítésére NMRD görbéket vettünk föl Mn(III)-apoferritinnel inkubált melanoma sejtekről. Megállapítottuk, hogy a Mn(III)-apoferritin rendszer redukciója gyorsan bekövetkezik olyan redox folyamatokban, mint az L-DOPA melaninná alakulása (melanogenic B16-F10). Hasonló eredményre jutottunk az *in vivo* kísérletek során is, amelyeket B16-F10_m tumorokkal rendelkező egereken (C57BL/6) végeztünk el. Az eredmények alapján a Mn(III)-apoferritin alkalmas lehet egyes daganatos elváltozások korai diagnosztikájában.[8]

Jelentős fejezete volt a munkának a nem-disszociáló Mn(II)-komplexek előállítása, amely még eléggé felderítetlen terület a Mn(II) koordinációs kémiájában. Az utóbbi időben ugyan számos publikáció született a témában, de máig sem sikerült olyan Mn(II)-komplexet előállítani, amely tulajdonságait tekintve akárcsak megközelítené a gyakorlatban alkalmazott kontrasztanyagokat. A keresztkötött DOTA és TETA (1,4,8,11-tetraazaciklotetradekán-1,4,8,11-tetraecetsav) származék ligandumok alkalmazása jó ötletnek tűnt, ugyanakkor számos előállítási kísérlet után be kellett látnunk, hogy a ligandumok kiemelkedően nagy protonálódási állandói miatt („proton-szivacs”), a Mn(II)-komplexek képződése gátolt és előállításuk (eddig még) sikertelen volt. A nyíltlancú ligandumokkal kialakuló Mn(II)-komplexek kinetikai inertsége általában kicsi, ezért azok részletesebb vizsgálatát korábban nem is végezték el. Az előzőekből kiindulva több nyíltlancú ligandum Mn(II)-komplexének egyensúlyi, kinetikai és relaxációs sajátosságait tanulmányoztuk. Vizsgálataink célja a nyíltlancú ligandumok szerkezete és a Mn(II)-komplexeik kinetikai inertsége közötti kapcsolat feltárása volt.[9]

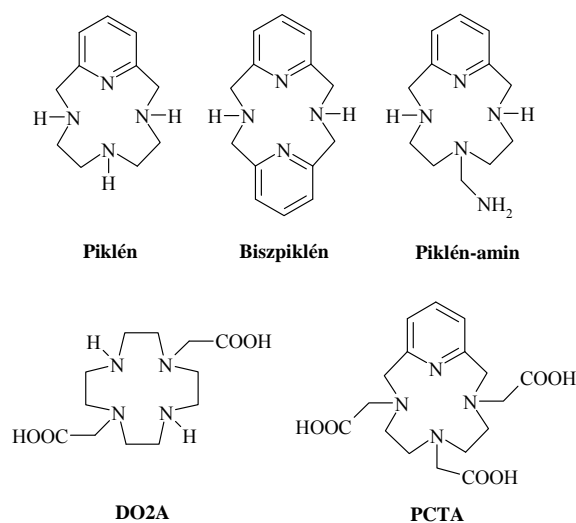
Jelentős felfedezése volt a nyíltlancú Mn(II)-komplexekkel végzett vizsgálatainknak, hogy a merevített szerkezetű CDTA (trans-1,2-diaminociklohexán-N,N,N',N'-tetraecetsav)

ligandum Mn(II)-komplexe relatíve nagy kinetikai stabilitással rendelkezik. A pH=7,4-es értékre számított felezési ideje $t_{1/2}=12$ óra [9], ami számításaink szerint a szervezetbe injektált dózis 10%-os disszociációját eredményezné a komplex teljes kiürüléséig. Ezt a felezési időt figyelembe véve már maga a $[\text{Mn}(\text{CDTA})^{2-}]$ -komplex is alkalmas lenne *in vivo* felhasználásra, hiszen a gyakorlatban is alkalmazott Mangafodipir teljes mértékben disszociál, mégsem toxikus. Ugyanakkor a CDTA ligandum módosításával sikerült olyan ligandumot előállítani, amely Mn(II)-komplexe termodinamikai és relaxációs sajátságait tekintve legalább olyan jó, mint a $[\text{Mn}(\text{CDTA})^{2-}]$ -komplex, de kinetikai inertsége lényegesen nagyobb.

A kinetikai vizsgálatok ugyanakkor azt mutatták, hogy a $[\text{Mn}(\text{CDTA-PYP})^{2-}]$ -komplex oldatában két részecske (sztereoizomer) van jelen, amelyek egymásba nem vagy csak nagyon lassan alakulnak át és kinetikai inertségük sem azonos. A disszociációs reakcióik vizsgálatából nyert sebességi állandók alapján a két izomer felezési ideje 1-1,5 nagyságrenddel nagyobb, mint a $[\text{Mn}(\text{CDTA})^{2-}]$ -komplex felezési ideje azonos körülmények között (pH=7,4). A két izomer elválasztása folyamatban van, de már most kijelenthető, hogy ezek a komplexek fizikai-kémiai szempontból egyértelműen alkalmasak a gyakorlatban alkalmazott Gd(III)-komplexek helyettesítésére. A munka a közeljövőben tovább folytatódik a biológiai vizsgálatokkal, ahol sejtes *in vitro* és egereken *in vivo* kísérleteket tervezünk.

A CDTA-PYP ligandumhoz hasonló 2 másik ligandumot is előállítottunk, amelyek fizikai-kémiai viselkedésének vizsgálata folyamatban van. Az eddigi eredmények alapján úgy tűnik, hogy ezek is rendelkeznek a megfelelő tulajdonságokkal a biológiai felhasználáshoz, ugyanakkor *lehetséges szabadalmi bejegyzés* miatt ezek részletes tárgyalásába nem bocsátkozom.

Mindemellett próbálkoztunk néhány merevített makrociklusos Mn(II)-komplex vizsgálatával is (2. ábra), azonban az eredmények azt mutatják, hogy a termodinamikai, kinetikai, redoxi és relaxációs sajátságok összehangolása meglehetősen bonyolult.



2. ábra A vizsgált merevített szerkezetű makrociklusos ligandumok szerkezete

A vizsgálatokból kiderült az is, hogy azokban az esetekben (Mn(DO2A)]- és [Mn(PCTA)]-komplexek), ahol a termodinamikai és kinetikai sajátságok (a disszociációs reakciók felezési ideje pH=7,4-en $t_{1/2,[Mn(DO2A)]}=58$ h és $t_{1/2,[Mn(PCTA)]}=59000$ h) is megfelelőek az *in vivo* felhasználáshoz, a komplex belső szférájában nincs vízmolekula, ami kis relaxivitást eredményez ($r_{1,[Mn(DO2A)]}=1,6$ mM⁻¹s⁻¹, $r_{1,[Mn(PCTA)]}=1,4$ mM⁻¹s⁻¹).

Ugyanakkor a [Mn(piklén)²⁺]-, [Mn(biszpiklén)²⁺]- és [Mn(piklén-amin)²⁺]-komplexek esetében a fémion belső koordinációs szférájában ugyan van vízmolekula, de a komplexek kinetikai inertsége és termodinamikai stabilitása rendkívül alacsony. Mindemellett ezen komplexek redox stabilitása is kicsi, aminek következtében a Mn(II)-ion már pH=8-nál oxidálódik, a relaxitás jelentős csökkenése mellett. (publikálás alatt)

A projekt 3 éve alatt 9, a témához kapcsolódó publikáció született, amiből 8 esetben történt OTKA hivatkozás. A közlemények összesített hatása 36,415 (+3,806). Eredményeinket számos hazai és nemzetközi konferencián bemutattuk előadás és poszter formájában. A projektben megkezdett és még befejezetlen munka alapján a közeljövőben további 3-4 kézirat benyújtását tervezzük, valamint a merevített szerkezetű nyíltláncú ligandumokkal kialakuló Mn(II)-komplexek esetében szabadalmi bejelentésre is sor kerülhet.

A projekt során két átcsoportosítási kérelmet nyújtottam be, amelyek azonban nem befolyásolták a kutatás folyamatát.

1. OTKA-83253 Engedély módosított felhasználásra, és költségátcsoportosításra (MIK-07797/2010.12.17)
2. OTKA-83253 Engedély költségátcsoportosításra 1.7 és 3.1 rovatokról. (MIK-02650/2013.04.24)

-
- [1] **Synthesis and Characterization of a Hypoxia-Sensitive MRI Probe**, F. A. Rojas-Quijano, Gy. Tircsó, E. Tircsóné Benyó, Zs. Baranyai, H. T. Hoang, F. K. Kálmán, P. K. Gulaka, V. D. Kodibagkar, S. Aime, Z. Kovács and A. D. Sherry, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 9669–9676
- [2] **Aryl-Phosphonate Lanthanide Complexes and Their Fluorinated Derivatives: Investigation of Their Unusual Relaxometric Behavior and Potential Application as Dual Frequency ¹H/¹⁹F MRI Probes**, M. P. Placidi, M. Botta, F. K. Kálmán, G. E. Hagberg, Z. Baranyai, A. Krenzer, A. K. Rogerson, I. Tóth, N. K. Logothetis, G. Angelovski, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 11644–11660
- [3] **Equilibrium and NMR Relaxometric Studies on the s-Triazine-Based Heptadentate Ligand PTDITA Showing High Selectivity for Gd³⁺ Ions**, Zs. Baranyai, L. Tei, G. B. Giovenzana, F. K. Kálmán, and M. Botta, *Inorg. Chem.*, **2012**, *51*, 2597–2607
- [4] **Solution properties of the Ln^{III} complexes of a novel octadentate chelator with rigidified iminodiacetate arms**, L. Tei, Zs. Baranyai, C. Cassino, M. Fekete, F. K. Kálmán and M. Botta, *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 12797-12806
- [5] **Lanthanide Complexes Formed with the Tri- and Tetraacetate Derivatives of Bis(aminomethyl)phosphinic Acid: Equilibrium, Kinetic and NMR Spectroscopic Studies**, Gy. Tircsó, F. K. Kálmán, R. Pál, I. Bányai, T. R. Varga, R. Király, I. Lázár, L. Québatte, A. E. Merbach, É. Tóth, and E. Brücher, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, 2062–2073
- [6] **Lanthanide(III) complexes of some natural siderophores: A thermodynamic, kinetic and relaxometric study**, Gy. Tircsó, Z. Garda, F. K. Kálmán, Zs. Baranyai, I. Pócsi, Gy. Balla, I. Tóth, *J. Inorg. Biochem.*, **2013**, *127*, 53–61

- [7] **Mn-loaded apoferritin: a highly sensitive MRI imaging probe for the detection and characterization of hepatocarcinoma lesions in a transgenic mouse model**, S. Geninatti Crich, J. C. Cutrin, S. Lanzardo, L. Conti, F. K. Kálmán, I. Szabó, N. R. Lago, A. Iolascon and S. Aime, *Contrast Media Mol. Imaging*, **2012**, *7*, 281-288
- [8] **Mn loaded apoferritin as an MRI sensor of melanin formation in melanoma cells**, I. Szabó, S. Geninatti Crich, D. Alberti, F. K. Kálmán and Silvio Aime, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 2436-2438
- [9] **Kinetic Inertness of the Mn²⁺ Complexes Formed with AAZTA and Some Open-Chain EDTA Derivatives**, F. K. Kálmán and G. Tircsó, *Inorg. Chem.*, **2012**, *51*, 10065-10067