

A kutatás elsődleges céljával a terápiás sugárzás központi idegrendszeri hatásának tanulmányozását tűztük ki, kísérletes állatmodellekben, illetve agytumorban szenvedő betegek sugárkezelésének értékelésével. Mivel Magyarországon sugárterápiához kapcsolódó sugárbiológiai műhely korábban nem működött, először ennek alapjait kellett leraknunk. Kisállat kísérleteinkben első sorban potenciális neuroprotektív anyagok vizsgálatát terveztük a PTE és az SZTE sugárterápiás kutatócsoportjainak, valamint az egyetemek társkutatóintézeteinek együttműködésével.

### **Sztereotaktikus besugárzás a Pécsi Egyetem Onkoterápiás Klinikáján**

A Pécsi Egyetemen kezdtük a Szegedről szállított 350-400 gramm súlyú Wistar kísérleti patkányok agyának sztereotaktikus besugárzásához a különböző geometriájú elhelyezések kipróbálását, majd a kiválasztott helyzetben reprodukálható rögzítést kísérleteztünk ki. Négy különböző pozícionáló-rögzítő rendszerrel történt meg a besugárzás-tervezési CT vizsgálat (Pécsett és Szegeden), majd a CT szeleteken bejelölt céltérfogatra a 3D besugárzás-tervezés (BrainLab tervezőrendszer). Az izocenter helyzetét úgy választotta ki az orvos-fizikus munkacsoport, hogy az, a két állat koponyája közé esett, így lehetőség nyílt mindkét patkány azonos céltérfogatának egyidejű irradiációjára. Ezzel kidolgoztuk humán sztereotaxiára alkalmas BrainLab rendszerben azt a besugárzási technikát, amely mindkét patkány frontális lebenyében 0,45-0,56 cm<sup>3</sup> térfogatú rész-irradiációját egyidejűleg lehetővé tette. Az állatok egy-frakcióban végzett sztereotaktikus sugársebészeti kezelése 5 konformális, koplánaris mezőből történt (gantry szög: 225°, 315°, 45°, 105°, 180°), úgy, hogy egyéb testrészek ne legyen besugarazva. A tervező rendszer számolt adatait dozimetriai mérésekkel ellenőriztük. A számolt és mért adatok 30%-os eltérése a dózismérések ismétlését, újabb módszerek alkalmazását tette szükségessé. Végül viasz patkány-fantomban is elvégeztük a méréseket filmdozimetria segítségével és korrigáltuk a felülkalkulált dózisokat. Az irradiáció Elekta lineáris gyorsítóra szerelt BainLab 3M micromultileaf kollimátor felhasználásával történt, 6 MeV energiájú fotonokkal. A beállítás pontosságának ellenőrzését minden esetben elvégeztük, a gyorsítóval készített mezőverifikációs felvételt összehasonlítva a tervező rendszerben digitálisan rekonstruált mezőképpel. A technikai problémák javítása, megoldása után (a lineáris gyorsító műszaki hibái miatt többszöri sugárzáshalasztásra kényszerültünk) 6-12 egyedből álló állatcsoportok agyrészének besugárzását végeztük 40, 60, 80, 100 és 120 Gy dózissal. Ezt követően 24 óra, 1 hét és 1 hónap múlva Siemens 3T MR készülékkel, speciális kisállat tekerccsel T1, T2 súlyozott felvételeket és diffúziós méréseket végeztünk agyi morfológiai elváltozások detektálása céljából. A besugarazott területeken 24 óra után a T2 idő 40-50 ms-al hosszabb volt az agy egyéb részeihez képest, mely oedema kialakulását igazolta. 1 hét elteltével az oldalsó kamraszarv mérsékelt tágulatát lehetett detektálni. Ugyanezen időpontokban a besugárzott patkányok egy részének végleges elaltatása után megtörténtek a tervezett hisztológiai vizsgálatok. Mindebben az onkoterápiás klinikák sugárterápiás munkacsoportjai mellett, a PTE biokémia, neurológia, radiológia, biológia és anatómiai intézetek, valamint az SZTE anatómiai intézet kutatói vettek részt. Az első eredményekről a projektben résztvevő orvostanhallgató diplomamunkát írt, és védett meg sikeresen a Pécsi Tudományegyetemen, ahol ezzel a preklinikai munkával kezdődött, és később, a helyszínek szétválása után is folytatódott, ill. szélesebb körűvé vált a sugárterápia hatásait, optimalizálási lehetőségeit kutató munka, melynek eredményeit hazai és nemzetközi kongresszusokon mutattuk be. (Zebrafish European Conference, Edinburgh Scotland 5th to 9th July 2011., Magyar Sugárterápiás Társaság X. Kongresszusa, Szeged 2011.)

## **Kutatás átütemezés, új besugárzási módszer**

Már a kezdetektől szembesültünk a Pécs-Szeged távolság, rossz közlekedés, valamint a sztereotaktikus besugárzó rendszer többszörös meghibásodása okozta problémákkal (a Wistar patkányok 3-4 órás szállítása irradiáció előtt, az eleve 50 perces sugárzás elhúzódása, megszakítottága), melyek kedvezőtlenül befolyásolták az eredményeket, azonban a lelkes csapat áldozatos munkája eleinte ezt kompenzálta (a kísérletek ismétlésével). Később azonban új besugárzó gép telepítése, a BrainLab sztereotaktikus rendszer működészavara, illetve egyéb váratlan műszaki problémák hosszabb kiesést okoztak, így a második évre kitűzött állatkísérletek egy részét át kellett ütemeznünk. Ezért kértük a kutatás időtartamának meghosszabbítását. A technikai problémák és korlátok (a besugárzott volumen ezzel a módszerrel nem volt redukálható, egyik hemispheriumra korlátozható) miatt új sugárkezelési eljárást kerestünk, olyan alternatív irradiációs technikát, mely speciális, sztereotaktikus berendezéssel nem rendelkező intézetben is alkalmazható a kisállatok agyának kis volumenű, nagy pontosságú besugárzására.

## **Kis volumenű fokális besugárzás a Szegedi Egyetem Onkoterápiás Klinikáján**

Dozimetriai mérések történtek különböző átmérőjű (2-4-8-10-12 mm) inzerterekkel kollimált 6 és 9 MeV energiájú elektron mezőkkel, illetve ugyanilyen átmérőjű, 6 MeV energiájú foton mezőkkel, különböző mértékben csökkentett forrás-izocenter távolsággal az SZTE Onkoterápiás Klinikán. Közben a speciális, egyedi rögzítéssel történő besugárzás-tervezési CT vizsgálat alapján XIO CMS 3D tervezőrendszerben az egyes patkánycsoportok agyának a technikailag lehető legkisebb volumenű elektron besugárzását terveztük meg. Végül többmezős elektron inzerterekkel, egyedi fejlesztésű, 3 szintes pozicionáló rendszerrel, 6 állat egyidejű, pontos, egyik hemispherium 4x6x8 mm-es térfogatára korlátozódó 90% -os dózisabszorpcióját sikerült elérni. Az új besugárzási paraméterek bevezetése, a kisebb céltérfogat, az erre vonatkozó új dózis-hatás görbe meghatározását tette szükségessé. Ezúttal az experimentális munkát hím Sprague-Dawley patkányokkal végeztük, i.p. altatásban, 120-20 Gy-ig, 11 dózisszinten, 1 cm átmérőjű, 6 MeV energiájú elektronnyalábbal. A besugárzás beállítását optikailag a lézerrendszer és a fénymezők segítségével, valamint mező ellenőrző felvételekkel ellenőriztük a lineáris gyorsítónál. Az irradiáció után monitoroztuk az állatok táplálkozási szokásait, mozgás koordinációját, bőrreakcióit, testsúlyát. Idegrendszeri működési elváltozások detektálása céljából rendszeres (2 hetente, majd havonta) neurofunkcionális, (lokomotoros, kognitív, tanulási, memória) vizsgálatokat, open-field, Morris-féle water maze és passive avoidance tesztet végeztünk. A > 100 Gy dózissal besugárzott patkányok gyors hanyatlása és nagymértékű pusztulása történt az első posztirradiációs hónapban, illetve végleges elaltatásukra volt szükség. A többi 141 állat besugárzás utáni első open-field tesztjeiben nem volt eltérés detektálható, a 90 Gy dózisú csoportnál észleltük a 8. posztirradiációs héten a lokomotoros aktivitás csökkenését. Ugyanakkor az ágaskodások száma, a 60-90 Gy-vel kezeltékben is szignifikánsan csökkent. A legszenzitívebbnek bizonyult neurofunkcionális vizsgálattal, a Morris-féle water maze-zel a 70 Gy-el kezelt csoportnál már egy hét elteltével jelentős különbség mutatkozott a kontroll csoporthoz képest, majd egy ill. két hónappal később vizsgálva ez a különbség fokozódott (\*p<0,001). A 60 Gy-el kezelt csoportban, a második hónapban találtunk szignifikáns különbséget a kontroll csoporthoz viszonyítva. A tanulás-memória funkció romlása dózisfüggőnek bizonyult. A 40-50 Gy-el irradiált csoportokban a hanyatlás első jelei 30 nappal a besugárzás után mutatkoztak, és a különbség a kontroll állatokhoz viszonyítva egyre növekedett, legkifejezettebb 90 nap után volt. Az egyes dóziszívón besugárzottakból random kiválasztott

állatokat altatásban, GE 1,5T MR-ben humán koponya tekerccsel, hatos csoportokban vizsgáltunk a besugárzás előtt, és azt követően 4-19 hét múlva. Coronalis síkú T1-, illetve sagitalis-, és coronalis síkú T2 súlyozott méréseket végeztünk. 60/149 állatnál 77 MR vizsgálat történt. 60-120 Gy dózis esetén, az irradiáció után 8 héttel jelentek meg az első MR eltérések.  $\leq 40$  Gy besugárzás mellett később, 19-24 héttel a sugárzás után jelentek meg értékelhető MR elváltozások. A látott károsodásokat a histopathológiai vizsgálatokkal vetettük össze. Szövettanilag a besugárzás helyének megfelelően kiterjedt necrosist azonosítottunk, cysta ex emollition képződésével, gócos bevérzéssel. Perifokálisan közepidős (sárga) lágyulásnak megfelelően pseudoxanthoma sejteket láttunk; neuronophagia, microglialis nodulusok, ill. reaktív astrogliosis is kimutatható volt. A besugárzás felőli oldalon mind a szürkeállomány, mind a fehérállomány, valamint a mélyebb magcsoportok is károsodtak, az ellenoldalon főleg minuciózusabb jelek, így satellitosis, valamint gócos demyelinizáció mutatkozott. A kontroll állatok agyában, és az ellenoldali hemispheriumban enyhe gócos satellitosison kívül egyéb körjelző folyamatot nem azonosítottunk. A besugárzott agyi régióban a reaktív gliosis, a vascularizáció, a makrofág denzitás, a nekrozis és a kalcifikáció szorosán korrelált a magas (90-120 Gy), közepes (60-80 Gy) és alacsony (40-50 Gy) dózisszintekkel. Végül kis emlősállatokban a radiogén neurológiai változások detektálásának spektrumát laser speckle készülék alkalmazásával egészítettük ki. Prelimináris eredményeink szerint, egy nappal a 40 Gy AP irányú 10 mm-es kobalt mezővel végzett egyoldali parietális cortex besugárzása után, az alap véráramlás jelentősen alacsonyabbnak bizonyult az ellenoldali cortexhez képest. A 10% CO<sub>2</sub> lélegeztetéssel létrehozott hypercapniára jelentősen károsodott perfúzió emelkedés látszott. Topikális KCl oldattal létrehozott kúszó kérgi depolarizációs hullámot kísérő hyperemiás válasz hasonló volt, de amplitúdója, és a hullám meredeksége kisebb volt az ellenoldali, nem besugárzott cortexhez képest, mely károsodott neurovaszkuláris csatolásra utalhat.

### **Potenciális neuro-radio protektorok vizsgálata**

A dózis - hatás (funkcionális és morfológiai) vizsgálatára kidolgozott komplex rendszerben, a fokális agyi irradiáció 40 Gy dózist, legalább 4 hónap megfigyelési időszakkal választottuk neuroprotektorok kutatási alapjául. A potenciális neuro-radioprotektorokat,

1. Glatiramer acetát
2. L-alpha glycerylphosphorylcholine (GPC)
3. Kinurénsav származék (KSZ)

mind az akut lokális és perifériás inflammatorikus reakciók, mind a késői radionekrozis csökkentésében vizsgáltuk.

Első potenciális idegi-sugárvédő anyagként a **glatiramer acetátot (Copaxone)** teszteltük. A glatiramer-acetát (Copaxone) a bázikus myelinproteinben megtalálható négy aminosav (L-alanin, L-glutaminsav, L-lizin, L-tirozin) szintetikus polipeptid keveréke. A feltételezett hatásmechanizmusa az, hogy kompetitíven gátolja a bázikus myelinprotein vagy más autoantigén kötődését az MHC-II-receptorokhoz, illetve a T-sejtekhez. A glatiramer-acetátot 1995-től vezették be sclerosis multiplexes (SM) betegek kezelésébe kettős vak, placebokontrollos, többcentrumos vizsgálatok alapján, melyek igazolták, hogy csökkenti az exacerbatiók számát relapsus-remisszió kórfomájú esetekben. Az SM és a radiogén károsodások hasonló pathomechanizmusa adta az ötletet a glatiramer acetát kísérletes vizsgálatára. Elvégeztük 60 felnőtt patkány kis volumenű agy besugárzását kontroll,

Copaxone-nal kezelt, csak sugarazott és gyógyszeresen kezelt+sugarazott csoportokban, a korábban kidolgozott technikával, 40 Gy-el. A 24 órán belül végzett citokinszint mérések nem mutattak változást a sugárzás okozta inflammatorikus hatásokban. A rendszeresen végzett Morris-féle water maze vizsgálat az irradiáció után 4 hónappal a kognitív és memória funkciók romlásának szignifikáns csökkenését igazolta a glatiramer acetáttal kezeltéknél. Szövetani elemzés során a demyelinizáció, a makrofág sűrűség és a kalcifikáció mértékében volt értékelhető különbség ( $p > 0,05$ ) a Copaxonnal kezelt és a csak sugarazott csoportok között, az immunhisztokémiai (GFAP, CD68, MAB2, synaptophysin, nestin) festések feldolgozása még folyamatban van.

**L-alpha glycerylphosphorylcholine (GPC)** természetes kolin vegyület, a foszfatidil-kolin deacilált származéka, foszfolipidek és az acetil-kolin prekursora. Könnyen átjut a vér-agy gáton és kolin donorként szolgál. Más kutatók már bizonyították hatékonyságát Alzheimer-kórban, stroke-os és tranziens ischaemiás attackban szenvedő betegekben. Az SZTE Sebészeti Műtéttani Intézet kutatói bizonyították gyulladáscsökkentő, mikrokeringés javító hatását mesenterialis ischaemia-reperfúzió átesett patkányok esetében.

#### Akut citokinszint változás

A korai elváltozások és akut sugárvédő hatás detektálása céljából 10 mm-es kollimátorral 18 állat mindkét hemispheriumának kobalt besugárzása történt, 40 Gy dózissal kontroll és GPC-vel előkezelt csoportokban. Az utóbbiak közvetlenül a sugárzás elindítása előtt 50 mg/ttkg GPC-t kaptak vena jugularis kanülön keresztül. Az irradiáció után 3 óra obszervációs periódus következett, mely mintavétellel végződött. Máj biopsziából ATP szintet mértünk, hippocampus mintákból szöveti nitrit/nitrát mérés történt, valamint a vena cava inferior-on keresztül vérmintavételt végeztünk. Plazma mintából későbbi TNF-alpha és hisztamin szinteket állapítottunk meg. A vizsgálatok során szignifikáns emelkedést tapasztaltunk mind plazma TNF-alpha, mind pedig hisztamin szintekben az irradiált csoportban, de a GPC-előkezelés hatására szignifikánsan alacsonyabb szintet mértünk ezen paraméterek tekintetében. Az irradiáció következtében a hippocampus szöveti nitrit/nitrát szintje lecsökkent és szignifikáns máj ATP deplécióról számolhatunk be. A GPC-vel történő előkezelés azonban kivédte ezeket a káros következményeket és a kontroll szintre emelte a szöveti nitrit/nitrát és ATP szinteket. Megállapítottuk, hogy az exogén GPC gyulladáscsökkentő hatással bír és képes lehet jelentős protektív szerepet biztosítani az irradiáció okozta ATP deplécióval, és a proinflammatorikus aktivációval szemben.

#### Késői sugárkárosodásra gyakorolt hatás

További SPRD patkányok kis volumenű agy besugárzását végeztük el elektron mezővel, GPC alkalmazása mellett, 40 Gy-el, lineáris gyorsítóval. Ezután az állatok rendszeres neurofunkcionális (Morris-féle water maze, open-field és passive avoidance tesztekkel) és morfológiai (MRI, hisztológiai, immunhisztokémiai) vizsgálatát végeztük, összehasonlítva a kontroll, a csak sugarkezelt és a gyógyszeresen is kezelt, sugarazott állatok eredményeit. A szövetani paraméterek mindegyikében (demyelinizáció, reaktív gliosis, vascularizáció, makrofág denzitás, nekrozis, kalcifikáció) szignifikáns protektív ( $p > 0,01-0,001$ ) hatás igazolódott a GPC-vel kezelt állatokban. A neuro-radio protekció mértéke nagyságrendekkel meghaladta a glatiramer acetát-tal elért központi idegrendszeri sugárvédő hatást. Az immunhisztokémiai (GFAP, CD68, MAB2, synaptophysin, nestin) vizsgálatok kvantitatív értékelése még folyamatban van.

### **Kinurénsav származék (KSZ)**

A központi idegrendszerben a triptofán oxidatív metabolizmusa (kinurenin út) során keletkező metabolitok megváltoztatják az agyszövet excitabilitását. Azok a szerek, amelyek gátolják a glutamát-receptor-agonista metabolitok (kvinolinsav), valamint a szabadgyök-generált hatásokat, potenciálisan neuroprotektív hatásúak lehetnek. A korai elváltozások és akut sugárvédő hatás detektálása céljából 10 mm-es kollimátorral 18 állat hippocampust magába foglaló rész-agy kobalt besugárzása történt, 40 Gy dózissal kontroll és KSZ-kal előkezelt csoportokban. Az irradiáció után 3 órával a hippocampus minták szöveti nitrit/nitrát szint csökkenését kivédte, a plazma hisztamin, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6 szint pedig az előkezelés hatására szignifikánsan csökkent. Megállapítottuk, hogy a vizsgált exogén KSZ gyulladáscsökkentő effektusú és képes lehet védő hatást biztosítani az irradiáció okozta proinflammatorikus aktivációval szemben. Ezen ígéretes molekulával jelenleg még folyamatban vannak farmakokinetikai, dózis-optimalizáló, és késői sugárkárosodást csökkentő hatás vizsgálatok.

### **KLINIKAI KUTATÁS**

Klinikai munkánkban központi idegrendszeri high grade gliómában szenvedő betegek komplex kezelésének értékelését, valamint műtéti preparátumának immunhisztokémiai és molekuláris biológiai elemzését végeztük. 60 komplex kezelésben részesülő beteg szövettani metszetén vizsgáltuk a következő biológiai markereket: MGMT, P53, PTEN, MDR, C-kit, Nestin, EGFR, VEGFR, COX-2, Actin, hif-1 alpha. Ennek eredményét együtt elemeztük a klinikai adatokkal (kor, tumorméret, műtéttől számított túlélési idő, Temodal monoterápia ciklusok száma, Karnofsky státusz (I.-II.), műtéttől a besugárzásig eltelt idő). A Stupp protokoll szerinti komplex kezelésben (műtét, kemoradioterápia, temozolomide monoterápia) részesülő betegeket a progresszióig eltelt idő alapján hosszú (A) és rövid (B) csoportba, ill. klinikai tumor válasz alapján jó (C) és rossz (D) tumor válaszu csoportba soroltuk. A biológiai paraméterek vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy az MGMT a C és D csoportban közel azonos arányban 0 és +. A p53 expressziója mindkét csoportban heterogén volt. A PTEN, az EGFR, a VEGFR, a c-Kit, az MDR és az actin nagyrészt mindkét csoportban negatív volt, míg a nestin erősen pozitív. A Cox-2 a C csoportban közel egyenlő arányban volt negatív és +, míg a D csoportban nagyrészt +. Ezen eredményekről a Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinikán nyújtott be, és védte meg szakdolgozatát a munkacsoport hallgató tagja, később további betegek adatainak feldolgozásával kiegészítve eredményeinket hazai és nemzetközi kongresszusokon mutattuk be.

Másik klinikai tanulmányunkban a glioblastoma multiforme kezelésébe bevezetett komplex kemoradioterápia szerepét értékeltük 60 évnél idősebb betegek esetén. Két klinikai központ 2007 után Stupp protokoll szerint kezelt 75 idős betegének adatait dolgoztuk föl (átlagéletkor 65,1 év). A teljes medián túlélés 10,3 hónap volt. Az 1 éves túlélés 42,6 a 2 éves túlélés 6,7 %-nak adódott. A kemoradioterápiát a betegek 92%-a jól tolerálta. A jó tumor válasz és az ehhez kapcsolódó hosszú temozolomide monoterápia (>6 ciklus) a pre- és postoperatív Karnofsky index  $\geq 70$ ), és a reoperáció bizonyult a legfontosabb prognosztikai faktornak. Megállapíthattuk tehát, hogy a kombinált kemoradioterápia hatékony és biztonságos kezelés idős korban is, és ezen belül a 60-64,9; 65-69,9 és 70 év fölötti csoportok között sem mutat különbséget, jó állapotú betegeken kortól függetlenül alkalmazandó.

A központi idegrendszeri daganatok sugárkezelésének eredményeit továbbra is követjük és értékeljük. Ritka agyi elváltozások kezeléséről, így például malignusan transzformálódó neurocytoma, szakirodalmi áttekintés alapján számoltunk be.

## **A projekt széleskörű hatása - sugárbiológiai műhely kialakítása**

A kisállat kísérletek végzése mellett felvetődött az igény, hogy más biológiai rendszerekben, költségkímélő módon elő-vizsgáljuk a potenciális sugárhatás módosító vegyületeket, illetve tanulmányozzuk az ionizáló sugárzás keltette celluláris, molekuláris folyamatokat. Így a kezdeti intézeti kapcsolatokat kibővítve létrehoztunk egy széleskörű interdiszciplináris hálózaton alapuló, korszerű sugárbiológiai műhelyt az SZTE és az SZBK kapcsolódó munkacsoportjaival együttműködésben (Pathológia, Élettan, Kísérletes Műtétan, Neurológia, Dermatológia- Szövettenyésztő és Genetikai Laboratórium, Szegedi Biológiai Kutatóközpont).

Megszerveztük a résztvevő kutatók képzését, ill. az új módszerek bevezetése mellett szükséges továbbképzését. Különböző biológiai rendszerekben, számos modellt alakítottunk ki, melyekhez meghatároztuk a megfelelő besugárzási paramétereket, elvégeztük a dozimetriai méréseket, illetve a besugárzás-tervezést. Kidolgoztuk az egyes biológiai végpontok kvantitatív értékelését, melyek reprodukálhatóságát, megbízhatóságát nagyszámú kísérletekkel ellenőriztük.

Eukarióta gombákon, genetikailag módosított *Saccharomyces* törzseken vizsgálja csoportunk (az egyik PhD hallgató fő témája), bizonyos fehérjék (pl. a Def1) sugárkárosodás javító jelátvitelben betöltött szerepét, spot technikával, az SZBK-val szoros együttműködésben.

Tumoros és ép szövettenyészetek fenntartását, izolálását, sugárkezelés okozta hatások detektálásának technikáját sajátítottuk el. Két agytumor (U251, GBM2), cervix (HELa) -, tüdő (A549)-, emlő (MCF7) colon carcinoma (HT29), valamint fibroblast, keratinocita és neuron sejtvonalak sugárdózis függő túlélési görbéit határoztuk meg különböző módszerekkel: MTT, MTS, colony forming assay, calcein viabilitás teszt, xCELLigence impedancia mérés, melyek összehasonlító elemzéséből jelenleg folyamatban van egy közlemény megírása. A potenciális sugárvédő anyagok tesztelését, illetve azon előkísérleteket, mely a védő hatás szelektivitására irányulnak, ezekben a sejtkultúra rendszerekben végezzük. A neuro-radio-protéktív hatást U251 glioblastoma sejtvonalon, SHSY5Y –immortalizált neuron vonalon, és patkány embrióból primeren izolált glia-neuron együttes sejtkultúrán teszteljük.

2010-ben a pécsi egyetem és a Biotecont Kft. által működtetett hal-laborban elméleti és gyakorlati képzésben vettünk részt a zebradánió halak és embrióik sugárbiológiai kutatásával kapcsolatban, majd Szegeden is berendeztünk egy sugárbiológiai kutatásokra alkalmas méretű hal-labort. Két TDK hallgató is bekapcsolódott a munkába, amely során a 2-3 mm-es gerinces embriókon tanulmányozzuk a besugárzás okozta elváltozásokat. Vad és transzgenikus vonalakon detektáltuk a dózis-függő túlélést, a különböző deformitásokat, szervfejlődési zavarokat. A Gödöllői Egyetem halas munkacsoportjával együttműködve szövettani metszeteken értékeljük a sugárhatást, illetve az azt módosító anyagokat. E kicsiny gerinces

állatok kiválóan alkalmasak különböző vegyületek toxikológiai vizsgálatára, genetikai módosításuk révén egyes szerveik fejlődése, ill. fejlődési zavara fluoreszcens mikroszkóppal jól követhető, tumor xenograft technikával a sugárhatás módosító anyagok szelektivitása is detektálható. A zebradánió hal-embrió egy ígéretes rendszer sugárbiológiai kísérletekhez, melyek kidolgozását, illetve kiszélesítését tervezzük, hadron terápia biológiai dozimetriai rendszer-kutatás irányába.

Összeségében a projekt-tervben vállalt kísérleteket a technikai nehézségek, kutató hely és munkatársak változása, valamint betegség dacára is maradéktalanul elvégeztük, új preklinikai kísérleti technikákat, rendszereket dolgoztunk ki a sugárterápiához kapcsolódó sugárbiológiai kutatások magyarországi megalapozása, bevezetése mellett. Neuro-radio-protector anyag keresése három ígéretes molekula effektivitását igazolta, jelenleg folyamatban van a hatásmechanizmus részletesebb vizsgálata és szelektivitásuk kutatása. Két szakdolgozat (a harmadik folyamatban) született, négy PhD hallgató téziseiben szerepelnek majd kutatásunk eredményei, melyek összegzése, közzlése megkezdődött, de kérem a végső értékelésnél az elkövetkező 2 év publikációinak figyelembe vételét.