

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Fémkomplex alapú radiógyógyszerek  
szintézise, fizikai-kémiai, radiokémiai  
jellemzése és preklinikai vizsgálata**

**Szűcs Dániel**

Témavezetők:

Dr. Fekete Anikó

Prof. Tóth Imre



**DEBRECENI EGYETEM**

**Kémiai Tudományok Doktori Iskola**

Debrecen, 2025

# 1 Bevezetés és célkitűzés

A pozitronemissziós tomográfia (PET) és az egy foton kibocsátásos komputer tomográfia (SPECT) olyan fejlett funkcionális képalkotó eljárások, amelyek lehetővé teszik a szöveti metabolikus és biokémiai folyamatok kvantitatív vizsgálatát *in vivo* körülmények között. A módszer lényege, hogy az élőszervezetébe egy radioaktív izotóppal jelölt biológiailag aktív molekulát juttatnak és a kibocsátott radioaktivitás detektálása révén bepillantást nyerhetünk a szervezetben zajló adott élettani folyamatról. A PET technika különösen fontos az onkológiai diagnosztikában, mivel a malignus sejtek fokozott glükóz anyagcseréje jól kimutatható a 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-dezoxiglükóz ([<sup>18</sup>F]FDG) radiogyógyszerrel.

A daganatszövetekben kialakuló hipoxia olyan oxigénhiányos állapot, amely a gyorsan növekvő tumorok nem megfelelő vérellátása miatt jön létre. Az így kialakuló hipoxiás mikroklíma jelentős hatással van a daganat biológiájára, malignitására és csökkenti a rákellenes terápiák hatékonyságát. Sejtszinten az oxigénhiány hipoxia-indukálta faktorok (HIF-ek) aktiválódásához

vezet. Ezek a transzkripciós faktorok génexpressziós változásokat indítanak el, amelyek elősegítik az érképződést, valamint növelik a sejtek túlélőképességét hipoxiás környezetben. Továbbá a hipoxia fokozza a daganat agresszivitását, metasztatikus potenciálját, és csökkenti a sugárkezelés és bizonyos kemoterápiás szerek hatékonyságát. A tumor oxigénhiányos területeinek az előzetes detektálása fontos segítséget nyújthat a kemo- és sugárterápiák tervezéséhez.

***Kutatómunkám egyik témája tumor hipoxia PET képképzéssel történő kimutatására alkalmas 2-nitroimidazol molekuláris szerkezetet tartalmazó,  $^{44}\text{Sc}$ - és  $^{52}\text{Mn}$ -jelzett radiofarmakonok szintézise, valamint fizikai-kémiai, radiokémiai és preklinikai vizsgálata volt.***

A célzott radioterápia egyre népszerűbb alkalmazása jelentősen növeli az érdeklődést olyan innovatív radiofarmakon-platformok iránt, amelyek egyszerre biztosítanak stabil radiofém-kötést, nagyfokú *in vivo* stabilitást, valamint konjugálhatóságot biológiai szempontból releváns molekulákhoz. A polioxometallátok (POM-ok) – különösen a polioxopalládátok (POP-ok) – jól definiált, töltéssel szabályozható szerkezetük és fémion-

kötő képességük révén kiválóan alkalmasak radiofémek hordozására. A Kortz és munkatársai által szintetizált, bizmutionokat koordináló Bi-POP komplexek új lehetőségeket nyújtanak a célzott radioterápiás gyógyszerfejlesztésekhez.

***Ebben a témában a kutatásunk célja radioaktív bizmutizotópot tartalmazó POP rendszerek létrehozása volt. Megfelelő fedőcsoportok – azid- és karboxilfunkcióval ellátott fenil-arzenát egységek – alkalmazása révén biomolekulákhoz konjugálható Bi-POP komplexek előállításuk is tervezhető, ami szükséges a szelektív tumorcélzáshoz.***

Mivel a klinikailag releváns ( $\alpha$ -sugárzó) bizmut-213 izotóphoz való hozzáférés korlátozott, ezért a radiokémiai vizsgálatokhoz modellizotópként ( $\gamma$ -sugárzó) bizmut-205/206 izotópokat alkalmaztunk, amelyek azonos kémiai viselkedésük miatt alkalmasak a komplexek kialakulásának, stabilitásának és radioizotópkötő képességének értékelésére.

A melanóma az egyik legrosszabb prognózisú bőrdaganat, amely a pigmenttermelő melanocitákból ered, és fokozott metasztatikus potenciálja révén rövid idő alatt

áttétet adhat a nyirokcsomókba és távoli szervekbe. A túlélés szempontjából meghatározó a korai diagnózis és az áttétek *in vivo* detektálása. A molekuláris képalkotó eljárások, köztük a PET és a SPECT lehetőséget kínálnak a melanóma célzott kimutatására szelektív radiofarmakonokkal.

A melanocortin-1 receptor (MC1R) nagymértékben fejeződik ki a melanóma sejtek felszínén, ezért alkalmas célmolekula a diagnosztikus és terápiás célú radioligandum fejlesztésekhez. A NAPamid egy kis molekulájú peptid, ami nagy affinitással kötődik az MC1R-hez, ezáltal származékai ígéretes jelöltek a melanóma szelektív képalkotáshoz és terápiához. A NAPamid peptid, kis méretéből fakadóan azonban gyorsan eliminálódik a szervezetből, ami korlátozza a tumorszövetekben történő akkumulációját, és ez által rontja radiológyszerként történő alkalmazását. A peptidek keringési idejének növelésére alkalmazott egyik ismert módszer az albuminkötő molekulához való konjugálás, erre a célra alkalmas vegyület például a 4-(p-jód-fenil)-butánsav (IPB).

*Kutatásom harmadik témájának célja egy olyan, albuminkötő egységgel (IPB) módosított NAPamid-származék előállítása volt, amely izotópjelöléssel alkalmassá válik a melanóma in vivo detektálására és/vagy potenciálisan terápiára is az alkalmazott fémizotóp nukleáris tulajdonságainak megfelelően.*

A szintetizált vegyületet gallium-68, bizmut-205/206 és lutécium-177 izotópokkal radioaktívan jelöltük és *in vivo*, valamint *ex vivo* biodisztribúciós vizsgálatokkal tanulmányoztuk a radiokomplexek diagnosztikai és terápiás alkalmazhatóságát.

## **2 Alkalmazott módszerek**

A szintézisek során analitikai tisztaságú reagenseket, míg a radioaktív jelzések során „ultra pure” jelzésű vegyszereket használtunk.

A PC2AM<sup>nBu</sup> ligandum előállítása során oszlopkromatográfiás tisztítást UV-VIS detektorral felszerelt CombiFlash® EZ Prep kompakt flash kromatográfon végeztük, a készülékhez pedig Redisep® Rf Gold szilikagélt tartalmazó flash oszlopot használtunk. A reakciók követését és a termékek tisztaságának

ellenőrzését Waters 2690 Separation Module analitikai HPLC rendszerrel végeztük, melyhez Waters 996 diódasoros detektort és Phenomenex Luna® 5 µm C18(2) 100 Å, 150 x 4,6 kolonnát kapcsoltunk. A ligandum végső tisztítását YL9120S UV/VIS detektorral kapcsolt YL9100 HPLC rendszerrel (Youngin Chromass) valósítottuk meg, az elválasztást Phenomenex Luna® 5 µm C18(2) 100 Å, 250 x 21,2 mm kolonnán végeztük.

A vegyületekről felvett <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR spektrumokat Bruker Avance DRX 360 MHz-es, Bruker DRX-400 MHz-es és Bruker Avance II 500 spektrométerrel rögzítettük. A HR-MS spektrumokat a Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékének munkatársai mérték Bruker maXis II UHR ESI-QTOF MS készülékkel.

A DO3AM-NI ligandum előállításánál a vékonyréteg kromatográfiához Kieselgel 60 F254 (Merck) TLC lapot használtunk, míg a vegyületek detektálása UV fényel történt. Az LC-MS méréseket Waters Acquity UPLC Iclass rendszerhez kapcsolt maXis II UHR ESI-QTOF MS Bruker tömeg spektrométerrel valósítottuk meg. A Waters LC Module 1 HPLC rendszert Luna C18

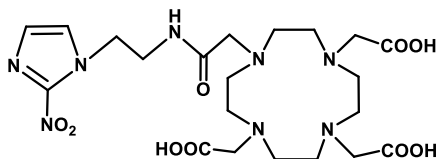
10  $\mu\text{m}$  (250 x 10 mm) oszloppal használtuk a félpreparatív HPLC tisztításokhoz. Analitikai HPLC vizsgálatokhoz Waters 2695 Alliance HPLC rendszert alkalmaztuk Luna C18 3  $\mu\text{m}$  (150 x 4.6 mm) oszloppal. A félpreparatív HPLC rendszer esetében UV detektort alkalmaztunk, míg radioanalitikai mérések esetén az UV detektor mellett ATOMKI 120 CsI szcintillációs radioaktív detektort is. A radiokémiai kísérletekhez a  $^{68}\text{Ga}$  izotópot egyrészt  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  izotópgenerátorból (Eckert-Ziegler) nyertük, de egyes kísérletekhez a DE KK Orvosi Képző és Kísérleti Klinika Nukleáris Medicina Tanszéken található ciklotronban előállított gallium-68 izotópot használtuk. A többi alkalmazott izotópot, a szkandium-44-t, mangán-52-t és a bizmut-205/206-t szintén a tanszéken található ciklotronban állítottuk elő. A lutécium-177 izotópot az IZINTA Trading Co. Kft-től vásároltuk. A minták radioaktivitást CAPINTEC CRC-15PET készüléken határoztuk meg. Az iTLC kromatogramokon a radioaktivitást MiniGinta TLC-szkennerrel detektáltuk és az adatok kiértékelését a GINA-Star TLC szoftverrel végeztük el. A biológiai minták radioaktivitását Perkin-Elmer Packard 406 Cobra gamma számlálóval mértük

meg. A PET képeket a miniPET II és a miniPET III kamerával készítettük.

### 3 Új tudományos eredmények

**3.1 Meghatároztuk a Sc(DO3AM-NI) komplex stabilitási állandóját, ( $\log K_{ScL} = 22,36(4)$ ), ami mely lényegesen kisebb, mint a DOTA és DTPA komplexeké. A Sc(DO3AM-NI) komplex savkatalizált disszociációjának sebessége viszont a negyede Sc(DOTA) értékének, ami kiemelkedően nagy inertséget jelent.**

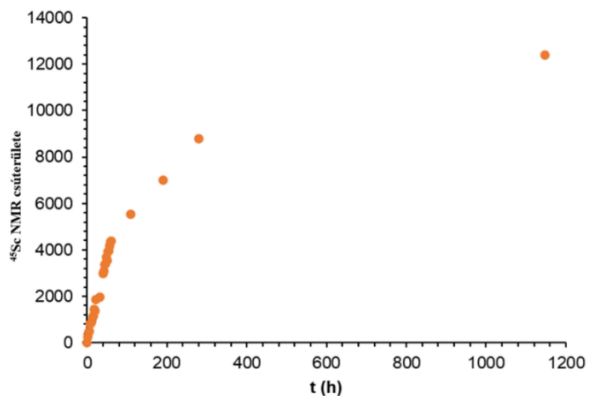
A vizsgálatainkhoz az irodalomból ismert DO3AM-NI ligandumot használtuk fel. (1. ábra)



**1. ábra** A DO3AM-NI ligandum szerkezete

A méréseket a bázicitás meghatározására 1,72 és 11,85 pH tartományban végeztük (37°C I = 0,15 M NaCl), mely alapján öt protonálódási lépést határoztunk meg. A ligandum bázicitása kisebb ( $\log \beta_{015} = 25,10$ ), mint a

DOTA ligandumé ( $\log \beta_{015} = 33,68$ ). Meghatároztuk a Sc(DO3AM-NI) komplex stabilitási állandóját  $^1\text{H}$  és  $^{45}\text{Sc}$ -NMR vizsgálatokkal. A termodinamikai stabilitási állandója ( $\log K_{\text{ScL}} = 22,36(4)$ ) lényegesen kisebb, mint a DOTA és DTPA ligandumok esetében meghatározott értékek. Mivel a bázicitás összehasonlítása félrevezethető lehet különböző ligandumok összehasonlítása során, a képességet jobban jellemző pSc értékeket hasonlítottuk össze ( $\text{pSc}_{(\text{DO3M-NI})} = 20,74$ ,  $\text{pSc}_{(\text{DOTA})} = 23,92$ ,  $\text{pSc}_{(\text{DTPA})} = 23,88$ ), melyek között már kisebb a különbség. A makrociklusok esetében a savkatalizált disszociáció a fő disszociációs út, így erős sav jelenlétében vizsgáltuk a komplex disszociációjának a sebességét (1 M HCl). Párhuzamos kísérletek végeztünk és a következő sebességi állandókat kaptuk:  $(1,55 \pm 0,04) \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$  és  $(1,67 \pm 0,05) \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ . A Sc(DO3AM-NI) esetében kapott érték egynegyede a Sc(DOTA) komplex azonos körülmények között meghatározott sebességi állandójának.

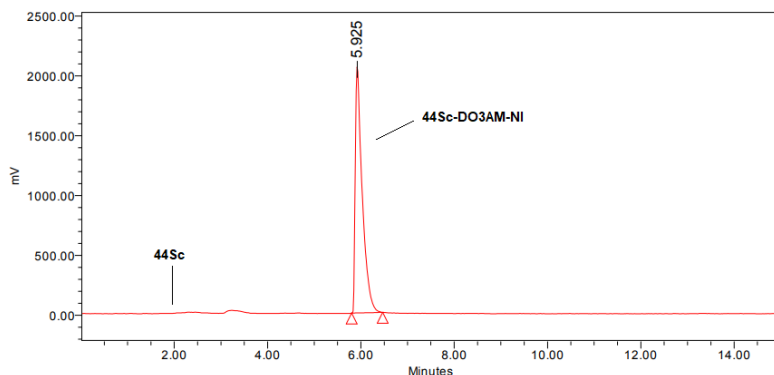


**2. ábra** A szabad  $Sc(III)$ -nak megfelelő  $^{45}Sc$  NMR csúcterület az idő függvényében az  $Sc-DO3AM-NI$  disszociációja során  $1,0\ M\ HCl$ -ben ( $c_{komplex} = 7,30\ mM$ ;  $I = 1,0\ M$ ;  $25^\circ C$ ).

**3.2 Pozitron sugárzó szkandium-44 izotóppal jelöltük a DO3AM-NI ligandumot és megvalósítottuk a radiojelzett farmakon tisztítását. Különböző stabilitási módszerekkel vizsgáltuk a jelzett komplexet, mely alapján 4 óra elteltével is 98% feletti volt a radiokémiai tisztasága a vizsgált körülmények között. Meghatároztuk a [<sup>44</sup>Sc]Sc-DO3AM-NI oktanol-víz megoszlási hányadosát (logP = -3,89), ami alapján a komplex hidrophil.**

A radioaktív jelzéshez használt szkandium-44 izotópot ciklotronban állítottuk elő természetes kalcium besugárzásával. A szkandium-44 izotópot megtisztítottuk a target anyagtól és az esetleges egyéb fémszennyezőktől. Ezután a következő reakcióelegyet állítottuk össze: 500 µL [<sup>44</sup>Sc]ScCl<sub>3</sub> (100-150 MBq) oldathoz 100 µL NaOAc/HOAc puffert (3 M, pH = 4), 20 µL 5% NaOH és 5 µL DO3AM-NI törzsoldatot (1 mg/mL) adtunk, amit 95 °C -on 15 percig melegítettünk. A keletkezett radiokomplex tisztítását szilárd fázisú extrakcióval (SPE) végeztük, és erre a célra a LiChrolute EN oszlopot találtuk

a legalkalmasabbnak. A vegyület radiokémiai tisztaságát radio-HPLC-val határoztuk meg. (3. ábra)



**3. ábra** *A tisztított  $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-DO3AM-NI}$  radiokromatogramja. A radio-HPLC vizsgálathoz Luna C18 3  $\mu\text{m}$  (150 x 4,6 mm) oszlopot használtunk. Az A oldószer: oxálsav (0,01 M pH = 3); a B oldószer: acetonitril volt.*

Referencia vegyületként előállítottuk még az irodalomból ismert  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DO3AM-NI}$  komplexet is. A gallium-68 és a szkandium-44 izotóppal jelzett tisztított radiofarmakonok stabilitását szobahőmérsékleten vizsgáltuk egérplazmában, valamint  $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$  és oxálsav jelenlétében. Különböző időpontokban mintákat vettünk az elegyekből, amelyeket radio-HPLC-vel analizáltunk. A komplexek radiokémiai tisztasága 240 perc elteltével még mindig 98% felett volt. Megmértük

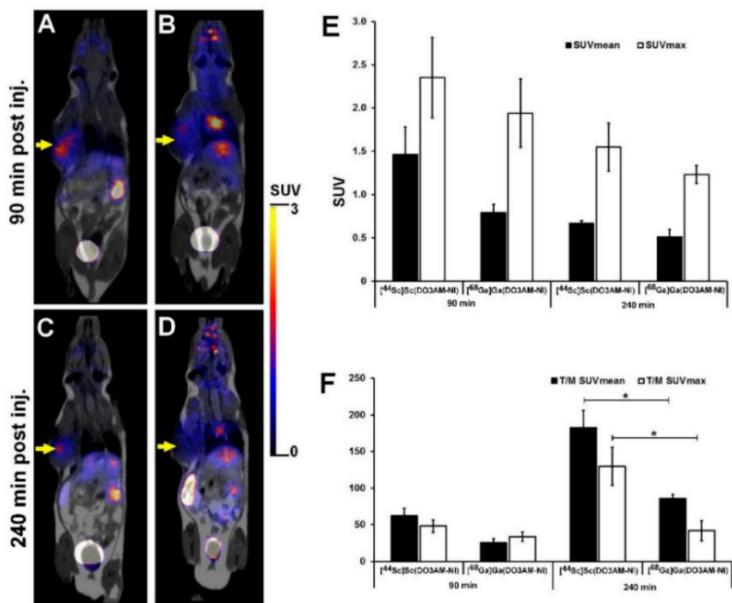
mind a két vegyület logP-jét, mely alapján a [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DO3AM-NI esetében -3,89, míg a [ $^{44}\text{Sc}$ ]Sc-DO3AM-NI esetében -2,59 értéket kaptunk. Az alacsony logP értékek azt mutatják, hogy mindkét radiofarmakon hidrofílsajátságú.

### **3.3 A $^{44}\text{Sc}$ - és $^{68}\text{Ga}$ -jelzett DO3AM-NI radiofarmakonok *in vivo* és *ex vivo* biodisztribúcióját határoztuk meg egészséges és KB tumort hordozó egerek felhasználásával. Mind a két vegyület a vesén keresztül ürül. A szkandium-44 izotóppal jelzett radiofarmakon jobb képalkotó tulajdonsággal rendelkezik, mint a gallium-68 izotóppal jelzett.**

Elsőnek egészséges egereken vizsgáltuk a radiokomplexek *in vivo* és *ex vivo* szervi megoszlását. A radiofarmakonok beadása után 90 és 240 perccel PET/MRI felvételeket készítettünk. A felvételeken egyértelműen látszott, hogy a radiokomplexek a vesében és a húgyhólyagban dúsulnak, így megállapíthatjuk, hogy a vesén keresztül ürülnek. A [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DO3AM-NI esetében azonban a májban, lépben, vesében, belekben,

tüdőben, szívben és az agyban is magasabb standardizált felvételi értékeket (SUV) kaptunk a [<sup>44</sup>Sc]Sc-DO3AM-NI radiofarmakonhoz képest. Ezeket az eredményeket a 90 és 240 perces *ex vivo* szervi megoszlásos vizsgálatok is alátámasztották. Ezek után KB tumoros SCID egerekről készítettünk PET felvételeket a fent említett körülmények között (4. ábra).

A PET felvételek elemzése során a [<sup>44</sup>Sc]Sc-DO3AM-NI esetében a SUV<sub>mean</sub>:  $1,46 \pm 0,32$ , míg a SUV<sub>max</sub>:  $2,35 \pm 0,47$  volt 90 percnél, ugyanakkor 240 percnél a SUV<sub>mean</sub>:  $0,67 \pm 0,03$ -nak és SUV<sub>max</sub>:  $1,55 \pm 0,28$ -nak adódott. A gallium-68-al jelölt molekula esetében 90 percnél a SUV<sub>mean</sub>:  $0,79 \pm 0,10$  és a SUV<sub>max</sub>:  $1,94 \pm 0,40$  volt, míg 240 percnél a SUV<sub>mean</sub>:  $0,51 \pm 0,09$  és SUV<sub>max</sub>:  $1,23 \pm 0,10$  volt. A kapott SUV értékek minden esetben alacsonyabbak voltak a [<sup>68</sup>Ga]Ga-DO3AM-NI-vel készült PET képeken a [<sup>44</sup>Sc]Sc-DO3AM-NI-hez képest, és ezeket az eredményeket a szervi megoszlásos vizsgálatok is alátámasztották.



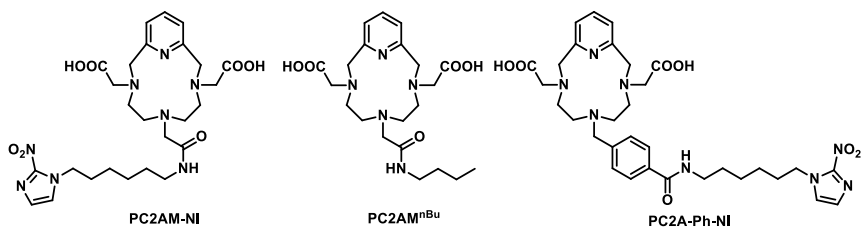
**4. ábra** Reprezentatív *in vivo* teljes test PET/MRI felvétel KB daganatot hordozó egerekről [<sup>44</sup>Sc]Sc-DO3AM-NI (A,C) és [<sup>68</sup>Ga]Ga-DO3AM-NI (B,D) alkalmazásával 90 és 240 perc intravénás nyomjelző injekció után. A [<sup>44</sup>Sc]Sc-DO3AM-NI és [<sup>68</sup>Ga]Ga-DO3AM-NI felhalmozódásának kvantitatív SUV analízise KB tumorokban (E,F). A bomlás szempontjából korigált PET/MRI képeket és adatokat 13 ± 1 nappal a tumorsejt-oltás után kaptuk. Sárga nyíl: KB daganatok. Szignifikancia szint: p ≤ 0,01 (\*).

Ez alapján azt mondhatjuk, hogy mind a két radiofarmakon dúsul a tumorokban, így alkalmasak hipoxiára kimutatására alkalmas radiofarmakonok, de a

$[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-DO3AM-NI}$  jobb képalkotó és farmakológiai tulajdonságokkal rendelkezik, mivel a  $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-DO3AM-NI}$  radiofarmakon tumor-izom (T/M) aránya minden vizsgált időpontban körülbelül 10-15-ször nagyobb volt, mint a  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DO3AM-NI}$  T/M aránya.

**3.4 Vizsgáltuk a PC2AM-NI és a PC2A-Ph-NI ligandumok Mn(II) és Sc(III) ionokkal alkotott komplexeinek fizikokémiai tulajdonságait. PC2AM-NI potenciálisan alkalmas mangán ionok megkötésére. A  $\text{Sc}(\text{PC2AM}^{\text{nBu}})$  stabilitása egy nagyságrenddel marad csak el a  $\text{Sc}(\text{PCTA})$  értékétől, ugyanakkor az inertsége lényegesen jobb.**

A fizikokémiai vizsgálatok során tanulmányozott ligandumok szerkezete látható az 5.-ös ábrán.



**5. ábra** A vizsgált ligandumok szerkezete

A PC2AM származékok protonálódási állandóinak meghatározása pH-potenciometriás módszerrel történt. A mért értékek azt mutatják, hogy az elektronvonzó csoportok csökkentik a makrociklus aminocsoportjainak bázicitását, ezáltal a PC2AM ligandumok kisebb protonálódási állandókkal rendelkeznek, mint a PCTA és a 3,9-PC2A referencia-ligandumok.

A PC2AM-NI ligandum Mn(II) ionokkal alkotott komplexeinek stabilitását potenciometriás és UV-látható spektrofotometriás módszerekkel határoztuk meg. A PC2AM-NI komplexei általánosan kevésbé stabilak, mint a referencia ligandumok komplexei, amit az amidcsoportok gyengébb koordinációs képessége magyaráz. A fiziológiás pH-n értelmezett pMn-értékek szerint a Mn(PC2AM-NI) komplex stabilitása hasonló a Mn(3,9-PC2A) komplexhez, ezért potenciálisan alkalmas Mn(II)-ion megkötésére.

A Sc(III)-ionnal alkotott komplexek stabilitását  $^{45}\text{Sc}$ -NMR spektroszkópia és pH-potenciometria segítségével vizsgáltuk. A méréseket a PC2AM<sup>nBu</sup> modellvegyülettel végeztük, mely szerkezetében jól reprezentálja a PC2AM-NI ligandum viselkedését. Az

NMR mérések alapján a  $\text{Sc}(\text{PC2AM}^{\text{nBu}})^+$  komplex egy stabil, deprotonálódásra nem hajlamos törzskomplexet képez, amely valószínűleg nem tartalmaz koordinált vízmolekulát. A stabilitási állandókat a PSEQUAD program segítségével számítottuk, és összevetettük a  $\text{Sc}(\text{PCTA})$ -komplex megfelelő értékeivel. Az eredmények azt mutatják, hogy az amidcsoport bevezetése csökkenti a termodinamikai stabilitást, ugyanakkor növeli a  $\text{Sc}(\text{PC2AM}^{\text{nBu}})$  inertségét.

### **3.5 A PC2AM-NI és a PC2A-Ph-NI ligandumokat mangán-52 és szkandium-44 izotópokkal jelöltük. Vizsgáltuk a mangán-52 komplexek képződésének hőmérséklet és koncentráció függését.**

A ciklotronban előállított mangán-52 izotóp tisztítása után kapott  $[\text{}^{52}\text{Mn}]\text{MnCl}_2$  oldat pH-ját 1 M HEPES (pH = 7) oldattal pH = 4 értékre állítottuk. Ezután különböző ligandum koncentrációjú (0,0001, 0,001, 0,01, 0,1 és 1 mM) reakcióelegyet állítottunk össze a ligandumok törzsoldatának a hozzáadásával. A reakcióelegyet 10 percig melegítettünk 37, illetve 95°C-

on. Ezt követően mintát vettünk a reakciókból, amelyeket radio-vékonyréteg-kromatográfiával (radio-TLC) analizáltunk. Az alkalmazott radio-TLC módszer a következő volt: álló fázis: iTLC; mozgó fázis: 0,5 M-os citrát oldat (pH = 5,5). A PC2AM-NI esetében mindkét hőmérsékleten a kisebb ligandum koncentráció is elegendő volt ahhoz, hogy a fémizotópok beépülése teljesen mértékben végbe menjen.

A szkandium-44 izotóppal jelzett vegyületek előállítására a következő módon történt: 100  $\mu\text{L}$  [ $^{44}\text{Sc}$ ]ScCl<sub>3</sub> oldathoz 250  $\mu\text{L}$  NH<sub>4</sub>OAc/HOAc puffert (3M, pH = 4) és 60  $\mu\text{L}$  ligandum törzsoldatot (1 mg/mL) adtunk. Az elegyet 95°C-on 15 percig melegítettük. A jelzési hozam a [ $^{44}\text{Sc}$ ]Sc-PC2AM-NI esetében 95%, míg a [ $^{44}\text{Sc}$ ]Sc-PC2A-Ph-NI esetében 96% volt.

Az radiojelzett komplexeket Sep-Pak C18 Plus Light (Waters) SPE oszlopon tisztítottuk meg a puffertől és a szabadon maradt radioaktív fémionoktól.

**3.6 A radiojelzett komplexek stabilitását szérumban, EDTA és esszenciális fémionok jelenlétében vizsgáltuk. Ez alapján négy óra alatt jelentős ligandum-csere megy végbe a  $^{52}\text{Mn}$ -jelzett komplexek esetében, míg szérum fehérjék és esszenciális fémionok jelenlétében nem tapasztaltunk átalakulást. A  $^{44}\text{Sc}$ -jelzett komplexek intaktak maradtak a vizsgált körülmények között. Meghatároztuk a komplexek  $\log P$  értékét is, ami alapján hidrofíli tulajdonságot mutatnak.**

A radiojelzett vegyületek *in vitro* szérum stabilitás vizsgálata során a komplexek vizes oldatait patkányszérummal kevertük össze. A ligandum-csere kísérlethez 0,2 M-os EDTA (pH = 7,4) oldatot alkalmaztunk. A fémion-cseréhez a 0,1 mM  $\text{ZnCl}_2$  (1  $\mu\text{L}$ ), a 0,01 mM  $\text{CuCl}_2$  (1  $\mu\text{L}$ ), a 1,02 mM  $\text{MgCl}_2$  (24  $\mu\text{L}$ ) és a 2,28 mM  $\text{CaCl}_2$  (24  $\mu\text{L}$ ) oldatokat elegyítettük és ezt az elegyet adtuk a radiokomplexek vizes oldatához. A keverékeket 4 órán át szobahőmérsékleten inkubáltuk. Mindkét radiofarmakon stabil maradt szérumban és a fémionok mellett, de a ligandumcsere esetében 4 óra

elteltével a [ $^{52}\text{Mn}$ ]Mn-PC2AM-NI komplex 48%-a, míg a [ $^{52}\text{Mn}$ ]Mn-PC2A-Ph-NI komplex 22%-a maradt csak intakt. A  $^{44}\text{Sc}$ -jelzett vegyületek esetében 4 óra elteltével sem volt változás a vizsgált körülmények között. Meghatároztuk a radiokomplexek logP értékeit, amely [ $^{52}\text{Mn}$ ]Mn-PC2AM-NI esetén -2,32, míg a [ $^{52}\text{Mn}$ ]Mn-PC2A-Ph-NI esetén -1,42 volt. Hasonló értékeket kaptunk a  $^{44}\text{Sc}$ -jelzett komplexek vizsgálata során, mivel a [ $^{44}\text{Sc}$ ]Sc-PC2AM-NI esetében a logP -2,44, a [ $^{44}\text{Sc}$ ]Sc-PC2A-Ph-NI esetében pedig -1,25 volt. A kapott eredmények alapján a radiofarmakonok hidrofílok, a különbség a két ligandum komplexei között valószínűleg a PC2A-Ph-NI fenil csoportja okozza.

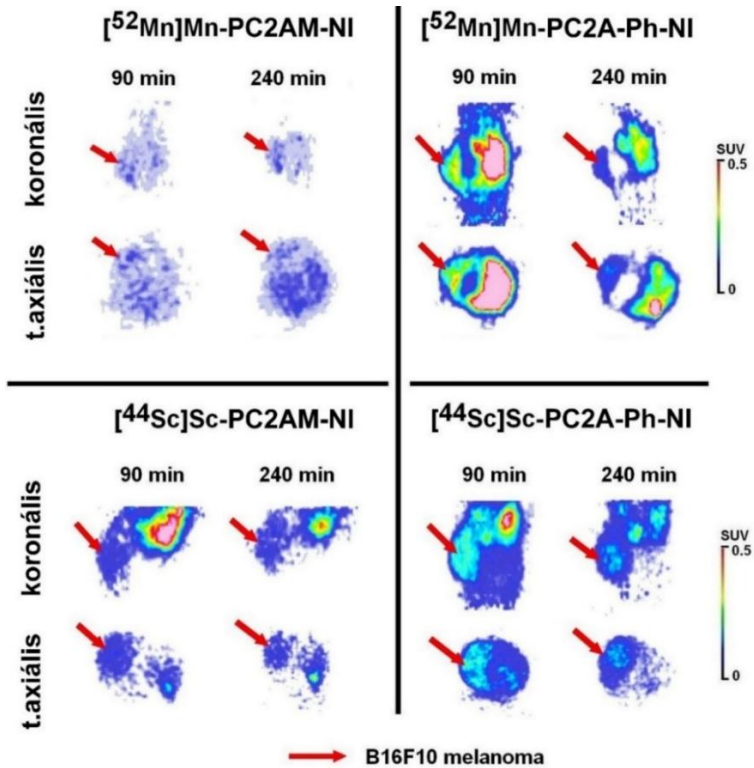
**3.7 *Ex vivo* biodisztribúciós kísérletekkel vizsgáltuk a radiógyógyszerek eliminációját a szervezetből, mely alapján nem csak a vesén keresztül, hanem a máj-epe rendszeren keresztül is végbemegy a kiürülés. A  $[^{52}\text{Mn}]\text{Mn-PC2AM-NI}$  komplex esetében jelentős felhalmozódást mértünk több nem célzott szervben is.**

Az *ex vivo* szervi megoszlásos vizsgálatához egészséges (kontroll) C57Bl6 egereket alkalmaztunk. A vizsgálatokat 90 és 240 perccel a radiógyógyszerek beadása után végeztük. A májban, a vesékben, a vékony- és vastagbélben, valamint az epehólyagban is magas radiofarmakon felvétel volt tapasztalható a két vizsgált időpontban mindegyik radiokomplex esetében. A többi vizsgált hasi és mellkasi szervben alacsony radiofarmakon felvétel figyelhető meg a  $^{44}\text{Sc}$ -jelzett vegyületek és a  $[^{52}\text{Mn}]\text{Mn-PC2A-Ph-NI}$  alkalmazása során 90, valamint 240 perc inkubálási idő után is. Ezzel ellentétben a  $[^{52}\text{Mn}]\text{Mn-PC2AM-NI}$  komplex esetében viszonylag nagy radiógyógyszer felhalmozódás látható még a tüdőben, szívben, a nyál- és hasnyálmirigyben mindkét vizsgált

időpontban, ami korlátozza a radiofarmakonként való alkalmazhatóságát.

**3.8 PET felvételeket készítettünk B16F10 melanoma tumoros egerekről, melyek összhangban voltak az *ex vivo* vizsgálatok eredményeivel. A készített PET felvételek alapján a  $^{52}\text{Mn}$ - és  $^{44}\text{Sc}$ -jelzett PC2A-Ph-NI alkalmas a tumor hipoxia kimutatására.**

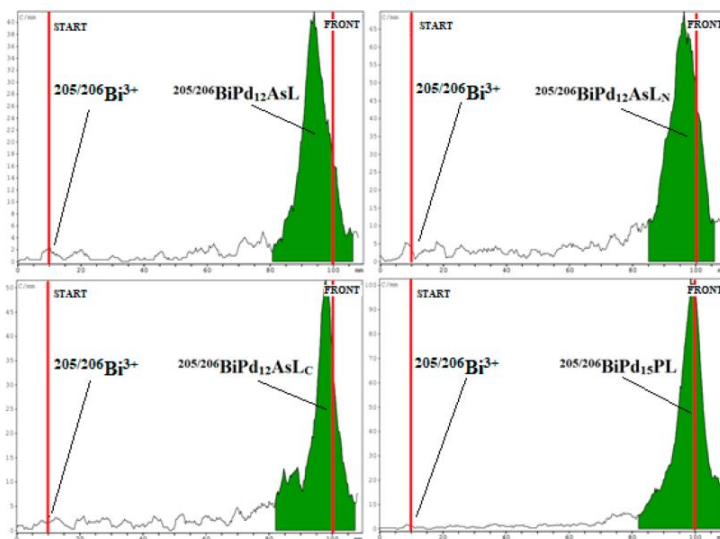
A radiofarmakonokat B16F10 tumort hordozó egerek farok vénájába injektáltuk, majd ezután 90 és 240 perccel PET felvételeket készítettünk az állatokról (6. ábra). A PET felvételek kiértékelése alapján a szubkután növekvő B16F10 melanoma daganatok oxigénhiányos területei egyértelműen azonosíthatók a hipoxiás sejteket célzó  $^{52}\text{Mn}$ - és  $^{44}\text{Sc}$ -jelzett PC2A-Ph-NI radiofarmakonokkal. Ezzel ellentétben az  $^{52}\text{Mn}$ - és  $^{44}\text{Sc}$ -jelzett PC2AM-NI komplexek esetében alacsony tumor akkumulációt és tumor-izom arányt kaptunk, így ezek a radiojelzett vegyületek jelen formájukban nem alkalmasak a tumor hipoxiás régióinak a kimutatására.



**6. ábra** Bomlás-korrigált PET felvételek B16F10 melanoma tumort hordozó egerekről 90 és 240 perccel a  $[^{52}\text{Mn}]\text{Mn-PC2AM-NI}$ , a  $[^{52}\text{Mn}]\text{Mn-PC2A-Ph-NI}$ , valamint a  $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-PC2AM-NI}$  és a  $[^{44}\text{Sc}]\text{Sc-PC2A-Ph-NI}$  intravénás injekciója után. Piros nyilak a B16F10 daganatot jelzik.

**3.9 Sikeresen állítottunk elő radioaktív bizmutteral jelölt Bi-POP komplexeket. Kidolgoztunk egy kromatográfiás eljárást a komplexek detektálására.  $[^{205/206}\text{Bi}]\text{BiPd}_{12}\text{AsL}$ -komplexet sikeresen tisztítottuk szilárdfázisú extrakcióval, majd szérum stabilitási tesztet végeztünk a tisztított vegyülettel.**

A kutatás során négy különböző radioaktív Bi-POP komplexet ( $[^{205/206}\text{Bi}]\text{BiPd}_{12}\text{AsL}$ ,  $[^{205/206}\text{Bi}]\text{BiPd}_{12}\text{AsL}_N$ ,  $[^{205/206}\text{Bi}]\text{BiPd}_{12}\text{AsL}_C$  és  $[^{205/206}\text{Bi}]\text{BiPd}_{15}\text{P}_L$ ) állítottunk elő sikeresen. A jelölési reakciókat nátrium-acetát-ban,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  jelenlétében  $80\text{ }^\circ\text{C}$ -on végeztük. A radioaktív bizmut beépülését radio-TLC és iTLC módszerekkel ellenőriztük. Az általunk kifejlesztett iTLC módszer kisebb alapvonalat eredményezett és ezáltal a négy  $[^{205/206}\text{Bi}]\text{Bi-POP}$  komplex pontosabb detektálását tette lehetővé. (7. ábra)



**7. ábra** A  $[^{205/206}\text{Bi}]\text{BiPd}_{12}\text{AsL}$ ,  $[^{205/206}\text{Bi}]\text{BiPd}_{12}\text{AsLN}$ ,  $[^{205/206}\text{Bi}]\text{BiPd}_{12}\text{AsLc}$  és  $[^{205/206}\text{Bi}]\text{BiPd}_{15}\text{PL}$  reakcióelegyek radio-iTLC kromatogramjai (álló fázis: iTLC-SG papír, mozgó fázis: 0,05 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ )

A radiokémiai hozam 10 perc reakcióidőt követően minden esetben nagyobb volt, mint 99%. A radioaktív komplexek azonosítására egy fordított fázisú-TLC módszert, míg tisztaságának vizsgálata az iTLC módszert találtunk megfelelőnek.

A  $[^{205/206}\text{Bi}]\text{BiPd}_{12}\text{AsL}$ -komplex sikeres tisztítását szilárdfázisú extrakcióval Sep-Pak C18 Plus Light (Waters) oszlopon végeztük. A másik három komplex esetében az SPE tisztítás nem volt eredményes, vagy nem

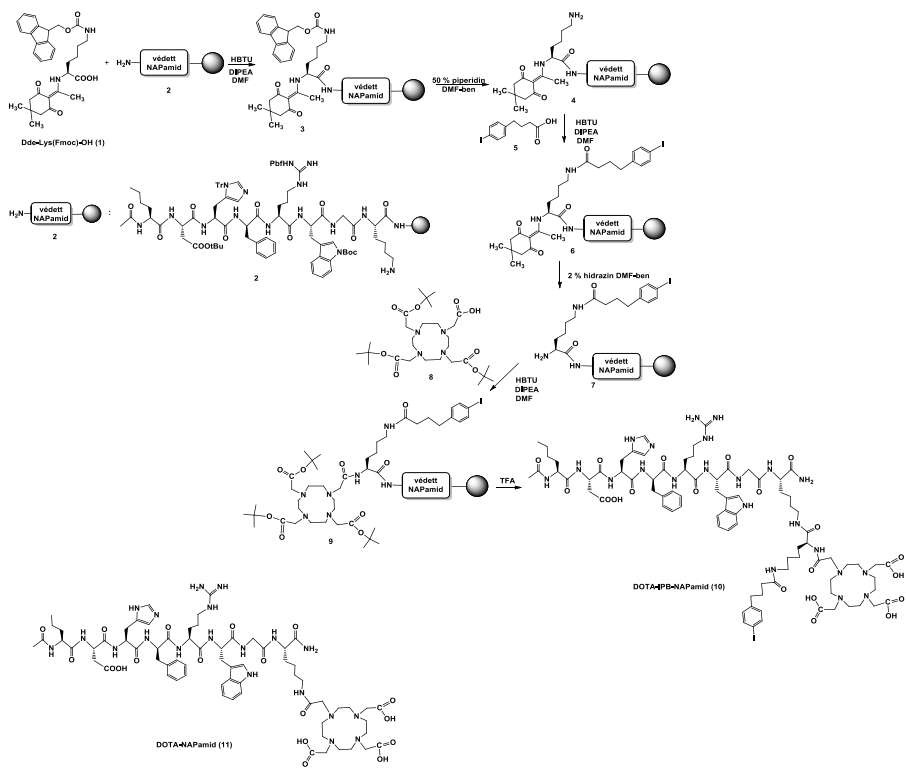
megfelelő megkötődés, vagy irreverzibilis adszorpció miatt. *In vitro* stabilitás vizsgálat során a  $[^{205/206}\text{Bi}]\text{BiPd}_{12}\text{AsL}$ -komplex gyors aggregációt mutatott patkányszérumban, amit a komplexben lévő számos aromás fedőcsoport és a szérumfehérjék közötti erős kölcsönhatás okozhatott.

A radiokémiai vizsgálatok során alkalmunk nyílt bizmut-213 izotóppal is előzetes kísérleteket végezni, és ennek során sikeresen előállítottuk a  $[^{213}\text{Bi}]\text{BiPd}_{12}\text{AsL}$  és  $[^{213}\text{Bi}]\text{BiPd}_{12}\text{AsL}_N$  komplexeket, azonban a generátor rövid felhasználhatósága korlátozta a további kísérletek elvégzését.

**3.10 A harmadik kutatási témám albuminkötő egységgel rendelkező, radiojelzett DOTA-NAPamid származékok farmakokinetikai vizsgálata volt, ennek során először sikeresen előállítottunk egy 4-(p-jód-fenil)-butánsavval és DOTA kelátorral konjugált NAPamid peptid származékot.**

A DOTA-IPB-NAPamid-ot (10) többlépéses szilárd fázisú peptid szintézissel állítottuk elő. (8. ábra) A

szintézis során először egy védett lizin származékot (1) kapcsoltunk a gyantához kötött NAPamid peptidhez (2), majd eltávolítottuk az 9-fluorenil-metoxi-karbonil (Fmoc) védőcsoportot. A kapott 4-es származékot konjugáltuk 4-(p-jód-fenil)-butánsavval (5), amit a 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciklohex-1-ilidén)-etil (Dde) védőcsoport eltávolítása követett. Ezután DOTA-trisz(t-Bu)-észtert kapcsoltunk a szabaddá vált amino csoporthoz. A szintézist trifluorecetsavas hidrolízissel zártuk, amellyel eltávolítottuk a védőcsoportokat és lehasítottuk a célvegyületet a gyantáról. A nyersterméket félpreparatív HPLC-vel tisztítottuk, majd tömegspektrometriával azonosítottuk.



**8. ábra** Az albuminkötő egységet tartalmazó DOTA-IPB-NAPamid (10) szintézise

**3.11 A DOTA-IPB-NAPamid ligandumot gallium-68, bizmut-205/206 és lutécium-177 izotópokkal jelöltük és kidolgoztuk az így nyert radiofarmakonok tisztítását. Az előállított radiojelzett fémkomplexek stabilnak bizonyultak szérumban, EDTA jelenlétében és esszenciás fémionok jelenlétében is a vizsgált időablakban. Az albuminkötő egység beépítése egyértelműen lipofilebbé tette a komplexeket a referencia vegyületekhez képest.**

A DOTA-IPB-NAPamid radioaktív jelölését először pozitron-sugárzó [<sup>68</sup>Ga]galliumionnal végeztük, amelyet ciklotronban állítottunk elő és több lépéses tisztítás után alkalmaztunk. A reakciót 95°C-on, NH<sub>4</sub>OAc/HOAc puffer jelenlétében hajtottuk végre, a kapott radiokomplexet Sep-Pak C18 Plus Light (Waters) oszlopon szilárd fázisú extrakcióval tisztítottuk. A jelölés hozama megközelítette a 98%-ot. A preklinikai vizsgálatokhoz a ligandumot még bizmut-205/206 izotópkeverékkel – ez az alfa-emittáló bizmut-213 alternatívájaként szolgált –, valamint béta-sugárzó [<sup>177</sup>Lu]lutéciumionnal is sikeresen komplexáltuk. Minden

esetben kiváló,  $\geq 98\%$ -os jelzési hozamot és radiokémiai tisztaságot értünk el. Ezen kívül a kereskedelmi forgalomban kapható DOTA-NAPamid vegyületet is megjelöltük ugyan ezekkel az izotópokkal, és az így kapott komplexeket referenciaként használtuk fel a preklinikai vizsgálatokban. A radiojelzett termékek tisztaságát radio-HPLC-vel és radio-iTLC-vel igazoltuk.

A tisztítást követően elvégeztük a jelzett vegyületek *in vitro* stabilitás vizsgálatait szérumban, 0,2 M EDTA oldatban (pH = 7.4), valamint különböző esszenciális fémionok ( $Mg^{2+}$ : 0,51 mM,  $Ca^{2+}$ : 1,14 mM,  $Zn^{2+}$ : 0,01 mM,  $Cu^{2+}$ : 0,001 mM) jelenlétében. A különböző időpontokban vett minták elemzése során nem észleltünk a radiokomplexek bomlására utaló jeleket, ami azt jelenti, hogy ezek a vegyületek stabilak szérumban, valamint ellenállnak a ligandum- és fémion-cserének is a vizsgált körülmények között.

Emellett meghatároztuk a radiofarmakonok logP értékeit, melyeket az alábbi táblázat foglal össze. Az eredmények alapján az albuminkötő egységgel (IPB) rendelkező komplexek nagyobb lipofilitást mutattak, mint a referencia vegyületek.

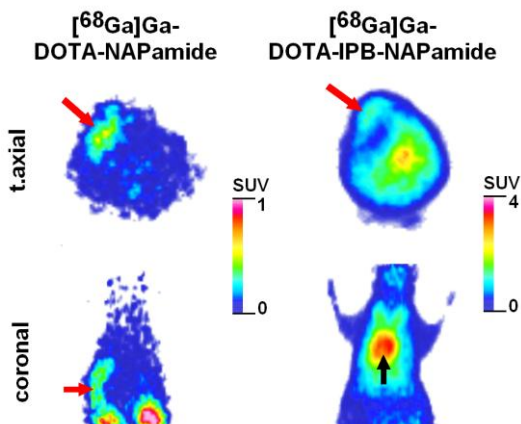
**1. táblázat** A különböző radiofémekkel jelzett DOTA-NAPamid és DOTA-IPD-NAPamid  $\log P$  értékei.

	DOTA-NAPamid komplexek $\log P$ értékei	DOTA-IPB- NAPamid komplexek $\log P$ értékei
gallium-68 jelzett	-3,46	-2,12
bizmut-205/206 jelzett	-3,65	-2,32
lutécium-177 jelzett	-2,60	-1,26

**3.12** Megvalósítottuk a  $^{68}\text{Ga}$ -,  $^{205/206}\text{Bi}$ - és  $^{177}\text{Lu}$ -jelzett komplexek *in vivo* és *ex vivo* eloszlás vizsgálatát, melyek alapján az albuminkötő egység bevezetése (IPB) a hosszú felezési idejű lutécium-177 izotóppal jelölt radiofarmakon esetében volt a legkedvezőbb.

A  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -DOTA-NAPamid és a  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -DOTA-IPB-NAPamid radiofarmakonok tumor célzási képességét és szervi megoszlását B16F10 melanómát hordozó egerekkel vizsgáltuk *in vivo* PET képalkotással (9. ábra), valamint *ex vivo* biodisztribúciós vizsgálatokkal. A magas MC1-R expresszióval jellemezhető B16F10

tumor modell jól alkalmazható MC1-R-specifikus radiofarmakonok preklinikai értékelésére. Mindkét  $^{68}\text{Ga}$ -jelzett vegyület egyértelműen detektálta a daganatokat, megerősítve, hogy hatékonyan kötődnek az MC1-R receptorhoz.



**9. ábra** Reprezentatív bomláskorrigált PET felvételek B16F10 melanoma tumort hordozó egerekről 90 perccel a  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTA-NAPamid}$  és  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTA-IPB-NAPamid}$  intravénás injekciója után és  $9 \pm 1$  nappal az MC1-R pozitív egér B16F10 melanoma sejt transzplantációja után. **Piros nyilak:** B16F10 daganat, **fekete nyíl:** szív.

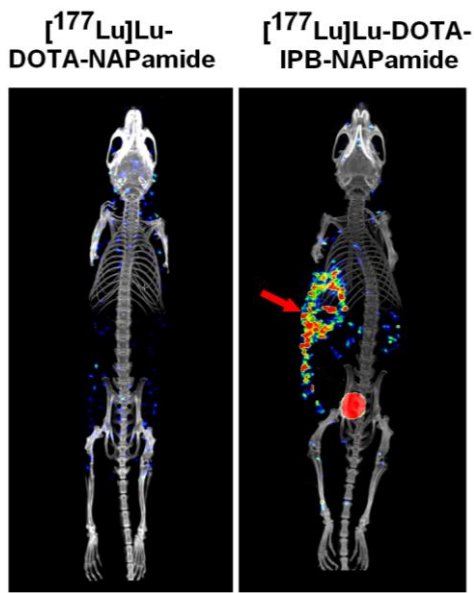
Azonban a PET-felvételek kvantitatív elemzése szignifikáns különbséget mutatott a két vegyület között: a  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTA-IPB-NAPamid}$  nagyobb

tumorhalmozást ( $SUV_{\text{mean}} = 1,31 \pm 0,24$ ) eredményezett, mint a  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTA-NAPamid}$  ( $SUV_{\text{mean}} = 0,43 \pm 0,09$ ;  $p < 0,05$ ). Ez az IPB-alapú albuminkötő egység biológiai hatására vezethető vissza, amely lassítja a radiofarmakon kiürülését és ez által fokozza a daganatban történő akkumulációját. Ugyanez a jelenség volt megfigyelhető az *ex vivo* vizsgálatokban során is. Ezenkívül a  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTA-IPB-NAPamid}$  a legtöbb szervben magasabb radioaktív felvételt mutatott ( $p \leq 0,01$ ), valamint a beadás után 90 perccel a vérben mért magas %ID/g érték ( $14,21 \pm 1,87$ ) is a meghosszabbított keringési időre utal. Ezzel szemben a  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTA-NAPamid}$  alkalmazása során – a veséket leszámítva – alacsony háttéraktivitás volt tapasztalható. Az albuminkötő egység jelenléte csökkentette a  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTA-IPB-NAPamid}$  komplex diagnosztikai PET ágensként való alkalmazásának a potenciálját a referencia vegyülethez képest, ami főleg a nem célzott szervekben talált magas radiofarmakon felhalmozódásnak a következménye.

A  $[^{205/206}\text{Bi}]\text{Bi-DOTA-NAPamid}$  és a  $[^{205/206}\text{Bi}]\text{Bi-DOTA-IPB-NAPamid}$  radiofarmakonok MC1-R

specificitásának és szöveti felvételi mintázatának értékelésére *ex vivo* biodisztribúciós vizsgálatokat végeztünk B16F10 daganatot hordozó egerek felhasználásával. A vizsgálat során a radiofarmakonok szervi megoszlásban jelentős különbségek mutatkoztak. A [<sup>205/206</sup>Bi]Bi-DOTA-IPB-NAPamid, amely egy albuminkötő egységet tartalmaz, szignifikánsan magasabb radioaktivitást mutatott a legtöbb szervben és szövetben, beleértve a májat, tüdőt, szívet és vért, összehasonlítva a [<sup>205/206</sup>Bi]Bi-DOTA-NAPamid vegyülettel. Ez a vegyület lipofil jellegének és az albuminkötő egység jelenlétének tulajdonítható, ami hosszabb keringési időt, továbbá hepatobiliáris eliminációt is eredményezett. Ezzel szemben a [<sup>205/206</sup>Bi]Bi-DOTA-NAPamid gyors vesén keresztüli kiürülést mutatott, alacsony véraktivitással és magas vesefelvétellel. Mindkét vegyület esetében kimutatták a B16F10 melanoma tumorokhoz való specifikus kötődést, azonban a [<sup>205/206</sup>Bi]Bi-DOTA-NAPamid alacsonyabb háttérfelvétellel és magasabb tumor/háttér aránnyal rendelkezett, ami előnyösebb a klinikai alkalmazás számára.

A  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-IPB-NAPamide}$  radiofarmakonnal *in vivo* SPECT/CT vizsgálatok végeztünk, ennek során a B16F10 melanoma tumor egyértelműen detektálható volt 24 órával a radiogyógyszer beadása után, míg az albuminkötő egység nélküli referencia vegyület esetében a tumor egyáltalán nem volt kimutatható. (10. ábra) Ez azt jelzi, hogy a  $^{177}\text{Lu}$ -jelzett vegyület esetében IPB egység jelenléte jelentősen javítja a vegyület daganatcélzási képességét és retencióját és terápiás hatékonyságát.



**10. ábra** *Reprezentatív MIP SPECT/CT-vizsgálatok B16F10 daganatos egerekről 24 órával a [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-NAPamid és [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-IPB-NAPamid intravénás beadása után és 9 ± 1 nappal a szubkután MCI-R pozitív B16F1 sejtbeültetés után. Piros nyíl: B16F10 daganat. MIP: 3D maximális intenzitású vetítés.*

Az *ex vivo* biodisztribúciós vizsgálatok is megerősítették a fenti eredményeket, mivel ennek a vizsgálatnak a során is a [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-IPB-NAPamid szignifikánsan nagyobb tumorfelvételt mutat, mint az albuminkötő egység nélküli referencia vegyület. Az IPB-egység jelenléte azonban nemcsak a tumorban való akkumulációt és retenciót növelte, hanem sajnos magasabb aktivitást eredményezett a májban, a vesékben és a vérbő szervekben is, ami szintén a megnövekedett keringési idő következménye.

Vizsgálataink alapján az albuminkötő egység bevezetése a hosszú felezési idejű lutécium-177-el jelölt radiofarmakon esetében bizonyult előnyösnek, mivel jelentős tumorfelvételt és retenciót eredményezett, így ez vegyület 24 órával a beadása után is képes kifejteni terápiás hatását. Ezzel szemben a rövidebb felezési idejű <sup>68</sup>Ga- és <sup>205/206</sup>Bi-jelzett vegyületeknél az IPB-egység okozta megnövekedett keringési idő ugyan fokozta a

tumor akkumulációt, de jelentős háttérfelvételt is eredményezett, ami rontja a képalkotás minőségét, valamint jelentős sugárterhelést okoz a nem célzott szervekben. Az IPB helyett gyengébben albuminkötő egység, például p-(tolil)vajsav alkalmazása kiküszöbölheti ezt a problémát.

#### **4 Az eredmények hasznosíthatóságának lehetőségei**

A [ $^{44}\text{Sc}$ ]Sc-DO3AM-NI preklinikai vizsgálatai alapján ez a radiofarmakon jobb képalkotó tulajdonságokkal rendelkezett a tumor hipoxia detektálása során, mint a referenciaként használt [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DO3AM-NI. Ezen kívül a  $^{44}\text{Sc}$  izotóp hosszabb felezési ideje, alkalmassá teszi a radiofarmakont távolabbi PET centrumokba történő szállításra és felhasználásra. A klinikumban jelenleg is használt  $^{18}\text{F}$ -FMISO-hoz képest sokkal hidrofílabb ez a molekula, így az agyban nem dúsul, de gyorsabb eliminációja miatt kontrasztosabb PET képet eredményez.

**PC2AM-NI** ligandum jó Mn(II)-kötő kelátornak tekinthető, mivel a mérések alapján komplexképződés pH = 4 fölött teljes. A komplex inert a savkatalizált disszociációval szemben. A **Mn(PC2AM-NI)** mérsékelt relaxivitása a fémionhoz koordinálódó vízmolekula hiányát jelzi, ezért MRI kontrasztanyagként nem, de PET képképzésben felhasználható. Továbbá a **Sc(PC2AM<sup>nBu</sup>)** (**PC2A-Ph-NI** modell vegyülete) stabilitása egy nagyságrenddel marad csak el a Sc(PCTA) értékétől, ugyanakkor az inertsége lényegesen jobb, mely fontos paraméter a PET képképzésben alkalmazott radiológyszerek esetében.

A **PC2AM-NI** és a **PC2A-Ph-NI** ligandumokat jelöltük pozitron-sugárzó <sup>44</sup>Sc és <sup>52</sup>Mn izotópokkal és az így nyert radiofarmakonokat *in vivo* PET képképzéssel, valamint *ex vivo* disztribúciós vizsgálatokkal tanulmányoztuk, melyek alapján a <sup>44</sup>Sc és <sup>52</sup>Mn-jelzett **PC2A-Ph-NI** ligandum alkalmas a tumor hipoxiás régióinak a kimutatására.

Az általunk előállított négy POP komplex ( $[^{205/206}\text{Bi}]\text{BiPd}_{12}\text{AsL}$ ,  $[^{205/206}\text{Bi}]\text{BiPd}_{12}\text{AsLN}$ ,  $[^{205/206}\text{Bi}]\text{BiPd}_{12}\text{AsLC}$  és  $[^{205/206}\text{Bi}]\text{BiPd}_{15}\text{PL}$ ) közül a

konjugálható azid-, illetve karboxilcsoportot tartalmazó  $[^{205/206}\text{Bi}]\text{BiPd}_{12}\text{AsL}$  és a  $[^{205/206}\text{Bi}]\text{BiPd}_{12}\text{AsLN}$  komplexeknek van biológiai jelentősége. Ugyanis ezeket a POP komplexeket biológiailag releváns molekulákhoz lehet kapcsolni, ami által alkalmassá válhatnak célzott radionuklid terápiára. A jelzések 10 perc alatt magas hatásfokkal mentek végbe, ami igen előnyös a rövid felezés idejű, alfa terápiás bizmut-213 izotóp számára.

Az általunk előállított radiojelzett **DOTA-IPB-NAPamid** komplexek egyértelműen megnövekedett keringési idővel rendelkeztek. Ez a rövid felezési idejű izotópokkal ( $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ) jelzett komplexek esetében nem volt előnyös, mert bár növelte a melanoma tumorokban a radiofarmakonok akkumulációját, de ugyanakkor nagy radiofarmakon felvételi értékeket okozott a vérő szervekben az albuminkötő egységgel nem rendelkező vegyülethez képest. A hosszú felezésű idejű lutécium-177 izotóppal jelzett komplexek preklinikai vizsgálata során azonban azt tapasztaltuk, hogy az albuminkötő egységet nem tartalmazó vegyület nem volt kimutatható a tumorban 24 órával a radiofarmakon beadása után, míg ebben az időpontban a  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-IPB-NAPamid}$

molekulával a tumor egyértelműen detektálható, tehát ez a radiofarmakon még ekkor is képes kifejteni terápiás hatását. A kutatásunk alapján elmondható, hogy az albuminkötő egység javítja a kis peptid alapú,  $^{177}\text{Lu}$  izotóppal jelzett radiógyógyszerek tumorfelvételét és retencióját, de a klinikai felhasználáshoz 4-(p-jód-fenil)-butánsav helyett egy gyengébb albuminkötő egység használata szükséges a nem célzott szervek radiofarmakon felvételének a csökkentéséhez.



Nyilvántartási szám: DEENK/477/2025.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szűcs Dániel  
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10070673

### A PhD értekezés alapján szolgáló közlemények

#### Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (3)

- Szűcs, D.**, Péli-Szabó, J., Arató, V. Z., Gyuricza, B., Szikra, D. P., Tóth, I., Képes, Z., Trencsényi, G., Fekete, A.: Investigation of the Effect on the Albumin Binding Moiety for the Pharmacokinetic Properties of 68Ga-, 205/206Bi-, and 177Lu-Labeled NAPamide-Based Radiopharmaceuticals.  
*Pharmaceuticals (Basel)*. 16 (9), 1-17, 2023. EISSN: 1424-8247.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ph16091280>  
IF: 4.3
- 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. EISSN: 1424-8247.  
DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15060666>  
IF: 4.6
- Manna, P., **Szűcs, D.**, Csupász, T., Fekete, A., Szikra, D. P., Lin, Z., Gáspár, A., Bhattacharya, S., Zulaica, A., Tóth, I., Kortz, U.: Shape and Size Tuning of BiIII-Centered Polyoxopalladates: High Resolution 209Bi NMR and 205/206Bi Radiolabeling for Potential Pharmaceutical Applications.  
*Inorg. Chem.* 59 (23), 16769-16782, 2020. ISSN: 0020-1669.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c02857>  
IF: 5.165





**További közlemények**

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (11)

4. Bunda, S., Kálmán-Szabó, I., Szikra, D. P., Fekete, A., **Szűcs, D.**, Péli-Szabó, J., Trencsényi, G., Képes, Z., Kálmán, F. K.: In vivo Evaluation of Copper-61-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Targeting Novel Radiopharmaceutical: first Steps toward Clinical Implementation.  
*ACS Pharmacol. Transl. Sci.* 8 (6), 1580-1590, 2025. ISSN: 2575-9108.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acspstsci.4c00685>  
IF: 3.7 (2024)
5. Bunda, S., Kálmán-Szabó, I., Lihí, N., Képes, Z., Szikra, D. P., Péli-Szabó, J., Timári, I., **Szűcs, D.**, May, N. V., Papp, G., Trencsényi, G., Kálmán, F. K.: Diagnosis of Melanoma with 61Cu-Labeled PET Tracer.  
*J. Med. Chem.* 67 (11), 9342-9354, 2024. ISSN: 0022-2623.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c00479>  
IF: 6.8
6. Kálmán-Szabó, I., Bunda, S., Lihí, N., Szaniszló, Z., Szikra, D. P., Péli-Szabó, J., Fekete, A., Gyuricza, B., **Szűcs, D.**, Papp, G., Trencsényi, G., Kálmán, F. K.: 61Cu-Labeled radiodiagnostics of melanoma with NAPamide-targeted radiopharmaceutical.  
*Int. J. Pharm.* 632, 1-9, 2023. ISSN: 0378-5173.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122527>  
IF: 5.3
7. Kálmán-Szabó, I., Képes, Z., Fekete, A., Vágner, A., Nagy, G., **Szűcs, D.**, Gyuricza, B., Arató, V. Z., Varga, J., Kárpáti, L., Garai, I., Mándity, I. M., Bruchertseifer, F., Elek, J., Szikra, D. P., Trencsényi, G.: In Vivo evaluation of newly synthesized 213Bi-conjugated alpha-melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) peptide analogues in melanocortin-1 receptor (MC1-R) positive experimental melanoma model.  
*J. Pharm. Biomed. Anal.* 229, 1-9, 2023. ISSN: 0731-7085.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115374>  
IF: 3.1
8. Lucio-Martínez, F., Esteban-Gómez, D., Laura, V., Horváth, D., **Szűcs, D.**, Fekete, A., Szikra, D. P., Tircsó, G., Platas-Iglesias, C.: Rigid H4OCTAPA derivatives as model chelators for the development of Bi(III)-based radiopharmaceuticals.  
*Chem. Commun.* 59 (23), 3443-3446, 2023. ISSN: 1359-7345.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D2CC06876A>  
IF: 4.3





9. Képes, Z., Arató, V. Z., Péli-Szabó, J., Gyuricza, B., **Szűcs, 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-DOTAGAcKNGRE) in Experimental Tumour Model: a Treasured Tailor for Oncology. *Pharmaceutics*. 15 (2), 1-15, 2023. EISSN: 1999-4923.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15020491>  
IF: 4.9
10. Csupász, T., **Szűcs, D.**, Kálmán, F. K., Hollóczki, O., Fekete, A., Szikra, D. P., Tóth, É., Tóth, I., Tircsó, G.: A New Oxygen Containing Pycnen-Type Ligand as a Manganese(II) Binder for MRI and 52Mn PET Applications: Equilibrium, Kinetic, Relaxometric, Structural and Radiochemical Studies. *Molecules*. 27, 1-27, 2022. ISSN: 1420-3049.  
DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27020371>  
IF: 4.6
11. Forgács, V., Fekete, A., Gyuricza, B., **Szűcs, D.**, Trencsényi, G., Szikra, D. P.: Methods for the Determination of Transition Metal Impurities in Cyclotron-Produced Radiometals. *Pharmaceuticals (Basel)*. 15 (2), 1-24, 2022. EISSN: 1424-8247.  
DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15020147>  
IF: 4.6
12. 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. EISSN: 1999-4923.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics14112504>  
IF: 5.4
13. 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. EISSN: 1999-4923.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13122103>  
IF: 6.525
14. Gyuricza, B., Péli-Szabó, J., Arató, V. Z., **Szűcs, 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. EISSN: 1999-4923.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13060796>  
IF: 6.525





Magyar nyelvű absztrakt kiadványok (8)

15. Farkasinszky, G., **Szűcs, D.**, Szikra, D. P., Miklovicz, T., Pótári, N., Forgács, V., Józszai, I., Trencsényi, G., Balkay, L.: A [13N] ammónia vizsgálati gyógyszer dokumentációjának (IMPD) előkészítése.  
In: Hevesy György Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság XXIII. Kongresszusa: Tudományos program és előadás összefoglalók, [n.a.], Visegrád, 12, 2025.
16. **Szűcs, D.**, Péli-Szabó, J., Arató, V. Z., Gyuricza, B., Szikra, D. P., Trencsényi, G., Tóth, I., Fekete, A.: 68Ga és 205/206Bi jelzett, albuminkötő egységgel módosított DOTA-konjugált NAPamid szintézise és preklinikai vizsgálata.  
In: Őszi Radiokémiai napok 2022. Szerk.: Józszai István, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, 57-60, 2022. ISBN: 9786156018137
17. Gyuricza, B., Szűcs, Á., Péli-Szabó, J., Arató, V. Z., **Szűcs, D.**, Szikra, D. P., Trencsényi, G., Fekete, A.: 68ga izotóppal jelölt, (2-naftil)-metilezett laktózamin alapú radiofarmakonok előállítására és biológiai vizsgálata.  
In: Vegyészkonferencia 2022. Szerk.: Keglevich György, Kurtán Tibor, Magyar Kémikusok Egyesülete, Eszterházy Károly Katolikus Egyetem, 82, 2022. ISBN: 9786156018113
18. **Szűcs, D.**, Péli-Szabó, J., Arató, V. Z., Gyuricza, B., Szikra, D. P., Trencsényi, G., Tóth, I., Fekete, A.: Albuminkötő egység beépítésének hatása 68Ga és 205/206Bi jelzett NAPamid alapú radiofarmakonok farmakokinetikai tulajdonságaira.  
In: 55. Komplexkémiai Kollokvium : Előadás-összefoglalók, MKE Komplexkémiai Szakcsoport, Debrecen, E18, 2022.
19. Gyuricza, B., Szűcs, Á., Péli-Szabó, J., Arató, V. Z., **Szűcs, D.**, Szikra, D. P., Trencsényi, G., Fekete, A.: Galektin-3 receptor detektálása melanoma sejtekben 68Ga-jelzett (2-naftil) metilezett laktóz-amin alapú radioligandokkal.  
In: 55. Komplexkémiai Kollokvium : Előadás-összefoglalók, MKE Komplexkémiai Szakcsoport, Debrecen, E23, 2022.
20. Gyuricza, B., Szűcs, Á., Péli-Szabó, J., Arató, V. Z., **Szűcs, D.**, Szikra, D. P., Trencsényi, G., Fekete, A.: Melanoma kimutatása PET képalkotással laktózamin-alapú Gal-3 radioligandok segítségével.  
In: Őszi Radiokémiai napok 2022. Szerk.: Józszai István, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, 102-103, 2022. ISBN: 9786156018137
21. Gyuricza, B., Péli-Szabó, J., Arató, V. Z., **Szűcs, D.**, Vágner, A., Szikra, D. P., Fekete, A.: 68Ga jelzett kettős targetálású glikopeptid alapú radiofarmakonok szintézise.  
In: Őszi Radiokémiai napok 2021. Szerk.: Józszai István, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, 39-44, 2021. ISBN: 9786156018076





22. Gyuricza, B., Péli-Szabó, J., Arató, V. Z., **Szűcs, D.**, Vágner, A., Szikra, D. P., Fekete, A.: 68GA-NODAGA-LACN-E[C(RGDFK)]<sub>2</sub> glikopeptid alapú radiofarmakon szintézise.

In: II. Fialat Kémikusok Fóruma Szimpózium Absztraktfüzet. Szerk.: Bodor Zsanett, Ádám Adél, Bana Péter, Hegedűs Marica, Simon Fruzsina ; ill. Ziegenheim Szilveszter, MKE Fialat Kémikusok Fóruma, S. I., 45, 2021.

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 69,815**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre): 14,065**

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

Debrecen, 2025.08.19.

