

INSTITUT FÜR BIOMEDIZINISCHE TECHNOLOGIEN (IBMT)

LEHRSTUHL FÜR EXPERIMENTELLE MOLEKULARE BILDGEBUNG

UNIV.-PROF. DR. MED. FABIAN KIESSLING

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 4

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 18 WISSENSCHAFTLICHE ANGESTELLTE, 7 NICHT WISSENSCHAFTLICH ANGESTELLTE

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Die Erhebung funktioneller und molekularer Daten mittels nicht invasiver Bildgebung ist in den letzten Jahren fester Bestandteil der präklinischen Forschung geworden und gewinnt auch klinisch im Rahmen der Erprobung neuer patientenorientierter Therapiekonzepte und spezifischer Therapeutika zunehmend an Bedeutung. Dabei wurde jedoch deutlich, dass eine Fokussierung auf singuläre Parameter, Methoden und Modalitäten oft wenig zielführend ist.

Ziel des Lehrstuhls ist daher die Anwendung und Entwicklung neuer Bildgebungsverfahren und Kontrastmittel für die systembiologische Aufklärung pathophysiologischer Zusammenhänge und für die Erprobung neuer Therapiekonzepte. Ziel ist ferner, über die molekulare Bildgebung präklinische und klinische Forschung enger zu verknüpfen und neue Surrogatmarker und Kontrastmittel in die klinische Erprobung zu übertragen. Inhaltlich fokussiert sich die Abteilung hierbei auf vaskuläre Pathologien, v.a. die Tumorangiogenese aber auch – in Kooperation mit anderen Instituten des UKA – auf entzündliche Gefäßerkrankungen und fibrotischen Organumbau.

Folgende Bildgebungsmodalitäten stehen hierbei im Vordergrund:

- Ultraschall
- Optische Bildgebung/Tomographie
- Magnetresonanztomographie
- (μ)Computertomographie
- Positron Emissions Tomographie

Der Lehrstuhl gliedert sich derzeit in fünf eng verzahnte Arbeitsgruppen:

- Gruppe „Präklinische Forschung und translationale Studien“ (Leiter: PD Dr. Moritz Palmowski): Ziel dieser Arbeitsgruppe ist Anwendung und Optimierung von Bildgebungstechnologien und der zugehörigen Kontrastmittel für präklinische und frühe klinische Studien. Diese sollen in enger Kooperation mit klinischen Partnern und der Industrie erfolgen.
- Gruppe „Mechanismen der Tumorprogression und Metastasierung“ (Leiterin: Dr. Wiltrud Lederle): In dieser Gruppe werden molekularbiologische Mechanismen der Tumorentstehung und Tumorprogression untersucht. Hierbei liegt der Fokus auf Angiogenese und Stromaumbau. Von besonderem Interesse sind hierbei Tyrosinkinase-abhängige Signalwege und Matrix-Enzymaktivitäten.
- Gruppe „Diagnostika-Design“ (Leiter: Prof. Dr. Fabian Kießling, Dr. Twan Lammers): Diese Arbeitsgruppe ist chemisch ausgerichtet und stellt neue molekulare Proben für die Sonographie, MRT, PET und die optische Bildgebung her. Die Erprobung der neuen diagnostischen Sonden erfolgt in engem Wechselspiel mit den anderen Arbeitsgruppen sowie anderen Lehrstühlen der RWTH.
- Gruppe „Nanomedizin und Theranostik“ (Leiter: Dr. Dr. Twan Lammers): Ziel dieser Arbeitsgruppe ist es, polymere und liposomale Wirkstoffträger zu entwickeln um die Diagnose und Therapie von Krebs und Herz-Kreislaufkrankungen zu verbessern. Zudem werden Nanopartikel entwickelt, die sowohl Wirkstoffe als auch Kontrastmittel enthalten, und die für theranostische Zielsetzungen eingesetzt werden können, z.B. um die Körperverteilung und die Freisetzung von Wirkstoffen zu visualisieren oder um die Effektivität der Therapie in Echtzeit zu verfolgen.
- Gruppe „Hybrid Bildgebungstechnologien“ (Leiter Dr. Volkmar Schulz): Ziele der Arbeitsgruppe ist es mehrere medizinische Bildgebungstechnologien auf der Geräte-, Bildrekonstruktions- und Bildverarbeitungsseite für Anwendungen aus der Molekularen Bildgebung miteinander zu echten Hybridverfahren zu kombinieren, um quantitativere und qualitativere Informationen je Untersuchung zu erlangen. Hierbei werden die Bereiche der präklinische als auch der klinische Bildgebung eingeschlossen. Derzeitiger Hauptfokus ist hierbei die Bildgebung mit PET-MRT.

2. DRITTMITTEL

2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

P 1: Vergleich von fluoreszenzbasierter Bildgebung und Volumen-CT und MRT für das Staging und Therapiemonitoring experimenteller Kolonkarziome und Multipler Myelome

Projektleiter: Prof. Kießling
 Förderer: DFG 350304
 Bewilligungszeitraum: 01.08.08-31.12.11
 Kooperationen: Dr Ralf Schulz Institute for Biological and Medical Imaging (IBMI) Helmholtz Zentrum München German Research Center for Environmental Health (GmbH)
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 2: Pathfinder OPBo10/MTBo07

Projektleiter: Prof. Kießling
 Förderer: DFG 351121
 Bewilligungszeitraum: 01.08.09-31.07.12
 Kooperationen: RWTH
 FSP der Fakultät: Kardiovaskuläre Forschung

P 3: LungSys

Projektleiter: Prof. Kießling
 Förderer: BMBF 360445
 Bewilligungszeitraum: 01.03.09-29.02.12
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 4: Automatisierte Definitionen von Regionen

Projektleiter: Prof. Kießling
 Förderer: GIF 360453
 Bewilligungszeitraum: 01.01.09-31.12.11
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 5: Industrievertrag mit Philips

Projektleiter: Dipl. Ing. Gremse
 Förderer: Philips GmbH 372742
 Bewilligungszeitraum: 01.07.09-30.06.12
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 6: Forsatum - Forschungssatellit für eine beschleunigte Umsetzung

Projektleiter: Prof. Kießling
 Förderer: FZ Landesmittel 700560
 Bewilligungszeitraum: 01.01.10-31.12.12
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 7: Entwicklung und Bildgebung patientenoptimierter Implantat; TP: Patentspezifische Medizinische Lösungen für die Kardiovaskuläre Therapie

Projektleiter: Prof. Kießling
 Förderer: FZ Landesmittel 700579
 Bewilligungszeitraum: 01.08.10-31.07.13
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 8: Translationsprojekt im Kompetenznetz "Die Virtuelle Leber"

Projektleiter: Prof. Kießling
 Förderer: BMBF 360528
 Bewilligungszeitraum: 01.04.10-31.03.15
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 9: Optimierung von E-Selektin spezifischen Ultraschallkontrastmitteln und deren Nachweis in experimentellen Mammakarzinomen mit quantitativen Ultraschalltechniken

Projektleiter: Prof. Kießling
 Förderer: DFG 351144
 Bewilligungszeitraum: 01.12.09-30.06.13
 Kooperationen: Dr.-Ing. Georg Schmitz
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 10: Kombinierte NIRF-OT und OCT-Bildgebung für das Staging von Urothel-Neoplasien

Projektleiter: Prof. Kiessling, IMBT
 Förderer: IZKF
 Bewilligungszeitraum: 01.07.2009-30.06.2011
 Kooperationen: Frau Univ.-Prof. Knüchel-Clarke
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 11: Visualizing nanomedicine-mediated vascular normalization

Projektleiter: Dr. Lammers
 Förderer: DFG 351197
 Bewilligungszeitraum: 01.05.2011 – 01.05.2012
 Kooperationen: Prof. Ulbrich (Prag)
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 12: Bildgebende Erfassung der Auswirkungen einer spezifischen Chemokin-Rezeptorinhibition auf die Tumorangio-genese des Prostatakarzinoms

Projektleiter: Dr. Ehling
 Förderer: DFG 351325
 Bewilligungszeitraum: 01.08.2011 – 01.08.2012
 Kooperationen: Frau Univ.-Prof. Knüchel-Clarke
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 13: Development of Fluorescent and Magnetic Dual- Functional Probes for Molecular Imaging of Prostate Cancers

Projektleiter: Prof. Kießling
 Förderer: DFG 350303
 Bewilligungszeitraum: 01.08.2008-31.03.2012
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 14: Forschergruppe TP 12 (Kießling)

Projektleiter: Prof. Kießling
 Förderer: DFG 354032
 Bewilligungszeitraum: 01.08.2010-31.07.13
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 15: Sublima

Projektleiter: Dr. Volkmar Schulz
 Förderer: EU FP7 360216
 Bewilligungszeitraum: 01.09.2010-31.08.14
 Kooperationen: Philips Research Aachen
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 16: Quantitative molekulare Bildgebung mit spezifischen Ultraschallkontrastmitteln: Reduktion der Versuchstierzahlen durch individuelle Verlaufsbetrachtung pathologischer und therapeutischer Prozesse

Projektleiter: Dr. Palmowski
 Förderer: BMBF 360462
 Bewilligungszeitraum: 01.04.09-31.12.10
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 17: Utility of targeted microbubbles for the prediction of aggressiveness and therapy resistance of breast cancer

Projektleiter: Dr. Palmowski, Dr. Lederle
 Förderer: Bracco 372078
 Bewilligungszeitraum: 1.11.08-31.12.10
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 18: Kleintierbildungsstudien

Projektleiter: Prof. Kießling, Dr. Lederle
 Förderer: BSP 372642
 Bewilligungszeitraum: 15.09.08
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

3. PUBLIKATIONEN**3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: gelistet in WoS/Medline**

[1] Abou-Elkacem L, Gremse F, Barth S, Hoffman RM, Kiessling F, Lederle W (2011) Comparison of ?CT, MRI and optical reflectance imaging for assessing the growth of GFP/RFP-expressing tumors. *Anticancer Res.*31:2907-13 (IF 1,725)

- [2] Bzyl J, Lederle W, Rix A, Grouls C, Tardy I, Pochon S, Siepmann M, Penzkofer T, Schneider M, Kiessling F, Palmowski M (2011) Molecular and functional ultrasound imaging in differently aggressive breast cancer xenografts using two novel ultrasound contrast agents (BR55 and BR38). *Eur Radiol.*21:1988-95 (IF 3,222)
- [3] Crielaard BJ, Lammers T, Morgan ME, Chaabane L, Carboni S, Greco B, Zaratini P, Kraneveld AD, Storm G (2011) Macrophages and liposomes in inflammatory disease: friends or foes? *Int J Pharm.*416:499-506 (IF 3,35)
- [4] Crielaard BJ, Lammers T, Schiffelers RM, Storm G (2011) Drug targeting systems for inflammatory disease: One for all, all for one. *J Control Release.*161:225-34 (IF 6,499)
- [5] Crielaard BJ, van der Wal S, Lammers T, Le HT, Hennink WE, Schiffelers RM, Storm G, Fens MH (2011) A polymeric colchicinoid prodrug with reduced toxicity and improved efficacy for vascular disruption in cancer therapy. *Int J Nanomedicine.*6:2697-703 (IF 3,13)
- [6] Crielaard BJ, Yousefi A, Schillemans JP, Vermehren C, Buyens K, Braeckmans K, Lammers T, Storm G (2011) An in vitro assay based on surface plasmon resonance to predict the in vivo circulation kinetics of liposomes. *J Control Release.*156:307-14 (IF 6,499)
- [7] Fokong S, Siepmann M, Liu Z, Schmitz G, Kiessling F, Gärtjens J (2011) Advanced characterization and refinement of poly N-butyl cyanoacrylate microbubbles for ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol.*37:1622-34 (IF 2,293)
- [8] Gremse F, Grouls C, Palmowski M, Lammers T, de Vries A, Grüll H, Das M, Mühlenbruch G, Akhtar S, Schober A, Kiessling F (2011) Virtual elastic sphere processing enables reproducible quantification of vessel stenosis at CT and MR angiography. *Radiology.*260:709-17 (IF 5,726)
- [9] Huis In 't Veld R, Storm G, Hennink WE, Kiessling F, Lammers T (2011) Macromolecular nanotheranostics for multimodal anticancer therapy. *Nanoscale.*3:4022-34 (IF 5,914)
- [10] Jayapaul J, Hodenius M, Arns S, Lederle W, Lammers T, Comba P, Kiessling F, Gaetjens J (2011) FMN-coated fluorescent iron oxide nanoparticles for RCP-mediated targeting and labeling of metabolically active cancer and endothelial cells. *Biomaterials.*32:5863-71 (IF 7,404)
- [11] Kiessling F, Gaetjens J, Palmowski M (2011) Application of molecular ultrasound for imaging integrin expression. *Theranostics.*1:127-34 (IF 0,2)
- [12] Kiessling FM (2011) Science to practice: are theranostic agents with encapsulated cells the key for diabetes therapy? *Radiology.*260:613-5 (IF 5,726)

- [13] Kiessling I, Bzyl J, Kiessling F (2011) Molecular ultrasound imaging and its potential for paediatric radiology. *Pediatr Radiol.*41:176-84 (IF 1,674)
- [14] Kostka L, Konák C, Subr V, Spírková M, Addadi Y, Neeman M, Lammers T, Ulbrich K (2011) Removable nanocoatings for siRNA polyplexes. *Bioconjug Chem.*22:169-79 (IF 4,93)
- [15] Lammers T, Aime S, Hennink WE, Storm G, Kiessling F (2011) Theranostic nanomedicine. *Acc Chem Res.*44:1029-38 (IF 21,64)
- [16] Lammers T, Kiessling F, Hennink WE, Storm G (2011) Drug targeting to tumors: Principles, pitfalls and (pre-) clinical progress. *J Control Release.*161:175-87 (IF 6,499)
- [17] Lederle W, Arns S, Rix A, Gremse F, Doleschel D, Schmaljohann J, Mottaghy FM, Kiessling F, Palmowski M (2011) Failure of annexin-based apoptosis imaging in the assessment of antiangiogenic therapy effects. *EJNMMI Res.*1:26 (IF 0,2)
- [18] Lederle W, Depner S, Schnur S, Obermueller E, Catone N, Just A, Fusenig NE, Mueller MM (2011) IL-6 promotes malignant growth of skin SCCs by regulating a network of autocrine and paracrine cytokines. *Int J Cancer.*128:2803-14 (IF 5,444)
- [19] Liehn EA, Tuchscheerer N, Kanzler I, Drechsler M, Fraemohs L, Schuh A, Koenen RR, Zander S, Soehnlein O, Hristov M, Grigorescu G, Urs AO, Leabu M, Bucur I, Merx MW, Zerneck A, Ehling J, Gremse F, Lammers T, Kiessling F, Bernhagen J, Schober A, Weber C (2011) Double-edged role of the CXCL12/CXCR4 axis in experimental myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.*58:2415-23 (IF 14,156)
- [20] Liu Z, Lammers T, Ehling J, Fokong S, Bornemann J, Kiessling F, Gätjens J (2011) Iron oxide nanoparticle-containing microbubble composites as contrast agents for MR and ultrasound dual-modality imaging. *Biomaterials.*32:6155-63 (IF 7,404)
- [21] Palmowski M, Mühlenbruch G, Grouls C, Günther RW (2011) [Bilateral Adrenal Vein Sampling in Single Catheter Technique Using a 4F Cobra Catheter in Regular and Inverse Configuration.] *Rofo.*183:167-170 (IF 2,758)
- [22] Salomon A, Goedicke A, Schweizer B, Aach T, Schulz V (2011) Simultaneous reconstruction of activity and attenuation for PET/MR. *IEEE Trans Med Imaging.*30:804-13 (IF 3,643)
- [23] Talelli M, Morita K, Rijcken CJ, Aben RW, Lammers T, Scheeren HW, van Nostrum CF, Storm G, Hennink WE (2011) Synthesis and characterization of biodegradable and thermosensitive polymeric micelles with covalently bound doxorubicin-glucuronide prodrug via click chemistry. *Bioconjug Chem.*22:2519-30 (IF 4,93)
- [24] Talelli M, Rijcken CJ, Oliveira S, van der Meel R, van Bergen En Henegouwen PM, Lammers T, van Nostrum CF, Storm G, Hennink WE (2011) Nanobody-shell functionalized thermosensitive core-crosslinked polymeric micelles for active drug targeting. *J Control Release.*151:183-92 (IF 6,499)
- [25] Talelli M, Rijcken CJ, Oliveira S, van der Meel R, van Bergen en Henegouwen PM, Lammers T, van Nostrum CF, Storm G, Hennink WE (2011) Reprint of "Nanobody--shell functionalized thermosensitive core-crosslinked polymeric micelles for active drug targeting". *J Control Release.*153:93-102 (IF 6,499)
- [26] Truhn D, Kiessling F, Schulz V (2011) Optimized RF shielding techniques for simultaneous PET/MR. *Med Phys.*38:3995-4000 (IF 2,83)
- [27] Varkouhi AK, Foillard S, Lammers T, Schiffelers RM, Doris E, Hennink WE, Storm G (2011) siRNA delivery with functionalized carbon nanotubes. *Int J Pharm.*416:419-25 (IF 3,35)
- [28] Varkouhi AK, Lammers T, Schiffelers RM, van Steenbergen MJ, Hennink WE, Storm G (2011) Gene silencing activity of siRNA polyplexes based on biodegradable polymers. *Eur J Pharm Biopharm.*77:450-7 (IF 4,269)
- [29] Wiessler M, Hennrich U, Pipkorn R, Waldeck W, Cao L, Peter J, Ehemann V, Semmler W, Lammers T, Braun K (2011) Theranostic cRGD-BioShuttle Constructs Containing Temozolomide- and Cy7 For NIR-Imaging and Therapy. *Theranostics.*1:381-94 (IF 0,2)
- [30] Xiao L, Li J, Brougham DF, Fox EK, Feliu N, Bushmelev A, Schmidt A, Mertens N, Kiessling F, Valldor M, Fadeel B, Mathur S (2011) Water-soluble superparamagnetic magnetite nanoparticles with biocompatible coating for enhanced magnetic resonance imaging. *ACS Nano.*5:6315-24 (IF 10,774)

3.2 Beiträge in Lehr-/Handbüchern, Monographien

- [1] Kiessling F., Schmitz G., Gätjens J. Design and use of contrast agents for ultrasound imaging (Chapter 7.3). Book title: Braddock M. Biomedical imaging – the chemistry of labels, probes and contrast agents (ISBN 978-1-84973-014-3). RSC Drug Discovery Series No. 15, Royal Society of Chemistry, Cambridge: 391-410

4. SONSTIGES

4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

Fabian Kiessling

- DFG
- GIF
- Humboldt Foundation
- DAAD
- Association for International Cancer Research (AICR)
- ANR (Agence Nationale de la Recherche)
- Fondation pour la Recherche Médicale (FRM)
- BMBF

Twan Lammers

- Focused Ultrasound Surgery Foundation (FUSF)
- Grant Agency of the Czech Republic (GACR)
- Israel Science Foundation (ISF)

4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

Fabian Kiessling

- Radiology
- European Radiology
- Investigative Radiology
- PLOS 1
- Nature Reviews Clinical Oncology
- Nature Protocols
- Contrast Media and Molecular Imaging
- British Journal of Cancer
- NMR Biomedicine
- ACS Nano
- NMR in Biomedicine
- Cancer Res

Wiltrud Lederle

- International Journal of Cancer
- Contrast Media and Molecular Imaging

Jessica Gärtjens

- Inorg Chem
- Cancer Biology & Therapy

Moritz Palmowski

- Radiology
- Eur Radiology
- RoeFo
- Radiology Research and Practice
- Contrast Media and Molecular Imaging

Volkmar Schulz

- Physics in Medicine and Biology
- Medizinische Physik
- Medical Physics
- IEEE NSS/MIC

Twan Lammers

- ACS Nano
- ACTA Biomaterialia
- Angewandte Chemie
- Biochimica et Biophysica ACTA
- Biomacromolecules
- Biomaterials
- Contrast Media and Molecular Imaging
- International Journal of Cancer
- Journal of the American Chemical Society
- Journal of Controlled Release
- Molecular Pharmaceutics
- Nanomedicine
- Nanoscale
- Pharmaceutical Research
- Radiology
- Theranostics

4.3 wissenschaftliche Ämter

Fabian Kiessling

- 1. Vorstand der AG Methodik und Forschung der Deutschen Röntgengesellschaft
- Mitglied des Ausschusses „Molekulare Bildgebung in der vorklinischen Forschung“ der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
- Vertreter der Deutschen Röntgengesellschaft im „Interdisziplinären Netzwerk Molekulare Bildgebung“
- Reviewer des ESF (European Science Foundation)
- Vorstandsmitglied LifeTec Aachen-Jülich e.V.
- Program Committee, World Molecular Imaging Congress, San Diego, USA
- Mitglied des „Organizing and Scientific committee“ für das „European Society for Molecular Imaging (ESMI) Annual Meeting“ in Leiden, Niederlande
- Mitglied des Advisory Boards des FP7-EU-Projektes „Public Private Partnership for Asthma Imaging and Genomics“
- Mitglied im „Board für medizinische Bildgebung der DFG/BMBF (Ziel: Ausarbeitung der nationalen Roadmap für medizinische Bildgebung)“

4.4 Mitgliedschaften in einem Editorial Board

Fabian Kiessling

- Radiology (IF 6,066)
- European Radiology (IF 3.594)
- Managing Editor von Frontiers in Bioscience (IF 4.048)
- The Open Organic Chemistry Journal
- American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (Senior Editorial board member)
- Current Medicinal Chemistry (IF 4,630)

Twan Lammers

- American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (Associate Editorial board member)
- Journal of Controlled Release (IF 7.164)
- Theranostics

4.5 Patente

P Hasbach M., Hauff P., Kiessling F.

- Medium for microbubbles or microparticles and preparation thereof. EP1173435.6; date of receipt: 07.01.1011

Palmowski M., Kiessling F., Hauff P., Bräutigam M.

- Microdosing of ultrasound contrast agents. EP11150426.2-1216; date of filing: 07.01.1011