



Organische und anorganische Forschung Hand in Hand: Veronique Gouverneur und Jon Dilworth arbeiten bei der radioaktiven Markierung biologisch wirksamer Moleküle für Anwendungen in Bildgebung und Therapie eng zusammen.

# PET etabliert sich im Vereinigten Königreich

Das neue Labor für molekulare Bildgebung der Universität Oxford ist die erste Stufe eines nationalen PET-Forschungszentrums im Vereinigten Königreich.

Von Linda Brookes

Die Bildgebung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) steht im Vereinigten Königreich vor einem bedeutenden Schritt. Im Oktober 2005 gab die britische Regierung bekannt, dass sie über einen Zeitraum von zwei Jahren etwa 29 Millionen Euro in diesen Bereich investieren will. Damit sollten landesweit PET-Einrichtungen geschaffen werden, um eine weltweit führende Rolle bei der Bereitstellung von PET-Leistungen zu erreichen. Ein entsprechendes Gutachten hatte die Einrichtung von bis zu 16 neuen PET-Zentren empfohlen, darunter sechs Zentren mit PET-Scanner und Zyklotron am selben Standort, die grundlegende, translationale und klinische Forschung zu neuen Anwendungen von Radiopharmaka ermöglichen. Eines dieser Zentren ist Oxford, wo die neuen Einrichtungen derzeit an der Universität und den städtischen Krankenhäusern aufgebaut werden.

Im Rahmen einer Zusammenarbeit von Staat und Industrie zur Forschungsfinanzierung hat die Universität Oxford vom Department of Trade and Industry (DTI; Industrie- und Handelsministerium), vom Engineering and Physical Sciences Research Council (EPSRC) und von Siemens Fördergelder in Höhe von etwa 2,9 Millionen Euro erhalten. Mit diesen Mitteln wird das Projekt ‚Chemie und Bildanalyse für die Beurteilung der Strahlentherapie mittels PET‘ finanziert. Daran beteiligt sind Professor Dr. Dr. Jon Dilworth und Dr. Veronique Gouverneur (Fachbereich Chemie) sowie Sir Michael Brady (Fachbereich Ingenieurwesen). Im Zentrum des Projekts steht ein neues Labor mit modernster Ausstattung für den Umgang mit Positronen-emittierenden Radioisotopen, wie sie in der PET-Bildgebung verwendet werden. „Nachdem wir die Finanzierungszusage der Regierung und die Verbindung zu Siemens hatten, konnten wir die Universität dazu überreden, in die Infrastruktur des Labors zu investieren“, so Dilworth.

Das im Universitätsgebäude für anorganische Chemie untergebrachte Siemens Oxford Molecular Imaging Laboratory (SOMIL) wurde Ende Januar 2007 offiziell von Michael Reitermann, dem Leiter des Geschäftsgebiets Molecular Imaging von Siemens Medical Solutions, eröffnet. In der Einrichtung sollen biologisch aktive Moleküle für bildgebende und therapeutische Anwendungen radioaktiv markiert werden. Außerdem arbeiten Siemens und die Gruppe der Oxford-Universität eng zusammen, um Software für die Bildnach-

bearbeitung am Inveon Research Workplace zu entwickeln. Inveon ist ein Siemens-Scanner für die Präklinik, mit dem Studien in PET, Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) und Computertomographie (CT) durchgeführt werden.

### Hypoxiestudie zur Wissenserweiterung

Ziel des Projekts ist es, neue Wirkstoffe für die bildliche Darstellung von Tumorphypoxie zu finden. Dieser Sauerstoffmangel ist kennzeichnend für solide Tumoren und erhöht einerseits deren Resistenz gegenüber Strahlen- und Chemotherapie und kann andererseits Angiogenese auslösen. Die Prognose für Patienten, deren Tumore eine stärker ausgeprägte Hypoxie aufweisen, ist schlechter. Durch den Nachweis und die Quantifizierung der Tumor-Hypoxie kann die Behandlung gezielter erfolgen und ihre Wirkung überwacht werden. Idealerweise sollte eine Strahlentherapie genau an das Tumorprofil angepasst sein. Man geht davon aus, dass viele Patienten heutzutage unnötigerweise bestrahlt werden, weil der Arzt nicht weiß, dass die Bestrahlung auf hypoxisches Gewebe trifft. Bei diesen Patienten treten die Nebenwirkungen der Behandlung auf, ohne dass therapeutischer Nutzen entsteht. Mit PET kann Tumorphypoxie nichtinvasiv nachgewiesen und quantifiziert werden. Es sind bereits eine Reihe von radioaktiv markierten Hypoxiemarkern für PET entwickelt worden, die zwar alle von hypoxischen Tumorzellen bevorzugt aufgenommen werden, aber nicht ideal sind. Neue Stoffe werden gebraucht, die besser zwischen Hypoxie und Normoxie oder Anoxie unterscheiden können und für unterschiedliche Abstufungen der Hypoxie empfindlicher sind. Professor Dilworth und Dr. Gouverneur versuchen derzeit, solche Stoffe zu synthetisieren. Sie gehen dabei von Substanzen aus, die bekanntermaßen hypoxisch selektiv sind. Sie identifizieren diese Substanzen in der wissenschaftlichen Literatur und manipulieren deren Chemie dann so, dass dieselben Substanzen entweder in einem verbesserten Verfahren hergestellt werden oder dass sich Variationen mit verbesserten Eigenschaften erzeugen lassen. Die Radioisotope werden abhängig von ihrer Halbwertszeit so spät wie möglich in die Substanz eingeführt. „Anschließend wird die Chemie dieser Substanzen so manipuliert, dass sie ein-



Das Siemens Oxford Molecular Imaging Laboratory befindet sich im Universitätsgebäude für anorganische Chemie.

facher hergestellt werden können oder günstigere biologische Eigenschaften haben“, so Dilworth. „Um die Chemie dieser Verbindungen steuern zu können, muss man zuerst die zugrunde liegende Radiochemie verstehen. Das ist einer der Nebeneffekte bei Projekten wie diesem: Während wir uns auf die Hypoxie konzentrieren, erarbeiten wir Methodiken und Wissen, das dann erweiterbar ist.“

Dilworth beschäftigt sich im Rahmen des Projekts hauptsächlich mit Kupfer(II)-Bis(thiosemicarbazonen). Das für die Markierung dieser Verbindungen verwendete Kupfer-Radioisotop ist das im Zyklotron hergestellte  $^{64}\text{Cu}$ , ein relativ langlebiger Positronenemitter. Die so geschaffenen Komplexe sind hochselektiv für hypoxische Zellen. Um die chemischen Ursachen dieses Prozesses besser zu verstehen, untersucht Dilworth die grundlegenden Eigenschaften dieser Komplexe mit elektrochemischen Verfahren und der Dichtefunktionaltheorie (DFT). Aufgrund ihrer chemischen und Redox Eigenschaften sind verschiedene neue Klassen von Kupfer(II)-Komplexen synthetisiert worden, die jetzt auf ihre hypoxische Selektivität untersucht werden.

Gouverneur arbeitet an der Synthese radioaktiv markierter fluorierter Verbindungen, denen das Glukoseanalogon F18-Fluorodesoxyglukose (F18-FDG) zu Grunde liegt. Dabei handelt es sich um den derzeit am besten erforschten und am häufigsten eingesetzten PET-Radiotracer für die bildliche Darstellung der Tumorphypoxie. Die Bildgebung mit FDG basiert auf dem verstärkten Glukosestoffwechsel, der im Tumorgewebe stattfindet. Außerdem forscht Gouverneur an Komplexen auf der Grundlage von F18-Fluoro-

„Erst müssen wir die radiochemischen Grundlagen verstehen. Während wir uns auf die Hypoxie konzentrieren, erarbeiten wir Methodiken und Wissen, das dann erweiterbar ist.“

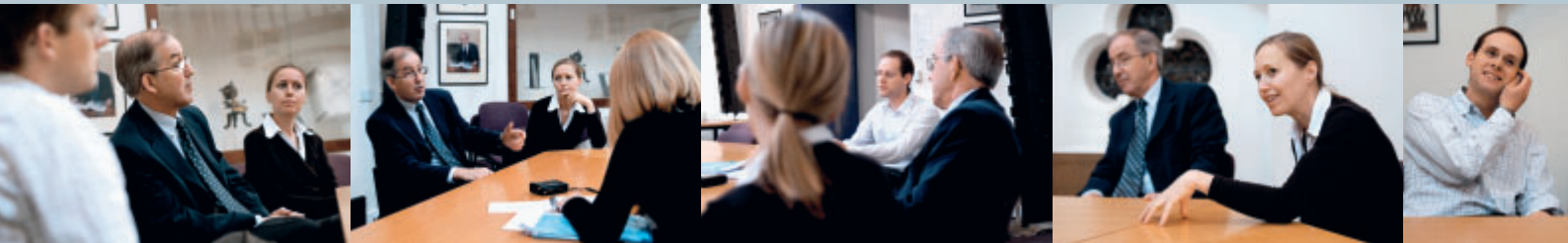
Professor Jon Dilworth, Leiter der Radiochemie, Professor für Anorganische Chemie, St Anne's College, Universität Oxford, Vereinigtes Königreich

misonidazol (F18-FMISO), dem ersten Nitroimidazol, das für den Einsatz in PET-Scans entwickelt wurde.

### Das Potenzial unterschiedlicher Verbindungen

Die Gruppe untersucht auch die Hybridisierung unterschiedlicher Arten von Hypoxiemarkern. Dabei werden Nitroimidazole und Kupfer(II)-Bis(thiosemicarbazone) kombiniert, um zu sehen, ob sich daraus ein zusätzlicher Nutzen ergibt. Dilworth gibt zu, dass sich dies nur schwer vorherzusagen lässt, da die Wirkmechanismen noch nicht vollständig geklärt sind und Unterschiede sehr subtiler Natur sein können. Aus der Kombination der unterschiedlichen Funktionsweisen könnte sich also eine additive Wirkung, eine geringere Wirkung oder sogar eine völlig andere Wir-

## Das Biomarker-Forschungsteam der Universität Oxford



Die interdisziplinäre Gruppe arbeitet an der Identifizierung neuer Wirkstoffe für die Darstellung einer Hypoxie im Tumor. Dieser Sauerstoffmangel ist kennzeichnend für solide Tumoren. Er erhöht einerseits deren Resistenz gegenüber Strahlen- und Chemotherapie und kann andererseits eine Angiogenese auslösen.

**Dr. Dr. Jon Dilworth** ist Professor für Anorganische Chemie und Fellow am St Anne's College der Universität Oxford. Er absolvierte sein Erststudium am Jesus College in Oxford und erwarb seine Dokortitel an der Universität von Sussex in Brighton. 1985 übernahm er den Lehrstuhl für Chemie an der Universität von Essex und wechselte dann 1997 auf seine jetzige Professur in Oxford.

**Dr. Veronique Gouverneur** ist Lektorin für Chemie an der Universität Oxford und Fellow am Merton College. Sie hat an der Université Catholique im belgischen Louvain promoviert und wechselte 1992 an das Scripps Research Institute im kalifornischen La Jolla. Nach einer Zwischen-

station an der Université Louis Pasteur in Straßburg kam sie 1998 nach Oxford.

**Dr. Simon Bayly** ist leitender Postdoktorand im Fachbereich Chemie an der Universität Oxford.

**Sir Michael Brady** (der zum Interview nicht anwesend war) ist BP Professor of Information Engineering im Fachbereich Ingenieurwissenschaften und Fellow am Keble College der Universität Oxford. Er kam 1985 vom Massachusetts Institute of Technology, wo er Leitender Wissenschaftler im Labor für Künstliche Intelligenz war.

In letzter Zeit gilt sein Forschungsinteresse hauptsächlich der medizinischen Bildanalyse und der minimalinvasiven Chirurgie.

Er ist außerdem Mitgründer des Wolfson Medical Vision Laboratory. Brady hat Mirada Solutions Ltd. gegründet, das heute nach verschiedenen Akquisitionen zum Geschäftsgebiet Molecular Imaging von Siemens Medical Solutions gehört. Außerdem arbeitet er noch mit GlaxoSmithKline an onkologischen Bildanalysen.



Sir Michael Brady

kung ergeben. „Wir hoffen, dass wir mit den unterschiedlichen Verbindungen sich gegenseitig ergänzende Informationen gewinnen können“, sagt Dilworth. „Die eine Substanz bildet die Hypoxie vielleicht durch eine direkte Reaktion auf die Sauerstoffkonzentration ab, während eine andere möglicherweise an eine spezifische Stelle innerhalb des Tumors bindet. Beide erzeugen ein Bild, aber durch unterschiedliche Mechanismen. Daher wären die gewonnenen Informationen und der zeitliche Verlauf auch etwas unterschiedlich, und wir hätten komplementäre Ansichten der Hypoxie aus unterschiedlichen Perspektiven.“

Der nächste Projektschritt im Anschluss an Synthese und radioaktive Markierung der Komplexe besteht in der Erzeugung von Bildern, die an die Gruppe von Professor Brady übermittelt werden können.

Diese extrahiert dann mittels einer eigens entwickelten Analysesoftware die Daten aus den Aufnahmen.

### Forschung unter einem gemeinsamen Dach

Üblicherweise wird ein Komplex an das Gray Cancer Institute in London gesandt, wo er im Tierversuch bildlich dargestellt wird. Aus dieser Aufnahme wird die biologische Verteilung der Substanz ermittelt. Dann muss entschieden werden, ob das Molekül einer Modifizierung bedarf. Ist das der Fall, werden Synthese oder Chemie überarbeitet und der Komplex dann erneut zur Bildgebung übersandt. Es handle sich also um ein schrittweises Verfahren, in dem sich nach und nach eine Substanz mit allen optimalen Eigenschaften herauskristallisiert, wie Dilworth erklärt. Außer-

dem werden fluoreszente Analoga der zu erforschenden Substanzen auch an verschiedenen Krebszelllinien in vitro untersucht. An Substanzen, die nicht selbst fluoreszent sind, werden dazu Fluorophore angehängt. Wenn die Zelle dann hypoxisch wird, können Änderungen in der zellulären Verteilung der Substanz mit einem Fluoreszenzmikroskop verfolgt werden. Ab dem kommenden Jahr werden dann sämtliche Einrichtungen, die für die Forschungsarbeiten von Professor Dilworth und seiner Gruppe nötig sind, in Oxford angesiedelt sein. Bisher mussten er und seine Mitarbeiter sich mit Herausforderungen bei Handhabung und Transport der radioaktiv markierten Substanzen auseinandersetzen, weil sich die einzelnen Einrichtungen außerhalb von Oxford befanden. Da es in der Region keinen PET-Scanner gab, musste die Bildgebung der

## Weitere Biomarker-Forschung

Siemens Medical Solutions ist weltweit das erste Unternehmen, das sowohl In-vivo- als auch In-vitro-Bildgebungslösungen für die Diagnostik anbietet.

**Neue Forschungseinrichtung in den USA** Siemens hat auch eine hochmoderne Forschungseinrichtung im kalifornischen Culver City eröffnet. Sie widmet sich ausschließlich der Entwicklung von Biomarkern für die molekulare Bildgebung. Diese sollen als In-vivo-Diagnosewerkzeuge der Erkennung schwerer Krankheiten wie Krebs und neurologischer Erkrankungen im Frühstadium dienen. Wenn diese Bildgebungs-Biomarker an die erkrankten Zellen oder Gewebe binden, lassen sie diese in Aufnahmen mit der PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie) oder SPECT-CT (Single-Photon-Emissions-Computertomographie) aufleuchten. Neben der fortgesetzten Arbeit an einem neuen Forschungswirkstoff für die Bildgebung zum Nachweis von Alzheimer wird sich die Forschung hier künftig auch auf neurologische und Herz-Kreislauf-Erkrankungen erstrecken. Der neue Bildgebungswirkstoff für die Alzheimer-Diagnose wird von Wyeth Pharmaceuticals bereits in klinischen Studien zu in der Entwicklung befindlichen Therapien eingesetzt.

**Neueste Studien** Aktuelle Studien zu Bildgebungs-Biomarkern für bestimmte Krankheiten wie Alzheimer oder Tumoren haben gezeigt, dass diese Biomarker Krankheitsanzeichen sehr genau erkennen können. In einer im Dezember 2006 im *New England Journal of Medicine* veröffentlichten Studie konnten Wissenschaftler der Universität von Kalifornien in Los Angeles (UCLA) mit einem spezifischen Bildgebungs-Biomarker in Kombination mit PET-Aufnahmen mit 98-prozentiger Richtigkeit die Alzheimer-Erkrankung in einer Gruppe von Probanden erkennen, die alle nur unter geringfügigen kognitiven Beeinträchtigungen litten.

In der Studie wurde ein neues, von Forschern der UCLA entwickeltes diagnostisches Verfahren verwendet, das den neuen Bildgebungs-Biomarker zusammen mit PET einsetzt. Über das Verfahren wurde erstmals in der Januar-Ausgabe 2002 des *American Journal of Geriatric Psychiatry* berichtet.

Laut Jorge R. Barrio, Professor für Medizinische und Molekulare Pharmakologie, kann diese Biomarker-Technologie dem Arzt ein Werkzeug für die Früherkennung an die Hand geben und gefährdete Personen erkennen helfen. Damit wird auch eine Behandlung vor dem Auftreten der ersten Symptome möglich. PET wird bereits seit einiger Zeit in Kombination mit dem derzeit zugelassenen Bildgebungswirkstoff F18-Fluorodesoxyglukose (F18-FDG) eingesetzt, um die Stoffwechselfunktion in Zellen zu messen. Bereits seit Jahren wird die FDG-PET als diagnostisches Hilfsmittel eingesetzt, um neurologische Erkrankungen wie zum Beispiel Alzheimer und Parkinson nachzuweisen. Mit FDG lassen sich jedoch nicht die anomalen Proteinablagerungen im Gehirn – die Amyloidplaques und -knäuel – erkennen, die möglicherweise Alzheimer verursachen.

Die Entwicklung von Anti-Demenz-Medikamenten konzentriert sich derzeit auf die Behandlung und Vermeidung einer Anreicherung dieser Ablagerungen. Nach der ersten Phase wird sich das Studienprotokoll auf den Einsatz des Biomarkers in Patientenkollektiven konzentrieren. Dabei soll herausgefunden werden, wie gut der Wirkstoff Knäuel und Plaques im Gehirn von lebenden Alzheimer-Patienten auffinden kann. In der PET-Bildgebung können Biomarker-Moleküle die Regionen des Gehirns, an denen hohe Konzentrationen davon vorliegen, „aufleuchten“ lassen. Durch die Auswertung der PET-Daten können Forscher die Krankheit spezifisch erkennen, und zwar bevor Symptome auftreten.

rz

Radiopharmazeutika der Gruppe im 65 Kilometer entfernten London erfolgen. Die Halbwertszeiten der in der Forschung in Oxford eingesetzten Radioisotope sind jedoch relativ kurz, insbesondere die Halbwertszeit von F18-FDG, die nur knapp zwei Stunden beträgt – also nicht lang genug, um die radioaktive Fluormarkierung in Oxford vorzunehmen und die Substanz dann für die Bildgebung nach London zu bringen. Diese Situation wird sich jedoch bald ändern: Ein neuer PET-Scanner wird am neuen Oxford Cancer Centre im Churchill Hospital installiert. Das Krebszentrum wird auch einen Zyklotron für die Herstellung von Radioisotopen beherbergen. Die biologische Untersuchung der Forschungssubstanzen untersucht dann an der Abteilung für Bestrahlung, Onkologie und Biologie am Churchill Hospital durchgeführt. „Die neuen Bildgebungswirkstoffe werden es hoffentlich bis in klinische Studien und schließlich auch bis in die

Patientenbehandlung hier im Krankenhaus schaffen“, sagt Dilworth. Das Projekt zur Identifizierung neuer hypoxieselektiver Wirkstoffe soll bis zu vier Jahre dauern. Außer Professor Dilworth und Dr. Gouverneur werden daran auch zwei Postdoktoranden, zwei Studenten und ein technischer Mitarbeiter aus dem Fachbereich Chemie beteiligt sein. Das bedeutet, dass nicht nur Forscher aus der organischen und anorganischen Chemie zusammenarbeiten werden, sondern auch Forscher aus dem ingenieurwissenschaftlichen und dem klinischen Bereich. „Damit wir das Projekt durchführen können, muss alles über diese verschiedenen Disziplinen hinweg synchronisiert werden“, betont Dilworth. „Die molekulare Bildgebung ist ein ideales Beispiel für multidisziplinäre Zusammenarbeit. Dadurch ist sie zwar schwer zu organisieren, aber die Mitarbeit daran wird eben auch sehr interessant“, sagt er. „Die Universität Oxford

erkennt, dass sie die medizinischen und physikalischen Wissenschaften enger zusammenbringen muss, um langfristig deren Zukunft zu sichern. Sie sieht die molekulare Bildgebung als eine der besten Brücken zwischen den beiden Disziplinen an. Und das zu einem Zeitpunkt, der für den Ausbau der PET-Bildgebung im Vereinigten Königreich bedeutend ist.“ Das erklärte Ziel von Professor Dilworth und seinen Kollegen ist es, Oxford zu einem internationalen Zentrum für die molekulare Bildgebung sowohl für die klinische als auch für die Grundlagenforschung zu machen. Sie glauben, dass hier eines der führenden Zentren weltweit für die Erforschung der molekularen Bildgebung entstehen kann.

*Linda Brookes ist freiberufliche Medizinjournalistin und -redakteurin. Sie schreibt für eine Vielzahl von Kunden im Gesundheitswesen und in der Pharmabranche zwischen London und New York.*



Das Labor wurde Ende Januar 2007 offiziell eröffnet. Das Biomarker-Forschungsteam der Universität Oxford stellt spezielle Einrichtungen und Systeme für die Radiochemie auf, die unter streng regulierten Bedingungen betrieben werden müssen.