

Evaluierung des Hühnerembryos als In-vivo-Testsystem für Radiopharmazeutika

Stephanie Haller¹, Simon Ametamey², Roger Schibli^{1,2}, Cristina Müller¹

Heutzutage werden das Hühnerembryo und seine Chorion-Allantois-Membran (CAM) in verschiedenen Gebieten der biomedizinischen Forschung angewendet [1]. Kürzlich wurde anhand der Anwendung des Radionuklids [¹⁸F]Fluorid gezeigt, dass dieses In-vivo-Modell auch ein geeignetes Testsystem ist, um die Verteilung und Gewebeaufnahme von Radiodiagnostika mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zu untersuchen [2]. Zudem wurde dargelegt, dass Tumore, welche auf der CAM gewachsen sind, als Modell genutzt werden können, um die Tumoraufnahme von neuen PET-Radiodiagnostika zu testen [3].

Das Ziel der Studie war es, das Hühnerembryo als eine potentiell geeignete Alternative zum Mausmodell zu evaluieren, um die Stabilität und Gewebeverteilung von Radiopharmazeutika mittels PET und Einzelphotonen-Emissions-Tomographie (SPECT) zu testen. Hierfür wurde das In-vivo-Verhalten von verschiedenen Radiopharmazeutika, welche mit [¹⁸F]Fluor, [¹²⁵I]Iod, [^{99m}Tc]Technetium oder [¹⁷⁷Lu]Lutetium radioaktiv markiert waren, im Hühnerembryo und in der Maus untersucht und verglichen.

Methoden

Befruchtete Hühnereier wurden 72 Stunden in der Schale inkubiert, bevor die Kultivierung ausserhalb der Schale (ex ovo) bei 37°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 90–100% fortgesetzt wurde. Nach 17 bis 19 Tagen wurde das Radiopharmazeutikum in ein Blutgefäss der CAM oder in das Peritoneum des Hühnerembryos gespritzt. Nach einer bestimmten Zeit wurde das Hühnerembryo in Flüssigstickstoff euthanasiert und vom Eigelb und Eiweiss getrennt. Danach wurde eine Post-mortem-PET- oder -SPECT-Aufnahme durchgeführt. Alle Resultate wurden mit jenen aus den Mausexperimenten verglichen.

Resultate

Mittels SPECT konnte gezeigt werden, dass sich [^{99m}Tc]Pertechnetat und [¹²⁵I]Iodid in der Schilddrüse von Hühnerembryos und Mäusen anreichern. [¹⁷⁷Lu]Lutetium, [¹⁸F]Fluorid und [^{99m}Tc]-Medronsäure ([^{99m}Tc]-MDP) akkumulierten wie erwartet in den Knochen beider Spezies. Das Radiodiagnostikum [^{99m}Tc]-Dimercaptobernsteinsäure ([^{99m}Tc]-DMSA) und das Somatostatin-Analogon [¹⁷⁷Lu]-DOTATOC, sowie das Vitamin-Derivat [¹⁷⁷Lu]-DOTA-Folat zeigten eine hohe Akkumulation im renalen Gewebe von Hühnerembryo und Maus. In beiden Organismen reichte sich zudem [^{99m}Tc]-Mebrofenin in der Gallenblase und im Intestinaltrakt an. Sowohl im Hühnerembryo als auch in der Maus wurde eine In-vivo-Dehalogenierung von [¹⁸F]Fallypride und eine Radiodeiodierung von [¹²⁵I]Iodo-Tyrosin-Folat beobachtet. Im Gegensatz dazu zeigte das Radiofolat [¹⁸F]Fluoro-Folsäure in beiden Spezies eine hohe Stabilität.

Schlussfolgerungen

In diesem Forschungsprojekt konnte gezeigt werden, dass diverse Radionuklide und Radiopharmazeutika ein vergleichbares Verhalten im Hühnerembryo und in der Maus haben. Daraus kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass das Hühnerembryo als zeitsparende und kostengünstige Alternative zum Mausmodell für eine erste Evaluierung von neuen Radiopharmazeutika dienen kann. Weiterführende Untersuchungen werden jedoch notwendig sein, um die Datenlage zu vervollständigen. ■

Literatur

- [1] Rashidi H, Sottile V. BioEssays 2009, 3: 459–65
- [2] Würbach L, Heidrich A, Opfermann T. Mol Imaging Biol 2012, 14: 688–98
- [3] Warnock G, Turtol A, Blomme A, J Nucl Med 2013, 54: 1782–8

Korrespondenzadresse

Stephanie Haller
E-Mail: Stephanie.Haller@psi.ch

Danksagung

Dank geht an die Mitarbeiter des Zentrums für Radiopharmazeutische Wissenschaften des PSI und der ETH Zürich für die technische Unterstützung.



Stephanie Haller, PSI Villigen/ETH Zürich, hat am diesjährigen Swiss Pharma Science Day den 1. Preis für ihren Posterbeitrag «Evaluation of the Chick Embryo as an In Vivo Test System for Radiopharmaceuticals» erhalten. Der Apothekerverband des Kantons Bern (AKB) sponserte diesen Award.

¹ Zentrum für Radiopharmazeutische Wissenschaften, Paul Scherrer Institut, 5232 Villigen PSI, Schweiz

² Departement Chemie und Angewandte Biowissenschaften, ETH Zürich, 8093 Zürich, Schweiz

Évaluation de l'embryon de poulet comme système de test in vivo pour des produits radiopharmaceutiques

Stephanie Haller¹, Simon Ametamey², Roger Schibli^{1,2}, Cristina Müller¹



Stephanie Haller, PSI Villigen/EPF Zurich, a reçu lors du Swiss Pharma Science Day 2014 le 1^{er} prix pour son poster «Evaluation of the Chick Embryo as an In Vivo Test System for Radiopharmaceuticals». La société des pharmaciens du canton de Berne (AKB) a sponsorisé ce prix.

De nos jours, l'embryon de poulet et sa membrane chorio-allantoïdienne (CAM) sont utilisés dans divers domaines de la recherche biomédicale [1]. Il a récemment été montré, à l'aide du radionucléide fluorure [¹⁸F], que ce modèle in vivo est aussi un système de test approprié pour l'étude de la répartition et de la captation tissulaire de substances radio-diagnostiques lors d'une tomographie par émission de positons (PET) [2]. On a en outre montré que des tumeurs qui se sont développées sur CAM peuvent être utilisées comme modèles pour tester la captation tumorale de nouvelles substances radio-diagnostiques pour la PET [3].

Le but de la présente étude était d'évaluer l'embryon de poulet comme alternative potentiellement appropriée au modèle de la souris dans l'examen de la stabilité et de la distribution tissulaire de substances radiopharmaceutiques par la technique de PET et de tomographie à émission mono-photonique (SPECT). À cet effet, le comportement de diverses substances radiopharmaceutiques radio-marquées au fluor [¹⁸F], à l'iode [¹²⁵I], au technetium [^{99m}Tc] ou au lutétium [¹⁷⁷Lu], a été examiné et comparé dans l'embryon de poulet et chez la souris.

Méthodes

Des œufs de poule fertilisés ont été incubés pendant 72 heures dans leur coquille avant que la culture soit poursuivie hors de la coquille (ex ovo) à 37 °C et sous une humidité relative de l'air de 90 à 100%. Après 17 à 19 jours, la substance radiopharmaceutique a été injectée dans un vaisseau sanguin de la CAM ou dans le péritoine de l'embryon de poulet. L'embryon de poulet a ensuite été euthanasié dans de l'azote liquide puis séparé du jaune et du blanc de l'œuf. Une imagerie post mortem a ensuite été réalisée par PET ou SPECT. Tous les résultats ont été comparés avec ceux des expériences menées chez la souris.

Résultats

L'imagerie par SPECT a permis de montrer que le pertechnétate [^{99m}Tc] et l'iode [¹²⁵I] s'accumulent dans la glande thyroïde des embryons de poulet et de la souris. Le lutétium [¹⁷⁷Lu], le fluor [¹⁸F] et l'acide médronique [^{99m}Tc] ([^{99m}Tc]-MDP) s'accumulent, comme l'on s'y attendait, dans les os des deux espèces. La substance radio-diagnostique acide dimer-captosuccinique [^{99m}Tc] ([^{99m}Tc]-DMSA) et l'analogue de la somatostatine [¹⁷⁷Lu]-DOTATOC, ainsi que le dérivé de vitamine [¹⁷⁷Lu]-DOTA-folate ont présenté une forte accumulation dans le tissu rénal de l'embryon de poulet et de la souris. En outre, la mébrofénine [^{99m}Tc] s'est accumulée dans la vésicule biliaire et dans le système digestif des deux espèces. On a observé, tant chez l'embryon de poulet que chez la souris, une déshalogénation du fallypride [¹⁸F] et une radio-désiodation du folate de [¹²⁵I]iodotyrosine. En revanche, le radiofolate de l'acide [¹⁸F] fluoro-folique a montré une haute stabilité chez les deux espèces.

Conclusions

Il a été possible de montrer dans ce projet de recherche que divers radionucléides et substances radiopharmaceutiques ont un comportement comparable dans l'embryon de poulet et chez la souris. On peut en conclure que l'embryon de poulet peut servir d'alternative économique et permettant de gagner du temps par rapport au modèle de la souris, pour une première évaluation de nouvelles substances radiopharmaceutiques. Des études plus approfondies seront cependant nécessaires pour compléter ces données. ■

Littérature

- [1] Rashidi H, Sottile V, BioEssays 2009, 3: 459-65
- [2] Würbach L, Heidrich A, Opfermann T. Mol Imaging Biol 2012, 14: 688-98
- [3] Warnock G, Turtoi A, Blomme A, J Nucl Med 2013, 54: 1782-8

Remerciements

Les auteurs remercient les collaborateurs du Centre de sciences radiopharmaceutiques de l'Institut Paul Scherrer et de l'EPF Zurich pour le soutien technique de ce projet.

Adresse de correspondance

Stephanie Haller
E-mail:
Stephanie.Haller@psi.ch

- ¹ Centre de sciences radiopharmaceutiques, Institut Paul Scherrer, 5232 Villigen PSI, Suisse
- ² Département de chimie et biosciences appliquées, EPF Zurich, 8093 Zurich, Suisse