

Razvoj kelatne terapije za odstranjevanje plutonija in ostalih aktinoidov iz organizma

The development of chelating therapy for plutonium and other actinoides decorporation

Franc Perdih

Povzetek: Uporaba jedrske energije zahteva uvedbo primernih varnostnih mehanizmov za primer izpusta radioaktivnih elementov v okolje. Mednje sodijo tudi zdravila za izločanje aktinoidov iz organizma. Učinkovita kelatna terapija je edina možnost za zmanjševanje in preprečevanje akutnih poškodb zaradi radiacije, kemijske toksičnosti in poznejših radiacijskih efektov, ki jih povzročajo aktinoidi predvsem na kosteh, jetrih, ledvicah in pljuči. Edini zdravili, odobreni s strani FDA, $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ in $\text{ZnNa}_3\text{-DTPA}$, sta uporabni le za plutonij, americij in kirij in imata številne pomanjkljivosti. Razvoj novih multidentatnih kelatorjev za izločanje aktinoidov iz organizma temelji na sideroforih, mikrobnih prenašalcih Fe^{3+} . Do sedaj so razvili skupino obetavnih visoko selektivnih okta-, hekso- in tetradentatnih spojin s kateholnimi ali hidroksipiridinonskimi skupinami za *in vivo* keliranje Pu^{4+} , Th^{4+} , Am^{3+} , Np^{4+} , NpO_2^+ in UO_2^{2+} , ki so najpogostejše prisotni v jedrskem gorivu oz. odpadkih.

Ključne besede: plutonij, aktinoidi, kelatna terapija, radiacija, siderofori

Abstract: Use of nuclear energy demands the introduction of certain security mechanisms in the case of accidental release of nuclear material into the environment. Among them are chelating agents for actinoid decorporation. Effective chelation therapy is the only possibility to reduce acute radiation damage, chemical toxicity, and late radiation effects, caused by actinoides on bones, liver, kidneys and lungs. The only current FDA-approved drugs, $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ and $\text{ZnNa}_3\text{-DTPA}$, are effective just for plutonium, americium and curium and have several deficiencies. The development of new multidentate sequestering agents for actinoides was inspired by siderophores, microbial Fe^{3+} -sequestering agents. This has enabled the development of a class of promising highly selective octa-, hexa- and tetradentate agents containing catecholate or hydroxypyridinonate binding groups for *in vivo* chelation of Pu^{4+} , Th^{4+} , Am^{3+} , Np^{4+} , NpO_2^+ and UO_2^{2+} , that are commonly present in nuclear fuel and wastes.

Keywords: plutonium, actinoides, chelation therapy, radiation, siderophores

1 Uvod

Zaradi široke uporabe jedrskega goriva v civilne in vojaške namene obstaja povečana verjetnost izpostavljenosti aktinoidom, predvsem plutoniju in uranu. Oba sta naravna elementa, saj ^{244}Pu nastaja kot razpadni produkt v uranovih rudah, vendar je kar 99,9 % današnjih količin plutonija umetnega izvora. Plutonij se pridobiva s pomočjo obsevanj jedrskih goriv, za uporabo v vojaške namene in raziskovanje vesolja (kot izvor električne energije v sondah), medtem ko je pri proizvodnji električne energije plutonij, poleg drugih aktinoidov, stranski produkt pri fisisi uranovih jeder. Danes se približno tretjino električne energije na svetu pridobi iz jedrskih elektrarn in potreba po novih je v porastu. Skupna poraba jedrskega goriva znaša med 9.000 in 10.000 ton letno, pri tem nastane približno 75 ton plutonija. Predvideva se, da je trenutno zaradi delovanja jedrskih elektrarn na

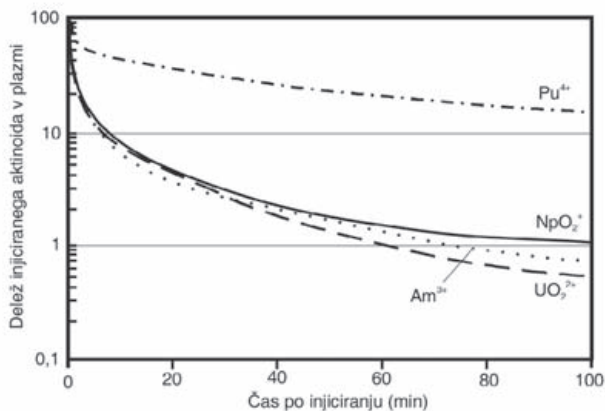
Zemlji 7.000 ton plutonija, večinoma v nizkih koncentracijah v iztrošenem jedrskem gorivu. Da bi zmanjšali količine plutonija, ga dodajajo uranovemu jedrskemu gorivu, da se porablja ob proizvodnji električne energije. Letno se tako porabi in uniči približno 70 ton plutonija iz jedrskih konic in goriva (1, 2).

Možnosti izpostavljenosti plutoniju in drugim aktinoidom so predvsem zaradi poskusov z jedrskim orožjem in možnosti nesreč na civilnih in vojaških jedrskih objektih. Zadnja leta pa obstaja bojazen, da bi bili tem elementom izpostavljeni tudi zaradi terorističnih akcij. Verjetnost kontaminacije širše populacije je sicer majhna predvsem zaradi težje dostopnosti radioaktivnih materialov in tehničnega znanja, potrebnega za uporabo, a bojazen vseeno obstaja. Prav zaradi tega je v zadnjem desetletju prišlo do intenzivnejših prizadevanj za razvoj novih, učinkovitejših zdravil za izločanje aktinoidov iz organizma.

2 Plutonium in aktinoidi v bioloških sistemih

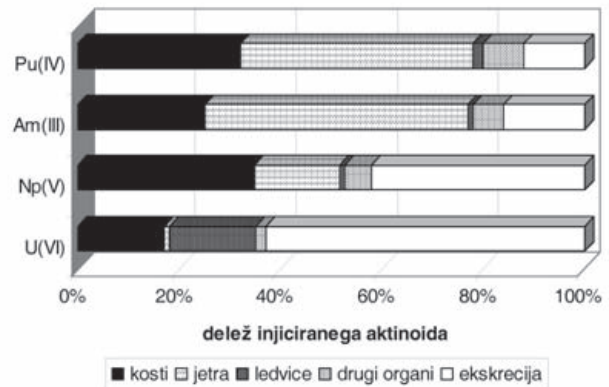
Poti za interno kontaminacijo z aktinoidi so preko vdihavanja, zaužitja in kontaminacij ran. Največ raziskav je bilo narejenih na plutoniju, saj predstavlja najverjetnejši problem izpostavljenosti. Plutonium je močno rakotvoren zaradi α -radioaktivnega razpada in dolge zadrževalne dobe v organizmu (biološka razpolovna doba 40–100 let), ki je posledica močne vezave na kosteh in mehkih tkivih. Največja celokupna količina plutonija, ki ga organizem prenese je 0,13 μg (3). Absorpcija in porazdelitev plutonija sta zelo odvisni od topnosti plutonijevih spojin in velikosti delcev. Za aerosole velja, da se v pljučih akumulira 25–50 % delcev, če imajo velikost okrog 1 μm , pri manjših delcih je delež nižji (3, 4, 5). Pri zaužitju netopnih hidroksidov ali oksidov je stopnja absorpcije iz prebavnega trakta zelo nizka ($\sim 0,01$ %), pri slabokrvnih in podhranjenih ljudeh je absorpcija višja, pri dojenčkih tudi za faktor 100. Pri topnih plutonijevih spojinah znaša okrog 0,1 % (3, 4). Slabo raziskano je področje vezave aktinoidov v bakterijah in rastlinah ter s tem vnos v prehranjevalno verigo (6).

Razlike v zadrževanju aktinoidov v organizmu so prikazane na sliki 1, ki prikazuje zmanjšanje vsebnosti kovin v plazmi miši, ki so bile izpostavljene plutoniju (Pu^{4+}), americiju (Am^{3+}), neptuniju (NpO_2^{2+}) in uranu (UO_2^{2+}) in na sliki 2, ki predstavlja porazdelitev kovin v organih miših en dan po injiciranju Pu^{4+} , Am^{3+} , NpO_2^{2+} in UO_2^{2+} (6, 7). Eno uro po injiciranju plutonija ga je približno 50 % še v krvi in izvencelični tekočini, 20 % je že vezanega na okostje in 30 % v jetrih. Po nekaj urah pa je že ves plutonij v organih in na površini kosti. Za razliko od plutonija, se glavnina urana izloči iz organizma v roku 24 ur, preostanek pa se veže predvsem na površini kosti in v ledvicah. Tipične težave, povezane s plutonijem in ostalimi radionuklidi, so akutne radiacijske poškodbe in slabosti zaradi izpostavljenosti radiaciji ter velika verjetnost nastanka raka; uran je poleg tega še nefrotoksičen (3, 6, 7).



Slika 1: Zmanjševanje vsebnosti aktinoidov v krvni plazmi miši po intravenoznem injiciranju aktinoidov (6).

Figure 1: Clearance of intravenously injected soluble actinoides from the plasma volume of mice (6).



Slika 2: Porazdelitev aktinoidov v tkivih miši en dan po intravenskem injiciranju (6).

Figure 2: Actinoides distribution in the tissues of mice one day after intravenous injection (6).

Zaradi radioaktivnosti aktinoidov je takojšnje in učinkovito odstranjevanje iz organizma nujno potrebno, da se zmanjšajo poškodbe tkiv zaradi radiacije, kancerogeneze in kemijskih poškodb predvsem na kosteh, jetrih, ledvicah in pljučih. Pri aktinoidih predstavlja največji problem njihova imobilizacija v telesu in s tem nastanek lokaliziranih predelov z intenzivno radiacijo in povečano absorbirano radioaktivno dozo. Da to preprečimo, je potrebno terapijo začeti izvajati v roku 30 min v primeru Am oz. ene ure po zaužitju v primeru Pu. S takojšnjo terapijo s keliranjem odstranimo aktinoide dokler so še šibkeje vezani na krvne proteine in s tem preprečimo njihovo imobilizacijo na biološkem materialu. Zgoden začetek terapije je še posebno pomemben, saj zmanjša začetno radiacijsko dozo in celokupno dozo. Z nadaljnjim izvajanjem kelatne terapije pa je potrebno odstraniti aktinoide, ki so močnejše vezani v jetrih, ledvicah in na površini kosti; vendar predstavlja prav ta del terapije najtrši oreh (4, 6, 8).

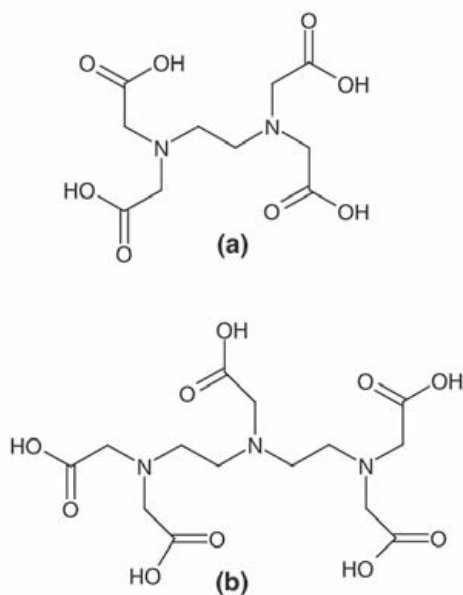
Zadrževanje plutonija v tkivih je mogoče pripisati podobnosti Pu^{4+} in Fe^{3+} , saj je plutonij močno povezan s sistemom za transport in skladiščenje Fe^{3+} v organizmu (4). V jetrih sesalcev se Pu^{4+} veže na protein za skladiščenje železa – feritin, medtem ko je v krvni plazmi plutonij vezan na transferin, ki skrbi za transport Fe^{3+} . Ko je plutonij enkrat vezan na transferin, renalna ekskrecija ni več možna. Sčasoma kompleks Pu^{4+} -transferin disociira in nastanejo stabilnejši in dolgoživi plutonijevi kompleksi z bioligandi na okostju in v jetrih. Plutonium se akumulira predvsem v parenhimskih celicah v jetrih, v retikuloendotelijskih celicah v različnih tkivih, na mineralizirani površini kosti, v nekaterih primerih je vezan na proteine v vezivnem tkivu. Endokostalne površine, še posebno v aksialnem okostju, so med najbolj občutljivimi deli za nastanek kostnega tumorja zaradi radiacije. Aktinoidi se preferenčno nabirajo na teh mestih, zato je najpogostejše opaziti prav kostne tumorje. Raziskave na modelih mineralizirane kosti in nekalcificiranega matriksa so pokazale, da imajo aktinoidi visoko afiniteto do mineralnih snovi, ki sestavljajo kosti in tudi do kostnih proteinov, kot so sialoproteini, hondroitinsulfat-proteinski kompleks in glikoproteinov (4, 6).

3 Prva iskanja primernih kelatorjev plutonija

Zdravju škodljivi vplivi plutonija in aktinoidov so bili prepoznani že v prvih letih proučevanj njihovih lastnosti (sredina 20. stol.) (9). V okviru projekta Manhattan je delovala skupina, zadolžena za zdravstveni vidik, ki si je zadala tri cilje: raziskati metabolizem produktov fisije in težkih elementov, določiti akutno toksičnost eksternih in internih virov radiacije in najti način za odstranitev radioelementov iz telesa. Velik napredek so v nekaj letih dosegli pri prvih dveh nalogah, manj uspešni pa so bili pri odstranjevanju aktinoidov iz organizma. Prvi pristopi za odstranjevanje aktinoidov iz telesa, tako z raznimi dietami, hormonskimi pripravki, z običajnimi karboksilnimi kislinami in s koloidnim cirkonijevim citratom so bili neuspešni, saj niso dosegli povečanega izločanja plutonija in ostalih aktinoidov (6).

Na podlagi teh spoznanj so pričeli proučevati spojine, ki bi z aktinoidi tvorile kelate. Idealna spojina bi imela pri fiziološkem pH večjo afiniteto do aktinoidnih ionov kot proteini v krvni plazmi in tkivih, predvsem pa majhno afiniteto do esencialnih dvovalentnih kovinskih ionov (Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} ...). Napredek pri razvoju učinkovine, ki bi ustrezala tem zahtevam, je bil izredno počasen.

Leta 1949 je Foreman testiral koordinacijske lastnosti EDTA na itriju (Y) in ceriju (Ce) kot modelnih ionih za plutonij. Y-EDTA kelat, injiciran podganam, se je izkazal za zadosti stabilnega in v roku 24 ur se je izločilo 70 % itrija, kar je bil takrat velik dosežek. Zaradi akutne toksičnosti $\text{Na}_4\text{-EDTA}$ so začeli uporabljati $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ za izločanje predhodno injiciranih spojin pri podganah (Y, Ce, Pu). Čeprav $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ omogoča delno izločanje aktinoidov, so kmalu ugotovili njegove slabe strani: je toksičen za ledvica, če se ga uporablja dalj časa. Poleg tega $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ nevarno zmanjša vsebnost esencialnih kovinskih ionov (npr. cinkovih) (6).



Slika 3: Struktura EDTA (a) in DTPA (b).
Figure 3: Structure of EDTA (a) and DTPA (b).

4 DTPA v odobreni terapiji za odstranjevanje plutonija, americija in kirija

Leta 1957 je Kroll določil *in vivo* stabilnost Y-DTPA in La-DTPA (urinarna ekskrecija skoraj kvantitativna v 24 urah) (10), kelacijo cerija pri podganah pa Catsch in Lê (11). Naslednje leto je Smith testiral učinkovitost pri *in vivo* keliranju plutonija (12). Ker sta tudi $\text{H}_5\text{-DTPA}$ in $\text{Na}_5\text{-DTPA}$ akutno toksična, so začeli uporabljati $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$. Čeprav ima $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ renalno toksičnost podobno $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$, ima 1000-krat večjo $\log K_{\text{ML}}$ (K_{ML} – konstanta stabilnosti kelata) vrednost za vezavo z lantanoidi in aktinoidi, zaradi česar je učinkovit že pri mnogo nižjih, klinično sprejemljivih odmerkih (30 $\mu\text{mol/kg}$). $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ je lahko toksičen, če se ga pogosteje uporablja, saj pretirano zniža nivo cinkovih ionov v organizmu (13). V ta namen se ga kombinira s $\text{ZnNa}_3\text{-DTPA}$, kar nekoliko zmanjša učinkovitost izločanja plutonija, vendar njegova manjša toksičnost omogoča dnevni vnos preko daljšega obdobja (6).

$\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ in $\text{ZnNa}_3\text{-DTPA}$ sta trenutno edini zdravili, odobreni s strani FDA za zmanjševanje Pu, Am in Cm v organizmu (od leta 2004) (14). Klinične prakse je malo, največ je znanega na podlagi 10-letnega zdravljenja žrtve nesreče z americijem leta 1976 (15). V tem primeru so z DTPA v roku 400 dni skoraj v celoti odstranili americij iz jeter, medtem ko terapija odstranjevanja americija s kostne površine ni bila učinkovita. Najpomembnejše pa je bilo, da so s terapijo začeli že v roku pol ure po nesreči in tako preprečili večje nalaganje americija v telesu (15). Klinična praksa in testiranja so pokazala številne pomanjkljivosti DTPA kelatov. Zaradi hidrofilnosti sta $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ in $\text{ZnNa}_3\text{-DTPA}$ prisotna samo v izvencelični tekočini in ne moreta priti neposredno v stik z imobiliziranimi aktinoidi znotraj celic in vezanih na kosteh. DTPA ni specifičen za vezavo kationov z visokimi naboji in je potrebna uporaba manj učinkovitih Ca in Zn kelatov, da se izognemo hipokalcemiji in nevarnemu zmanjšanju esencialnih dvovalentnih kovinskih ionov (Zn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+}). Poleg tega nista učinkovita pri vezavi ostalih aktinoidov kot so torij, neptunij in uran ter ne omogočata peroralne uporabe (6).

5 Biomimetični pristop pri iskanju kelatorjev aktinoidov

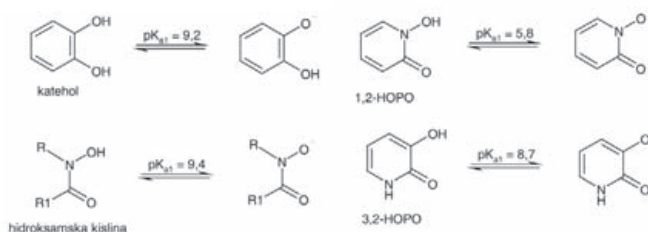
Ker družji železo in plutonij presenetljiva podobnost pri kemijskem in biološkem transportu ter porazdelitvi po organizmu, so pričeli raziskovati biomimetične kelatorje Fe^{3+} , ki bi bili lahko primerni za keliranje plutonija. Razlog za podobnost je skoraj enak ionski potencial (razmerje naboj/ionski radij) Fe^{3+} 4,6 e/Å, Pu^{4+} 4,2 e/Å, podobne tvorbenne konstante in tvorba netopnih hidroksidov.

5.1 Siderofori – naravni kelatorji Fe^{3+}

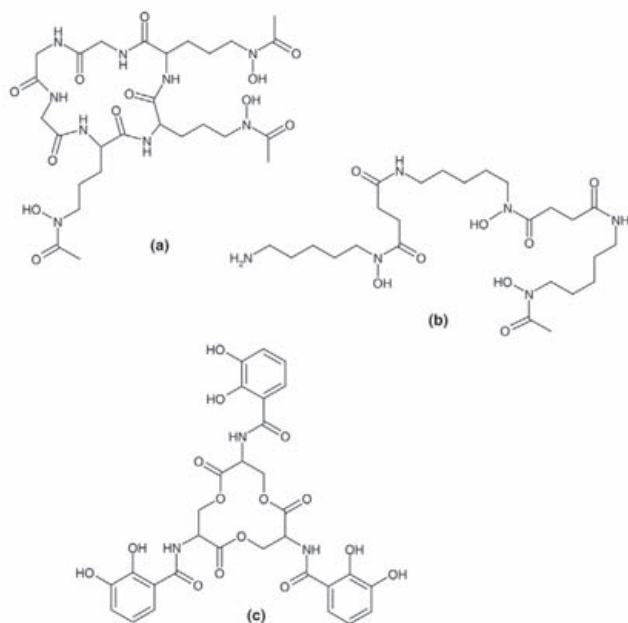
Zaradi esencialne vloge železa v bioloških sistemih in njegove relativno težke biološke dostopnosti v okolju, uporabljajo mikroorganizmi Fe^{3+} -specifične ligande. Čeprav je železo četrti najpogostejši element v zemeljski skorji (s 3,4 % je za kisikom, silicijem in aluminijem) ter esencialen tako za mikroorganizme, rastline in živali, je izredno težko dostopen zaradi netopnosti železovih mineralov in kamnin. Narava se je na ta problem odzvala z razvojem selektivnih kelatorjev železa z visoko afiniteto. Te spojine, imenovane siderofori

(grško za "železo-nosilci"), sintetizirajo mikroorganizmi za pridobivanje za rast omejujočega železa (16, 17, 18). Siderofori tvorijo močne komplekse z Fe^{3+} s tvorbenimi konstantami reda velikosti 10^{25} do 10^{49} . Predstavljajo največjo skupino spojin v živih organizmih, ki vsebujejo železove ione. Zgrajeni so iz treh bidentatnih kelatnih enot na osnovnem skeletu, pri čemer so kelatne skupine kateholat (CAM), hidroksamat ali hidroksipiridinonat (HOPO). Več kot 400 naravnih sideroforov so izolirali in karakterizirali. Prvi je bil odkrit ferikrom v gobi *Ustilago sphaerogena* leta 1952 (19), leta 1960 pa ferioksamina B v *Streptomyces pilosus* (20). Enterobaktin izločajo npr. *E. coli*, *Aerobacter aerogenes* in *Salmonella typhimurium* in vsebuje tri kateholne podenote povezane preko amino skupine na ciklični L-serin (6).

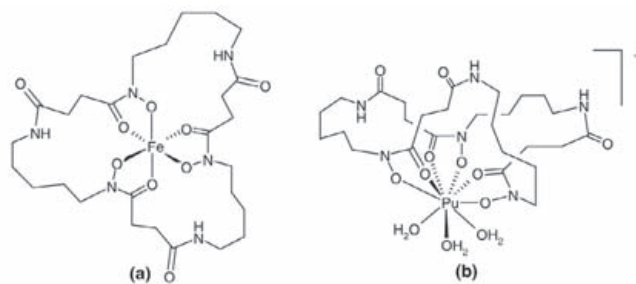
Izmed sideroforov se uporablja desferoksamin B kot Fe^{3+} -kelatni reagent pri preprečevanju težav zaradi povečane količine železa v organizmu (talasemija), kjer se železo v obliki feritina in hemosiderina akumulira v jetrih, vranici, srcu in drugih organih (6, 21).



Slika 4: Bidentatne kelatne enote pri sideroforih.
Figure 4: Bidentate chelate groups in siderophores.



Slika 5: Strukture desferikroma (a), desferioksamina B (DFOB) (b) in enterobaktina (c).
Figure 5: Structure of desferrichrome (a), desferrioxamine B (DFOB) (b) and enterobactin (c).



Slika 6: Struktura ferioksamina E (a) in kationa Pu-desferioksamina E (DFOE) (b). Koordinacijsko število železa je 6, plutonija 9 (22, 23).

Figure 6: Structure of ferrioxamine E (a) and Pu-desferrioxamine E (DFOE) cation (b). Coordination number of iron is 6, of plutonium 9 (22, 23).

5.2 Sideroforni mimetiki

Sorodnosti koordinacijske kemije štirivalentnih aktinoidov z Fe^{3+} , visoka specifičnost sideroforov za Fe^{3+} in visoka stabilnost Fe^{3+} -siderofor kompleksa je razlog za pripravo številnih modelnih spojin, primernih za keliranje železovih in aktinoidnih ionov. Ker se podobnost med plutonijem in železom konča pri njunih koordinacijskih številih, saj je prevladujoče koordinacijsko število pri plutoniju 8 in ne 6, je potrebno pri pripravi sintetičnih sideroforov izvesti modifikacijo in povečati število kelatnih skupin ali pa uporabiti dva tetradentatna liganda. V ta namen so pripravili spojine z dvema, tremi in štirimi bidentatnimi enotami na linearnem, cikličnem ali razvejanem ogrodju. Vsi ti kelatorji tvorijo z aktinoidi petčlenske kelatne obročje, kjer sta na kovino vezana dva kisika v orto položaju. Želja po razvoju liganda, primerne za kelacijo vseh aktinoidov naleti na prvo oviro že zaradi kemizma aktinoidov. V seriji aktinoidov od aktinija do americija je opaziti pestro redoks kemijo. Pri fizioloških pogojih prevladuje pri nekaterih aktinoidih tri oz. štiri valentno stanje (Pu^{4+} , Th^{4+} , Am^{3+} , Np^{4+}), pri nekaterih pa pet oz. šest valentno stanje v obliki aktinilov (NpO_2^+ – neptunil, UO_2^{2+} – uranil) s stabilno linearno diokso strukturo, ki ne hidrolizira pri fizioloških pogojih. Pri transamericijevih elementih prevladuje trivalentno stanje podobno kot pri lantanoidih. Poleg tega je potrebno upoštevati, da imajo aktinoidi v tri in tetravalentnem stanju koordinacijska števila 8, 9, 10 in višja, medtem ko imajo v penta in heksavalentnem stanju (aktinili) koordinacijska števila 6, 7 in 8 (24, 25). Pri iskanju idealnega kelatorja aktinoidnih ionov je potrebno najti sferične ligande, ki zapolnijo celotno sfero aktinoida, medtem ko je za aktinilne katione potrebno najti ligande, ki se koordinirajo samo v ekvatorialni legi. Dentatnost liganda je najpomembnejši faktor, ki vpliva na učinkovitost kelatne terapije. Za aktinoidne katione tako velja vrstni red: oktaedratni > heksadentatni > tetradentatni, medtem ko je za kelacijo aktinilnih kationov vrstni red ravno obraten in so najučinkovitejši tetradentatni ligandi, ki se vežejo v ekvatorialni legi (6).

5.3 Sideroforni mimetiki pri kelatni terapiji aktinoidnih ionov

Prva skupina siderofornih mimetikov je temeljila na enterobaktinu in na kateholatnih skupinah (CAM ligandi). Zaradi nezadostne učinkovitosti

in toksičnosti večine njenih predstavnikov so kmalu razvili analogno skupino temelječo na hidrokspipiridinonskih kelatnih skupinah z nižjimi pK_a vrednostmi, ki se zato lažje deprotonirajo in hitreje tvorijo kelate (3,2-HOPO in 1,2-HOPO ligandi). Štirje izmed HOPO ligandov: 5-LIO(Me-3,2-HOPO), TREN(Me-3,2-HOPO), 3,4,3-LI(1,2-HOPO) in 3,4,3-LI(1,2-Me-3,2-HOPO) izstopajo kot najboljši novi potencialni terapevtski kelatorji Pu. Ti ligandi imajo izrazite kelatne lastnosti, tvorijo zelo stabilne plutonijeve komplekse in imajo nizko toksičnost pri uporabljenem odmerku. Učinkovitost HOPO ligandov je odlična tudi ob peroralni uporabi (6, 26).

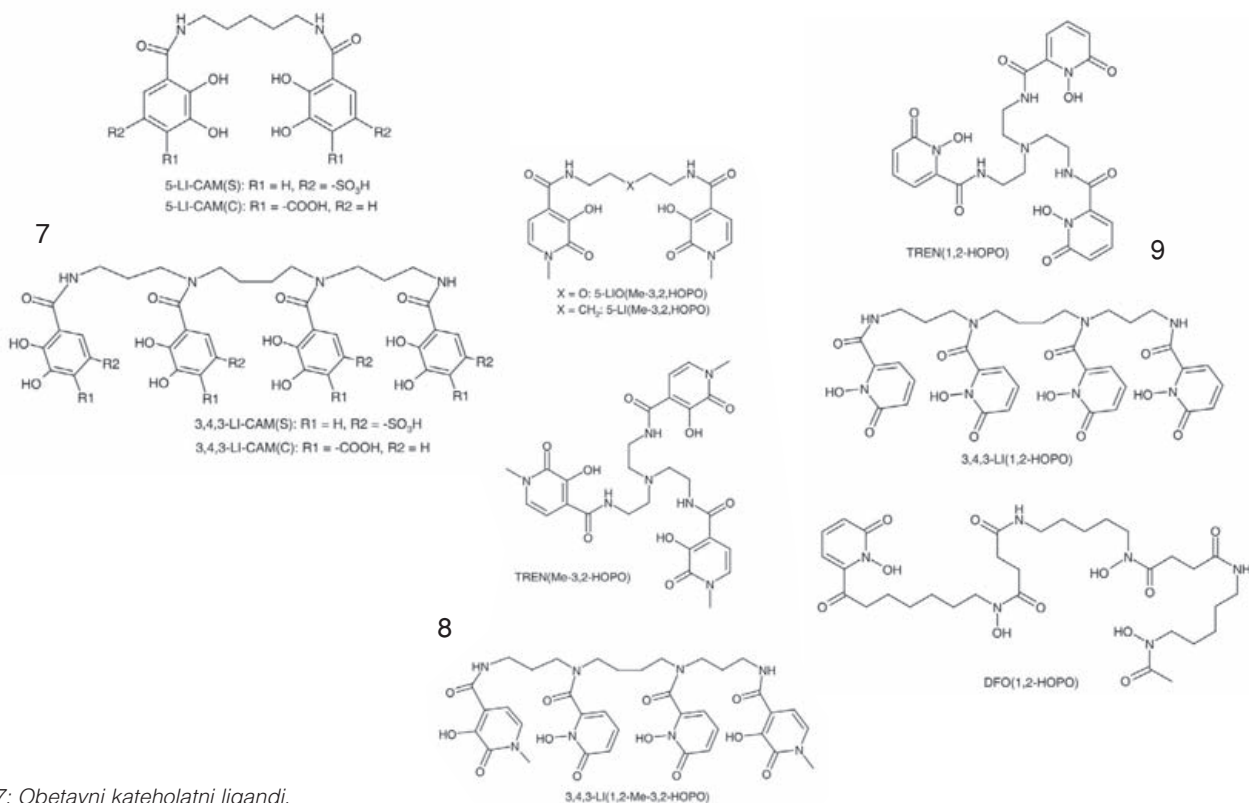
5.3.1 In vitro vezava plutonijevih in americijevih ionov na kosteh

Neučinkovitost metod za odstranjevanje aktinoidov že naloženih in vezanih na okostje je največji problem pri kelatni terapiji in glavna pomanjkljivost DTPA, zato se temu problemu posveča največ pozornosti (27, 28, 29). Akumulacija aktinoidov na kosteh ima za posledico veliko verjetnost nastanka kostnega raka, saj ni na voljo nobene metode za njihovo odstranjevanje. *In vitro* modeli so pokazali, da je kar nekaj testiranih ligandov znatno bolj učinkovitih pri odstranjevanju Pu in Am s kostnega ogrodja kot $ZnNa_3$ -DTPA (100

μM , 24–48 h), kar ni presenetljivo, saj je DTPA kot Ca ali Zn kelat povsem neučinkovit pri ekstrakciji aktinoidov iz kostnih mineralov (28). Tako npr. $ZnNa_3$ -DTPA *in vitro* ne raztopi nič Pu (in samo 1,4 % Am) vezanega na kosteh. Najpomembnejši vplivi na učinkovitost so dentatnost liganda, topnost pri fiziološkem pH ter primerne funkcionalne skupine, ki z aktinoidi tvorijo stabilne komplekse pri fiziološkem pH. Pet siderofornih mimetikov daje najboljše rezultate: 3,4,3-LI(1,2-HOPO), ki je edini ligand za odstranjevanje tako Pu kot Am s kostnih mineralov, DFO(1,2-HOPO), primeren samo za Pu ter TREN(Me-3,2-HOPO), TREN(1,2-HOPO) in 5-LIO(Me-3,2-HOPO), primerni samo za odstranjevanje Am (6, 28).

5.4 Sideroforni mimetiki pri kelatni terapiji aktinilnih ionov

Trije najbolj obetavni ligandi za kelacijo UO_2^{2+} so tetradentatni: 5-LI-CAM(S) in 5-LI-CAM(C) ter 5-LIO(Me-3,2-HOPO). Obetaven pristop pri kelatni terapiji UO_2^{2+} je kombinacija z ligandi, ki imajo različne možnosti dostopa do UO_2^{2+} v tkivih. Ena od takih kombinacij je uporaba 5-LIO(Me-3,2-HOPO) za vezavo UO_2^{2+} v ledvicah in 5-LICAM(S) za vezavo UO_2^{2+} naloženega na okostju. Vsi testirani



Slika 7: Obetavni kateholatni ligandi.

Figure 7: Promising catecholate ligands.

Slika 8: Obetavni hidrokspipiridinonski ligandi s 3,2-HOPO skupinami.

Figure 8: Promising hydroxypyridinonate ligands with 3,2-HOPO groups.

Slika 9: Obetavni hidrokspipiridinonski ligandi s 1,2-HOPO skupinami.

Figure 9: Promising hydroxypyridinonate ligands with 1,2-HOPO groups.

ligandi, ki kelirajo UO_2^{2+} , kelirajo tudi Pu^{4+} *in vivo*. Zaradi tega so zelo uporabni v primeru hkratne kontaminacije z večimi aktinoidi oz. v primeru kontaminacije z neznanimi aktinoidi, še posebno, če se zavedamo neuspešnosti DTPA za kelacijo UO_2^{2+} . Neptunij predstavlja poseben primer, saj je pri fizioloških pogojih prisoten kot Np^{4+} in NpO_2^+ . Za njegovo uspešno odstranjevanje so tako potrebni ligandi, ki so učinkoviti pri odstranjevanju tako Pu^{4+} kot UO_2^{2+} . Večina ligandov znatno zmanjša delež Np v jetrih in drugih tkivih, medtem ko je pet ligandov učinkovitih tudi pri vezavi Np na okostju (6, 26, 30).

6 Zaključek

Učinkovita kelatna terapija za odstranjevanje aktinoidov iz organizma je nujno potrebna, da se zmanjšajo poškodbe tkiv zaradi radiacije, karcinogeneze in kemijskih poškodb. Raziskave na področju kelacije aktinoidov so pripeljale do novih, učinkovitejših kelatnih ligandov, ki bodo lahko nadgradile in/ali nadomestile $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ kot zdravilo za žrtve jedrskih nesreč. Ker so ligandi učinkoviti pri večih aktinoidih, je potreben krajši čas za ugotovitev primerne terapije za odstranjevanje aktinoidov iz organizma. Trije HOPO ligandi, tetradentatni 5-LIO-(Me-3,2-HOPO), heksadentatni TREN(Me-3,2-HOPO) in oktaadentatni 3,4,3-LI(1,2-HOPO) so najbolj obetavni. Izmed mnogih ligandov testiranih za ekskrecijo aktinoidov so ti najučinkovitejši in znatno boljše od $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ pri zmanjšanju Pu^{4+} in Am^{3+} v organizmu ter tudi za ekskrecijo Np^{4+} , NpO_2^+ in UO_2^{2+} , pri katerih $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ ni učinkovit.

7 Literatura

1. Morss LR, Edelstein NM, Fuger J (ured.). The chemistry of the actinide and transactinide elements, Springer, 2006.
2. Albright D, Berkhout F, Walker W. Plutonium and Highly Enriched Uranium 1996: World Inventories, Capabilities, and Policies, Stockholm International Peace Research Institute, Oxford University Press, 1997.
3. Schäfer SG, Dawes RLF, Elsenhans B et al. Metals. In: Marquardt H, Schäfer SG, McClellan R, Welsch F (ured.). Toxicology, Elsevier, 1999: 755–804.
4. Bulman RA. Some aspects of the bioinorganic chemistry of the actinides. Coord. Chem. Rev. 1980, 31: 221–250.
5. Guilmette AR. Issues and research on the biochemistry of inhaled actinides. J. Alloys. Compd. 1998, 271–273: 66–71.
6. Gorden AEV, Xu J, Raymond KN et al. Rational Design of Sequestering Agents for Plutonium and Other Actinides. Chem Rev 2003, 103: 4207–4282.
7. Durbin PW, Kullgren B, Xu J et al. Development of decorporation agents for the actinides. Radiat. Prot. Dosim. 1998, 79: 433–443.
8. Bhattacharyya MH, Breitenstein BD, Metivier H et al. Guidebook for the treatment of accidental internal radionuclide contamination of workers. Radiat. Prot. Dosim. 1992, 41: 1–42.
9. Schubert J. Treatment of plutonium poisoning by metal displacement. Science 1947, 105: 389–390.
10. Kroll H, Korman S, Siegel E et al. Excretion of yttrium and lanthanum chelates of cyclohexane 1,2-trans diamine tetraacetic acid and diethylenetriamine pentaacetic acid in man. Nature 1957, 180: 919–920.
11. Catsch A, Lê DK. Untersuchungen über therapeutische Möglichkeiten bei Vergiftung mit radioaktiven Spaltprodukten. 1. Mitteilung: Der Einfluss von Chelatbildnern auf das Verhalten von Radiocer im Säugetierorganismus. Strahlentherapie 1957, 104: 494–506.
12. Smith VH. Removal of internally deposited plutonium. Nature 1958, 181: 1792–1793.
13. Taylor GN, Williams JL, Roberts L et al. Increased toxicity of Na_3CaDTP when given by protracted administration. Health Phys. 1974, 27: 285–288.
14. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/dtpa/>
15. Breitenstein Jr. BD, Palmer HE. Lifetime follow-up of the 1976 americium accident victim. Radiat. Prot. Dosim. 1989, 26: 317–322.
16. Matzanke BF. Iron Transport: Siderophores. In: King RB (ured.). Encyclopedia of Inorganic Chemistry, Vol. 4, Wiley, 1995: 1915–1932.
17. Raymond KN, Carrano CJ. Coordination Chemistry and Microbial Iron Transport. Acc. Chem. Res. 1979, 12: 183–190.
18. Raymond KN. Biomimetic metal encapsulation. Coord. Chem. Rev. 1990, 105: 135–153.
19. Neilands J. B. A crystalline organo-iron pigment from a rust fungus (*Ustilago sphaerogena*). J. Am. Chem. Soc. 1952, 74: 4846–4847.
20. Bickel H, Hall G. E, Keller-Schierlein W et al. Stoffwechselprodukte von Actinomyceten. 27. Mitteilung. Über die Konstitution von Ferrioxamin B. Helv. Chim. Acta 1960, 43: 2129–2138.
21. Bernhardt PV. Coordination chemistry and biology of chelators for the treatment of iron overload disorders. Dalton Trans., 2007: 3214–3220.
22. Neu MP, Matonic JH, Ruggiero C et al. Structural characterization of a plutonium(IV) siderophore complex: single-crystal structure of Pu-desferrioxamine E. Angew. Chem., Int. Ed. 2000, 39: 1442–1444.
23. van der Helm D, Poling M. The crystal structure of ferrioxamine E. J. Am. Chem. Soc. 1976, 98: 82–86.
24. Soloveichik GL. Actinides: Inorganic and Coordination Chemistry. In: King RB (ured.). Encyclopedia of Inorganic Chemistry, Vol. 1, Wiley, 1995: 2–19.
25. Brenčič J, Lazarini F. Splošna in anorganska kemija, PE Tiskarna univerze, 2004: 436–445.
26. Stradling GN. Decorporation of actinides: a review of recent research. J. Alloys. Compd. 1998, 271–273: 72–77.
27. Guilmette RA, Lindhorst PS, Hanlon LL. Interaction of Pu and Am with bone mineral in vitro. Radiat. Prot. Dosim. 1998, 79: 453–458.
28. Guilmette RA, Hakimi R, Durbin PW et al. Competitive binding of Pu and Am with bone mineral and novel chelating agents. Radiat. Prot. Dosim. 2003, 105: 527–534.
29. James AC, Taylor DM. DTPA therapy for chelation of ^{239}Pu in bone: the influence of bone remodelling. Health Phys. 1971, 21: 31–39.
30. Durbin PW, Kullgren B, Ebbe SN et al. Chelating agents for uranium(VI): 2. Efficacy and toxicity of tetradentate catecholate and hydroxypyridinonate ligands in mice. Health Phys. 2000, 78: 511–521.