

Kombinált molekuláris képalkotó módszerek és a személyre szabott orvoslás

Dr. Szigeti Krisztián

Semmelweis Egyetem, Nanobiotechnológiai és In vivo Képalkotó Központ

A multimodális képalkotás, a nanotechnológia eszköztára és az egyénre szabott orvoslás szemléletmódja megváltoztatja a jövő orvostudományát. A molekuláris képalkotás, a biológiai folyamatok molekuláris és sejtszintű láthatóvá tétele, és mérése az élő rendszerekben nagymértékű információs áradatot zúdít a jövő orvosaira. Számos olyan területe létezik a klinikai gyakorlatnak – főleg az onkológia, a kardiológia és a neurológia –, ahol a multimodális képalkotás jelentősen támogatja az eredményességet, mind a diagnosztika, mind a terápia területén. A preklinikai kutatások ezen innovációk hatására még jobban felgyorsulnak, átvitelük és alkalmazásuk a klinikumban nagyobb léptékben halad előre. A cikk ennek jelentőségét és módját mutatja be vázlatosan, egy magyar, világszínvonalú in vivo képalkotó laboratóriumban, ahol is egyedülálló módon, egy NanoSPECT/CT+ és egy nanoScan PET/MRI készülék is rendelkezésünkre áll.

Multimodal imaging, nanotechnology and personalized medicine certainly will change the future of medicine. Molecular imaging, the visualisation and quantification of molecular process – applied in vivo on cellular level – presents huge amounts of data. In some medical specialities – predominantly in oncology, cardiology and in neurology – multimodal imaging can support diagnosis and therapy as well. These innovative technologies also accelerate preclinical research and enhance their translation and application in the clinical practice. This article presents the importance, and briefly the practical aspects too of the mentioned in vivo imaging techniques. Practically these examinations are carried out in a Hungarian research center, where both of NanoSPECT/CT and nanoScan PET/MRI are available.

A MULTIMODÁLIS KÉPALKOTÁS ÉS A SZEMÉLYRE SZABOTT ORVOSLÁS

Az elmúlt évszázadban az orvostudomány és technológia gyors fejlődése jelentősen átalakította mindennapjainkat. A csecsemőhalandóság, és a korábban nagy járványokat okozó fertőző betegségek elleni harcot az emberiség megnyerte. Ennek köszönhetően a várható élettartam is jelentősen megnőtt a fejlett országokban. A technológiai forradalom a mindennapjainkat és az ember környezetét is megváltoztatta. Így olyan betegségek kerültek a figyelem közép-

pontjába, amelyről egy évszázada még keveset tudunk, és amelyek gyógyítására még nem vagyunk ma sem teljesen felkészülve. Ezen komplex orvosi problémákra komplex megoldások szükségesek, amelyek egyesítik az informatika, fizika, kémia, biológia és az orvostudomány jelenlegi eredményeit is. Főleg a krónikus degeneratív idegrendszeri betegségek és a daganatok gyógyításában az orvosi képalkotás, nanotechnológia eredményei, valamint a személyre szabott orvoslás szemlélete egységesen hozhat áttörést.

Az orvosi diagnosztikai eszközök fejlődése, valamint az elmúlt évtizedben a multimodális-hibrid képalkotó módszerek megjelenése a nukleáris medicina, a radiológia szemléletmódját, valamint a klinikai gyakorlatát is jelentősen megváltoztatták. Ezen felül a preklinikai képalkotás gyorsabb fejlődését is inspirálja, hogy a szubmilliméteres felbontású, nagy érzékenységgű in vivo képalkotás állatmodelleken is lehetővé vált, így segítve és gyorsítva az élettani és gyógyszerkutatások hatékonyságát és időbeli lefutását. A fenti technológiák segítségével megnyílt a lehetőség, hogy olyan hatékony eljárásokat dolgozzunk ki, amelyek forradalmasítják az in vivo képalkotó diagnosztikát és ennek következtében a terápiás hatékonyságot is. Korábban egy új gyógyszerhatóanyag kifejlesztése az ötlettől a forgalomba hozatalig 15 évig tartott és egy milliárd dollárt is felemésztethetett, ezt azonban a fenti technológia mind pénzben, mind időben legalább 30%-kal, a kutatásokban történő szemléletváltás pedig még tovább csökkentheti.

Az elmúlt évtizedben megjelent kutatási célú kisállat – úgynevezett preklinikai – PET/CT és PET/MRI multimodális-hibrid képalkotó eszközök fejlesztésével a magyar kutatási célú nanoScan PET/MRI, PET/CT, SPECT/MRI és SPECT/CT termékcsaláddal a világ legmodernebb állatkísérletes in vivo képalkotó rendszerét alkották meg [1]. A fejlesztések azonban nem álltak itt meg, hiszen a jelenleg létező szekvenciális rendszereket követően – ahol a két modalitás képalkotása egymás után történik – a jövőben a jóval több információt szolgáltatató, és gyorsabb protokollokat elősegítő szinkron SPECT/MRI és PET/MRI rendszerek válthatják majd fel. Fontos kiemelni, hogy a preklinikai eszközök térbeli felbontása nagyjából a klinikai eszközöknél tízszer jobb, erre a kísérleti állatok mérete miatt szükség is van. A funkcionális képalkotás (PET, SPECT) segítségével nagyon kis mennyiségű molekula – akár 10 fmo – térbeli (<0,25mm) és időbeli eloszlása is nyomon követhető, amelyhez a morfológiai képalkotó modalitások (MRI, CT) nagyon jelentős anatómiai háttérrel illetve pontosabb lokalizációs információt szolgáltatnak. A továbbiakban néhány konkrét példát szeretnék bemutatni.

DAGANAT-TERÁPIA ÉS TUMOR-HETEROGENITÁS

A klinikai onkológia mindig is a hatékony terápia megtalálására fókuszált, amely lehetőleg nem rontja a beteg életminőségét, de a klinikai tüneteket jelentősen csökkenti. A képalkotás több irányból is támogatja ezt a törekvést. A tumordiagnosztika problémája, hogy bizonyos esetekben – melyek sajnos relevánsak is, pl. rosszindulatú tüdő daganat esetében – viszonylag későn, már csak jó néhány milliméteres méretben válnak láthatóvá az elváltozások. Ez azt eredményezi, hogy a detekciós határ és a beteg halálát okozó daganatméret közel kerülhet egymáshoz. Továbbá ismert, hogy a daganat sejtek transzport- és receptorfehérje kifejezése személyenként és daganattípustól függően nagyon eltérő lehet. Ez a heterogenitás erősen rontja egyes kemo- és célzott radionuklid terápiák hatékonyságát. A multimodális eszközök azonban mindkét nehézségen tudnak segíteni.

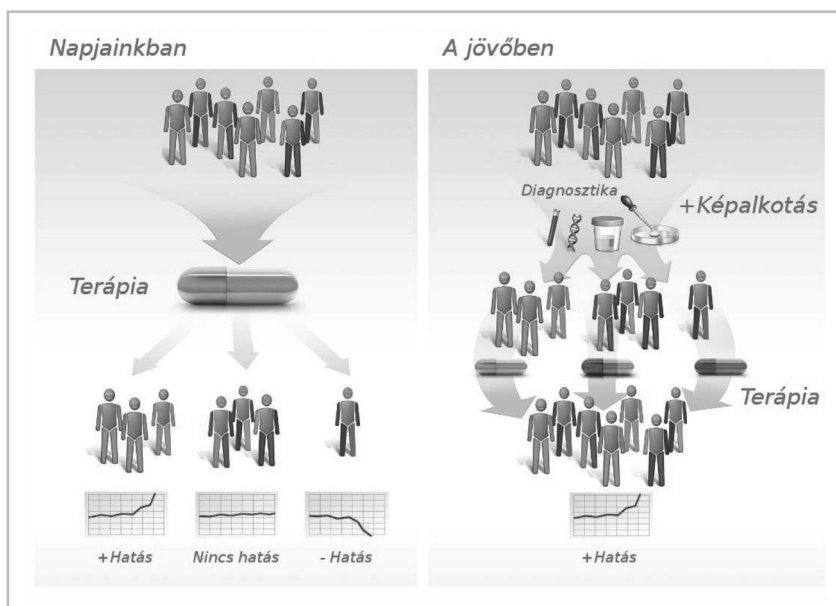
A klinikumban gyakran használt kiváló módszer egyes terápiás farmakonok (pl.: docetaxel) hatásainak és mellékhatásainak a tesztelésére, hogy az adott anyagot radionukliddal megjelölik. ^{11}C izotópos jelöléssel a kémiai szerkezet megváltoztatása nélkül (^{11}C -docetaxel) megoldható, hogy a hatóanyag kinetikája ne változzon meg, a jelöletlen anyaghoz képest. A módszer alkalmas az adott anyag terápiás hatásának becslésére is, és arra hogy információt nyerjünk, hogy a tumor genetikai heterogenitása milyen hatással van a hatóanyag felvételre [2].

Egy daganatterápia hatékonyságát a klinikumban klaszrikusan a CT és az MRI segítségével teszteljük. Az MRI-nek ebben kulcsszerepe van, hiszen különböző szekvenciák alkalmazásával mind a daganatméret, vaszkularizáció, áramlási viszonyok vagy ödéma, és a nekrozis jelenléte is

megjeleníthető. A spektroszkópiai MRI segítségével néhány tumordiagnosztikában fontosabb molekula – kolin, kreatin, citrát és N-acetilaszpartát – eloszlása is kimutatható. A gyakorlatban azonban a PET és SPECT ezt jóval hatékonyabban teszi, e módszerek segítségével jóval (hat nagyságrenddel) kisebb koncentrációban is tudunk mennyiségi változást kimutatni a szövetek metabolizmusában, egyes anyagok szelektív felvételében.

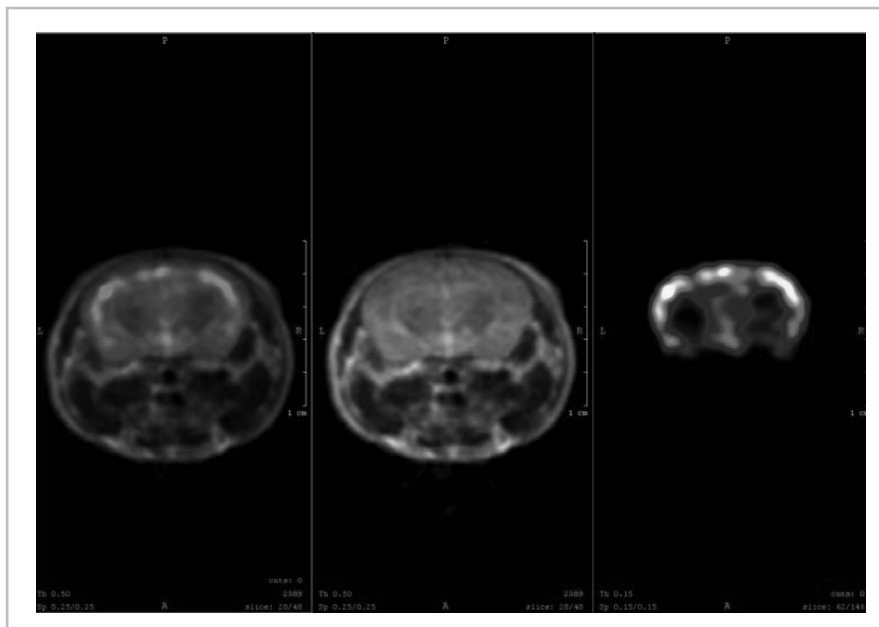
A tumorelles kezelések egy bevált módszere Európában a radionuklidterápia. Ehhez a szelektíven és a tumoros sejtek által jelentős mennyiségben expresszált felszíni receptort kell megtalálni. Ilyen receptor a szomatosztatin 2a (SSR2a). A PET/MRI és SPECT/MRI segítségével gamma vagy pozitron sugárzó izotópokkal jelölt SSR2a receptor ligand analógok alkalmazásával a receptor megjelenése tesztelhető a daganatban. Ha ezen eloszlás jól fókuszálódik a daganatra, a terápiás alfa vagy béta sugárzó izotópokkal jelölt ligand analóg segítségével célzott terápiát tudunk megvalósítani. Nagyon nagy előnye a módszernek, hogy a receptor ligand analóg és a hozzá kötött kelátor kémiai szerkezete azonos. Az izotóp megváltoztatása elegendő a diagnosztikai és terápiás alkalmazás cseréjéhez. Számos hasonló eljárás működik a klinikai nuklidterápiában, azonban egyes protokollok jelenleg nem teljesen kidolgozottak. A preklinikai-klinikai átvitelt megelőzően a kísérleti állatos rendszerekkel számos protokoll kipróbálása és tesztelése megtörténhet.

Az elmúlt évtizedben számos nanorészecskébe csomagolt (pl: Doxil(r)- doxorubicin) tumorelles hatóanyag jelent meg a klinikai gyakorlatban, illetve került a fázis II-IV. vizsgálatokba. Ezen anyagok tesztelésében és újak kifejlesztésében is jelentős előrelépést hozhat a multimodális képalkotás. Az előbbieken leírt módon mind a bevonat felszínét,



1. ábra

A személyreszabott orvoslás menete és haszna a terápiában: A jövőben a jól kiválasztott diagnosztikai módszer segítségével megbecsülhetjük több terápia hatékonyságát és így kiválaszthatjuk a leghatékonyabbat [3]



2. ábra

A krónikus neurológiai gyulladás diagnosztikában a benzodiazepin receptor mennyiség eloszlásának megváltozása fontos paraméter. A képen egy egéragy SPECT/MRI, MRI és SPECT multimodális in vivo képe látható.

mind magát a hatóanyagot eltérő izotóppal jelölhetjük meg, és így tesztelhetjük a komponensek eloszlását, akár külön-külön is, megfelelő állatmodellekben. A nanorészecskék egy nagyon flexibilis és egyénre szabható szállítórendszer definiálnak, amelyek a jövőben széles körben el fognak terjedni.

A fenti módszereket összefoglalóan az 1. ábrán mutatjuk be [3]. A jövőben specifikus és széleskörű orvosi módszereken nyugvó diagnosztika alapján olyan személyre szabott terápiát leszünk képesek nyújtani, amely a páciensek jelentős részénél a terápiás hatást lényegesen megnöveli.

KRÓNIKUS NEUROLÓGIAI GYULLADÁSOS BETEGSÉGEK, MINT ÚJ NÉPBETEGSÉGEK

A multimodális képalkotás – SPECT/MRI és PET/MRI – szerepe a jövőben nagyon jelentős lehet a neurológiai krónikus gyulladások (pl: Alzheimer kór, Huntington kór, vaszkuláris demencia) differenciál diagnosztikájában is. Az agyban található sejtek – mikroglia, glia, neuron – receptorainak eloszlása nagyban függ azok lokalizációjától, egyes kórképektől, és azok státuszától. A receptorok sokaságához kötődni képes ligandokból nagy számú és sokféle szintetikus fejlesztés jelent már meg. Ezen ligandok térbeli és időbeli eloszlásának megváltozása dinamikus PET és SPECT vizsgálatokkal megfigyelhető. Az adatokat kiértékelve olyan kvantitatív paraméterek származtathatóak, amelyek sokféleképpen segíthetik a korai diagnosztikát (2. ábra). A vizsgálatok pontosságának növeléséhez azonban az agyterületek lokalizációja szükséges, amelyhez az MRI elengedhetetlen.

EGY VILÁGSZÍNVONALÚ KÉPALKOTÓ KÖZPONT

A Semmelweis Egyetem területén található a világon is egyedülálló felszereltségű Nanobiotechnológiai és In vivo Képalkotó Központ (NIVIC). A központ alapítása – ami, mint Core Facility üzemel – az egyetem és a CROmed Kft. együttműködésének keretében még 2009-ben valósult meg [4]. A központ célja „molekulától az emberig” koncepció keretében, hogy olyan képalkotó algoritmusokat, diagnosztikai, terápiás képalkotó protokollokat, statisztikai eljárásokat, továbbá nanorészecske alapú multimodális teranosztikumokat fejlesszen, amelyek a preklinikai környezetből egyszerűen és gyorsan átvihetők a klinikai gyakorlatba. A központban a világszínvonalú kutatómunkát és fejlesztést a legmodernebb multimodális eszközök – nanoScan(r) PET/MRI és NanoSPECT/CT+ biztosítják. A labor – alapítása óta – számos projektben vett részt mind alapkutatással foglalkozó kutatócsoportokat, mind piaci szereplőket kiszolgálva a multimodális mérési lehetőséggel. A legfontosabb kooperáció gyulladásoos neurológiai betegségekhez kapcsolódik, amelyet az INMIND FP7 Európai Uniósi pályázat finanszíroz (FP7/2007-2013, HEALTH-F2-2011-278850) [5].

ÖSSZEFOGLALÁS

A nanoméretű multimodális teranosztikumok néhány évtizede még a távoli jövőt jelentették. Ma már mind a klinikai multimodális képalkotás eszköztára, mind a molekuláris képalkotás nanotechnológiai fejlesztései révén ezen módszerek a klinikum kapujában toporognak. Rajtunk múlik, be lépnek-e az átlagember gyógyításának eszköztárába.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Müller I.: Szubmilliméteres felbontású molekuláris képalkotás, IME VI. évfolyam Képpalkotó Diagnosztikai Különszám 2007. november, Képpalkotó különszám 51. oldal
- [2] van der Veldt AA, Lubberink M, Greuter HN, Comans EF, Herder GJ, Yaqub M, Schuit RC, van Lingén A, Rizvi SN, Mooijer MP, Rijnders AY, Windhorst AD, Smit EF, Hendrikse NH, Lammertsma AA.: Absolute quantification of [(11)C]docetaxel kinetics in lung cancer patients using positron emission tomography, *Clin Cancer Res*, 2011 Jul 15, 17:4814-24.
- [3] Bayer HealthCare – Personalized medicine (<http://www.bayerpharma.com>)
- [4] Sites, Translational Research Centers – CROmed Kft, (www.cromedresearch.com)
- [5] Imaging of Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases (FP7/2007-2013, HEALTH-F2-2011-278850, www.uni-muenster.de/InMind).

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Dr. Szigeti Krisztián a szerző biofizikus szakirányon végzett az Eötvös Loránd Tudomány Egyetem Természet-tudományi Karán. Gyógyszerészeti tudományok PhD fokozatát fehérjeszerkezet kutatás és molekuláris spektrosz-

kópai témakörben szerezte a Semmelweis Egyetemen. A 2009-ben alakult Nanobiotechnológiai és In vivo Képpalkotó Központ laborvezetője. A Magyar Biofizikai Társaság, Magyar Biológiai Társaság és az Európai Molekuláris Képpalkotó Társaság tagja. Számos nemzetközi tudományos cikk szerzője és szabadalom feltalálója.

Oxigénnel a szívinfarktus ellen

Kutatások szerint a hiperbár oxigénterápia hatékonyan segíthet a legtöbb szívbetegség – így például a szívinfarktus – megelőzésében és leküzdésében. A szív és érrendszeri betegségek nagy részénél ugyanis nagyon fontos tényező a nem megfelelő vérellátás által okozott oxigénhiány megszüntetése.

A hiperbár oxigénterápia a szívroham előfutáraként fémjelzett úgynevezett angina pectorisz, illetve a szívinfarktus esetén jelentős javulást okozhat a betegeknek. Kutatások szerint a nagynyomású oxigénterápia az oxigénszint megemelésével megelőzi, hogy a nem megfelelő oxigénellátás miatt elhaljanak a sejtek, illetve – az ödéma csökkentése révén – minimalizálja a károsodást a sérült sejtekben. Szívinfarktus esetén ugyanis az oxigénhiány mellett jelentős károkat okoz az is, hogy a felgyülemlett folyadék átszakítja a sejtfaalat, ezzel is roncsolva a szívet.

Egy amerikai kutatás 46 szívinfarktuson átesett beteget vizsgált, akik közül 24 a szívroham tüneteit észlelve azonnal hiperbár oxigénkamrába került, és átlagosan 271 perc múlva megszűntek a mellkasi fájdalmaik. Az oxigénterápiát nem kapó páciensek ezzel szemben átlagosan 671 perc múlva számoltak be ugyanerről. E mellett hiperbár oxigénterápiában részesülő páciensek EKG-ja hamarabb elmozdult a normális állapot felé, valamint szívük vérpumpáló kapacitása is kevésbé csökkent. A szívizomzat oxigén és tápanyagellátása életbevágóan fontos, mivel a szív az élet során folyamatosan működik, és energiaigényét csak oxigén jelenlétében képes megfelelően kielégíteni. A probléma akkor kezdődik, amikor az erek elkezdnek beszűkülni, így a szív csökkentett mennyiségű vért, és ezáltal oxigént kap. Itt pedig egy ördögi kör veszi kezdetét: az oxigénhiány következtében ugyanis a hajszálerek átmérője még kisebb lesz, és így egyre kevesebb jut el a szívhez az éltető gázból. Ezáltal pedig csökken a szívbe érkező oxigénmennyiség, és az egész testben kevesebb tápanyaghoz jutnak a sejtek. Fontos még tudni azt is, hogy az oxigénhiányos vér sűrű, ezért a szív hajszálereit nem képes megfelelően ellátni.

A szív nem megfelelő oxigénellátottságát mellkasi fájdalom jelzi. Enyhébb esetben úgynevezett angina pectoriszról beszélünk, amelyet a beszűkült szív erek okoznak. Ezt a néhány perccig tartó, elmúló, de akár ismétlődő fájdalmat komolyan kell venni, hiszen sokszor a szívinfarktus megelőző jele. A szívinfarktus sokkal súlyosabb jelenség. Esetében a szív egy része hosszabb időn keresztül nem, vagy csak minimális mértékben jut oxigénhez, amelynek hiányában az érintett szívizom elhal. A fentiekből jól kitűnik, hogy az első számú probléma az elégtelen oxigénellátás. Ezen segíthet a hiperbár oxigénterápia, amelynek alkalmazásával megelőzhetjük az oxigénhiány miatt fellépő szívbetegségek kialakulását, illetve a már kialakult betegségnél, esetleg szívroham után hatékonyan kezeli a betegséget kiváltó okot. A magas nyomáson belélegzett 100%-os oxigén hatására az átlagos oxigénmennyiség akár 15-20-szorosa is beoldódhat a vérbe, megfelelő tápanyaggal ellátva a szívet és a sejteket. A vérkeringési zavarok így csillapodnak, az angina pectorisz rohamok pedig enyhíthetők. Ezen felül érdemes megemlíteni azt is, hogy a terápia felerősíti a gyógyszerek hatását is.

Forrás: Medical Journalist Morton Walker, D.P.M., USA Copyright 1998 by Dr. Morton Walker