



Francesco Neve

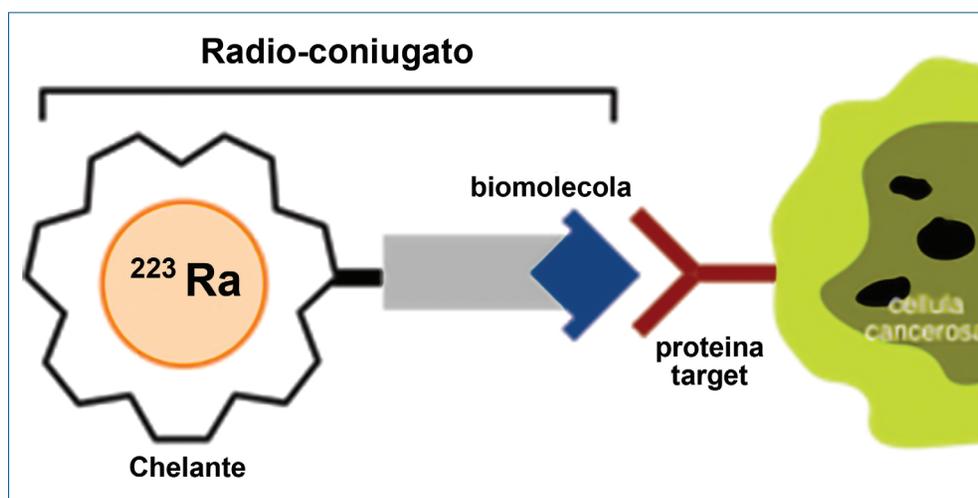
Dipartimento di Chimica e Tecnologie Chimiche

Università della Calabria

f.neve@unical.it

## IL RITORNO DEL RADIO

**Non si tratta ancora di una radio-mania ma è innegabile un ritorno di grande interesse scientifico nei confronti di un elemento che più di un secolo fa catturava l'immaginazione degli scienziati e dell'intera opinione pubblica.**



Schema di legante bifunzionale per TAT

La grande impresa di Marie Skłodowska Curie è senza dubbio la separazione del radio (e ancora prima del polonio) dalla pechblenda - una forma non cristallina e grezza del minerale uraninite - due anni dopo la scoperta della radioattività naturale nell'uranio da parte di Henri Becquerel [1]. L'eccesso di radioattività misurata nella pechblenda rispetto a quella riconducibile al solo uranio era stata la base per identificare altri costituenti in tracce fortemente radioattivi poi rivelatisi i nuovi elementi 84 (Po) e 88 (Ra). La storia della radioattività e di Marie Curie da quel momento in poi viaggiano insieme, un legame così stretto da manifestarsi anche nei suoi discendenti come illustrato magnificamente nella graphic novel *Radioactive* [2].

I coniugi Curie non brevettarono mai il metodo per isolare il radio (sarebbe stato contrario allo spirito scientifico) e lasciarono che altri si arricchissero sulle presunte virtù terapeutiche e curative dell'elemento naturalmente fosforescente. In *Radioactive* l'elenco delle malattie "curate" dal radio è lunghissimo: si va

dalla senilità ai reumatismi, dall'isteria all'atrofia muscolare, dall'anemia all'arteriosclerosi, dall'astenia al declino sessuale ecc. Ma se l'enorme interesse seguito alla scoperta generò fenomeni mediatici prossimi a un'isteria collettiva con conseguenze letali in ambito lavorativo [3], i problemi legati al controllo della radioattività (già intravisti da Pierre Curie nella sua Nobel lecture del giugno

1905 [4]) non impedirono la nascita e lo sviluppo dell'era atomica con tutto il suo inevitabile percorso dalla scoperta della radioattività artificiale, alla fissione dell'atomo, e, infine, all'uso delle armi atomiche. Ciò nonostante la ricerca sul radio si è quasi fermata, superata ben presto da quella sugli attinidi e sugli elementi radioattivi artificiali. La scarsa abbondanza del radio in natura (circa  $10^{-7}$  ppm) e la sua elevata radioattività (più di un milione di volte quella dell'uranio) ne hanno limitato fortemente disponibilità e manipolazione e, di conseguenza, la compilazione di dati sperimentali. In pratica, le sue caratteristiche chimiche sono sempre state estrapolate da quelle degli elementi alcalino-terrosi più pesanti, e, più in particolare, dal suo congenere bario nella forma ionica più stabile ( $Ba^{2+}$ ).

### Il radio in acqua...

Gli ioni idrati dei cationi metallici occupano un ruolo di primo piano per la comprensione degli equilibri che regolano la complessazione dei metalli

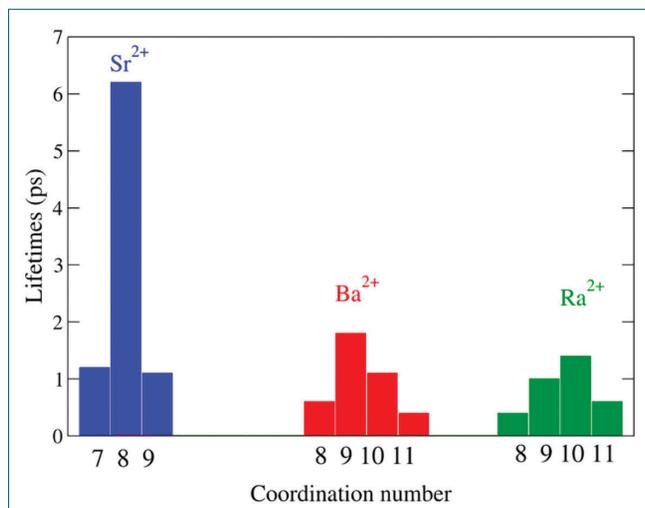


Fig. 1 - Distribuzione del tempo di residenza calcolato delle molecole d'acqua in funzione del NC in  $[M(H_2O)_n]^{2+}$  ( $M = Sr, Ba, Ra$ ) (riprodotta da [8])

nell'ambiente naturale e in quello biologico [5]. Lo studio di questi idrati è quindi importante sia da un punto di vista fondamentale (determinazione di entalpia di idratazione, costanti di stabilità, numero di coordinazione, raggio ionico ecc.) che da quello più pratico riguardante la speciazione, la chelazione, il trasporto *in vivo* e il rilascio di ioni che spesso interferiscono pesantemente con quelli essenziali o la cui dispersione rappresenta un serio pericolo ambientale.

Data la sua scarsa disponibilità non sono noti minerali puri di Ra. Il radio nell'ambiente esiste essenzialmente come  $Ra^{2+}$  idratato ed è coprecipitato con altri cationi del gruppo 2. Fino al 2022 non erano noti studi sperimentali sul numero di idratazione del  $Ra^{2+}$  né sulla distanza media Ra-O( $H_2O$ ) [6]. Recentemente, alcuni studi teorici hanno tuttavia permesso di calcolare un numero di coordinazione per  $[Ra(H_2O)_n]^{2+}$  compreso tra 8 e 10. In particolare il primo studio [7] prevedeva un'interazione del  $Ra^{2+}$  con il legante acqua puramente elettrostatica con un numero di idratazione di 8,1 (per una geometria di coordinazione di antiprisma quadrato flessibile) e una distanza media Ra-O di 285 pm, mentre un secondo studio più recente [8] calcolava il numero di idratazione medio a 8,1, 9,4, e 9,8 per  $Sr^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$  e  $Ra^{2+}$ , rispettivamente, con un progressivo aumento della distanza M-O da 257 ( $Sr^{2+}$ ) fino a 293 pm ( $Ra^{2+}$ ). Ancora più interessante risultava il confronto della dinamica delle moleco-

le d'acqua nella sfera di idratazione dei tre cationi idrati di  $Sr^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$  e  $Ra^{2+}$ . Come risulta dal diagramma mostrato in Fig. 1, i tempi di residenza calcolati per le molecole d'acqua nella prima sfera di coordinazione indicano una più marcata labilità delle molecole d'acqua di  $Ba^{2+}$  e  $Ra^{2+}$  - con quest'ultimo il più labile tra i due - rispetto all'idrato di  $Sr^{2+}$  [8].

Oltre ai calcoli già illustrati, il lavoro di Pappalardo *et al.* [8] riportava anche uno spettro EXAFS calcolato per una soluzione acquosa di  $Ra^{2+}$  insieme alla simulazione del corrispondente spettro EXAFS del  $RaSO_4$  cristallino, l'unico sale di radio finora sottoposto a un'indagine EXAFS in fase solida [9]. Lo spettro simulato dell'idrato di  $Ra^{2+}$  è risultato abbastanza simile a quello ottenuto dal fitting dello spettro sperimentale di  $RaSO_4$  per il quale è stato calcolato un numero di coordinazione pari a 12 e una distanza Ra-O media di 296 pm, un valore sovrapponibile con quello sperimentale [9].

Nel 2022 è stato finalmente pubblicato il primo spettro sperimentale EXAFS di un sale di radio in acqua [10]. La soluzione di  $Ra^{2+}$  è stata precedentemente trattata per evitare l'interferenza di tracce di  $Pb^{2+}$  e l'esperimento è stato condotto utilizzando una delle due *beamline* del sincrotrone SPring 8 (Harima, Japan) in cui è possibile trattare materiale radioattivo. I dati EXAFS hanno permesso di determinare un numero di coordinazione di  $9,2 \pm 1,9$  e una distanza media tra Ra e O nella prima sfera di idratazione di  $287 \pm 6$  pm.

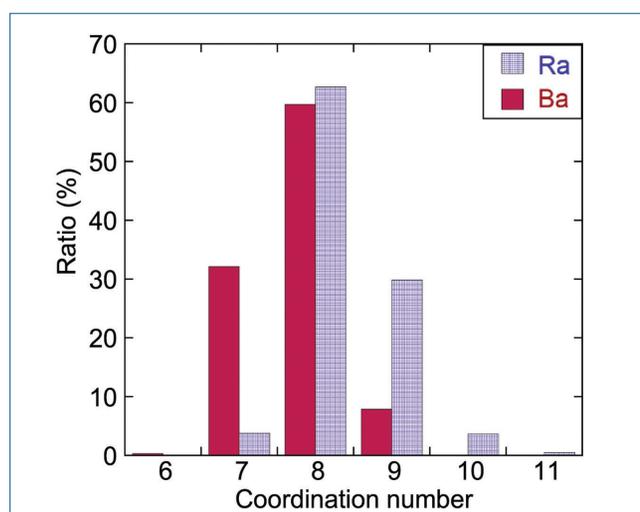


Fig. 2 - Distribuzione del numero di coordinazione per  $[M(H_2O)_n]^{2+}$  ( $M = Ba, Ra$ ) calcolato con metodo AIMD/SCAN (adattata da [10])

Per corroborare questa interpretazione dei dati sperimentali e ottenere indicazioni sulla struttura dinamica della sfera di idratazione del  $\text{Ra}^{2+}$  in soluzione, lo spettro EXAFS è stato simulato mediante metodo AIMD (*ab initio molecular dynamics*) e i risultati dei calcoli DFT presentati nel lavoro sono stati ottenuti utilizzando il funzionale SCANmeta-GGA XC [10]. Il confronto dei calcoli riguardanti il  $\text{Ra}^{2+}$  con quelli ottenuti per l'analogo di  $\text{Ba}^{2+}$  rivela che la struttura di idratazione del radio è mediamente più ampia, più disordinata e più flessibile di quella del bario. In particolare, come per il  $\text{Ba}^{2+}$ , la coordinazione più stabile per il  $\text{Ra}^{2+}$  risulta quella con NC=8 seguita da una struttura secondaria dominante con NC=9, mentre per il  $\text{Ba}^{2+}$  il secondo numero di coordinazione più probabile è 7 (Fig. 2). I calcoli AIM/SCAN hanno, inoltre, confermato le precedenti previsioni [9] di una maggiore labilità rispetto all'idrato di bario causata da legami  $\text{Ra}-\text{H}_2\text{O}$  più deboli e tempi di vita dei NC più stabili mediamente inferiori [10]. Questi risultati hanno quindi permesso ai ricercatori di suggerire che, essendo le molecole d'acqua che idratano  $\text{Ra}^{2+}$  più mobili di quelle del  $\text{Ba}^{2+}$ , lo ione  $\text{Ra}^{2+}$  potrebbe promuovere lo scioglimento del quarzo in acqua ancora più rapidamente di quanto già osservato per il  $\text{Ba}^{2+}$  rispetto ad altri cationi alcalini e alcalino-terrosi [11]. Se risultasse effettiva, questa proprietà chimica potrebbe impattare favorevolmente sul processo di vetrificazione di rifiuti radioattivi [12] in vista di uno stoccaggio a lungo termine delle scorie radioattive ad alta attività a base di uranio, dal momento che il Ra (oltre ai prodotti di fissione) vi è presente come prodotto del decadimento dell'uranio stesso.

### ...e allo stato solido

Le informazioni sulla natura cristallina del radio e dei suoi composti sono molto scarse per le ragioni già menzionate sopra, a cui si aggiunge il problema della contaminazione con altri metalli alcalino-terrosi (in particolare con il bario). L'indagine più estesa (e di fatto unica) risale agli studi di Weigel e Trinkl che hanno riportato dati ottenuti mediante misure di diffrazione di raggi X (XRD) su polveri di alogenuri  $\text{RaX}_2$  (X = F, Cl, Br, I) [13], sali  $\text{RaXO}_4$  (X = S, Se, Cr, Mo, W) [14], e Ra metallico [15].

I sali anidri di radio preparati di fresco, generalmente bianchi o di colore giallo chiaro, sono risul-

tati tutti isomorfi con i corrispondenti sali di bario. Anche il Ra metallico, preparato sotto vuoto per riduzione di ossido di radio con alluminio e sublimato direttamente nel capillare per raggi X, è risultato isomorfo con il Ba con struttura cubica a corpo centrato (*bcc*). Mentre il valore del raggio atomico del Ra (NC=8) è stato riportato a 232 pm [15], il raggio ionico del  $\text{Ra}^{2+}$  è stato estrapolato a 152-153 pm (calcolato secondo il metodo Goldschmidt), un valore più prossimo a quello riportato da Shannon per un NC basso (148 pm, NC=8; 170 pm, NC=12) [16].

Due studi molto più recenti si sono concentrati sulla rideterminazione strutturale del  $\text{RaSO}_4$  mediante XRD da polveri [9, 17]. Entrambi gli studi (effettuati con metodologie e finalità abbastanza diverse) hanno prodotto parametri di cella molto simili tra loro ma leggermente più piccoli di quelli pubblicati da Weigel e Trinkl [14], confermando un NC=12 e distanze medie Ra-O(solfato) di circa 300 pm ottimizzate mediante calcoli DFT con vari funzionali [17]. Fissando a 134 pm il raggio dell'ossigeno dello ione solfato, il raggio ionico derivato per il  $\text{Ra}^{2+}$  è risultato 166 pm, molto prossimo al valore di 170 pm proposto da Shannon per lo stesso NC.

Nel 2023 è finalmente apparsa la prima determinazione strutturale di un composto puro di  $\text{Ra}^{2+}$ ,  $\text{Ra}(\text{NO}_3)_2$ , ottenuta mediante XRD su cristallo singolo [18]. È rilevante notare che il campione di nitrato è stato prima ricristallizzato e che, per completare lo studio, è stato sufficiente solo 1 mg di  $^{226}\text{Ra}$ . Lo stu-

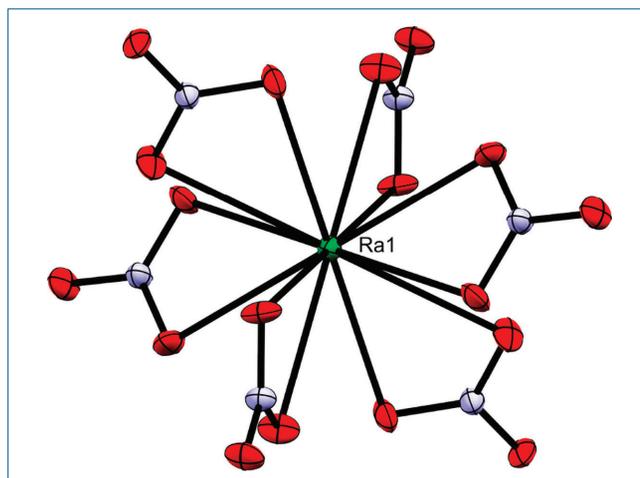


Fig. 3 - Intorno locale del  $\text{Ra}^{2+}$  in  $\text{Ra}(\text{NO}_3)_2$  (riproduzione autorizzata da [18]. Copyright American Chemical Society (2023))



dio contiene, inoltre, il suo spettro Raman, nonché un'analisi dell'interazione di legame tra catione e anioni nitrato anche in relazione alle possibili differenze con sali isomorfi. I risultati dell'indagine diffrattometrica confermano che  $\text{Ra}(\text{NO}_3)_2$  cristallizza nel sistema cubico, è isomorfo con i nitrati degli altri ioni alcalino terrosi ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ) e con  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ , e che il poliedro di coordinazione  $\text{RaO}_{12}$  è un anticubottaedro leggermente distorto (Fig. 3) con due distanze Ra-O leggermente diverse (293,7 e 297,9 pm).

Lo spettro Raman di  $\text{Ra}(\text{NO}_3)_2$  è dominato dallo stretching simmetrico dello ione nitrato ( $\nu_1$ ) osservato a  $1044,8 \text{ cm}^{-1}$ . In generale, il valore dell'energia dei diversi modi vibrazionali del nitrato decresce lungo tutta la serie isomorfa  $\text{M}(\text{NO}_3)_2$  ( $\text{M} = \text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Ra}^{2+}$ ), un trend che sembrerebbe confermare un indebolimento dell'interazione di legame tra anioni e catione a causa di un progressivo aumento del raggio del catione lungo il gruppo e di una conseguente maggiore diffusione della carica positiva [18]. Per confermare questa interpretazione e per ottenere maggiori informazioni sulla natura del legame Ra-O, calcoli teorici nell'approssimazione NBO (Natural Bond Orbitals) sono stati effettuati per  $\text{M}(\text{NO}_3)_2$  ( $\text{M} = \text{Ba}^{2+}$  e  $\text{Ra}^{2+}$ ). Gli autori hanno potuto concludere che: i) l'interazione M-O è essenzialmente elettrostatica, ii) il legame M-O in  $\text{Ra}(\text{NO}_3)_2$  è ancora più debole che in  $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ , iii) il contributo dovuto alla componente di legame di coordinazione (donazione legante→metallo) è molto piccolo e valutabile in  $5(6) \text{ kcal mol}^{-1}$  per ciascuna interazione Ra(Ba)-O. Nessun riferimento all'influenza di effetti relativistici nel caso del Ra viene fatto in questi studi.

### Radio-coniugati per terapie mirate

Dei 34 isotopi noti del Ra (da  $^{201}\text{Ra}$  a  $^{234}\text{Ra}$ ) tra naturali - provenienti quasi esclusivamente dal decadimento di U e Th - e sintetici, due sono quelli che per precise ragioni attualmente rivestono il maggiore interesse. Innanzitutto quello più stabile ( $^{226}\text{Ra}$ ,  $\alpha$ ,  $t_{1/2}=1600 \text{ y}$ ) è responsabile di quasi tutta la radioattività naturale dell'elemento, rappresenta il maggior pericolo ambientale (soprattutto a causa della formazione di  $^{222}\text{Rn}$ ) ma, allo stesso tempo, è l'isotopo che permetterebbe tempi ampiamente sufficienti per la caratterizzazione dei suoi com-

posti. Il secondo più importante isotopo,  $^{223}\text{Ra}$  ( $\alpha$ ,  $t_{1/2}=11,4 \text{ d}$ ), ha guadagnato rapidamente la ribalta da quando la Food and Drug Administration (USA) ha autorizzato nel 2013 il suo uso per il trattamento delle metastasi ossee causate dal tumore alla prostata in pazienti con cancro resistente alla castrazione [19]. Un terzo isotopo con tempo di emivita sufficientemente lungo,  $^{225}\text{Ra}$  ( $\beta^-$ ,  $t_{1/2}=14,8 \text{ d}$ ), in futuro potrebbe trovare qualche impiego terapeutico, mentre  $^{224}\text{Ra}$  ( $\alpha$ ,  $t_{1/2}=3,6 \text{ d}$ ) potrà diventare una possibile alternativa a  $^{223}\text{Ra}$  se gli studi preclinici confermeranno le sue potenzialità.

La *terapia alfa* si propone di utilizzare radioisotopi  $\alpha$ -emettitori per la cura di tumori altrimenti non trattabili. Data l'elevata energia dell'intera catena di decadimento del radioisotopo rispetto per esempio a  $\alpha$ -emettitori ( $^{223}\text{Ra}$  rilascia circa 28 MeV complessivamente), il trattamento con  $\alpha$ -emettitori è giustificato solo da un'elevata e benefica azione citotossica. Nel caso del  $^{223}\text{Ra}$  (utilizzato nella forma di  $^{223}\text{RaCl}_2$ ) questo agisce come un analogo del calcio (sebbene sia molto più grosso come catione), e circa il 25% del radio iniettato va a localizzarsi nell'apparato osseo in settori con elevata attività osteoblastica (cioè promotrice della matrice ossea). Ma, mentre il successo clinico nel trattamento dei tumori ossei con  $^{223}\text{Ra}$  ne giustifica l'impiego in casi particolari, la ricerca medica vorrebbe estendere la terapia alfa mediante questo e altri radioisotopi (come  $^{227}\text{Th}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}$  e  $^{211}\text{At}$ ) al maggior numero possibile di categorie di tumori in quella che viene chiamata *Targeted Alpha Therapy* (TAT) [20].

Perché la TAT possa funzionare è necessario sviluppare molecole che siano in grado di trasportare il radioisotopo direttamente sul bersaglio costituito dalle cellule cancerose, anche in zone diverse dal punto di partenza delle metastasi. In questo quadro si collocano gli studi sperimentali programmati per verificare sia la capacità di coordinazione del  $\text{Ra}^{2+}$  nonché l'effettiva stabilità in ambiente biologico dei coniugati bifunzionali in grado di trasportare il  $^{223}\text{Ra}$  sul potenziale bersaglio e di riconoscerlo selettivamente (mediante una seconda funzione da introdurre opportunamente nel legante). Fin dai primi studi di circa vent'anni fa sulla complessazione del  $\text{Ra}^{2+}$  mediante leganti macrociclici [21], la strategia è stata quella di utilizzare macrocicli contenenti

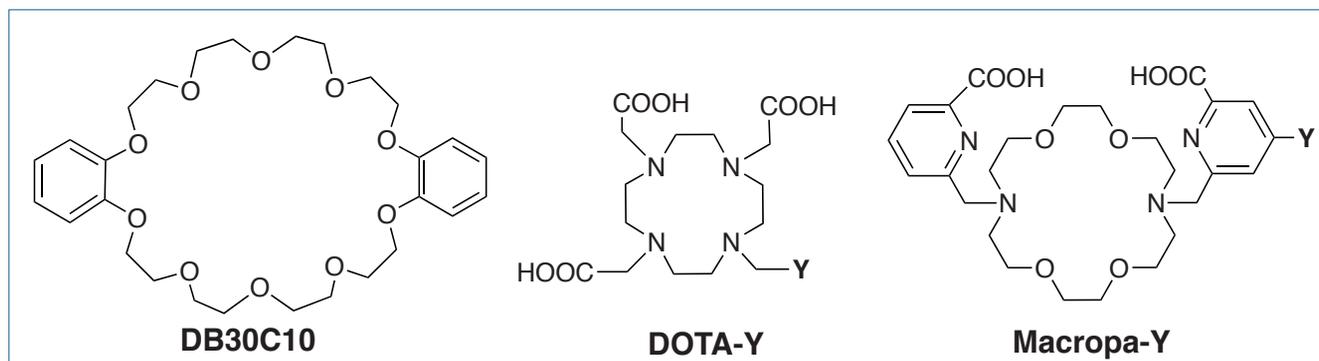


Fig. 4 - Leganti macrociclici testati per la chelazione stabile di  $\text{Ra}^{2+}$

molti atomi di ossigeno o, più in generale, numerosi donatori *hard* in grado di stabilizzare un dicatione come il  $\text{Ra}^{2+}$  che per dimensioni (è il più grosso della tavola periodica), *hardness* e labilità cinetica dei legami rappresenta una notevole sfida.

I macrocicli testati (alcuni sono mostrati in Fig. 4) vanno, ad esempio, dai classici eteri corona di grandi dimensioni come il dibenzo[corona]10 (DB30C10) [22], a macrocicli azotati di piccole dimensioni *N*-sostituiti con residui contenenti gruppi carbossilato (come quelli della famiglia dei DOTA, leganti molto usati in medicina nucleare) [21, 23], a diazacorona di medie dimensioni *N*-sostituiti per aumentare il numero di potenziali donatori. Molti degli studi hanno esplorato sia la coordinazione del  $\text{Ra}^{2+}$  che quella del  $\text{Ba}^{2+}$  come modello più prossimo, e il più recente tra questi riporta il secondo esempio di determinazione strutturale su cristallo singolo di un complesso di  $[\text{Ra}^{2+}(\text{DB30C10})(\text{H}_2\text{O})][\text{BPh}_4]_2$  ha un NC di 11 (10 O dal macrociclo oltre quello dell'acqua) mentre il corrispondente sale di  $\text{Ba}^{2+}$ , privo della molecola di  $\text{H}_2\text{O}$ , ha NC=10. Le distanze Ra-O vanno da 291,3 pm ( $\text{Ra}-\text{O}_w$ ) a un intervallo di 291-309 pm per quelle con gli O eteri [22].

Ma se un etere corona neutro di grandi dimensioni è stato utile per stabilizzare il  $\text{Ra}^{2+}$  nella fase cristallina, altri studi [23, 24] hanno messo in evidenza che leganti anionici con un opportuno set di donatori e adatta geometria conformazionale possono essere più utili nel garantire quella stabilità termodinamica essenziale per la stabilizzazione *in vivo* del  $^{223}\text{Ra}$  in

un chelato bifunzionale per TAT. Infatti, da un lato è emerso che nella complessazione di cationi alcalino-terrosi  $\text{M}^{2+}$  ( $\text{M} = \text{Ca}, \text{Sr}, \text{Ba}, \text{Ra}$ ) il  $\text{Ra}^{2+}$  sia preferito (di circa 100.000 volte) da chelanti N/O anionici del tipo Macropa ( $\text{Y} = \text{H}$ ) piuttosto che DOTA ( $\text{Y} = \text{COOH}$ ) in condizioni di pH fisiologico senza tuttavia essere selettivo rispetto al  $\text{Ba}^{2+}$  [24]. Dall'altro, studi *in vivo* hanno mostrato che il radio-labeling di Macropa con  $[\text{Ra}^{223}]\text{Ra}^{2+}$  è molto più efficiente che con DOTA (o anche con EDTA), e che c'è molto poco assorbimento di  $^{223}\text{Ra}$  nelle ossa e nella milza di cavie animali (rispetto all'uso di  $^{223}\text{RaCl}_2$ ), indicando che il chelato  $[\text{Ra}^{223}(\text{Macropa})]$  rimane sostanzialmente intatto una volta iniettato [23].

La stabilizzazione termodinamica (e cinetica) del  $^{223}\text{Ra}$  in un chelante bifunzionale per TAT non è sufficiente se non si individua il gruppo funzionale Y più adatto per andare a bersaglio sul tumore da irradiare a corto raggio (di solito 50-100  $\mu\text{m}$ ). Questo è sicuramente uno degli stadi più critici, come già dimostrato in studi preliminari [25] con leganti DOTA-Y(peptide) in cui scarsa efficienza di Ra-labeling e marcato rilascio del radioisotopo *in vitro* hanno indicato che trovare la giusta combinazione per un radio-coniugato selettivo e stabile è un processo molto lungo. Risultati più promettenti emergono dall'utilizzo del chelante Macropa-Y funzionalizzato con  $\beta$ -alanina per esperimenti *in vitro* e *in vivo* [23]. Da questi si osserva che dopo 24 h il livello di radioattività in tutti i tessuti dovuto a  $[\text{Ra}^{223}(\text{Macropa}-\beta\text{-alanina})]$  è significativamente più basso rispetto a  $^{223}\text{RaCl}_2$  nelle medesime condizioni, segno che il radio-coniugato è abbastanza stabile *in vivo*. Sorprendentemente, quando il Macropa è coniugato con una molecola che ha come target l'antigene specifico del tumore alla prostata (PSMA), il ra-



dio-coniugato corrispondente rilascia la gran parte del  $[^{223}\text{Ra}]\text{Ra}^{2+}$  [23]. Questi risultati sono ancora più inaspettati se si considera l'efficacia del radio-coniugato  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 attualmente impiegato in trials clinici nel trattamento del cancro alla prostata resistente alla castrazione [26, 27].

Come abbiamo cercato di riassumere, la strada verso l'utilizzo terapeutico del  $[^{223,224}\text{Ra}]\text{Ra}^{2+}$  è piuttosto complicata e passa attraverso la ricerca preliminare di leganti in grado di coordinare stabilmente questo grosso catione [28, 29]. Poiché questa precondizione non garantisce affatto il successo terapeutico, si cerca di massimizzare il risultato cercando di capire se lo stesso legante può funzionare anche con altri radioisotopi di interesse [30]. Ci sono già buone indicazioni di leganti con doppia selettività di dimensione (cioè sia verso cationi grandi che piccoli) che lasciano intravedere un loro possibile impiego in teranostica. Siamo sicuri che nel prossimo futuro la chimica di coordinazione potrà essere di grande aiuto per la ricerca in medicina nucleare di precisione [31, 32].

## BIBLIOGRAFIA

- [1] P. Curie, M. Curie, G. Bemont, *Compt. Rendus*, 1898, **127**, 1215.
- [2] L. Redniss, *Radioactive. A Tale of Love and Fallout*, Harper Collins, 2011.
- [3] C. Clark, *Radium Girls: Women and Industrial Health Reform, 1910-1935*, The University of North Carolina Press, 1997.
- [4] <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1903/pierre-curie/lecture/>
- [5] D.T. Richens, *The Chemistry of Aqua Ions*, Wiley, 1997.
- [6] I. Persson, *Liquids*, 2022, **2**, 210.
- [7] A. Matsuda, H. Mori, *J. Solution Chem.*, 2014, **43**, 1669.
- [8] R.R. Pappalardo, D. Caralampio *et al.*, *Inorg. Chem.*, 2021, **60**, 13578.
- [9] H. Hedström, I. Persson *et al.*, *J. Nucl. Chem.*, 2013, 940701.
- [10] A. Yamaguchi, K. Nagata *et al.*, *iScience*, 2022, **25**, 104763.
- [11] P.M. Dove, *Geochem. Cosmochim. Acta*, 1997, **63**, 3715.
- [12] S. Gin, P. Jollivet *et al.*, *Radiochim. Acta*, 2017, **105**, 927.
- [13] F. Weigel, A. Trinkl, *Radiochim. Acta*, 1968, **9**, 36.
- [14] F. Weigel, A. Trinkl, *Radiochim. Acta*, 1968, **9**, 140.
- [15] F. Weigel, A. Trinkl, *Radiochim. Acta*, 1968, **10**, 378.
- [16] R.D. Shannon, *Acta Cryst. A*, 1976, **32**, 751.
- [17] A.V. Matyskin, R. Ylmen *et al.*, *J. Solid State Chem.*, 2017, **253**, 15.
- [18] Z. Bai, J. Brannon *et al.*, *Inorg. Chem.*, 2023, **62**, 8478.
- [19] E. Deshayes, M. Roumiguie *et al.*, *Drug Des. Dev. Ther.*, 2017, **11**, 2643.
- [20] M. Makvandi, E. Dupis *et al.*, *Target Oncol.*, 2018, **13**, 189.
- [21] G. Henriksen, P. Hoff, R.H. Larsen, *Appl. Radiat. Isot.*, 2002, **56**, 667.
- [22] F. White, N. Thiele *et al.*, 2023 (preprint), DOI: [10.26434/chemrxiv-2023-lx8c1](https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2023-lx8c1)
- [23] D.S. Abou, N.A. Thiele *et al.*, *Chem. Sci.*, 2021, **12**, 3733.
- [24] A.S. Ivanov, M.E. Simms *et al.*, *Chem. Commun.*, 2022, **58**, 9938.
- [25] M. Riondato, S. Pastorino *et al.*, *Nucl. Med. Biol.*, 2019, **72-73**, S50.
- [26] C. Kratochwil, U. Haberkor, F.L. Giesel, *Semin. Nucl. Med.*, 2020, **50**, 133.
- [27] G. Sgouros, L. Bodei *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2020, **19**, 589.
- [28] K. Blei, L. Waurick *et al.*, *Inorg. Chem.*, 2023, **62**, 20699.
- [29] M. Simms, M.E. Sibley *et al.*, *Inorg. Chem.*, 2023, **62**, 20834.
- [30] A. Hu, J. Wilson, *Acc. Chem. Res.*, 2022, **55**, 904.
- [31] S. Gosh, S.J. Lee *et al.*, *Chem. Biomed. Imaging*, 2024, **2**, 4.
- [32] L. Qiu, J. Wu *et al.*, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2023, **62**, 14001.

### Radium is Back

Although the strong interest for this unstable element that fascinated the world at the beginning of the last century is not becoming an obsession again, there is no doubt that radium is experiencing a significant scientific comeback.