

SZELECSÉNYI FERENC–KOVÁCS ZOLTÁN

A nukleáris medicina új „svájci bicskája”

Terbium radioizotópok előállítása orvosi alkalmazások céljára

Adaganatos megbetegedések nagy szerepet játszanak az életet veszélyeztető kórképek között. Világszerte, így hazánkban is mintegy 20%-ban felelős a rák a korai elhalálzásért. Nem véletlen tehát, hogy jelentős erőket vonultat fel az orvostudomány a malignus folyamatok megelőzésére, illetve visszaszorítására. A jól ismert eljárások (sebészeti, sugárterápiás, valamint kemoterápiás módszerek) szakadatlan fejlődésen mentek keresztül az elmúlt évtizedek során, és jelentős sikereket eredményeztek. Sajnos, jelenleg még messze van az orvostudomány a fenti betegségecsoport létrejöttének teljes megértésétől, a végleges gyógyulások elérésétől.

Napjainkban a kezelésekre használt „arzenál” fontos részévé váltak az ún. terápiás proteinek és peptidok (célzott molekuláris daganatterápia: targeted molecular therapy). Ezen biomolekulák döntően csak a rákos sejtekhez kötődnek, és fejtik ki specifikus sejtromboló hatásukat. A legújabb vizsgálatok alapján kiderült, hogy a vegyületek kombinálása bizonyos elemek radioaktív izotópjával (jelzett vagy nyomjelzett molekulák) további terápiás és/vagy diagnosztikai előnyökkel járhat. Egyrészt láthatóvá teszi a bejuttatott terápiás biomolekulák (targeting vector) szervezeten belüli útját, a pusztítási folyamat időbeli lefolyását, másrészt növeli azok sejtpusztító képességét is. A radioizotóp és biomolekula kombinálása, vagyis a jelzés általában úgy történik, hogy a molekula egy külső funkció csoportját „cserélik le” a megfelelő ra-

dioizotóppal. (A jelzett anyagnak ugyanúgy kell viselkednie biokémia szempontból, mint nem jelzett változatának, különben nem fejt ki a szükséges hatást: pl. kisebb mértékben kötődik a daganatos sejthez.)

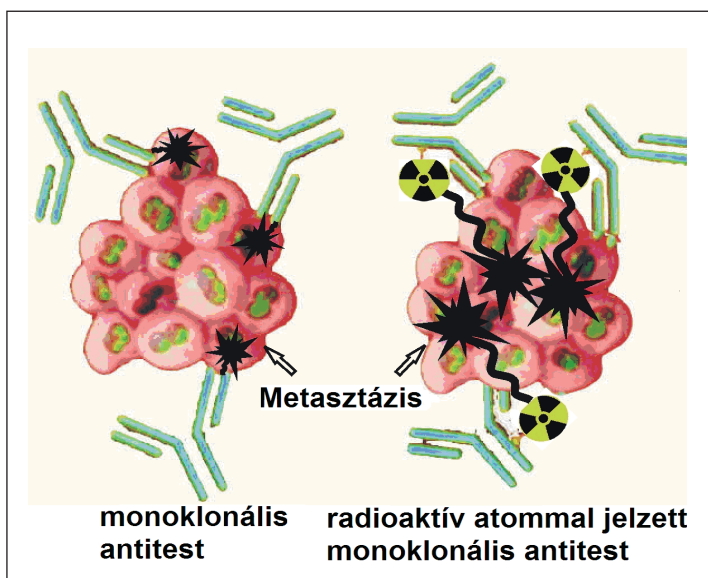
A radioaktív sugárzások terápiás jelentőségét már korán felismerték. Akár

szelektíven kötődő vegyületbe (pl. bizonyos monoklonális antitestek, melyek maguk is sejtromboló hatásúak) beépített radioaktív anyag a sejt elpusztításához szükséges dózist (cytotoxikus dózis) közvetlenül a rákos sejtnél adja le, megkímélve egyúttal a szervezet többi részét a felesleges sugárterheléstől. Természe-

tesen olyan radioaktív izotópot kell használni, amely lehetőleg alacsony energiájú részecske kibocsátással bomlik el. Ezek viszonylag rövid (1–2 mm) távolságra távolodnak el az emberi szervezetben a keletkezésük helyétől, így döntően csak a rákos sejtekbe juttatják el a pusztító energiát. Klinikai vizsgálatok bizonyították, hogy a jelzett antitesteknek nagyobb terápiás hatásuk van, mint a nem jelzett anyagoknak. Ez az ún. „keresztűz effektusnak” (crossfire vagy bystander effect) köszönhető. Az első ábrán szemléltetjük a sugárzás tényleges hatását a sugárzás helyettesítő helyett. A sejthez kötődő vegyület radioizotópjának sugárzása nemcsak ezt a sejtet éri el, hanem besugározza a szomszédos sejtek egy részét is. Ezek a hatások összeadódva lényegesen nagyobb pusztítást okoznak.

Az Amerikai Egyesült Államok gyógyszer-engedélyezési hatósága (Food and Drug Administration) által elsőnek engedélyezett terápiás proteinek között volt két monoklonális antitest (Zevalin és Bexxar), melyeket a non-Hodgkin-lymphoma kezelésére használnak. Mindkét antitestbe a kereskedelemben könnyen beszerezhető, béta-sugárzással bomló („standard”) radioizotópokat építenek be (Zevalin esetében: ¹¹¹In vagy ⁹⁰Y; a Bexxar jelzésére pedig: ¹³¹I).

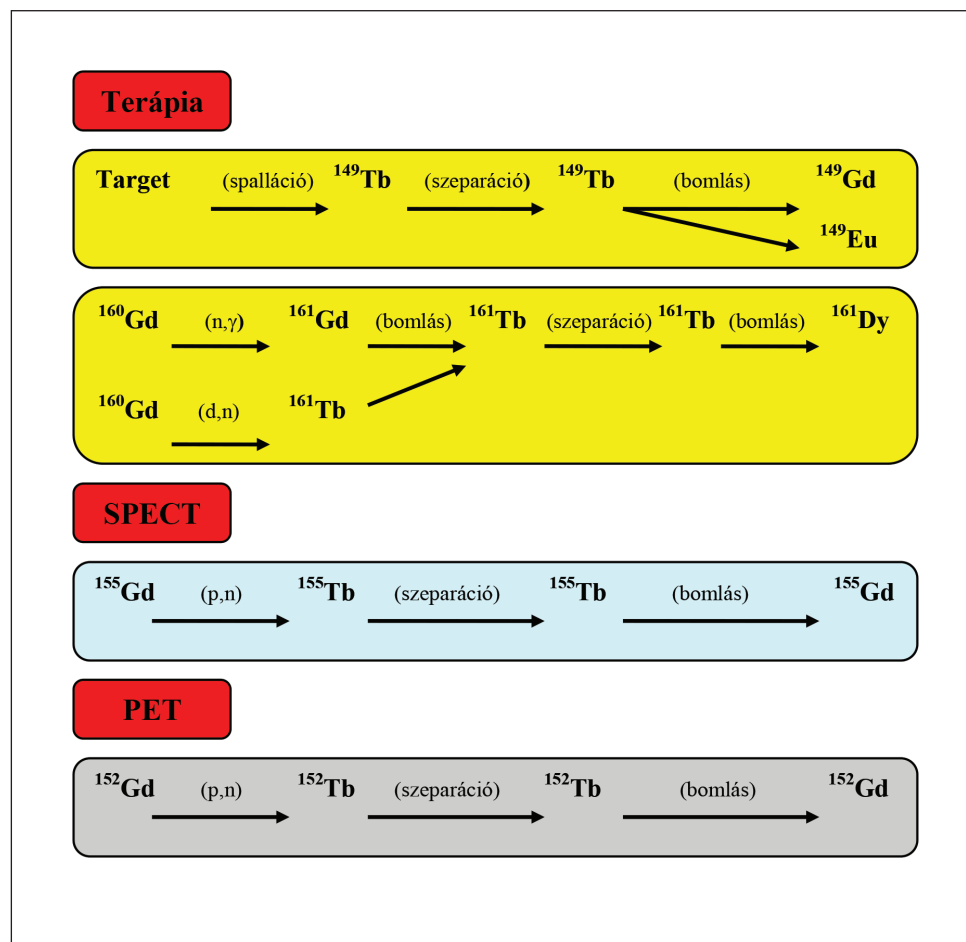
Meg kell azonban említeni, hogy e radioizotópok fizikai, kémiai, illetve



Terápiás radioizotóppal jelzett és jeletlen antitestek hatása a rákos sejtekre

külső (kobaltterápia, lineáris gyorsítók stb.), akár a testbe (testüregebe, testnyílásba) juttatott zárt sugárforrásokat (Palládium-tű stb.) alkalmazunk is, a rákos terület elhelyezkedésének pontos ismeretére van szükség ahhoz, hogy kellően maximalizálni lehessen a pusztítás mértékét, miközben minimalizálni kell a környező szöveteket érő sugárterhelést. Ezeknek az eljárásoknak jelentős mellékhatásai lehetnek, ronthatják a betegek komfortérzetét, életminőségét és esetlegesen a túlélés esélyét.

Ezzel szemben, a radioizotóppal jelzett vegyületek alkalmazása merőben más megközelítést jelent. A rákos sejtekhez



Az orvosi célú terbium radioizotópok főbb előállításai módjai

farmakológiai tulajdonságai közel sem a legideálisabbak a kezeléshez, ugyanis nagyenergiás gamma és/vagy béta-sugárzásuk is van, a jó pedig idő előtt kiválhat a vegyületből.

Sok esetben szükség van a kezelése során arra is, hogy nyomon követhessük a bejuttatott nyomjelzett molekulák útját, illetve a kötődésük mértékét is. Erre a célra néhány terápiás célú molekulát olyan radioaktív anyaggal kell jelezni, amelynek sugárzása a testen kívül is észlelhető, ugyanakkor nem okoz számottevő változást a hordozóanyag célba juttatásában sem. Igazából az említett elemek olyan radioaktív izotópjai lennének ideálisak erre a feladatra, melyek vagy pozitron-bomlással (Pozitron Emissziós Tomográfia) vagy alacsonyenergiás gamma-fotonok kibocsátásával szabadulnak meg fölös energiájuktól (SPECT). Sajnos az yttrium, az indium és a jó elemeknek nincs „optimális” izotópjuk erre a célra. Széleskörű vizsgálatok kezdődtek tehát olyan elemek után, melyeknek van mind terápiára, mind diagnosztikára is alkalmas izotópjuk.

A periódusos rendszerben a ritkaföldfémek között található lantanidák elemei (15 elem) az egyik ilyen potenciális jelölt. Nemcsak többféle bomlási móddal rendelkező radioizotópjai vannak (melyek felezési ideje, bomlási energiája stb. megfelelő lehet a kezelésekhez), hanem kémiai viselkedésük is hasonló. Ezt azt jelenti, hogy egy terápiás célú izotóp (pl.: ^{177}Lu), valamint egy diagnosztikai feladatra alkalmas társa (pl.: ^{152}Tb) ugyanolyan módon építhető be pl.: ugyanabba a szállító molekulába, miközben mindkét jelzett anyag biokémiai viselkedése is azonos marad. Ezek a tulajdonságok olyan csábítónak tűntek, hogy az Európai Unió az elmúlt évtized közös kutatási projektjei közé is felvette a lantanidák medikális alkalmazási lehetőségeinek vizsgálatát (COST action D18: „Lanthanide Chemistry for Diagnosis and Therapy”).

A terápiás és diagnosztikai célokra ideális lantanida radioizotópok (továbbiakban radio-lantanidák) kiválogatása komplex, interdiszciplináris megközelítést igényel. A potenciális jelöltnek

ugyanis teljesítenie kell az alábbi kritériumokat:

1. Megfelelő nukleáris (bomlási) paraméterekkel rendelkezzen (beleértve a bomlás során kibocsátott részecske fajtáját, energiáját, a keletkezett végmag nukleáris adatait). Ha a radio-lantanida döntően alacsony energiás (kevésbé áthatoló) részecskékké kibocsátásával bomlik (β^- , konverziós vagy Auger elektron, α -részecske), akkor hasznos jelöltnek tűnhet terápiás célokra. Ha jellemzően 70 keV alatti gamma-fotonokkal szabadul meg fölös energiájától, akkor a SPECT-diagnosztika számára lehet megfelelő a radioizotóp. Természetesen, a jelölt radioizotóp, valamint a szállító molekula biológiai felezési idejének is összhangban kell lennie egymással. A radioaktív bomlás döntő részének csak azután szabad végbemenni, miután a szállító közeg elérte a célterületet.

2. Legyen(ek) olyan nukleáris magreakció(k), amivel a gyakorlatban előállítható a radioizotóp. A rendelkezésre álló nukleáris technikák segítségével kétféle eljárással is termelhetünk radio-lantanidákat. Atomreaktorokból származó neutronokkal besugározva a megfelelő kémiai elemeket vagy vegyületeiket (célanyagok), viszonylag nagy mennyiséget lehet előállítani a kívánt radioizotópból, de a termék általában kis fajlagos aktivitású lesz, ami hátrányos a terápiás felhasználásoknál. (Nagy fajlagos aktivitású a végtermék, ha csak elenyésző mértékben fordulnak elő benne a termelt radioizotóp egyéb izotópjai.) Töltéssel rendelkező részecskékké (pl.: p, d, ^3He -, alfa-részecske) alkalmazása esetén ugyan elérhető a megfelelő fajlagos aktivitás, de az ilyen, elsősorban ciklotron gyorsítókra alapozott eljárások rendkívül költségesek lehetnek. Vannak olyan esetek is, amikor csak az egyik módszerrel lehet létrehozni az adott radioizotópot.

3. Az előállításra választott nukleáris magreakciónak megfelelő termelési paraméterei legyenek. A magreakció végterméke (a radio-lantanida) kellő hozamú legyen, azaz ésszerű időhatárokon belül (<néhány nap besugárzás) a vizsgálatokhoz szükséges mennyiségű atom termelődjön (radioizotóp-hozam),

továbbá megfelelő specifikus aktivitással és radionuklidos tisztasággal is rendelkezzen.

4. Legyen nagy hatásfokú elválasztási és nyomjelzési módszere a használt termelési módnak. A végterméket nagy hatásfokkal (>98%) kell tudni szeparálni a céltárgy anyagától és egyéb kémiai szennyezésektől. A módszernek lehetőleg automatizálhatónak is kell lennie, a megbízhatóság (reprodukálhatóság) és kezelőszemélyzet sugárterhelésének csökkentése érdekében. A szeparálás végén a végtermék olyan kémiai formában álljon rendelkezésre, mely lehetővé teszi a választott biomolekula gyors és nagy hatásfokú jelzését.

5. A jelzett biomolekula a farmakológiai vizsgálatok során bizonyítsa alkalmazhatóságát mind invitro, mind invivo módon.

A szűrési feltételek jelentősen csökkentik a potenciális jelöltek számát. Terápiás célokra többé-kevésbé csak öt radioizotóp tűnik alkalmasnak. [^{143}Pr ($T_{1/2}=13.6$ d, $E_{\beta^-}=315$ keV), ^{149}Pm ($T_{1/2}=2.2$ d, $E_{\beta^-}=366$ keV), ^{161}Tb ($T_{1/2}=6.9$ d, $E_{\beta^-}=155$ keV), ^{166}Ho ($T_{1/2}=1.1$ d, $E_{\beta^-}=711$ keV) és a ^{177}Lu ($T_{1/2}=6.7$ d, $E_{\beta^-}=133$ keV)].

Érdeemes megjegyezni, hogy néhány – a viszonylag könnyen előállítható – ^{177}Lu -mal nyomjelzett peptidet már sikeresen alkalmaztak szomatosztatin receptor-pozitív tumorok kezelésére.

A későbbi vizsgálatok rávilágítottak arra, hogy a terbium elem radioizotópjai között négy olyan is van, melyek bomlási tulajdonságai alkalmassá tehetik azokat orvos-biológiai célokra is. A már említett ^{161}Tb (lásd fenn) kívül a ^{149}Tb ($T_{1/2}=4.1$ h, $E_{\alpha}=17\%$) is megfelelőnek tűnik terápiás célokra, mivel alacsony energiás α -részecskék kibocsátásával bomlik. A ^{152}Tb ($T_{1/2}=17.5$ h, $E_{\beta^+}=17\%$, $E_{\text{mean}}=1.1$ MeV) jelentős pozitron-bomlása okán ideális PET-radioizotóp lehet, míg a ^{155}Tb ($T_{1/2}=5.32$ d, $E_{\gamma}=87$ és 105 keV) jól használható a hagyományos SPECT-berendezésekkel végzett diagnosztikai vizsgálatok számára.

Találtunk tehát egy olyan kémia elemet, melynek „minden célra” alkalmas radioizotópjai vannak. Egy svájci együttműködő kollégánk találó nevet is adott neki: ez a nukleáris medicina új „svájci biciskája”. Cikkünk címül is ezért választottuk ezt a meglepő mondatot.

A bemutatott kritériumrendszernek azonban csak az első pontja teljesül a

kedvező nukleáris tulajdonságokkal. Az orvosi gyakorlat számára való hasznosításig még sokéves kutatómunka szükséges. A radioizotópok előállításai módjai ábrán a fenti radioizotópok néhány eddig javasolt előállítási útja látható.

A 2. ábrán felsorolt termelési módok közül eddig csak az ún. „spallációs” reakcióval állítottak elő alkalmazási célra ^{149}Tb , ^{152}Tb , és ^{155}Tb radioizotópokat. A svájci CERN-ben található berendezésben 1.4 GeV protonokkal bombáztak tantál céltárgyat, és a tantál „szétesése” során keletkezett fragmentumokat (különböző kémiai elemeket és azok radioizotópjait, köztük a három terbium radioizotópot is) tömegük alapján nagy hatásfokkal különválasztották az ISOLDE on-line szeparátor segítségével. Két másik svájci kutatóintézetben pedig (ILL és PSI intézetek) az ottani neutronforrások segítségével a ^{161}Tb termelése vált lehetővé. A ^{160}Gd céltárgyban neutronok hatására keletkezett ^{161}Tb -t itt kation-cserével nyerték ki a további vizsgálatok számára.

Az előállítási módok kidolgozásával egyidejűleg az orvoskollégák kiválasztottak egy olyan szállító vegyületet, amely a szervezetben található folsav-receptorokhoz

Kislexikon

Malignus: Latin eredetű szó, rosszindulatút jelent. A szervezetre veszélyes, az állapot rosszabbodásához, gyakran halálhoz vezető folyamat jellemzésére használt jelző. Gyakorta használják azon rákféleségek jellemzésére, amelyek behatolnak a környező szövetekbe, és áttétet képeznek más szövetekben.

Monoklonális antitest: Monoklonális antitestnek nevezik azokat az immunfehérjéket (ellenanyagok vagy antitestek), melyek egyazon immunsejt-telepben (klónban) termelődtek. (Az antitestek az immunválasz részei, speciális fehérjék, amelyeket B-limfociták és a belőlük átalakult plazmasejtek termelnek, és a vérrel, nyirokkal keringenek.)

Non-Hodgkin-lymphoma: A limfóma a nyirokrendszerben kialakuló, magukból a nyiroksejtekből kiinduló rosszindulatú daganatos megbetegedés. A limfómák egyik fajtája a Hodgkin-kór, és minden olyan limfómás megbetegedést, amely nem Hodgkin-kór, a Non-Hodgkin-limfómák közé sorolnak. Non-Hodgkin limfómák esetén a nyirokrendszer sejtjei rendellenesen szaporodnak, a rosszindulatú daganatos sejtek pedig más szövetekbe is áttérhetnek.

PET-diagnosztika: A PET a pozitron emissziós tomográfia rövidítése. A funkcionális orvosi képalkotó eljárások körébe tartozik, vagyis nem az anatómiai viszonyokat, hanem a szervek, szövetek különböző funkcionális jellemzőjét (pl. véráramlás) jeleníti meg egy adott időintervallumban. Lényege, hogy bizonyos anyagokat pozitronbomló radioizotóppal jelölnek meg (pl.: fluoro-dezoxi glükóz: ^{18}FDG), majd azokat a betegbe juttatják, és a pozitron megsemmisülését követő (511 keV-es) gamma-fotonpárt detektálják gyűrű alakban elhelyezett detektorokkal. A képek létrehozása számítógép segítségével történik (tomográfias rekonstrukció).

Radionuklidos tisztaság: Adott radionuklid radioaktivitásának százalékban kifejezett aránya a radioaktív (gyógyszer)készítmény összes radioaktivitásához viszonyítva. A radionuklidos tisztaság időben is változhat, ahogy a rövidebb felezési idejű komponensek aránya egyre csökken.

SPECT-diagnosztika: A SPECT vagy SPET (Single Photon Emission Computed Tomography) gamma-sugarakat kibocsátó radioizotópokat használó orvosi

képalkotó eljárás (pl.: $^{99\text{m}}\text{Tc}$). A PET-hez hasonlóan ez is funkcionális képalkotó eljárás. A SPECT gamma-kamerát használ a képalkotáshoz, amely többféle szögből sokrétű kétdimenziós képeket készít majd ezeket a kétdimenziós vetületeket számítógépes eljárással (tomográfias rekonstrukció) alakítja háromdimenziós adathalmazzá.

Szomatosztatin receptor-pozitív tumorok: Olyan daganattípus (elsősorban gyermekkori agydaganatok) amely szomatosztatin-receptorokat expresszál. A szomatosztatin egy gátló neuropeptid, az idegsejtekben és az endokrin sejtekben egyaránt jelen van, nagy sűrűséggel fordul elő az agyban, perifériás neuronokban, a hasnyálmirigy endokrin sejtjeiben és a gyomor-bél traktusban. Általános endokrin és exokrin gátló hatása mellett a szomatosztatin a daganatos sejtosztódást közvetve és közvetlenül is gátolja.

Xenograft: Transzplantációra (átültetésre) használt sejt, szövet vagy szerv, amely más fajtából (pl. sertés) származik.

kötődik. A folsavreceptorok ugyanis nagy mennyiségben találhatóak számos agresz-szív tumorban (petefészek- és egyéb nőgyógyászati rákok, bizonyos fajta mell-, vese-, tüdő- és agytumorok), ugyanakkor csak limitált mértékben fordulnak elő a normál szöveti területeken és szervekben. A folsav viszonylag gyorsan megkötődik az emberi szervezetben, de túl hamar lebomlik ahhoz, hogy minden rákos sejthez eljuthasson. A kutatók ezért egy albumin-kötő ágenszt fejlesztettek ki (DOTA-folate conjugate cm09), amely megnöveli a folsav szervezetben belüli keringési idejét, növelve ezzel az összes rákos terület elérésének esélyét.

Már az első állatkísérletek jelentős eredményeket hoztak. Emberi ráksejtekkel „kezelt” egerekbe juttatták be a fenti hordozóanyagokat, megjelezve azokat mindkét diagnosztikai terbium radioizotóppal. A beadást követő jelentős tumor/háttér aktívás-arányok 24 óra eltelte után lehetővé tették a beültetett xenografrok nyomon követését mind kisállat-SPECT ($^{152}\text{Tb-cm09}$), mind kisállat-PET ($^{155}\text{Tb-cm09}$) segítségével. Az in vivo terápiás kísérletek eredményei $^{149}\text{Tb-cm09}$ (α -terápia) és $^{161}\text{Tb-cm09}$ (β -terápia) pedig markáns tumornövekedésllassulást (vagy megállást) jeleztek. A túlélési adatok is szignifikáns különbséget mutattak a kezelt és kezeletlen egerek között az előbbieik javára (Müller és mtsai, 2012) [1].

A jelentős eredmények ellenére a human alkalmazások széleskörű bevezetése előtt komoly akadályok tornyosulnak. A bemutatott izotópelőállítás módszerek csak olyan országokban lehetségesek, amelyek nagyenergiás gyorsítókkal és izotóp-szeparátorokkal rendelkeznek. (pl. USA, Japán). A kezelési mód világméretű elterjedéshez meg kell oldani tehát az ún. kisenergiás részecskegyorsítókkal történő terbium-előállítás problémáját. Természetesen, a terbium-terápia fontossága miatt számos országban elindultak már az elmúlt években az ilyen jellegű alap kutatások.

Kutatócsoportunk az Atomki hosszú távú külső kapcsolataira építve, nemzetközi együttműködésben (Japán és Dél-Afrika) 2011-óta folytat vizsgálatokat az említett radioizotópok kis energiájú ($E_p < 20$ MeV), többrészecskés ciklotronnal történő előállíthatóságával kapcsolatban. Két éve sikerült felgyorsítani a kutatásokat az OTKA anyagi támogatásának segítségével. (K108669: 2013-2017). Kutatásaink alapján meghatároztuk az alacsony-energiás termelésekhez használható magreakciók körét, és egy részüknek megmértük a termelésekhez szükséges nukleáris adatait is (Vermeulen és mtsai, (2012) [2], Steyn és mtsai (2014) [3], Kovács és

mtsai (2015) [4]) (gerjesztési függvények, várható hozamok, szennyezők hozamai stb.) Az eddigi eredmények alapján megállapítottuk, hogy csak nagy izotópdúsítású ($^{152}\text{Gd} > 98\%$, $^{155}\text{Gd} > 98\%$, $^{160}\text{Tb} > 90\%$) és elemtisztaságú céltárgy-anyagok alkalmazása esetén lehet majd gazdaságos termeléseket folytatni. Az általunk vizsgált magreakciók a következők: $^{152}\text{Gd}(p,n)^{152}\text{Tb}$, $^{155}\text{Tb}(p,n)^{155}\text{Tb}$, $^{160}\text{Gd}(n,\gamma)^{161}\text{Gd} \rightarrow ^{161}\text{Tb}$, valamint a $^{149}\text{Gd}(p,4n)^{149}\text{Tb}$. (A ^{149}Tb esetén a magyarországi előállításához közepes energiájú gyorsítóra lesz szükség.) A magas alapanyagköltségek miatt azonban olyan céltárgy-készítési és terbium-elválasztási eljárásokat is fejlesztenünk kell, melyek lehetővé teszik az alapanyagok termelések utáni visszanyerését, és újra felhasználhatóságát is.

Jelenlegi biztató eredményeink alapján, a bemutatott magreakciókon alapuló termelési eljárások megvalósíthatóak lesznek és a kutatások lezárása után hazánkban is elkezdődhetnek a terbium-jelzett vegyületek orvos-biológiai alkalmazásai. ✕

Irodalom

- [1.] Müller C., Zhernosekov K., Köster U., Johnston K., Dorrer H., Hohn A., van der Walt N. T., Türler A., Schibli R.: A unique matched quadruplet of Terbium radioisotopes for PET and SPECT and for α - and β -radionuclide therapy: An in vivo proof-of-concept study with a new receptor-targeted folate derivative) Journal of Nuclear Medicine 53 (2012) 1951.
- [2.] Vermeulen Ch., Steyn G. F., Szelecsényi F., Kovács Z., Suzuki K., Nagatsu K., Fukumura T., Hohn A., van der Walt T. N.: Cross sections of proton-induced reactions on ^{152}Gd with special emphasis on the production possibilities of ^{152}Tb and ^{155}Tb . Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms 275 (2012) 24.
- [3.] Steyn G. F., Vermeulen Ch., Szelecsényi F., Kovács Z., Hohn A., van der Meulen N. P., Schibli R., van der Walt T. N.: Cross sections of proton-induced reactions on ^{152}Gd , ^{155}Gd and ^{159}Tb with emphasis on the production of selected Tb radionuclides. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms 319 (2014) 128.
- [4.] Kovács Z., Szelecsényi F., Brezovszky K.: Preparation of thin Gadolinium samples via electrodeposition for excitation function studies. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, megjelenés alatt: DOI: 10.1007/s10967-015-4399-4.

AKIK 2014-BEN LEMONDtak A HONORÁRIUMUKRÓL

Ebben az évben is sok kiváló szerző tisztelte meg folyóiratunkat írásával. A lapunk színvonalát adják, ezért hálaadás vagyunk nekik. Külön köszönet illeti azokat, akik szellemi munkájuk ellenértékét 2015-ben felajánlották a Természet Világa megjelenésének segítésére. Nevüket, az elmúlt évekhez hasonlóan, most is közzé tesszük.

Ács Tibor	15 000 Ft
Bacsárdi László	25 000 Ft
Barabási Albert-László	35 000 Ft
Bence Gyula	31 000 Ft
Bélafiné Bakó Katalin	18 000 Ft
Both Előd	80 000 Ft
Csermely Péter	30 000 Ft
Drexler András	10 000 Ft
Gaál Botond	10 000 Ft
Gáborjáni Szabó Botond	9 000 Ft
Gódor Ernő	22 000 Ft
Gömöri András	24 000 Ft
Gulyás László	20 000 Ft
Horváth Gábor	30 000 Ft
Jankó Ferenc	20 000 Ft
Kis Zoltán	10 000 Ft
Lente Gábor	35 000 Ft
Lovas Rezső	9 000 Ft
Major István	26 000 Ft
Módis László	10 000 Ft
Patkós András	24 000 Ft
Pályi Bernadett	10 000 Ft
Radnai Gyula	27 000 Ft
Rosivall László	28 000 Ft
Rybach László	15 000 Ft
Scheuring István	22 000 Ft
Schiller Róbert	27 000 Ft
Simonovits András	12 000 Ft
Solt György	26 000 Ft
Staar Gyula	51 000 Ft
Sümegei Pál	20 000 Ft
Szaller Zsuzsanna	8 000 Ft
Tomasz Jenő	3 000 Ft
Venetianer Pál	16 000 Ft
Vizi E. Szilveszter	20 000 Ft

Kellemes ünnepeket és boldog új évet kíván Olvasóinknak a Természet Világa Szerkesztősége