

Lebenswissenschaften 2007

Zielstellung

Ausgehend von der Tatsache, dass heute bei 55% der Tumorpatienten, vor allem bei solchen mit einer systemischen Erkrankung, eine kurative Behandlung versagt, steht die Erhöhung der Spezifität radioonkologischer Behandlungsmethoden und der Sensitivität diagnostischer Verfahren im Vordergrund. Deshalb wurden als Schwerpunkte die Entwicklung radioaktiver Arzneimittel und die Erhöhung der physikalischen Selektivität der radiogenen Wirkung gewählt. Dies ist eine tragende Komponente der interdisziplinären, auf eine internationale Spitzenstellung gerichteten BMBF-geförderten „OncoRay“-Kooperation verschiedener Dresdener Institutionen (Zentrum für Innovationskompetenz „Medizinische Strahlenforschung in der Onkologie“). Die Arbeiten im Programm Lebenswissenschaften erstrecken sich von der Analyse krankheitsrelevanter biomolekularer Schaltprozesse über *in vitro* Untersuchungen und Kleintierexperimente bis zu Patientenstudien. Dabei leitet der Bericht über die Ergebnisse des Jahres 2007 unmittelbar zu den neuen FE-Vorhaben des FZD im Programm Krebsforschung über. Sie beinhalten weiterhin die Gebiete Radiopharmazie sowie Biostrukturen und Strahlung.

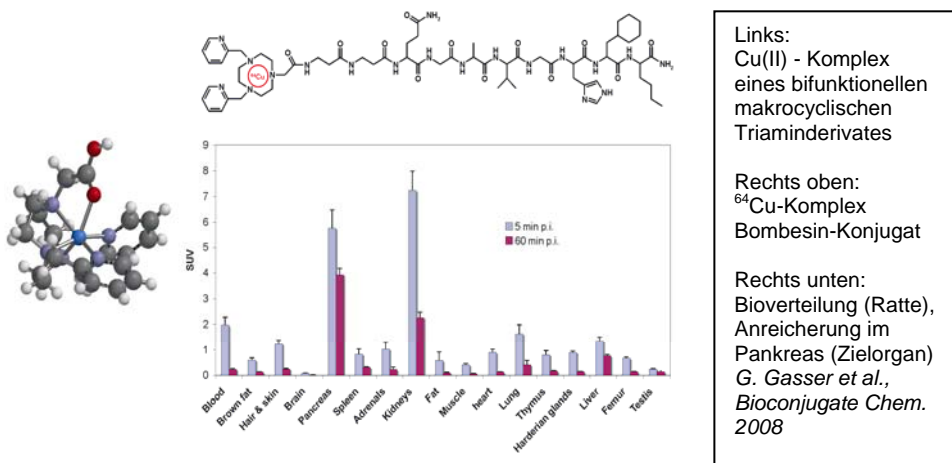
Wichtigste Ergebnisse

Radiopharmazie

Die radiopharmazeutischen Ergebnisse bauen aufeinander auf, so dass die Spanne von biologischen, chemischen und computergestützten Grundlagenarbeiten bis zu anwendungsrelevanten Aspekten überstrichen wird.

Biologisch determinierte Arbeiten erfolgten zu tumorigenen Mechanismen (Hypoxie, Angiogenese, Aminosäuretransport), die mit Hilfe etablierter Radiotracer ($[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$, $[^{18}\text{F}]\text{OMFD}$) an verschiedenen Tumor-Zell- und -Tiermodellen funktionell charakterisiert wurden [1, 2]. Die Untersuchungen werden an 3-dimensionalen Zellkulturen (Sphäroiden) und Entzündungsmodellen fortgesetzt.

Das Radio-Kupferisotopenpaar $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ ist für Diagnostik und Therapie von hohem Interesse. In einer mehrseitigen Kooperation wurden zwei neue, hochstabile Chelatsysteme auf Basis hexadentater Bispidine und makrocyclischer Amine entwickelt, die gleichzeitig die Kupplung an geeignete Biomoleküle gestatten. Auf dieser Basis wurde das Radio-Kupfer-markierte Bombesin-Analogon (Abbildung) gegen Gastrin Releasing Peptide Receptors entwickelt [3].



Grundlagenarbeiten zur Radiomarkierung von L-Oligonukleotiden mit verschiedenen PET-Radionukliden (^{86}Y , ^{18}F) waren die Voraussetzung für die radiopharmakologische Charakterisierung dieser Oligonukleotide. Dabei wurden wichtige Erkenntnisse zu ihrer radiopharmazeutischen Wertigkeit gewonnen. Ein wichtiges Ergebnis ist die hohe *in vivo* Stabilität sowohl einfacher, radiomarkierter Stränge als komplementärer Konjugate. Diese Untersuchungen fließen in die Entwicklung neuer Targeting- und Pretargetingkonzepte für die Diagnostik und Therapie von Tumoren ein [4].

Für die milde und selektive Markierung von Thiolgruppen (z. B. Cystein) enthaltenden Proteinen und Peptiden sowie andere SH-Gruppen enthaltenden Biomolekülen wurde ein neuer ^{18}F -markierter Baustein, N-[6-(4-[^{18}F]Fluorbenzyliden)aminoxyhexyl]maleimid - [^{18}F]FBAM, entwickelt. Entsprechend markierte Verbindungen erwiesen sich auch in vivo als stabil [5].

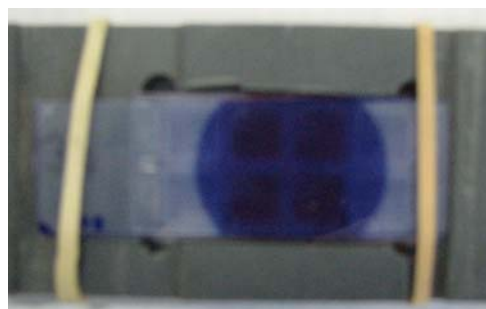
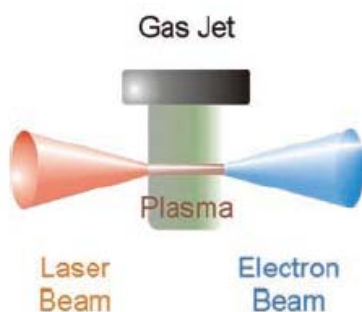
Die Anwendung derartiger Markierungsmethoden erfolgt im Rahmen des DFG-Projekts „Bildgebende in vivo-Charakterisierung von Rezeptoren für Advanced Glycation Endproducts (RAGE) mittels Kleintier-Positronen-Emissions-Tomographie“. Anhand erster Ergebnisse wurde die Eignung des gewählten Radiotracer-Ansatzes für die funktionelle bildgebende Charakterisierung von RAGE im Tiermodell belegt. Im Rahmen einer assoziierten Studie gelang der Nachweis hochatherogener modifizierter Lipoproteine bei Probanden mit Frühformen des Diabetes mellitus Typ 2 [6]. Als wichtige Liganden von RAGE wurden verschiedene S100-Proteine identifiziert. Diese Arbeiten konzentrieren sich nun auf das Tumortargeting und die Differenzierung zwischen Tumor und Entzündung sowie Metastasierung.

Durch computergestützte Verfahren zur Verbesserung der tomographischen Bildgebung ist eine nochmals verbesserte listmodebasierte Bewegungskorrektur bei Human-PET-Untersuchungen möglich. Darüber hinaus wurden die Methoden zur Integration der PET-Information in die Bestrahlungsplanung (u. a. professionelle, den Erfordernissen klinischer Studien genügende DICOM-Unterstützung, Verbesserung der automatisierten Koregistrierung PET vs. CT) weiterentwickelt.

Biostrukturen und Strahlung

Mittels Fluoreszenz- und Infrarotspektroskopie wurde in Kooperation mit der TU Dresden wesentlich zur Klärung des Wirkungsmechanismus von in der Nahrung ubiquitären Flavonoiden auf Zellteilung und Genexpression beigetragen [7]. Die Einbindung dieser Thematik in die Dresdner Forschungslandschaft wurde durch die erfolgreiche Beteiligung an der Dresdner International Graduate School (DIGS) ausgebaut und die regelmäßige Durchführung biophysikalischer Praktika für Studenten der DIGS am FZD begonnen.

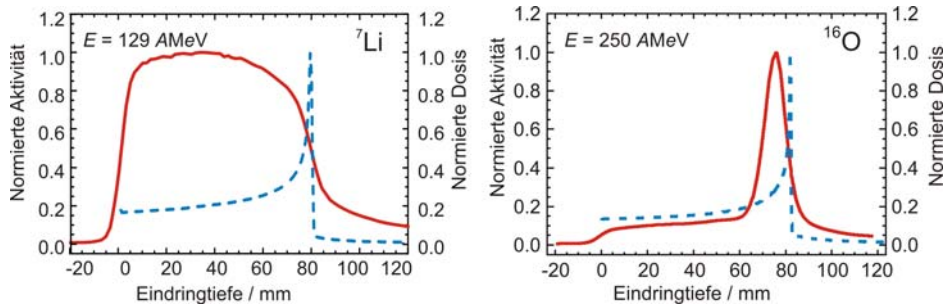
Die Erschließung der auf dem Einsatz von Hochintensitätslasern basierenden Technologie zur Erzeugung von Teilchenstrahlen für die Tumorthherapie ist das Ziel des vom BMBF geförderten Verbundprojekts onCOOPTics. Damit wird mit erheblichen Mitteln in Dresden ein völlig neues Forschungsgebiet, die Laser-Radioonkologie, aufgebaut, welches den bisherigen Forschungsschwerpunkt der medizinischen Strahlenforschung ergänzt. Voraussetzung für einen medizinischen Einsatz ist die physikalische, dosimetrische und strahlenbiologische Charakterisierung laserbeschleunigter und damit ultrakurz gepulster Teilchenstrahlen. Eingebunden in die Forschung von onCOOPTics gelang hierbei in einem Pilotexperiment weltweit erstmalig eine Messung von Dosis-Effekt-Kurven durch in-vitro Zellbestrahlungen mit Laser beschleunigten Elektronen [8].



Prinzip der Elektronenbeschleunigung durch Fokussierung des intensiven Laserstrahls auf einen Gasstrahl (links) und der mit einem Filmdosimeter sichtbar gemachte Elektronenstrahlfleck auf den die Zellen enthaltenden vier Kammern eines Probenträgers (rechts)

Weltweit erstmals wurden in-beam PET Experimente mit ^7Li - und ^{16}O -Strahlen durchgeführt. Diese führen zum Ergebnis einer ähnlichen Korrelation zwischen Dosisverteilung und gemessener

Aktivierung, wie die bereits untersuchten und im klinischen Einsatz befindlichen Protonen- bzw. ^{12}C -Strahlen. Dies legt den Schluss nahe, dass die Erweiterung der zunächst für die Qualitätssicherung der Krebstherapie mit ^{12}C -Ionenstrahlen entwickelten und bereits für Protonenstrahlen erweiterten Methode der in-beam PET auf alle therapeutisch relevanten Ionen möglich ist (Förderung: GSI, Kooperationsvertrag mit der Siemens AG).



Korrelation von Dosis (blau)- und Aktivitäts (rot)-verteilung bei Bestrahlung eines homogenen Phantoms mit ^7Li - (links) und ^{16}O -Strahlen (rechts)

- [1] C. Haase et al., Journal of Nuclear Medicine 48 (2007) 2063
- [2] J. Oswald et al., Cancer Letters 254 (2007) 102
- [3] G. Gasser et al., Bioconjugate Chemistry, 2008; DOI: 10.1021/bc700396e
- [4] J. Schlesinger et al., Bioconjugate Chemistry, 2008, im Druck
- [5] M. Berndt et al. Nuclear Medicine and Biology 34 (2007) 5
- [6] J. Grässler et al., Diabetologia 50 (2007) 1080
- [7] M. Böhl et al., Biophysical Journal 93 (2007) 2765
- [8] E. Beyreuther et al., Experimentelle Strahlentherapie und Klinische Strahlenbiologie 17 (2008) 83

Redaktion: Gudrun Zwicker (Vorstandsreferentin)
g.zwicker@fzd.de