

**Szent István Egyetem**  
**Állatorvostudományi Doktori Iskola**

**Biological evaluation of new beta-emitting  
radiopharmaceuticals for therapy of malignant and  
chronic diseases**

**Új, krónikus és daganatos betegségek kezelésére  
szolgáló béta-sugárzó radiógyógyszerek biológiai  
kutatása**

PhD Disszertáció Tézisei

Dr Máthé Domokos

2009

Szent István Egyetem Állatorvostudományi Doktori Iskola

Témavezető és témabizottsági tagok:

.....

Dr. Jánoki Győző A. PhD PharmD

korábbi Igazgatóhelyettes, főosztályvezető

Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi

Kutatóintézet

Budapest

jelenleg ügyvezető igazgató, Medi-Radiopharma Kft.

témavezető

Prof. Dr. Halasy Katalin PhD DSc

egyetemi tanár

Anatómiai és Szövetani Tanszék

Állatorvostudományi Kar

Szent István Egyetem, Budapest

nehai †Prof. Dr. Rudas Péter PhD DSc

tanszékvezető egyetemi tanár

Élettani és Biokémiai Tanszék

Állatorvostudományi Kar

Szent István Egyetem, Budapest

Az értekezés a Dr. Sáfrány Géza PhD DSc, főigazgató-helyettes vezetésével

az Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi

Kutatóintézetben 2009. november 2-án tartott műhelyvita eredményeként

nyerte el végleges formáját.

Dr. Máthé Domokos

## **Bevezetés**

A jelen PhD munka területe a kettős (állatorvosi és humán klinikai) hasznosítású terápiás és diagnosztikai-molekuláris képalkotási célra egyaránt használható radiofarmakonok koncepciójának bemutatása. A munka látóköre az olyan új,  $^{177}\text{Lu}$  and  $^{188}\text{Re}$  izotópokkal jelölt radiogyógyszerek fejlesztésére terjed ki, melyek gamma-sugárzásuknál fogva alkalmasak képalkotásra, de béta-részecskék révén helyi, célzott sugárterápia is végezhető velük. Két szervrendszer vizsgálatát végeztük el: a csontvázrendszer és a szomatosztatin-2a receptorrendszer a jelenlegi gyakorlat szerint a legtöbb terápiás, molekulárisan célzott új radiofarmakon célpontjai

A modern nukleáris medicina egyik legnagyobb sikere a csillapíthatatlan daganatos fájdalom enyhítésére szolgáló izotópos szerek alkalmazása. Mivel a radioaktív sugárzás részecskéi átadják energiájukat a daganatsejteknek és mikro környezetüknek, a kis méretű metasztázisokat szelektíven éri a hatás. Maga a fájdalom enyhülése/csillapítása valószínűleg sokféle,

sejtek közötti kommunikációs esemény eredménye. Ezek között találjuk a „szomszédhatást” (bystander cell effect) amikor nem közvetlenül a sugárzás által károsított sejtek lépnek apoptózisba, valamint a tumorsejteket elpusztító direkt sugárhatást is. Vvizsgáltuk egy könnyen hozzáférhető béta-sugárzó lantanida radionuklid, a  $^{177}\text{Lu}$ , mint nukleáris reaktor termék gyártását. Megvizsgáltuk a lineáris aminofoszfónát EDTMP molekula előállítását és jelölési reakcióját  $^{177}\text{Lu}$ -mal. A radiológyszer alkalmazását és eloszlását képkalkotással követtük nyomon patkány, nyúl és kutya fajban.

A  $^{177}\text{Lu}$  egy széles körben elismerten ígéretes új radioizotóp, kis áthatolóképességű béta-sugárzással és a képkalkotásra használható gamma-sugárzással. Sugárzási tulajdonságai jól alkalmazhatóak a csontban található áttétek esetén, mert a béta-sugárzás elnyelődése csak az izotóp közvetlen környezetében található sejtekre korlátozódik, nem érintve a csontvelőt. A csont átépülését szabaddá váló hidroxipatit felszínek jellemzik. A foszfónát vegyületek, mint például az EDTMP könnyen jutnak a vérből a csontszövetbe és az ott szabadon hozzáférhető átépülő hidroxipatit felszínekre adszorbeálódnak. Az oszteoblasztos jellegű

áttétek átépülési üteme gyorsabb, mint a normál csontszöveté, így ezek a molekulák inkább kötődnek a fenti jellegű daganatos csontáttétekhez. Munkacsoportunk az ismert szerves foszfonát, az etiléndiamin tetrametil-foszfonát (EDTMP) új gyógyszereti formulációját jelölte <sup>177</sup>Lu izotóppal. Minthogy a fajok közötti biodisztribúció különbségei az egyes molekulák általános biodisztribúciós folyamataira is következtetni engednek, munkacsoportunk a jelölt molekula farmakokinetikai tulajdonságait két fajban, egérben és nyúlban vizsgálta. A biodisztribúció leképezése céljából egerek, patkányok, nyulak és kutyák egyaránt nem terápiás mennyiségű jelölt molekulát kaptak injekcióban. A biodisztribúció időbeli változását szcintigráfias és tomográfias képalkotással (a rágcsáló fajokban CT-vel kapcsolva) tanulmányoztuk. A dozimetriai analízishez ismerni kell az adott molekula farmakokinetikai adatait. Ezért a non-kompartmentális modell segítségével elemeztük az eloszlási adatokat, és a fajok közötti farmakokinetikai különbségeket. Ezen kívül kutyákban folytattunk kísérletet a Maximal Tolerated Dose (MTD) – maximális tolerálható dózis meghatározására, valamint megfigyeltük a lépcsőzetesen emelkedő dózisban

intravénásan injektált radioaktivitás esetleges mellékhatásait. A kísérlet bemutatja a  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP alkalmazhatóságát mint csont-célzó vegyületet, melynek beadása után más szervrendszerben nem található halmozódás. Az állatmodell képző vizsgálatoknak köszönhetően azt a következtetést vontuk le, hogy a szert célszerű és ésszerű további klinikai vizsgálatokba bevonni. Ezek a kutatások teremtették meg a  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP radiógyógyszer-molekulával végzett klinikai kísérletek alapját.

A csontvázrendszer másik fontos alkotóeleme, az ízületek gyakori és nehezen gyógyítható megbetegedése a reumatoid arthritis. A reumatoid arthritis gyógyításában jelentős szerepet töltenek be a radiógyógyszerek, különösen a nagyízületekbe adott helyi injekciók esetében. Egy adott bomlási sorhoz tartozó radioizotópok anyaelemét sugárvédett kromatográfiás oszlopra rögzítve az így nyert „generátor” eluálásával a kívánt radionuklidot helyben azonnal igényeink szerint használhatjuk fel. A jelenleg terápiás célra javasolt béta-sugárzó radioizotópok egyike, a  $^{188}\text{Re}$  ilyen generátorból érhető el. A  $^{177}\text{Lu}$ -hoz hasonlóan a  $^{188}\text{Re}$  is emittál gamma-sugarakat. Megterveztünk egy kísérletsorozatot

azzal a céllal, hogy a helyileg ízületben alkalmazható terápiás ágens,  $^{188}\text{Re}$ -ön kolloid részecskéket állítsunk elő és vizsgáljunk. A nyúl antigén indukált arthritis modellt választottuk ki a radiológyszer hatásainak elsődleges tesztelésére. Emellett leírtuk a jelzési reakciót, a részecskék méreteloszlását és leképeztük a részecskék eloszlását a térdízületben. Az állatmodell szövettani vizsgálatával leírtuk a sugárhatást a synoviális felszínre. A vizsgálatunkban elért eredmények megalapozták a  $^{188}\text{Re}$ -ön kolloid alkalmazását klinikai kísérleti körülmények között, melyet Jae Min Jeong professzor munkacsoportja el is végzett a Koreai Köztársaságban.

Az állatmodellek alkalmazásának különleges esete a természetes eredetű daganatok jellegzetességének alkalmazása az emberi daganatok modellezésére. Vizsgálataink a béta-sugárzó radiofarmakonok harmadik csoportjára terjedtek ki: a szomatosztatin-analóg radiofarmakonok szintén jelentős klinikai szerepet játszanak, és új változataiknak fejlesztésében az állatmodelleknek lényegi szerepe van. Ezért egy új szomatosztatin 2a receptor ligand peptid, a DOTA-TOC alkalmazását vizsgáltuk korábbi állatorvosi irodalmi

adatok alapján természetesen előforduló kutya insulinomában. A peptidet meg lehet jelezni  $^{90}\text{Y}$  és  $^{111}\text{In}$  izotópokkal, az előbbi béta sugárzása terápiás hatású, míg az utóbbi elsősorban diagnosztikai képalkotásra használatos, de terápiás alkalmazása is van. Ez a felfogás az ún. kombinált izotópdiaosztika-terápia, melynek új peptid radiofarmakonjait fejlesztettük a természetesen előforduló állatmodellel. Ehhez csatlakozott az a kísérletsorozat, melyben a sokkal könnyebben hozzáférhető  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  izotóppal jelölhető új radiopeptidet alkalmaztuk ugyanúgy insulinoma diagnosztikára kutyában. A kutya insulinoma viszonylag ritka volta miatt egy állaton több radiopeptidet is kipróbáltunk. A radionuklid terápia eredményeit 19 hónapig követtük nyomon egy állatban.

#### **Célkitűzések:**

A disszertáció alapjául szolgáló kísérletek elvégzése után célunk volt, hogy a disszertációban:

a) Bemutassuk, hogy az új radiofarmakonok fejlesztése során milyen helyet foglal el az állatmodellek alkalmazása az egészséges állatmodellek, az indukált

betegségek és a természetesen előforduló betegségek esetében

b) Leírjuk a különböző energiájú, ezért különböző szöveti áthatolóképességű béta-sugárzó izotóppal jelölt egyes radiofarmakonok körülírt szöveti alkalmazásával járó sugárhatásokat állatmodellekben, kihasználva az izotópos képalkotás minden lehetséges technikáját elsősorban SPECT rétegfelvételek készítésével.

c) Bemutassuk és megvizsgáljuk a radionuklid terápia alkalmazhatóságát és esetleges mellékhatásait az állatorvosi gyakorlatban.

e) Az izotópterápia „molekuláktól az állatokig” terjedő koncepcióját bemutassuk az immunhisztokémia mint a legelső molekuláris képalkotó módszer alapul vételével.

A szerző tudományterületén az új radiofarmakonok kutatása tárgyában végzett vizsgálatok két szervrendszerre terjedtek ki: a csontvázrendszerre és a szomatosztatin-receptor rendszerre. A legfontosabb tanulmányokat a célzott béta-sugárzó daganat- illetve krónikus betegség-ellenes (ez utóbbiak alatt a rheumatoid arthritist és esetleg egyéb autoimmun

megbetegedéseket értve) radiológyszerek fejlesztéséről nemzetközi tudományos folyóiratokban publikálta. Az elkészült publikációk a csontvázrendszer új radiológyszerei esetében humán klinikai kipróbálások alapját jelentették. A PhD disszertáció két fejezete:

-Csont- és ízületi terápiára alkalmazható radiológyszerek kísérletei több állatfajon egészséges állatokat használva modellként illetve

-Radioizotóppal jelölt új szomatostatin-analóg peptidek vizsgálatai kutyákban, egészséges és természetes úton daganatos állatok vizsgálatával.

### **A csontrendszer palliatív terápiájára alkalmazható $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP vizsgálata**

#### **Kísérleti elrendezés**

A radiofarmakonhoz szükséges  $^{177}\text{Lu}$  izotópot közös magyar-indiai kutatási program keretében, természetes  $^{176}\text{Lu}$  besugárzásával történt előállítás után szintetizáltuk az EDTMP molekulát. Kidolgoztuk a jelzéshez szükséges liofilizált kit formulációját egy jelenleg klinikai gyakorlatban alkalmazott radiofarmakon

kit összetételére alapozva. A kit segítségével előállított  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP molekula biodisztribúcióját több állatfajon és több módszerrel vizsgáltuk: egérben hagyományos szervmegoszlási vizsgálatot végeztünk időpontonként öt állatban. Ezen túl multiplex multipinhole SPECT/CT képalkotás segítségével is vizsgáltuk a biodisztribúciót egérben, valamint digitális mikroautoradiográfiával kutattuk az eloszlás részleteit. Patkányban szintén végeztünk szerveoszlási és képalkotó vizsgálatokat (mind gamma-kamerával mind SPECT/CT-vel). Nyúl gamma-kamerás képalkotó és szerveoszlási (n=3) vizsgálatok után kutyában is elvégeztük a képalkotó vizsgálatokat, valamint kutyák hármascsoportjainak emelkedő dózisban (9,5; 19; 28,5; 37.5 MBq/ttkg) adva a radiofarmakont vizsgáltuk az esetleges toxicitás jeleit vérkép és biokémiai paraméterek elemzésével. Ezekon felül a nyúl és az egér biodisztribúció eredmények alapján farmakokinetikai modellezést is végeztünk a nonkompartmentális modell segítségével.

### **Eredmények és következtetések**

Mindegyik állatfajban kimutattuk, hogy a radiofarmakon eredeti rendeltetésének megfelelően nagy affinitással

kötődik a csonthoz, 24 órával a beadás után már nem lehetett más szervekben radioaktivitást kimutatni. A maximális csontkötődési érték egérben 40,62%, nyúlban 36,52% az eredetileg beadott radioaktivitásra vonatkoztatva. Az összes képalkotó vizsgálat tanúsága szerint a csontvelő mellett a másik kritikus szerv a vese, ezen a szerven keresztül ürül ki a csonthoz nem kötődött EDTMP. A képalkotó vizsgálatok másik következtetése: a radiofarmakon csont-halmozása elsősorban az átépülő csontfelszínek esetén jelentős, melyek egészséges állatban elsősorban az ízületekben vannak jelen. Az egér autoradiográfia eredményeképpen megfigyelhető volt a farmakon kötődése a csont kortikális állományához anélkül, hogy a sugárdozimetriai kockázatot jelentő velőállományban kötődést tudtunk volna igazolni. A farmakokinetikai elemzés szerint az egér állatfaj nagyobb affinitással köti csontjaihoz a radiofarmakont, míg a nyúlban feltehetőleg eltérő kalcium-anyagcseréje miatt valamivel kevésbé épül be a radiofarmakon a csontfelszínekbe. Mivel általában egér adatokból felnőtt, míg nyúl adatokból gyermek dozimetriai extrapolációt szokás végezni (a növekedő nyúl epiphysisek vérellátása az emberéhez hasonló), az

elvégzett mérések kiterjeszhetik a későbbiekben a radiofarmakon alkalmazási körét. A kutya toxicitás kísérletek alapján a beadott dózisokkal nem tudtuk elérni a maximális tolerált dózist, és egyedül a legmagasabb dózisú csoportban tudunk enyhe és átmeneti vérlemezke szám csökkenést kimutatni, a fehérvérsejtszám azonban a legnagyobb dózis esetén is mutatott még növekedést, vagyis a csontvelő reaktivitása megmaradt. Az egészséges állatmodelleken végrehajtott vizsgálatok nélkülözhetetlen alapot szolgáltatott az emberi klinikai kipróbálás megkezdéséhez.

### **Ízületi terápiára alkalmazott $^{188}\text{Re}$ -ön kolloid vizsgálata és hatása a synoviumra**

#### **Kísérleti elrendezés**

A  $^{188}\text{Re}$ -ön kolloidot két eljárás segítségével szobahőmérsékleten és 100 °C-on állítottuk elő. Vizsgáltuk dinamikus lézerefényszórás módszerével az előállított részecskék átmérőjének spektrumát, illetve vékonyréteg-kromatográfia segítségével a radiokémiai tisztaságot és a jelzési hatásfokot.

Az elkészített radiofarmakon eloszlását gamma-kamerás képalkotás segítségével vizsgáltuk, összehasonlítva az oldható perrenát és a radiokolloid eloszlását a térdízületbe történő helyi injekció után nyúlón. A kifejlesztett új radiofarmakon hatásosságát antigén-indukált arthritis nyúl modellben vizsgáltuk, a betegség kialakulása után három héttel a térdízületbe beadott 50 MBq radiokolloidot alkalmazva. Ezután négy héttel mind a kezelt, mind fiziológiás sóoldattal kezelt nyulak térdízületét szövettani vizsgálatnak vetettük alá.

## Eredmények és következtetések

A szobahőn előállított radiokolloid nagyobb jelzettségi hatásfoka (66.7%) és megfelelő mérete (99% > 3 μm, átlag 4.535 μm) alapján ezzel folytattuk a biológiai vizsgálatokat. A képalkotás tanúsága szerint 72 órával a térdízületi injekció után az oldható perrenátot kapott nyulak térdízületében nem volt kimutatható radioaktivitás, annál inkább a gyomorban és a pajzsmirigyben, a perrenát predilekciós halmozódási helyein. Ezzel ellentétben azok a nyulak, melyek a térdízületébe radiokolloidot injektáltunk, nem mutattak elfolyást, sem az inguinális sem a popliteáris nyirokcsomó területe felett nem lehetett radioaktivitást mérni gamma-kamerával. A szövettani vizsgálatok szerint négy héttel a kezelés után egyértelmű volt a különbség a fiziológiás sóoldattal kezelt és a radiokolloiddal kezelt térdízületek között. A kezeletlen térdízületekben vastag, gyulladásos pannus-szövet alakult ki, míg a kezelt térdízületek synoviális hártáját beszűrő pannus szövet eltűnt és helyét egyrétegű, vékony fibrózus hártya vette át. Mindezekből azt a következtetést vontuk le, hogy az általunk kifejlesztett <sup>188</sup>Re-ön radiokolloid szobahőmérsékleten történő

előállítás és szűrés után megfelelően alkalmazható térdízületben rheumatoid arthritis kezelésére, s annak eredménye a pannus után a synoviális hártya megfelelő visszaalakítása fibrózus szövétté. Az alkalmazott állatmodell megfelelő volt a betegség modellezésére és az izotópkezelés hatásai jól lemérhetők voltak rajta. A további döntésben központi szerepet játszott a megfelelő, mesterségesen megbetegedett állatmodell alkalmazása.

### **Vizsgálatok szomatosztatin-analóg radiopeptidekkel kutyákban**

#### **Kísérleti elrendezés**

A kutatócsoportunkhoz az Állatorvostudományi Kar Belgyógyászati Klinikájáról küldött insulinomás állatokat 1., 2. és 3. állatként jelöljük. Mindegyik állatban a fizikális tünetek (hátsótestfél-gyengeség illetve eszméletvesztés, rángógörcsök) az alacsony vér glükóz szint és a hasi ultrahang lelet alapján állítottuk fel az insulinoma gyanúja diagnózist. Mindegyik állatban képalkotó vizsgálatot végeztünk SPECT módszerrel a radiopeptidek segítségével, valamint az elhullás után a saját magunk által kifejlesztett immunhisztokémiai

módszerrel végeztünk szövettani vizsgálatot. A terápiában részesülő 2. Állatnál plazma inzulinszint meghatározással is nyomon követtük a terápia hatását.

Ezt a diagnózist az 1. Állatban  $^{111}\text{In}$ -DOTATOC SPECT vizsgálattal támasztottuk alá, melyet a később elvégzett immunohisztokémia megerősített. A 2. Állatban két ciklusban, egy hónap eltéréssel végeztünk intravénás  $^{90}\text{Y}$  radiopeptid terápiát 185 és 370 MBq aktivitással. A terápia hatását ultrahanggal és később  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC képalkotással és inzulinszint meghatározással mértük fel, a fizikális állapot nyomon követésével. Mind a 2. mind a 3. Állatban  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC peptid segítségével felmértük a SPECT diagnosztikai lehetőségeket, és itt is tanulmányoztuk a tumor immunohisztokémiát.

Ezekon kívül mindegyik diagnosztikai radiopeptid esetén vizsgáltuk az eloszlást 1-1 egészséges Beagle kutyán.

### **Eredmények és következtetések**

Mindegyik állatban mindegyik radiopeptiddel ki tudtuk mutatni a daganatot, több gócban, az ultrahangnál nagyobb térbeli felbontással.

A 2. Állatban a radioizotóp terápiát követő napon az addig szinte a hipoglikémia miatt moribund állapotú állat fizikai állapota látványosan javult, az addig napi 5-6 hipoglikémiás görcsroham megszűnt, heti 1-re csökkenve, a glükózsztint 1.4 mM-ról 2.4mM-ra nőtt. Az ismételt terápia után teljesen megszűnt minden fizikális tünet, az állat 18 hónapig normális életet élt, míg a 19. hónapban fokozatosan ismét jelentkeztek a tünetek és a tulajdonos végül az állat elaltatását kérte. Mindegyik állatból a szcintigráfias/SPECT képalkotás alapján vett tumor szövettani mintában ki tudtuk mutatni az insulinoma sejtek szomatostatin 2a receptor túltermelődését. A radiopeptidek egészséges kutyán történő vizsgálatával a képalkotással feltártunk az emberhez képest eltérő halmozású szöveteket (szív és gyomorfal erősen halmoz, diagnosztikai peptidekkel a lép nem azonosítható) az embertől eltérően.

## **ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK**

1. Hordozómentes  $^{177}\text{Lu}$  felhasználásával  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP molekulát állítottunk elő és olyan új gyógyszerészeti formulációját fejlesztettük ki, melyet *in vivo* könnyű tolerálni.

2. Nukleáris képalkotó eszközökkel kimutattuk a  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP csont-kereső biológiai viselkedését az egér, patkány, nyúl, kutya fajokban. Egy világújdonságnak számító kisállat SPECT képalkotó rendszer alkalmazásával kimutattuk, hogy a  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP rágcsálókban az átépülő csontban halmozódik fel.

3. Közvetlen képalkotással, elsőként bizonyítottuk be, hogy a  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP az átépülő csontok kortikális állományához és nem a spongiosához kötődik. Ezzel még valószínűbb, hogy a csontvelőt nem éri a károsító sugárhatás.

4. Kimutattuk a  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP biodisztribúció kinetikájának különbségét a kutya és az egér között, a kutya fajban a maximum csontkötődést a szer későbbi időpontban éri el.

5. Megvizsgáltuk és leírtuk a  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP farmakokinetikáját egérben és nyúlban. Megállapítottuk, hogy a csont kalcium-anyagcserék közötti különbségnek köszönhetően lényeges különbség van a két faj csont Area Under the Data értékei között. Az Area Under the Curve értékek összehasonlítása alapján a nyúl  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP csontkötődése kisebb, mint az egér anyagcsere

esetében. Ennek fontos, humán dózistervezési következményei is vannak.

6. Kimutattuk, hogy kutyában a  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP terápiás dózisban sem fejt ki toxikus hatást a csontvelőre, és beállítottuk a minimálisan szükséges radioaktivitás mennyiségét a további toxicitási vizsgálatokhoz e fajban.

7. Új, szobahőmérsékleten végzett reakciófajta dolgoztunk ki egy új radiogyógyszer, a  $^{188}\text{Re}$ -ön részecskék előállítására.

8. Kimutattuk, hogy a  $^{188}\text{Re}$ -ön részecskék nem távoznak a gyulladáshoz nyúl térdízületből egyetlen vizsgált időpontban sem, tehát az elfolyás szempontjából a szer alkalmas a humán térdízületi applikációra is.

9. Meghatároztuk a  $^{188}\text{Re}$ -ön részecskék ízületi felszínre leadott dózisát a nyúlról az emberre történő extrapolációval.

10. Szöveti vizsgálatok segítségével kimutattuk, hogy a  $^{188}\text{Re}$  béta-részecskéi gyulladáscsökkentő hatással és a duzzadt synoviumot helyreállító szereppel rendelkeznek a nyúl antigén-indukált arthritis modellben.

11.  $^{99m}\text{Tc}$ -mal jeleztük a HYNIC-TOC radiogyógyszert, és kimutattuk, hogy a kutya szomatosztatin 2A receptorokhoz is kötődik.

12. Kutya fajban kimutattuk, hogy a szomatosztatin 2A receptorok kifejeződése a szervezetben eltér az emberétől.  $^{111}\text{In}$  és  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -jelölt szomatosztatin analóg peptidekkel vizsgálva a szívhez, a gyomorhoz és a léphez az embertől eltérő módon kötődnek a receptor-ligandumok. Kutyaiban a szív és a gyomor erős receptor-termelést mutat, a lépben pedig nem figyeltünk meg receptorokat, míg emberben a helyzet épp fordított.
13. Kimutattuk egy addig nem alkalmazott közvetlen immunhisztokémiai módszer segítségével, hogy a kutya insulinomákban is kifejeződik a szomatosztatin 2A receptor.
14. Azt is bebizonyítottuk, hogy a peptid radioizotóp SPECT képalkotás kutyában is működik, mind  $^{111}\text{In}$  mind  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  izotóppal, DOTA-TOC célba juttató peptidet alkalmazva.
15. Megmutattuk, hogy a spontán kutya insulinoma a peptid receptor radioterápia modelljeként szolgálhat, és kiváló túlélési eredményt értünk el egy esetben  $^{90}\text{Y}$ -peptid terápiával ebben a daganatfajtában. Ez az eset a világon az első célzott peptid radioterápia-bizonyíték kutyában.

## A DISSZERTÁCIÓ ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK:

Mathe D., Balogh L., Polyak A., Kiraly R., Marian T., Pawlak D., Zaknun J.J., Pillai M.R.A., Janoki Gy. A. (2009): Multi-species animal investigation on biodistribution, pharmacokinetics and toxicity of <sup>177</sup>Lu-EDTMP, a potential bone pain palliation agent. Nucl Med Biol, in press **IF:2.419**

Chakraborty S., Das T., Banerjee S., Balogh L., Chaudhari PR., Sharma V., Polyak A., Mathe D., Meera V., Janoki G.A., Pillai M.R.A. (2008): <sup>177</sup>Lu-EDTMP: a viable bone pain palliative in skeletal metastasis. Cancer Biother Radiopharm. 23, 202-213 **IF:1.318**

Hauser P., Hanzély Z., **Máthé D.**, Szabó E., Barna G., Sebestyén A., Jeney A., Schuler D., Fekete G., Garami M. (2009): Effect of somatostatin analogue octreotide in medulloblastoma in xenograft and cell culture study. Pediatr Hematol Oncol. 26, 363-374 **IF:0.897**

Máthé D., Chaudhari P.R., Balogh L., Polyák A., Király R., Andócs G., Perge E., Glávits R., Jánoki Gy. A. (2002): Preliminary studies with <sup>188</sup>Rhenium-tin colloid for radiation synovectomy: preparation, size determination, in-vivo distribution, effects and dosimetry studies. Cent East Eur Rev Nucl Med. 5, 99-104.

Máthé D., Polyák A., Király R., Perge E., Mészáros Á., Haller K., Jakab Cs., Jánoki Gy. A. (2009): Receptor izotóp-diagnosztikai és -terápiás vizsgálatok szomatostatin analóg peptidekkel kutyákban. Magy Allatorvosok, *közlés alatt* **IF:0.104**

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

„Soli Deo Gloria”

Az emberek között először is feleségemet és gyermekeimet illeti a köszönet. Hálás vagyok a tőlük kapott szeretetért munkám alatt. Témavezetőm, Dr. Jánoki Győző emberi türelmét és szakmai támogatását egyaránt köszönöm. Munkatársaim közül Dr. Balogh Lajosnak köszönöm önzetlen segítségét és azt, hogy betekintést adott a valódi állatorvos-tudományba. A köszönetek olyan sok mindenkinek szólnak Rajtuk kívül, hogy terjedelmük túlnő a tézisek keretein, egészében a disszertációban olvashatók. Közülük azonban ki kell emelnem Prof. Dr. Csillag András személyét, akinek kezdeti bátorítása és támogatása nélkül nem mertem volna tudományos kérdésekkel komolyabban foglalkozni.