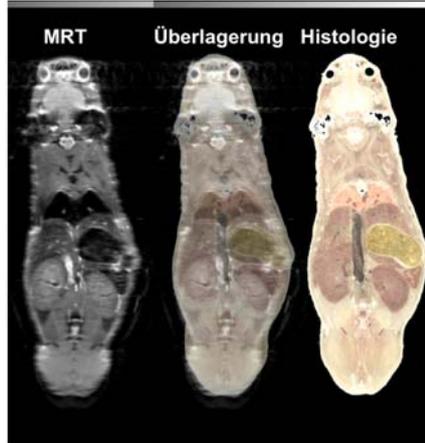


Berichtszeitraum	2008
Programm	<p data-bbox="470 271 721 304">Krebsforschung</p> <p data-bbox="470 338 624 371">Zielstellung</p> <p data-bbox="470 400 1406 763">Das langfristige Ziel dieses Programms besteht darin, Beiträge zur frühzeitigen Erkennung und verbesserten Behandlung von Tumorerkrankungen als dominierenden Gesundheitsproblemen in der modernen Industriegesellschaft zu leisten. Die Untersuchungen erfolgen auf der Basis von bekannten und zu entwickelnden Radiotracer, zu entwickelnden Methoden der molekularen Radiotherapie (Endoradionuklidtherapie) sowie der biophysikalischen Analyse bestrahlter Gewebe, Zellen und biomolekularer Zielstrukturen, insbesondere der DNA. Neue Möglichkeiten der externen Strahlentherapie werden durch die Entwicklung einer neuen Generation von Therapie-Teilchenbeschleunigern und die Charakterisierung der biologischen Wirksamkeit der resultierenden Strahlung erschlossen. Die Arbeiten reichen dabei von der Grundlagenforschung bis hin zur Anwendung am Patienten.</p> <p data-bbox="470 797 1406 916">Das FZD beabsichtigt zu diesem Zweck, ein „Gemeinsames Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie“ zusammen mit der TU Dresden und dem Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden zu gründen. Dafür wurden Mittel im Rahmen der sächsischen Exzellenzinitiative bewilligt.</p> <p data-bbox="470 949 762 983">Wichtigste Ergebnisse</p> <p data-bbox="470 1012 1406 1189">In dem Programm Krebsforschung werden alle Aktivitäten des FZD auf diesem Gebiet gebündelt. Dies reicht von Arbeiten auf molekularem Niveau (Radiopharmazie, Dosiswirkungen, Biophysik) bis zur Entwicklung neuartiger Bestrahlungseinrichtungen (Laserteilchenbeschleunigung) und Softwareentwicklung (Bildverarbeitung). Diese Aktivitäten werden innerhalb des FZD vorrangig in den Instituten für Strahlenphysik und Radiopharmazie vorangetrieben.</p> <p data-bbox="470 1196 1406 1496">Im Berichtszeitraum ist es gelungen, verstärkt über den Rahmen des FZD hinaus Kooperationen auf den genannten Gebieten zu entwickeln. So wurden die Verbindungen über OncoRay - Zentrum für Innovationskompetenz „Medizinische Strahlenforschung in der Onkologie - als gemeinsamer Einrichtung mit dem Universitätsklinikum und der TU Dresden genutzt, um die Beziehungen zu medizinischen Partnern zu intensivieren. Auch das Vorhaben, OncoRay mit o. g. Partnern zum “Gemeinsamen Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie“ hin zu entwickeln, wurde wesentlich vorangebracht. Im Rahmen der Landesexzellenzinitiative wurden Mittel in Höhe von 30 Mio. € bewilligt, auf deren Basis die Verwirklichung dieses Vorhabens begonnen wurde.</p> <p data-bbox="470 1529 1406 1740">Als zentrale Grundlage für das Targeting von Radiotracer wurden Untersuchungen zur quantitativen funktionellen Expression ausgewählter Proteine, wie Cyclooxygenasen (COX-1/2) oder Rezeptoren für Advanced Glycation Endproducts (RAGE), als biologische Marker (Targets) für tumorassoziierte Prozesse an Zell- und Tiermodellen begonnen bzw. fortgesetzt. Im engen Zusammenhang dazu stehen Untersuchungen zur Charakterisierung tumorigener Mechanismen mittels neu entwickelter Radiotracer <i>in vivo</i> /1,2/.</p> <p data-bbox="470 1774 1406 1951">Für die Entwicklung neuer Diagnostika und Therapeutika wurden Grundlagenarbeiten zur Radiomarkierung und Radiopharmakologie komplementärer L-Oligonukleotid-Konstrukte weitergeführt /3/. Diese Arbeiten sind Teil der Entwicklung eines völlig neuen Pretargeting-Verfahrens. Nach umfang- und erfolgreichen <i>in vitro</i> Untersuchungen konnten die ersten <i>in vivo</i> Messungen begonnen werden, deren Ergebnisse erfolversprechend aussehen.</p>

Bei den Arbeiten zur stabilen Komplexierung der Kupferisotope $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ über hexadentate Bispidine sowie Derivate makrocyclischer Amine wurde anhand ^{64}Cu -markierter Bombesinderivate die hohe chemische Stabilität der radioaktiven Kupferkomplexe mittels in-vivo-Untersuchungen belegt /4/.

Tumorigene und inflammatorische Mechanismen (Hypoxie, Angiogenese, Aminosäuretransport) wurden mit Hilfe etablierter (^{18}F FMISO, ^{18}F OMFD) und neuentwickelter Radiotracer (^{11}C Cox-2-Inhibitoren, ^{18}F Fluoracetat, ^{64}Cu Bombesin, ^{68}Ga DOTA-hCT-Derivate) an verschiedenen Tumor-Zell- und -Tiermodellen funktionell charakterisiert /5/. Die hochauflösende Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS) wurde für die biochemische Charakterisierung ausgewählter Gewebe (Tumor, Fettgewebe) in vivo eingesetzt /6/.



In diesem Zusammenhang wurde ein "Kleintier-Liegen-system für die multimodale Bildgebung" zur Kombination und Überlagerung von PET, CT, MRT/MRS Untersuchungen entwickelt, das erstmalig exakt reproduzierbare Bedingungen ermöglicht. In longitudinalen Studien lassen sich damit auch individuelle Veränderungen unter Therapie über einen langen Zeitraum verfolgen.

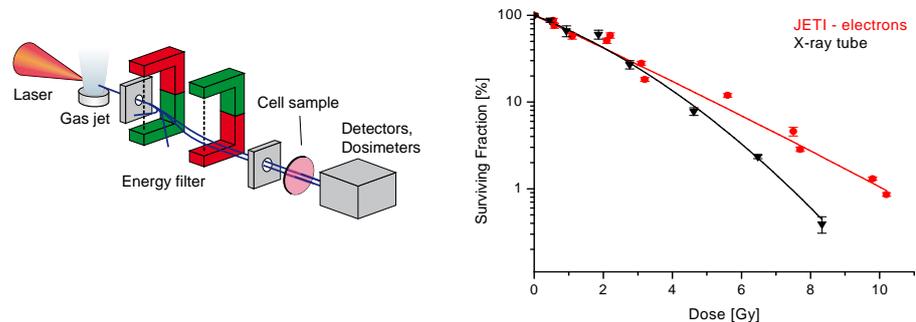
Computergestützte Verfahren zur listmodebasierten Bewegungskorrektur wurden optimiert und weiterentwickelt und werden seit Anfang 2008 erfolgreich routinemäßig im klinischen Betrieb eingesetzt. Ferner wurden erstmals routinefähige Verfahren zur Listmode-Akquisition auch von Ganzkörperaufnahmen als Voraussetzung für den Einsatz event-basierter Bewegungskorrekturalgorithmen bei solchen Untersuchungen implementiert /7/.

Durch die regelmäßige Verfügbarkeit einer erweiterten Radiopharmakapalette sowie die Herstellung von Radionukliden wie ^{86}Y am eigenen Zyklotron wurde die Möglichkeit der translatorischen Nutzung der Ergebnisse erweitert. So wurde durch Anwendung von ^{86}Y die dosimetrische Bewertung von ^{90}Y -markierten Radiopharmaka in Vorbereitung der klinischen Nutzung eingeführt. Im medizinischen Bereich wurden Arbeiten im Rahmen von zwei Multi-Center-Studien aufgenommen bzw. fortgesetzt, so die Studie zur Verbesserung der Therapieergebnisse bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen sowie eine Studie zur Verbesserung der Alzheimer-Diagnostik mittels eines neuen PET-Tracers /8,9/.

Zentrales Ergebnis auf dem Gebiet der Struktur- und Dynamik von Biomolekülen war die in Kooperation mit dem MPI für Zellbiologie und Genetik, Dresden, erfolgte Klärung eines grundlegenden Bewegungsmechanismus in Kinesin, einem molekularen Motor, der an der Separation von Chromosomen bei der Zellteilung beteiligt ist und Zielstruktur für antitumorale Wirkstoffe ist /10/.

Die weltweit erste systematische Untersuchung strahlungsinduzierter Zellschädigungen mit laserbeschleunigten Teilchenstrahlen wurde im Rahmen des Verbundprojekts onCOOPtics erfolgreich realisiert. Die biologische Wirksamkeit der laserbeschleunigten Elektronenstrahlen war etwas geringer als die durch eine konventionelle 200-kV-Röntgenstrahlröhre hervorgerufene (Bild). Die gefundenen Unterschiede werden gegenwärtig im Hinblick auf das zugrunde liegende Energiespektrum der Strahlung sowie die Wiederholfrequenz der Be-

strahlungspulse untersucht. Auf der Basis dieses Experiments erscheint das künftige Potenzial für die lasergetriebene Teilchentherapie vielversprechend zu sein.



Links: Aufbau des Zellbestrahlungsexperiments mit laserbeschleunigten Elektronen. Rechts: Überlebender Anteil der Zellen als Funktion der Dosis im Vergleich von laserbeschleunigten Elektronen und Röntgenröhre.

Der 150-TW-Laser "Draco" und der zugehörige Messplatz wurden in Betrieb genommen. Die Laser-Beschleunigung intensiver Protonenstrahlen, die in der nächsten Generation der Zellbestrahlungsexperimente genutzt werden sollen, wurde demonstriert.

Die Echtzeit-Charakterisierung der Strahlungsdosis, die dem Patienten appliziert wird, ist eine wichtige Forderung für die künftige Entwicklung lasergetriebener Protonenstrahlen für die Tumorthherapie sowie für die Verbesserung der auf konventionellen Beschleunigern beruhenden Teilchen-Strahlentherapie. Die Eignung der in-beam Positronen-Emissions-Tomographie (PET) für die in-vivo Dosimetrie wurde analysiert. Dafür wurden Daten aus dem Kohlenstoff-Ionenstrahl-Therapieprogramm der GSI genutzt. Es wurden Echtzeit-Methoden zur Korrektur von Patientenbewegungen entwickelt.

In Zusammenarbeit mit Siemens Health Care wurden alternative PET-Scannergeometrien für eine technische Realisierung im klinischen Rahmen analysiert. Außerdem wurde die Anwendbarkeit des PET-Monitoring für andere Teilchenstrahlenarten sowie hochenergetische Photonenstrahlen untersucht.

- [1] S. Hoppmann et al., Protein Expression and Purification 57 (2008) 143-152
- [2] J. Pietzsch, Calcium Binding Proteins 3 (2008) 18-21
- [3] J. Schlesinger et al., Bioconjugate Chemistry 19 (2008) 928-939
- [4] G. Gasser et al., Bioconjugate Chemistry 19 (2008) 719-730
- [5] I. Neundorf et al., Bioconjugate Chemistry 19 (2008) 1596-1603
- [6] K. Strobel et al., Journal of Lipid Research 49 (2008) 473-480
- [7] U. Wolf et al., Der Nuklearmediziner 31 (2008) 12-16
- [8] P. M. Klinge et al., Clinical Neurology and Neurosurgery 110 (2008) 369-375
- [9] L. Mosconi et al., Journal of Nuclear Medicine 49 (2008) 390-398
- [10] A. H. Crevenna et al., Biophysical Journal 95 (2008) 5216-5227

Zusammenarbeit mit externen Partnern (Auswahl)

Technische Universität und Universitätsklinikum Dresden (gem. Betrieb des PET-Zentrums, gem. Projekte und Publikationen)

Universität Leipzig, Institut für Biochemie

Universität Heidelberg, Institut für Anorganische Chemie

Universität Bonn, Pharmazeutisches Institut und Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie

Friedrich-Schiller Universität Jena, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Institut für Interdisziplinäre Isotopenforschung, Leipzig Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung, Berlin
 Paul Scherrer Institut, Villigen, Schweiz
 Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, Schweiz
 Turku Medical PET Center/ Abo-Akademi Turku, Finnland
 University Ferrara, Department of Radiological Sciences, Italien
 ICIS-CNR Padova, Italien
 Universität Innsbruck, Klinik für Nuklearmedizin, Österreich
 Russian Academy of Sciences, Institute of Inorganic Chemistry Novosibirsk, Russland
 Instituto Tecnológico e Nuclear, Sacavém, Portugal
 Monash University, School of Chemistry, Melbourne, Australien (FZD-Fellow)
 University of Kitakyushu, Department of Chemical Processes and Environments, Japan (mit allen gem. Projekte und Publikationen)
 ABX advanced biochemical compounds GmbH, Radeberg (gem. Projekte)
 Biotectid GmbH Leipzig (Auftragsforschung)
 GlaxoSmithKline, Greenford, U.K. (gem. Projekte)
 NOXXON Pharma AG, Berlin (Auftragsforschung)
 ROTOP Pharma GmbH, Radeberg (Auftragsforschung)
 GSI Darmstadt (gem. Projekte, gem. Publikationen)
 MPI für Zellbiologie und Genetik, Dresden (gem. Projekte)
 Dresden International Graduate School for Biomedicine and Bioengineering (gem. Ausbildung)
 IITM, Chennai, Indien (gem. Projekt, gem. Publikationen)
 TU Liberec, Tschechien (gem. Projekte)

Statistische Angaben

Mitarbeiter (Planstellen)			
Gesamt	54,2	Wissenschaftler	21,4
Annexpersonal (Personenjahreskapazität)*			
Postdoc	4,7	Doktoranden**	10,0
Gastwissenschaftler	0,9		
Drittmittelfinanziertes Personal (Personenjahreskapazität)*			
Wissenschaftler	4,9	Technisches Personal	7,1
Doktoranden	6,1	Gastwissenschaftler	1,3

* Personenjahre mit Berücksichtigung der VZÄ (Personenjahreskapazität)

** Doktoranden werden mit 0,5 Stellen berücksichtigt.