

Molekulare in vivo Bildgebung in der translationalen Forschung.

Bernd Pichler

Wissenschaftliche Grundlagen

Die molekulare Kleintierbildgebung wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. optische Bildgebung (OI) erlauben den Nachweis von kleinsten Mengen an Biomarkern bzw. Metaboliten zusammen mit hochauflösenden morphologischen Strukturen in vivo. Gerade in Forschungsgebieten wie der Onkologie, Immunologie oder Neurologie stehen Verfahren und Biomarker zur Verfügung, um metabolische Vorgänge, Rezeptor-Expressionen oder Zellwanderungen sichtbar zu machen. So können in der onkologischen Forschung mithilfe der PET Aussagen über den Glukose- bzw. Aminosäurestoffwechsel, Angiogenese oder Hypoxie im Tumor gemacht werden. Mittels MRT hingegen können kleinste morphologische Veränderungen wie Nekrose oder die Permeabilität der Blutgefäße nicht-invasiv dargestellt werden. Neben etablierten Biomarkern werden häufig krankheits-spezifische Medikamente oder Antikörper radioaktiv oder mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert, um diese für die Bildgebungsmarker einzusetzen. Ebenso ist es möglich, einzelne Zellpopulationen wie T-Zellen oder Tumorzellen in vitro zu markieren, um in vivo deren Migration und Homing über mehrere Tage zu verfolgen. Neben den unterschiedlichen Bildgebungsverfahren mit ihren jeweiligen Stärken wurden große Fortschritte in der Entwicklung von Biomarkern erzielt, um spezifisch, mit hoher Auflösung und einer Sensi-

tivität im pikomolaren Bereich physiologische bzw. pathologische Vorgänge in vivo darzustellen.

Ziele

Das Ziel unserer Arbeitsgruppe ist es, die Möglichkeiten der molekularen, funktionellen und morphologischen PET- und MRT-Bildgebung innerhalb von TransLimm zur Verfügung zu stellen. Des Weiteren hat unser Labor in den letzten Jahren verschiedene Methoden zur T-Zell-Markierung etabliert, um das Migrationsverhalten in Tumor- und Entzündungsmodellen quantitativ über die Zeit zu erfassen. Diese Bereiche werden wir weiter ausbauen und spezifisch an die jeweilige Zellpopulation und Tiermodelle anpassen. Ein weiterer Fokus wird auf die Radiomarkierung von Antikörpern innerhalb der TransLimm-Kooperation liegen, um anschließend deren zeitliche Kinetik und Bindungsverhalten in vivo mithilfe der hochauflösenden PET zu untersuchen.

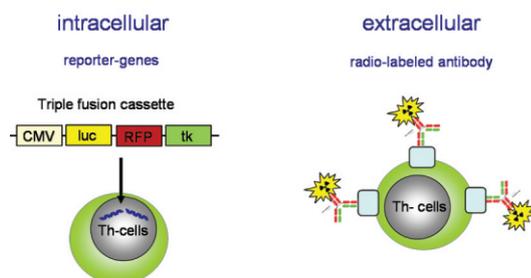


Fig. 1: Development of new cell labelling strategies for PET, enabling in vivo tracking periods over several days. Reporter gene transduced cells enables their detection by optical imaging or PET using the reporter probe [¹⁸F]FHBG. Alternatively, radiolabeled specific antibodies do not require the genetic manipulation of the cells.

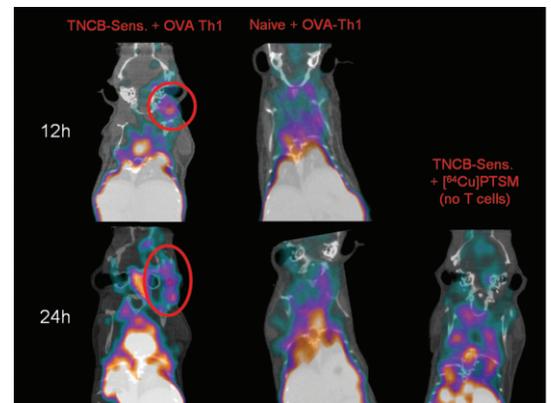


Fig. 2: Imaging of OVA-specific Th1 cell trafficking in a mouse model of chronic inflammation over 24 hours. An increased uptake of OVA-Th1 cells in the draining lymph node of the sensitized mouse is clearly detectable 12 and 24 hours after T cell transfer.

Strategie

Zur Markierung von T-Zell-Subpopulationen werden drei verschiedene Markierungsmethoden, je nach Zielsetzung des jeweiligen Experiments, durchgeführt. Einerseits kann eine in vitro Markierung mit dem lipophilen Tracer Cu-64-PTSM erfol-

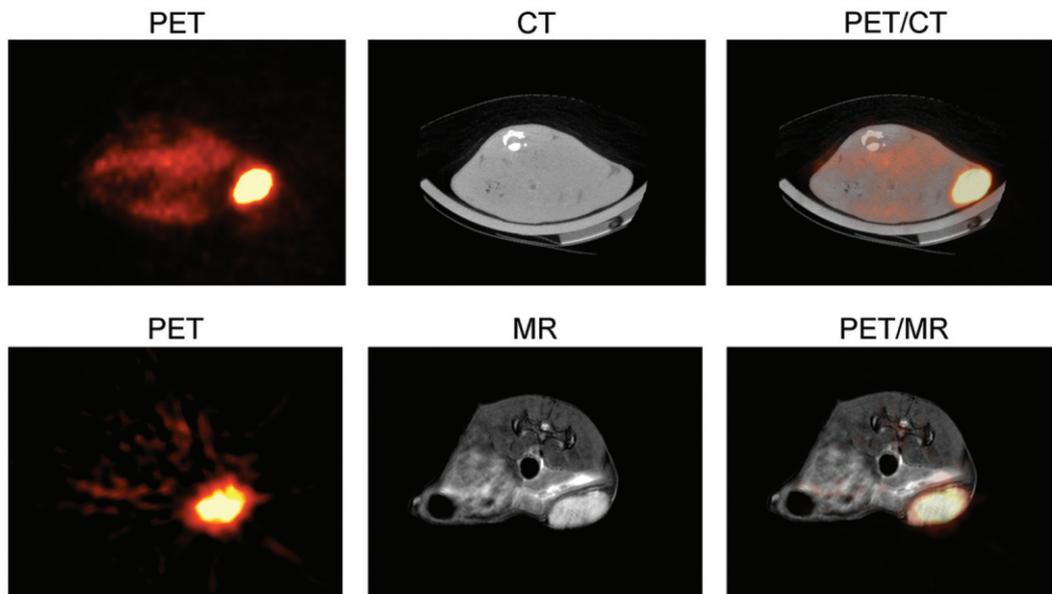


Fig. 3: Imaging of Cu-64 labeled PSMA-specific monoclonal antibody in a mouse model of human prostate cancer. Significant tracer uptake in the tumor was found already 3 hours after injection. Multimodality imaging using CT or MRT along with PET allows accurate spatial co-registration of the PET signal with the mouse anatomy and provides further information of tumor morphology (necrosis, viable tumor tissue) by MRT.

gen. Alternativ steht die Möglichkeit der Radio- bzw. Fluoreszenz-Markierung von spezifischen T-Zellen über Antikörper zur Verfügung. Als dritte Möglichkeit wird die Transduktion von spezifischen T-Zellen mit einem Reportergen, welches ein rotfluoreszierendes Protein, Luziferase und die Thymidinkinase exprimiert, verfolgt. Die Radiomarkierung von Antikörpern erfolgt mit langlebigen Isotopen wie Cu-64. Die innerhalb von TransLimm zur Verfügung stehenden Antikörper bilden dabei eine Basis für innovative Experimente im Bereich der Immunologie und Onkologie.

Molecular in vivo imaging in translational biomedical research.

Molecular imaging and in specific dedicated small animal Positron Emission Tomography (PET), high-field Magnetic Resonance Tomography (MRT) and Optical Imaging (OI), is an emerging field in biomedical research. The ability to detect small amounts of substrates or metabolites in vivo and to visualize and quantify a metabolic rate, receptor expression or functional processes like perfusion, provides a powerful tool, especially in the fields of immunology, oncology and neurology. The development of new, specific biomarkers opens an enormous potential in the field of non-invasive imaging of diseases. The aim within this TransLimm project is to label specific T-cell sub-populations by a radioactive isotope or a fluorescent dye for subsequent imaging of the T-cell trafficking and homing as well as proliferation over several days.

Furthermore, the specific antibodies available within the TransLimm consortium will be radiolabelled for further in vivo evaluation of their binding kinetics in different mouse models of diseases. Most important, the established methods can be easily translated into clinical applications as the imaging methodologies and biomarkers are available for studies in patients.

Projektleitung

Prof. Dr. Bernd Pichler
Eberhard Karls Universität Tübingen
Labor für Präklinische Bildgebung und
Bildgebungstechnologie der Werner
Siemens-Stiftung
Röntgenweg 13
72076 Tübingen

Tel.: 0049/(0)7071/29 83427
Fax: 0049/(0)7071/29 4451

Bernd.Pichler@med.uni-tuebingen.de
www.preclinicalimaging.org

Dr. Manfred Kneilling
Eberhard Karls Universität Tübingen
Universitäts-Hautklinik
Liebermeisterstrasse 25
72076 Tübingen

Manfred.Kneilling@med.uni-tuebingen.de

