



Санкт-Петербургский
государственный
университет

*Ресурсный центр ядерной медицины
СПбГУ*

*Перспективы развития исследований в
области медицины и биологии*

**Заведующий лабораторией ядерных
реакций, к. ф. – м. н.**

Жеребчевский В. И.

Профессор химического факультета

С. П. Туник

Санкт-Петербург

15.02.2012

Введение



Основная идея Проекта заключается в создании в СПбГУ междисциплинарного ресурсного центра «Ядерная медицина»

Задачи:

- 1. построение технологического комплекса для получения медицинских радионуклидов и радиофармпрепаратов;**
- 2. создание учебно-научного комплекса биохимических и биофизических исследований с помощью методов ядерной медицины;**
- 3. создание многопрофильного исследовательского центра доклинических и клинических медицинских исследований.**



Введение

1. Современная ядерная медицина:

- область фундаментальной и практической медицины, в которой с целью профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний органов и систем человека, применяются стабильные и радиоактивные нуклиды, самостоятельно или в форме **радиофармпрепаратов (РФП)**;
- междисциплинарная область, в которой работают врачи, физики, химики, молекулярные биологи, инженеры, техники;
- новейшие медицинские технологии (включая ядерные технологии, генно-инженерные технологии, биотехнологии), позволяющие обнаруживать начало заболевания еще на стадии поражения отдельных клеток и тканей, а не на стадии поражения органов и появления метастазов; а также позволяющие получить информацию о физиологических функциях соответствующих органов.

2. Методы ядерной медицины

а) Диагностика:

используют препараты, меченные радиоактивными нуклидами. Наблюдая за их распределением в организме человека с помощью специальной детектирующей аппаратуры, можно получить изображение внутренних органов человека, *а также судить о жизнедеятельности органа в целом или какой-либо из его частей.*

б) Радионуклидная терапия:

используют методы, когда лекарственное средство, содержащее радионуклид, целенаправленно доставляется к пораженному опухолью органу

Обоснование



Санкт-Петербургский
государственный
университет

Из доклада министра здравоохранения и социального развития РФ
Т.А. Голиковой

Требования к развитию ядерной медицины

Требуется внедрение современных короткоживущих и ультракороткоживущих радиофармпрепаратов, которые значительно уменьшают лучевую нагрузку на пациентов

В мировой медицинской практике используется **130** радиодиагностических методов IN VIVO и около **60** радиодиагностических методов IN VITRO

В России в практической медицине используется **22** РФП для сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, около **20** импортных наборов для радиоиммунного анализа и только **3** короткоживущих радионуклида для позитронной эмиссионной томографии

Годовой объем реализации
около **210** млн.руб

Не более чем на 1-3 % удовлетворяется потребность населения России в радиофармпрепаратах

Развития ПЭТ и ПЭТ/КТ диагностики требует производства короткоживущих диагностических радионуклидов



Радионуклидная диагностика

Радионуклидная диагностика - исследование, основанное на использовании соединений, меченных радионуклидами

В качестве таких соединений применяют разрешенные для введения человеку с диагностической и лечебной целью радиофармацевтические препараты (РФП) - химические соединения, в молекуле которых содержится определенный радионуклид.

В клинической практике применяют следующие виды радионуклидных исследований:

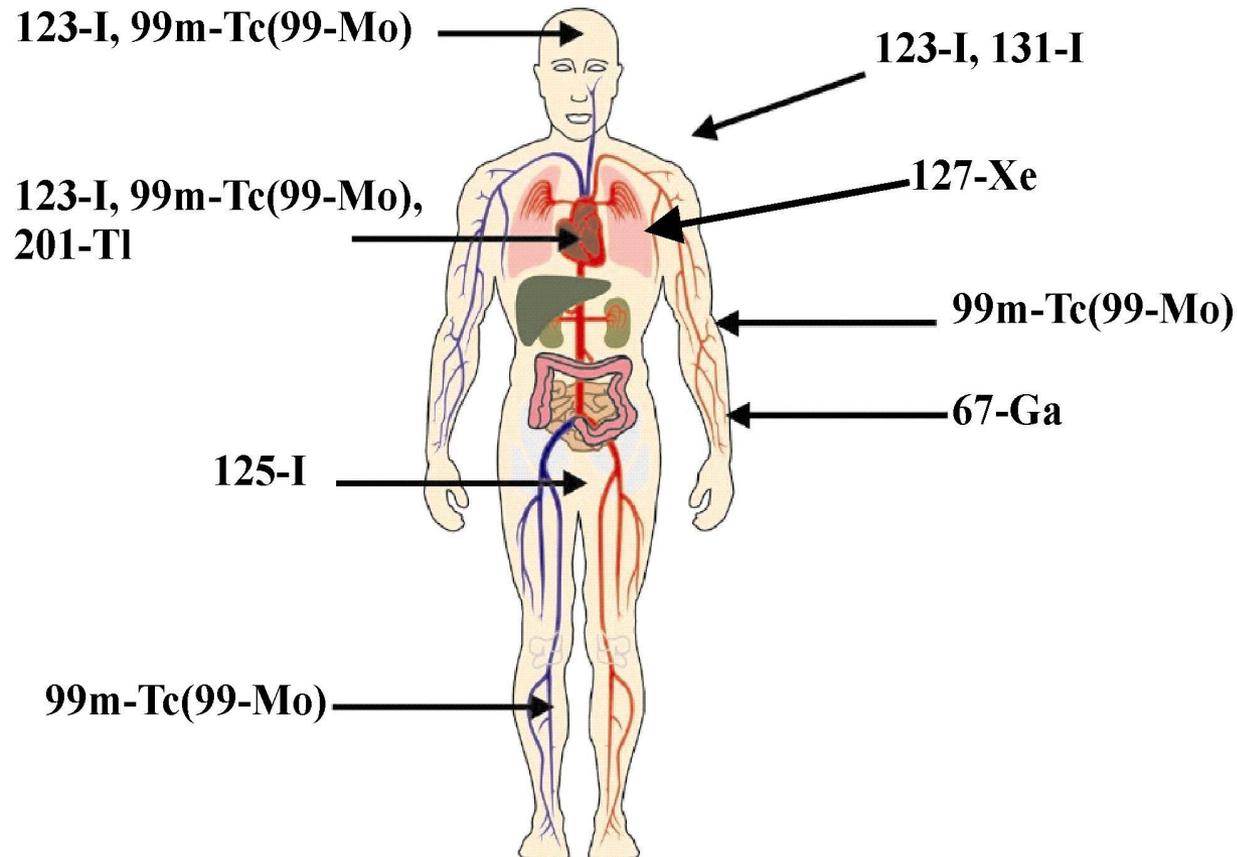
Визуализация органов, т. е. получение их радионуклидных изображений

Измерение накопления РФП в организме и его выведения

Измерение радиоактивности биологических проб жидкостей и тканей человеческого организма



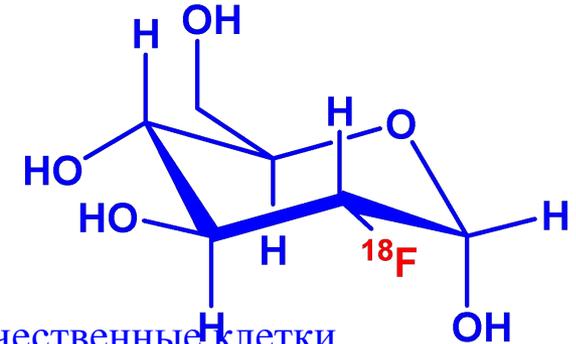
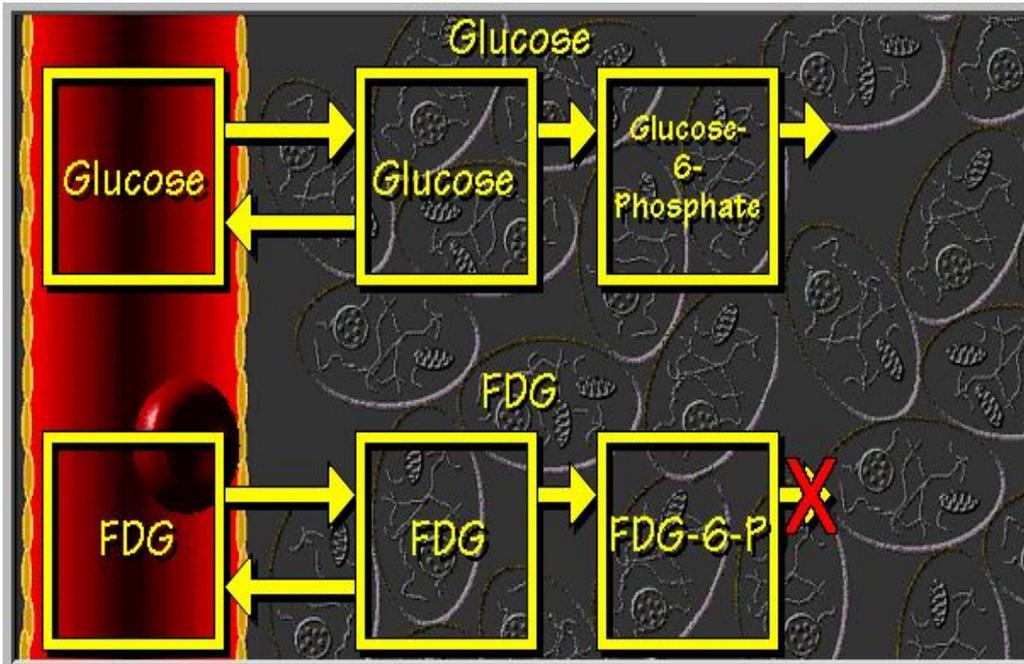
Радионуклидная диагностика



Пример использования некоторых радионуклидов при диагностике

^{18}F -ФДГ - основной РФП для ПЭТ диагностики опухолей

□ 2-[^{18}F]-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза, радиотрейсер гликолиза

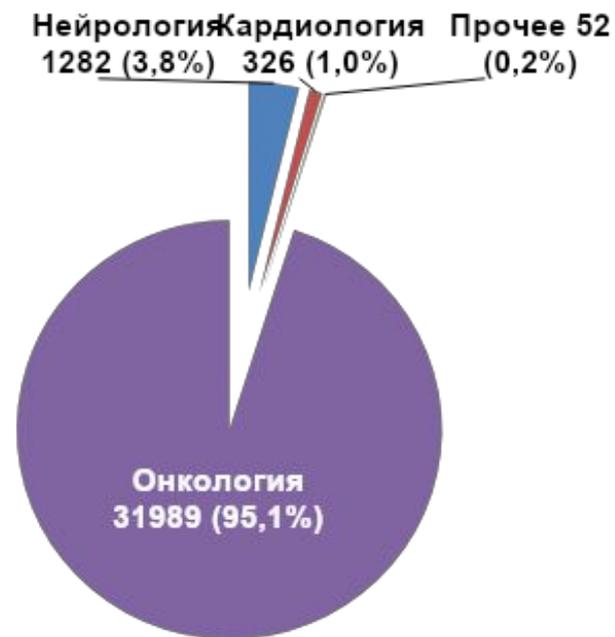


Злокачественные клетки характеризуются более активными процессами гликолиза, что обусловлено повышенным уровнем белков, транспортирующих глюкозу (транспортеров глюкозы Глут1 и Глут 2), и, в большей степени, увеличением активности гексокиназы в неоплазме.

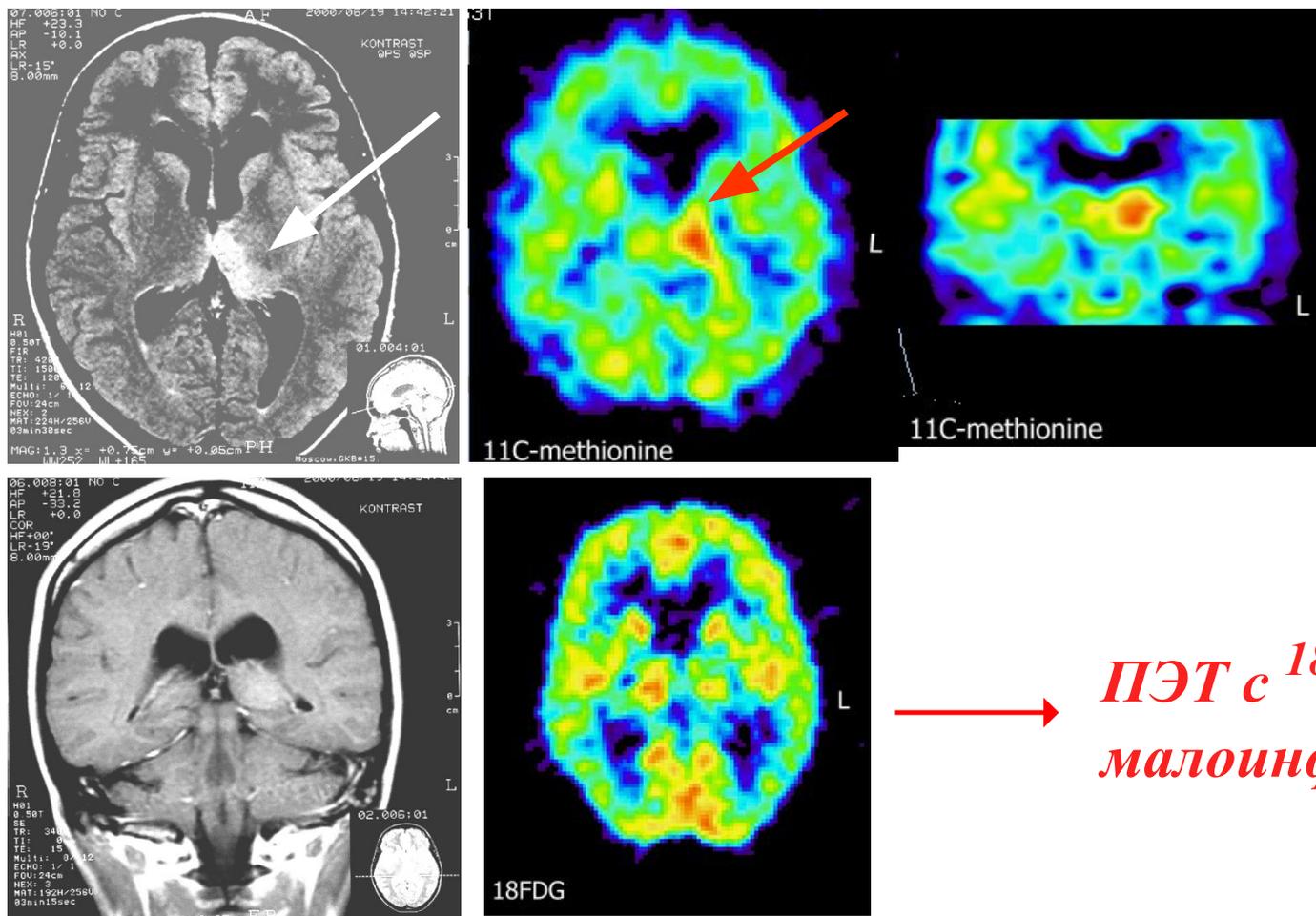
ПЭТ с ФДГ позволяет количественно определять регионарную скорость потребления глюкозы в тканях

^{18}F -ФДГ - основной РФП для ПЭТ диагностики опухолей

*Kuwabara et al. Ann Nucl
Med 2009, 23: 209-215*



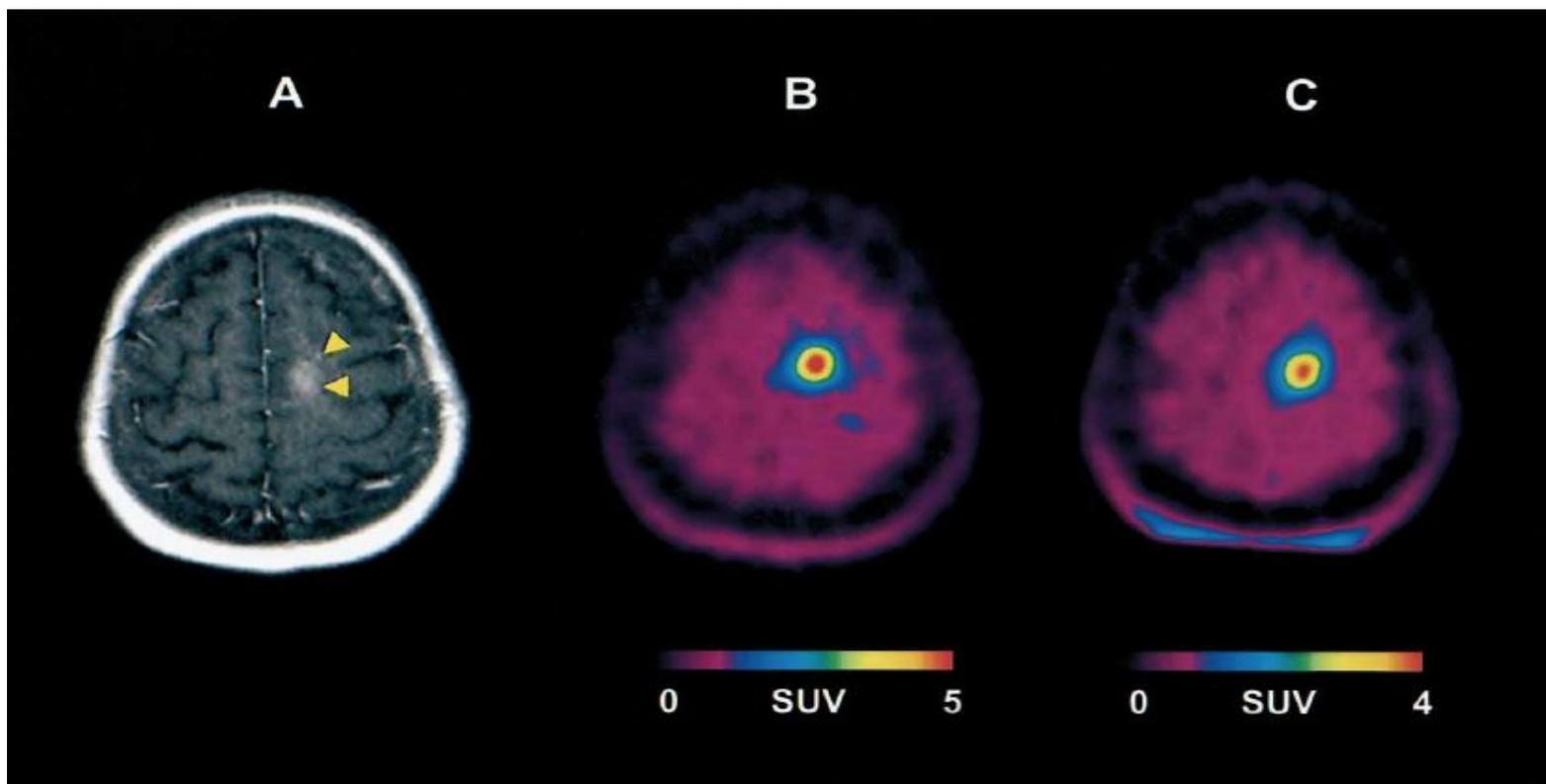
Сопоставление ^{18}F -ФДГ и $\text{L-}^{11}\text{C}$ -метионина: *Анапластическая астроцитома левого таламуса* (слайд предоставлен Т. Скворцовой, ИМЧ РАН, Ст.-Петербург)



**ПЭТ с ^{11}C -
метионином
выявляет
опухоль и ее
границы**

***ПЭТ с ^{18}F -ФДГ
малоинформативна***

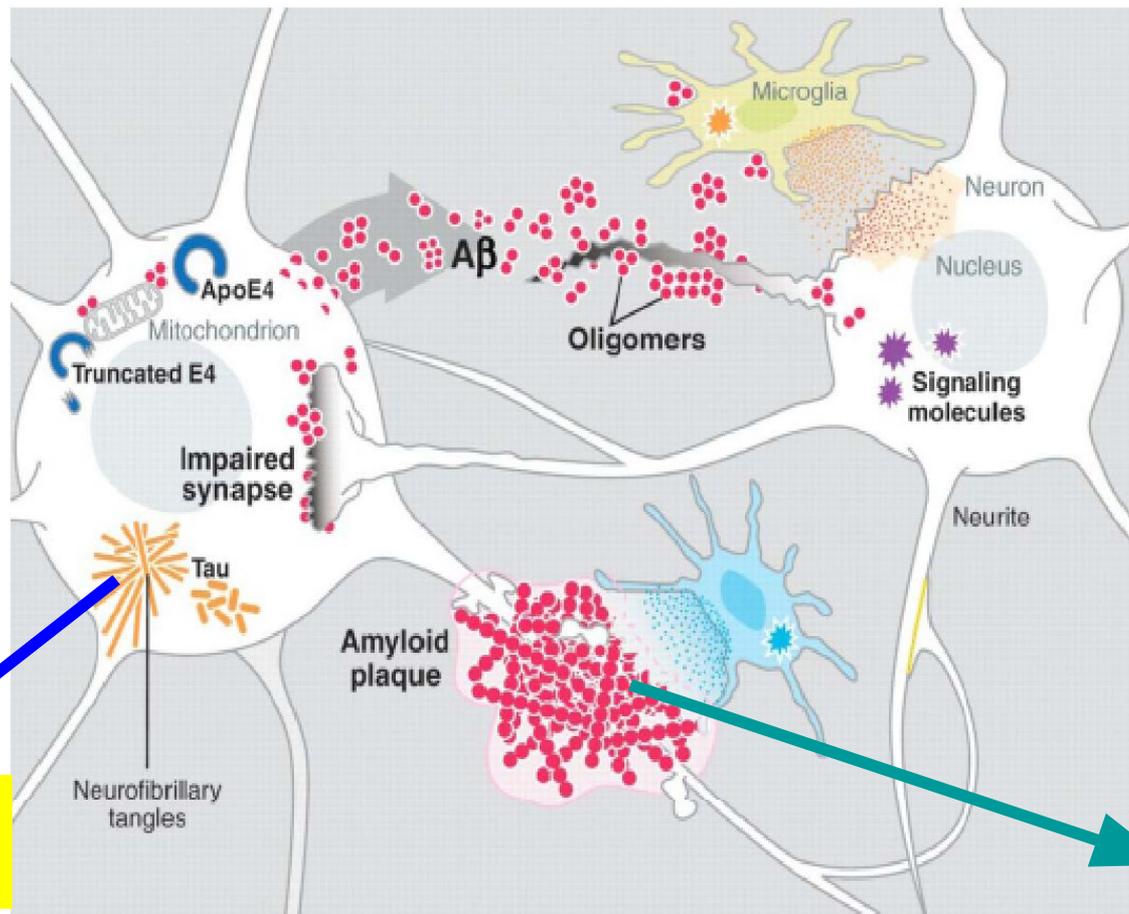
Сравнение МРТ (А), ПЭТ с L-¹¹С-метионином (В) и ¹⁸F-ФЭТ (С)



Слайд предоставлен проф. H.J. Wester, Munich, Germany

*Wester HJ et al. J Nucl Med (1999) 40:
205*

Молекулярно-клеточные процессы, лежащие в основе болезни Альцгеймера (предположительно)

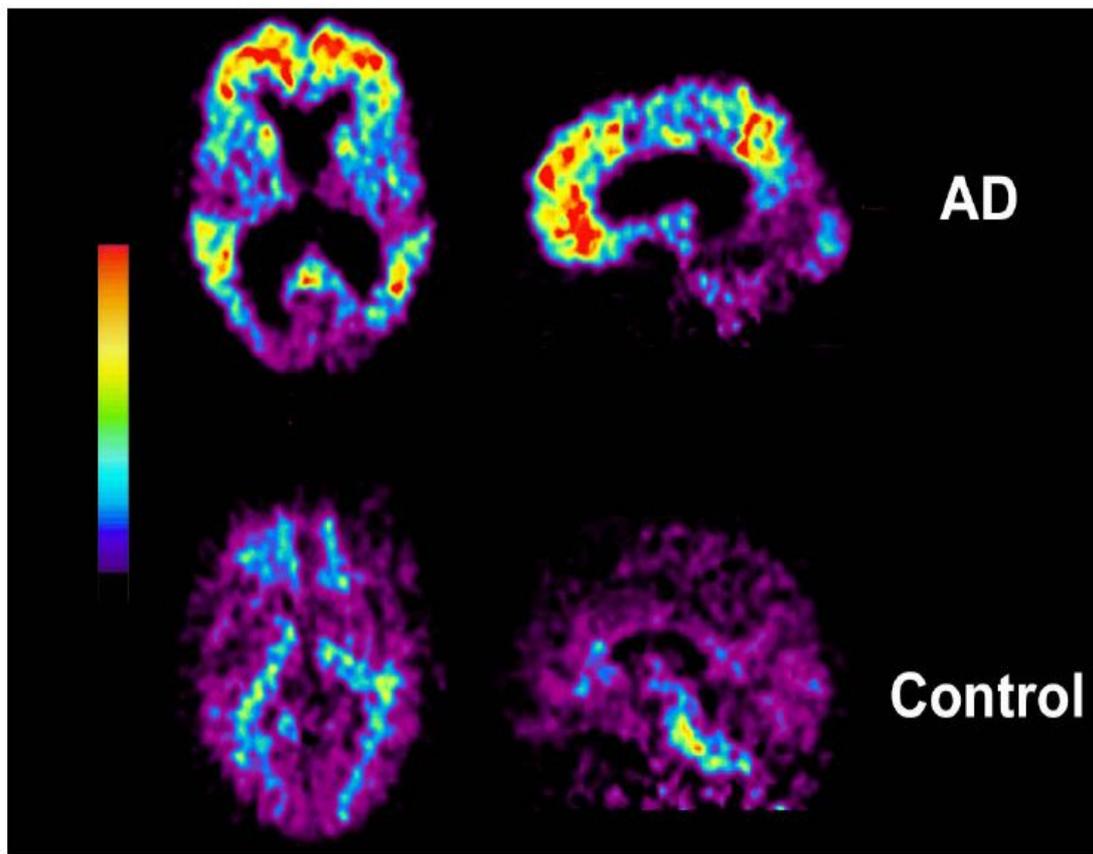


Нейрофибриллярные клубки

Амилоидные бляшки

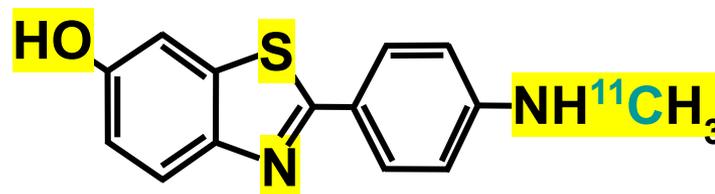
E. D. Roberson et al., Science 314, 781-784 (2006)

[¹¹C]PIB - первый радиолиганд для визуализации бета амилоидных агрегатов при болезни Альцгеймера методом ПЭТ

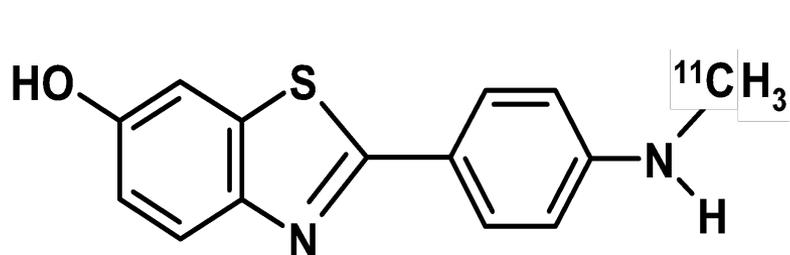


- Аналог тиофлавина
- Предложен в Университете Питтсбурга
- Клинические испытания – Уппсала ПЭТ центр и многие другие
- Лицензия на патент фирмы «Amersham-GE Health care»

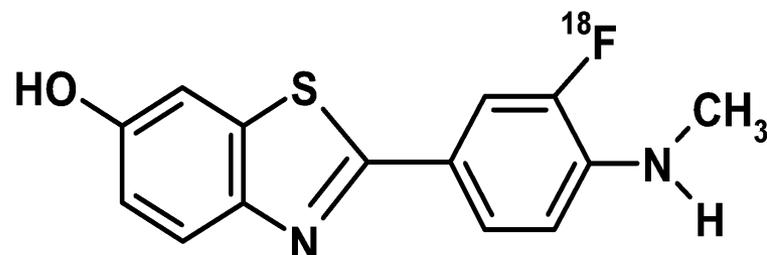
Klunk et al, Ann Neurol
2004



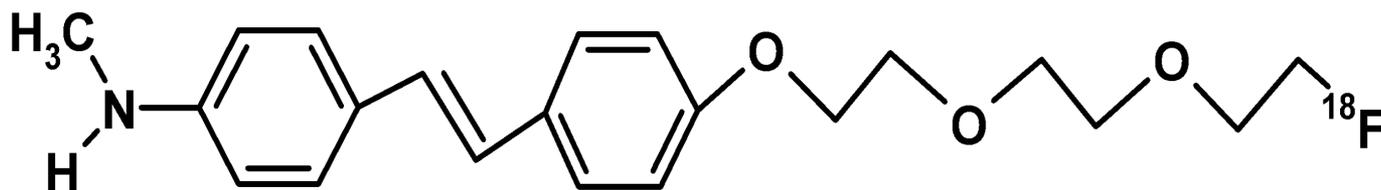
Меченные фтором-18 ПЭТ радиолиганды для визуализации бета амилоидных агрегатов при болезни Альцгеймера



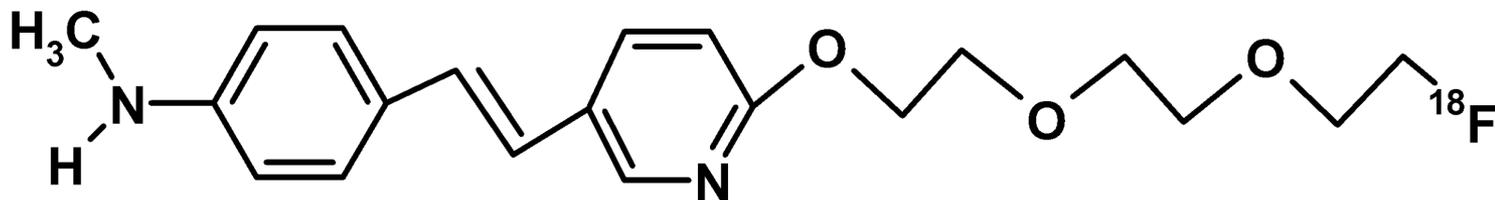
¹¹C-PIB



¹⁸F-Flutemetamol GE Health Care

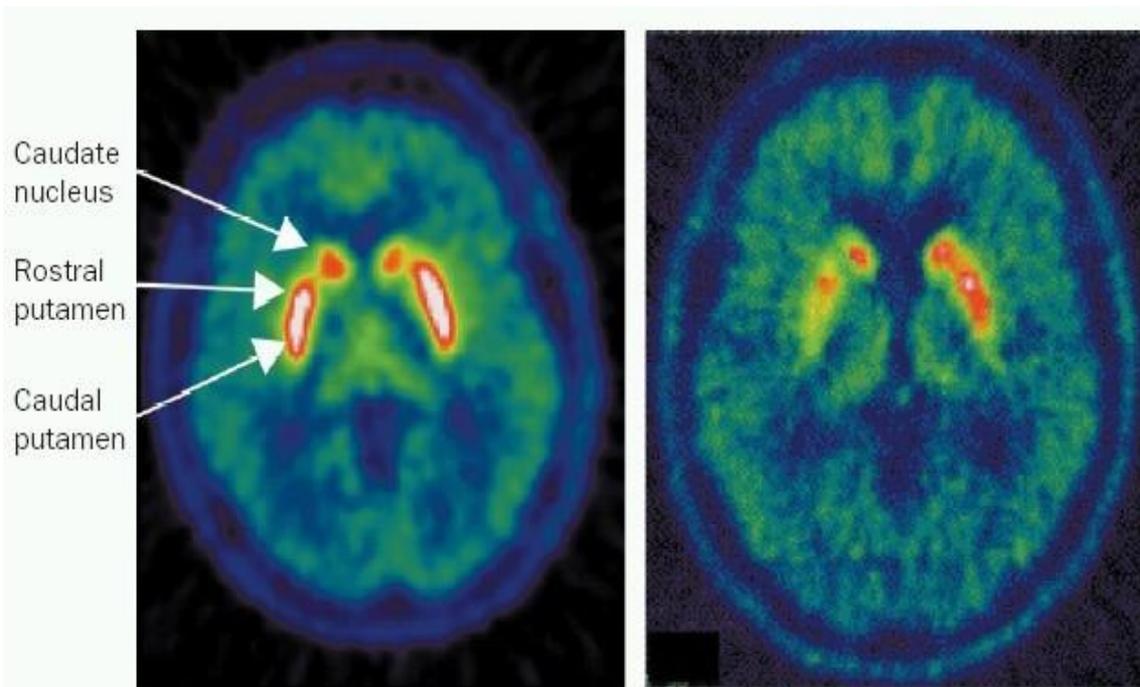


¹⁸F-FBAY94-9172 (*Rowe et al. Lancet Neurol 2008*)



¹⁸F-AV 45 (Florbetapir F18) (*Yao et al. Appl Rad Isot 2010*)

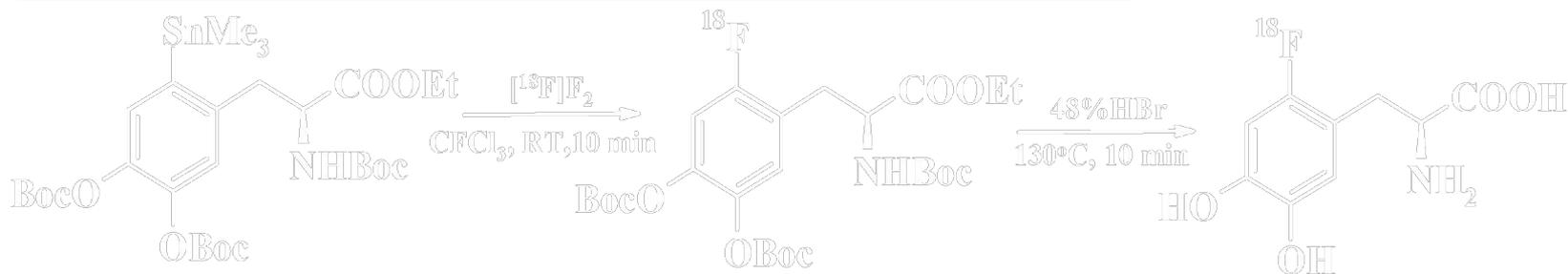
6-¹⁸F-фтор-L-ДОФА - первый ПЭТ радиотрейсер для изучения допаминаргической системы (1983)



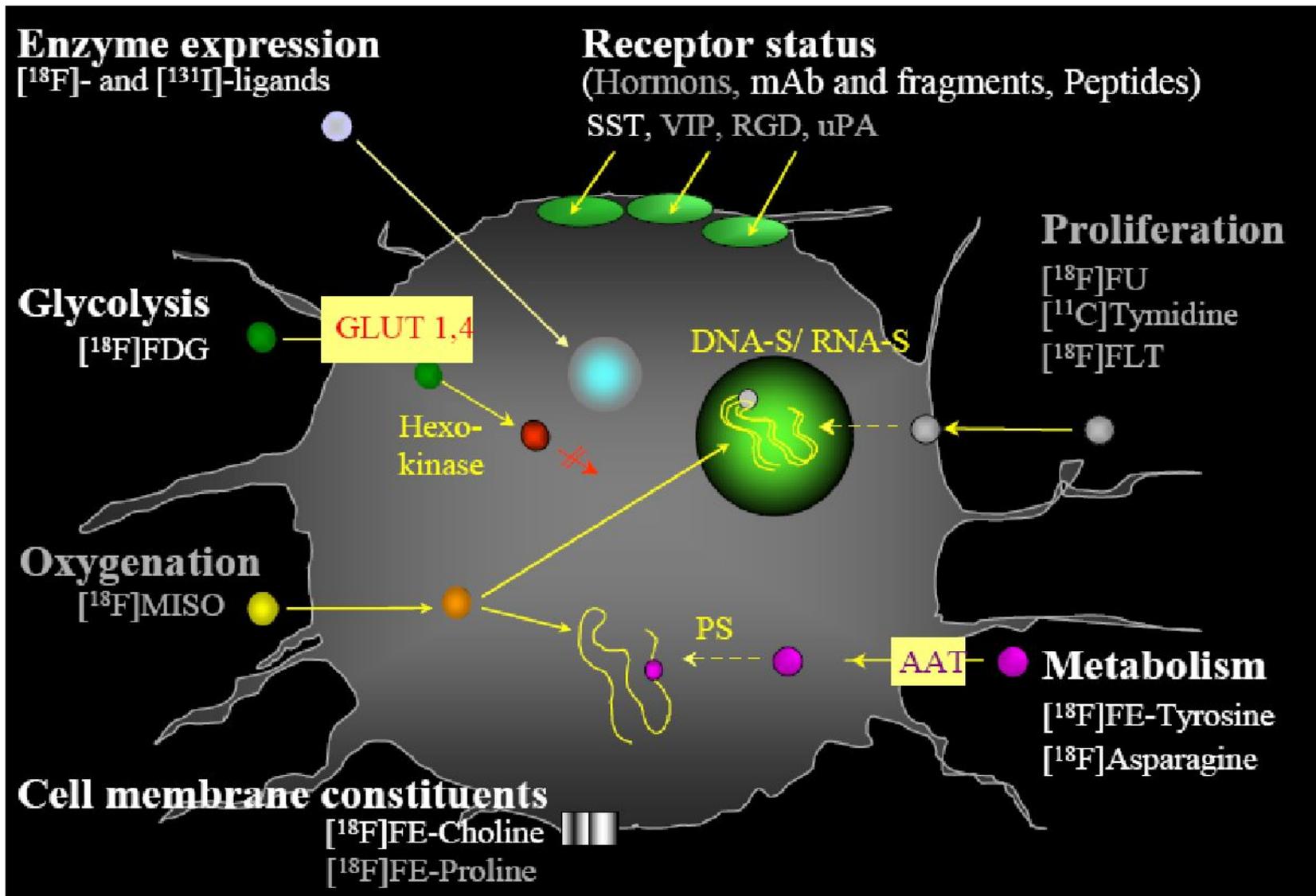
¹⁸F-dopa PET images at the striatal level in a healthy volunteer (left) and in a patient with IPD (right). In the patient with IPD, there is asymmetric loss of uptake of the tracer, and a more pronounced loss in the caudal putamen than in the rostral putamen and the caudate nucleus.

Namavari et al.
Appl Rad Isot
1992

Стереоспецифический электрофильный синтез



^{18}F -радиотрейсеры для онкодиагностики (кроме ФДГ)





II часть презентации



Основные направления ядерной медицины (для СПбГУ)

1. Радионуклидная диагностика:

1.1. синтез известных и разработка новых радиофармпрепаратов (РФП) на основе пептидов и нуклеиновых кислот для диагностических и терапевтических целей.

1.2. доклинические медицинские исследования (на малых животных)

1.3. использование методов ядерной медицины (диагностики) в биологических исследованиях

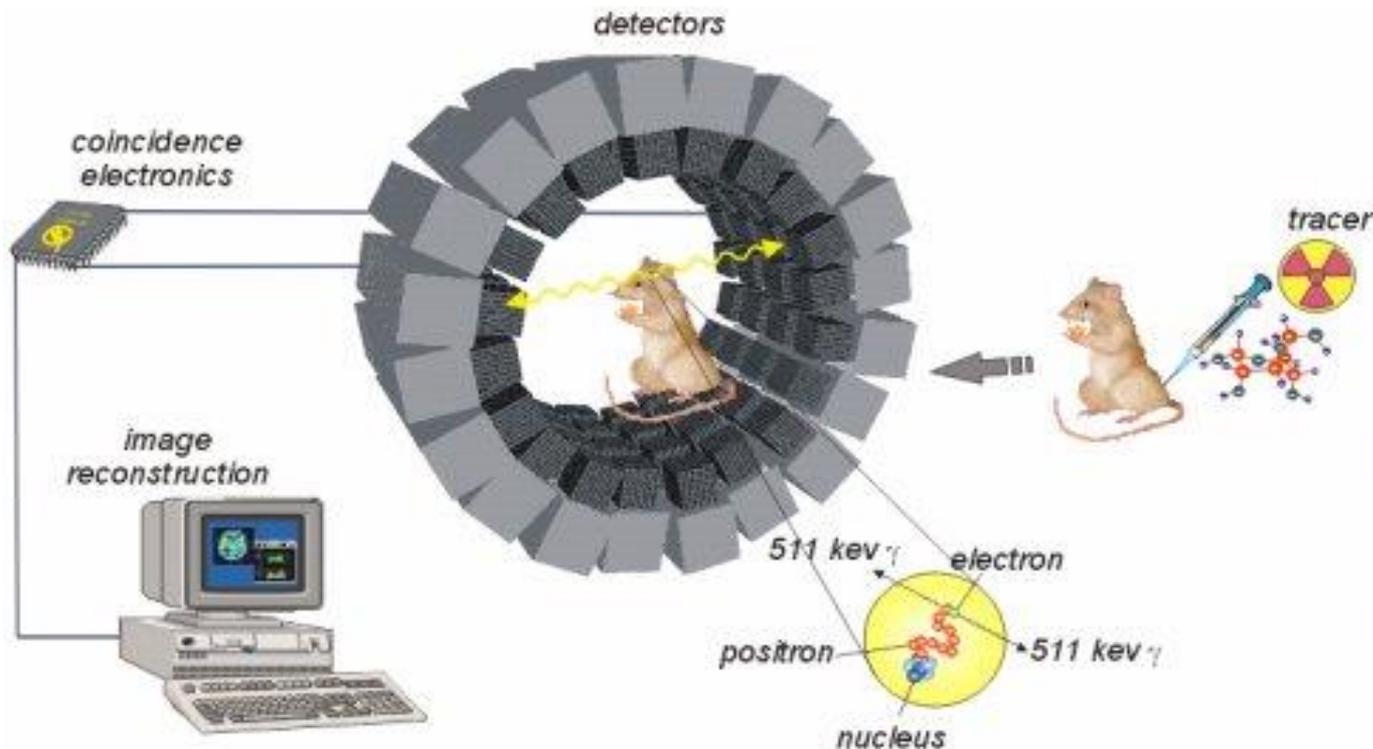
2. Терапия: Радионуклидная, Нейтронная и нейтронзахватная ТОЛЬКО как перспектива!!!



Радионуклидная диагностика

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)

Метод основан на регистрации пары гамма-квантов, возникающих при аннигиляции позитронов из радиофармпрепарата, вводимого перед исследованием.



Радионуклидная диагностика

Циклотрон ТР-30



ПЭТ



**Мишенные
устройства:
газовые и
жидкостные
мишени**



Радионуклидная диагностика

Важность клинического значения ПЭТ состоит в том, что этот метод позволяет:

Осуществлять раннюю диагностику сложных заболеваний.

Оценивать функциональное состояние и жизнеспособность органов и тканей как при патологии (медицина), так и в норме (биологические исследования).

Осуществлять раннюю диагностику метастазирования и генерализации патологического процесса в онкологии.

Оперативно оценивать эффективность медикаментозной, лучевой и химиотерапии, выбирать наиболее эффективную тактику лечения.

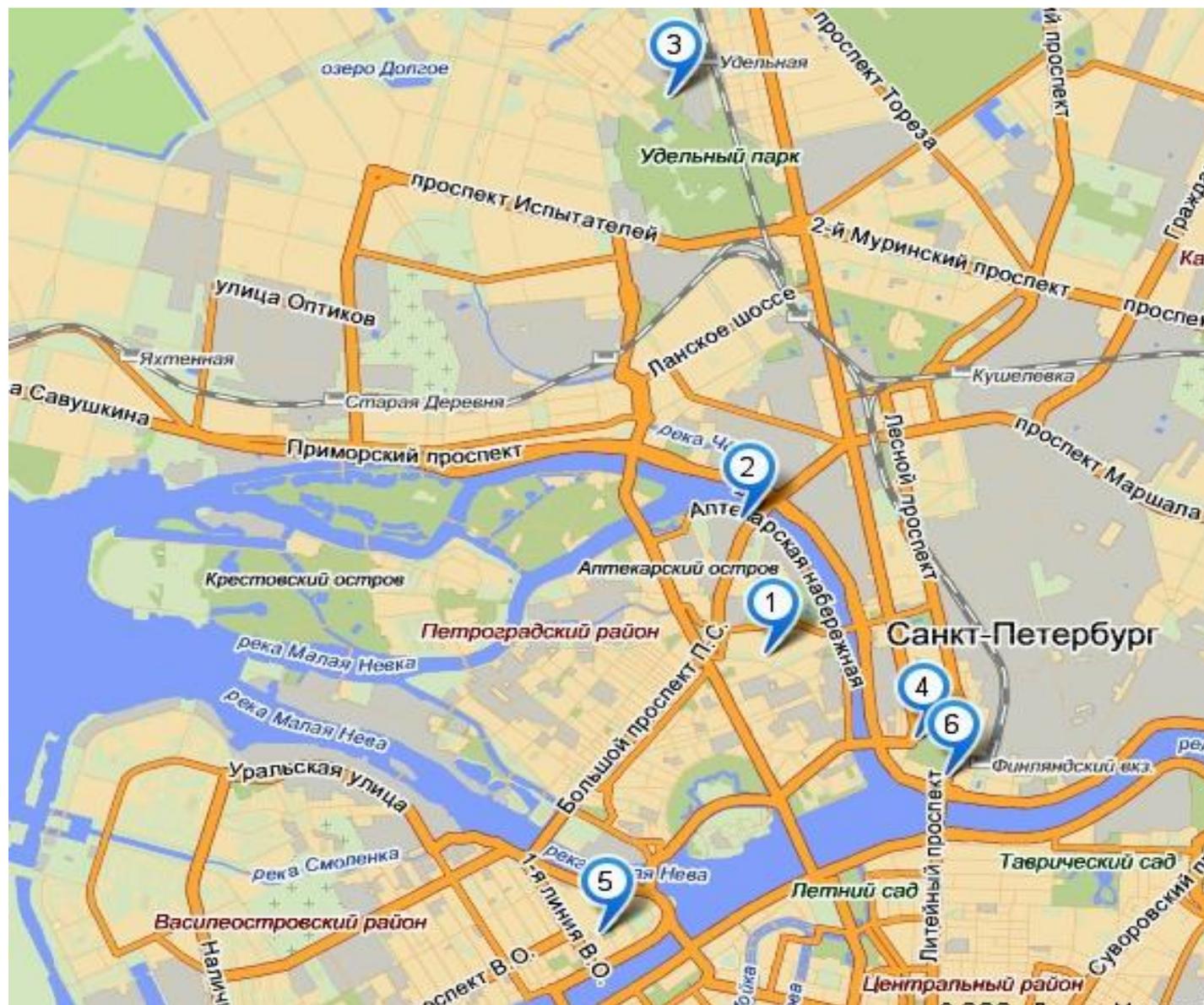
Что требуется для развития ядерной медицины

- развитие новых областей применения медицинской радионуклидной диагностики и терапии;
- совершенствование ядерно-медицинских технологий;
- создание новых радиофармпрепаратов для онкологии и других областей медицины;
- подготовка высококлассных специалистов.

Почему именно в СПбГУ?

- Все необходимые специалисты (физики, химики, биологи, медики) в одном ВУЗе!!!
- Удобное расположение

Удобное расположение



Стратегия развития Ресурсного центра



Санкт-Петербургский
государственный
университет



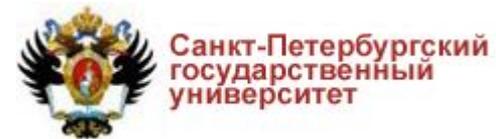


Стратегия развития Ресурсного центра

Представленный Ресурсный центр будет являться междисциплинарным ресурсным центром, в котором планируется охватить широкий спектр научных исследований.



Заключение



Основные преимущества реализации проекта в СПбГУ:

- 1) Большой научный потенциал, определяемый *ожидаемо* высоким уровнем университетских исследований.
- 2) Значительный инновационный потенциал Центра. В процессе осуществления своей деятельности планируется разработка новых технологий получения радионуклидов и РФП с перспективой внедрения и коммерческого использования.
- 3) Удобное расположение. Находясь в центре города, Ресурсный центр предоставит возможность продавать получаемую в нем изотопную продукцию в ведущие клиники Санкт-Петербурга.
- 4) Подготовка высококлассных специалистов для различных областей ядерной медицины, таких как: синтез изотопов и новых радиофармпрепаратов, получение высококачественных изображений и совершенствование методов их обработки, совершенствование диагностических методик в медицине и биологии.

Дополнительная информация

Ниже приводятся слайды с дополнительной информацией



Что тормозит внедрение новых РФП в клиническую практику ПЭТ в России

отсутствие базы для проведения доклинических испытаний: нет собственного вивария, нет доступа к моделям опухолей на животных, нет возможности приобрести животных с индуцированными патологиями в России вообще;

в России нет ни одного ПЭТ сканнера для малых животных, необходимого для доклинических испытаний;

Обоснование



Санкт-Петербургский
государственный
университет

Из всех регионов России ядерная медицина в части радионуклидной диагностики (радиотерапии с помощью РФП нет, но строится одно отделение на 12 коек) наиболее развита и используется в Санкт-Петербурге.



ПЭТ центры в Санкт-Петербурге (2011)

Название	Циклотрон	ПЭТ	Текущее состояние
Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН	MC17, SCX, 1991 17/ 8.5 MeV (p/d) PETTrace 4, GEHC 16.5/8.4 MeV (p/d), 2010	PC 2048-15B SCX, 1991 PET/CT GEMINI Philips, 2010	работает
Федеральное государственное учреждение "Российский научный центр радиологии и хирургических технологий"	MGC 20, EI Protons, variable CC 18/9 EI 18/9 MeV (p/d), 2009	Two ECAT- EXACT-47 Siemens -CTI 1997, 2002 PET/CT Discovery 690, GEHC, 2010	работает
Военно-медицинская Академия имени С. М. Кирова	нет	PET/CT Biograph, Siemens, 2003	работает



ПЭТ центры в Санкт-Петербурге (2011)

Название	Циклотрон	ПЭТ	Текущее состояние
СПбГМУ им. И.П. ПАВЛОВА	нет		работает
Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России	Eclipse RD, Siemens, 11 MeV (p), 2009	Biograph 64	строится
Частный диагностический центр, ЛДЦ МИБС Санкт-Петербург	Eclipse RD, Siemens, 11 MeV (p)	Two Biograph 16 RS (renovated)	строится
Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова	PETTrace 4, GEHC 16.5/8.4 MeV (p/d) 2010	-	строится

Обоснование



Санкт-Петербургский
государственный
университет

Потенциальные источники финансирования:

1. Программа развития СПбГУ;
2. Участие в программах, поддерживаемых Госкорпорацией «Росатом»;
3. Международные программы, в том числе Мегагранты.



Радионуклидная диагностика

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)

Гамма-камеры используются для фиксации изображений, полученных с помощью излучения, испускаемого специальными введенными внутрь радионуклидами. Этот метод позволяет исследовать анатомию и функционирование различных органов, а также выявлять костные патологии.

Гамма-камера регистрирует и подсчитывает количество фотонов, испускаемых исследуемым органом и формирует карту вспышек каждого из них в пространстве, строя таким образом изображение органа



Радионуклидная диагностика

Основные радионуклиды для ОФЭКТ

^{82}Rb	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	^{199}Tl	^{123}I	^{111}In	^{201}Tl
↓	↓	↓	↓	↓	↓
1,25 МИН	360 МИН	445,2 МИН	792 МИН	4075 МИН	4378 МИН

Энергия гамма-квантов в интервале 60 – 300 кэВ



Радионуклидная диагностика

Основные циклотронные ПЭТ радионуклиды

^{15}O	^{62}Cu	^{13}N	^{11}C	^{68}Ga	^{18}F
↓	↓	↓	↓	↓	↓
2,04 МИН	9,6 МИН	10 МИН	20,4 МИН	67 МИН	109,8 МИН
1730 кэВ	2926 кэВ	1198 кэВ	960 кэВ	1899 кэВ	653 кэВ



Радионуклидная диагностика

Примеры:

Генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (раннее обнаружение микрометостаз)

В валидированном для медицинского применения варианте на мировом рынке отсутствуют.

Генератор $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

Сегодня в мировой практике более **80%** (~50 млн. в год) всех диагностических процедур ядерной медицины используются радиофармпрепараты на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$. ^{99}Mo производится на ядерных реакторах. Участвовавшие запланированные и аварийные остановки реакторов в последние годы привели к кризисам с поставкой $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и заставили правительства и ученых искать альтернативные источники данного радионуклида. Характеристики циклотронов средних энергий (**24 – 30 МэВ**) идеально подходят для регионального коммерческого производства $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в реакции $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$.



Радионуклидная терапия

Технология радионуклидной терапии (РНТ) основана на применении терапевтических радиофармпрепаратов, которые, попадая в определенное место в организме, испускают частицы с коротким пробегом, которые разрушает ткань - лечение опухолевых заболеваний. Закрытые радионуклидные источники могут быть помещены непосредственно в опухоль или рядом с ней, что также дает терапевтический эффект (брахиотерапия).

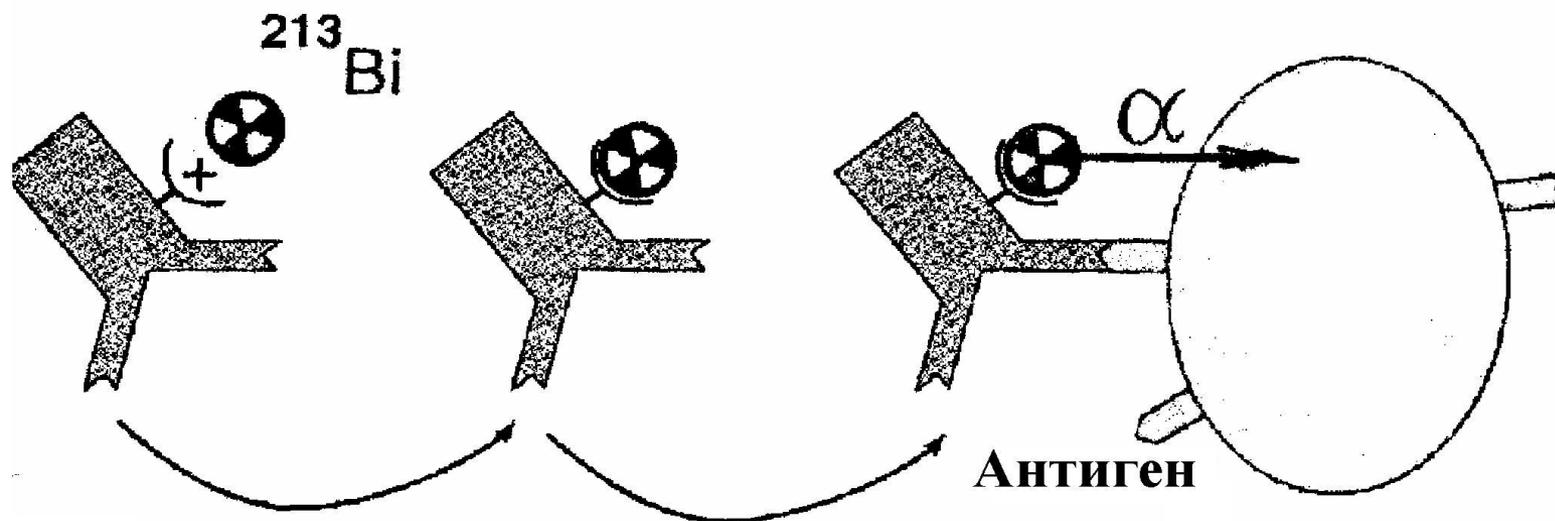
К преимуществам РНТ относятся:

- избирательность повреждения опухоли или патологического очага;**
- хорошая переносимость процедуры терапии;**
- относительно короткое время госпитализации;**
- возможность использования лечения тяжелобольных**



Радионуклидная терапия

Радиоиммунотерапия с использованием α -излучающих радионуклидов



Моноклональное антитело

Опухолевая клетка

За последние 20 лет были разработаны «почтовые» (homing) материалы (моноклональные антитела, пептиды, нановещества), которые присоединяются к различного типа раковым клеткам. Такие соединения обладают специфической особенностью связываться только с определенной антигенной детерминантой, в результате чего происходит процесс направленной доставки терапевтического радионуклида к определенной злокачественной клетке.



Нейтронная и нейтрон-захватная терапия

Нейтронная терапия

Основные преимущества: слабая зависимость действия от насыщения клеток кислородом и фазы клеточного цикла, высокая эффективность повреждающего действия на клеточные мишени.

Нейтрон-захватная терапия (НЗТ)

В основе метода НЗТ лежит способность ядер некоторых химических элементов интенсивно поглощать тепловые нейтроны с образованием вторичного излучения. Если вещества, содержащие такие элементы, как бор-10, литий-6, кадмий, гадолиний, избирательно накопить в опухоли, а затем облучать потоком тепловых нейтронов, то возможно интенсивное поражение опухолевых клеток при минимальном воздействии на окружающие опухоль нормальные ткани (позволяет эффективно воздействовать, в частности, на ряд злокачественных новообразований головного мозга).