

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 Tomográfiás 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

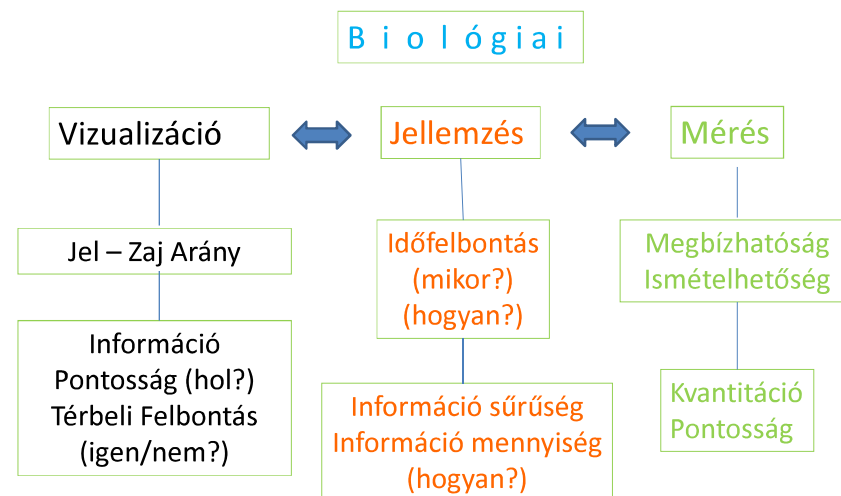
láthatóvá tételét, jellemzését és mérését
emberekben és más élő rendszerekben.”

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

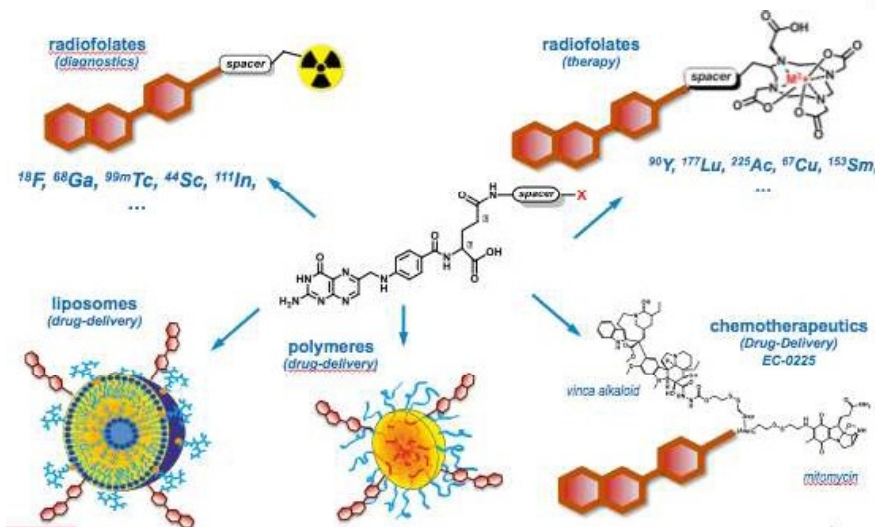


Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Molekuláris Képalkotás Céljai:



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center



MRI: Vas és Mn tartalmú részecskék
CT: Au részecskék

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

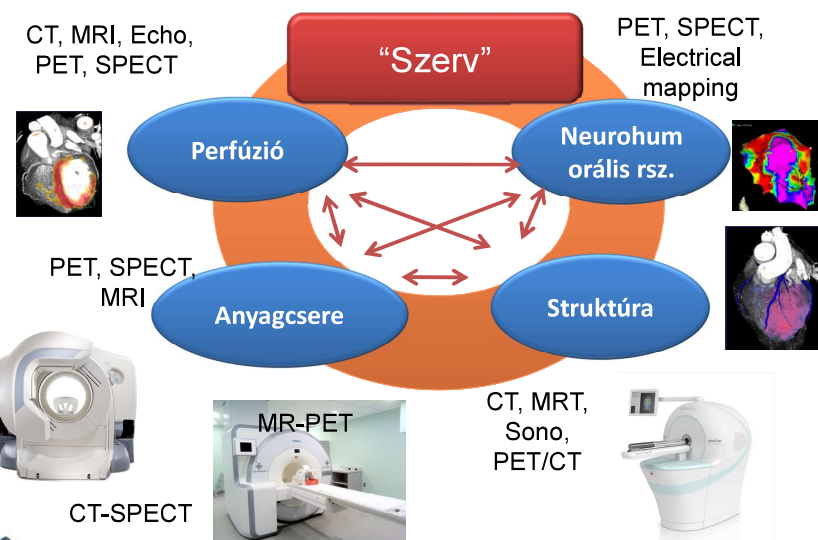
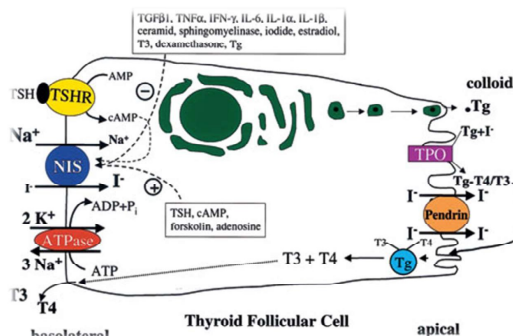
V: a vizsgálandó Region of Interest

A: a beadott aktivitás

Bgr: a háttér aktivitása



MIÉRT ÉRDEKES EZ EGY ORVOS (medikus) SZÁMÁRA?



A gyógyszerfelfedezés és fejlesztés a molekuláris képalkotáson alapul.

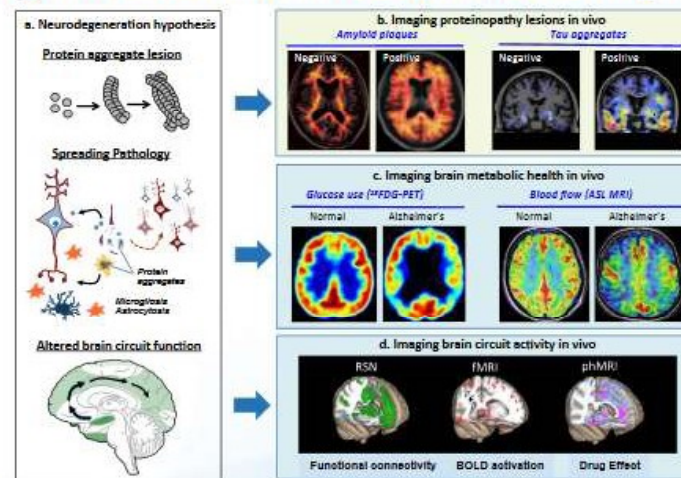
Drug development: How to increase probability of success

- **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

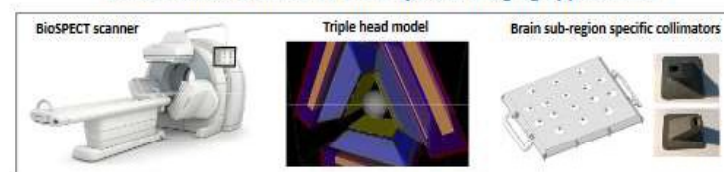


Innovative biomarker technologies

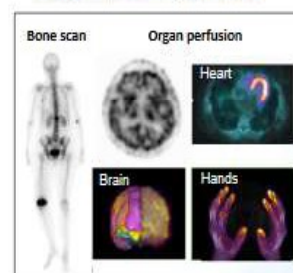


Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

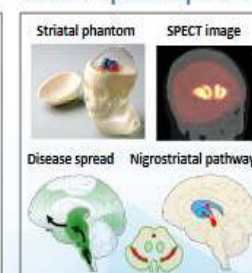
Novel scanner features for brain specific imaging applications



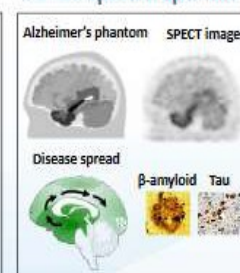
Body and head apertures



Striatum-specific aperture



Cortex-specific aperture



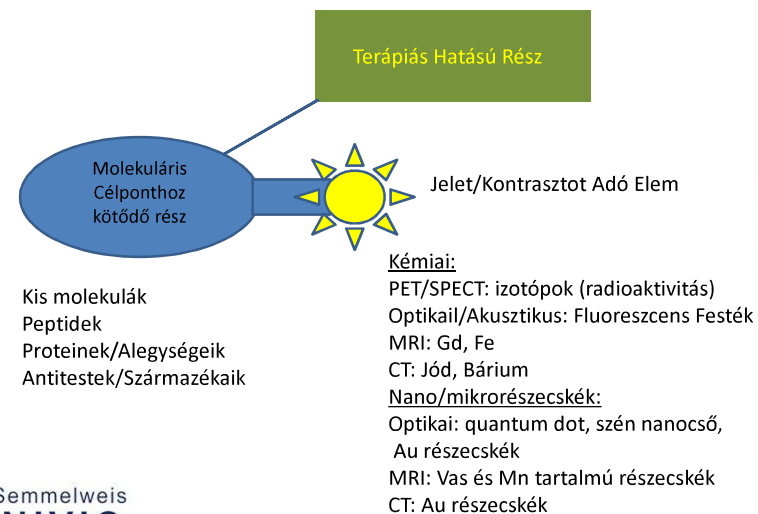
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

A molekuláris képalkotás és célzott terápia módszerei:



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

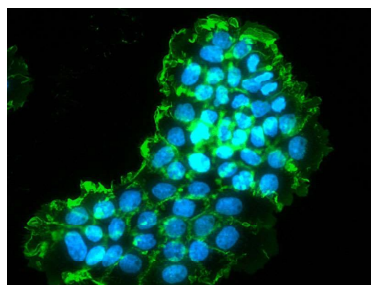
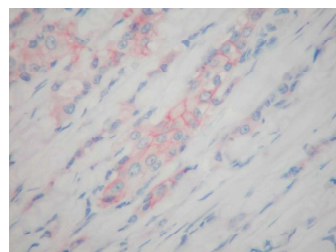
Molekuláris Képalkotó Kontrasztanyagok Szerkezete



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)



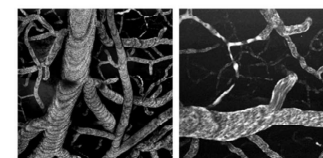
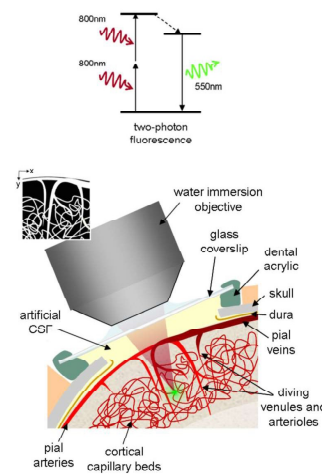
A431 epithelial cc. tumor sejtek, magfestés Hoechst-kékkel, a sejtmembrán foszforilált EGF receptorjai zölden fluoreszkálnak, mert az antitesteket DyLight festékmolekulával jelezték, mely 488 nm-en fluoreszkál



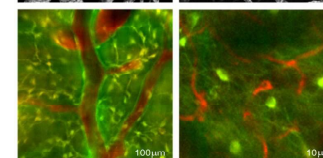
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

In vivo kétfoton mikroszkópia

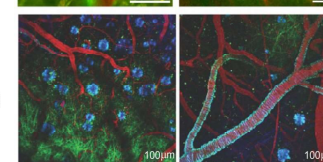
jobb J/Z arány
növelt felbontás



VVS áramlási mintázat az erekben



Erek és neuronok (dextrán-Texas Red és GFP-TG eger)



Amiloid plakkok (kék), Erek (vörös) Neuronok (zöld)

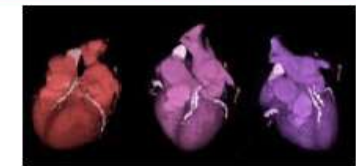


Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Modalitás	Előnyei	Hátrányai	Fontos kontrasztanyag/jel	Klinikai alkalmazás példái
CT	Any image depths Good time resolution Perces kép-idők Közepesen drága Anatómiai módszer	Sugarterhelés Rossz lágyrészt kontraszt Jelenleg csak anatómiai és funkcionális képalk.	Ba, I, Kr, Xe	Tumor perfúzió,
PET	Bármilyen mélységű kép Egésztest-képkalkotás Kvantitatív mérések Kombinálható CT/MRI-vel	Sugarterhelés Drága Milliméteres felbontás Hosszabb képidő (perc-óra)	C-11, F-18, Ga-68, Cu-64, Zr-89	FDG-PET tumor staging, különböző betegségek diagnosztikája
SPECT	Bármilyen mélységű kép Egésztest-képkalkotás Kvantitatív mérések Multiplex Teragnosztika Kombinálható CT-vel	Sugarterhelés Szubmilliméteres-milliméteres felbontás Hosszabb képidők	Tc-99m, I-123, In-111, Lu-177	Molekuláris diagnosztika Radioterápia (NHL, NET, pm. cc.)
MRI	Bármilyen mélységű kép Egésztest-képkalkotás Nincs ionizáló sugárzás Kitudó lágyrészt kontraszt	Drága Hosszú képidők Korlátozott érzékenység	Gd ³⁺ , vas-oxid részecskék (SPIO, USPIO)	Prostata daganat nycs. met. Fokális májleziók Szív perfúzió
MRS	Nincs ionizáló sugárzás Egésztest-képkalkotás	Drága Hosszú képidők Kis érzékenység	Kolin, laktát, kreatin, lipidek, N-acetil-aszpartát	Agytumorok anyagcsereje Alzheimer-kór követése
UH	Nincs ionizáló sugárzás Rövid/valós idejű képkalkotás Nagy térbeli felbontás Olcsóság Nagy érzékenység	Egésztest-képkalkotás nincs Kontrasztanyagok csak az érrendszerre Operátor-függő	Mikro-buborékok	Fokális májleziók, echokardiográfia, Tumor perfúzió
Optikai módszerek	Nincs ionizáló sugárzás Rövid/valós idejű képkalkotás Nagy térbeli felbontás Olcsóság Nagy érzékenység, kvantitatív Multiplex	Korlátozott áthatolóképesség (1 cm) Nincs egésztest-képkalkotás	Fluoreszcens molekulák és festékek, fény-elnyelő nanorészecskék	OCT-érelmeszesedés, retinopathiák, kolonoszkópia

Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkalkotó Központ

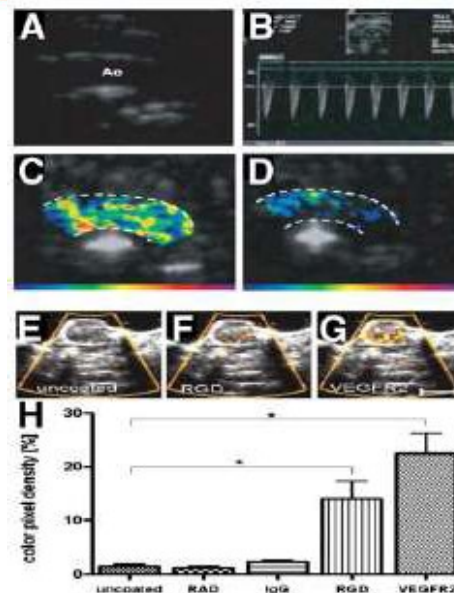
CT	Röntgensugarak 3D elnyelődés-térképe
Előnyök	Bármilyen mélységű kép Jó felbontás Egyszerű Közepesen drága Perces képkalkotási idők
Hátrányok	Sugarterhelés Lágyrészt kontraszt rossz Csak anatómiai kép
Kontrasztanyagok	Ba, I, Kr, Xe, Au
Klinikai alkalmazás	Tumor perfúzió, ventiláció, Ca-score, mammográfia
Voxel méretek, sejtszám / voxel	1x1x1 mm 1 millió



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkalkotó Központ

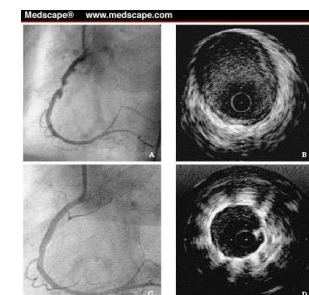
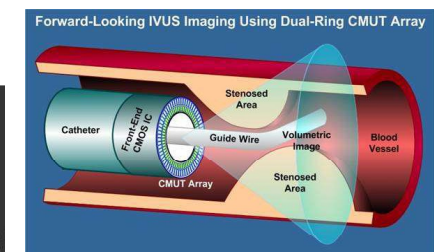
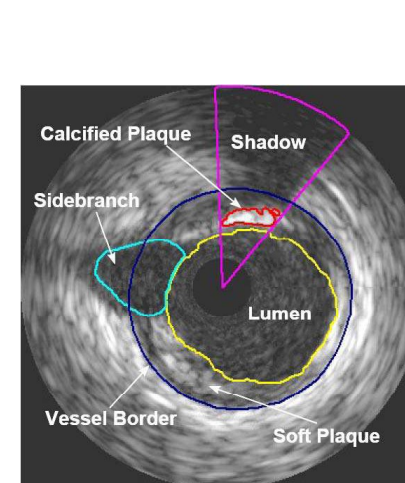
Ultrahang	Hanghullám terjedési és visszaverődési különbségek 3D térképe
Előnyök	Nincs ionizáló sugárzás Gyors/Valós idejű kép Nagy érzékenység Nagy felbontás Olcsó
Hátrányok	Nincs egésztest kép Csak vaszkuláris kontrasztanyagok Operátor-függő, nem kvantálható
Kontrasztanyagok	Mikro-buborékok
Klinikai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



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkalkotó Központ

Intravaszkuláris UH



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkalkotó Központ

MRI (IRM...)	Proton Spin 2D/3D
Előnyök	Bármilyen mélységű kép Jó térbeli felbontás Egésztest-kép Kitűnő lágyszöveti 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 Képkalkotó Központ

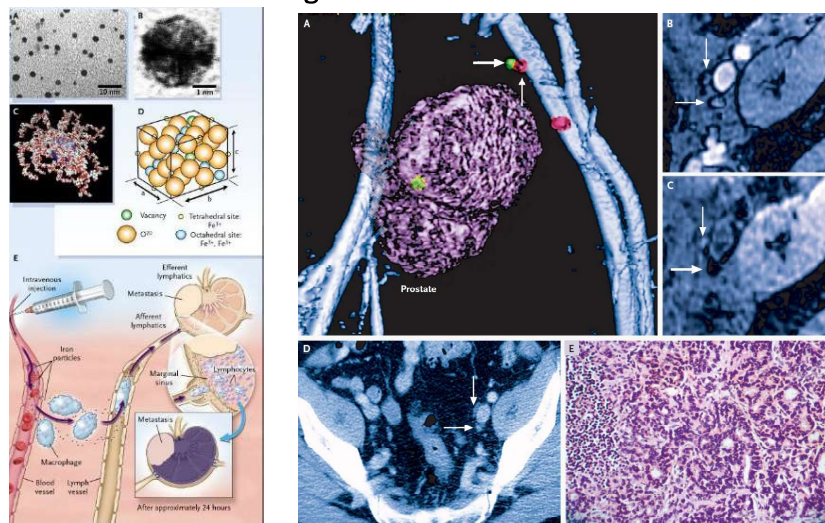
MRS	Elektromágneses Spektrum
Előnyök	Nincs ionizáló sugárzás Molekuláris 'aláírás'
Hátrányok	Drága Nem érzékeny Külső kalibráció/speciális gyakorlat
Kontrasztanyagok	Kolin, Laktát, Kreatin, Lipidek, N-Ac-Aszpartát
Klinikai alkalmazás	Agytumorkok stratifikációja, Stroke
Voxelméret, sejt/voxel	N.A.



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkalkotó Központ

Diagnosztika-USPIO MRI



Harishngani M et al N.Engl. J.Med. 2003

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

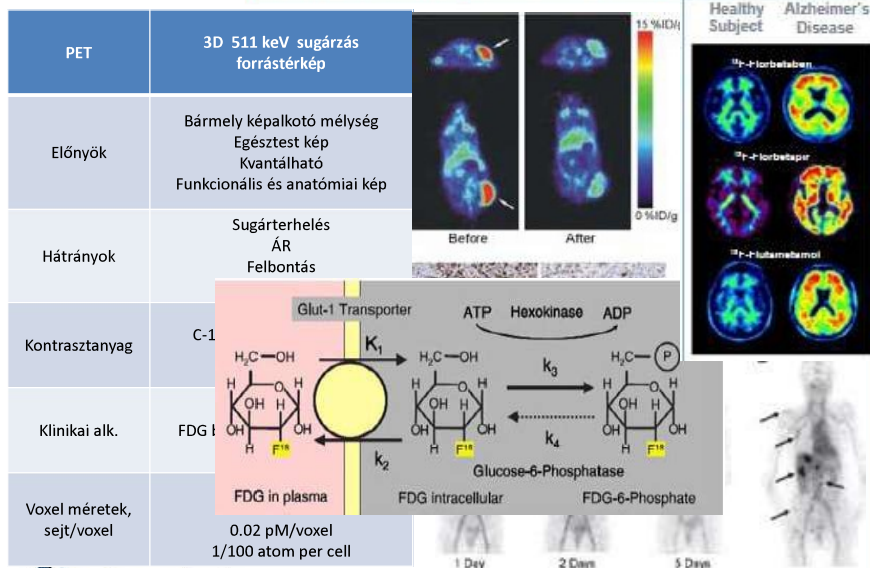
Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkalkotó Központ

SPECT	3D Gamma sugárforrás térkép
Előnyök	Nincs fizikai felbontási határ Elterjedt, olcsó, egésztest Kvantitativ Jó felbontás Multiplex Theragnosztika
Hátrányok	Sugárdózis Sub-mm felbontás Hosszú képkalkotó idők
Kontrasztanyagok	Tc-99m, I-123, In-111, Lu-177, Ho-166, Tl-201
Klinikai alkalmazás	Nukleáris kardiológia, Agyi perfúzió, Onkológia (AB, Peptidesc, 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

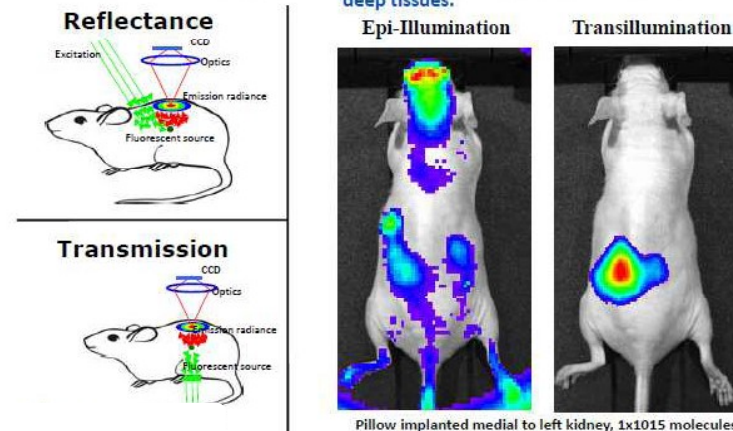


Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

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.



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

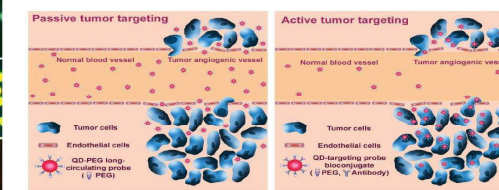
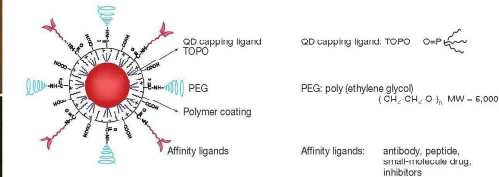
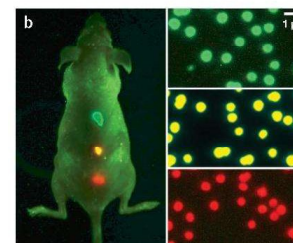
Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkalkító Központ

Optikai Módszerek	Látható/NIR Fény Transmisszió/Reflectancia/Emisszió/Szóródás 2D, 3D	Left Invasive Ductal Carcinoma
Előnyök	Nincs ionizáló sugárzás Rövid/Valós idejű kép Nagy térbeli felbontás Nagyon érzékeny, szemi-quantitatív Multiplex	
Hátrányok	Korlátozott áthatoló képesség Nincs egésztest-képkalkítás	
Kontrasztanyagok	Fluoreszcens képkalkítás, Fény-emittáló reakciók, Festékek, QD, NP	
Klinikai alkalmazás	Kísérleti, Sentinel Nycs., Kép-vezérelt sebészet, Retinopátiák (OCT), Emiószűrés(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	



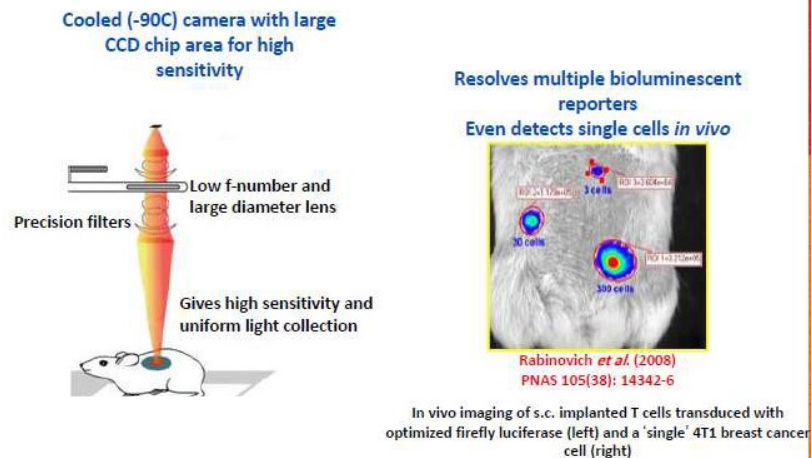
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkalkító Központ



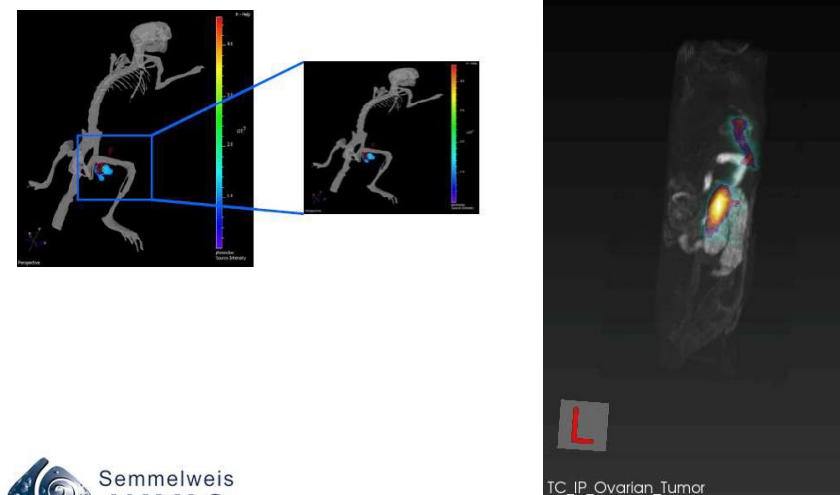
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

BIOLUMINESZCENCIA
Medúza, Szentjánosbogár – TG sejtek, állatok



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

3D Optikai Tomográfia



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

OCT (optical coherence tomography)

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



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

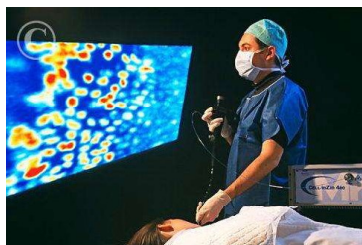
Molekuláris képalkotó módszerek és célzott terápia

gyakorlati orvosi haszna,
alkalmazása, jelenléte



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Szűrés-Konfokális Endomikroszkópia



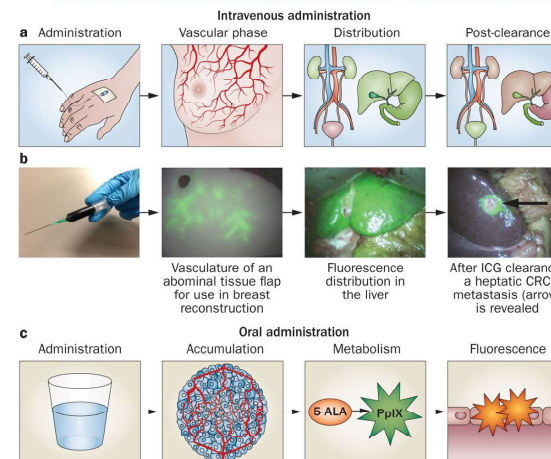
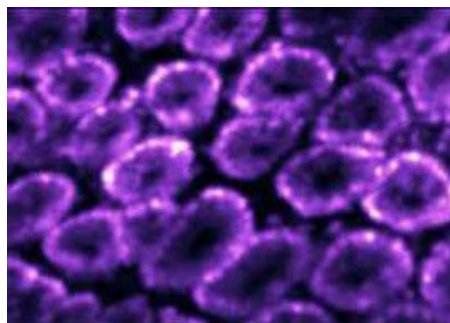
Beteg kolon crypták
in vivo valós idejű képe



Semmelweis
NIVIC

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

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



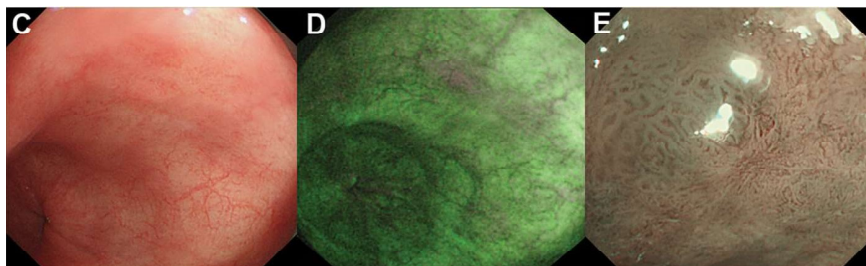
Vahmeijer, A. L. *et al.* (2013) Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence
Nat. Rev. Clin. Oncol. doi:10.1038/nrclinonc.2013.123



Semmelweis
NIVIC

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Planáris autofluoreszcencia-endoszkópia



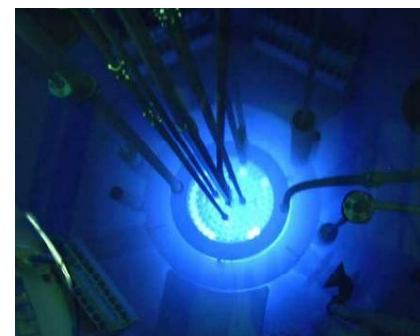
C: Barrett-oesophagus endoszkópia, D: autofluoreszcencia (lila) E: nagyfelbontású
endoszkópia-irreguláris mintázat. A biopszia adenoc.-t igazolt.



Semmelweis
NIVIC

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

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).

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

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

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



Semmelweis
NIVIC

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

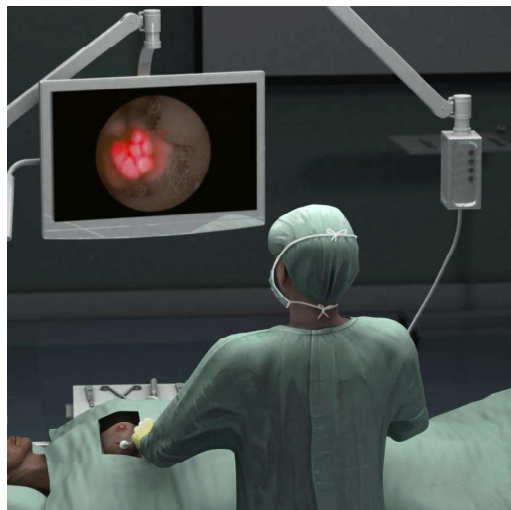
Kép-vezérelt Sebészet (Image-Guided Intervention): több tízezer beteg az utóbbi 10 évben tucatnyi kórházban

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)

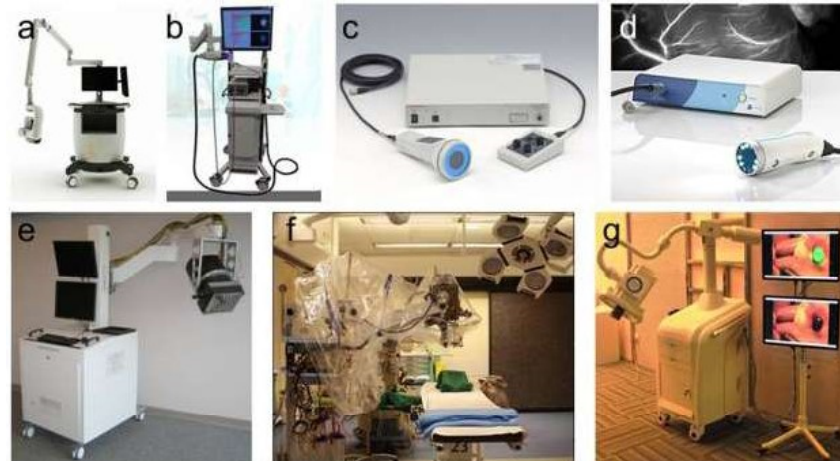
- ≠ Detekció nehéz (10 mW
LED 10 km-ről)
- ≠ Radioaktív
- Van sok FDA engedélyes,
ismert (PET, SPECT)
kontrasztanyag
- Alkalmazandó dózis kicsi



Semmelweis
NIVIC

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Klinikai Kép-vezérelt Sebészet



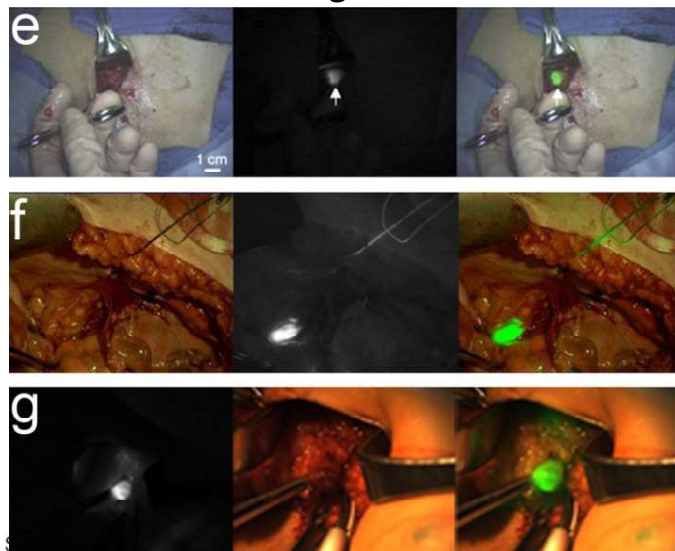
[Theranostics. 2014; 4\(11\): 1072-1084.](#)



Semmelweis
NIVIC

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Klinikai Fázis I és II vizsg. – Fluoreszcens sebészet



NIVIC

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Klinikai orvostechnikai eszköz-CLI

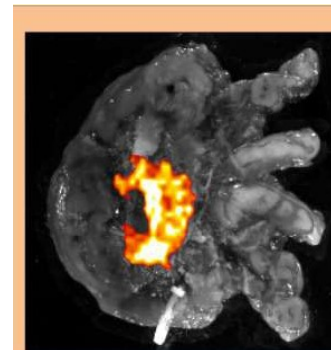
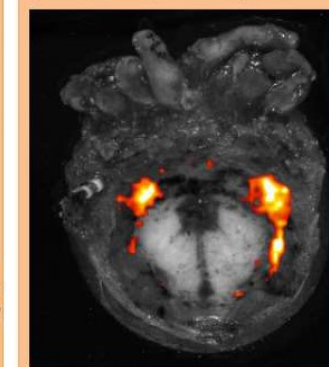


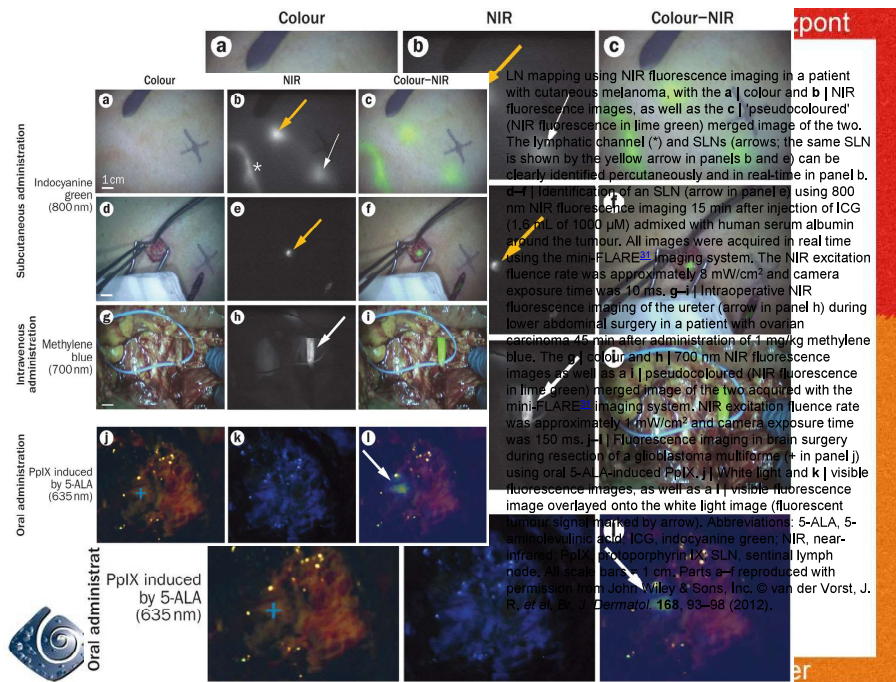
Figure 1: patient 1, view from the
base of the prostate. Basal
tumour, no margins

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



Semmelweis
NIVIC

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center



Az izotópos tomográfia (PET és SPECT) képkalkotás alapjai

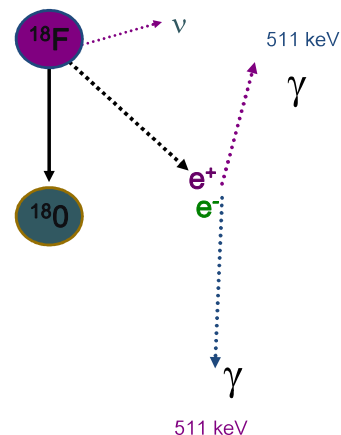
- Molekulák vagy élettani folyamatok nyomonkövetése
- Az izotópok CSAK jelzésre szolgálnak, a fő “munkát” a nyomonkövető molekulák végzik
- Nélkülözhetetlen módszerek az onkológiában (diagnosztika, terápiakövetés, terápia), neurológiában (stroke), kardiológiában (szívizom perfúzió, viabilitás)

A jel (gamma-foton) keletkezése

Izotóp atom mag – bomlás

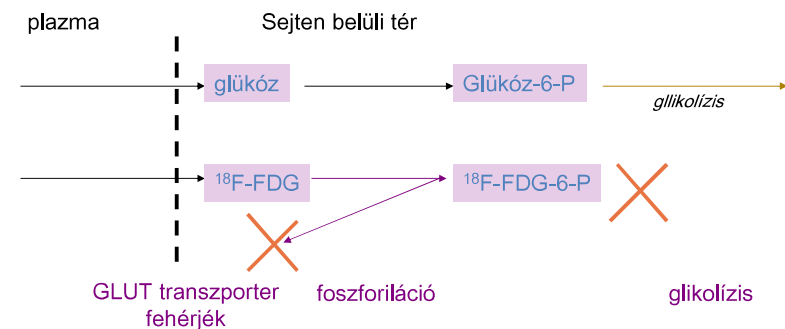
Fontos: Felezési idő

Leányelem – stabil

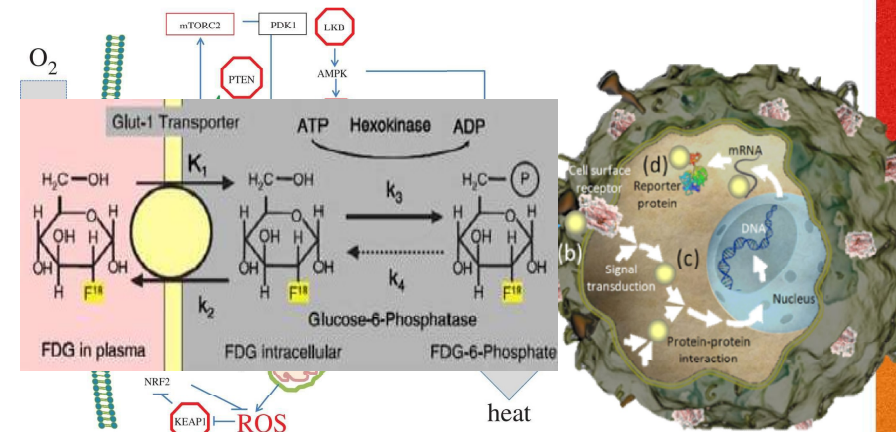


A kibocsátott gamma-fotonokat helyezük el a térben (PET: 2db foton, SPECT: 1 db foton)

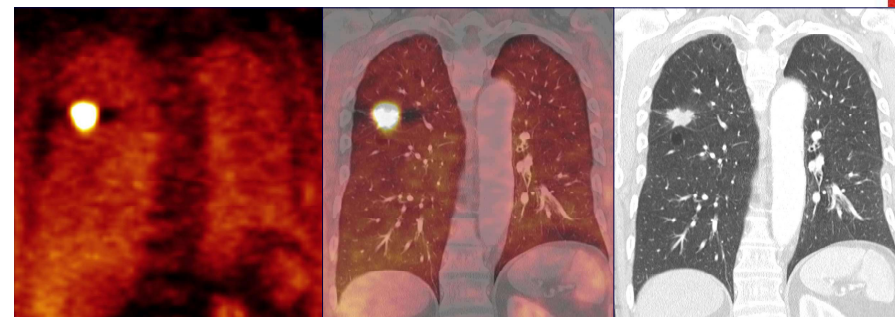
^{18}F -Fluoro-Deoxy-D-Glükóz mint a metabolikus nyomonkövetés példája



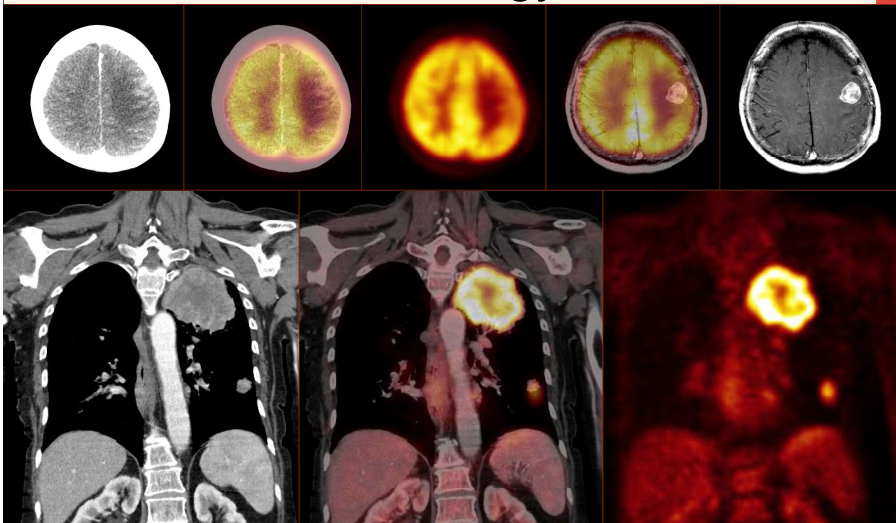
^{18}F -FDG – A legtöbbet használt PET diagnosztikus molekula



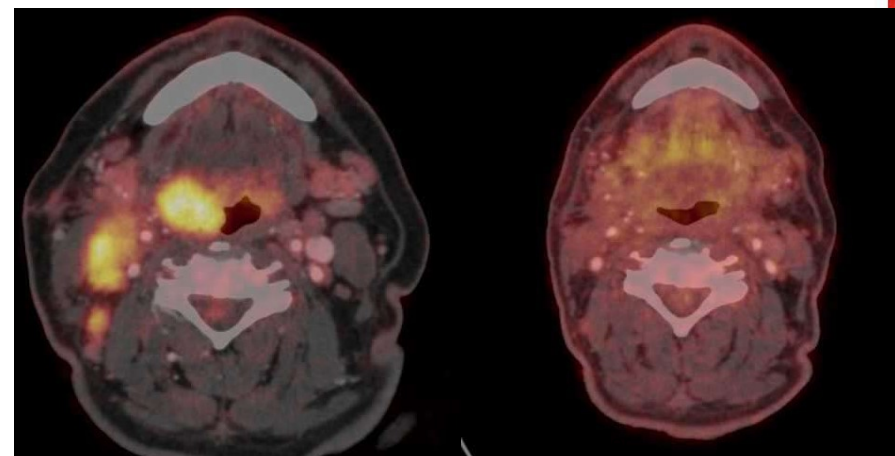
Onkológia: BAC



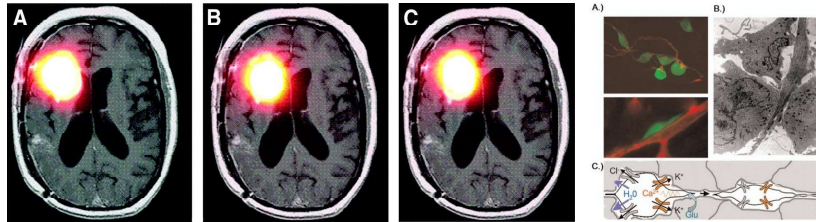
Metasztázis az agyban: BAC



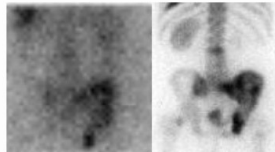
Terápia FDG követése Oropharynx cc. 18 hónap különbséggel



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

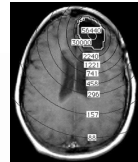
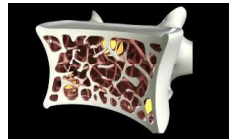


Ra-223 Posterior View Pelvis Rádium-klorid iv.

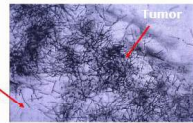


Ra-223 6 d Bone scan

200kBq/kg (240 µCi)



Bone marrow



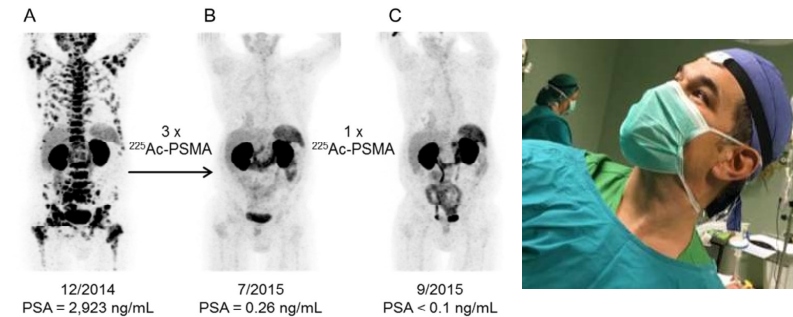
tumor

Low dose to bone marrow



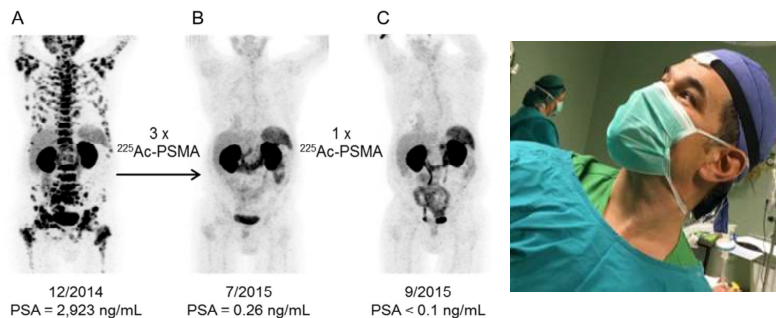
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

A daganatgyógyítás jövője: célzott alfa+immunterápiák



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Outlook to the future of intraoperative dosimetry

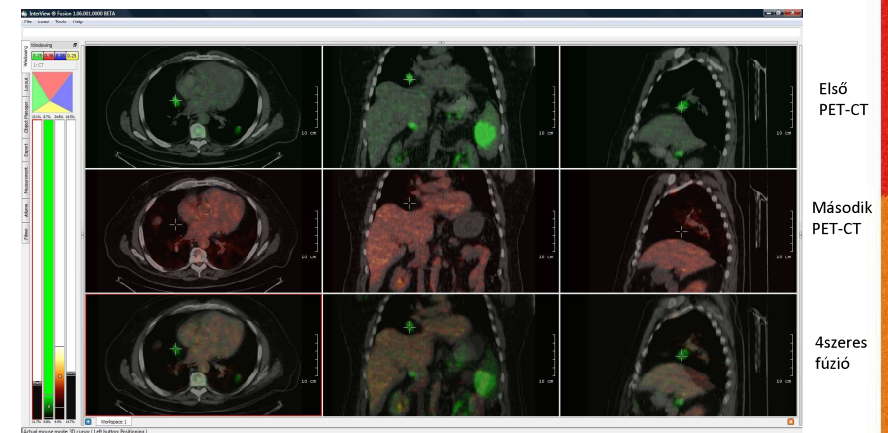


A 225Ac, 177Lu, 90Y alapú kezelések sokkal kisebb mellékhatásprofil mellett ugyanolyan vagy jobb "survival benefit"-et kínálnak, mint a legmondernebb kemoterápiás szerek mCPC-ben (kb. 4 hónap)

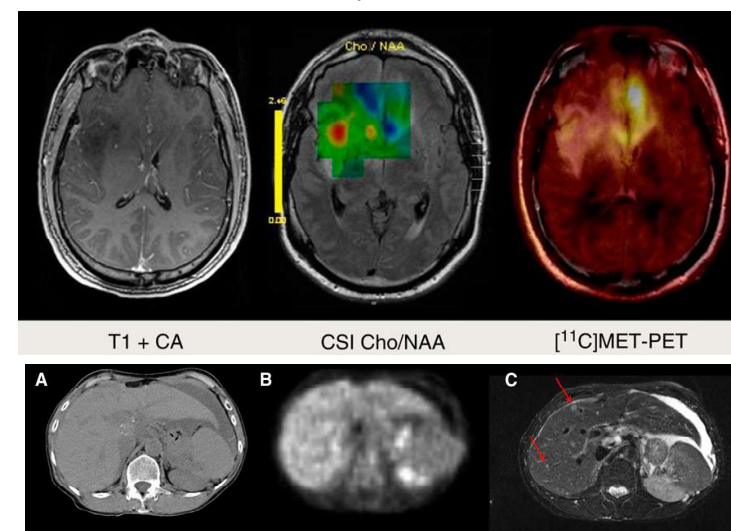
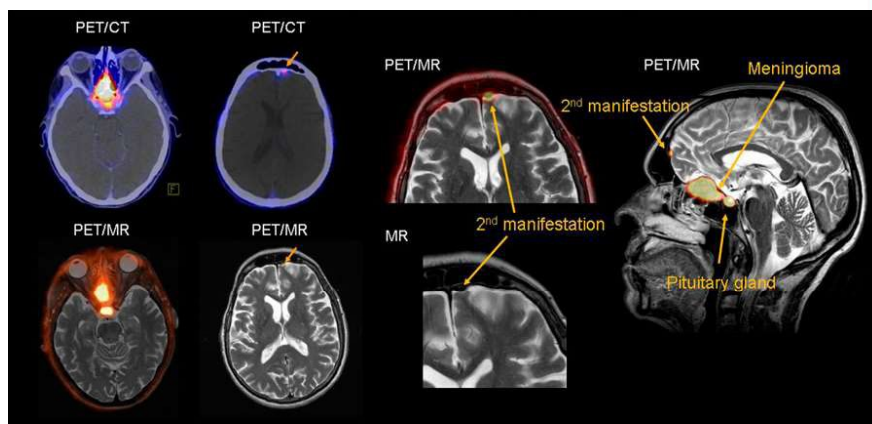
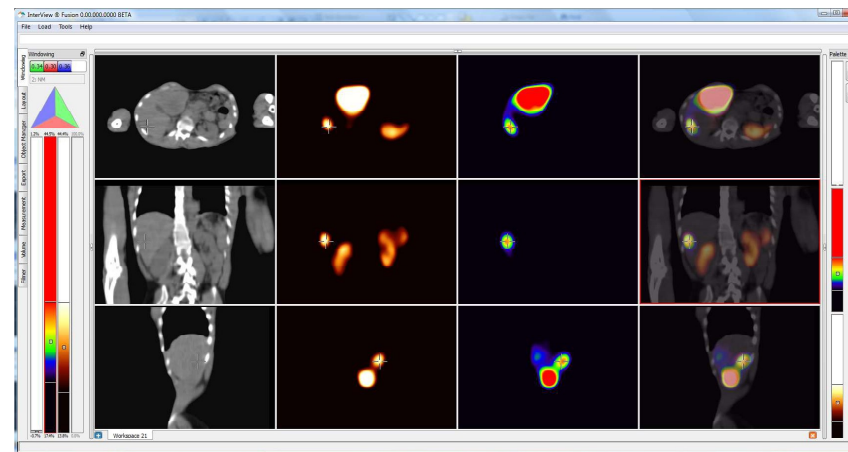
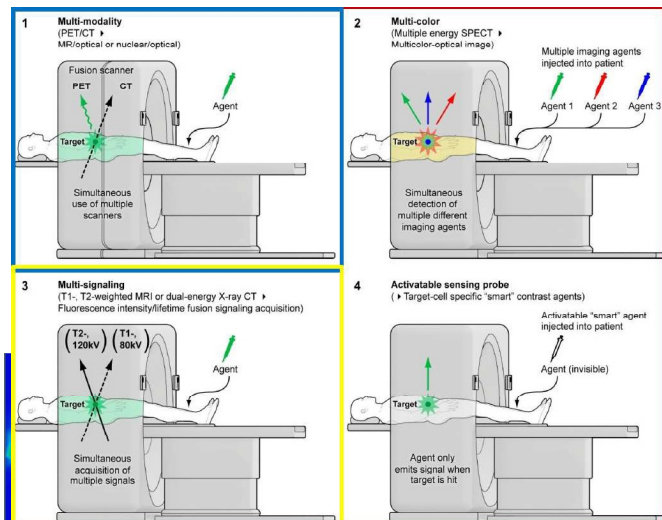


Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

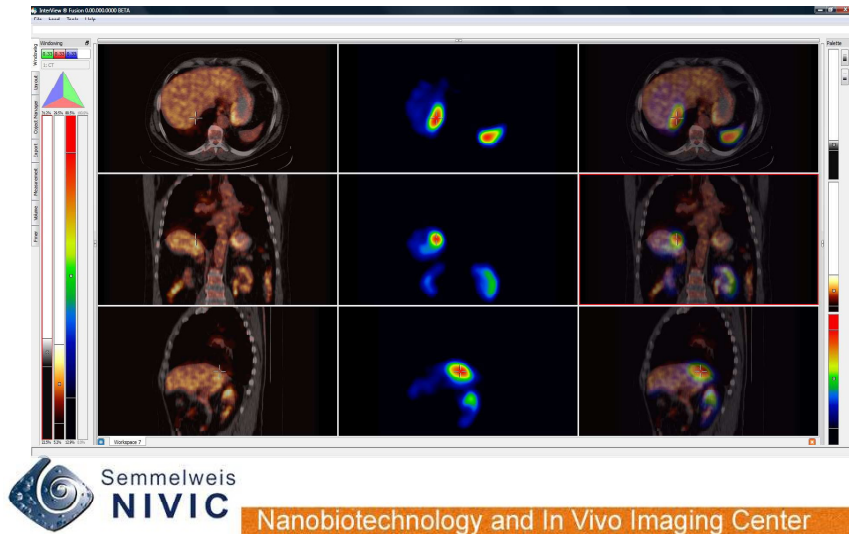
FDG-PET beteg követés RECIST



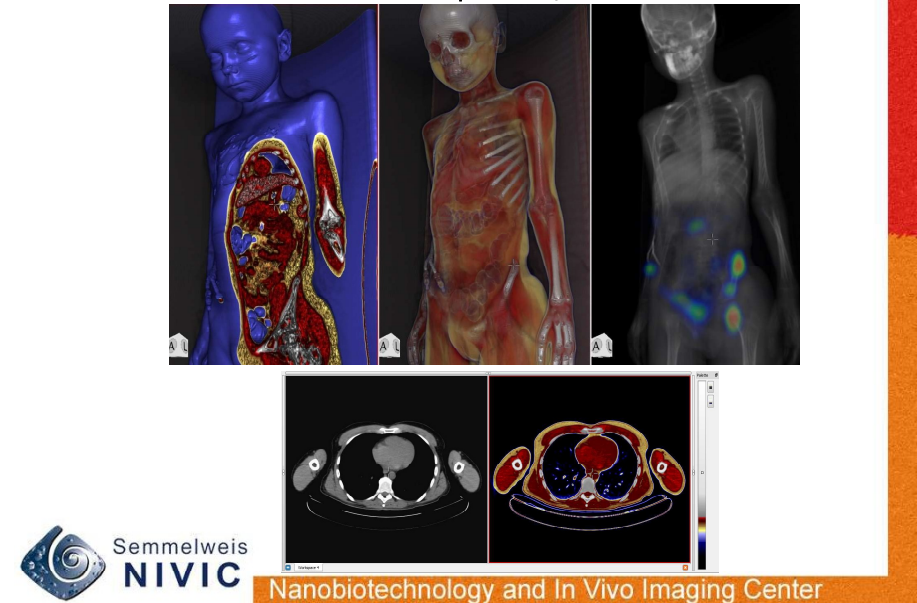
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center



PET/SPECT/CT – Funkcionális és morfológiai információ együtt

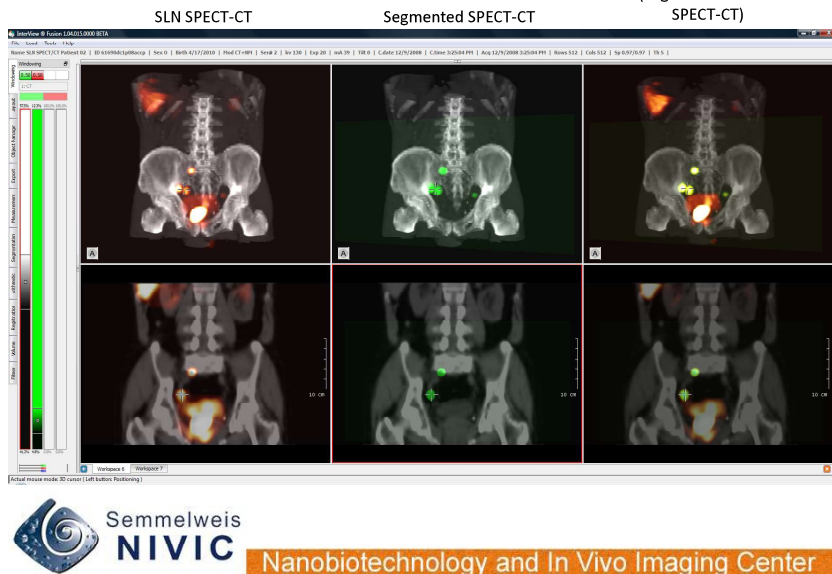


SPECT-CT look-up table/ablakolás

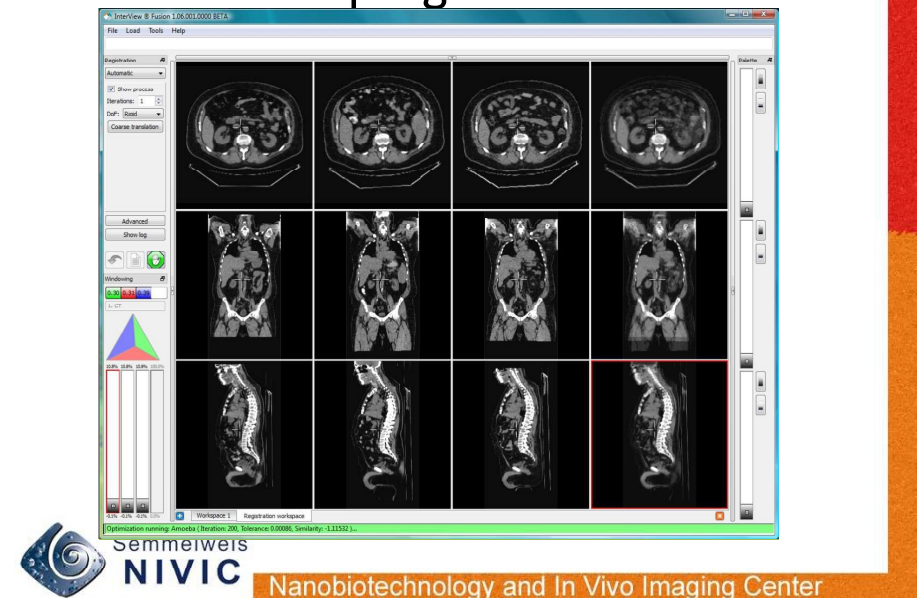


Képszegmentáció

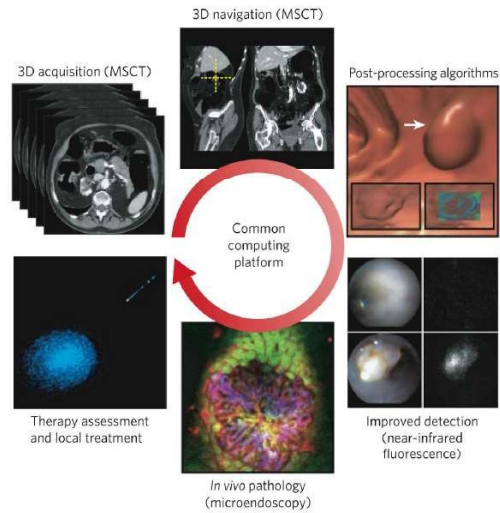
Triple fusion
(Segmented SPECT-
SPECT-CT)



Képregisztráció



Imaging in Clinical PACS (MGH)



Köszönöm a figyelmet

- domokos.mathe@cromedresearch.com

