

## **A központi idegrendszer és a myocardium szabályozásában szerepet játszó adenzin-receptorok és PET izotóppal jelölt ligandjaik kötődés kinetikájának vizsgálata PET technikával**

Az adenzin-receptorok alapvető szerepet játszanak elsősorban a központi idegrendszer és a szívizom működésének szabályozásában. Célunk az in vivo PET vizsgálatokra alkalmas adenzin-receptor ligandok előállításának és biológiai tesztelése volt.

### **Adenzin-receptor ligandok előállításának PET vizsgálatokhoz:**

Az adenzin-receptor ligandok kémiai szerkezetük alapján két fő csoportba sorolhatók:

-Az adenzin-receptor antagonisták elsősorban xantin származékok, amelyeket  $^{11}\text{C}$  jelzett metiljoddal jelöltünk meg.

-Az adenzin-receptor agonisták adenzin származékok, ezek jelölése  $^{18}\text{F}$ -izotóppal történt.

### **1. PET izotóppal jelölt xantin típusú $\text{P}_1$ adenzin-receptor antagonisták szintézise és biológiai vizsgálata:**

#### **$^{11}\text{C}$ -PET izotóppal jelölt $\text{P}_1$ típusú antagonisták előállításának**

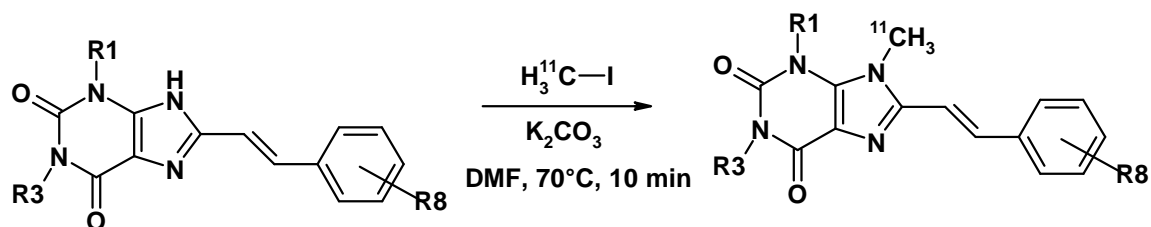
A  $\text{P}_1$  típusú antagonisták különböző xantinszármazékok. A jelölés céljára kiválasztott molekulák  $^{11}\text{C}$  -PET izotóppal történő jelölése a megfelelő 7-desmetil-amin bázisok (prekursorok) metilézésével történt, ami PET izotóppal jelzett metiljodid ( $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ ) segítségével oldható meg. A nagyszámú, PET izotóppal potenciálisan jelölhető xantinszármazék közül elsősorban a  $^{11}\text{C}$  -PET izotóppal jelölt 3',4'-dimetoxi-sztril-koffein, a 3',4',5',-trimetoxi-sztril koffein, a 3-kloro-sztril koffein (CSC) és a 3-iodo sztril koffein (ISC)  $\text{P}_1$  antagonisták előállítását végeztük el. Fontos szempont volt a szintézisek során a megfelelő specifikus aktivitás biztosítására.

#### **Radiokémia szintézisek**

A kutatási téma keretében megtörtént a GE PET TRACE metiláló panelen a metiljodid termelés optimalizálása. Az optimalizálást követően a panelen 5-10Ci/ $\mu\text{mol}$  specifikus aktivitású, 200-400 mCi aktivitású metiljodidot tudunk szintetizálni, napi 3-5x ismétléssel. Ez a metiláló panel alkalmas a különféle prekursorok [ $^{11}\text{C}$ ]CH $_3$  metilcsoporttal történő jelölésére (jelenleg adenzin, benzodiazepin és dopamin receptorligandok előállításán dolgozunk).

### 7- $^{11}\text{C}$ metil-sztirilxantin-származékok előállítása

Az általunk kifejlesztett rendszerben megoldottuk az 1,3-dialkil-sztirilxantin-származékok [ $^{11}\text{C}$ ]metiljodiddal való metilezését.



Reakcióvázlat 7- $^{11}\text{C}$ metil-sztirilxantin-származékok előállításához

A [ $^{11}\text{C}$ ]metilezés kálium-karbonát jelenlétében, 70°C hőmérsékleten és 10 perc alatt nagyon jó radiokémiai hozammal ment végbe. Ilyen körülmények között a xantinszármazék kívánt 7-N-metilezése a meghatározó reakció folyamat.

[<sup>11</sup>C]metilezési reakciók jellemzői:

Prekurzor	Termék	mg prekurzor / ml DMF	Radiokémiai hozam* (%)	<i>E-Z</i> izomerizáció** (%)
SX	SC	1/0,6	62±3	nem észlelt
CSX	CSC	1/0,4	67±4	nem észlelt
ISX	ISC	1/0,6	90±4	4,4±0,5
3,4-DMSX	3,4-DMSC	1/1,0	93±4	35,2±3
3,5-DMSX	3,5-DMSC	1/0,5	89±5	nem észlelt
TMSX	TMSC	1/0,8	68±5	50,6±3

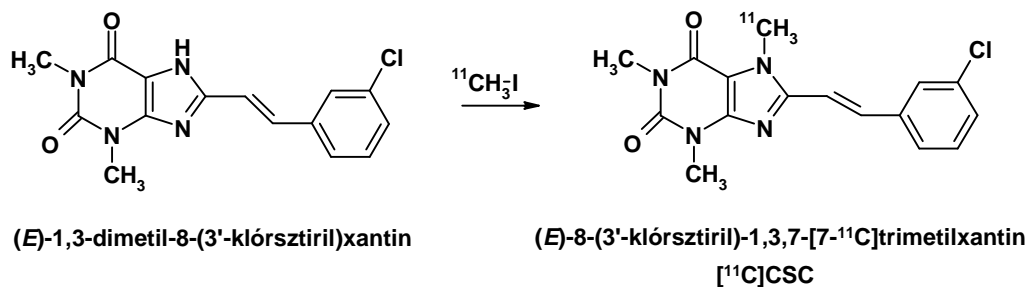
\*a szintézis végén, a kiindulási [<sup>11</sup>C]metiljodidra számolva; \*\* egyensúlyi érték a mérés időpontjában.

A fenti táblázatban a 7-[<sup>11</sup>C]metil-sztirilxantin-származékok előállításának reakcióhozamait mutatjuk be. A kapott eredmények 3-5, egymástól független szintézis átlagértékei. Az átlagos bomlás-korrigált hozamot a kiindulási [<sup>11</sup>C]metiljodidra számoltuk. A specifikus aktivitás 1,85 és 5,55 MBq/μmol (50-250 mCi/μmol) között volt.

### 1.1 [<sup>11</sup>C]CSC A<sub>2A</sub> adenzin-receptor antagonistá szintézise és biológiai vizsgálata

#### [<sup>11</sup>C]CSC előállítása

A 8-(3-klórsztiril)-1,3,7-[7-<sup>11</sup>C]trimetil koffein ([<sup>11</sup>C]CSC) radiokémiai szintézise a CSX [<sup>11</sup>C]metiljodiddal való metilezésével történik.



Reakcióvázlat a [<sup>11</sup>C]CSC radiokémiai szintéziséhez

A reakció kálium- vagy cézium-karbonát jelenlétében jó hozammal megy végbe. A legjobb hozam 0,4 ml DMF-ben, 10 mg kálium-karbonát jelenlétében, 60°C-on és 10 perc alatt érhető el. A kiindulási [<sup>11</sup>C]CO<sub>2</sub>-ra vonatkoztatva az átlagos, bomlás-korrigált hozam 30% volt, így a szintézis végén átlagosan 904 MBq (24,5 mCi) [<sup>11</sup>C]CSC-t termeltünk. A [<sup>11</sup>C]CSC specifikus aktivitása 5,55- 20 GBq/μmol volt.

#### A [<sup>11</sup>C]CSC A<sub>2A</sub> típusú adozin-receptor antagonistá biológiai vizsgálata

Az autoradiográfiás módszerrel elvégzett *in vitro* kompetíciós vizsgálatok szerint az agyszeleteken mért [<sup>11</sup>C]CSC aktivitás mértéke mintegy 70-80%-al csökkent, ha a mintát 10 μM inaktív CSC jelenlétében inkubáltuk. A DDT1 MF2 sejtvonalon végzett kompetíciós vizsgálataink szintén bizonyították, hogy a [<sup>11</sup>C]CSC kötődése leszorítható inaktív CSC liganddal. Hasonló kompetíciót mutattunk ki a CSC és a CGS21680 között. A CGS21680 egy nagy affinitású (K<sub>d</sub> értéke 10nM) nagy szelektívitású A<sub>2A</sub> agonista.

A [<sup>11</sup>C]CSC specifikus kötődését *in vivo* PET vizsgálattal is bizonyítottuk, nyúlgyanban. Az állatokba intravénásan 1,5 mCi jelzett CSC-t és ezzel párhuzamosan különböző koncentrációban inaktív CSC-t injektáltunk. Az agyban mért radioaktivitás mértéke az inaktív CSC koncentráció növekedésével fokozatosan csökkent.

Az egér agyszeletekről és szívsejtekről készített autoradiográfiás képek alátámasztják az A<sub>2A</sub> adozin-receptorok feltételezett specifikus térbeli eloszlását. Az egér szervmegoszlás vizsgálatok azt mutatták, hogy az intravénás injekciót követően 10 perccel az akkumuláció a tüdőben a legmagasabb, majd ezt követi a máj, vese, szív és az agy.

Dinamikus PET-vizsgálattal követtük nyomon a [ $^{11}\text{C}$ ]CSC-ligand-receptor kötődésének kinetikáját. A PET-felvételeknek megfelelően, a farmakon injektálást követő első 15 másodperc alatt a radioaktivitás először a tüdőben jelenik meg, 1-2 perccel később a ligand a vesékben, majd a májban halmozódik fel, és végül a hólyagban dúsul fel. A dinamikus PET-vizsgálatok során monitoroztuk a radiofarmakon szöveti felhalmozódását az egész állatban, továbbá artériás vérminták segítségével meghatároztuk a vérben lévő ligandkoncentráció időbeli változását. A kapott eredményekkel meghatároztuk az egyes szervek és a vér [ $^{11}\text{C}$ ]CSC-akkumuláció kinetikáját (aktivitás-koncentráció időbeli változása).

[ $^{11}\text{C}$ ]CSC ((E)-8-(3-klorosztiril)-1, 3-dimetil-7-[ $^{11}\text{C}$ ]metilxantin) receptor-ligand kötődés kinetikáját nyúl állatmodellen mértük dinamikus PET vizsgálatban. A kompartmentanalízis során az időfüggő véraktivitás görbét, valamint az agy szöveti görbét használtuk fel. A négykompartmentes modell alapján elvégzett kinetikai számítások eredményeként meghatároztuk a modellt leíró kinetikai állandók numerikus értékeit.

Kimutattuk, hogy az  $A_1$  és  $A_2$  adenzin-receptor ligandok inverz hatást gyakorolnak a membránpotenciálra és a kálium csatorna konduktanciára. A DDT1 MF-2 simaizomsejteken az  $A_1$  adenzin-receptor agonista CPA és az  $A_{2A}$  adenzin-receptor agonista CGS 21680 ellentétes irányban változtatta meg a membránpotenciált. Az  $A_1$  antagonistá DPCPX és az  $A_{2A}$  antagonistá CSC (xantin-típusú) jelenléte megakadályozta az agonista által kiváltott membránpotenciál változást. A CPA alkalmazása dóziszfüggő módon növelte a sejteken mért, kifelé irányuló feszültségfüggő káliumáramot, ezzel szemben a CGS 21680 csökkentette azt (szintén dóziszfüggő módon). Ennek alapján a káliumkonduktanciában bekövetkező változás tehető felelőssé a membránpotenciál változásokért. A CGS 21680 dóziszfüggő áramblokkoló hatásához egy ugyanolyan dóziszfüggést mutató áramkinetikabeli változás is társult. A csatornák inaktivációja leginkább az agonista 100 nM-os koncentrációja mellett gyorsult. A pertussis-toxin alkalmazása nem befolyásolta a CGS 21680 áramblokkoló hatását, jelezve, hogy az  $A_{2A}$ -agonista nem a G-proteinen keresztül modulálja a káliumcsatornákat.

## 1.2 [ $^{11}\text{C}$ ]ISC $A_{2A}$ adenzin-receptor antagonistá szintézise és biológiai vizsgálata (Az eredmények publikálása folyamatban van)

## **<sup>11</sup>C izotóppal jelölt (E)-8-(3-jódsztiril)-1,3,7- trimetilxantin előállítás**

A <sup>11</sup>C jelölést GE PETtracer MeI Microlab típusú automatizált rendszerben végeztük. A [<sup>11</sup>C]metiljodid gázt a metilező panelen elnyelettük -25°C-on, DMF oldatban, amely 1mg ISX-et (prekurzor) és 10 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot (katalizátor) tartalmazott. A metilezés 70 °C-on 10 perc alatt végbement. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, és 1M HCl-al semlegesítettük. A reakcióelegyet preparatív HPLC elválasztó rendszeren tisztítottuk. Ez a módszer lehetővé teszi a terméknek a prekuzortól és egyéb melléktermékektől történő elválasztását.

A HPLC elválasztás LichroCART 10µm, 250-10, C18-as oszlopon történt, radioaktív és UV (280 nm) detektorok mellett. Eluensként 60:40 arányú MeCN: H<sub>2</sub>O elegyet használtunk, az áramlási sebesség 9ml/min volt.

A specifikus aktivitás 222-296 GBq/µmol, a radiokémiai tisztaság 98% volt (n=6).

### **Biológiai vizsgálatok**

Kontraktilitási és relaxációs vizsgálatokkal kimutattuk, hogy az ISC egy nagy specificitású és szelektivitású, A<sub>2A</sub> típusú adozin-receptor ligand. A ligand A<sub>2A</sub>/A<sub>2B</sub> szelektivitása 15, míg az A<sub>2A</sub>/A<sub>1</sub> szelektivitása > 200. Referencia ligandként a nonspecifikus koffeint, valamint az A<sub>2A</sub> specifikus CSC-et és ZM 241 385 antagonistákat használtuk.

A trombocita aggregációs kísérletek szintén bizonyították az ISC A<sub>2A</sub> receptor specifikusságát. Ismert, hogy az A<sub>2A</sub> agonista az adenil-cikláz aktivitást fokozza, amely CAMP koncentráció növekedést okoz, és az ADP aggregáló hatását csökkenti. A<sub>2A</sub> antagonisták ezt a hatást kivédi, illetve csökkenti.

Vizsgálatainkban a HE-NECA (A<sub>2A</sub> agonista) csökkentette az aggregáció mértékét. A<sub>2A</sub> receptor antagonisták (100 nM ZM 241385 vagy 10 nM ISC) jelentős mértékben eliminálták az adozin-receptor agonista (HE-NECA) hatását (1. táblázat).

Minta	Maximális aggregáció % ( $\Delta T \text{ max}\%$ )	Slope ( $\text{tg}\alpha$ )
kontroll	100	0,22
100 nM HE-NECA	55,6	0,39
100 nM HE-NECA + 100 nM ZM241385	81,5	0,23
100 nM HE-NECA + 10 nM ISC	98	0,23

**1. táblázat: Adenozin receptor ligandok hatása a trombocita aggregációra**

A trombocita aggregációs kísérletekben, a HE-NECA hatásánál megfigyelhető volt, hogy elsősorban az aggregáció szekunder fázisát gátolta (ill. az ISC ezt állította vissza), vagyis a kezdetben meredekebb görbe lelapult, egyfázisúvá vált az aggregáció. Ez arra utal, hogy az  $A_{2A}$  adenozin-receptor ligandok a szekréciót is befolyásolják, amit a „release” vizsgálatok megerősítettek.

Az [ $^{11}\text{C}$ ]ISC specifikus kötődését az adenozin-receptorhoz DDT1 MF-2 simaizom sejtvonalon vizsgáltuk. Kompetíciót mutattunk ki a jelölt ISC és a hideg  $A_{2A}$  adenozin-receptor antagonisták között. A CSC ( $A_{2A}$  adenozin-receptor antagonista) leszorította (8 %-ra a kontrollhoz viszonyítva) a jelzett ISC-et a receptorokról, míg a DCPCX  $A_1$  típusú antagonista nem befolyásolta a jelzett ISC membránhoz történő kötődését. A ZM241 385 (ZM) ( $A_{2A}$  nem xantin típusú antagonista) hatása kisebb volt (40 %-ra csökkentette a ISC kötődést), mint a xantin típusúé, ami azt feltételezi, hogy a különböző kémiai szerkezetű antagonisták kötőhelyei csak részben kompetálnak egymással. Az ISC specifikus kötődését az  $A_{2A}$  kötőhelyekre bizonyította az is, hogy a kötőhelyek növekvő ligand koncentráció mellett telítődtek.

Ex vivo, Balb C egereken végzett kísérletekben meghatároztuk a [ $^{11}\text{C}$ ]ISC ligandnak a szervekben és szövetekben történő akkumulációját. A 2. táblázat az egyes szervekben akkumulálódott ISC koncentráció időfüggő változását mutatja be. Jelentős akkumulációt mértünk a belekben, gyomorban, szívben és a májban.

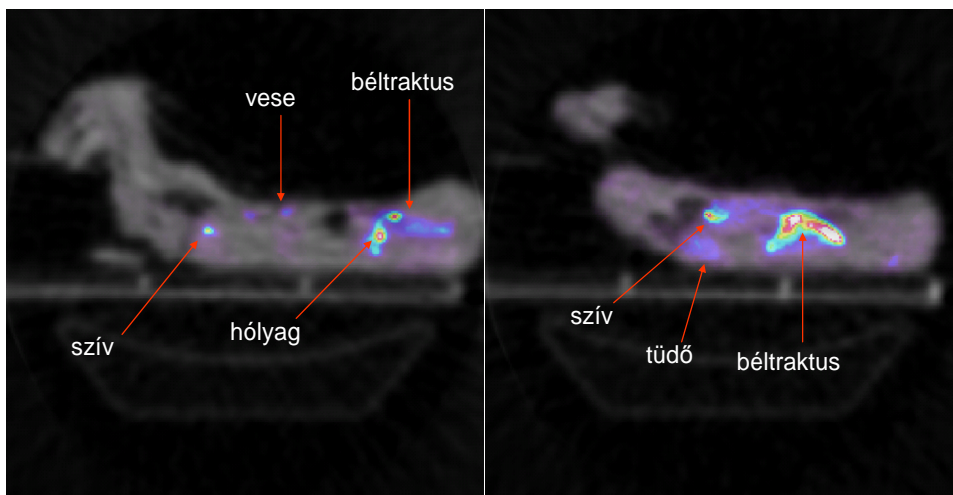
Szerv	10perc	30perc	45perc	60perc
plazma	<b>0,339±0,060</b>	<b>0,268±0,002</b>	<b>0,198±0,069</b>	<b>0,195±0,029</b>
véresejt	<b>0,266±0,100</b>	<b>0,189±0,050</b>	<b>0,097±0,030</b>	<b>0,104±0,040</b>
lép	<b>0,390±0,050</b>	<b>0,684±0,177</b>	<b>0,250±0,140</b>	<b>0,638±0,192</b>
agy	<b>0,506±0,100</b>	<b>0,350±0,040</b>	<b>0,280±0,060</b>	<b>0,205±0,030</b>
tüdő	<b>0,778±0,131</b>	<b>0,641±0,080</b>	<b>0,518±0,190</b>	<b>0,494±0,075</b>
szív	<b>1,687±0,314</b>	<b>0,914±0,039</b>	<b>0,747±0,092</b>	<b>0,572±0,039</b>
gyomor	<b>1,450±0,087</b>	<b>1,873±0,849</b>	<b>0,223±0,047</b>	<b>0,243±0,070</b>
vastagbél	<b>0,359±0,204</b>	<b>0,386±0,147</b>	<b>0,307±0,132</b>	<b>0,372±0,051</b>
vékonybél	<b>1,593±0,417</b>	<b>6,907±1,877</b>	<b>3,336±0,131</b>	<b>7,390±2,511</b>
vizelet	<b>1,036±0,411</b>	<b>2,846±1,508</b>	<b>1,779±0,922</b>	<b>4,282±1,347</b>
máj	<b>2,611±0,450</b>	<b>2,959±0,520</b>	<b>2,665±0,519</b>	<b>2,105±0,547</b>

n= 3 (átlag±S.D.)

## 2.táblázat: [<sup>11</sup>C]ISC szervekben, szövetekben történő akkumulációja, egér modellben

A [<sup>11</sup>C]ISC ligandnak a szöveti receptorokhoz való kötődését in vivo dinamikus PET-vizsgálattal is tanulmányoztuk (1. ábra). A dinamikus PET-vizsgálatok során monitoroztuk a radiofarmakon szöveti felhalmozódását az egész állatban, továbbá artériás vérminták segítségével meghatároztuk a vérben lévő ligandkoncentráció időbeli változását. A kapott eredményekkel meghatároztuk az egyes szervek és a vér [<sup>11</sup>C]ISC-akkumuláció kinetikáját (aktivitás-koncentráció időbeli változása).





1. ábra: A receptor ligand aktivitás eloszlása dinamikus PET vizsgálat alatt, nyúlban (szagittális síkok, transzmissziós vizsgálatra helyezett emissziós képek).

Előzetes biológiai vizsgálataink azt mutatják, hogy a PET izotóppal jelölt ISC ligand alkalmas az adenzin-receptor reguláció in vivo vizsgálatára.

## 2. A [ $^{18}\text{F}$ ]FNECA adenzin-agonista szintézise és biológiai vizsgálata

### [ $^{18}\text{F}$ ]FNECA előállítás 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroetilamin jelzett prekursor felhasználásával

Fluorozó panelt fejlesztettünk ki, amely alkalmas nukleofil szubsztitúcióval történő fluorozásra fáziskatalizátor segítségével, illetve kis fluorozott molekulával történő jelölésre egyaránt. Az automatizált fluorozópanel lehetőséget biztosít különböző típusú molekula nukleofil szubsztitúcióval történő jelölésére. A kutatási témában egy  $A_1$ ,  $A_2$  és  $A_3$  adenzin-receptor expresszió in vivo tanulmányozására alkalmas agonista ligandot, az 5'-N-etil-karboxamidadenozint (NECA) jelöltünk meg  $^{18}\text{F}$  izotóppal. Az FNECA-t a 2',3'-O-izopropilidénadenozin-5'-uronsav és a 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroetilamin prekursor reakciójával állítottuk elő. Az [ $^{18}\text{F}$ ]FNECA specifikus aktivitása  $2,3 \pm 1,1$  TBq/mmol (60Ci/mmol) volt.

## **Biológiai vizsgálatok**

A szöveti receptorok liganddal való telítésének kinetikáját dinamikus PET-vizsgálattal tanulmányozva időben követtük a radiofarmakon akkumulációját a szív, a tüdő, a máj, az agy és a tesztisz szöveiben. Az [<sup>18</sup>F]FNECA szöveti felvételének kinetikája általában gyorsnak bizonyult, a szív és a tesztisz esetében kevesebb, mint 2 perc alatt érte el a maximumot, míg a tüdő, máj és agy esetében ehhez 6 perc kellett. Jelentős ligandhalmozódást mértünk a belekben is. A jelzett ligand specifikus kötődését autoradiográfiás technikával végzett kompetíciós kísérletekben bizonyítottuk egér agy és szív metszeteken.

Elvégeztük a NECA és F-NECA elektrofiziológiai hatásának összehasonlító vizsgálatát simaizomsejteken. A DDT1 MF-2 sejteken mért feszültségfüggő káliumáramot mind a NECA mind az F-NECA szignifikánsan csökkentette. A csökkenés mértéke azonban az F-NECA esetében kisebb volt. Az adenzin-analógok a teljes-sejt áram inaktivációját is gyorsították, az F-NECA itt is kisebb hatással bírt. Az áram aktiváció időállandóját csak a NECA-val történő perfúzió csökkentette. Ezek alapján arra következtethetünk, hogy az F-NECA a NECA egy funkcionálisan kevésbé aktív analógja.

### **P<sub>1</sub>-adenozin-receptor ligandok szelektivitásának farmakológiai elemzése**

Az izotóppal jelölt [<sup>11</sup>C]ISC, [<sup>11</sup>C]CSC és [<sup>18</sup>F]FNECA ligandok mellett előállítottuk a „hideg”, jelöletlen CSC, ISC és FNECA molekulákat is, és elvégeztük a receptorligandok farmakológiai tesztjeit is. Kontraktilitási és relaxációs vizsgálatokkal kimutattuk, hogy az ISC egy nagyspecificitású és szelektivitású A<sub>2A</sub> típusú adenzin-receptor ligand. A ligand A<sub>2A</sub>/A<sub>2B</sub> szelektivitása 15, míg az A<sub>2A</sub>/A<sub>1</sub> szelektivitása > 200.

Elvégeztük a NECA adenzin-receptor agonista és fluorizált, PET mérések során felhasználható származéka, az F-NECA által kiváltott funkcionális válasz összehasonlítását. Tengerimalac szöveit vizsgálva, az A<sub>1</sub> adenzin-receptorokat expresszáló, elektromosan stimulált pitvari szívizomzatban mind a NECA, mind az F-NECA koncentrációfüggő módon csökkentette a kontraktilis erőt. A tüdőartéria-csíkokban (ahol A<sub>1</sub> és A<sub>2B</sub> is jelen van) szintén dózisfüggő módon fázisos kontrakciót váltott ki mindkét vegyület (csak A<sub>1</sub>-mediált hatás). Mindemellett az F-NECA hatása

kisebb volt ugyanolyan koncentráció mellett, mint a NECA által kiváltott válasz a pitvari szívizomzatban és a tüdőartériában is (az EC50 értékekben mutatkozott különbség). Az A<sub>2B</sub> adenzin-receptorokat expresszáló mellkasi aorta preparátumon a NECA és az F-NECA is dóziszfüggő módon relaxációt indukált. A vegyületeket tekintve nem volt különbség sem a maximális hatás, sem a Hill-koefficiens, sem a félhatásos dózis értékei között. A DPCPX-előkezelt (A<sub>1</sub> antagonist) tüdőartériákon a NECA és az F-NECA is gyors relaxációt váltott ki (A<sub>2B</sub>-receptor-mediált hatás). Itt sem volt különbség a dózis-hatás görbék egyik paramétere között sem.

A farmakológiai vizsgálatok alapján szintén arra következtethetünk, hogy az F-NECA a NECA egy funkcionálisan kevésbé aktív analógja.

Módszert dolgoztunk ki multitracer vizsgálatokra állatmodellen (egér), a különböző izotópokkal (<sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>99m</sup>Tc) jelölt ligandok együttes alkalmazására. A multitracer vizsgálatokkal lehetőség nyílik ugyanazon a kísérleti objektumon azonos időben különféle élettani folyamat nyomon követésére (pl. adenzin-receptor reguláció és glükóz metabolizmus vizsgálatok).

Fluoreszcenciás módszerrel kimutattuk az összefüggést a ligandok okozta membrán struktúrában bekövetkezett változások és a sejtek funkcionális tulajdonságában bekövetkezett változások között. A spermasejtes modell vizsgálatunkban összefüggést mutattunk ki a sperma aktiváció és a membrán fluiditásának megváltozása között. Nem ingerelhető sejtes rendszerekben kimutattuk, hogy az izotóppal jelzett in vivo diagnosztikai tracerek akkumulációját a membrán fluiditása és az alkalmazott kezelések (gyógyszerek, ligandok) jelentősen befolyásolták.

Eredményeink alapján a szintetizált PET izotóppal jelölt adenzin-receptor ligandok alkalmasak az in vivo PET mérésekre.

A kidolgozott radiokémiai és biológiai módszerek megteremtették a lehetőséget a PET izotóppal jelölt receptor regulációs vizsgálatok végzésére a Debreceni Egyetem PET Centrumában.

**A kutatási téma keretében Ph.D. fokozatot szerzett hallgatók:**

A [ $C^{11}$ ]CSC kutatási témából témavezetésemmel **Boros István** PhD hallgató PhD fokozatot szerzett a Debreceni Egyetem 2003-ban.

A [ $F^{18}$ ] FNECA kutatási témában **Lehel Szabolcs** Ph.D. hallgató Ph.D. fokozatot szerzett a Debreceni Egyetemen 2003-ban.

A NECA és az FNECA farmakológiai és elektrofiziológiai vizsgálata kutatási témában **Rubovszky Bálint** Ph.D. hallgató Ph.D. fokozatot szerzett a Debreceni Egyetemen 2004-ben.