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

Санкт-Петербургский государственный университет

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

Санкт-Петербургский государственный университет

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.

Введение

Санкт-Петербургский государственный университет

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 практики 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 радиоимунного 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

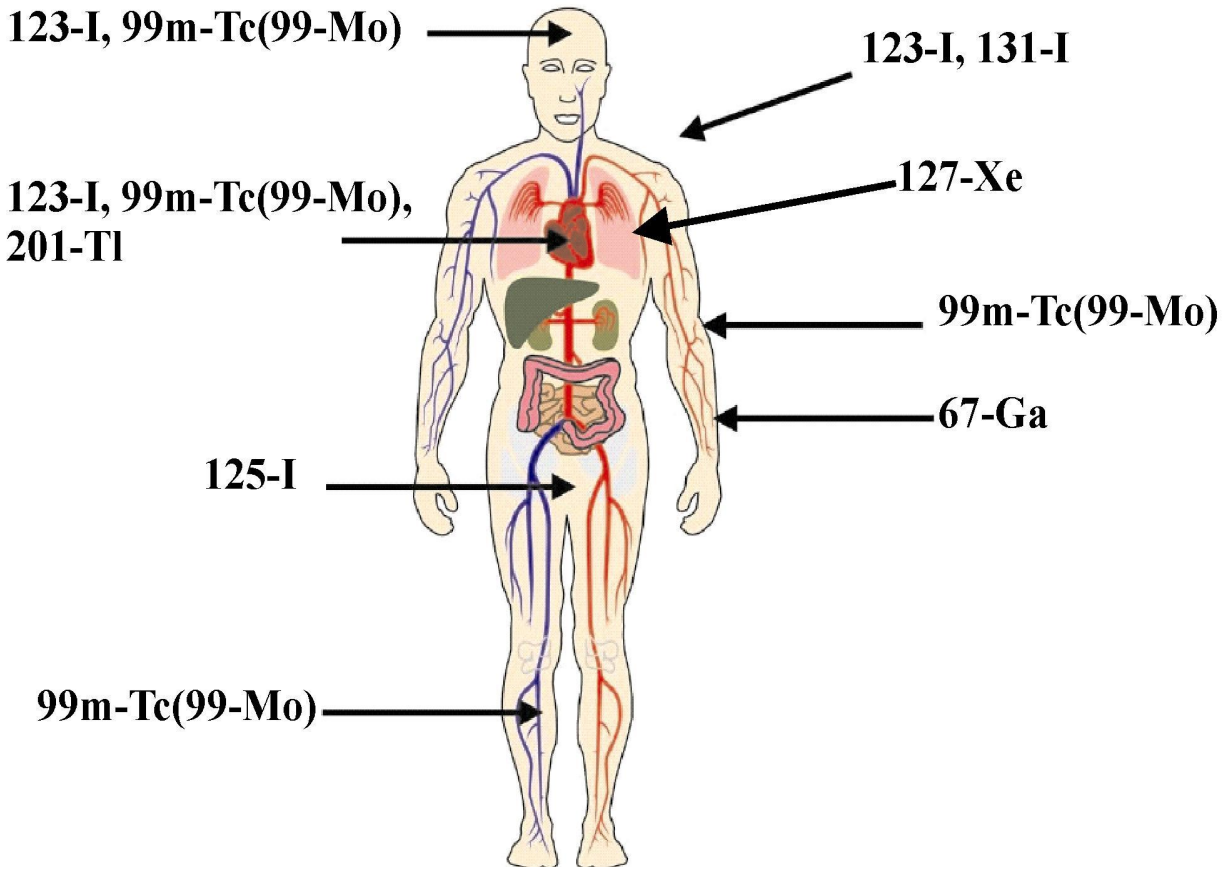
В качестве таких соединений применяют разрешенные для введения человеку с диагностической и лечебной целью радиофармацевтические препараты (РФП) - химические соединения, в молекуле которых содержится определенный радионуклид.

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**

Санкт-Петербургский государственный университет

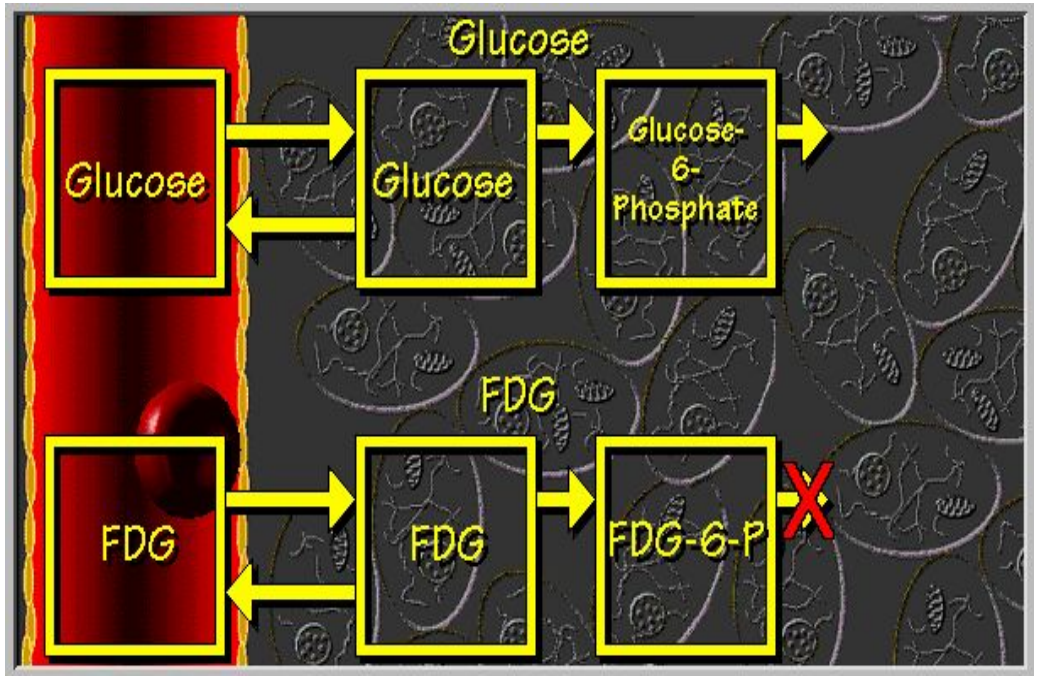
Радионуклидная диагностика

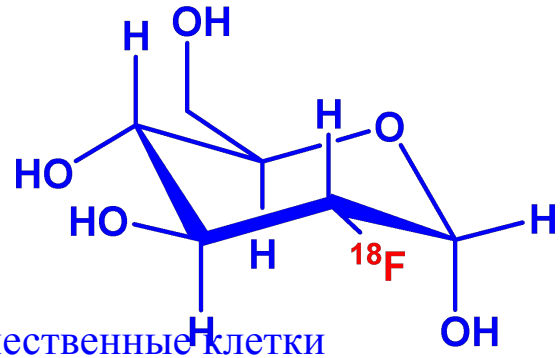


Пример использования некоторых радионуклидов при диагностике

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

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



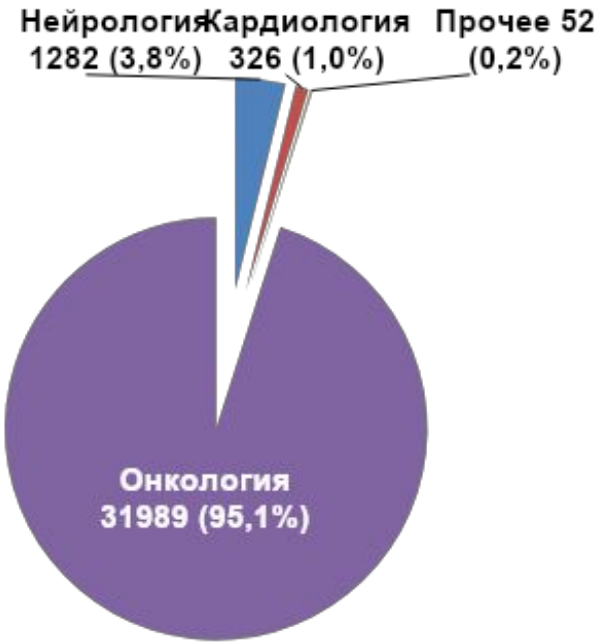


Злокачественные клетки характеризуются более активными процессами гликолиза, что обусловлено повышенным уровнем белков, транспортирующих глюкозу (транспортеров глюкозы Глут1 1 и Глут 2), и, в большей степени, увеличением активности гексокиназы в неоплазме.

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

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

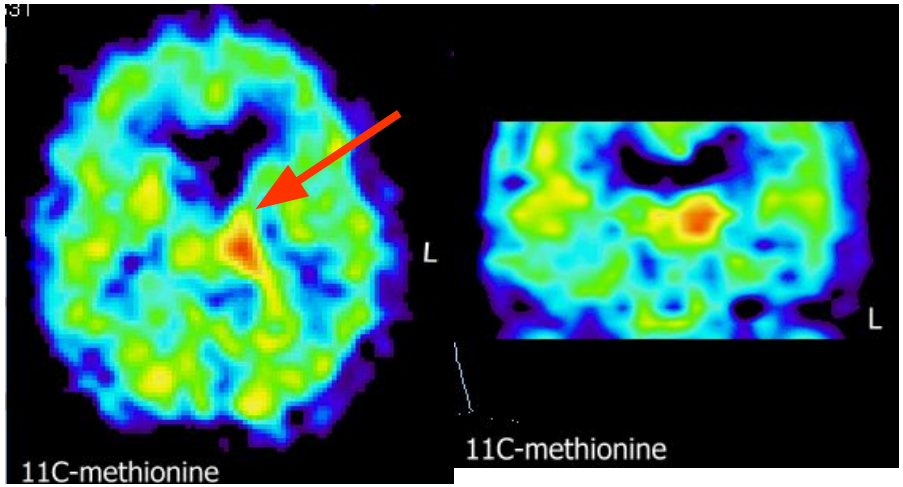
Kuwabara et al. Ann Nucl Med 2009, 23: 209-215



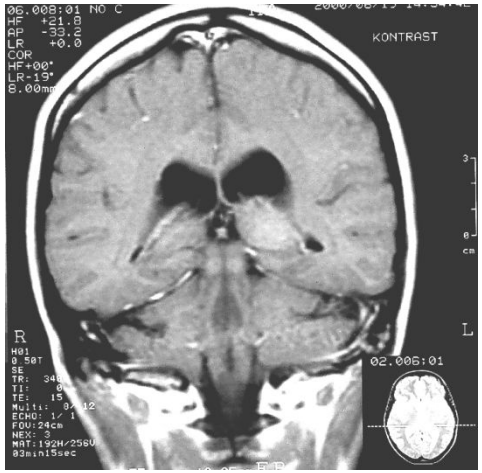
Сопоставление ^{18}F-ФДГ и L-^{11}C-метионина:

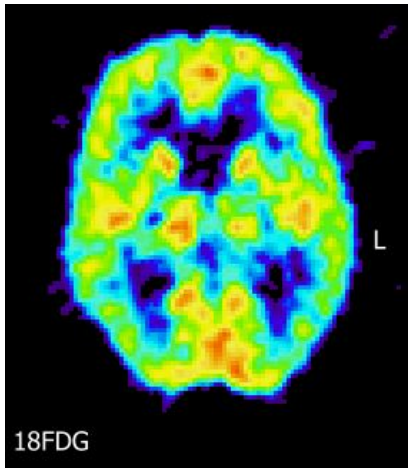
Анапластическая астроцитома левого таламуса

(слайд предоставлен Т. Скворцовой, ИМЧ РАН, Ст.-Петербург)



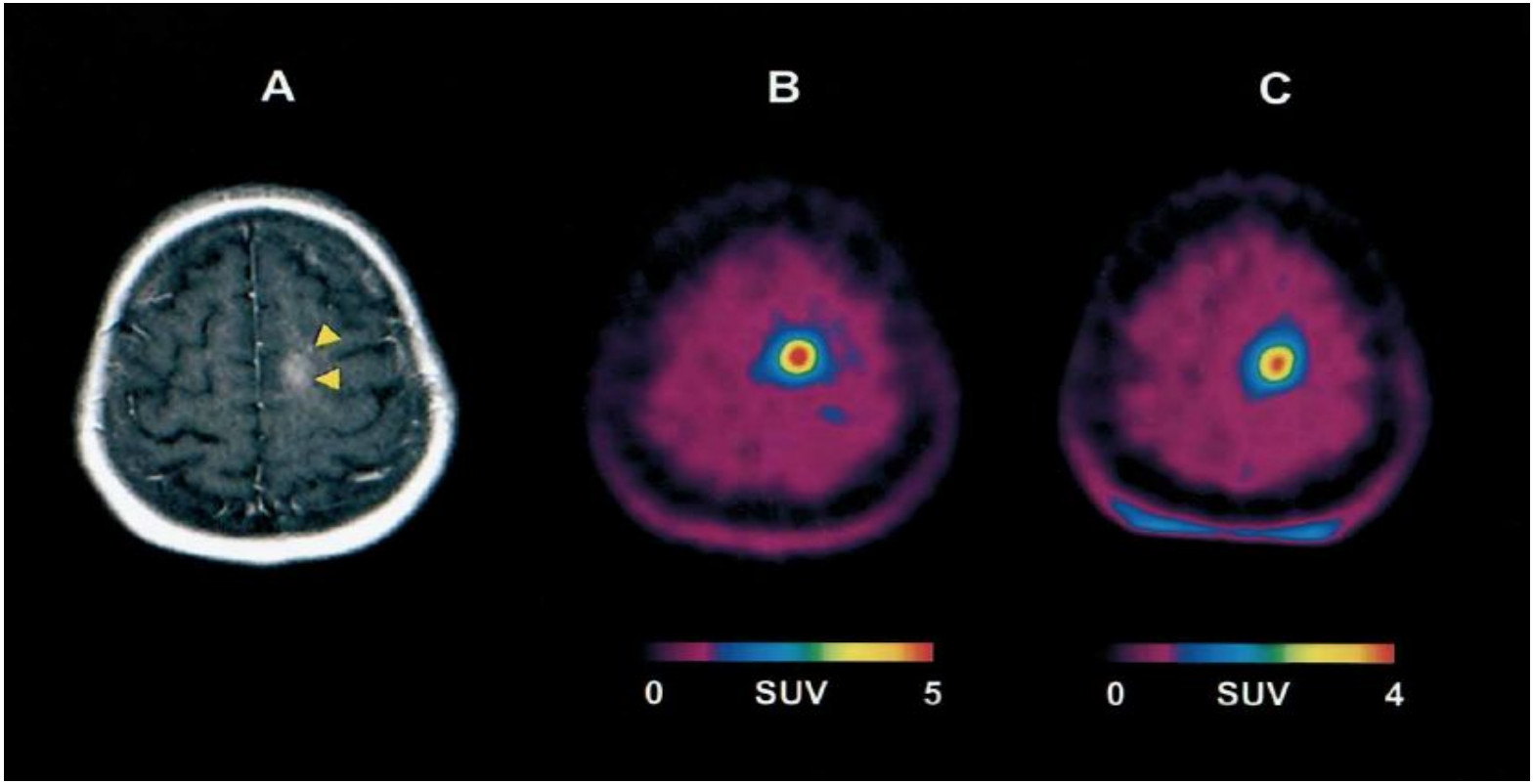
ПЭТ с ^{11}C-метионином выявляет опухоль и ее границы





ПЭТ с ^{18}F-ФДГ малоинформативна

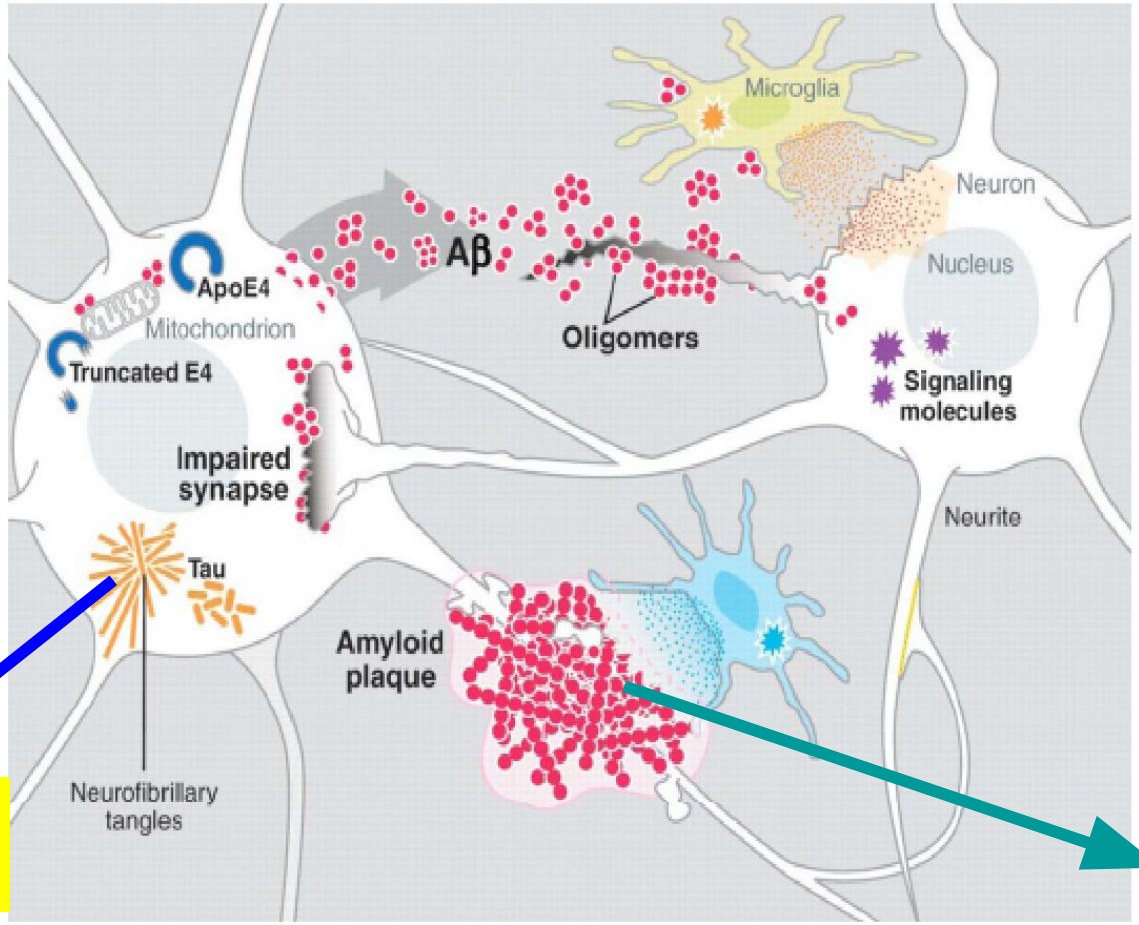
Сравнение МРТ (А), ПЭТ с L-^{11}C-метионином (В) и ^{18}F-ФЭТ (С)



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)

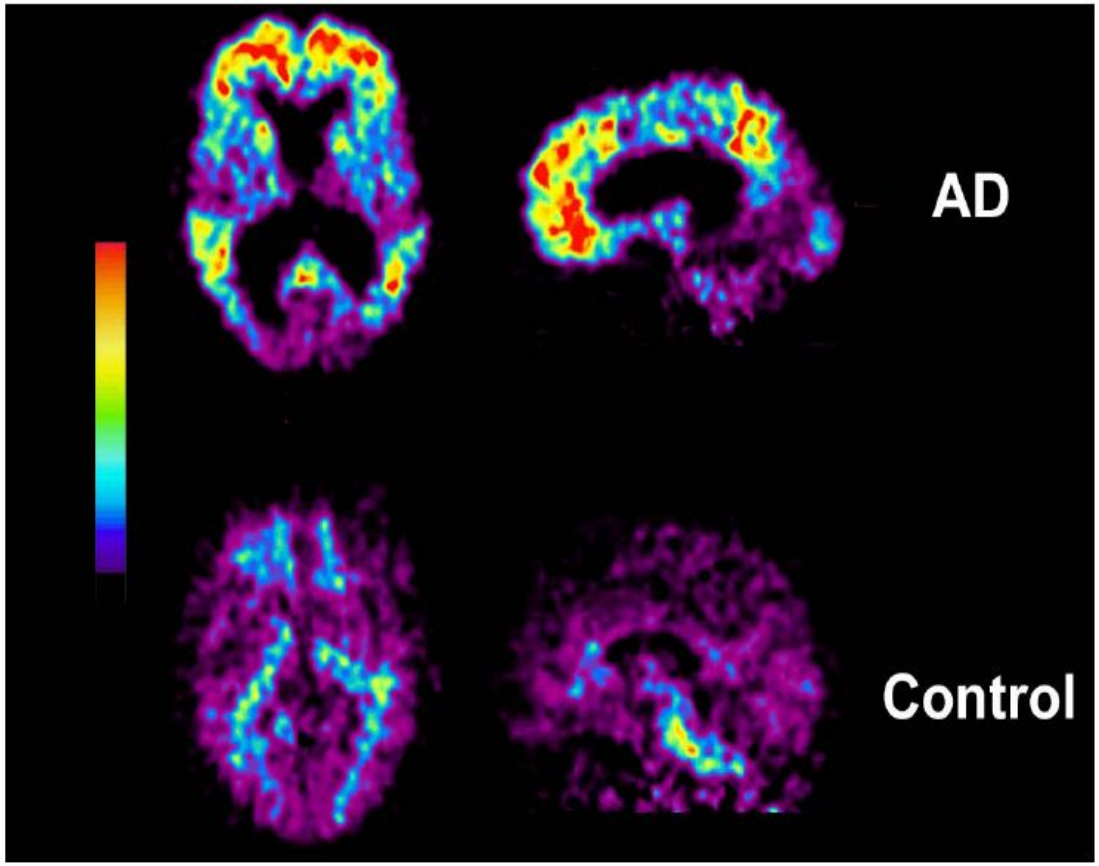


Нейрофибрил-лярные клубки

Амилоидные бляшки

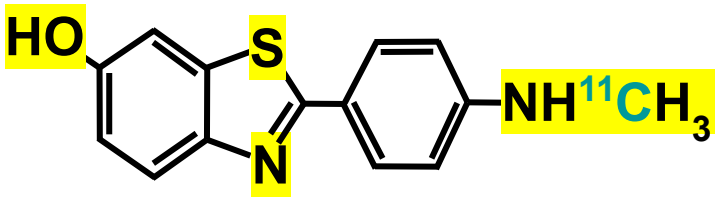
E. D. Roberson et al., Science 314, 781 -784 (2006)

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

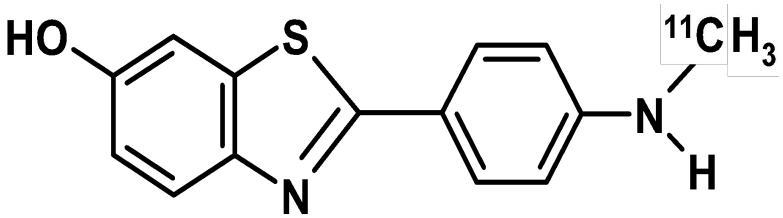


- Аналог тиофлавина
- Предложен в Университете Питтсбурга
- Клинические испытания – Уппсала ПЭТ центр и многие другие
- Лицензия на патент фирмы «Amersham-GE Health care»

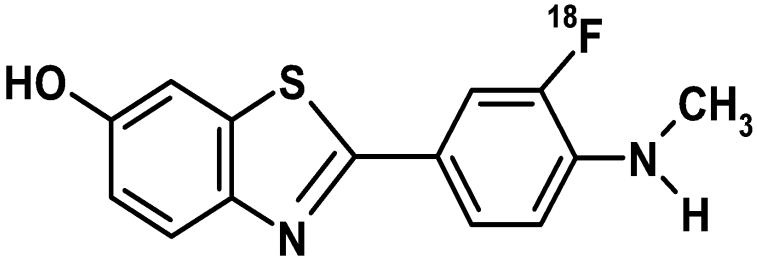
Klunk et al, Ann Neurol 2004



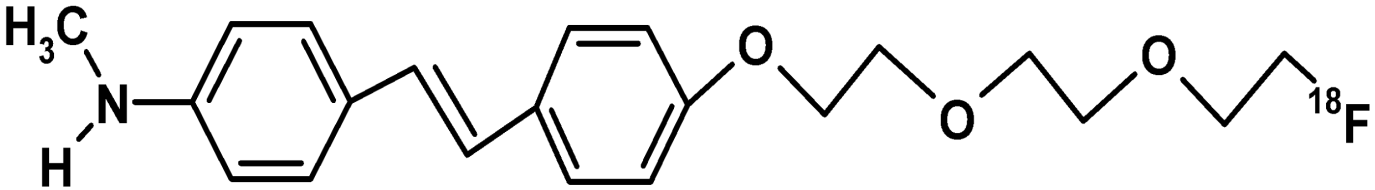
Меченные фтором-18 ПЭТ радиолиганды для визуализации бета амилоидных агрегатов при болезни Альцгеймера



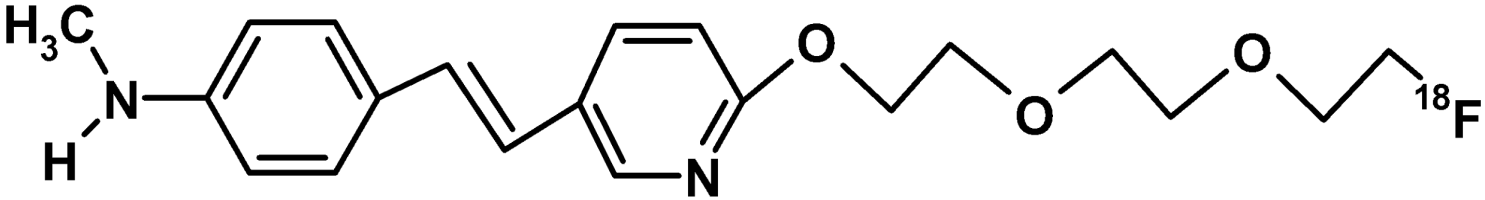
^{11}C-PIB



^{18}F-Flutemetamol GE Health Care

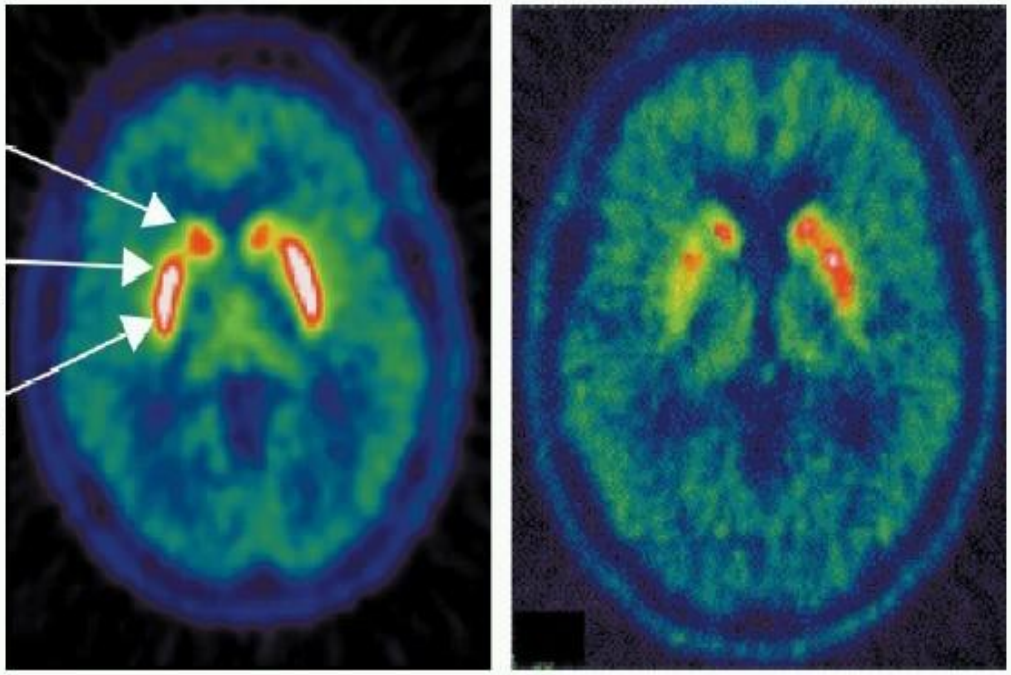


^{18}F-FBAY94-9172 *(Rowe et al. Lancet Neurol 2008)*



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

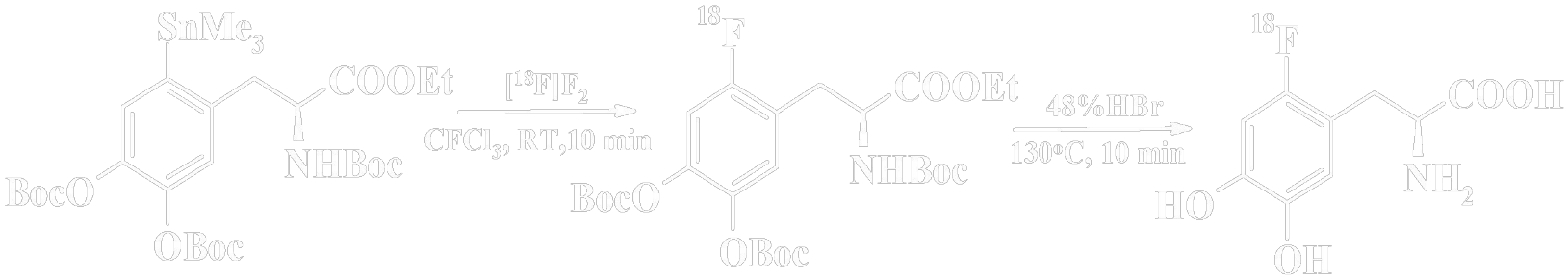
6-^{18}F-фтор-L-ДОФА - первый ПЭТ радиотрейсер для изучения допаминергической системы *(1983)*



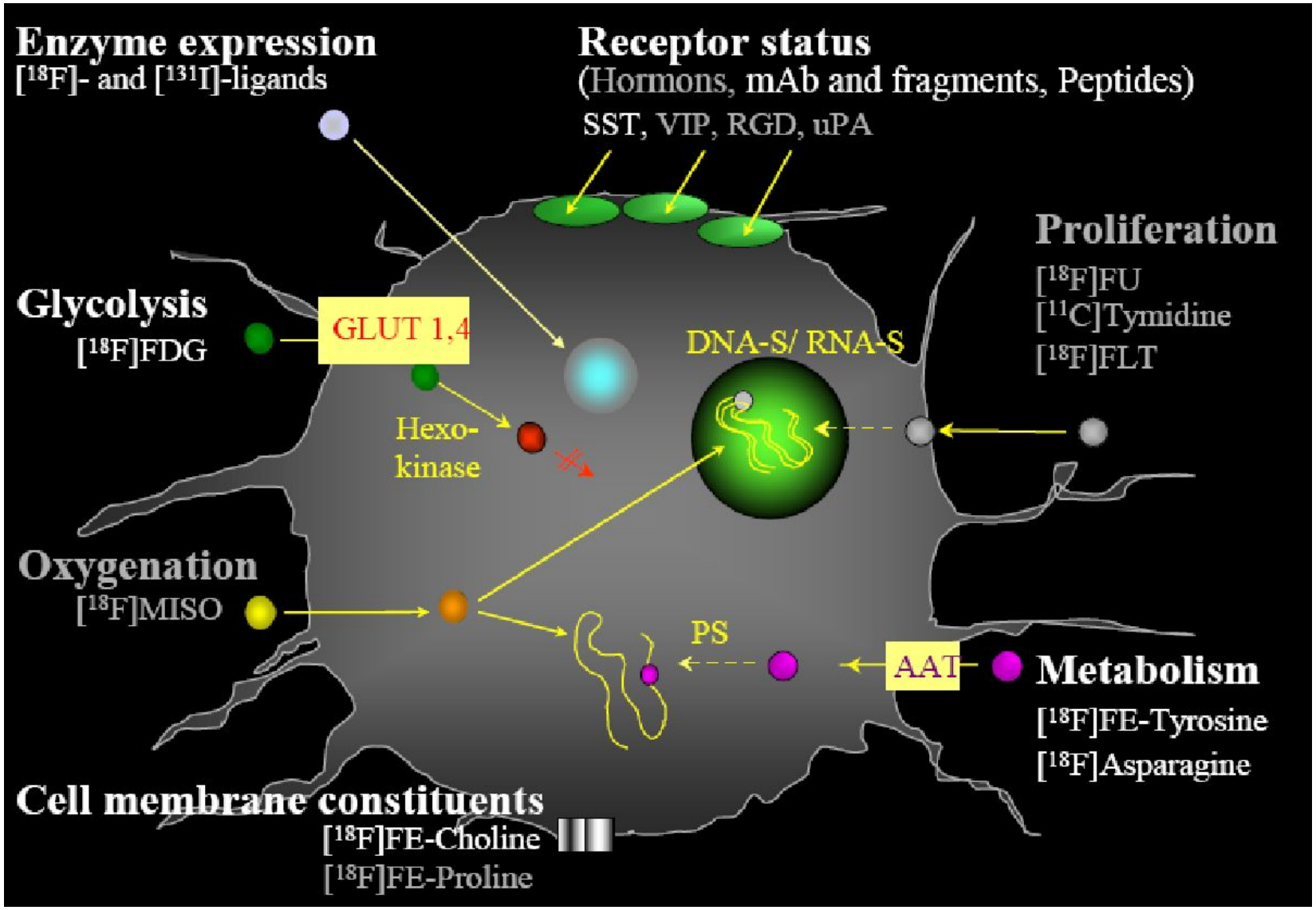
^{18}F-dopa PET images at the striatal level in a healthy volunteer (left) and in a patient with IPD (right). In the patient with IPD, there is asymmetric loss of uptake of the tracer, and a more pronounced loss in the caudal putamen than in the rostral putamen and the caudate nucleus.

Namavari et al. Appl Rad Isot 1992

Стереоспецифи-ческий электрофильный синтез



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



II часть презентации

Санкт-Петербургский государственный университет

Основные направления ядерной медицины
(для СПбГУ)

1. Радионуклидная диагностика:

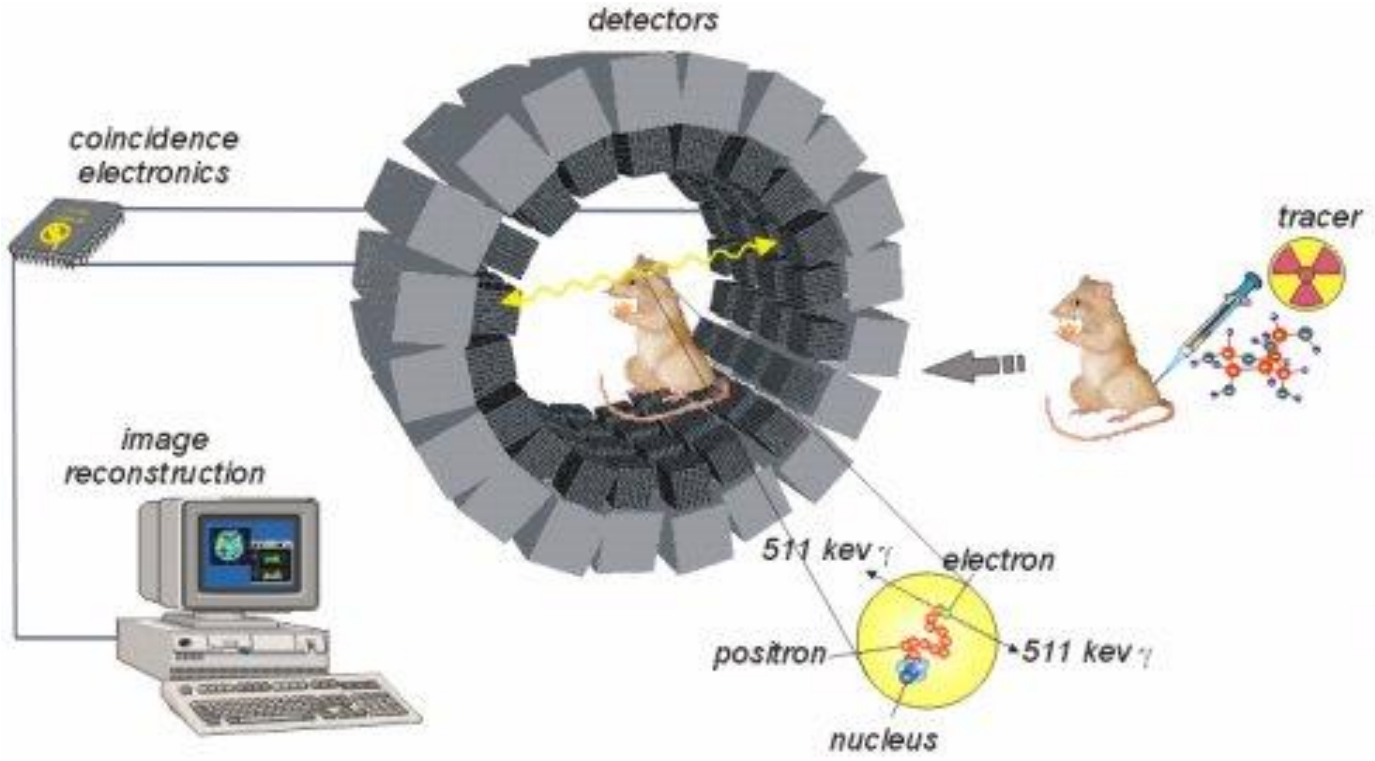
1.1. синтез известных и разработка новых радиофармпрепаратов (РФП) на основе пептидов и нуклеиновых кислот для диагностических и терапевтических целей.
1.2. доклинические медицинские исследования (на малых животных)
1.3. использование методов ядерной медицины (диагностики) в биологических исследованиях

2. Терапия: Радионуклидная, Нейтронная и нейтрон-захватная 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

Санкт-Петербургский государственный университет

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.

Обоснование

Санкт-Петербургский государственный университет

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.

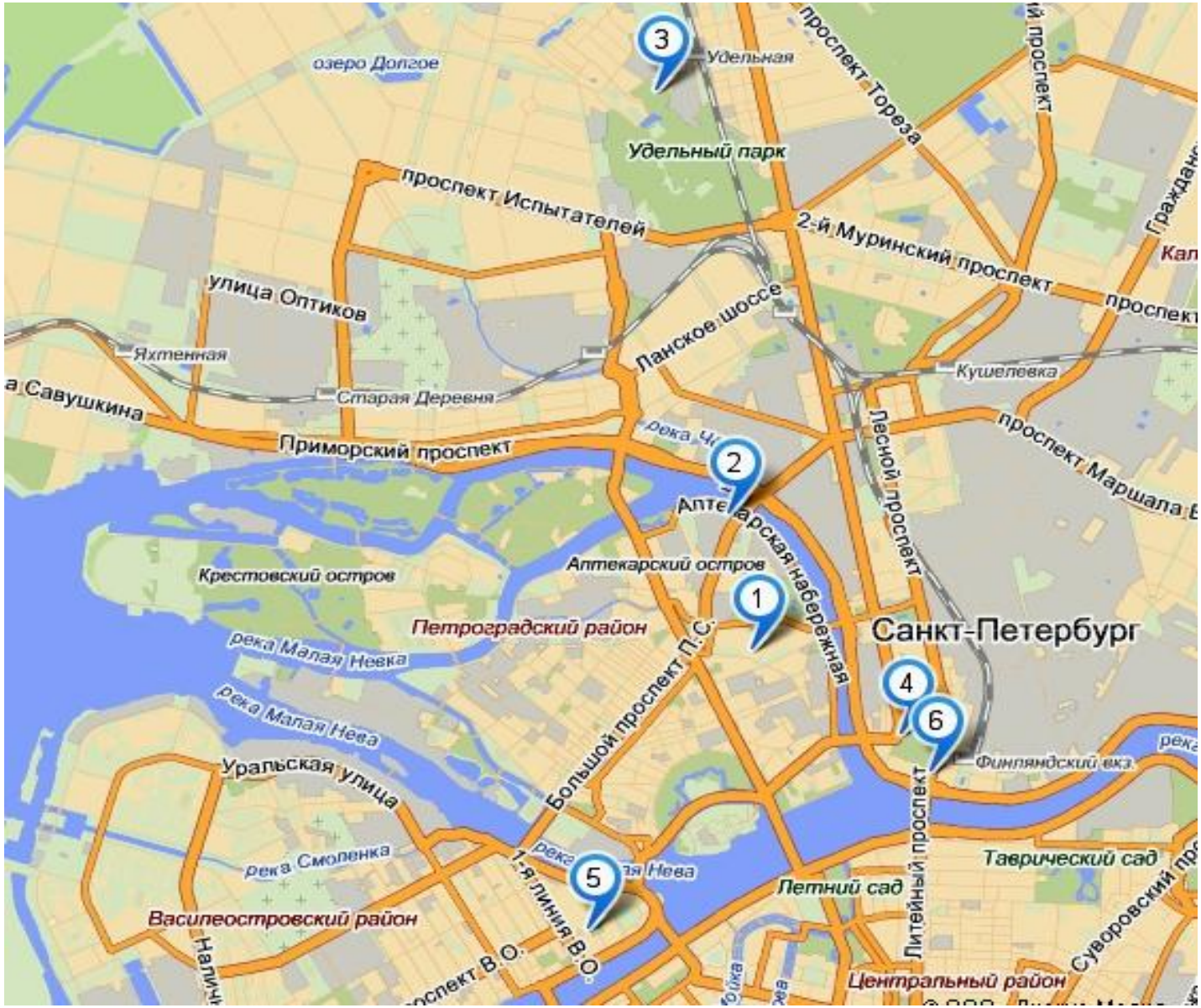
Почему именно в СПбГУ?

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

- Удобное расположение

Удобное расположение

Санкт-Петербургский государственный университет



Стратегия развития Ресурсного центра

Санкт-Петербургский государственный университет

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

Санкт-Петербургский государственный университет

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.

Санкт-Петербургский государственный университет

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

Санкт-Петербургский государственный университет

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

Санкт-Петербургский государственный университет

Радионуклидная диагностика

Основные радионуклиды для ОФЭКТ

^{82}Rb	^{99m}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

Санкт-Петербургский государственный университет

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

В валидированном для медицинского применения варианте на мировом рынке отсутствуют.

Генератор $^{99}Mo/^{99m}Tc$

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

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).

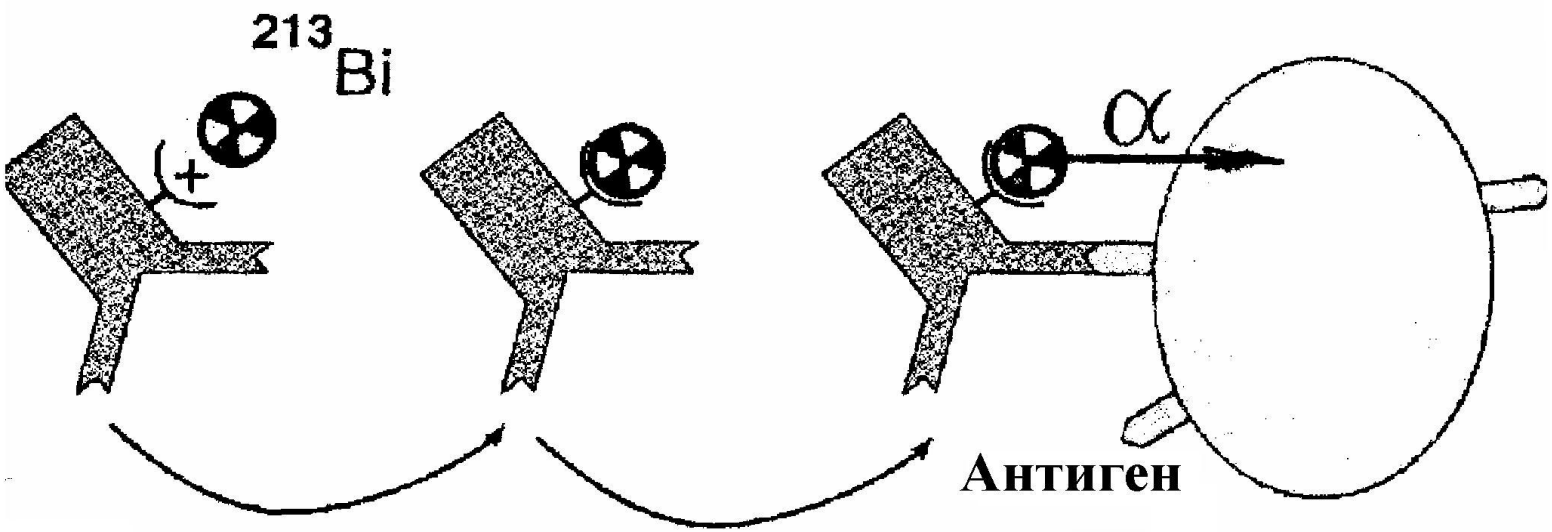
К преимуществам РНТ относятся:

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

Санкт-Петербургский государственный университет

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).