



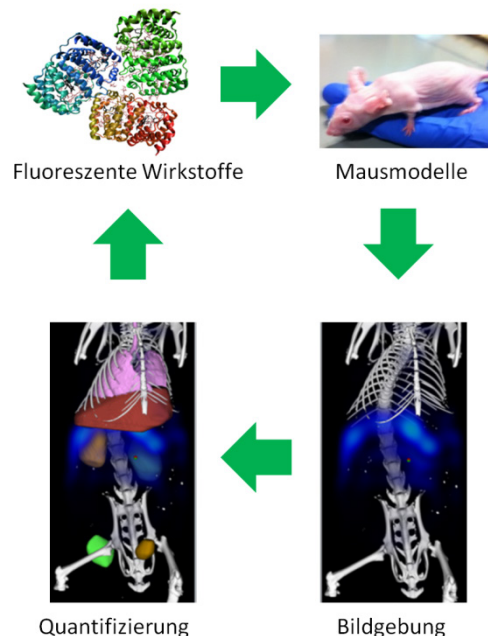
|                  |   |
|------------------|---|
| <b>Projekt:</b>  | <b>Rapid development of pharmaceuticals by multimodal in-vivo biodistribution quantification (RapidPharma)</b>  |
| Koordinator:     | Institut für Experimentelle Molekulare Bildgebung der RWTH Aachen (ExMI)<br>Prof. Dr. Fabian Kiessling<br>Pauwelsstraße 30<br>52074 Aachen<br>Tel.: 0241 8080116<br>E-Mail: <a href="mailto:fkiesling@ukaachen.de">fkiesling@ukaachen.de</a>  |
| Projektvolumen:  | 1,7 Mio. EUR (Deutscher Anteil: 0,95 Mio. EUR, davon ca. 49% Förderanteil durch das BMBF)   |
| Projektlaufzeit: | 01.12.2014 bis 30.11.2016   |
| Projektpartner:  | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Institut für Experimentelle Molekulare Bildgebung der RWTH Aachen, Aachen</li> <li>➤ Philips GmbH Innovative Technologies, Aachen</li> <li>➤ DI.V.A.L. TOSCANA S.R.L., Sesto Fiorentino, IT</li> <li>➤ Protein Technologies Ltd, Manchester, GB</li> </ul> |

### Licht für die Gesundheit

Licht hat das Potenzial, die Ursprünge von Krankheiten zu erkennen, ihnen vorzubeugen oder sie frühzeitig und schonend zu heilen. Mit Licht gelingen Darstellungen von mikroskopisch kleinen Abläufen, etwa innerhalb von lebenden Zellen, in extrem kurzer Zeit und „berührungslos“ – also ohne biologische Prozesse zu stören oder sie zu beeinflussen. Sie sind damit in vielen Bereichen potenziell schneller und schonender als konventionelle Verfahren. Hierzu gehört insbesondere die Aufklärung der Pathogenese vieler Erkrankungen, welche in der Folge eine verbesserte Prävention, Diagnostik und Therapie ermöglicht. Zu nennen sind aber auch Anwendungen in Biotechnologie und Umweltschutz.

Innovationen aus den optischen Technologien haben in den Lebenswissenschaften bereits heute erhebliche wirtschaftliche Bedeutung und sichern Arbeitsplätze in Deutschland. Der weltweite Umsatz in diesem Marktsegment beträgt etwa 65 Milliarden Euro, an dem Europa einen Anteil von ca. 23 Mrd. Euro hat. Der deutsche Marktanteil liegt bei etwa 10 Mrd. Euro.

Ziel dieser Fördermaßnahme ist es, diese Anwendungspotenziale weiter auszuschöpfen.



**Bild 1: Entwicklungszyklus von Wirkstoffen mittels biophotonischer Bildgebung.** Fluoreszente diagnostische und therapeutische Wirkstoffe werden in Mausmodellen evaluiert. Die Biodistribution wird mittels nichtinvasiver Bildgebung erfasst. Durch automatische und interaktive Segmentierung wird die Organverteilung quantifiziert, was Selektion und Optimierung der Wirkstoffe ermöglicht. © ExMI

## **Biodistribution – Wie verteilen sich neue diagnostische und therapeutische Wirkstoffe im Körper? Aus welchen Wirkstoffen könnten Arzneimittel werden?**

Die Beobachtung der Biodistribution neuer medizinischer Wirkstoffe im Kleintiermodell ist ein wichtiger Schritt bei der Entwicklung und Zulassung neuer Arzneimittel. Diese Untersuchungen werden derzeit ex-vivo durchgeführt. Sie helfen, Aufnahme, Verteilung und Abbau des Wirkstoffes, sowie seinen Einfluss auf den Stoffwechsel und seine Toxizität zu verstehen.

Derzeit gibt es keine standardisierten, routinemäßig anwendbaren in-vivo-Verfahren, mit denen die Biodistribution fluoreszenzmarkierter Wirkstoffe im ganzen Körper eines einzigen Versuchstieres über einen Zeitraum von mehreren Tagen gemessen werden könnte. Eine derartige Methode wäre für die pharmazeutische Forschung von großem Interesse, da sie ein effizientes und kostengünstiges Screening von Diagnostika und Wirkstoffen in einer frühen Entwicklungsphase ermöglichen würde. Einer britischen Studie zufolge könnte die Zahl von Versuchstieren drastisch eingeschränkt werden.

### **In der Kombination manueller und automatisierter Arbeitsschritte liegt der Schlüssel zum Erfolg**

Um Wirkstoffkonzentrationen, die mit Hilfe fluoreszierender Marker sichtbar gemacht werden, eindeutig und zuverlässig bestimmten Körperregionen bzw. einzelnen Organen zuordnen zu können, werden heute in der Regel zwei unterschiedliche bildgebende Verfahren miteinander kombiniert. Optische Fluoreszenztomographie (FMT) und mikro-Computertomographie ( $\mu$ CT) haben zusammen das Potential, die für eine breite Anwendbarkeit notwendige Qualität und Robustheit zu erreichen.

Die Segmentierung, d.h. die Erkennung von Organen bzw. relevanten Körperregionen, ist derzeit noch sehr aufwändig und liefert nur eingeschränkt zuverlässige Daten. In der Praxis wird die Segmentierung überwiegend manuell durchgeführt, was insbesondere bei hochauflösenden Bildern einen großen Arbeitsaufwand bedeutet und zu Ergebnissen führt, die stark anwenderabhängig sind.

Im Rahmen des Verbundvorhabens soll eine neue hybride fluoreszenztomographische Plattform für präklinische pharmazeutische Anwendungen erforscht werden. Ein geschlossenes Daten-Management innerhalb der Bildverarbeitungs- und Auswerte-Software inkl. entsprechender Reporting-Funktionalitäten ist im Vergleich zum Stand der Technik neu. Besonders interessant am vorliegenden Lösungsansatz ist, dass akzeptiert wird, dass automatische Verfahren zurzeit nicht robust und perfekt sind. Deshalb soll eine manuelle Nachbearbeitung erfolgen, wobei der Workflow den besonderen Gegebenheiten angepasst werden soll. Die Verfahren werden von den deutschen Verbundpartnern in der wissenschaftlichen Untersuchung von innovativen Fluoreszenzsonden und Mausmodellen der ausländischen Projektpartner angewendet, validiert und dokumentiert.

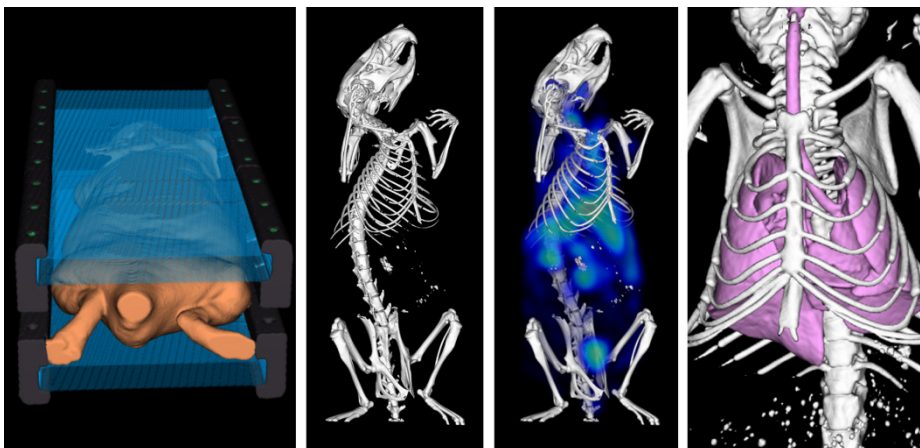


Bild 2: Fluoreszenztomographie. Eine multimodale Mausliege mit eingebauten Markern ermöglicht eine standardisierte, robuste und automatisierte Fusion von  $\mu$ CT- und FMT-Daten. Die Kombination von anatomischer und molekularer Bildgebung erlaubt eine genauere Fluoreszenzrekonstruktion und Bestimmung der Organverteilung mittels automatisierter Segmentierung. © ExMI