

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Metasztázisok angiogenezisének *in vivo* vizsgálata peptidalapú PET radiotracerekkel

Péliné Szabó Judit

Témavezető: Dr. Trencsényi György



DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2024

Metasztázisok angiogenezisének *in vivo* vizsgálata peptidalapú PET radiotracerekkel

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Péliné Szabó Judit, okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolája
(Experimentális és operatív orvostudományok programja) keretében

Témavezető: Dr. Trencsényi György

Az értekezés bírálói:

Dr. Besenyi Zsuzsanna, PhD
Prof. Dr. Halmos Gábor, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Illés Árpád, az MTA doktora
tagok: Dr. Besenyi Zsuzsanna, PhD
Prof. Dr. Halmos Gábor, PhD
Prof. Dr. Pávics László, az MTA doktora
Dr. Emri Gabriella, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A”
épület tanterme, 2024. április 9. 13:00

1 Bevezetés

A rosszindulatú daganatos betegségek és a tumorok által képzett áttétek világszerte egyre nagyobb egészségügyi problémát jelentenek. Az Egyesült Államok Nemzeti Rákkutató Intézet (IARC) becslései szerint 2018-ban világszerte 17 millió új rákos megbetegedés és 9,5 millió rákos halálesetet regisztráltak. Mivel az életkor előrehaladtával a betegség kockázata emelkedik, így a nyugati típusú társadalmakban az elmúlt évek demográfiai folyamatait (népesség növekedés, előregedés) figyelembe véve az onkológiai ellátás egyre nagyobb kihívással néz szembe. Ez és a személyre szabott terápiák iránti megnövekedett igény, növeli a diagnosztikával szembeni elvárásokat is.

A daganatok progressziójának egyik fontos feltétele, hogy a primer tumor megfelelő tápanyagellátáshoz jusson a meglévő erekből, vagy pedig új erek kialakulása révén. Ez a folyamat – az angiogenezis – megteremti annak a lehetőségét, hogy a rosszindulatú elváltozás egyes sejtjei az érpályába jussanak, ezáltal növelve az úgynevezett hematogén áttétképződés létrejöttének esélyét. Az elmúlt években végzett preklinikai és klinikai vizsgálatok egyaránt bővítették ismereteinket az áttétképződés többlépcsős folyamatáról, azonban továbbra is nyitott kérdés, hogy az áttétek áttétet képeznek-e, vagy mindegyikük az elsődleges lézióból származik. Az áttétek molekuláris expressziós mintázatának pontos ismerete nemcsak az elváltozás pontos felismerését biztosítaná, hanem a meglévő terápiás rendszerek újragondolását is eredményezheti.

Mivel az angiogenezist a tumor progresszió és metasztatisztikus képessége sarokkövének tekintik, az áttétek és a primer tumoros elváltozások sejtfelszínén expresszálandó neoangiogén mediátorokat/molekulákat célzó nem invazív molekuláris képalkotó technikák értékes diagnosztikai lehetőséget nyújthatnak a daganatos elváltozások időben történő értékeléséhez, valamint a tumor progressziójának gátlására vagy annak lassítására irányuló kezelések bevezetéséhez.

Az angiogenezis során a VEGF és a VEGFR közötti kölcsönhatás révén megkezdődik az endotélsejtek proliferációja és migrációja, valamint a kapilláris rendszer átalakulása. Ezért a VEGF és receptorainak (VEGFR) túlzott expressziója összefügg a tumor progressziójával, a metasztatisztikus potenciállal, a mikrovaskuláris sűrűséggel és a betegek prognózisának romlásával. Mivel az $\alpha_v\beta_3$ integrin is elősegíti a tumor- és endotélsejtek migrációját, így túlzott mértékű kifejeződése a tumor növekedésének, invazivitásának és metasztatizációjának szabályozásában kritikus szerepet tölthet be. Ezenkívül az APN/CD13 is szoros kapcsolatot

mutat a tumorokkal kapcsolatos neoangiogenezissel, az angiogén jelek generálásán és modulálásán keresztül, valamint az angiogén erek markereként. A prosztaglandin E2 pedig a ciklooxygenáz-2 (COX-2)/prostaglandin E2 (PGE2) útvonalon keresztül játszik döntő szerepet a daganat kialakulásában, mivel nem csak gyulladások esetében, hanem a tumorok progresziója során is serkenti az angiogenezist és a limfangiogenezist.

A molekuláris biológia fejlődésével egyre több potenciális tumormarkert fedeznek fel, és ennek megfelelően növekszik az új tumorspecifikus diagnosztikai molekulák száma. A PET-képalkotás különösen CT vagy MR eszközzel kombinálva értékes eszköznek tűnik a neoangiogenesis specifikus molekuláris biomarkereinek kimutatásában, ami új területet nyit a primer tumorok és áttétek sejtfelszíni molekuláris mintázatának mélyebb megértése felé.

Ebben a tekintetben az integrin $\alpha_v\beta_3$ nemcsak a preklinikai vizsgálatokban, hanem a humán klinikai kutatásokban is egyre nagyobb vizsgálati területet képvisel. Az $\alpha_v\beta_3$ integrinek jellemzően a tumoros szövetekben történő emelkedett kifejeződése miatt az integrinspecifikus RGD (Arg-Gly-Asp) szekvenciát tartalmazó, radioaktívan jelzett peptideknek döntő szerepük van a molekuláris onkológiai képalkotásban. Az NGR (Asn-Gly-Arg) peptidszármazékok pedig nagy affinitással kötődnek az APN/CD13-hoz, ezért ezen molekulák rákos elváltozásokba juttatása nem csak a képalkotást teheti lehetővé, hanem az angiogenesis gátlását is, mivel az APN működésének korlátozása akadályozhatja a tumorok vaszkularizációját. A ciklodextrinek a közelmúltban kerültek a nukleáris medicina előterébe, mint potenciális tumorcélzó molekulák. Ezeket a glükóz alapú ciklikus oligoszacharidokat, amelyek hidrofíl külső felülettel és lipofil belső üreggel rendelkeznek, ígéretes eszközként jelölték meg az endocitózis alapú gyógyszerhordozó rendszerek elkészítéséhez és vízben oldódó gyógyszerek kifejlesztéséhez. Tekintettel a fent említett kedvező kémiai tulajdonságokra, a radioaktívan jelölt ciklodextrinek új területet nyithatnak a rosszindulatú daganatok *in vivo* molekuláris képalkotásában. A ciklodextrin származékok közül a véletlenszerűen metilált β -ciklodextrin (RAMEB) bizonyítottan nagy affinitást mutat a PGE2-vel való komplexképzésre, emellett a hidroxipropil-beta-ciklodextrin (HP β CD) hatékonysága, kielégítő biztonsági profilja és mérhető tolerálhatósága miatt már figyelemre méltó klinikai figyelmet kapott a terápiás utakon. További jelentős szempont, hogy a [^{68}Ga]Ga-NODAGA-HP β CD kiemelkedő *in vivo* biodisztribúciója és farmakokinetikája, valamint nagy radiokémiai tisztasága további farmakokinetikai mérések lehetőségét biztosíthatja, és a tumorspecifikus molekuláris képalkotás szempontjából is releváns lehet.

Célkitűzéseink:

- A neoangiogenezisben részt vevő molekulák expressziójának változásai a primer tumorban és annak áttéteiben jelentősen befolyásolhatják a terápiák hatékonyságát. A vizsgálatunk célja az volt, hogy a sorozatosan transzplantált mezoblasztos nefroma tumor (Ne/De) metasztázisaiban az aminoszteridáz N (APN/CD13) és az $\alpha_v\beta_3$ integrin receptor expressziójának változását ^{68}Ga -jelzett NOTA-cNGR és NODAGA-RGD radiotracerekkel értékeljük preklinikai pozitronemissziós tomográfiás (PET) képalkotás segítségével.
- A fenti részletes, korábban közzétett adatok arra ösztönöztek bennünket, hogy megvizsgáljuk a ciklodextrin származékok diagnosztikai értékét a különböző daganatok molekuláris képalkotásában, ami közelebb vihet bennünket a molekuláris célpontokon alapuló tumorelleses terápia végső céljához. Ezért a továbbiakban a [^{68}Ga]Ga-NODAGA-RAMEB és a [^{68}Ga]Ga-NODAGA-HP β CD tumorcélzó potenciáljának felmérését tűztük ki célul non-invazív in vivo PET-képalkotás segítségével.

2 Anyag és módszer

2.1 Sejtvonalak és fenntartásuk

2.1.1 Ne/De, He/De sejtek:

A vizsgálatok során alkalmazott mesoblasztos nephroma (Ne/De) tumort és a hepatocelluláris karcinóma (He/De) tumort a Debreceni Egyetemen végzett korábbi kutatás során állították elő a következő módon. Pár nappal a születésük után Fischer 344 (F344) patkányokba 125 μg N-nitrozodimetilamint adtak be, sóoldatban intraperitoneálisan. Körülbelül 6 hónap elteltével a kialakult tumorokat eltávolították és sejtvonalat hoztak létre.

A Ne/De sejtek tenyésztéshez 10 (V/V)% magzati szarvasmarha szérumot tartalmazó Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) tápoldatot használtunk, míg a He/De sejtek tenyésztéshez 10 (V/V)% magzati szarvasmarha szérumot (FBS) tartalmazó Iscove's Modified Dulbecco's Medium (IMDM) tápoldatot használtunk, amelyeket 1 % antimikotikum-antibiotikum oldattal egészítettünk ki.. Az egyrétegű sejtkultúrákat 12 ml tápoldatot tartalmazó T-75 sejttenyésztő flaskában, 5 %-os CO_2 szintet és 95 %-os páratartalmat biztosító inkubátorban (ESCO CCl-170B-8 incubator) 37 °C –on tartottuk. A tenyészetek passzálását hetente 3x végeztük.

2.1.2 HT1080, B16F10, BxPC3, A20, PancTu sejtek

A HT1080 (humán fibroszarkóma) sejtvonalat az ATCC-től (Virginia, USA) vásároltuk. A sejtek tenyésztéshez 10 % magzati szarvasmarha szérumot (FBS) tartalmazó Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) tápoldatot használtunk, amelyet 1 % antimikotikum-antibiotikum oldattal egészítettünk ki.

A B16F10 (egér eredetű melanotikus melanoma) sejtvonalat az ATCC-től (Virginia, USA) vásároltuk. A sejtek tenyésztéshez 10 % magzati szarvasmarha szérumot (FBS) tartalmazó Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) tápoldatot használtunk, amelyet 1 % antimikotikum-antibiotikum oldattal illetve MEM nem esszenciális aminosav oldattal (1 (V/V) %); Gibco™) és MEM vitamin oldattal (1 (V/V) %); Gibco™) egészítettünk ki.

A BxPC3 (humán hasnyálmirigy adenokarcinóma), az A20 (egér eredetű B-sejtes limfóma) és a PancTu (humán hasnyálmirigy adenokarcinóma) sejtvonalat az ATCC-től (Virginia, USA) vásároltuk. A sejtek tenyésztéshez 10 % magzati szarvasmarha szérumot (FBS) tartalmazó Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 Medium tápoldatot használtunk, amelyet 1% antimikotikum-antibiotikum oldattal egészítettünk ki.

Az egyrétegű sejtkultúrákat, illetve a szuszpenziós sejtkultúrát (A20) 12 ml tápoldatot tartalmazó T-75 sejtenyésző flakóban, 5 %-os CO₂ szintet és 95 % -os páratartalmat biztosító inkubátorban (ESCO CCI-170B-8 incubator) 37°C –on tartottuk. A tenyészetek passzálását hetente 3x végeztük. A daganatos sejtek beültetését minden esetben öt-nyolc passzállás után végeztük. A tumor indukciót megelőzően a sejtek életképességét minden esetben trypan-kék kizárásos teszttel ellenőriztük.

2.2 Kísérleti állatok

A Ne/De tumorok és metasztázisaik vizsgálatához, illetve a He/De tumorok vizsgálatához 16 hetes, 250±20 g súlyú, nőtény F344-es patkányokat (n=30) használtunk.

A B16F10 egér eredetű melanoma vizsgálatára C57BL6 egereket vásároltuk. Az állatokat konvencionális állatházban tartottuk, ellenőrzött hőmérséklet (24 °C±2 °C) és páratartalom (51±10 %) mellett. A mesterséges világítást automatikusan szabályozott 12 órás cirkadián ciklusokban biztosítottuk. Az egereket ad libitum félszintetikus takarmánnyal (Animalab Kft., Budapest, Magyarország) etettük, és csapvizet kaptak

A humán eredetű tumorok vizsgálatakor CB17 SCID immunhiányos egereket használtunk (12 hetes hím egereket vásároltuk az Innovo Kft-től, Magyarország; n=35). Az állatokat steril körülmények között tartottuk IVC ketrecrendszerben (Techniplast, Olaszország), 26±3 °C hőmérsékleten, 52±10 % páratartalom mellett, mesterséges

megvilágítással, 12 órás cirkadián ciklusban. Steril ivóvíz és félszintetikus takarmány (Akronom Kft., Budapest, Magyarország) ad libitum állt minden állat rendelkezésére.

A laboratóriumi állatok tartása és kezelése a magyar törvények és az Európai Unió előírásai szerint történt. Az állatkísérleteket a Debreceni Egyetem Munkahelyi Állatjóléti Bizottsága regisztrálta (regisztrációs szám: 16/2020/DEMÁB).

2.3 Az SRCA műtét

A patkányokat a beavatkozáshoz inhalációs kisállat altatógép segítségével (Eickemeyer Research, Tec3, Ghislandi Kft., Magyarország) elaltattuk. Az altatáshoz 3 % Aerrane (izoflurán) inhalációs gőzt és vivőgázként 0,4 liter/perc oxigént és 1,2 liter/perc dinitrogén-oxidot alkalmaztunk, az altatás fenntartásához az Aerrane gőz mennyiségét 1,5 %-ra csökkentettük. Az állatok bal oldalán a bordák alatti lumbális régiót szőrtelenítettük, fertőtlenítettük, majd a bőrt egy csipesz segítségével elemelve sebészi ollóval bemetszettük. Ezt követően a bőr alatti izomréteget elmetsettük, így elértük a bal vese területét. Az érintett területre izolációs kendőt helyeztünk, majd az állat bal veséjét óvatosan a testen kívülre mozdítottuk. Az így hozzáférhetővé tett vesét fiziológiás sóoldat használatával tartottuk nedvesen. A capsula renalisra egy Irisz olló segítségével apró rést vágunk, majd ezen keresztül az előkészített Gelaspon korongot ültettünk be a kísérleti állatok vesetokja alá. A Gelaspon korongra az előkészítés során 1×10^6 Ne/De sejtet 10 μ l fiziológiás sóoldatban szuszpendálva helyeztünk. A beültetést követően a vesét visszaengedtük a testbe, majd az izomréteget összevarrtuk, a bőrréteget pedig sebkapcsokkal fogtuk össze. Az állatokat ébredésig felügyeltük, majd fájdalomcsillapítás céljából nem-szteroid gyulladáscsökkentő hatású, ibuprofen szuszpenziót kaptak (Nurofen szirup 10mg/kg)

2.4 Paratimikális nyirokcsomó átültetése

A vesetok alatt növekvő Ne/De tumoros állatokat 14 nappal a Ne/De sejtek beültetését követően extermináltuk 5 % izoflurán alkalmazásával. Ez követően feltártuk a patkányok mellkasát, az áttétet hordozó nyaki nyirokcsomót eltávolítottuk, majd kisebb darabokra vágtuk. Ezeket a darabokat ültettük be SRCA műtét segítségével újabb állatok vesetokja alá, az előzővel megegyező módon.

2.5 Tumorok szubkután indukciója

Az egereket a beavatkozáshoz inhalációs altatás segítségével elaltattuk. Az altatáshoz 3 % Aerrane inhalációs gőzt és vivőgázként 0,4 liter/perc oxigént és 1,2 liter/perc dinitrogén-oxidot alkalmaztunk, az altatás fenntartásához a Aerrane gőz mennyiségét 1,5 %-ra csökkentettük. Az

állatokon a bal lapocka feletti területet szőrtelenítettük, fertőtlenítettük, ezt követően a bőrt egy csipesz segítségével elemelve, 100-120 μl 5×10^6 sejtet tartalmazó fiziológias sóoldatos sejtszuspenziót juttattunk egy fecskendő segítségével közvetlenül a bőr alá.

2.6 Felhasznált radiofarmakonok

2.6.1 2-[^{18}F]FDG

Az 2-[^{18}F]FDG előállítása a Nukleáris Medicina Intézetben napi szinten rutinszerűen történik, elsősorban onkológiai betegek diagnosztikai vizsgálatának céljából. A gyártáshoz szükséges $^{18}\text{F}^-$ -ion létrehozása ciklotronban megy végbe [^{18}O] dúsított víz felhasználásával. Az így előállított $^{18}\text{F}^-$ -iont az automatizált FDG gyártó panelra juttatják, ahol a prekursor (vízmentes acetonitrilben oldott trifluormetánszulfonil- β -D-mannóz (TATM)) jelölése nukleofil szubsztitúcióval valósul meg. A [^{18}F]fluorid reakciója 85°C -on megy végbe a TATM-al. A nukleofil szubsztitúció terméke a 1,3,4,6(TA-[^{18}F]FDG). A molekula még védő acetyl-csoportokat tartalmaz, ezeket savas közegű hidrolízissel távolítják el, amihez sósavat használnak. A hidrolízist magasabb hőmérsékleten (120°C) és nyomás alatt (zárt reakcióedény) végzik. A reakció végterméke, a 2-[^{18}F]fluor- β -D-dezoxi-glükóz, melyet fiziológias sóoldat segítségével hígítanak a kívánt koncentráció eléréséig. A 2-[^{18}F]FDG a vizsgálatok során a szervezet glükóz metabolizmusába bekapcsolódva közvetetten segít megjeleníteni az angiogenetikus folyamatokat.

2.6.2 [^{68}Ga]Ga-NOTA-cNGR

A c[KNGRE]- NH_2 peptidet az MTA ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport munkatársai állították elő, majd bocsájtották rendelkezésünkre. A peptid NOTA kelátorral történő konjugációja, már intézetünkben történt. A c[KNGRE]- NH_2 peptidből 11,7 mg-ot (20 μmol) 0,9 mL 0,1 M NaHCO_3 pufferben (pH 9,5) feloldottunk, majd hozzáadtunk 12,3 mg (22 μmol) *p*-SCN-Bn-NOTA-t (Macrocycles Inc., Dallas, TX, USA) 0,1 mL DMSO-ban feloldva. Az elegyből 2 órás szobahőmérsékleten való kevertetést követően szemipreparatív HPLC-s tisztítással nyertük a NOTA-konjugált NGR-analógot (NOTA-c(NGR)). Az így előállított peptid-kelátort használtuk prekursoraként a jelölési reakcióban. A jelzéshez szükséges ^{68}Ga -ot a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generátor 0,1 M-os HCl-oldattal történő frakcionált eluciójával nyertük. Ezt követően a legmagasabb aktivitást tartalmazó frakciót puffereltük (nátrium-acetát oldattal), amivel a pH-t $\sim 4,1$ -re állítottuk be. Ehhez az oldathoz adtuk hozzá a NOTA-c(NGR) oldatot (5 μL 3 mM), majd az elegyet 95°C -on tartottuk 5 percig. Ezt követően a reakcióelegyet Oasis HLB 30 mg töltetértfogató extrakciós oszlopra vittük fel, melyet előzőleg aktiváltunk (5 ml 96%-os

etenollal, majd 10 ml vízzel). Az oszlopot 5 ml vízzel mostuk, majd a radioaktívan jelölt származékot 0,5 ml 96%-os EtOH és izotóniás sóoldat 1:1 arányú oldatával eluáltuk. A végterméket steril szűrőn szűrtük, majd izotóniás sóoldattal tovább hígítottuk felhasználás előtt az etanol koncentráció 10 % alá csökkentése céljából. A jelölt peptid radiokémiai tisztaságát HPLC segítségével ellenőriztük.

2.6.3 [^{68}Ga] Ga -NODAGA-RGD

A jelöléshez NODAGA-[c(RGD) $_2$] peptid-kelátor konjugátumot használtunk, melyet az ABX GmbH-től (Radeberg, Németország) szereztünk be. A ^{68}Ga -ot a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generátor 0,1M-os HCl-oldattal történő frakcionált eluciójával nyertük. A legtöbb radioaktív anyagot tartalmazó frakciót NaOAc oldattal puffereltük (160 μL , 1M ultra tiszta víz), majd hozzáadtunk 5 μL 3 mM NODAGA-[c(RGD) $_2$] oldatot. Az így létrejött elegyet 5 percig 95 °C-on (pH = 4,0) inkubáltuk. A reakcióelegyből a radioaktívan jelölt származékot Oasis HLB 30mg töltettségű extrakciós oszlop felszínén kötöttük meg, utána 1ml vízzel mostuk. Az oszlop felszínén megkötődött [^{68}Ga] Ga -NODAGA-[c(RGD) $_2$]-t 200 μL EtOH / 0,9 % NaCl vizes oldatának 1:1 arányú keverékével eluáltuk, majd sterilre szűrtük, és felhasználás előtt tovább hígítottuk izotóniás sóoldattal az etanol koncentráció 10 % alá csökkentése céljából. A jelölt peptid radiokémiai tisztaságát HPLC segítségével ellenőriztük.

2.6.4 [^{68}Ga] Ga -NODAGA-HPBCD

A prekursoraként használt NODAGA-HPBCD vegyületet a Cyclolab Kft. (Budapest, Magyarország) által gyártott 6-Deoxy-6-monoamino-(2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin (NH $_2$ -HPBCD) és p-NCS benzyl-NODA-GA (NODAGA) konjugációjával intézetünkben állították elő. A NODAGA-HPBCD ^{68}Ga -al történő jelzéséhez 5 ml 0,1 M ultra tiszta HCl oldattal eluáltuk a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátort, majd 1,2 ml-t a legtöbb aktív anyagot tartalmazó frakcióból nátrium-acetát oldattal puffereltük (1M, pH=4, 170 μL), és a keverék pH-ját NaOH (2%, 59 μL) segítségével ~4,2-re állítottuk be. Ezt követte a 20 μL prekursor törzsoldat (1 mM) hozzáadása a pufferelt keverékhez, majd a reakcióelegyet 95 °C-on tartottuk. 15 perc elteltével az oldatot Light C18 Sep-Pak oszlopra juttattuk, majd az oszlopot 2 ml vízzel mostuk a puffer eltávolításának céljából. A keletkezett [^{68}Ga] Ga -NODAGA-HPBCD-t 0,5 ml 96 % -os EtOH és izotóniás sóoldat 1:2 arányú elegyének felhasználásával eluáltuk az oszlopról. A biológia felhasználáshoz az így eluált végtermék oldatát izotóniás sóoldattal hígítottuk, annak érdekében, hogy az etanol tartalom 10 % alá kerüljön, majd sterilre szűrtük. A termék radiokémiai tisztaságát HPLC segítségével ellenőriztük.

2.6.5 [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-RAMEB

A prekurzorként használt NODAGA-RAMEB vegyületet a Cyclolab Kft. (Budapest, Magyarország) által gyártott 6-Monodeoxy-6-monoamino-randomly-methylated-beta-cyclodextrin hydrochloride (NH₂-RAMEB) és p-NCS benzyl-NODA-GA (NODAGA) konjugációjával intézetünkben állították elő. A jelöléshez felhasznált ⁶⁸Ga-ot a ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga - generátor 0,1 M-os HCl-oldattal történő frakcionált eluciójával nyertük, majd a frakciók közül kiválasztottuk a legmagasabb aktivitásút és ebből 1 ml-t puffereltünk nátrium-acetát oldattal (1 M, 160 µl) pH 4,3-4,5 közötti értékre. Ezt követően hozzáadtuk a pufferelt frakcióhoz a NODAGA-RAMEB vizes oldatát (10 µl, 1mM), és a reakcióelegyet 10 percig inkubáltuk 95 °C-on. A reakcióidő elteltével a terméket Light C18 Sep-Pak oszlopon kötöttük meg, majd az oszlop felszínét 2 ml vízzel mostuk a puffer-oldat eltávolításának céljából. A tiszta végterméket, a [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-RAMEB-et 0,5 ml 96%-os EtOH és izotóniás sóoldat 1:2 arányú elegyének felhasználásával eluáltuk az oszlopról. A biológia felhasználáshoz az így eluált végtermék oldatát izotóniás sóoldattal hígítottuk, annak érdekében, hogy az etanol tartalom 10 % alá kerüljön, majd sterilre szűrtük. A termék radiokémiai tisztaságát HPLC segítségével ellenőriztük.

2.7 *In vivo* vizsgálatok menete

Az *in vivo* biodisztribúciós vizsgálatokat 10±2 nappal a tumorsejtek szubkután injektálása után 95±8 mm³ -es tumortérfogaton, illetve az SRCA beültetést követően 8±2 nappal végeztük. A daganatot hordozó állatokat izofluránnal (Aerrane) elaltattuk kisállat-inhalációs altatókészülékkel. Az elaltatott állatoknak az oldalsó farokvénán keresztül hozzáférhetőlegesen 8-10 MBq aktivitású a leképezés kivitelezéséhez szükséges farmakont (2-[¹⁸F]FDG-t, [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-RAMEB-et vagy [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-HPβCD-t, [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-[c(RGD)]-t vagy [⁶⁸Ga]Ga-NOTA-c(NGR)-t) fecskendeztünk be 100 - 150 µl fiziológiás sóoldatban. A tumoros sejtek vagy tumoros nyirokcsomódarabkák vesetok alá történt transzplantációját követően a 8. naptól kísértük figyelemmel a kísérleti állatok primer tumorának növekedését 2-[¹⁸F]FDG használatával. 50 perc inkubációs idő elteltével, - amit az állat ébren a saját ketrecében, nyugalomban töltött - a 2-[¹⁸F]FDG farmakon injektálását követően, a MiniPET-II kamera használatával statikus gyűjtést (gyűjtési idő: 20 perc) végeztünk az mellkasi régióról, illetve a tumorosan érintett vesetájékról.

Amikor a primer tumor, és a paratimikális nyirokcsomó az 2-[¹⁸F]FDG használatával készült PET képeken vizuálisan jól detektálhatóvá vált, a [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-[c(RGD)], a [⁶⁸Ga]Ga-NOTA-c(NGR) és a [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-RAMEB illetve [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-HPβCD

alkalmazásával végzett PET vizsgálatokra akkor került sor. A ^{68}Ga -al jelzett farmakonok esetében az injektálástól 90 perc inkubálási idő telt el, majd következett a 20-20 perces statikus gyűjtés az állatok nyaki-mellkasi illetve vese környéki régiójáról.

A szubkután növekvő tumorok esetében a PET vizsgálatok során $2\text{-}[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NODAGA-RAMEB}$ illetve $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NODAGA-HP}\beta\text{CD}$ farmakonokat használtunk.

2.8 MiniPET-II készülék és az adatok feldolgozása

Munkánk során mind az egerek, mind a patkányok vizsgálatát kisállat PET (MiniPET-II) készülék segítségével végeztük. A MiniPET-II kamera egy a 12 detektort teljes 211 mm átmérőjű gyűrűben tartalmazó intézeti fejlesztésű eszköz. A kamera axiális látómezője 48 mm, a transzaxiális látómezője pedig 100 mm hosszúságú. A MiniPET-II kamera vizsgálóágya négy irányba folytonos mozgást lehetővé tevő motorral van felszerelve ezáltal biztosítva a pontos és precíz pozicionálást.

A detektorok LYSO (cériummal kevert lutécium-ittrium-ortoszilikát) szcintillációs kristályokat és pozícióérzékeny Hamamatsu H9500 fotoelektronsokszorozókat tartalmaznak. A kristálmátrixok 35 x 35 kristályból készültek, amelyek mérete $1,27 \times 1,27 \times 12 \text{ mm}^3$. Az egyes kristályok megfelelő fényvisszaverő tulajdonságú ragasztóanyaggal vannak egymáshoz rögzítve. A detektorokból érkező jelek digitalizálását négycsatornás adatgyűjtő kártyák végzik. Az egyedi eseményeket az adatgyűjtő szerver optikai kapcsolaton (Cisco Catalyst switch) keresztül gyűjti. Az elsődleges adatokat a rendszer az úgynevezettlistamódban tárolja, annak érdekében, hogy később több fejlett képrekonstrukciós eljárás is alkalmazható legyen. A kutatók számára 2D/3D FBP, ML-EM, OSEM, ART és MAP rekonstrukciós módszerek állnak rendelkezésre. A rekonstrukció eredményeként Bq / ml és SUV skálázott képek állnak rendelkezésre DICOM, MINC és Nifti-1 formátumban. E formátumok közül az első az alapvető képfeldolgozáshoz használható, míg a többi lehetővé teszi a világszerte használt szoftverek (Matlab, SPM, FSL stb.) és a saját fejlesztésű szoftverek (BrainCAD, BrainREG, BrainTrace, BrainLOC) alkalmazását. A MiniPET-képek utólagos feldolgozásának mindenféle módszere elérhető, beleértve az egyszerű CT/PET vagy MRI/PET fúzióra épülő ROI-elemzést és az agyatlasz alapú regionális tracer-kinetikai kiértékelést.

Az általunk elvégzett vizsgálatok során a rekonstruált képek kiértékeléséhez a BrainCAD képelemző programot használtuk. Az elkészült képek kiértékelése során a radiofarmakon többlethalmozásokat a standardizált felvételi érték ($\text{SUV} = \text{Standardized Uptake Value}$) ezen belül a SUV_{max} , a $\text{SUV}_{\text{átlag}}$ (SUV_{mean}) illetve a T/M érték segítségével hasonlítottuk össze.

A SUV értéke jellemzi, hogy a számunkra informatív területen, VOI-n (Volume Of Interest) belül a radiofarmakon koncentrációja hogyan aránylik a beadott dózis és az állat testtömegének hányadosához.

$$SUV = \frac{\text{VOI-n belüli koncentráció } [\frac{\text{MBq}}{\text{mL}}]}{\text{beadott aktivitás [MBq] / testsúly [g]}}$$

A VOI berajzolása, a BrainCAD képelemző program segítségével vizuális értékelés alapján történt. A VOI-n belüli egyedi térfogatelemek a voxelek.

A SUV átlag (SUVmean) érték az adott VOI-n belüli voxelek SUV értékeinek átlaga.

Az T/M (tumor/muscle) érték megadja, hogy mekkora a SUV értékek közötti differencia a tumor- és az izom-szövetekben így az ezekben a szövetekben halmozódott radiofarmakon mennyisége közötti eltérésekről kapunk információt.

$$T/M = \frac{\text{tumor szövet SUVmean}}{\text{Izomzati SUVmean}}$$

2.9 Ex vivo vizsgálatok

Az ex vivo vizsgálatok a ⁶⁸Ga-jelzett ciklodextrin változatok tumorban történő halmozódásának összehasonlítása céljából készültek. A daganatot hordozó állatoknak 8-10 MBq [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-RAMEB-et vagy [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-HPβCD-t 100-150μl fiziológiás sóoldatban tartalmazó injekciót adtunk az oldalsó farki vénán keresztül. Kilencven perccel a radiofarmakonok intravénás injektálása után az állatokat 5%-os izoflurán alkalmazásával túlaltattuk. A tumorokat eltávolítottuk, tömegüket analitikai mérleg segítségével meghatároztuk, majd a minták radioaktivitását kalibrált gammaszámlálóval (Perkin-Elmer Packard Cobra, Waltham, MA, USA) megmértük. A bomláskorrigált aktivitásértékek felhasználásával a radiotracer felvételét %ID / g szövet értékében fejeztük ki.

2.10 Immunhisztokémiai vizsgálatok

A kísérleti állatokat az *in vivo* vizsgálatok végeztével 5%-os izoflurán alkalmazásával túlaltattuk, majd a tumorokat eltávolítottuk és a tumormintákat 10%-os formadehid oldatban fixáltuk. Ezt követően a kísérleti tumorokat parafinba ágyasztuk, majd 4μm vastagságú metszetek készültek belőlük. Az elkészült metszeteket a rutinban szokásos módon parafinmentesítettük, rehidratáltuk és anitgén visszanyerést (pH 6,0) követően használtuk. A mintákat 1:1000 hígításban alkalmazott nyúl monoklonális anti-prosztata-angiotenzin receptor

(EP2/PTGER2) (Abcam, USA; kat. sz.: ab167171) antitesttel jelöltük meg. HRP-jelölt antinyúl polimer antitestet (Mach2, BioCare Medical, USA) és Envision DAB detektáló készletet (DAKO-Agilent Technologies, USA) használtunk a specifikus antitestkötés vizualizálásához, majd ezt követően végeztünk hematoxin ellenfestést. A melanint termelő melanoma (B16F10) esetében VIP-peroxidázt (HRP) (ImmPACT® VIP Substrate, Peroxidase (HRP); Vector Laboratories, Newark, USA) alkalmaztunk az elsődleges antitest láthatóvá tételére. A képalkotáshoz egy DFC495 digitális kamerával felszerelt kutatási mikroszkópot használtunk LAS képalkotó szoftverrel (Leica Microsystems, BioMarker Kft., Gödöllő) kiegészítve.

2.11 Western blot analízis

A Western blot analízis elvégzéséhez az SRCA műtéten átesett patkányok egészséges veséjéből és nyirokcsomó szövetéből, valamint a primer tumorokból és a nyirokcsomó metasztázisokból vettünk mintákat, és ezeket fagyaszttva tároltuk a Western Blot vizsgálat megkezdéséig. A vizsgálathoz a daganatos mintákat golyós homogenizátor segítségével 1 ml PBS-ben homogenizáltuk, majd a felülúszót kinyertük és ezzel dolgoztunk tovább. A minták lizálásához RIPA puffert használtunk (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 0,1% SDS, 1% TritonX 100, 0,5% nátrium-deoxikolat, 1 mM EDTA, 1 mM Na₃VO₄, 1 mM PSMF, 1 mM NaF, proteáz inhibitor koktél). Az egyes minták fehérjetartalmának meghatározásához Pierce BCA reagenst (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA, 23225) alkalmaztunk. A mintákból 10µg fehérje lizátum molekulatömeg szerinti elválasztása, molekulasúly marker mellett, 10 %-os SDS poliakrilamid gélen (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA, 26619) történt, majd ezt követte a fehérjesávok nitrozellulóz membránokra (Bio-Rad, Hercules, CA, USA, 1620097) való blotolása. A membránon lévő szabad kötőhelyek blokkolása érdekében a membránt 5 % BSA-t tartalmazó TBS-Tween puffer oldatban áztattuk szobahőmérsékleten 1 óra időtartamon keresztül, majd a jelölést egy éjszakán át 4 °C-on a vizsgált fehérje ellen termeltetett elsődleges antitesttel végeztük (Santa Cruz sc-136484, hígítás: 1:1000). A membránokat 1 órán keresztül szobahőmérsékleten mostuk TBS-Tween oldattal, majd jelöltük peroxidázzal konjugált anti-egér másodlagos antitesttel (1:2000, Cell Signaling Technology, Inc., Beverly, MA, USA, 7074). Végezetül a membránokat még kétszer mostuk 10-10 percig TBS-Tween pufferben és egyszer 10 percig TBS-ben. Az antitestekkel jelölt sávok detektálása kemilumineszcens reakcióval (SuperSignal West Pico Solutions, Thermo Fisher Scientific Inc., Rockford, IL, USA, 35060) és ChemiDoc Touch Imaging géldokumentációs rendszerrel (BioRad, Hercules, CA, USA) történt. A sávok intenzitását Image Lab 5.2.1 (BioRad, Hercules, CA, USA) szoftverrel határoztuk meg.

2.12 Statisztikai elemzés

A grafikonokon feltüntetett adatok legalább három független mérősorozat eredményei, átlag $\pm$ SD. A szignifikanciaszint meghatározásához a Student-féle kétmintás t-próbát, a kétirányú ANOVA-t és a Mann-Whitney rangösszegtesztet használtuk. A szignifikancia szintet $p < 0,05$ -ben határoztuk meg, és minden statisztikai elemzéshez a kereskedelmi szoftversomagot (MedCalc 18.5, MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) használtuk.

3 Eredmények

3.1 Patkányok vesetokja alá ültetett metasztatizáló tumorok és metasztázisaik vizsgálata

3.1.1 A primer Ne/De tumor és az áttétek vizsgálata PET radiofarmakonokkal

A vizsgálat kezdeti lépésében az általunk fenntartott Ne/De sejtenyészetből 1×10^6 sejtet helyeztünk Gelaspon korongon 16 hetes nőstény F344 patkányok bal veséjének vesetokja alá, majd *in vivo* PET-képalkotással követtük a Ne/De sejtek tumorformáló képességét és a paratimikális nyirokcsomó metasztatizációját. Az elsődleges tumor növekedését 2- ^{18}F FDG radiotracerrel értékeltük. Emellett ^{68}Ga Ga-NODAGA-RGD jelölt peptiddel az $\alpha_v\beta_3$ integrin, míg az ^{68}Ga Ga-NOTA-cNGR radioligand használatával az APN/CD13 expresszióját vizsgáltuk mind a primer tumorokban mind az áttétekben. Az elkészült bomláskorrigált PET-felvételek kvalitatív elemzése során azt tapasztaltuk, hogy a vesetok alatt fejlődő primer Ne/De tumorok mindhárom vegyülettel jól értékelhetőek voltak, bár a ^{68}Ga Ga-NODAGA-RGD alkalmazásakor valamivel alacsonyabb tracerfelvételt észleltünk. A mellkasban lévő paratimikális nyirokcsomó-metasztázisok míg 2- ^{18}F FDG-vel és ^{68}Ga Ga-NOTA-cNGR-rel megfelelően azonosíthatóak voltak, addig ^{68}Ga Ga-NODAGA-RGD-vel sajnos ezek az áttétek nehezebben voltak felismerhetőek. A kvalitatív megfigyeléseket a PET-felvételek kvantitatív SUV-adatelemzése is megerősítette. 8 ± 2 nappal a Ne/De sejtek beültetését követően a vesetok alatt növekvő primer tumorok 2- ^{18}F FDG felvétele volt a legmagasabb (SUVmean: $7,25 \pm 2,62$; SUVmax: $14,82 \pm 3,21$), ezt követte az APN/CD13 expressziót jelző ^{68}Ga Ga-NOTA-cNGR akkumulációja (SUVmean: $4,12 \pm 0,56$; SUVmax: $10,72 \pm 1,85$), majd az $\alpha_v\beta_3$ integrin specifikus ^{68}Ga Ga-NODAGA-RGD felhalmozódása (SUVmean: $2,05 \pm 0,45$; SUVmax: $5,77 \pm 1,08$). A metasztatikus sejteket tartalmazó mellkasi paratimikális nyirokcsomók radiotracer-akkumulációját elemezve hasonló, bár mérsékeltőbb felvételi értékeket találtunk. A 2- ^{18}F FDG

felvétel (SUV_{mean}: 4,53±1,58; SUV_{max}: 13,58±2,89) szignifikánsan magasabb volt ($p \leq 0,01$ mellett), mint a ^{68}Ga -jelzett radiotracerak akkumulációja. A ^{68}Ga]Ga-NOTA-cNGR (SUV_{mean}: 0,72±0,12; SUV_{max}: 1,92±0,58) mennyisége a paratimikális nyirokcsomókban szignifikánsan ($p \leq 0,01$ mellett) nagyobbak adódott, mint a ^{68}Ga]Ga-NODAGA-RGD (SUV_{mean}: 0,11±0,08; SUV_{max}: 0,46±0,15) aktivitása. A PET képek értékelhetőségét erősen befolyásolja, hogy milyen szintű különbség van a farmakon-halmozódásban a tumor és környezete között, ez az úgynevezett tumor-háttér arány (T/M arány), amelynek figyelembevétele különösen fontos egy diagnosztikai radiofarmakon megítélése szempontjából. A T/M arány számítása során azt találtuk, hogy a primer Ne/De malignitások szignifikánsan ($p \leq 0,05$) magasabb ^{68}Ga]Ga-NOTA-cNGR és ^{68}Ga]Ga-NODAGA-RGD nyomjelző akkumulációt mutattak a háttérhez képest, mint a 2- ^{18}F]FDG alkalmazásakor (2E ábra). Ugyanakkor az áttétes nyirokcsomó-metasztázisok esetében a 2- ^{18}F]FDG és ^{68}Ga]Ga-NOTA-cNGR használata nagyobb kontrasztú PET képet eredményezett.

3.1.2 A szekunder Ne/De tumorok és áttétek vizsgálata radiotracerekkel

A második kísérletsorozatban a korábban a patkányok vesetokja alá ültetett Ne/De sejtekből kifejlődött rosszindulatú daganatok által képzett mellkasi paratimikális nyirokcsomóáttétek egy darabját ültettük be újabb F344 patkányok vesetokja alá. *In vivo* PET képalkotás segítségével értékeltük az SRCA műtét során transzplantált metasztázisok tumorformáló és áttétképző képességét, valamint a kifejlődött „másodlagos” daganatok és áttétek $\alpha_v\beta_3$ integrin és APN/CD13 expresszióját 8±2 nappal a műtétet követően. Ebben a vizsgálati szakaszban az elkészített bomláskorrigált PET képek kiértékelése során is azt figyeltük meg, hogy a vesetok alatt növekvő Ne/De-tumorok mindegyik radiotracer használatakor jól elkülönültek a környező szövetektől. Bár a ^{68}Ga]Ga-NODAGA-RGD láthatóan kisebb mennyiségben akkumulálódott a tumorokban ennek ellenére a beültetett metasztázisból kifejlődött primer daganatok mindhárom alkalmazott farmakon segítségével egyértelműen azonosíthatóak voltak. A kísérleteknek ebben a részében a mellkasi paratimikális nyirokcsomó-metasztázisok is egyértelműen azonosíthatók voltak 2- ^{18}F]FDG és ^{68}Ga]Ga-NOTA-cNGR segítségével, míg a ^{68}Ga]Ga-NODAGA-RGD nem mutatott egyértelmű képet. A vizuális értékelések következtetéseit a 8±2 nappal az áttétes nyirokcsomó átültetése után készült PET felvételek kvantitatív SUV-adatelemzése is igazolta. A vesetok alatt növekvő tumorok 2- ^{18}F]FDG felvétele volt a legmagasabb érték (SUV_{mean} érték: 8,56±2,58; SUV_{max}: 16,25±3,41). Ezt követte az APN/CD13 specifikus ^{68}Ga]Ga-NOTA-cNGR (SUV_{mean}: 5,23±0,89; SUV_{max}: 11,41±2,21), s végül a legalacsonyabb felhalmozódást az $\alpha_v\beta_3$ -integrinre célzó ^{68}Ga]Ga-

NODAGA-RGD mutatta (SUVmean: $2,85 \pm 0,52$; SUVmax: $6,49 \pm 1,12$). Ennél alacsonyabb SUV-értékeket találtunk a mellkasi paratimikális nyirokcsomó-metasztázisok esetében, ahol szintén a $2-[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ felhalmozódás volt a legmagasabb ($5,36 \pm 1,69$ és $14,75 \pm 3,08$ volt a SUVmean, illetve az SUVmax érték). A $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NOTA-cNGR}$ használatakor a felvétel (SUVmean: $0,99 \pm 0,15$; SUVmax: $2,09 \pm 0,49$) szignifikánsan magasabb volt ($p \leq 0,01$), mint a $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NODAGA-RGD}$ esetében (SUVmean: $0,23 \pm 0,14$; SUVmax: $0,63 \pm 0,15$). Az előző kísérletsorozattal összhangban a transzplantált metasztázisokból vesetok alatt kialakuló Ne/De tumorok esetében is a $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NOTA-cNGR}$ és a $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NODAGA-RGD}$ alkalmazásával magasabb tumor-háttér arányt mutattunk ki a $2-[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -hez képest (3E ábra). A mellkasi metasztatikus nyirokcsomók az elkészült PET felvételeken ebben az esetben is az $2-[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ és a $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NOTA-cNGR}$ segítségével voltak jobban láthatóak.

3.1.3 A terciér Ne/De tumorok és áttétek vizsgálata radiotracerrel

Vizsgálatunk harmadik részében a kutatás második sorozatából származó metasztatikus, Ne/De rákos sejteket tartalmazó mellkasi paratimikális nyirokcsomó-darabokat ültettünk be a patkányok vesetokja alá, és a kialakuló daganat fejlődését *in vivo* PET-képalkotással követtük nyomon. Ezen túlmenően a tumorok áttétképzését, valamint $\alpha_v\beta_3$ integrin és APN/CD13 expresszióját is vizsgáltuk. Az *in vivo* PET leképezéseket szintén az SRCA műtétet követő 8 ± 2 nap elteltével végeztük. Ebben a kísérletsorozatban is a korábbiakhoz hasonló eredményeket figyeltünk meg, vagyis a vesetok alatt növekvő Ne/De tumort egyértelműen tudtuk azonosítani mindhárom alkalmazott radiotracerrel. A vesetok alatt fejlődő tumorok, az előző két vizsgálattal megegyező módon, a legalacsonyabb halmozást a $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NODAGA-RGD}$ esetében mutatták. A vizsgálatnak ebben a részében a mellkasi paratimikális nyirokcsomó-metasztázisokat már minden alkalmazott radiofarmakon segítségével sikerült egyértelműen azonosíthatóvá tenni. A vesetumor $2-[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ akkumulációja volt a legmagasabb (SUVmean érték: $9,63 \pm 2,66$; SUVmax: $17,56 \pm 3,52$), majd az APN/CD13 specifikus $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NOTA-cNGR}$ felvétele (SUVmean érték: $6,35 \pm 1,09$; SUVmax: $12,45 \pm 2,36$), majd az $\alpha_v\beta_3$ integrin specifikus $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NODAGA-RGD}$ felhalmozódás (SUVmean: $3,35 \pm 0,63$; SUVmax: $7,09 \pm 1,35$). A kísérletnek ebben a részében is alacsonyabb SUV-értékeket mértünk a mellkasi paratimikális nyirokcsomó-metasztázisoknál. A $2-[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ felvétel bizonyult a legmagasabbnak $6,33 \pm 1,70$ és $15,23 \pm 3,21$ SUVmean és SUVmax értékkel. A $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NOTA-cNGR}$ (SUVmean: $1,56 \pm 0,20$; SUVmax: $2,78 \pm 0,51$) és a $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NODAGA-RGD}$ (SUVmean: $0,56 \pm 0,12$; SUVmax: $0,88 \pm 0,14$) felhalmozódását összehasonlítva az előbbi magasabb felvételt mutatott. Az áttétből fejlődő Ne/De tumorok esetében a tumor-háttér arány

szignifikánsan ($p \leq 0,05$) magasabb értékeket mutatott a [^{68}Ga]Ga-NOTA-cNGR és a [^{68}Ga]Ga-NODAGA-RGD esetében, mint a 2- ^{18}F]FDG esetében. Ugyanakkor a mellkasi metasztatikus nyirokcsomók jobban elkülönültek a háttértől a 2- ^{18}F]FDG és a [^{68}Ga]Ga-NOTA-cNGR használatával.

3.1.4 Boncolások eredményei

A tumoros sejtek, illetve a metasztatikus nyirokcsomódarabok beültetését követő 14 ± 1 nappal az állatokat extermináltuk. A túlaltatást követő boncolások során minden esetben a bal oldali vesén jól látható, nagyméretű primer tumor alakult ki, és mind a bal, mind a jobb oldali paratimikális nyirokcsomó érintettség is egyértelműen megállapítható volt. A veseszövetet infiltráló primer tumorok átlagos mérete 15-17 mm volt, míg az eltávolított nyirokcsomók 4-6 mm nagyságúak voltak. Az eltávolított primer tumorokból és a kimetszett nyirokcsomókból készültek western blot vizsgálatok, illetve a nyirokcsomó darabokat SRCA műtét során újabb patkányok vesetokja alá transzplantáltuk.

3.1.5 A paratimikális nyirokcsomók kvantitatív PET és Western blot elemzése.

Tekintettel arra, hogy munkacsoportunk kifejezetten az APN/CD13 neo-angiogén molekula expressziójának a változására volt kíváncsi az áttétes nyirokcsomókban, így a fehérje szintű elemzés során - első körben - csak erre a területre koncentráltunk. Az *in vivo* PET vizsgálatok eredményeiben megfigyelhető volt, hogy a sorozatos átültetések folyamán a mellkasi áttétek [^{68}Ga]Ga-NOTA-cNGR halmozása folyamatos emelkedést mutatott. Ezzel összhangban áll a metsztatikus nyirokcsomókon elvégzett Western blot elemzések eredménye. A paratimikális nyirokcsomókban az APN/CD13 fehérje mennyisége is folyamatosan emelkedő tendenciát mutatott az egymást követő átültetések során.

3.2 Ciklodextrin származékok PGE szelektivitásának vizsgálata

A tumorok angiogenezise *in vivo* képalkotással közvetett módon is követhető. Erre a célra alkalmas lehet a 2- ^{18}F]FDG, amely a megnövekedett glükóz anyagcserén keresztül jelezheti az „angiogenezist”, illetve a PGE2 specifikus ^{68}Ga -jelzett ciklodextrin származékok. A következő vizsgálatunk során a [^{68}Ga]Ga-NODAGA-HP β CD és a [^{68}Ga]Ga-NODAGA-RAMEB radiofarmakon PET-képalkotó tulajdonságait hasonlítottuk össze különböző állatmodelleken.

3.2.1 *In vivo* PET képalkotás SRCA tumormodell felhasználásával

A ^{68}Ga -jelzett ciklodextrin származékok primer tumor- és metasztázis-célzó tulajdonságainak értékeléséhez vesetok alá transzplantált Ne/De tumorral és paratimikális nyirokcsomó áttéttel

rendelkező patkányokat használtunk 8 ± 2 nappal a Ne/De tumorsejtek beültetését követően. A bal vese vesetokja alatt növekvő primer Ne/De tumor és a mellkasi paratimikális nyirokcsomó (PTLN) metasztázisok jelenlétét 2-[^{18}F]FDG PET képalkotással igazoltuk. A kvalitatív képelemzést követően megállapítottuk, hogy a vesetok alatt növekvő primer tumorok jól azonosíthatók mind a [^{68}Ga]Ga-NODAGA-HP β CD, mind a [^{68}Ga]Ga-NODAGA-RAMEB alkalmazásával, azonban az áttétet hordozó paratimikális nyirokcsomó-metasztázisok csak a [^{68}Ga]Ga-NODAGA-konjugált HP β CD ciklodextrin származékkal voltak kimutathatók. Ezeket a vizuális megfigyeléseket a SUV-adatok kvantitatív értékelése is megerősítette. Az 2-[^{18}F]FDG akkumulációja mind a tumorban mind a metasztatikus nyirokcsomóban körülbelül kétszer nagyobb értéket mutatott, mint a ^{68}Ga -jelzett molekulák esetében, és ez a különbség $p \leq 0,01$ mellett szignifikáns volt. Mindazonáltal a tumor-háttér arányt illetően - amely befolyásolja a PET-képek értékelhetőségét - nem találtunk szignifikáns különbséget ($p \leq 0,05$) a 2-[^{18}F]FDG és ^{68}Ga -jelzett ciklodextrin származékok között. Összehasonlítva a két radioaktívan jelölt ciklodextrin származék felhalmozódását a primer Ne/De tumorokban, a [^{68}Ga]Ga-NODAGA-HP β CD esetében magasabb SUV értékeket találtunk (SUVmean: $3,52 \pm 0,23$; SUVmax: $4,80 \pm 0,21$), mint a [^{68}Ga]Ga-NODAGA-RAMEB esetében, ahol az SUVmean $2,51 \pm 0,19$, illetve $3,21 \pm 0,35$ volt. Ez az alacsonyabb [^{68}Ga]Ga-NODAGA-RAMEB akkumuláció a metasztatikus paratimikális nyirokcsomókban is megfigyelhető volt, ahol a [^{68}Ga]Ga-NODAGA-HP β CD esetében körülbelül 2-szer magasabb SUV értékeket találtak. A primer tumorral ellentétben a paratimikális nyirokcsomók esetében a 2-[^{18}F]FDG-T/M arányok szignifikánsan ($p \leq 0,01$) magasabbak voltak a ^{68}Ga -jelzett radiofarmakonokhoz képest. A primer és a szekunder tumorok jelölt ciklodextrin-származék radioaktív felvételének összehasonlítása során, a metasztázisokban szignifikánsan ($p \leq 0,01$) alacsonyabb felhalmozódást figyeltünk meg. Ezekkel az eredményekkel összhangban, az elvégzett immunhisztokémiai vizsgálat során a festés eredménye is alacsonyabb PGE2-receptor-expressziót mutatott a paratimikális nyirokcsomóban.

3.2.2 *In vivo* PET képalkotás szubkután tumormodellek felhasználásával

Az SRCA tumor modellek vizsgálata mellett szubkután növekvő tumorokon is vizsgáltuk a [^{68}Ga]Ga-NODAGA-HP β CD és a [^{68}Ga]Ga-NODAGA-RAMEB tumor célzó tulajdonságait és PGE2-szelektivitását *in vivo* PET képalkotással. A kísérletek során az állatok bőre alá 5×10^6 sejtet tartalmazó szuszpenziót injektáltunk, majd 10 ± 2 nappal a tumorsejtek beoltása után a kialakult szubkután növekvő kísérleti tumorokra fókuszálva végeztünk képalkotást. Az így nyert PET képek minőségi elemzése azt mutatta, hogy a vizsgált szubkután transzplantált

tumorok mindegyike egyértelműen azonosítható volt mind [^{68}Ga]Ga-NODAGA-HP β CD-vel mind a [^{68}Ga]Ga-NODAGA-RAMEB-vel. A farmakonok halmozódásának mértékében azonban jelentős különbségek mutatkoztak az egyes tumortípusok esetében. Azt is megfigyeltük, hogy néhány daganat esetében igen nagy eltérés volt észlelhető a két ^{68}Ga -jelzett radiofarmakon felhalmozódása között ugyanabban a tumorban (HT1080, A20, B16-F10). A [^{68}Ga]Ga-NODAGA-HP β CD és a [^{68}Ga]Ga-NODAGA-RAMEB tumor célzó képességét a 2- ^{18}F]FDG radiogyógyszerrel vetettük össze. A 2- ^{18}F]FDG képek elemzésekor azt találtuk, hogy a HT1080, a PancTu-1 és a BxPC3 tumorok feltűnően alacsony radiogyógyszer-felhalmozódást mutattak, 2- ^{18}F]FDG avid régiók nélkül. Ezeket a vizuális megfigyeléseket a bomláskorrigált PET képek kvantitatív SUV-adatelemzése is.

3.2.3 Kísérleti daganatok radioaktív felvételének *ex vivo* vizsgálata

A [^{68}Ga]Ga-NODAGA-HP β CD és a [^{68}Ga]Ga-NODAGA-RAMEB tumor célzó képességének értékeléséhez *ex vivo* biodisztribúciós vizsgálatokat végeztünk 90 perccel a radiogyógyszer intravénás injekcióját követően. A [^{68}Ga]Ga-NODAGA-konjugált ciklodextrin-molekulák *ex vivo* %ID/g adatai jól korrelálnak az *in vivo* képalkotás során kapott SUV-értékekkel. Az *in vivo* PET vizsgálati eredményekhez hasonlóan a PGE2 pozitív BxPC3, A20, Ne/De és He/De tumorok mutatták a legnagyobb felhalmozódást mindkét ^{68}Ga -jelzett ciklodextrin-származék használatával. A Ne/De tumorok esetében szignifikáns különbség ($p \leq 0,01$) volt megfigyelhető a szubkután és az SRCA transzplantált tumorok radiofarmakonfelvétele között.

3.2.4 Immunhisztokémiai vizsgálatok

A szubkután növekvő kísérleti tumorok prosztaglandin E receptor (EP2) expresszióját immunhisztokémiai módszerrel vizsgáltuk. Az *in vivo* és *ex vivo* radiotracerfelvételi eredményekkel összhangban az A20, BxPC3, B16-F10, Ne/De és He/De tumorsejtek membránjában erős EP2 receptor pozitivitást figyeltünk meg, míg az alacsony prosztaglandin E2 receptor expresszióval rendelkező HT1080 és PancTu-1 tumorokban alacsonyabb jelintenzitás volt detektálható.

4 Új eredmények és következtetések

1. Az SRCA műtéti technikával létrehozott szingénikus metasztázis állatmodellben leírtuk, hogy mind a primer tumorok (vesetok alatti), mind pedig a metasztázisok biológiai viselkedése leírható és követhető non-invazív képalkotó technikákkal target-specifikus PET radiofarmakonok alkalmazásával.
2. Létrehoztunk egy olyan új, *in vivo* experimentális onkológiai állatmodell-rendszert, amelyben áttétes nyirokcsomók sorozatos transzplantációjával követhető a nyirokcsomó metasztázisok tumor formáló képessége.
3. Preklinikai PET vizsgálatainkban a Ne/De kémiai indukált mezoblasztos nefroma tumorokban a neo-angiogenezissel összefüggő $\alpha_v\beta_3$ integrin és APN/CD13 expressziója azonosítható volt [^{68}Ga]Ga-NODAGA-RGD és [^{68}Ga]Ga-NOTA-cNGR radiotraccerekkel.
4. Az egymást követő áttétes nyirokcsomó transzplantációk következtében a vesetok alatt növekvő tumorok és a mellkasi paratimikális metasztázisok 2- ^{18}F]FDG, [^{68}Ga]Ga-NODAGA-RGD és [^{68}Ga]Ga-NOTA-cNGR felhalmozódásának folyamatos növekedése volt megfigyelhető, amelyet a Western blot elemzések is igazoltunk.
5. PET képalkotással alátámasztottuk, hogy a Ne/De tumorok és áttéteik esetében a sorozatos nyirokcsomó transzplantációk eredményeként megfigyelt glükózanyagcsere fokozódás, valamint a neo-angiogenezissel összefüggő $\alpha_v\beta_3$ integrin és APN/CD13 molekulák emelkedett expressziója a metasztázisok fokozódó malignitására utal ebben a kísérleti rendszerben.
6. *In vivo* preklinikai PET képalkotással igazoltuk a ^{68}Ga -jelzett HP β CD és RAMEB ciklodextrin származékok alkalmazhatóságát a PGE2-receptor pozitív szubkután növekedő daganatok diagnosztikájában.
7. Megállapítottuk, hogy a [^{68}Ga]Ga-NODAGA-HP β CD és [^{68}Ga]Ga-NODAGA-RAMEB alkalmazásával a PGE2 pozitív ortotopikusan és heterotopikusan transzplantált primer tumorok és a kialakuló metasztázisok egyaránt azonosíthatóak.

5 Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretném megköszönni Prof. Dr. Berényi Ervin intézetvezetőnek és Dr. Trencsényi György tanszékvezetőnek a lehetőséget hogy elkészíthettem a PhD dolgozatom az Orvosi Képző Klinika Nukleáris Medicina Tanszékén.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek Dr. Trencsényi Györgynek a PhD tanulmányaim során nyújtott útmutatásért és támogatásért.

Köszönet illeti Prof. Dr. Mező Gábort és amunkacsoportját az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoportot, amiért az cNGR peptidet a rendelkezésünkre bocsájtották.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Méhes Gábornak a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Patológiai Intézet vezetőjének és Beke Líviának az immunhisztokémiai festésekért illetve Dr. Matolay Orsolyának a Western blot mérésekért.

És természetesen külön köszönet illeti a Nukleáris Medicina Intézet minden munkatársát ezen belül kiemelten a közvetlen kollegáimat, Dr. Arató Viktóriát, Dr. Kis Adrienn, Nagy Tamást a segítségükért és az általuk nyújtott támogatásért.

Végül de nem utolsó sorban hálásan köszönöm családomnak a türelmet és a támogatást.

6 Publikációs lista



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400

Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/439/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Péli-Szabó Judit

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Péli-Szabó, J.**, Csige, K., Kálmán-Szabó, I., Arató, V. Z., Opposits, G., Jósza, I., Kertész, I., Képes, Z., Méhes, G., Fenyvesi, F., Hajdu, I., Trencsényi, G.: In vivo assessment of tumor targeting potential of 68Ga-labelled randomly methylated beta-cyclodextrin (RAMEB) and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD) using positron emission tomography.
Int. J. Pharm. 630, 1-8, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122462>
IF: 5.8 (2022)
2. **Péli-Szabó, J.**, Dénes, N., Arató, V. Z., Rácz, S., Kis, A., Opposits, G., Képes, Z., Hajdu, I., Jósza, I., Emri, M., Kertész, I., Mező, G., Trencsényi, G.: In Vivo Imaging of Neo-angiogenesis of Transplanted Metastases in Subrenal Capsule Assay Induced Rat Model.
In Vivo. 36 (4), 1667-1675, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.21873/invivo.12878>
IF: 2.3

További közlemények

3. Kálmán-Szabó, I., Bunda, S., Lihi, N., Szaniszló, Z., Szikra, D. P., **Péli-Szabó, J.**, Fekete, A., Gyuricza, B., Szűcs, D., Papp, G., Trencsényi, G., Kálmán, F. K.: 61Cu-Labelled radiodiagnostics of melanoma with NAPamide-targeted radiopharmaceutical.
Int. J. Pharm. 632, 1-9, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122527>
IF: 5.8 (2022)
4. Csíkos, C., Vágner, A., Nagy, G., Kálmán-Szabó, I., **Péli-Szabó, J.**, Ngo, M. T., Szoboszlai, Z., Szikra, D. P., Krasznai, Z. T., Trencsényi, G., Garai, I.: In Vivo Preclinical Assessment of the VEGF Targeting Potential of the Newly Synthesized [52Mn]Mn-DOTAGA-Bevacizumab Using Experimental Cervix Carcinoma Mouse Model.
Diagnostics. 13 (2), 236-, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13020236>
IF: 3.6 (2022)





5. Képes, Z., Arató, V. Z., **Péli-Szabó, J.**, Gyuricza, B., Szücs, D., Hajdu, I., Fekete, A., Bruchertseifer, F., Szikra, D. P., Trencsényi, G.: Therapeutic Performance Evaluation of ²¹³Bi-Labelled Aminopeptidase N (APN/CD13)-Affine NGR-Motif ([²¹³Bi]Bi-DOTAGA-cKNGRE) in Experimental Tumour Model: a Treasured Tailor for Oncology. *Pharmaceutics*. 15 (2), 1-15, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15020491>
IF: 5.4 (2022)
6. Kohler, Z. M., Trencsényi, G., Juhász, L., Zvara, Á., **Péli-Szabó, J.**, Dux, L., Puskás, L. G., Rovó, L., Keller-Pintér, A.: Tilorone increases glucose uptake in vivo and in skeletal muscle cells by enhancing Akt2/AS160 signaling and glucose transporter levels. *J. Cell. Physiol.* 238 (5), 1080-1094, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.30998>
IF: 5.6 (2022)
7. Képes, Z., Barkóczy, A., **Péli-Szabó, J.**, Kálmán-Szabó, I., Arató, V. Z., Garai, I., Árkosy, P., Jósai, I., Deák, Á., Kertész, I., Hajdu, I., Trencsényi, G.: In Vivo Assessments of Mesoblastic Nephroma (Ne/De) and Myelomonoblastic Leukaemia (My1/De) Tumour Development in Hypercholesterolemia Rat Models. *Int. J. Mol. Sci.* 23 (21), 1-16, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232113060>
IF: 5.6
8. Farkasinszky, G., Dénes, N., Rácz, S., Kis, A., **Péli-Szabó, J.**, Opposits, G., Veres, G., Balkay, L., Kertész, I., Mező, G., Hunyadi, J., Trencsényi, G.: In Vivo imaging of Ischemia/Reperfusion-mediated Aminopeptidase N Expression in Surgical Rat Model Using Ga-NOTA-c(NGR). *In Vivo*. 36 (2), 657-666, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.21873/in vivo.12750>
IF: 2.3
9. Csige, K., **Péli-Szabó, J.**, Kálmán-Szabó, I., Dénes, N., Szikra, D. P., Képes, Z., Opposits, G., Méhes, G., Kertész, I., Fenyvesi, F., Trencsényi, G., Hajdu, I.: In vivo investigation of Gallium-68 and Bismuth-205/206 labeled beta cyclodextrin for targeted alpha therapy of prostaglandin E2 receptor-expressing tumors in mice. *Int. J. Pharm.* 625, 1-10, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122132>
IF: 5.8
10. Képes, Z., Barkóczy, A., **Péli-Szabó, J.**, Kálmán-Szabó, I., Arató, V. Z., Jósai, I., Deák, Á., Kertész, I., Hajdu, I., Trencsényi, G.: In Vivo Preclinical Assessment of β -Amyloid-Affine [¹¹¹C]-PIB Accumulation in Aluminium-Induced Alzheimer's Disease-Resembling Hypercholesterinaemic Rat Model. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 1-14, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232213950>
IF: 5.6



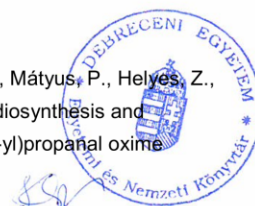


11. Kálmán-Szabó, I., **Péli-Szabó, J.**, Arató, V. Z., Dénes, N., Opposits, G., Józai, I., Kertész, I., Képes, Z., Fekete, A., Szikra, D. P., Hajdu, I., Trencsényi, G.: PET Probes for Preclinical Imaging of GRPR-Positive Prostate Cancer: comparative Preclinical Study of [68Ga]Ga-NODAGA-AMBA and [44Sc]Sc-NODAGA-AMBA.
Int. J. Mol. Sci. 23 (17), 1-17, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms231710061>
IF: 5.6
12. Szűcs, D., Csupász, T., **Péli-Szabó, J.**, Kis, A., Gyuricza, B., Arató, V. Z., Forgács, V., Vágner, A., Nagy, G., Garai, I., Szikra, D. P., Tóth, I., Trencsényi, G., Tircsó, G., Fekete, A.: Synthesis, physicochemical, labeling and in vivo characterization of a DO3AM-based hypoxia sensitive 44Sc-labeled PET probe.
Pharmaceuticals (Basel). 15 (6), 1-16, 2022.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15060666>
IF: 4.6
13. Gyuricza, B., Szűcs, Á., **Péli-Szabó, J.**, Arató, V. Z., Képes, Z., Szűcs, D., Szikra, D. P., Trencsényi, G., Fekete, A.: The Synthesis and Preclinical Investigation of Lactosamine-Based Radiopharmaceuticals for the Detection of Galectin-3-Expressing Melanoma Cells.
Pharmaceutics. 14, 1-16, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics14112504>
IF: 5.4
14. Kis, A., Dénes, N., **Péli-Szabó, J.**, Arató, V. Z., Beke, L., Matolay, O., Enyedi, K. N., Méhes, G., Mező, G., Bai, P., Kertész, I., Trencsényi, G.: In Vivo Molecular Imaging of the Efficacy of Aminopeptidase N (APN/CD13) Receptor Inhibitor Treatment on Experimental Tumors Using 68Ga-NODAGA-c(NGR) Peptide.
BioMed Res. Inter. 2021, 1-11, 2021.
DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6642973>
IF: 3.246
15. Dénes, N., Kis, A., **Péli-Szabó, J.**, Józai, I., Hajdu, I., Arató, V. Z., Enyedi, K. N., Mező, G., Hunyadi, J., Trencsényi, G., Kertész, I.: In vivo preclinical assessment of novel 68Ga-labelled peptides for imaging of tumor associated angiogenesis using positron emission tomography imaging.
Appl. Radiat. Isot. 174, 1-10, 2021.
IF: 1.787
16. Gyuricza, B., **Péli-Szabó, J.**, Arató, V. Z., Dénes, N., Szűcs, Á., Berta, K., Kis, A., Szűcs, D., Forgács, V., Szikra, D. P., Kertész, I., Trencsényi, G., Fekete, A.: Synthesis of 68Ga-Labeled cNGR-Based Glycopeptides and In Vivo Evaluation by PET Imaging.
Pharmaceutics. 13 (12), 1-14, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13122103>
IF: 6.525





17. Gyuricza, B., **Péli-Szabó, J.**, Arató, V. Z., Szücs, D., Vágner, A., Szikra, D. P., Fekete, A.:
Synthesis of Novel, Dual-Targeting 68Ga-NODAGA-LacN-E[c(RGDfK)]₂ Glycopeptide as a
PET Imaging Agent for Cancer Diagnosis.
Pharmaceutics. 13 (6), 1-13, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13060796>
IF: 6.525
18. Skaliczki, M., Lukács, B., Magyar, Z. É., Kovács, T., Bárdi, M., Novák, S., Diszházi, G., Sárközi,
S., Márton, I., **Péli-Szabó, J.**, Jóna, I., Nánási, P. P., Almássy, J.: 4-chloro-orto-cresol
activates ryanodine receptor more selectively and potently than 4-chloro-meta-cresol.
Cell Calcium. 88, 102213, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceca.2020.102213>
IF: 6.817
19. Kis, A., Dénes, N., **Péli-Szabó, J.**, Arató, V. Z., Jósai, I., Enyedi, K. N., Rácz, S., Garai, I., Mező,
G., Kertész, I., Trencsényi, G.: In vivo assessment of aminopeptidase N (APN/CD13)
specificity of different 68 Ga-labelled NGR derivatives using PET/MRI imaging.
Int. J. Pharm. 589, 1-11, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119881>
IF: 5.875
20. Kis, A., **Péli-Szabó, J.**, Dénes, N., Vágner, A., Nagy, G., Garai, I., Fekete, A., Szikra, D. P.,
Hajdu, I., Matolay, O., Méhes, G., Mező, G., Kertész, I., Trencsényi, G.: In vivo Imaging of
Hypoxia and Neoangiogenesis in Experimental Syngeneic Hepatocellular Carcinoma Tumor
Model Using Positron Emission Tomography.
Biomed Res. Int. 2020, 1-10, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/4952372>
IF: 3.411
21. Trencsényi, G., Kis, A., **Péli-Szabó, J.**, Ráti, Á., Csige, K., Fenyvesi, É., Sente, L., Malanga, M.,
Méhes, G., Emri, M., Kertész, I., Vecsernyés, M., Fenyvesi, F., Hajdu, I.: In vivo preclinical
evaluation of the new 68Ga-labeled beta-cyclodextrin in prostaglandin E2 (PGE2) positive
tumor model using positron emission tomography.
Int. J. Pharm. 576, 1-35, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118954>
IF: 5.875
22. Forgács, V., Németh, E., Gyuricza, B., Kis, A., **Péli-Szabó, J.**, Mikecz, P., Mátyus, P., Helyes, Z.,
Horváth, Á. I., Kálai, T., Trencsényi, G., Fekete, A., Szikra, D. P.: Radiosynthesis and
preclinical investigation of 11C labelled 3-(4,5- diphenyl-1,3-oxazol-2-yl)propanal oxime
([11C]SZV 1287).
ChemMedChem. 15 (24), 2470-2476, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cmdc.202000389>
IF: 3.466





23. Magyar, Z. É., Diszházi, G., **Péli-Szabó, J.**, Szentesi, P., Collet, C., Csernoch, L., Nánási, P. P., Almássy, J.: The diamide insecticide chlorantraniliprole increases the single-channel current activity of the mammalian skeletal muscle ryanodine receptor.
Gen. Physiol. Biophys. 38 (2), 183-186, 2019.
DOI: http://dx.doi.org/10.4149/gpb_2019007
IF: 1.07
24. Seddik, U., Aglan, H., Trencsényi, G., **Péli-Szabó, J.**, Kertész, I., Kandil, S. A.: Rapid radiosynthesis of two [¹⁸F]-labeled nicotinamide derivatives for malignant melanoma imaging.
Appl. Radiat. Isot. 132, 142-146, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2017.12.004>
IF: 1.343
25. Trencsényi, G., Dénes, N., Nagy, G., Kis, A., Vida, A., Farkas, F., **Péli-Szabó, J.**, Kovács, T., Berényi, E., Garai, I., Bai, P., Hunyadi, J., Kertész, I.: Comparative preclinical evaluation of ⁶⁸Ga-NODAGA and ⁶⁸Ga-HBED-CC conjugated procainamide in melanoma imaging.
J. Pharmaceut. Biomed. Anal. 139, 54-64, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2017.02.049>
IF: 2.831
26. Kertész, I., Vida, A., Nagy, G., Emri, M., Farkas, A., Kis, A., Angyal, J., Dénes, N., **Péli-Szabó, J.**, Kovács, T., Bai, P., Trencsényi, G.: In Vivo Imaging of Experimental Melanoma Tumors Using The Novel Radiotracer ⁶⁸Ga-NODAGA-Procainamide (PCA).
J. Cancer. 8 (5), 774-785, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.7150/jca.17550>
IF: 3.249
27. Nagy, G., Dénes, N., Kis, A., **Péli-Szabó, J.**, Berényi, E., Garai, I., Bai, P., Hajdu, I., Szikra, D. P., Trencsényi, G.: Preclinical evaluation of melanocortin-1 receptor (MC1-R) specific ⁶⁸Ga- and ⁴⁴Sc-labeled DOTA-NAPamide in melanoma imaging.
Eur. J. Pharm. Sci. 106, 336-344, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2017.06.026>
IF: 3.466
28. Trencsényi, G., Kertész, I., Krasznai, Z. T., Máté, G., Szalóki, G., **Péli-Szabó, J.**, Kárpáti, L., Krasznai, Z., Márián, T., Goda, K.: 2' [¹⁸F]-fluoroethylrhodamine B is a promising radiotracer to measure P-glycoprotein function.
Eur. J. Pharm. Sci. 74, 27-35, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2015.03.026>
IF: 3.773





29. Krasznai, Z. T., Trencsényi, G., Krasznai, Z., Mikecz, P., Nizsalóczki, E., Szalóki, G., **Péli-Szabó, J.**, Balkay, L., Márián, T., Goda, K.: 18FDG a PET tumor diagnostic tracer is not a substrate of the ABC transporter P-glycoprotein.
Eur. J. Pharm. Sci. 64C, 1-8, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2014.08.002>
IF: 3.35
30. Krasznai, Z. T., **Péli-Szabó, J.**, Németh, E., Balkay, L., Szabó, G., Goda, K., Galuska, L., Trón, L., Major, T., Hernádi, Z.: Paclitaxel modifies the accumulation of tumor-diagnostic tracers in different ways in P-glycoprotein-positive and negative cancer cells.
Eur. J. Pharm. Sci. 28 (3), 249-256, 2006.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2006.02.006>
IF: 2.482

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 128,491

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
8,1**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.09.28.

