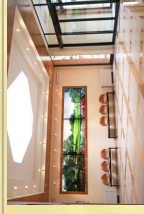
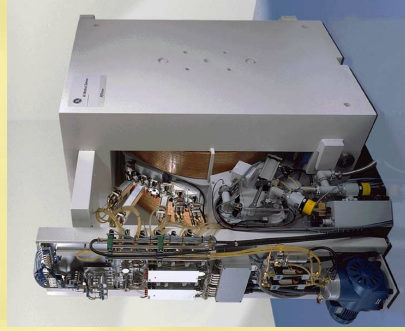


Imaging molecolare di processi biologici e sintesi di radiofarmaci PET



Stefano Boschi
Radiofarmacia PET
U.O. Medicina Nucleare
Azienda Ospedaliero Universitaria
S. Orsola-Malpighi - Bologna

sboschi@aosp.bo.it

Le tecniche di imaging

Imaging morfologico

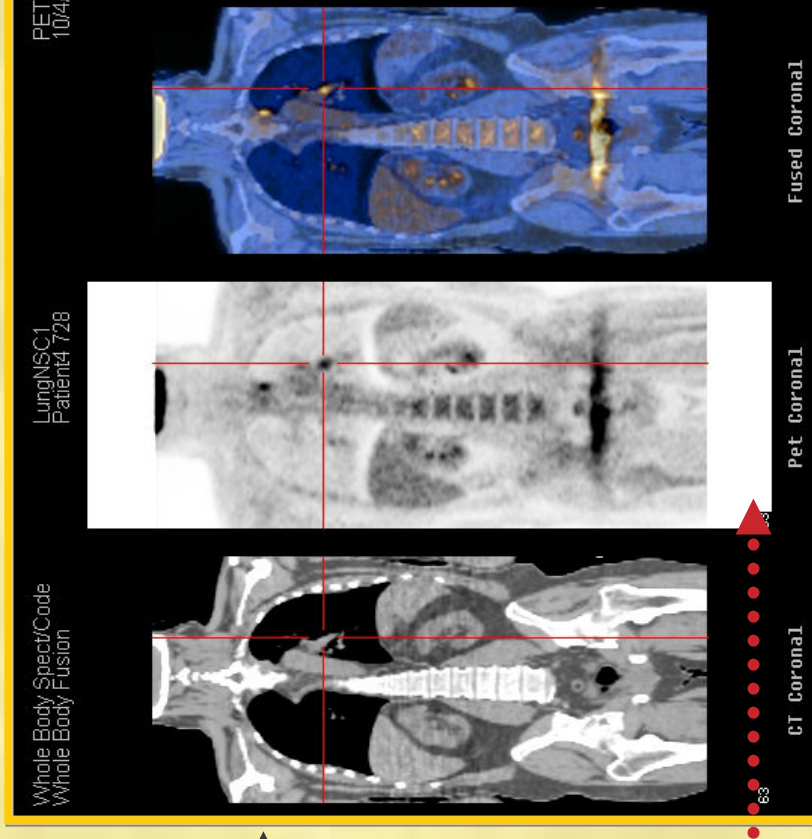
MRI

CT

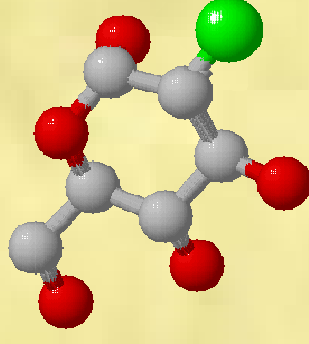
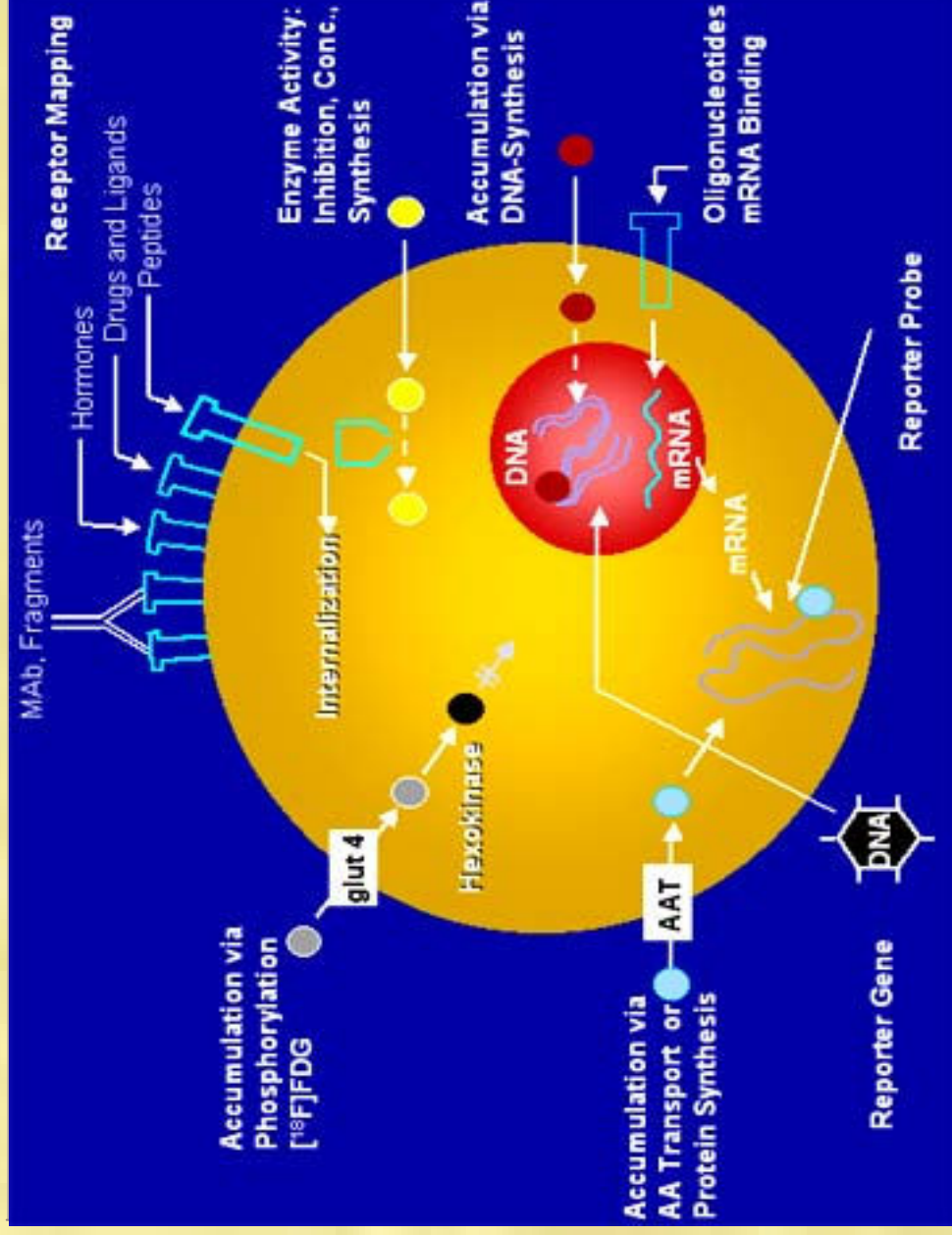
Imaging metabolico
o funzionale

SPECT

PET



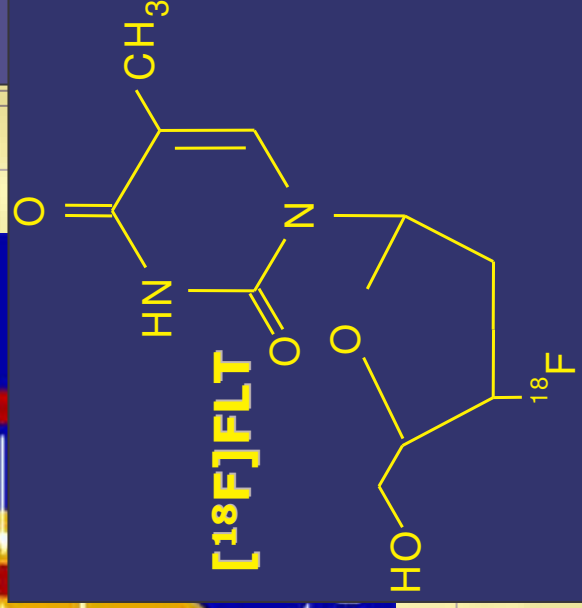
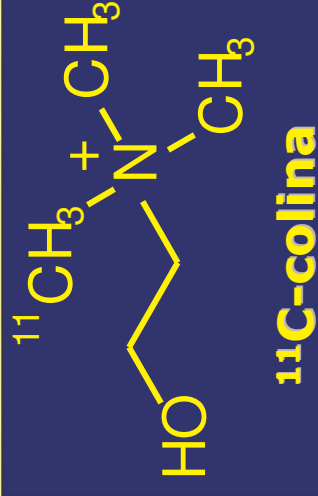
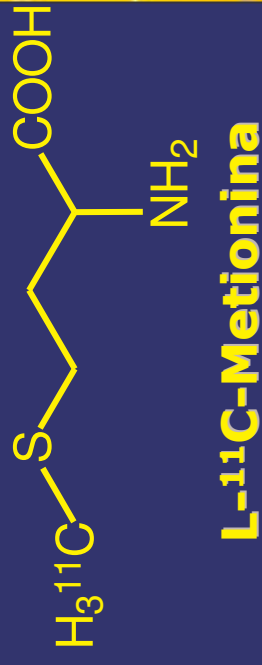
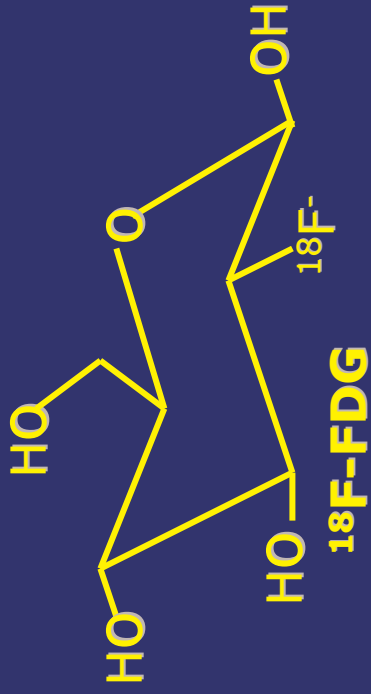
L'imaging molecolare



L'imaging molecolare

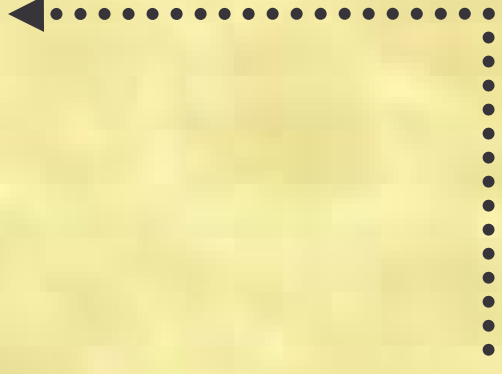
Le cellule tumorali presentano caratteristiche alterazioni a livello genetico a cui corrispondono modificazioni del comportamento metabolico

- aumento del metabolismo del glucosio
- aumento delle sintesi proteiche
- modificazione della sintesi dei fosfolipidi
- aumento della proliferazione cellulare
- espressione di recettori cellulari



MOLECOLARE
 IMAGING

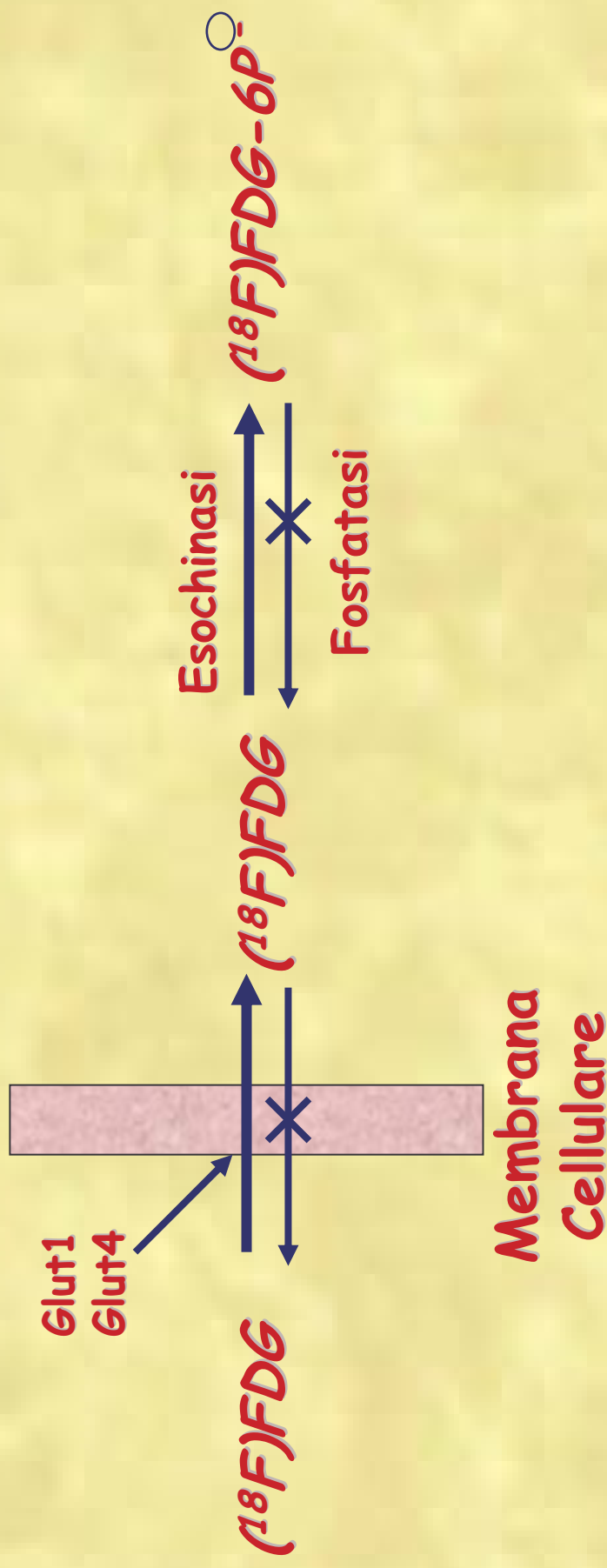
Enzyme Activation,
 Inhibition, C
 Synthesis
 Accumulation
 DNA-Synthesis



IMAGING MOLECOLARE 1

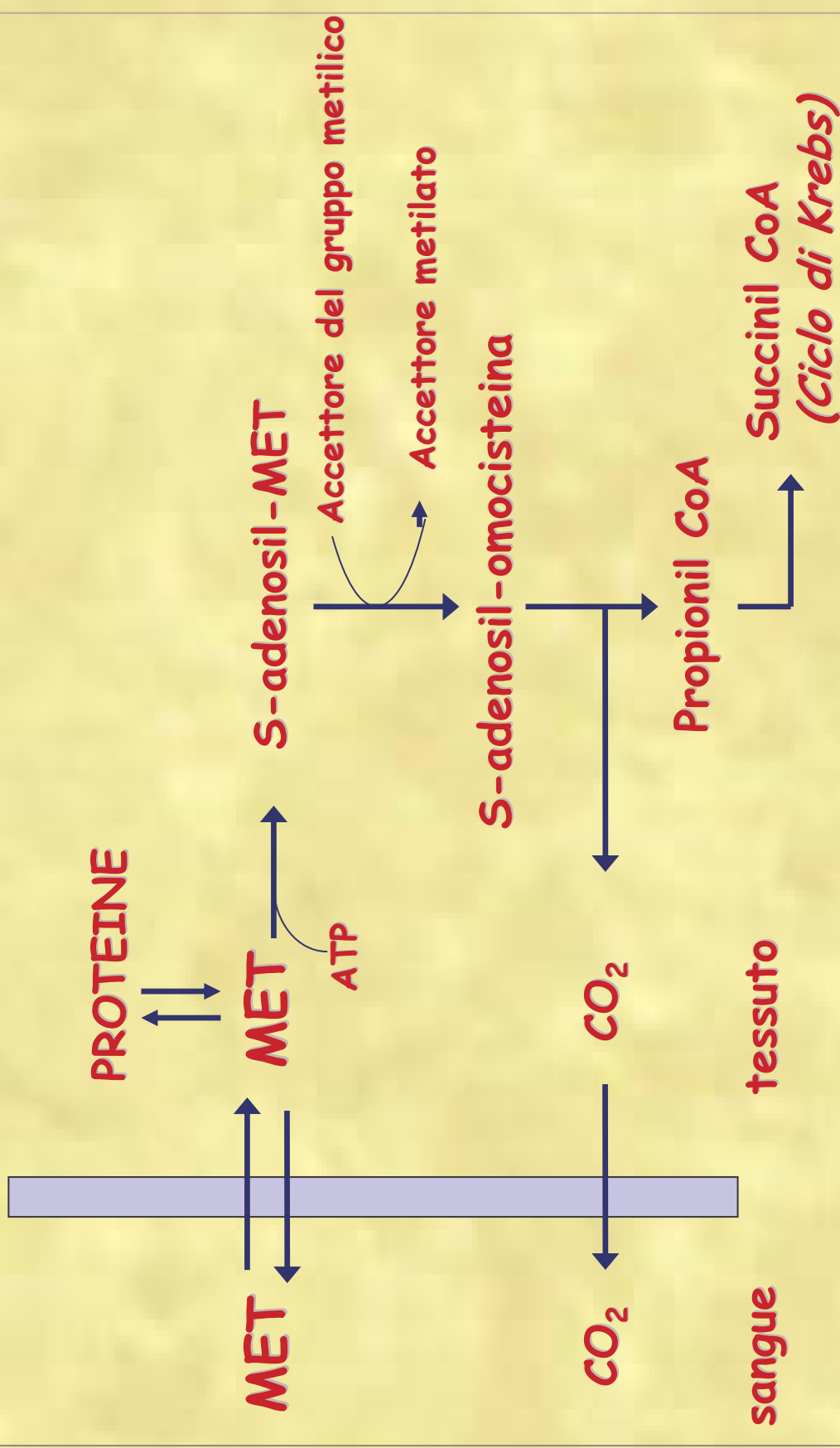
Metabolismo del glucosio (^{18}F -FDG)

SANGUE CELLULA



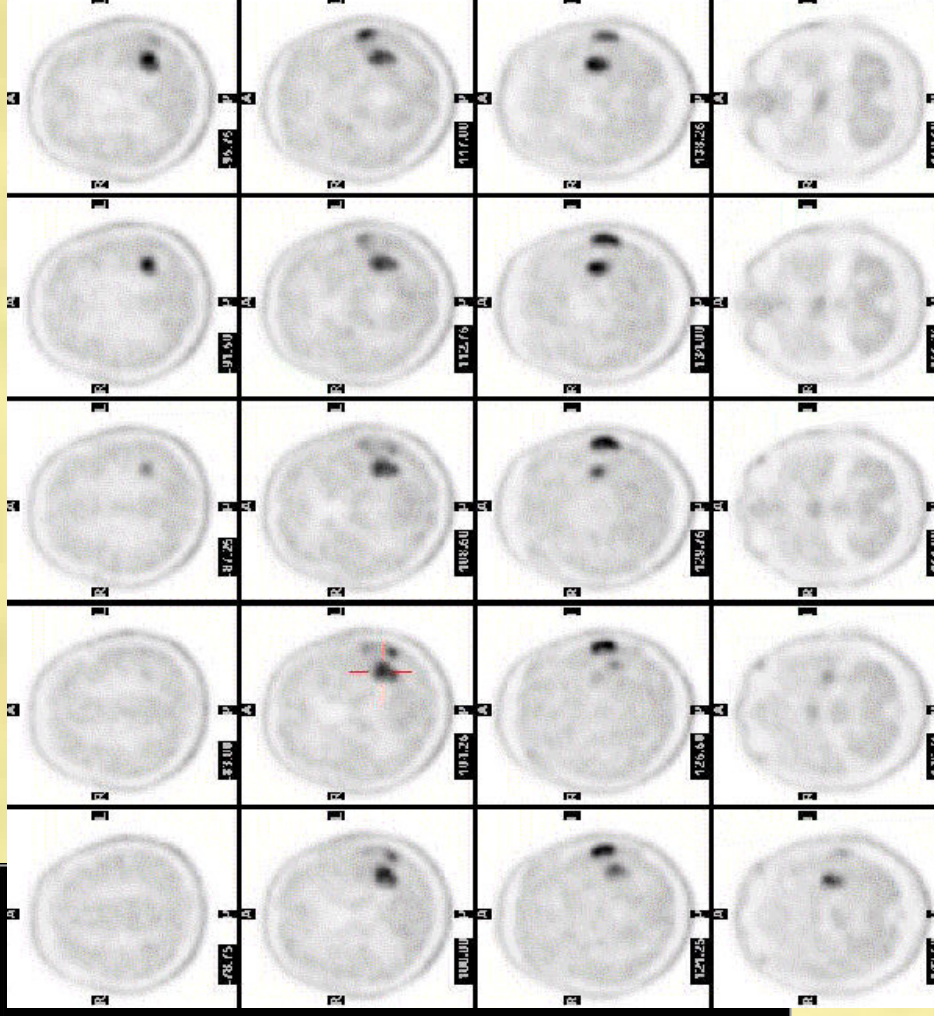
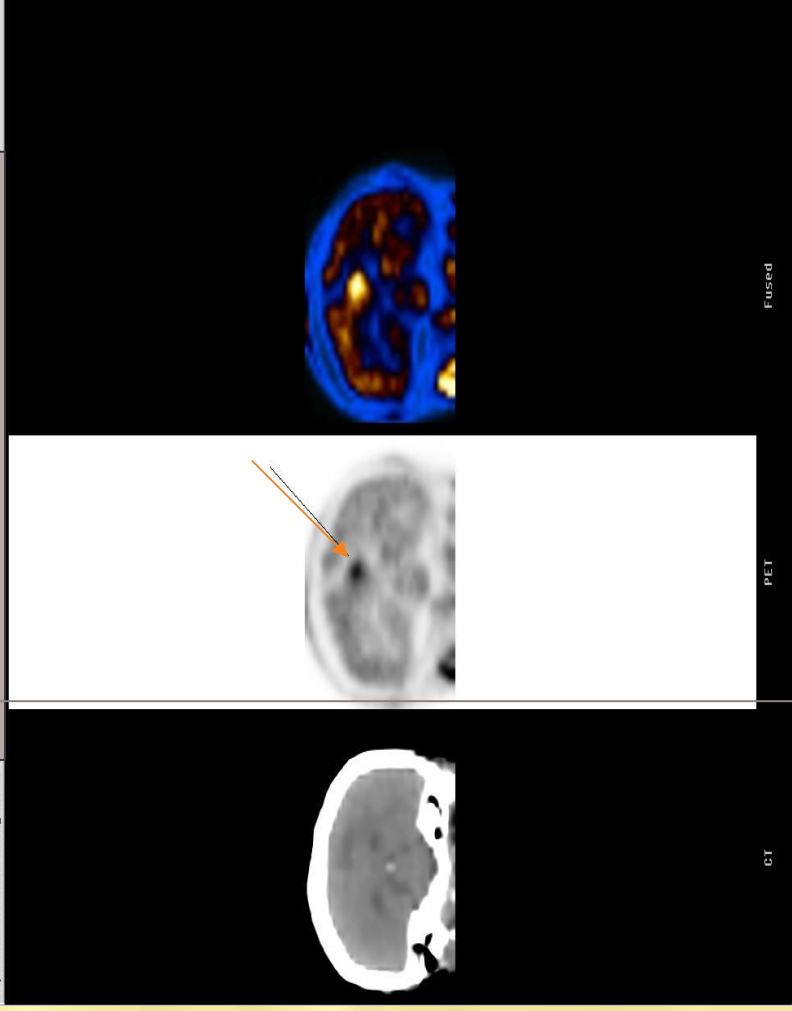
IMAGING MOLECOLARE 2

Metabolismo proteico (^{11}C -metionina)



IMAGING MOLECOLARE

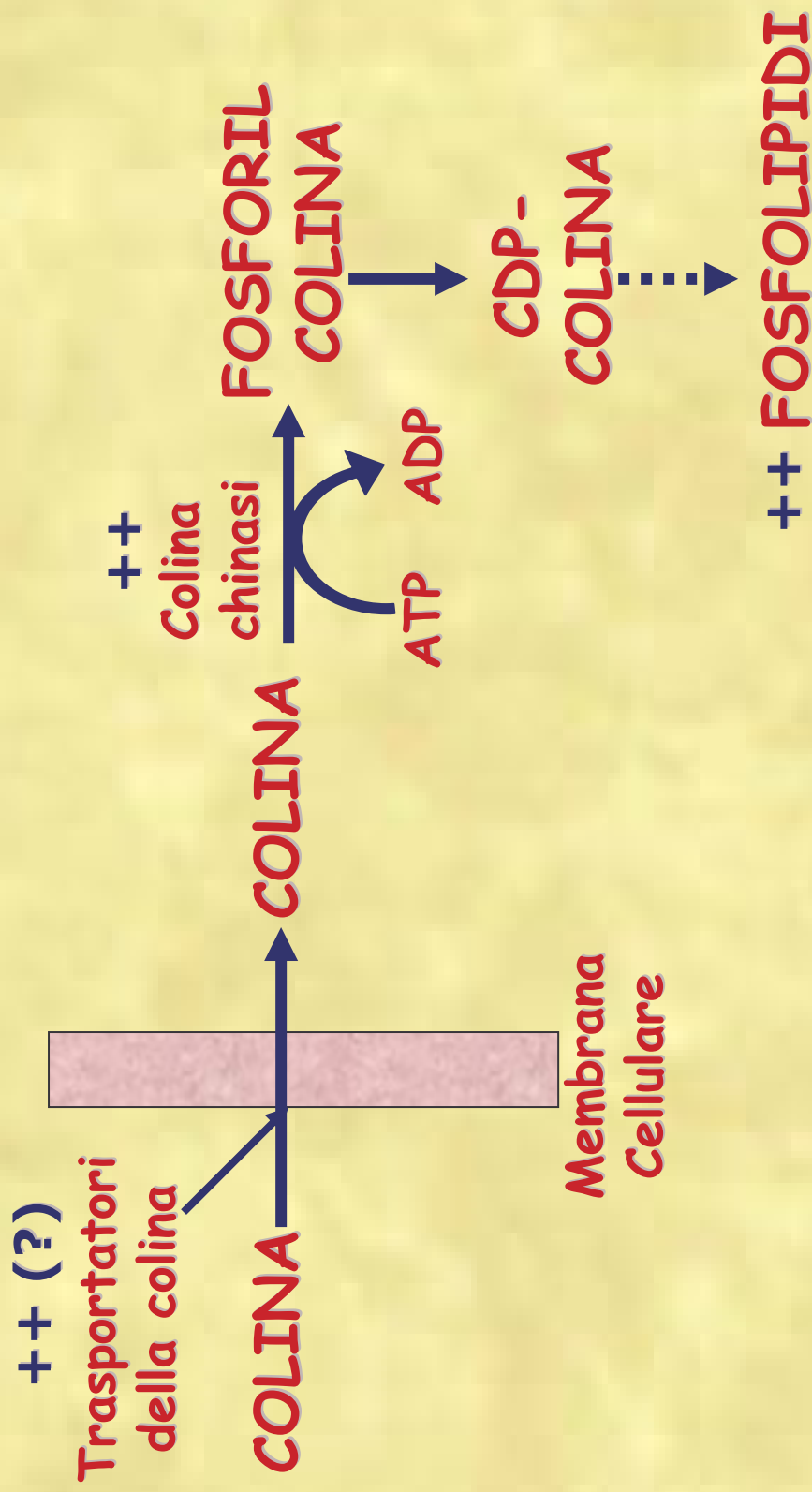
^{11}C -METIONINA (METABOLISMO DEGLI AA)



NEOPLASIA CEREBRALE

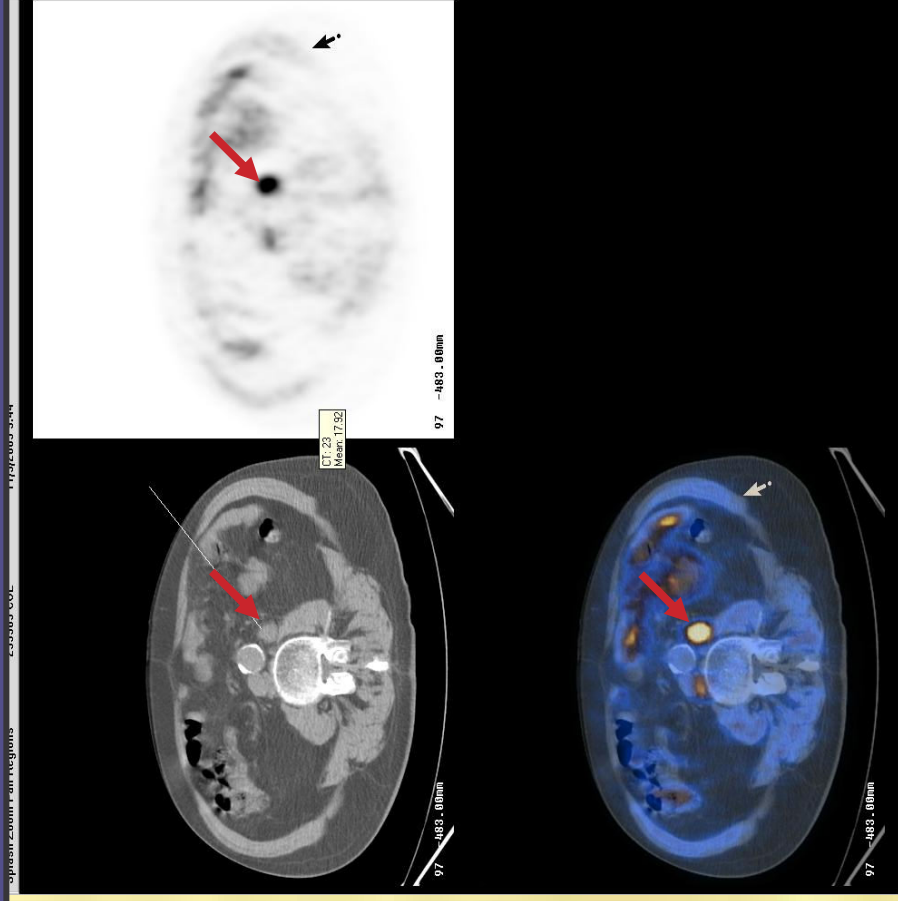
IMAGING MOLECOLARE 3

Metabolismo dei fosfolipidi (^{11}C -colina)

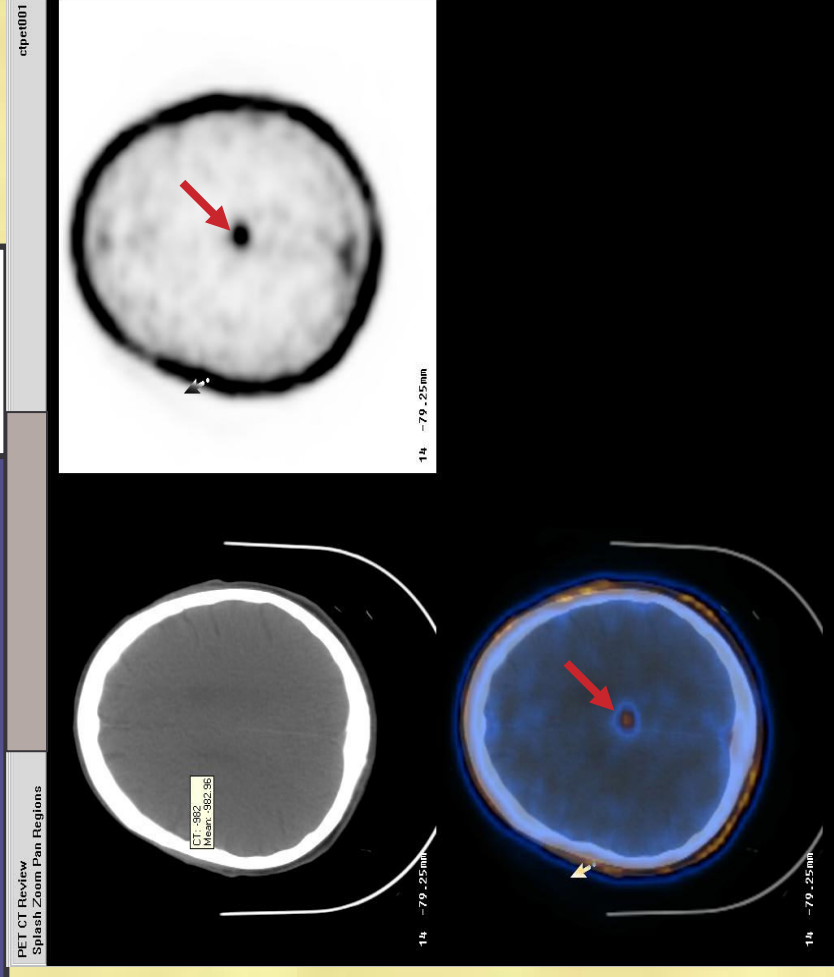


IMAGING MOLECOLARE

^{11}C -COLINA (METABOLISMO DEI FOSFOLIPIDI)



NEOPLASIA PROSTATICA



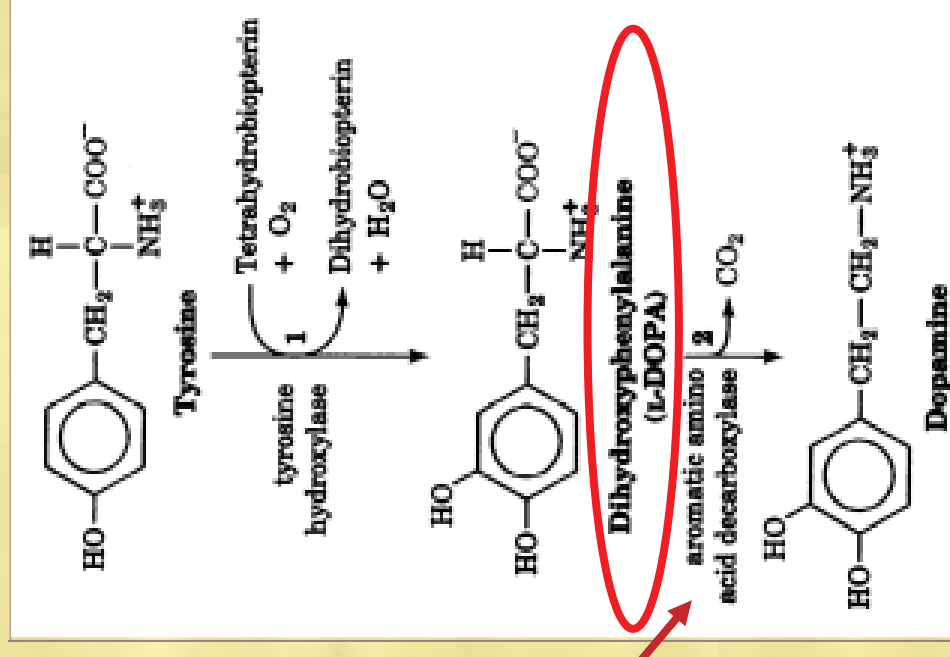
NEOPLASIA CEREBRALE

IMAGING MOLECOLARE

4

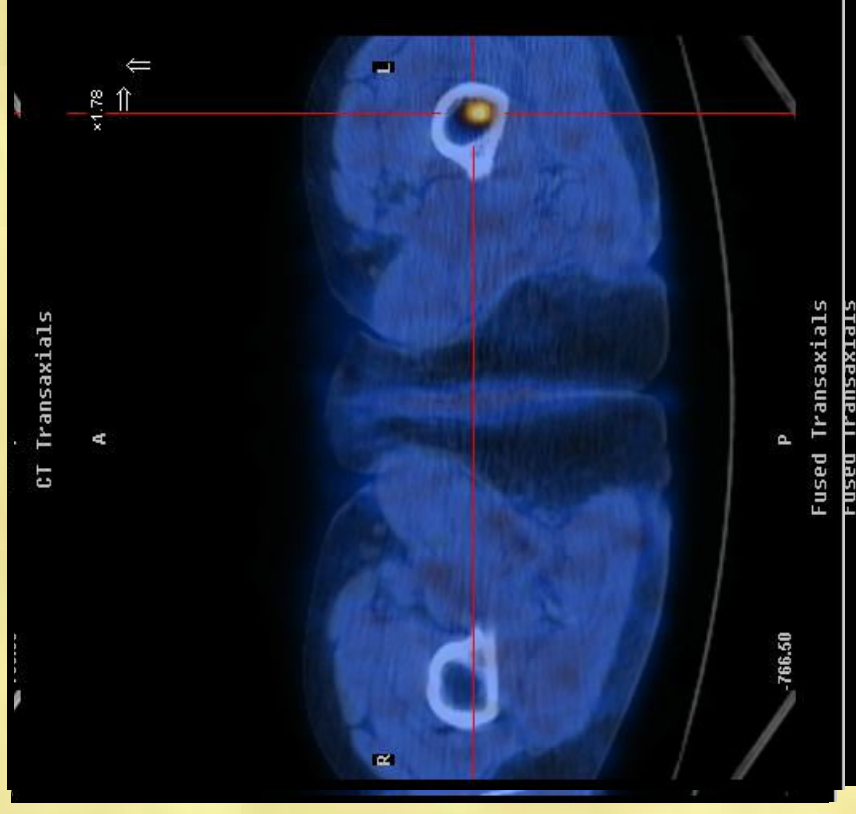
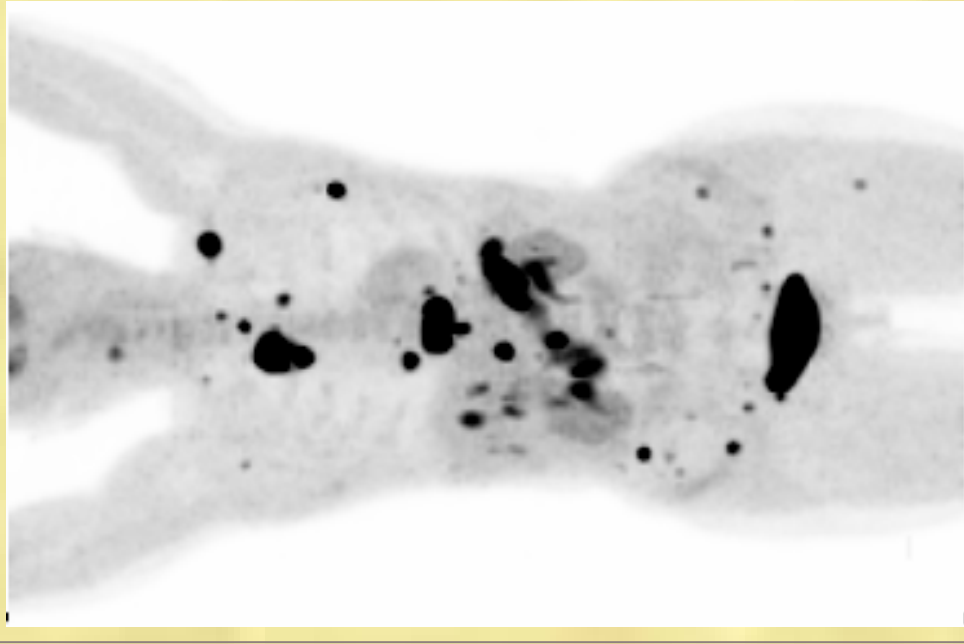
Metabolismo delle AA decarbossilasi

L'ENZIMA AA-DECARBOSSILASI È
SOVRAESPRESSO NELLE CELLULE
DI TUMORI NEUROENDOCRINI



IMAGING MOLECOLARE

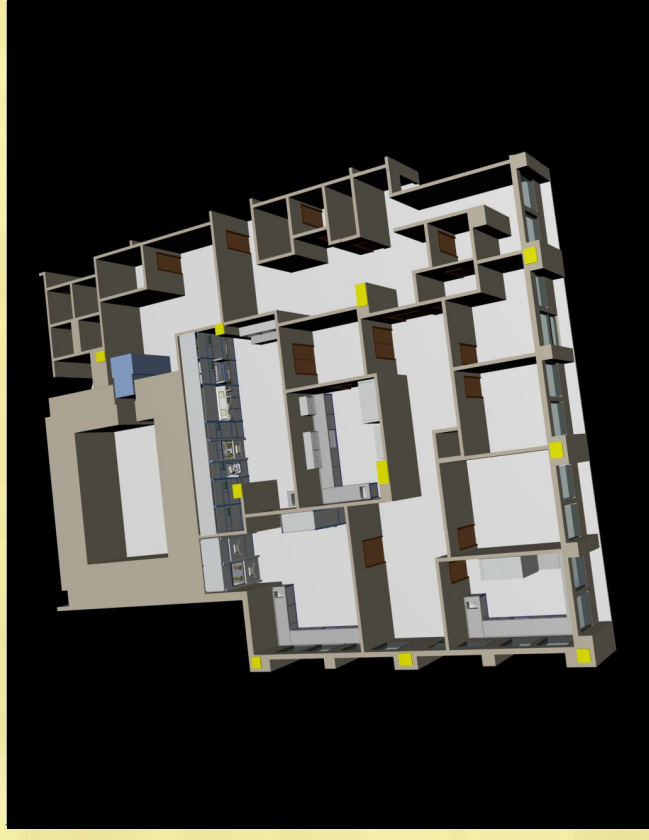
^{18}F -FLUORODOPA (Metabolismo decarbossilasi)



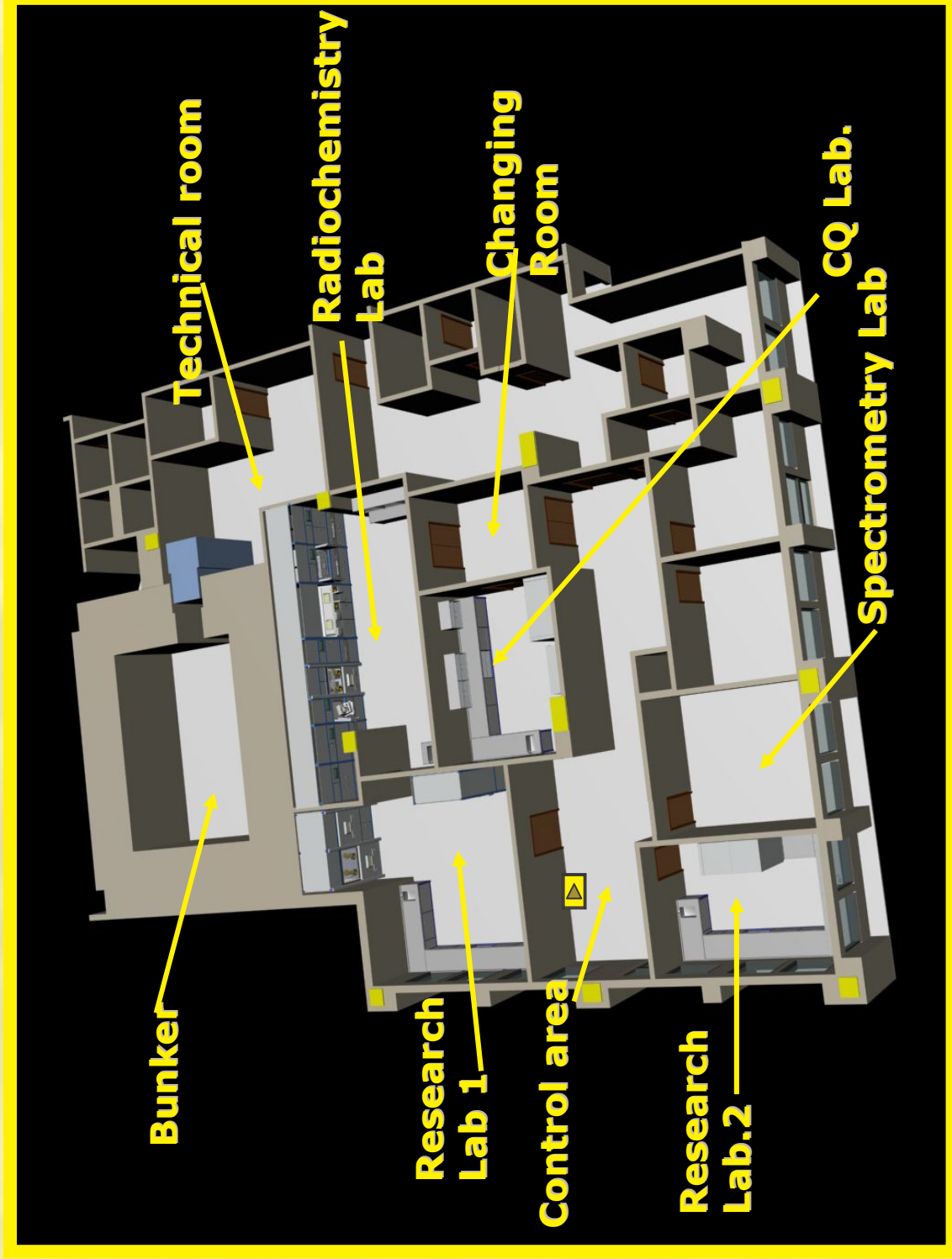
NEOPLASIA NEUROENDOCRINA

La produzione di radiofarmaci

- La radiofarmacia PET.....→
- Il processo di produzione
- I radiofarmaci marcati con ^{18}F e con ^{11}C
- Le prospettive di ricerca

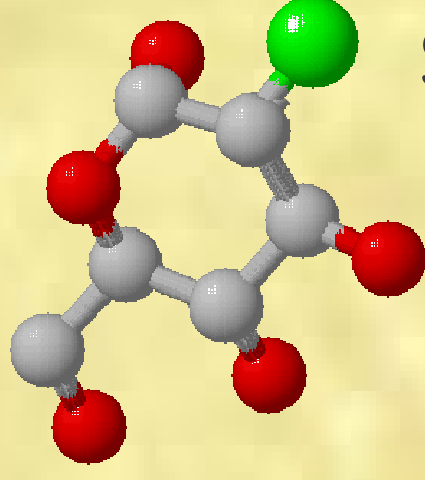


"La Radiofarmacia PET: il sito



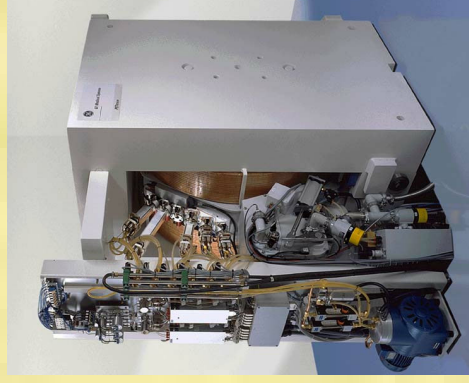
La produzione di radiofarmaci

- La radiofarmacia PET
- Il processo di produzione.....
- I radiofarmaci marcati con ^{18}F e con ^{11}C
- Le prospettive di ricerca

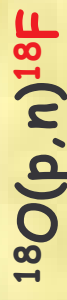


$^{18}\text{F}\text{DG}$

Descrizione del processo



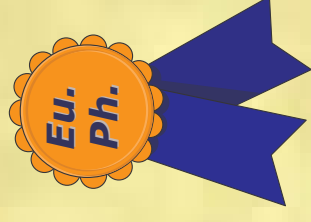
Produzione di radionuclidi



Sintesi del Radiofarmaco

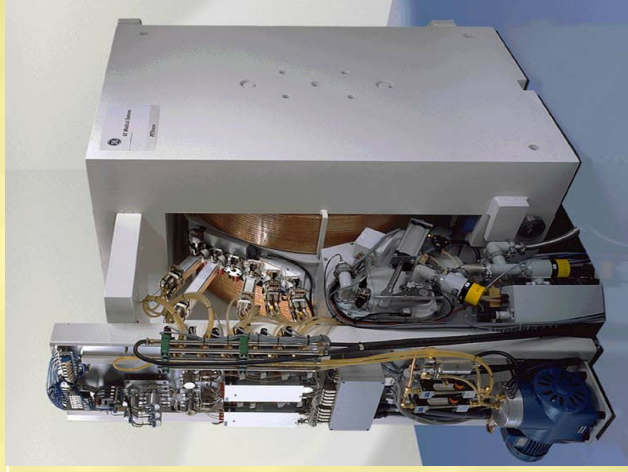


Sterilizzazione dispensazione

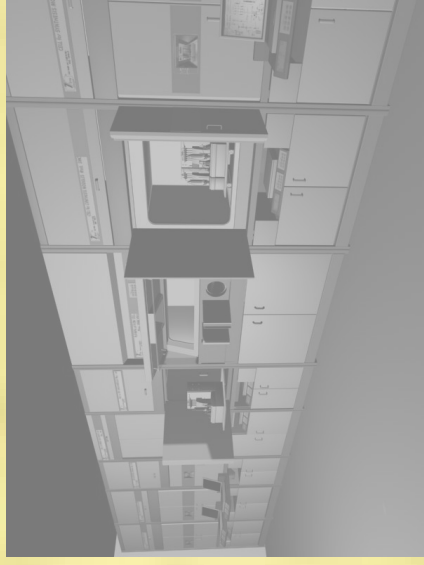
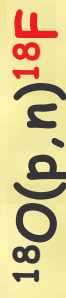


Controllo di Qualità

Descrizione del processo



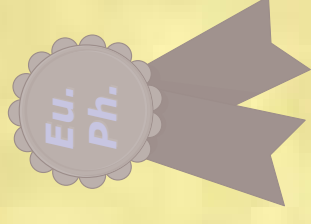
Produzione di
radionuclidi



Sintesi del
Radiofarmaco

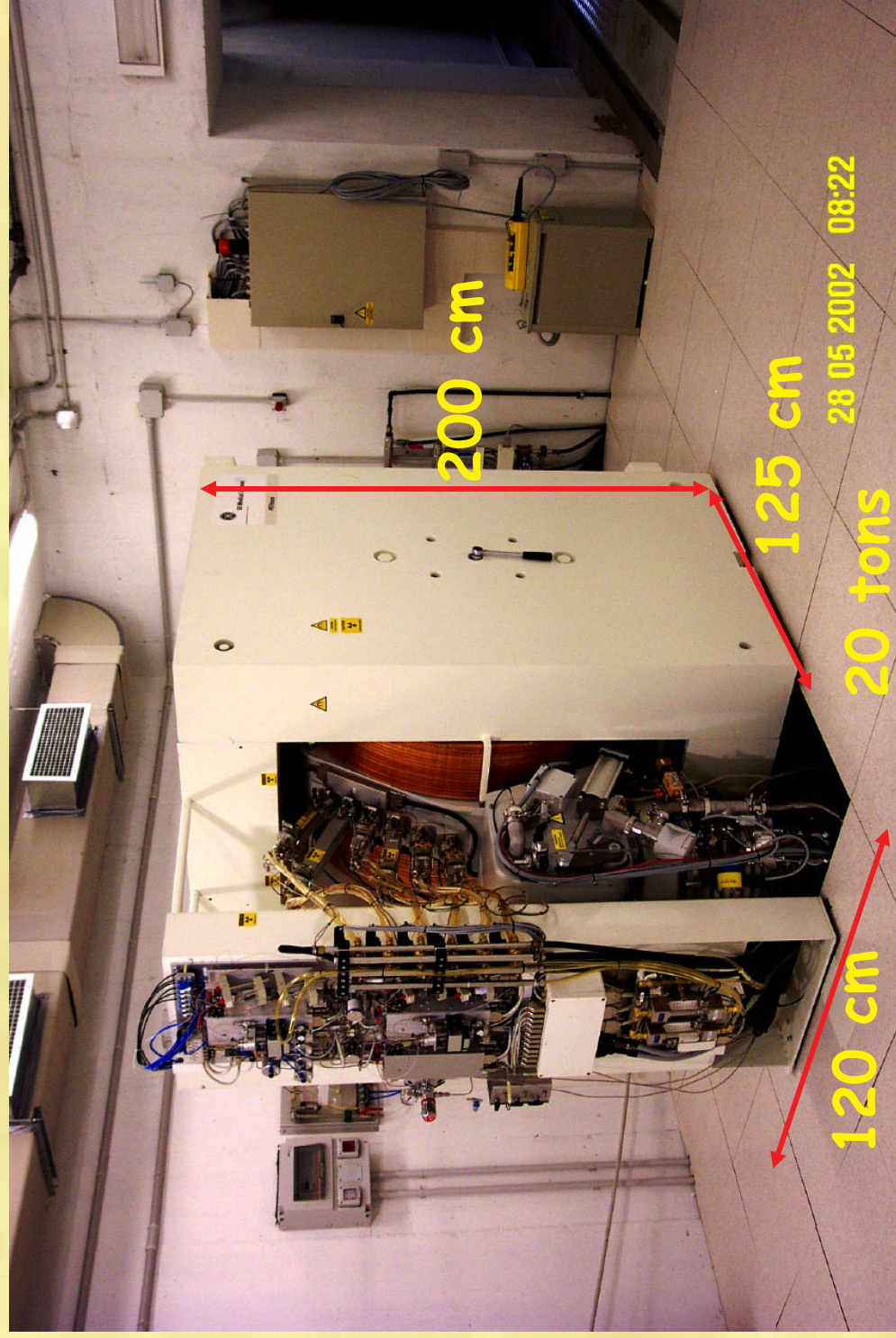


Sterilizzazione
dispensazione



Controllo di
Qualità

Il ciclotrone PET Trace



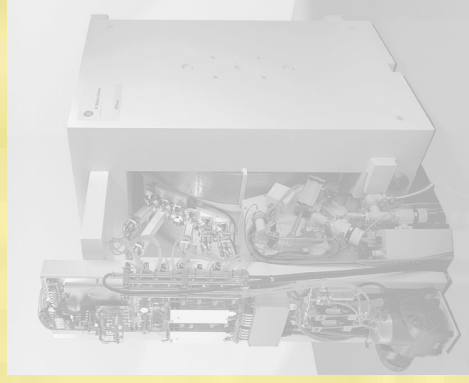
RADIONUCLIDI PET

Con il ciclotrone vengono prodotti

$T_{1/2}$	b_{\max}	Isotopo	Reazione nucl.	target	prodotto
20.4	960	^{11}C	$^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)^{11}\text{C}$	$\text{N}_2 + \text{O}_2$	$^{11}\text{CO}_2$
9.9	1198	^{13}N	$^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$	H_2O	$^{13}\text{NH}_4$
2.0	1740	^{15}O	$^{14}\text{N}(\text{d}, \text{n})^{15}\text{O}$	$\text{N}_2 + \text{O}_2$	$^{15}\text{O}_2$
109.6	634	^{18}F	$^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$	H_2^{18}O	$^{18}\text{F}^-$
		^{18}F	$^{20}\text{Ne}(\text{d}, \alpha)^{18}\text{F}$	Ne/F_2	$^{18}\text{F}_2$



Descrizione del processo



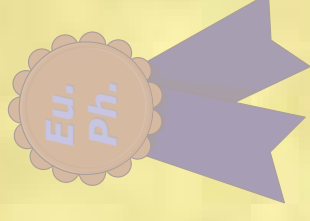
Produzione di radionuclidi



Sintesi del Radiofarmaco



Sterilizzazione
dispensazione



Controllo di
Qualità

"La Radiofarmacia PET

RILEVATORI DI
RADIOATTIVITA'
AMBIENTALE

DIFFUSORI
DI ARIA FILTRATA
CON FILTRI HEPA

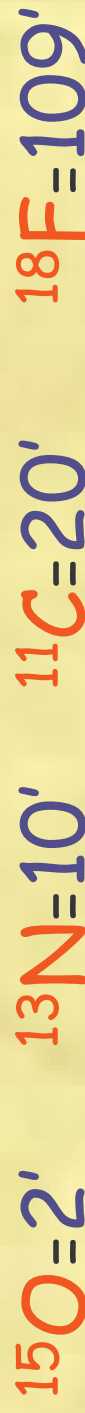


CELLE SCHERMATE

MODULI
DI
SINTESI

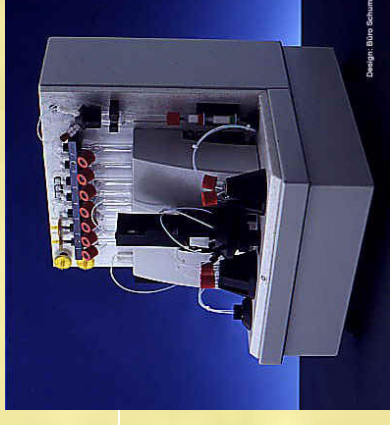
Sintesi di radiofarmaci PET

Radionuclidi con emivita breve



La sintesi deve essere rapida

- Pochi passaggi
- Reazioni molto efficienti
- Marcatura nei passaggi finali
- Sistemi di purificazione efficienti e veloci
- Sintesi al momento dell'uso



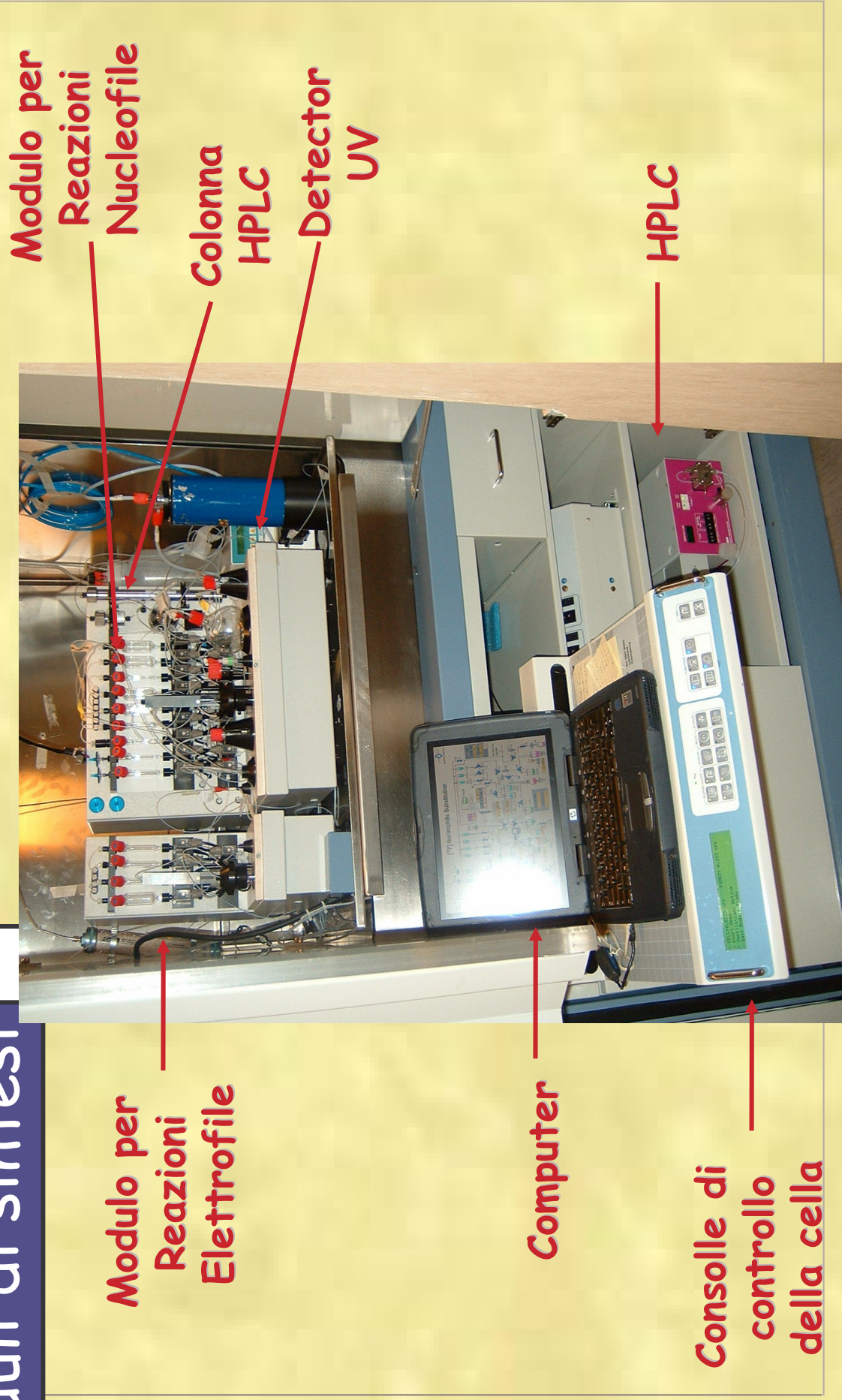
Sintesi di radiofarmaci PET

I moduli di sintesi



Sintesi di radiofarmaci PET

I moduli di sintesi



Sintesi di radiofarmaci PET

Moduli di sintesi e celle

- Adeguati sistemi di protezione per
 - operatori
 - prodotto



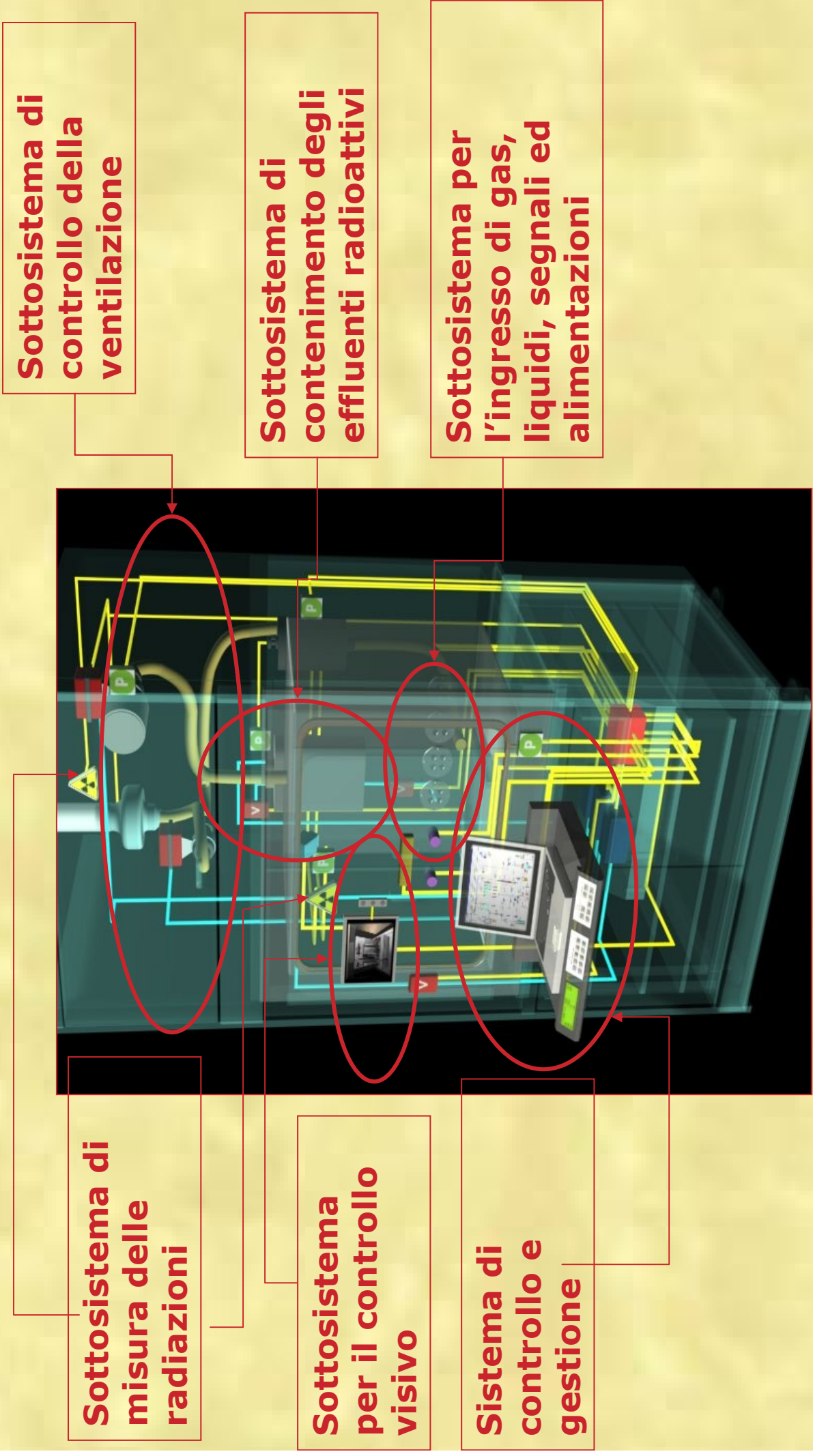
Sintesi di radiofarmaci PET

Celle per moduli di sintesi

- aria in ingresso filtrata
- flange per inserimento tubi e cavi
- volume interno previsto per alloggiare moduli e accessori (pompe, HPLC, ecc.)
- tenuta d'aria; elevata estrazione, ma non flusso laminare
- possibilità di invio del radiofarmaco ad unità di dispensazione
- possibilità di dispensazione radiofarmaco in flacone schermato



...non solo piombo...



Sottosistema di controllo della ventilazione

Sottosistema di contenimento degli effluenti radioattivi

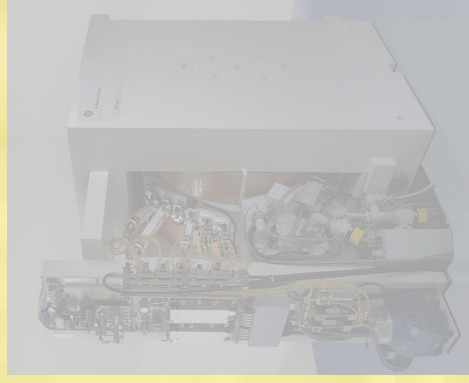
Sottosistema per l'ingresso di gas, liquidi, segnali ed alimentazioni

Sottosistema di misura delle radiazioni

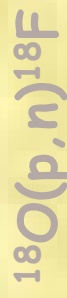
Sottosistema per il controllo visivo

Sistema di controllo e gestione

Descrizione del processo



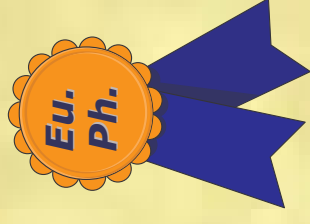
Produzione di radionuclidi



Sintesi del Radiofarmaco



Sterilizzazione dispensazione



Controllo di Qualità

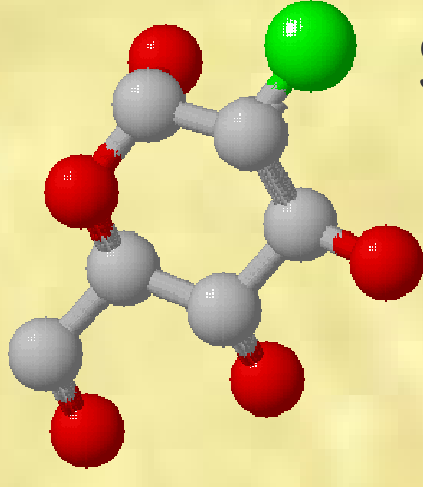
SINTESI DI RADIOFARMACI PET

Controllo di qualità'

- Vengono generalmente considerate
 - purezza radiochimica
 - purezza chimica
 - purezza radionuclidica
 - prove farmaceutiche di qualità (pH, sterilità, apirogenicità)

IL CONTROLLO DI QUALITÀ RAPPRESENTA UN PUNTO ESSENZIALE DELL'INTERO PROCESSO DI ASSICURAZIONE DI QUALITÀ

- Il sito
- L'organizzazione
- Il processo di produzione
- I radiofarmaci marcati
con ^{18}F e con ^{11}C →
- Le prospettive di ricerca



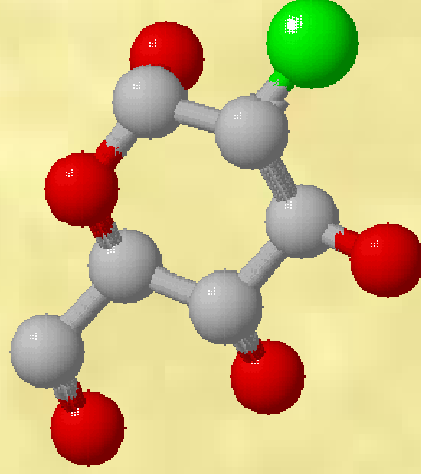
^{18}F FDG

..E OLTRE....

RADIOFARMACI MARCATI CON ^{18}F E ^{11}C

Da non dimenticare...

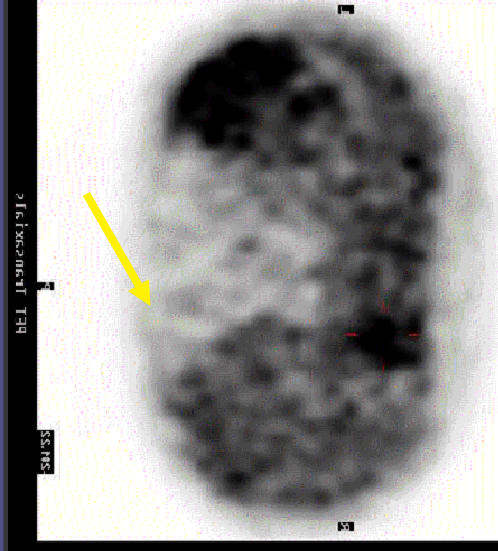
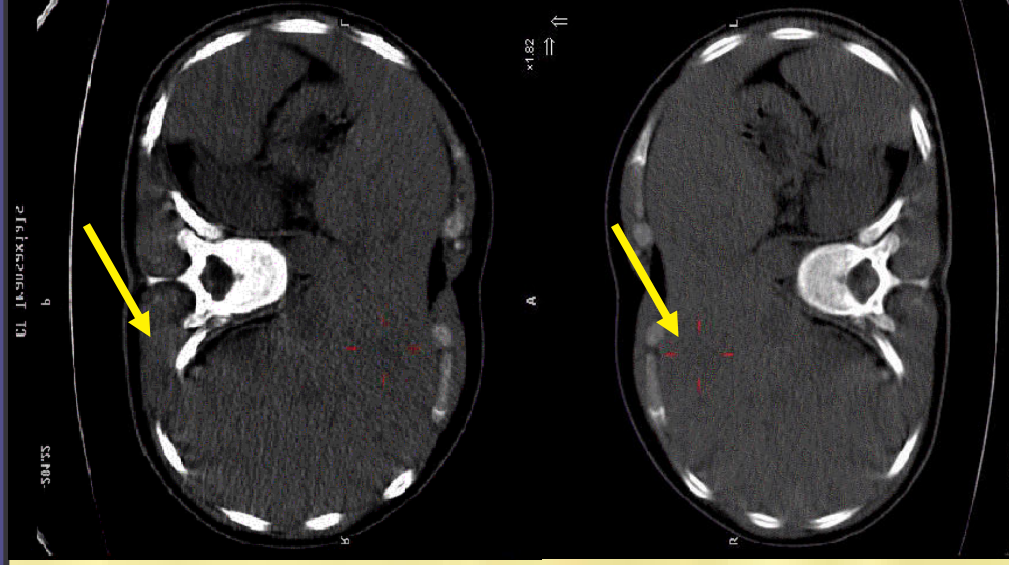
- Il ^{18}F -Fluorodesossiglucosio (FDG)



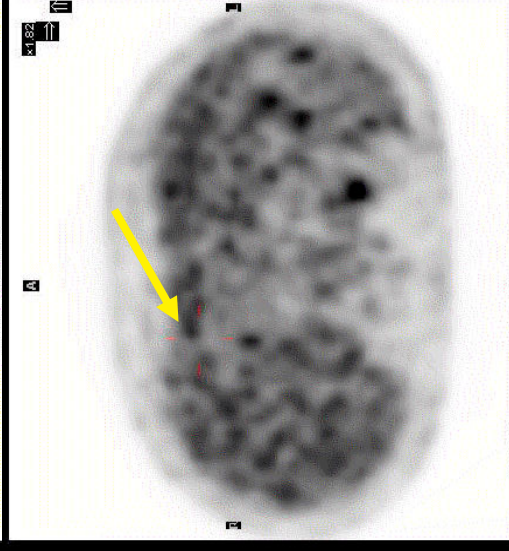
- rappresenta più del 90 % di tutte le indagini PET.
- La produzione quotidiana rappresenta tuttora il "core-business" della radiofarmacia PET

IMAGING MOLECOLARE

^{11}C -ACETATO (METABOLISMO LIPIDICO)



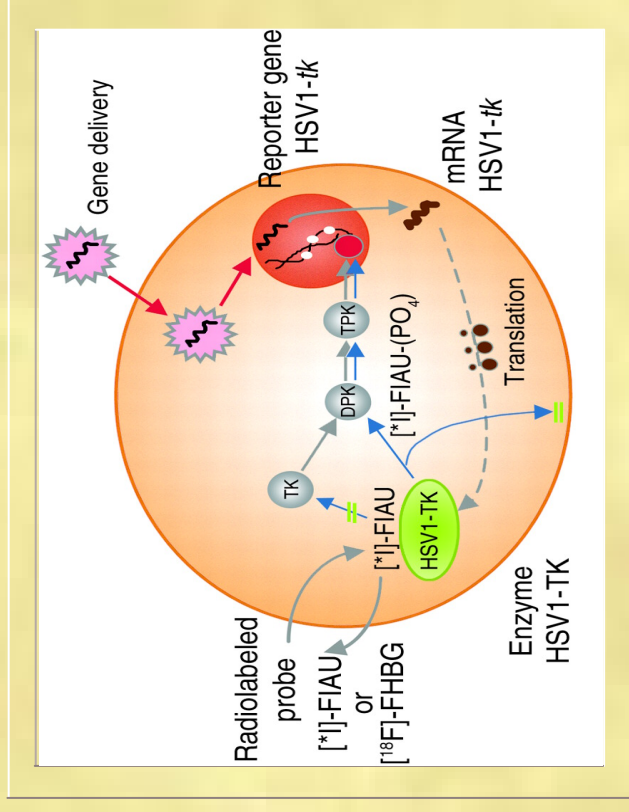
^{11}C -ACETATO



^{18}F -FDG

HCC

- Il sito
- Il processo di produzione
- I radiofarmaci marcati con ^{18}F e con ^{11}C
- Le prospettive di ricerca.....▶



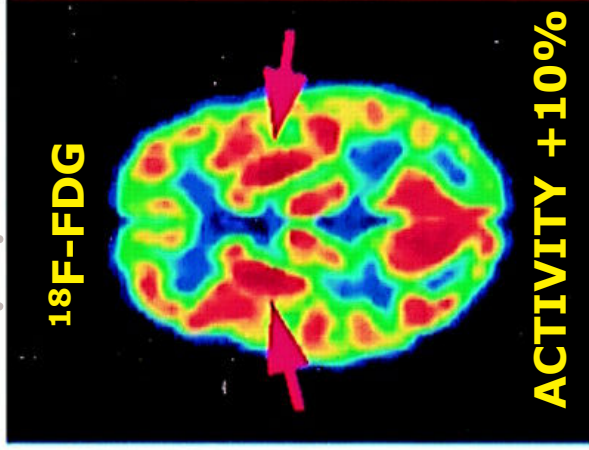
Prospettive di ricerca

2

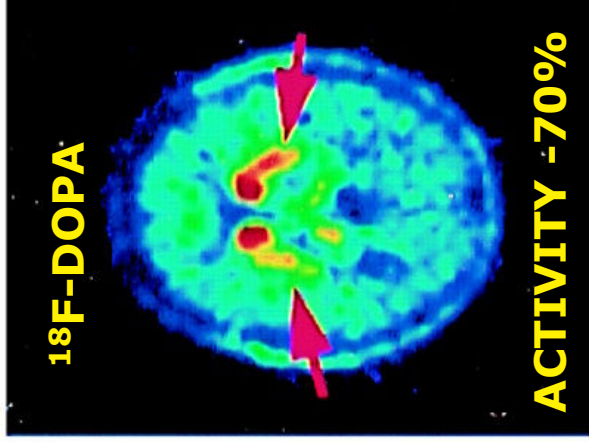
Patient with early parkinson's disease



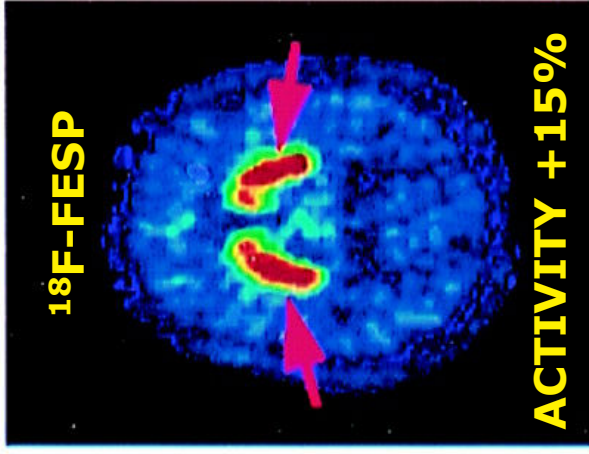
MRI
Human



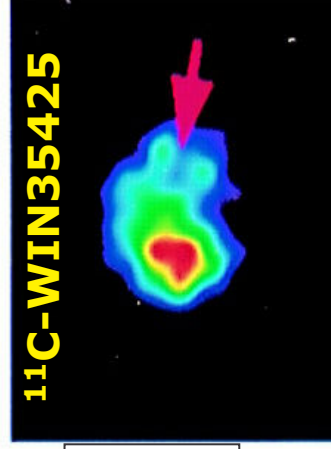
**Glucose
Metabolism**



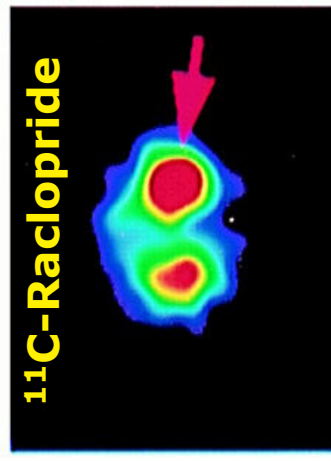
Pre-Synaptic



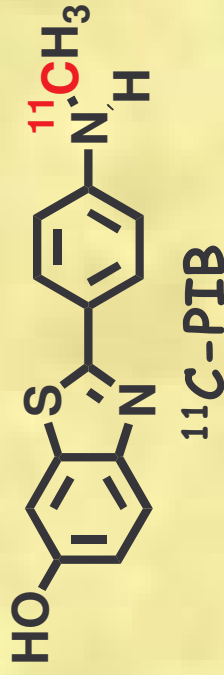
Post-Synaptic



**RAT MODEL OF
PARKINSON'S**



Tracers for Alzheimer disease

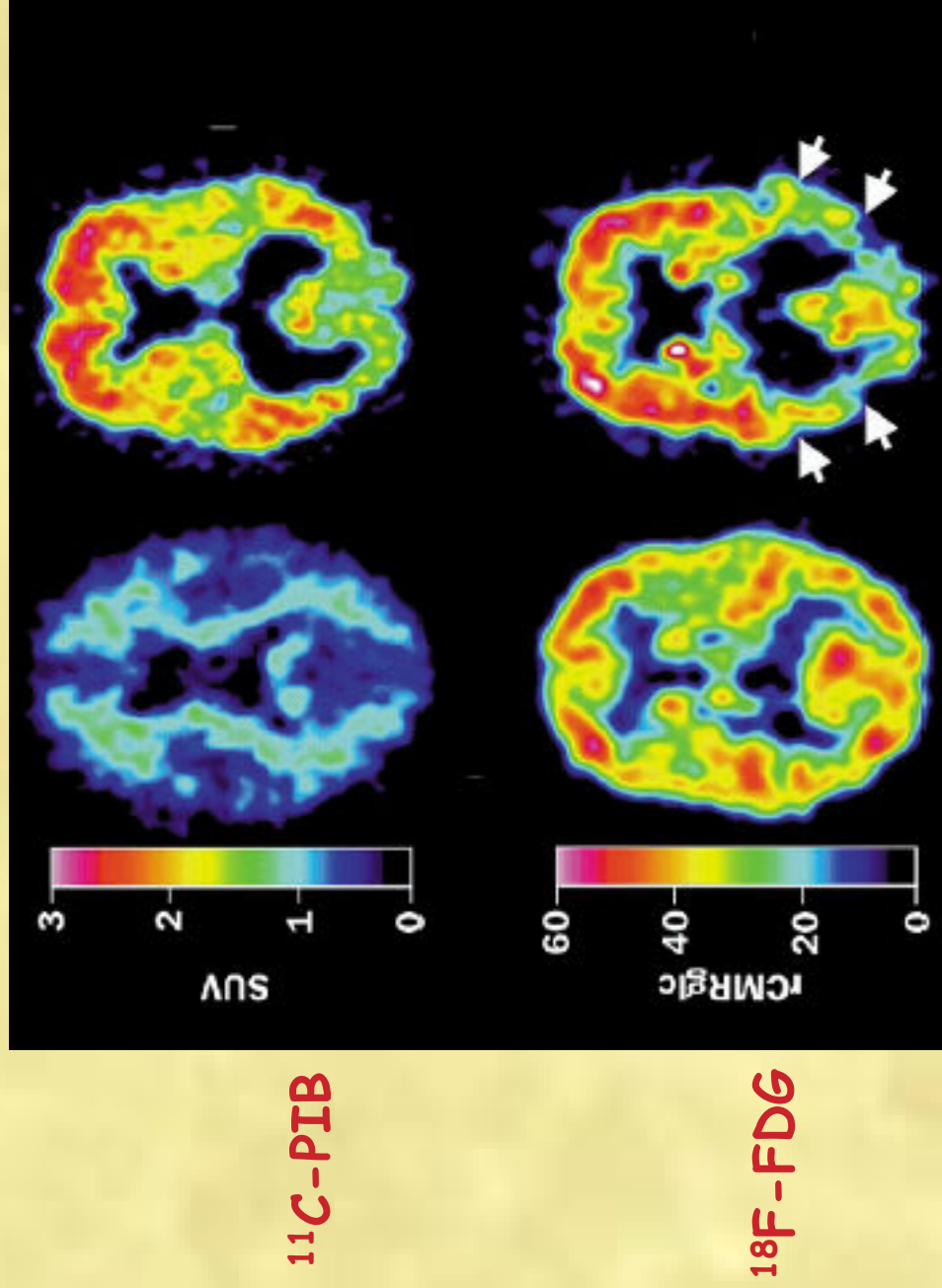


- Low nanomolar affinity for amyloid-β plaques
- Good brain uptake and rapid clearance in healthy controls
- Can be labelled in one step from ¹¹CH₃OTf in high yield

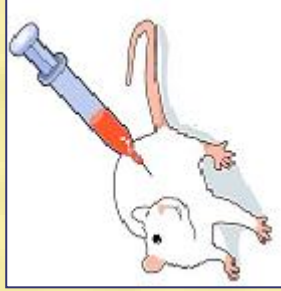
A Nordberg; *The Lancet Neurology* 3, 2004, 519-527

Klunk, Engler, Nordberg, et al *Annal Neurol* 2004, 55, 306-319

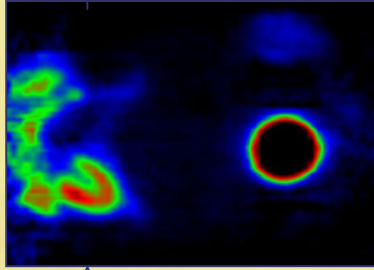
Healthy (67) AD patient (79)



Drug development



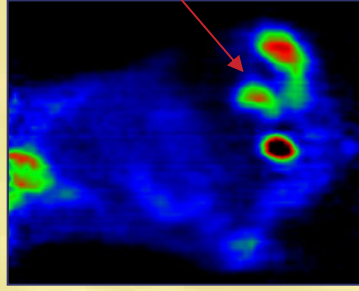
Cancer cells
implantation



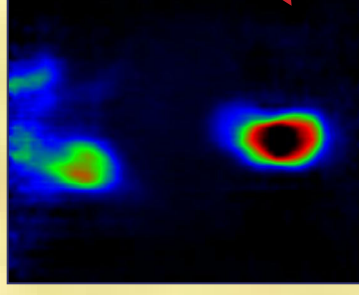
Negative PET: animal out of
the protocol

MICROPET : early identification of cancer
growth and metabolism measurement

CONTROL GROUP
Progressive increase in tumor size
and metabolism



TREATED GROUP
Progressive decrease in tumor size
and metabolism



Prospettive di ricerca

1

SVILUPPO DI NUOVI RADIOFARMACI

Hypoxia RP

.....▶

^{64}Cu -ASTM

EGFr-TK RP

.....▶

^{11}C -MLO4

PET reporter probes▶ **^{18}F -FHBG, ^{18}F -FMAU**

Apoptosis RP

.....▶

^{18}F -Annexin

Angiogenesis RP

.....▶

^{18}F -labelled peptides



1. Mario Merengo
2. Mohsen Farsad
3. Paolo Castellucci
4. Roberto Franchi
5. Filippo Lodi
6. Silvia Trespidi
7. Davide Pancaldi

8. Cinzia Pettinato
9. Stefano Fanti
10. Stefano Boschi
11. Cristina Nanni
12. Valentina Ambrosini
13. Antonello Spinelli
14. ???
15. ????



GRAZIE DELL'ATTENZIONE