

Molekuláris Képalkotás

Funkcionális képalkotó eljárások,
multimodális módszerek



Máthé Domokos PhD

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Szerkezet

- Molekuláris képalkotás-miért ez a neve?
- Mi mindent alkalmazhatunk molekuláris képalkotásra (jelentősebb módszerek példákkal)?
- Áttekintés a kutatási/tudományos célú molekuláris képalkotó módszerekről
- A molekuláris képalkotás klinikai alkalmazásának jelene és jövője (szűrés, diagnosztika, személyre szabott terápia, monitoring/követés)
- A klinikailag legfontosabb molekuláris képalkotó módszerek jelenleg
PET, SPECT, MRI, Fluoreszcencia, Optikai Tomográfias eljárások
Onkológia, idegtudomány, kardiovaszkuláris medicina, reumatológia, endokrinológia, sebészet
- A funkcionális és a morfológiai adatok korrelációja
- PACS és a képszegmentáció/regisztráció klinikai haszna



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

- Molekuláris Biológia + In-Vivo Non-Invazív Kép?

“A képalkotás az időben és térben meghatározott információ kinyerésének tudománya minden fizikai szerveződési szinten”

(Dr. Elias Zerhouni, a NIH 14. igazgatója)

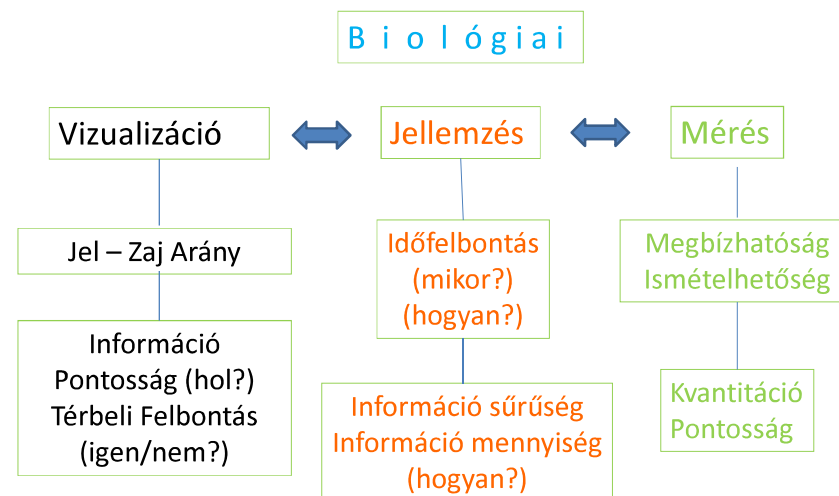
“Molekuláris képalkotásnak nevezzük a biológiai folyamatok molekuláris és sejt szintű **láthatóvá** **tételét**, **jellemzését** és **mérését** emberekben és más élő rendszerekben.”

(U.S. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging)

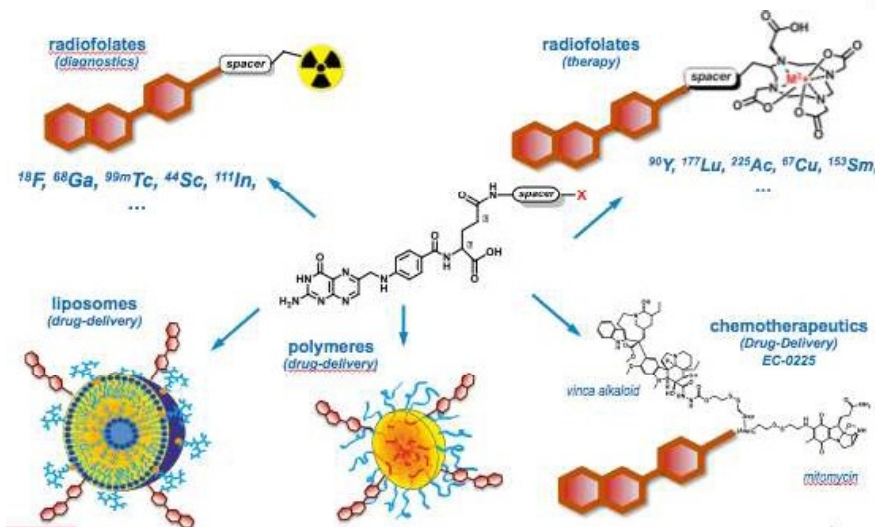


Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Molekuláris Képalkotás Céljai:



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center



MRI: Vas és Mn tartalmú részecskék
CT: Au részecskék

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Molekuláris érzékenység

- Az adott képalkotó módszer legjellemzőbb adata, segítségével dönthetünk a felhasználásról

MOLECULAR SENSITIVITY in water” (Levin 2008)=

$$1 + (n \cdot N \cdot f \cdot V_{\text{roi}} \cdot [S^*k] \cdot t \cdot E_{\text{system}}) / A \cdot B_{\text{gr}}$$

n: sejt-koncentráció

N: a célmolekula darabszáma

f: az adott térrészbe bejutó kontrasztanyag hányada a beadott mennyiséghez képest

S*k: bomláskorrigált specifikus aktivitás

t: idő

E: a detekciós hatásfok

V: a vizsgálandó Region of Interest

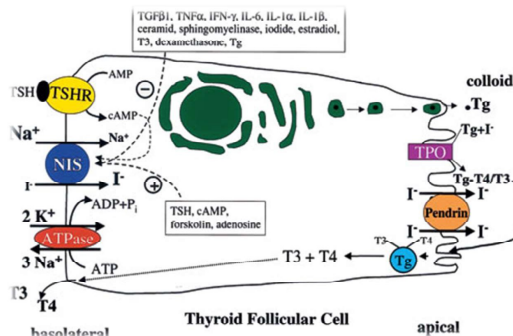
A: a beadott aktivitás

B_{gr}: a háttér aktivitása

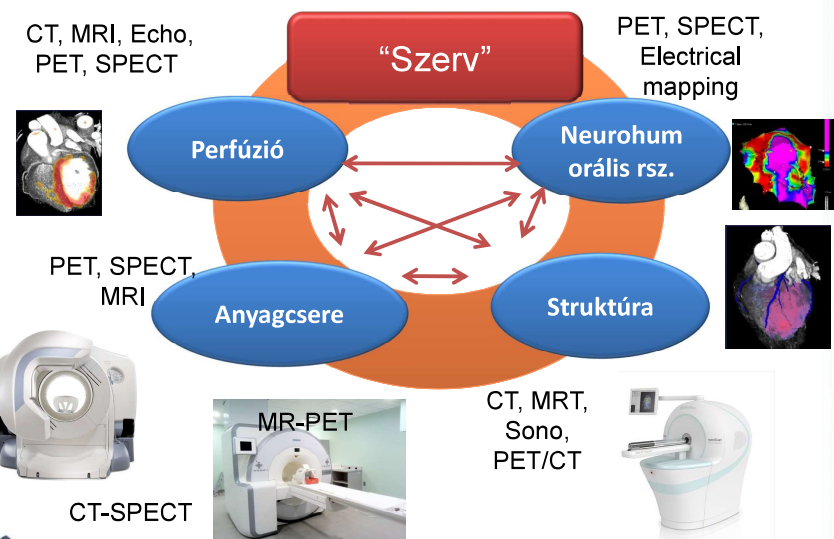


Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

MIÉRT ÉRDEKES EZ EGY ORVOS (medikus) SZÁMÁRA?



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

A gyógyszerfelfedezés és fejlesztés a molekuláris képalkotáson alapul.

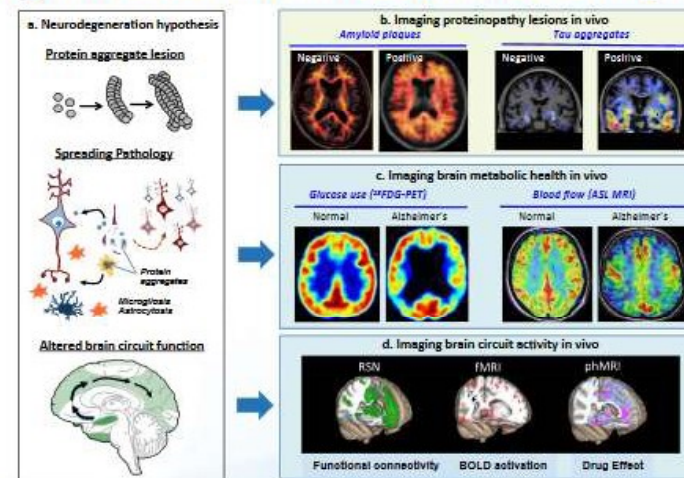
Drug development: How to increase probability of success

- **Begin with disease-relevant biology**
- **Obtain rapid, robust human proof of concept (POC)**
 - De-risk late stage development costs
 - Pursue anti-sense oligonucleotide (ASO) or antibody approaches if target is amenable
- **Develop biomarker capabilities to overcome key challenges**
 - Biological (genetic) heterogeneity
 - Clinical heterogeneity
 - Inability to measure target engagement or the desired biological response
 - Inadequate measurements of disease progression



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Biogen is de-constructing neurodegeneration using molecular and functional neuroimaging



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Emerging neurodegeneration knowledge



Emerging capabilities



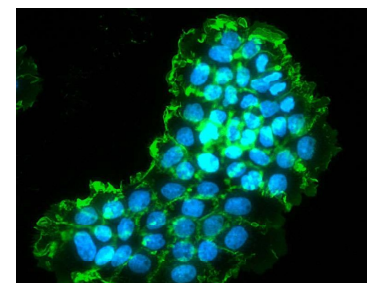
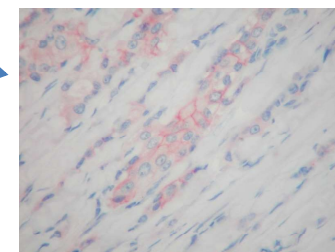
Innovative biomarker technologies



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Immunhisztokémia, Immun-fluoreszcencia Mikroszkópia

IHC: PI. célzott antitest kötődik a szomatostatin 2a receptorokhoz melyek insulinoma sejtekben túl-termeltek (300x, H&E ellenfestés, az immunreakciót VÖRÖS színnel hívtuk elő)



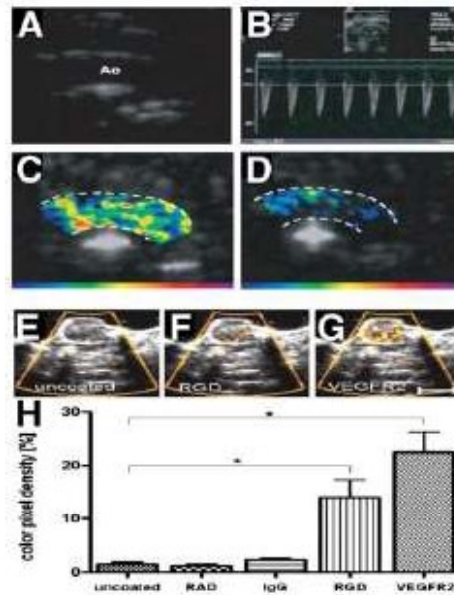
A431 epithelial cc. tumor sejtek, magfestés Hoechst-kékkel, a sejtmembrán foszforilált EGF receptorjai zölden fluoreszkálnak, mert az antitesteket DyLight festékmolekulával jelezték, mely 488 nm-en fluoreszkál



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Nanobiotechnológiai és In Vivo Képalkotó Központ

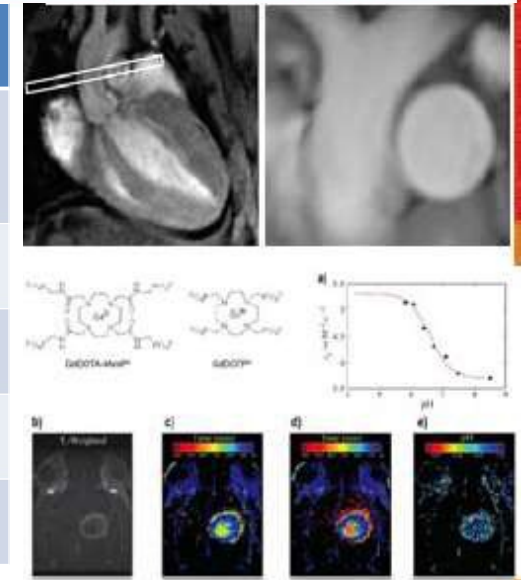
Ultrahang	Hanghullám terjedési és visszaverődési különbségek 3D térképe
Előnyök	Nincs ionizáló sugárzás Gyors/Valós idejű kép Nagy érzékenység Nagy felbontás Olcsó
Hátrányok	Nincs egésztest kép Csak vaszkuláris kontrasztanyagok Operátor-függő, nem kvantálható
Kontrasztanyagok	Mikro-buborékok
Klinikai alk.	Echokardiográfia, Máj/Vese..., Perfúzió... Prosztatarák VEGF Expresszió (Fázis III BR55)
Voxel méret, sejt/voxel	1x1x1 mm 1 millió



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Nanobiotechnológiai és In Vivo Képalkotó Központ

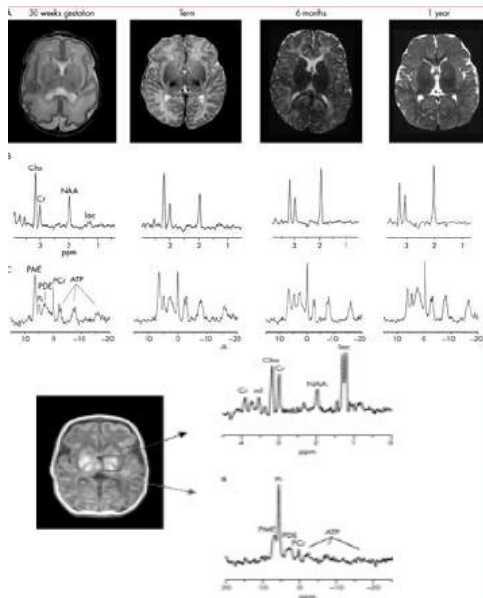
MRI (IRM...)	Proton Spin 2D/3D
Előnyök	Bármilyen mélységű kép Jó térbeli felbontás Egésztest-kép Kitűnő lágy szöveti kontraszt
Hátrányok	Drága Nem érzékeny Hosszabb idő
Kontrasztanyagok	Gd3+, vasoxid részecskék (SPIO, USPIO)
Klinikai alkalmazás	Máj, Vázizomr., Agyi léziók (ER), kardiMR, tumor stg
Voxel méretek, sejt/voxel	1x1x1 mm 10^{13} (tíz millió Gd kontr. atom/sejt)



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Nanobiotechnológiai és In Vivo Képalkotó Központ

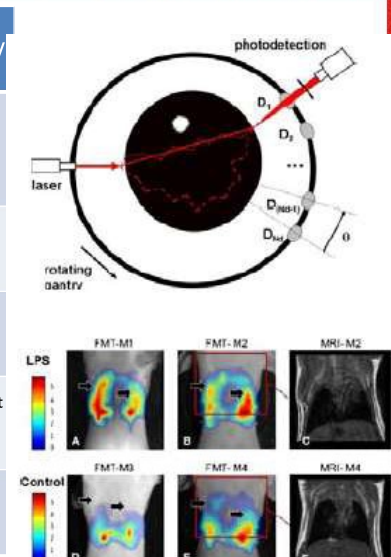
MRS	Elektromágneses Spektrum
Előnyök	Nincs ionizáló sugárzás Molekuláris 'aláírás'
Hátrányok	Drága Nem érzékeny Külső kalibráció/speciális gyakorlat
Kontrasztanyagok	Kolin, Laktát, Kreatin, Lipidek, N-Ac-Aszpartát
Klinikai alkalmazás	Agytumorok stratifikációja, Stroke
Voxelméret, sejt/voxel	N.A.



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Nanobiotechnológiai és In Vivo Képalkotó Központ

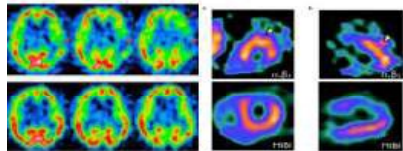
Optikai Módszerek	Látható/NIR Fény Transmisszió/Reflectancia/Emisszió/ Szóródás 2D, 3D
Előnyök	Nincs ionizáló sugárzás Rövid/Valós idejű kép Nagy térbeli felbontás Nagyon érzékeny, szemi-quantitatív Multiplex
Hátrányok	Korlátozott áthatolóképesség Nincs egésztest-képalkotás
Kontrasztanyagok	Fluoreszcens képalkotás, Fény-emittáló reakciók, Festékek, QD, NP
Klinikai alkalmazás	Kísérleti, Sentinel Nycs., Kép-vezérelt sebészet, Retinopátiák (OCT), Emlőszűrés (LumaGem)
Voxel méretek, sejt/voxel	2D: 0.01 mm ² 3D: 0.8x0.8x0.8 cm 10^3 (2D), 10^{13} (3D): cca. 10^{4-5} /sejt



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkalkító Központ

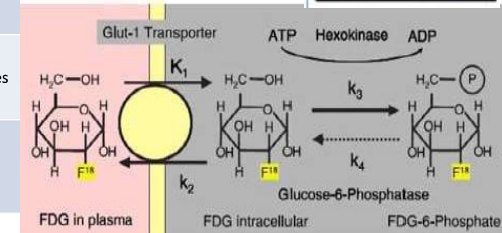
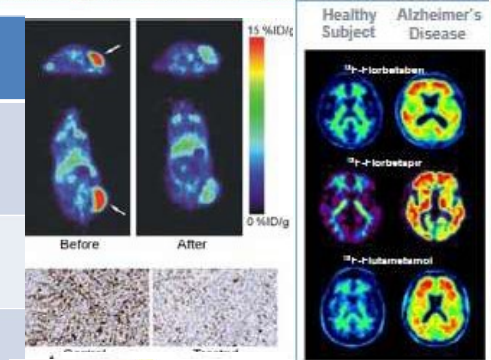
SPECT	3D Gamma sugárforrás térkép	
Előnyök	Nincs fizikai felbontási határ Elterjedt, olcsó, egészséges Kvantitatív Jó felbontás Multiplex Theragnosztika	
Hátrányok	Sugárdózis Sub-mm felbontás Hosszú képkalkító idők	
Kontrasztanyagok	Tc-99m, I-123, In-111, Lu-177, Ho-166, Tl-201	
Klinikai alkalmazás	Nukleáris kardiológia, Agyi perfúzió, Onkológia (AB, Peptidok, Receptor Terápia)	
Voxel méretek, sejt / voxel	Klinikai 0.8 x 0.8 x 0.8 mm Kisállat: 0.3 x 0.3 x 0.3 mm 2 pM / voxel 1/10 atom sejtenként	



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkalkító Központ

PET	3D 511 keV sugárzás forrástérkép	
Előnyök	Bármely képkalkító mélység Egészttest kép Kvantálható Funkcionális és anatómiai kép	
Hátrányok	Sugárterhelés ÁR Felbontás Hosszabb kép-idők	
Kontrasztanyag	C-11, F-18, Ga-68, Cu-64, Zr-89	
Klinikai alk.	FDG beteg staging és követés	
Voxel méretek, sejt/voxel	5 x 5 x 5 mm 0.6 x 0.6 x 0.6 mm 0.02 pM/voxel 1/100 atom per cell	

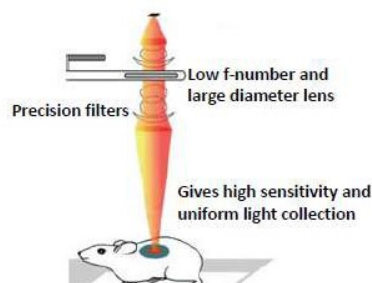


Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

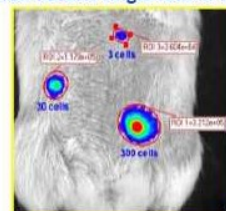
Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkalkító Központ

BIOLUMINESZCENCIA – A természet ereje az Impakt Faktor gyűjtés
szolgálatában
Medúza, Szentjánosbogár – TG sejtek, állatok

Cooled (-90C) camera with large
CCD chip area for high
sensitivity



Resolves multiple bioluminescent
reporters
Even detects single cells in vivo



Rabinovich *et al.* (2008)
PNAS 105(38): 14342-6

In vivo imaging of s.c. implanted T cells transduced with
optimized firefly luciferase (left) and a 'single' 4T1 breast cancer
cell (right)

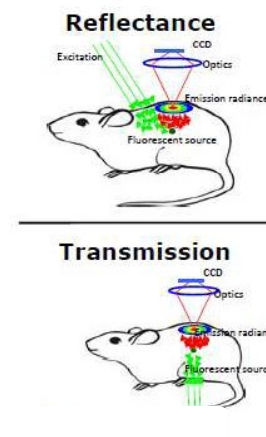


Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

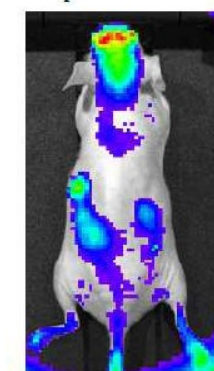
Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkalkító Központ

Fluoreszcens Képkalkítás

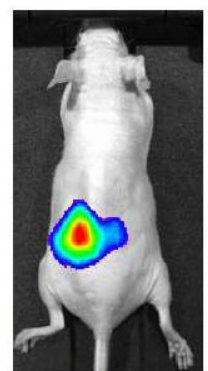
Cooled (-90C) camera with large CCD chip area for high sensitivity and a
choice of imaging modes for maximal flexibility, e.g., transmission for
deep tissues.



Epi-Illumination



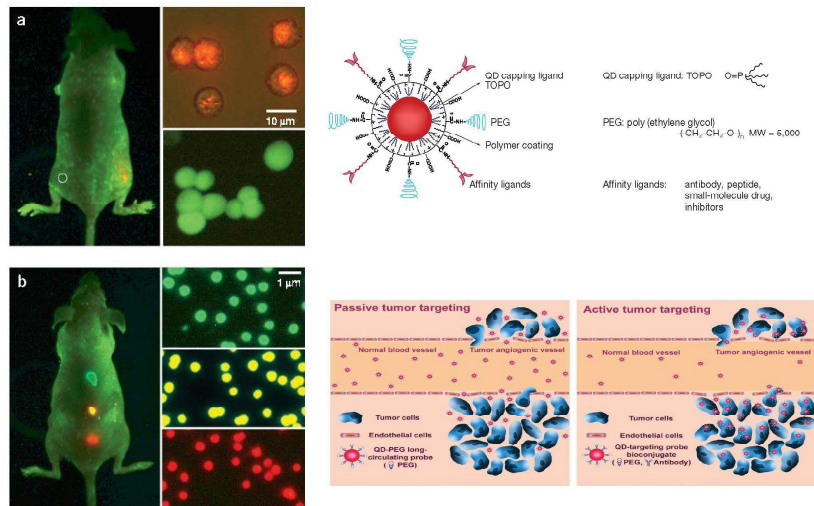
Transillumination



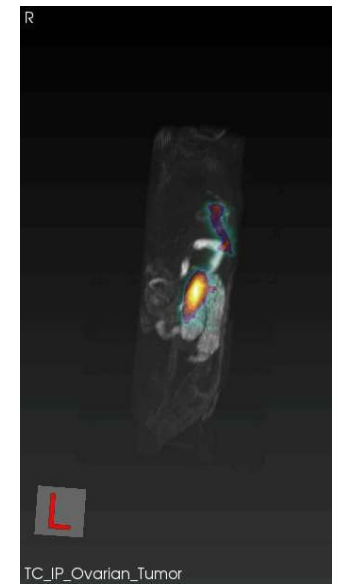
Pillow implanted medial to left kidney, 1x1015 molecules



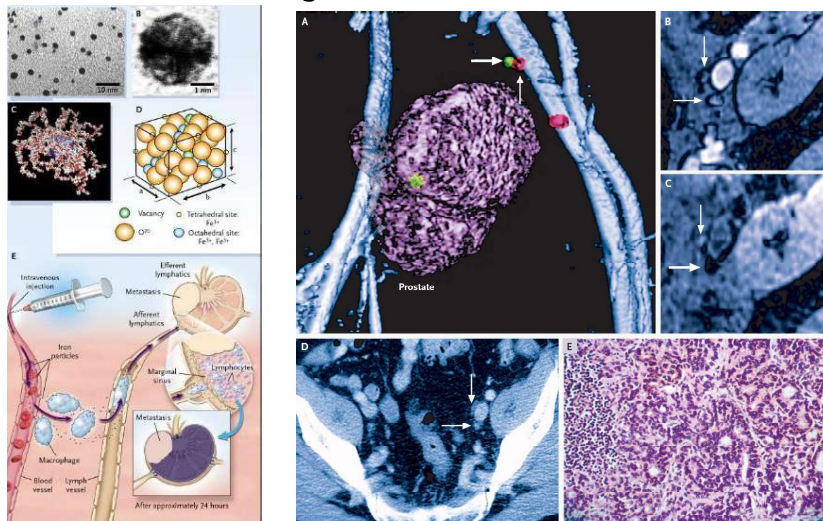
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center



3D Optikai Tomográfia

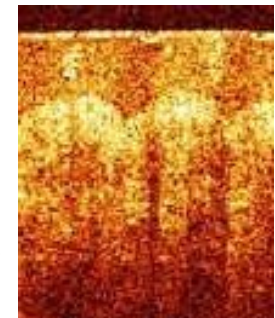


Diagnosztika-USPIO MRI

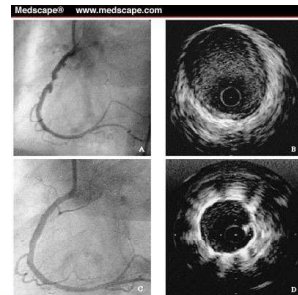
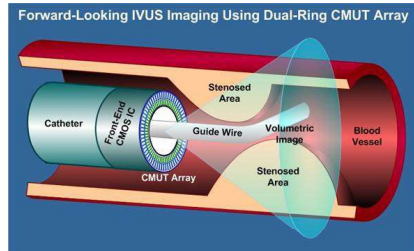
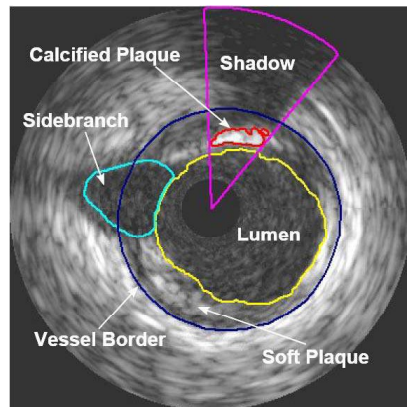


OCT (optical coherence tomography)

- Retina:
- Mucosák
- Porc
- Agyi vérkeringés
- Pár mm-es áthatolóképesség
- Mikronos felbontás
- Valós idejű képalkotás



Intravaszkuláris UH



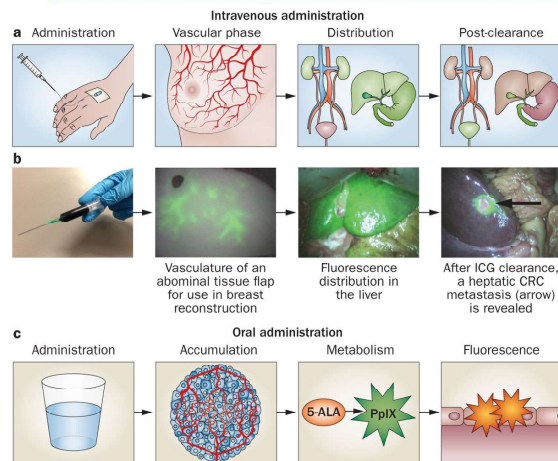
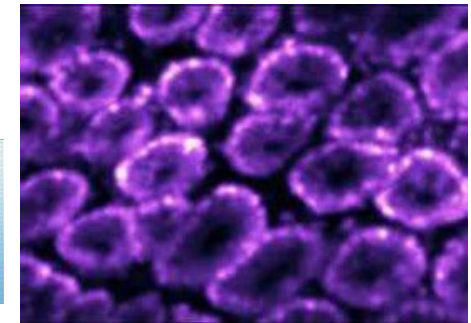
Szűrés-Konfokális Endomikroszkópia



Beteg kolon crypták
in vivo valós idejű képe

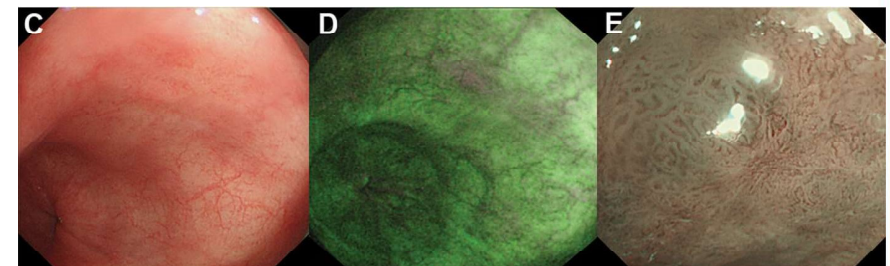


Oesophagus, gyomor, epevezeték,
ilealis/colon mucosa sejt szinten vizsgálva
konfokális száloptikás mikroszkóppal
autofluoreszcencia emisszió/excitáció hh.



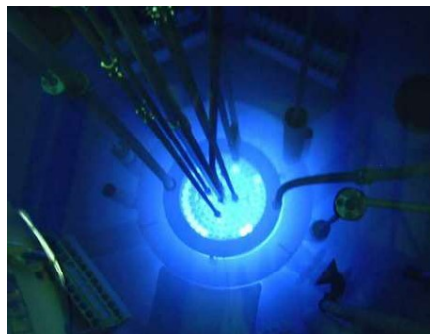
Vahmeijer, A. L. *et al.* (2013) Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence
Nat. Rev. Clin. Oncol. doi:10.1038/nrclinonc.2013.123

Planáris autofluoreszcencia-endoszkópia



C: Barrett-oesophagus endoszkópia, D: autofluoreszcencia (lila) E: nagyfelbontású
endoszkópia-irreguláris mintázat. A biopszia adenoc.-t igazolt.

Cserenkov-Lumineszcencia



Ha egy töltött részecske dielektrikus közegben mozog, alapállapotukból kimozdítva a közeg poláris molekuláit, azok magasabb energiaállapotba kerülnek. Amikor ezek az alapállapotba visszatérnek, fotonokat bocsátanak ki. Mindez akkor figyelhető meg, ha a részecske a közegben gyorsabban mozog, mint a c/n (ahol n a törésmutató a közegben).

Peremfeltétel: $\beta n > 1$ $\beta = \sqrt{1 - \frac{1}{\left(\frac{E}{mc^2} + 1\right)^2}}$

Minden PET-hez használt izotópnál, + pl. I-131, Tc-99m, P-32

Minimális részecske energia a Cserenkov-hatáshoz:
Szöveti $n=1.4$; víz $n=1.33$
Ezért 0.219 MeV felett szövetben minden béta-részecskénél mérhető

$$E_{\text{min}} = mc^2 \left(\frac{1}{\sqrt{1 - \frac{1}{n^2}}} - 1 \right)$$



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

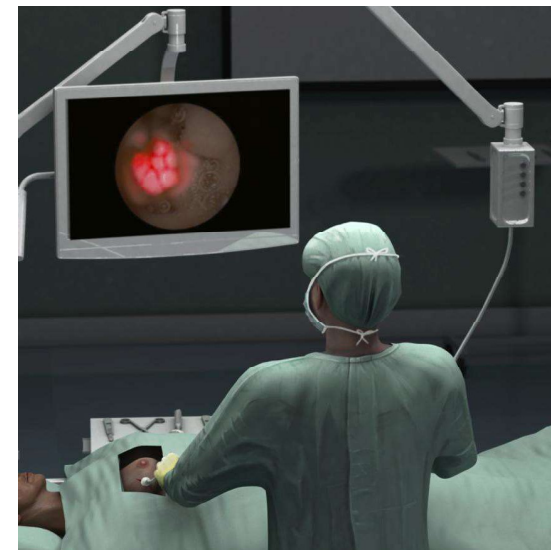
Kép-vezérelt Sebészet (Image-Guided Intervention)

1. Fluoreszcens alapú (Fluorescence Molecular Imaging)

- Detekció egyszerűbb (de: autofluo)
- Nincs radioaktivitás
- ≠ Indocianin Zöld (ICG) festéken kívül nincs FDA engedélyes kontrasztanyag
- ≠ Konjugáció, toxicitás problémás
- ≠ Alkalmazandó dózis nagy

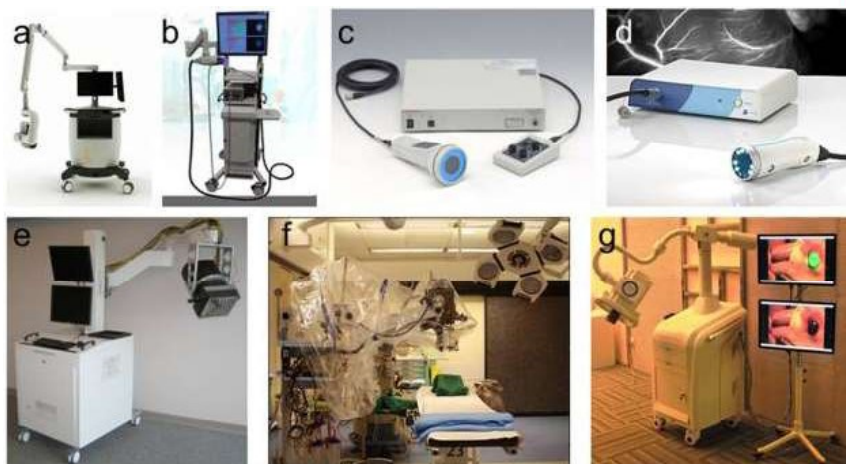
2. Cserenkov-fényen alapuló (Cerenkov Light Imaging)

- ≠ Detekció nehéz (10 mW LED 10 km-ről)
- ≠ Radioaktív
- Van sok FDA engedélyes, ismert (PET, SPECT) kontrasztanyag
- Alkalmazandó dózis kicsi



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Klinikai Kép-vezérelt Sebészet

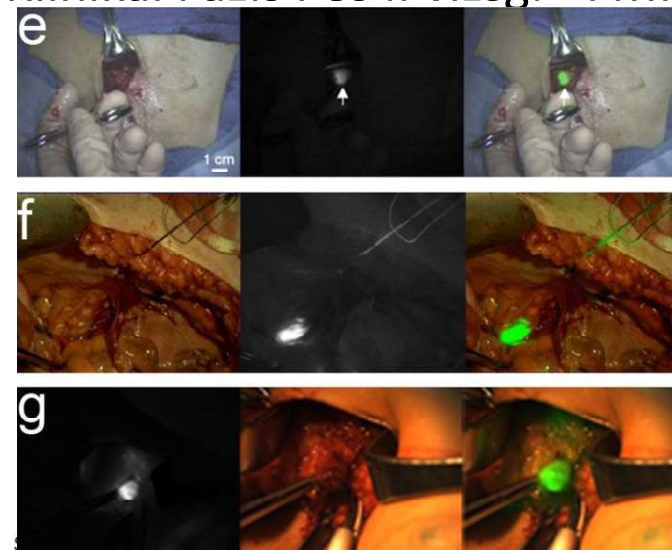


[Theranostics. 2014; 4\(11\): 1072–1084.](#)



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Klinikai Fázis I és II vizsg. - FMI



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Klinikai IMD vizsgálatok-CLI

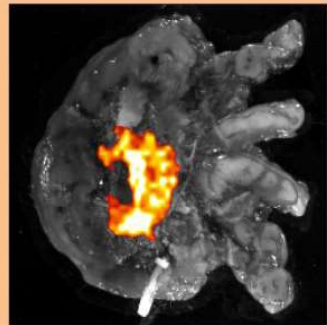
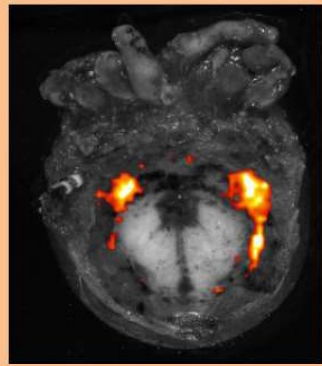


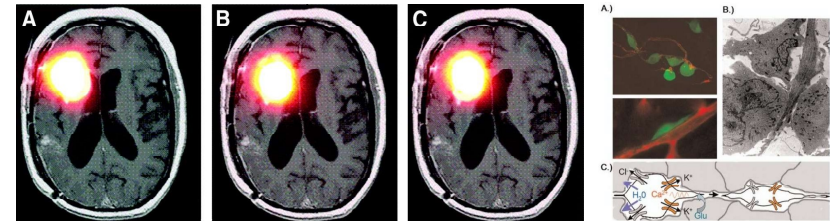
Figure 1: patient 1, view from the base of the prostate. Basal tumour, no margins

Figure 2: patient 3, view from the apex of the prostate. Postero apical tumour, no margins

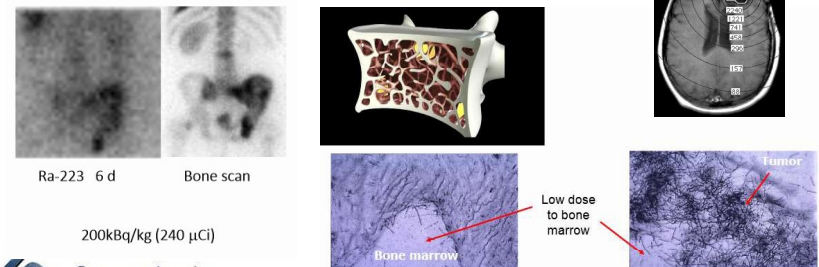


Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

I-131 Személyre Szabott Alfa/Béta Terápia: SPECT/MRI/RNT

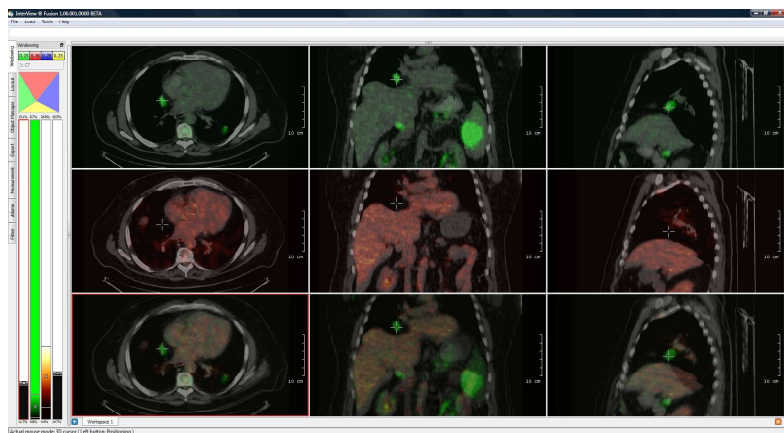


Ra-223 Posterior View Pelvis Rádium-klorid iv.



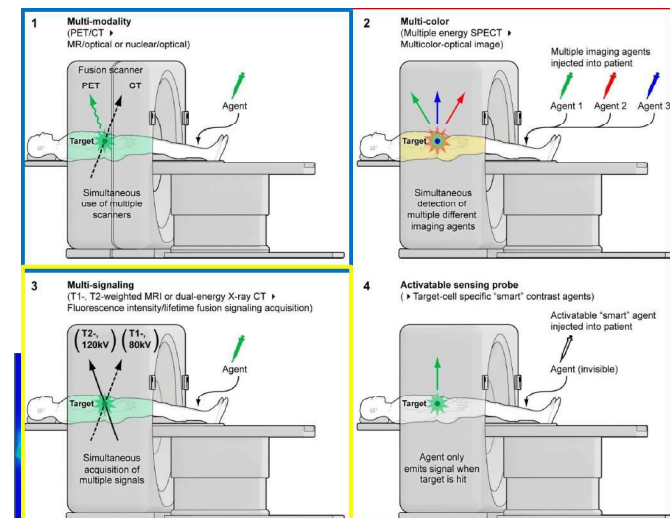
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

FDG-PET beteg követés RECIST



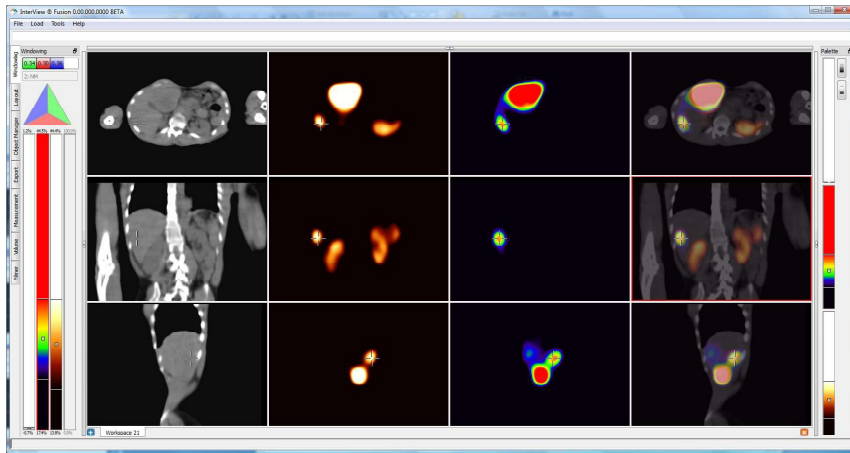
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Multimodális rendszerek lehetőségei

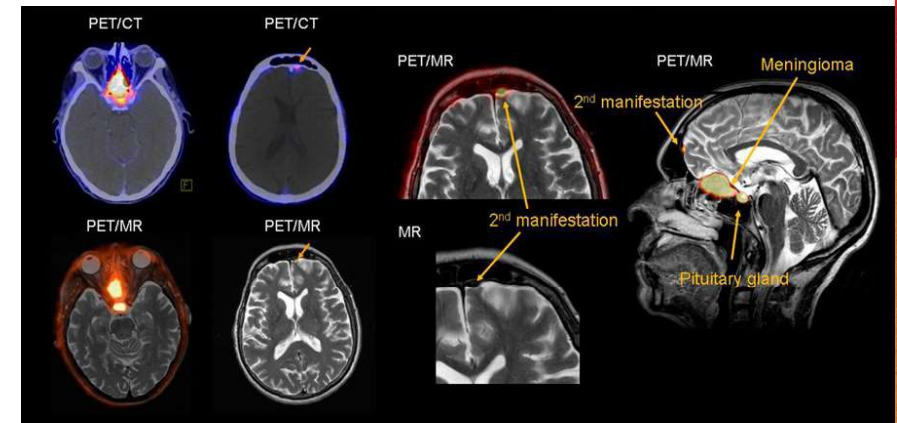


Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

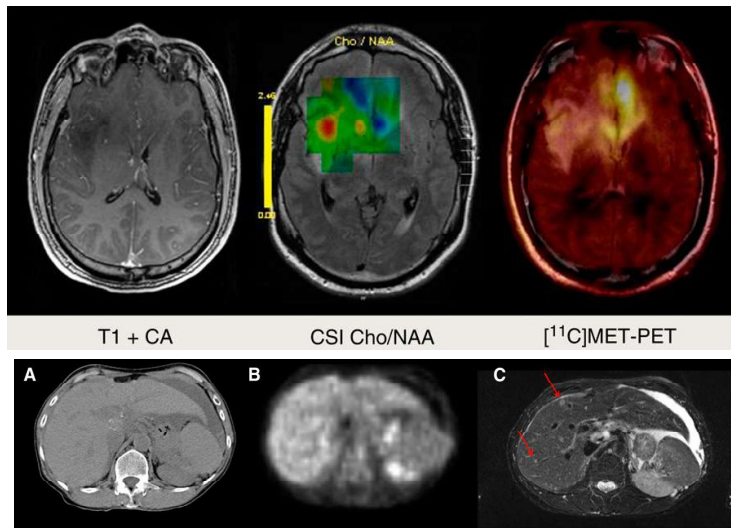
SPECT neuro-endokrin radionuklid-terápia nyomkövetésére



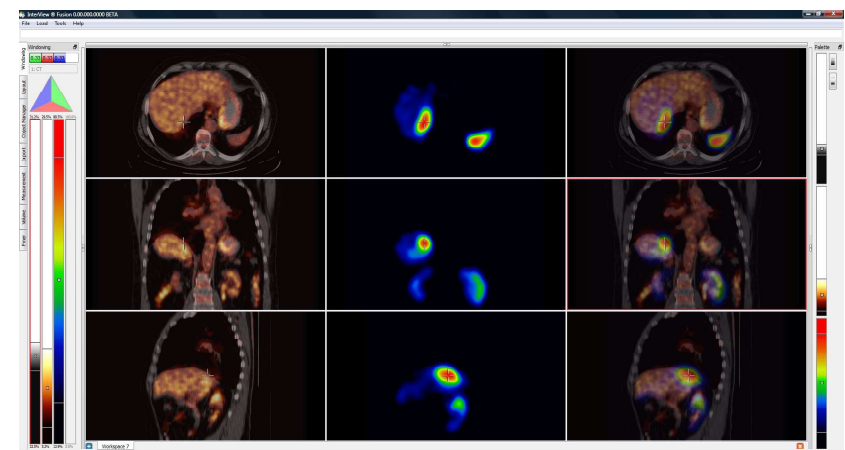
PET/MRI



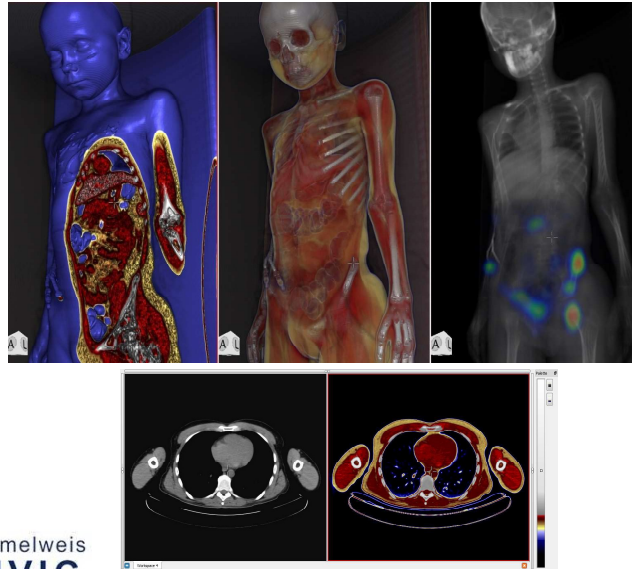
PET/MRI



PET/SPECT/CT – Funkcionális és morfológiai információ együtt



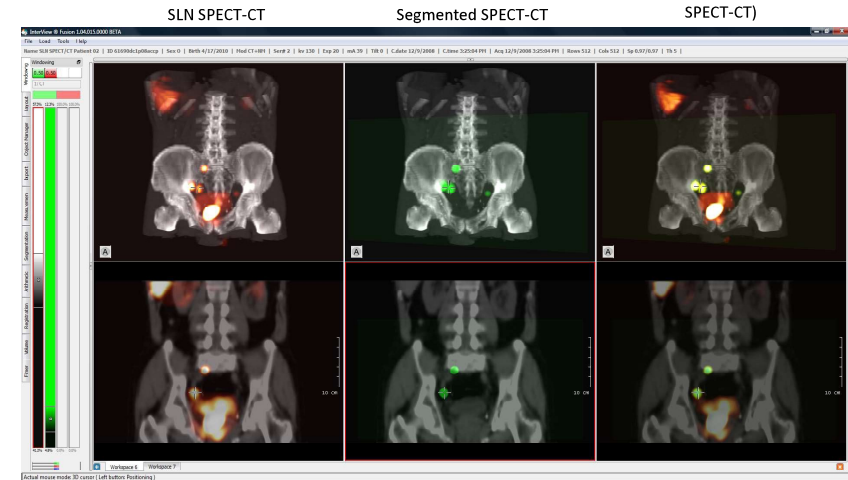
SPECT-CT look-up table/ablakolás



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

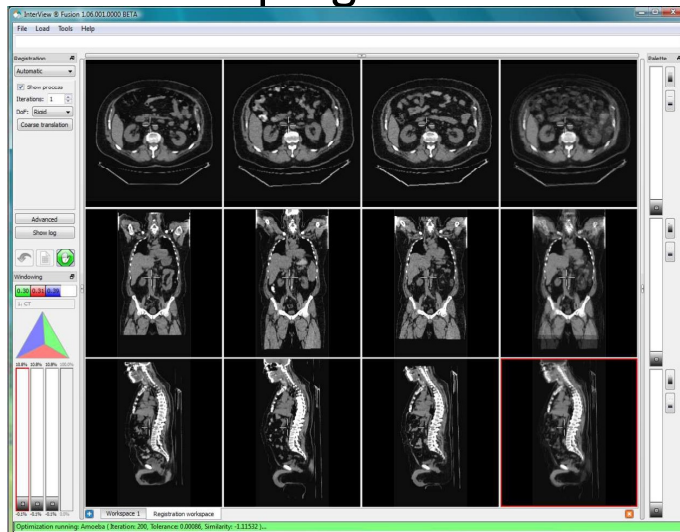
Képszegmentáció

Triple fusion
(Segmented SPECT-
SPECT-CT)



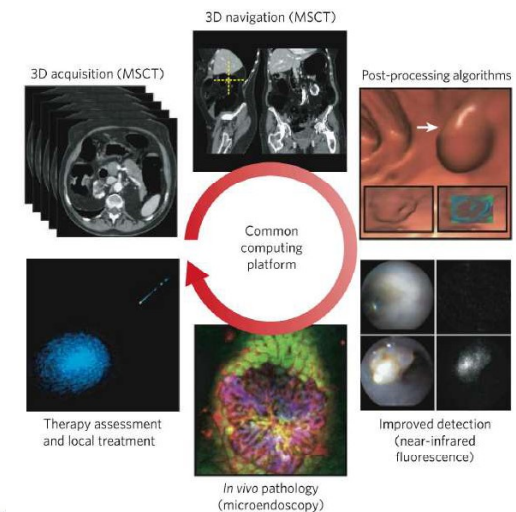
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Képregisztráció



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Imaging in Clinical PACS (MGH)



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Köszönöm a figyelmet

- domokos.mathe@cromedresearch.com

