

- معرفی سایت و سمینار خارجی عناصر کمیاب:

Third International IUPAC Symposium on Trace Elements in Food (TEF)



The diet is the main source of trace elements and exposure to dietary trace elements has a direct impact on the health of hundreds of millions worldwide. Insufficient intake of essential trace elements is a global issue. The deficiencies of iron, zinc, iodine and selenium result in millions of people being affected by various diseases, with very serious consequences in those countries where malnutrition is widespread. On the other hand, the impact of toxic element species such as inorganic arsenic and methylmercury on whole populations has come to the fore again as a priority for both the scientific community and health authorities. The different facets of trace elements, from essentiality to toxicity, will be addressed throughout the symposium. Advancements in the different areas will be discussed and special attention will be paid to the means in order to prevent adverse health effects on those individuals and populations most vulnerable to trace-element inadequacies, excesses or imbalances. The 3rd International IUPAC Symposium on Trace Elements in Food (TEF-3) will be held 1-3 April 2009 in Rome, Italy, organized by the Istituto Superiore di Sanità. The meeting will consist in 2 and a half days of oral and poster presentations.

<http://www.tef3-2009.it/welcome.html>

- دانستگی هایی از عناصر کم مقدار (۱):

The main symptoms and statuses and trace elements deficiencies detected during them are listed in the table

	Symptoms and statuses	Deficiency or higher need
1	Bad appetite	Zinc, Iron
2	Liver disorders	Selenium, Zinc
3	Higher gaster acidity	Magnesium
4	Cholestasis	Magnesium
5	Injuries of gastrointestinal tract mucosa	Selenium, Zinc, Potassium, Iron
6	Liquid stool	Zinc, Potassium
7	Constipation	Magnesium, Manganese, Zinc, Chrome
8	Disbacteriosis	Zinc, Iron, Calcium, Cobalt
9	Food allergy	Zinc, Selenium, Manganese, Calcium, Magnesium
10	Dyspepsia	Chrome, Zinc, Iron

امام رضا علیه السلام فرمود:

التَّوَدُّ إِلَى النَّاسِ نَصْفُ الْعَقْلِ

دوستی با مردم، نیمی از

عقل و خرد ورزی است.

تحف العقول، ص ۴۴۳

خبرهای انجمن

- سیزدهمین جلسه هیئت مدیره

انجمن عناصر کمیاب در تاریخ

۸۷/۶/۵ و چهاردهمین جلسه مورخ

۸۷/۷/۲۲ در دانشگاه علوم پزشکی

ایران برگزار گردید.

- رئیس انجمن عناصر کمیاب جناب

آقای دکتر مشتاقی در جلسه

۸۷/۴/۱۳ به عنوان نایب رئیس و

جناب آقای دکتر وجگانی به سمت

رئیس جامعه آزمایشگاهیان کشور

انتخاب شدند.

- انجمن عناصر کمیاب ایران این

انتخاب شایسته را تبریک عرض می

نماید.

- طبق موافقت های انجام شده

دومین کنگره عناصر کمیاب در آبان

۱۳۸۸ در سازمان حفاظت محیط

زیست برگزار می گردد.

- ریاست سازمان محیط زیست به

عنوان رئیس کنگره آقای دکتر

مشتاقی به عنوان دبیر کنگره و آقای

دکتر نورمحمدی به عنوان دبیر علمی

کنگره و آقای مهندس احمدی فقیه

به عنوان معاون دبیر علمی کنگره

منصب شدند.

مسئول خبرنامه: محمدامین احمدی فقیه

شماره تماس: ۰۲۱-۸۲۰۶۴۳۲۹

Email: mahmadi@aeoi.org.ir

وب سایت انجمن: <http://www.ister.ir>

درمان بیماریها توسط کی لیت کننده های آهن (Iron Chelating Therapy)

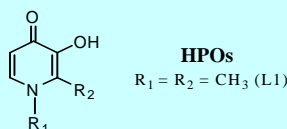
لطف الله سقایی، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

علیرغم اینکه کی لیت کننده ها می توانند در درمان بسیاری از بیماریها مؤثر باشند، ولی تاکنون استفاده کلینیکی از آنها سهم بسیار اندکی را در بین فرآورده های دارویی به خود اختصاص داده است، این درحالی است که با درک نقش اساسی Ca ، Zn ، Cu ، Fe و Mg در فرایند های بیولوژیکی، کی لیت کننده ها را می توان در اصلاح روند توزیع نامناسب این یونها در بدن و افزایش جذب آنها از دستگاه گوارش به کار برد. کی لیت کننده های اختصاصی این یونها به خصوص لیگاندهای Fe و Cu در تلاش جهت به حداقل رساندن تشکیل هیدروکسید های رادیکال مضر و در نتیجه درمان بسیاری از بیماریها بطور وسیعی مورد تحقیق قرار گرفته اند. به عنوان مثال، انباشتگی آهن در انسان که در انواع تالاسمی ها و هموکروماتوز مشاهده می شود و در اثر تزریق منظم خون یا جذب آهن اضافی بوجود می آید، هدف درمان مناسبی است که توسط کی لیت کننده های آهن انجام می شود. هر واحد خونی که به بیماران تالاسمیک تزریق می شود 250 mg آهن اضافی به بدن آنها منتقل می کند که بعد از حدود ده سال ممکن است انباشتگی آهن در این افراد به $60-50$ گرم برسد. بنابراین تا زمانی که روش های درمانی پیوند مغز استخوان و مهندسی ژنتیک به اندازه کافی برای درمان بیماران تالاسمیک قابل اعتماد نیستند، استفاده از کی لیت کننده ها بهترین روش برای این منظور است.

در سی سال گذشته، **دسفری اکسامین B (دسفرال) (DFO)** به عنوان تنها داروی کلینیکی مفید برای درمان بیماری انباشتگی آهن مورد استفاده بوده است [۱]. DFO یک کی لیت کننده آهن شش دندانه ای است که با یون فریک کمپلکس آهن(III) به نسبت مولی ۱:۱ و ثابت پایداری 10^{31} تشکیل می دهد. اگر چه این دارو جان بسیاری از بیماران تالاسمی مازور را از مرگ قطعی نجات داده است اما دارای معایب زیر می باشد: ۱- بعلت جذب روده ای کم غیر خوراکی است و باید بصورت زیر پوستی یا داخل وریدی استفاده شود. ۲- داروی گرانقیمتی است. ۳- به سرعت متابولیزه شده و توسط کلیه ها دفع می شود ($t_{1/2}$ آن در پلاسما $5-10$ دقیقه است) [۲،۳].

سالها تصور می شد که DFO یک ترکیب غیر سمی است اما بعلت افزایش استفاده آن توسط بیماران، اثرات سمی آن به مرور مشخص شده است. از عوارض مهم آن می توان اختلالات بینایی و شنوایی و استفراغ را نام برد [۴].

اخیراً **هیدروکسی پیریدینون ها (HPOs)** به عنوان داروهای خوراکی ارزان قیمت جهت جایگزینی دسفرال معرفی شده اند. هیدروکسی پیریدینون ها، کی لیت کننده های دو دندانه ای هستند که ثابت پایداری آنها با آهن(III) حدود 10^{27} است و افریسیته آنها نسبت به یونهای فلزی ضروری دیگر مثل Mg(II) ، Ca(II) ، Zn(II) و Cu(II) بسیار کم است، بنابراین به طور انتخابی آهن(III) را کی لیت می کنند. مشتق ۱، ۲- دی متیل HPOs به نام **دفری پرون (L1)** تنها کی لیت کننده آهن است که اخیراً بصورت کلینیکی استفاده می شود (توسط Apotex Inc. Toronto, Canada، به نام Ferripox TM وارد بازار دارویی شده است). متاسفانه دژ مورد نیاز آن برای رسیدن به تعادل منفی آهن در بیماران بالاست (در محدوده $100-75 \text{ mgKg}^{-1} \text{ day}^{-1}$) [۵] و اثرهای جانبی نیز در بیمارانی که آنرا مصرف می کنند مشاهده شده است [۶،۷]. یکی از عواملی که کاربرد کلینیکی آنرا محدود نموده و باعث افزایش دژ آن می گردد، متابولیسم وسیع آن در کبد می باشد که در موش و انسان با گلوکونیک اسید کوژوگه شده، گونه غیر فعالی می دهد که از طریق ادرار دفع می گردد [۸].



به منظور دستیابی به ترکیبات مناسبتری از این نوع کی لیت کننده ها، مشتقات دیگری از آنها که از لیوفیلیسیته مناسبی برخوردارند طراحی و سنتز شدند [۹]. میزان جذب خوراکی و توانایی دفع آهن این مواد در موش مورد بررسی قرار گرفته است [۱۰-۱۳]. اخیراً، هیدروکسی پیریدینونها بعنوان کی لیت کننده های آهن، فعالیت ضد مالاریایی قابل توجهی نیز از خود نشان داده اند. به منظور افزایش خاصیت ضد مالاریایی این ترکیبات، یک سری هیدروکسی پیریدینونهای بازی تهیه و خاصیت ضد مالاریایی آنها با آلکیل هیدروکسی پیریدینون ها و دسفری اکسامین مقایسه شد. نتایج نشان داد که لیگاند های بازی، نسبت به ترکیبات غیر بازی و DFO از خاصیت ضد مالاریایی قوی تری بر خوردارند و احتمالاً می توانند جانشین مناسبی برای ترکیبات ضد مالاریایی موجود باشند [۱۴]. در ضمن آنزیم آهن دار ریونوکلئوتید ردکتاز که در سنتز DNA نقش دارد و همچنین فرو کلاتاز، توسط کی لیت کننده هایی مثل HPOs مهار می شوند که احتمالاً از این خاصیت می توان در درمان بعضی تومورها استفاده کرد [۱۵].

با توجه به اینکه بیش از 50 سال است که از نمکهای فرو (بخصوص فرو سولفات) بعنوان فرآورده های خوراکی جهت درمان کمبود آهن استفاده می شود، متاسفانه توانایی فرو سولفات در ایجاد هیدروکسید های رادیکال همراه با خاصیت اسیدی اش باعث تحریک و صدمه زدن به سلولهای مخاطی دستگاه گوارش شده که نتیجه آن درد معده، استفراغ و بیوست می باشد. احتمالاً استفاده از **کمپلکس های آهن(III) (کی لیت ها)** می توانند تا حدودی عوارض ناشی از مصرف نمک های ساده فرو را کاهش دهند. زیرا در کمپلکس هایی که آهن(III) کاملاً توسط لیگاندها پوشیده شده باشد امکان تشکیل هیدروکسید های رادیکال مقدر نخواهد بود. به همین منظور بواسطه افزایش فراهمی زیستی آهن(III)، اخیراً با استفاده از لیگاند ۲- متیل - ۳- هیدروکسی پیرانون کمپلکس تریس (۲- متیل - ۳- هیدروکسی پیرانوناتو) آهن(III) تهیه شده است. مطالعات اخیر نشان داده است که این کمپلکس توان رقابت با سولفات فرو را در درمان کم خونی ناشی از فقر آهن را دارد و احتمالاً جایگزین مناسبی برای نمکهای ساده فرو خواهد بود [۱۶].

در خلال ۳۰ سال گذشته تلاشهای وسیعی جهت طراحی کی لیت کننده های خوراکی غیرسمی صورت گرفته است، اما تا امروز فقط یک ترکیب مفید یعنی **دفری پرون** به مرحله کلینیکی رسیده است. از سال ۱۹۹۵ پیشرفتهای خیلی زیادی بدست آمده است اما اعتقاد بر اینست که کی لیت کننده های خوراکی مؤثرتری به دفری پرون خواهند پیوست. در حال حاضر چندین ترکیب مناسب تر شناسایی و برای استفاده در بیماران با انباشتگی آهن تحت بررسی می باشند. چنین ترکیباتی علاوه بر اینکه برای **بیماران تالاسمی** مفید می باشند، قطعاً موارد استفاده بیشتری در درمان سایر بیماریها مثل کم خونی داسی شکل، مالاریا و حتی سرطان خواهند داشت.

References:

- Porter, J. B., Huehns, E. R. and Hider, R. C. (1989) in Balliere's Clinical Haematology, Hershko, C. (Ed), London: Balliere Tindall, London, 2, 257.
- Singh S, Hider RC and Porter JB. Anal. Biochem (1990); 187: 212.
- Singh S, Mohammed N, Ackerman R, Porter JB and Hider RC. Anal. Biochem (1992); 203: 116.
- Davies SC, Hungerford JL, Arden JB, Marcus RE, Miller MH, and Huehns ER. *Lancet*. 1983; ii, 181.
- Balfour JAB, Foster RH. Deferiprone-a review of its Clinical potential in iron overload in beta-thalassaemia major and other transfusion-dependent diseases. *Drugs* 919990; 58: 553-578.
- Brittenham GM. Development of iron-chelating agents for clinical use. *Blood* (1992); 80: 569-574.
- Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE, Templeton DM, Cameron RG, McClelland RA, Burt AD, Fleming KA. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major. *New Engl J Med* (1998); 339: 417-423.
- Singh S, Epenolu RO, Dobbin PS, Tilbrook GS, Ellis BL, Damani LA and Hider RC. Urinary metabolic profiles in man and rat of 1,2-dimethyl- and 1,2-diethyl substituted 3-hydroxypyridin-4-ones. *Drug. Metab. Dispos* (1992); 20: 256-261.
- Sadinpour H. Synthesis of iron (III) bidentate ligands of 3-hydroxy-2-methylpyridin-4-ones effective in malaria treatment. Pharm D. thesis, School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences 1384.
- Mostafaei A, Saghate L, Taher M and Manteghi N. Evaluation of Liver Toxicity of 2-Methyl-3-Hydroxypyridin-4-one in Iron Overloaded Rats. *JPS*. 2006; 2(1): 35-40.
- Taher, M, Saghate, L and Abrahimi M. Investigation of Intestinal Toxicity of Pyridinones In Rat. *IJPR*. 2004; 4: 201-207.
- Saghate L and Badhi. A Synthesis, determination partition coefficient and Intestinal absorption of hydroxypyridinones In Rat. The 9th Iranian Congress of Biochemistry & the 2nd International Congress of Biochemistry and Molecular Biology. Shiraz-Iran. Oct. 29, 1, 2007.
- Lotfollah S, Dehkordi, Zu D, Liu and Robert C. Hider. Basic 3-Hydroxypyridin-4-ones: Potential Antimalarial Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2007.
- Hoyes KP, Hider RC, Porter JB. Cell-cycle synchronization and growth-inhibition by 3-hydroxypyridin-4-one iron chelators in leukemia-cell lines. *Cancer Res* (1992); 52: 4591-4599.
- Khosravy S. Comparison of iron (III)-pyranone complex with iron (II) sulphate in rat with iron deficiency. Pharm. D. thesis, Isfahan University of Medical Sciences (1981).