

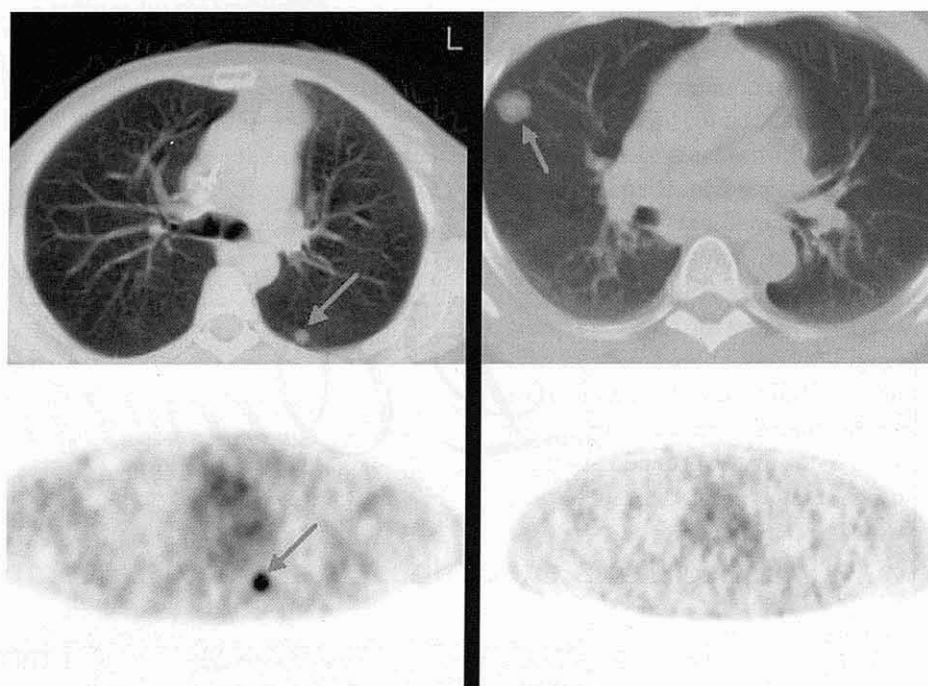
La nova frontera en diagnòstic per la imatge: la imatge molecular*

Ignasi Carrió

Concepte de Imatge Molecular

Durant els darrers anys hem assistit al progressiu coneixement dels patrons d'expressió genètica que codifiquen els processos biològics normals, tal com la replicació cel·lular, la migració, la transducció de senyals en la comunicació inter-cel·lular, i altres. Així doncs, anem descobrint els diferents patrons alterats d'expressió genètica que condueixen als múltiples fenotips de les malalties humanes. Aquestes alteracions de l'expressió genètica són el resultat de les interaccions amb el mitjà ambient, de defectes hereditaris, i d'errors en el desenvolupament i en-vel·liment de les cèl·lules de l'organisme. D'aquesta manera, la medicina i la biologia modernes s'esforcen en dissenyar noves formes d'identificar els errors moleculars fonamentals, i com a conseqüència en desenvolupar correctors moleculars per aquests errors.

El nom genèric que s'ha donat a aquest nou camp és el de medicina molecular. Avui en dia sabem que totes les funcions orgàniques i les diferents malalties tenen una base biològica i molecular. Com a conseqüència, la manera fonamental de tractar les malalties es basarà en la correcció dels errors moleculars originals que les han causat. En la nova era de la medicina molecular, el diagnòstic i el tractament de les malalties estaran basats en el coneixement de les alteracions molecu-

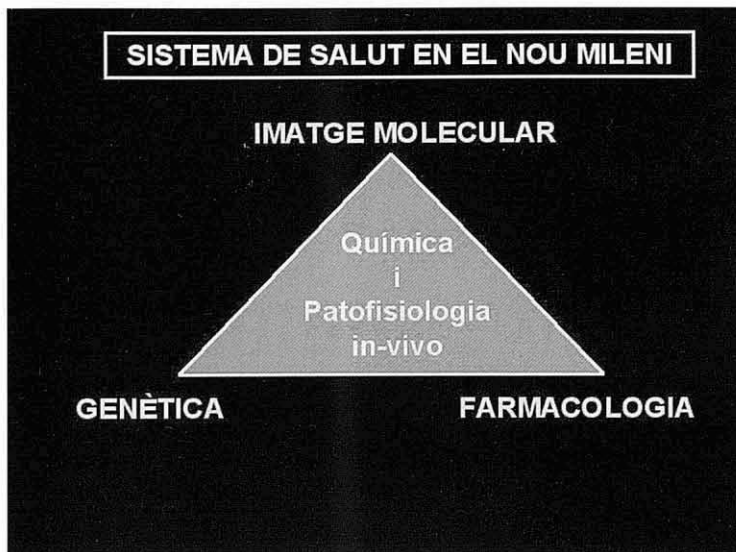


1. Exemple de imatge molecular en la valoració del nòdul pulmonar. Fila superior: nòduls pulmonars indeterminats vistos a la TAC. Fila inferior: Esquerra, imatge molecular PET mostrant intensa captació de glucosa en el nòdul pulmonar, el que indica que es tracta d'un càncer de pulmó; Dreta, imatge PET que mostra absència de captació de glucosa en el nòdul pulmonar, indicant que es tracta d'un procés benigne.

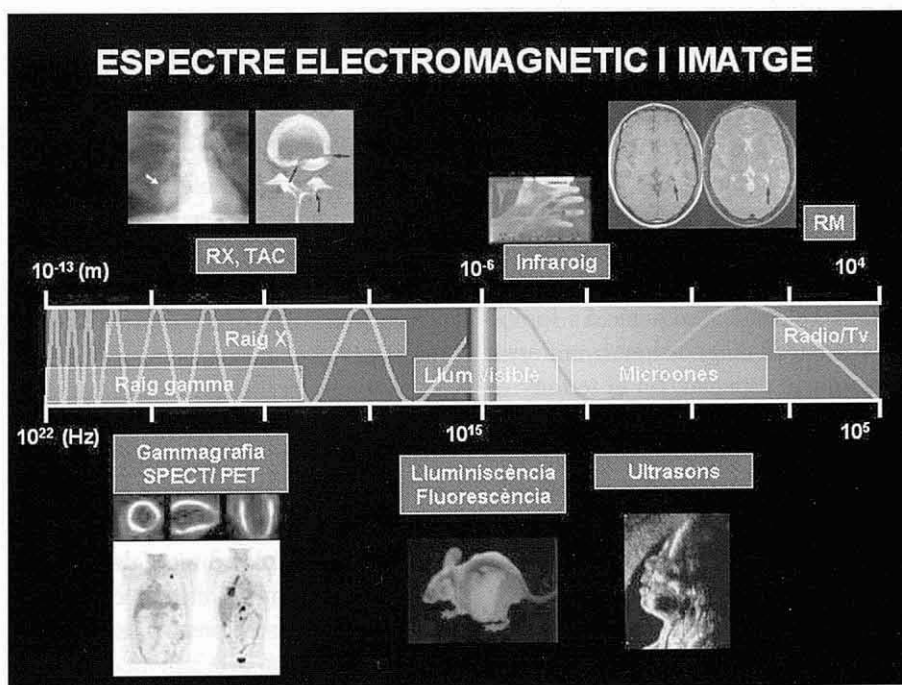
lars que constitueixen la base de tots els processos patològics. El diagnòstic de les malalties evolucionarà des de la localització de les alteracions funcionals cap a la caracterització dels components moleculars, dels substrats metabòlics i de la transmissió de les senyals cel·lulars.

Així doncs, la imatge molecular es defineix com la caracterització i mesu-

ra dels processos biològics a nivell cel·lular i molecular, mitjançant sistemes externs d'obtenció d'imatge. L'objectiu de la imatge molecular és millorar la comprensió de la biologia cel·lular i les seves alteracions mitjançant la investigació no-invasiva dels processos cel·lulars i moleculars tant en la fisiologia normal com en la malaltia (Fig.1). Les dimensions i l'impacte de



2. Diagrama que mostra la interrelació entre imatge molecular, genètica i farmacologia per tal de fer possible la química i patofisiologia in vivo.



3. Diagrama que mostra l'espectre electromagnètic i les modalitats d'imatge que utilitzen la radiació de les diferents zones de l'espectre.

la imatge molecular es comproven a l'observar que hi ha més de 4 milions d'entrades a internet que fan referència a la imatge molecular, o bé a l'observar que durant els darrers 18 mesos hi ha més de mil noves patents al registre de patents a USA que tenen a veure amb la imatge molecular, i al comprovar que a la base de dades del medline hi ha més de 20000 referències indexades relacionades directament amb la imatge molecular

En el nou mil·lenni, la medicina es basarà en la identificació de la bioquímica i de les alteracions moleculars in vivo (Fig. 2); això serà possible per la interrelació entre la genètica, que ens mostrarà les alteracions genètiques presents en molts estats patològics, la farmacologia, que desenvoluparà medicaments que actuaran contra les dianes moleculars, i la imatge molecular, que permetrà avaluar els pacients i controlar l'efecte terapèutic dels tracta-

ments basats en la biologia molecular. L'objectiu final serà proporcionar un tractament individualitzat de les malalties, menys basat en dades obtingudes en grans grups de malalts i en actituds genèriques i més dirigit al tractament individualitzat de cada un dels malalts gràcies a un coneixement més profund de les alteracions biològiques i moleculars de cada pacient.

Formació de la imatge estructural i molecular en medicina

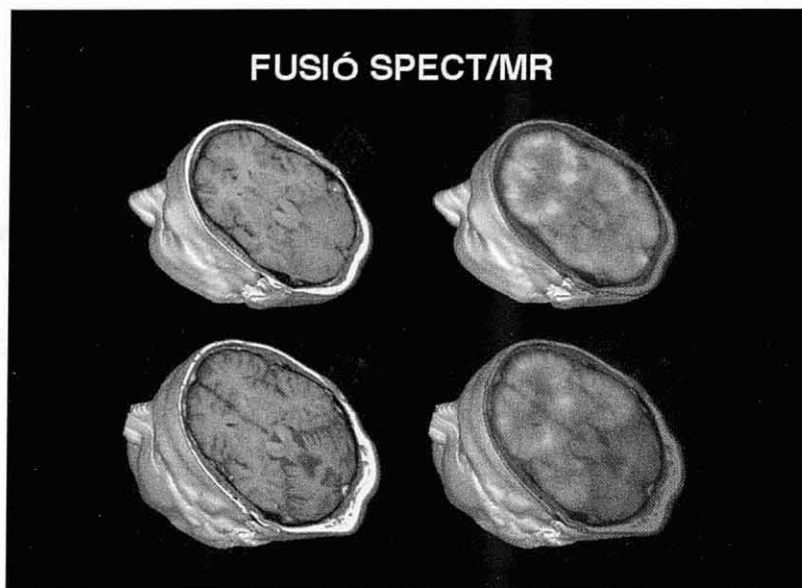
Els avenços de les diferents modalitats d'imatge en medicina no han cessat des de fa un segle, quan Roentgen va descobrir els Raigs X. En els últims anys, el desenvolupament de les tècniques d'imatge ha contribuït de manera decisiva al progrés del diagnòstic mèdic i de les ciències de la salut. Actualment, el 35% dels procediments de diagnòstic per la imatge que es realitzen utilitzen tècniques que no existien fa pocs anys: Tomografia Axial Computeritzada (TAC), Ressonància Magnètica (RM), Ultrasons (US), Tomografia de Fotó Únic (SPECT) i Tomografia per Emissió de Positrons (PET), i altres. Totes les modalitats d'imatge en medicina utilitzen radiació electromagnètica per la formació de la imatge, de manera que cada modalitat específica utilitza radiació d'una regió determinada de l'espectre electromagnètic (Fig. 3).

A una banda de l'espectre electromagnètic tenim les tècniques de SPECT i PET que utilitzen radiació gamma. La tècnica de SPECT ha contribuït notablement al diagnòstic de les malalties cardíaques i, avui en dia, l'estudi de la perfusió miocàrdica amb radioisòtops és el mètode de referència pel diagnòstic y avaluació dels pacients amb cardiopatia isquémica. L'avenç més notable en el terreny de la Medicina Nuclear és la PET. La PET subministra autèntiques imatges bioquímiques de les alteracions moleculars dels processos patològics. Així és possible detectar precoçment l'extensió i possible disseminació dels tumors, mitjançant la visualització de les alteracions genètiques, moleculars i metabòliques de les cèl·lules tumorals,

a la vegada que es pot controlar l'efecte dels diferents tractaments dirigits contra les esmentades alteracions moleculars.

A continuació, seguint l'espectre electromagnètic tenim les exploracions amb Raigs X i la TAC, que s'ha consolidat com el mètode principal per avaluar la patologia abdominal, tumors pulmonars, accidents vasculars cerebrals, fractures, etc. Amb l'adveniment de la TAC helicoidal o de la TAC de feix de electrons, que permeten una millor resolució y que escurcen de manera considerable el temps d'exploració, la TAC continuarà essent una eina bàsica en el diagnòstic mèdic per imatge. La presentació tridimensional d'imatges, i els avenços en els programes de processat, facilitaran l'utilització de les exploracions de TAC en la planificació de la terapèutica, especialment en la planificació de la cirurgia i de la radioteràpia oncològica.

En la regió de l'espectre electromagnètic corresponent a la llum visible s'estàn desenvolupant noves i sorprenents modalitats d'imatge. Per exemple, marcant sondes moleculars amb substàncies naturals productores de llum procedents d'alguns insectes (tal com la luciferasa), és possible observar en l'animal d'experimentació que, quan aquestes sondes moleculars es fixen en un tumor, la lesió literalment "s'il·lumina". Això de moment és només possible en l'identificació de lesions superficials de l'animal d'experimentació, però és evident que tindrà aplicacions futures en medicina. En la regió de l'espectre electromagnètic corresponent als infraroigs tenim la termografia, tècnica que permet visualitzar en imatges les diferències de temperatura de les lesions i així caracteritzar-les. En la regió de les microones tenim les tècniques per ultrasons, que s'han consolidat com la modalitat més utilitzada d'obtenció de imatges anatòmiques seccionals en la majoria de les especialitats mèdiques. Això es degut al seu baix cost, fàcil accessibilitat i a la possibilitat d'obtenir imatges en temps real altament informatives. Amb la introducció dels mitjans de contrast y les millores en les tècniques Doppler, els ultrasons s'han convertit en l'eina bàsica pel diagnòstic de múlti-



4. Imatge de fusió d'una Resonància Magnètica (imatge estructural del cervell) i d'un estudi PET (imatge molecular de la activitat cerebral) en un mateix pacient.

ples cardiopaties, de la patologia abdominal bàsica, o del diagnòstic prenatal, per citar alguns exemples.

Finalment, en la regió de les ones de radio hi trobem la RM. El creixement i la diversificació de les tècniques de ressonància magnètica ha sigut espectacular. Contínuament es millora la velocitat d'adquisició i formació d'imatges diagnòstiques, millorant la resolució espacial. En el terreny de les neurociències, la RM constitueix el mètode diagnòstic principal, amb avenços continuats en la formació d'imatges estructurals i funcionals. Les imatges d'espectroscòpia protònica, amb voxels de 1-2,5 mm són ja una realitat en l'estudi dels tumors prostàtics i de la recurrència dels tumors cerebrals, i el seu camp d'aplicació continuarà creixent. La RM cardiovascular ha presentat avenços molt notables, en particular en la visualització de la morfologia i funció cardíaca.

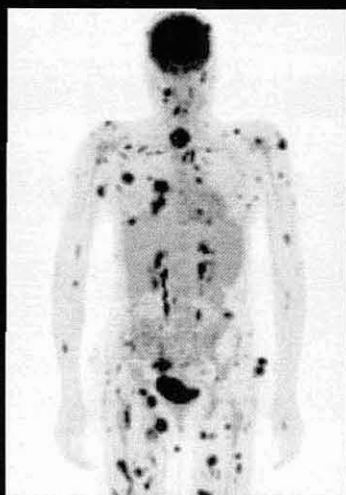
Sovint la informació que subministren les tècniques de diagnòstic per imatge és complementaria, i la seva integració és altament desitjable per un maneig més cost-eficient dels pacients. Per això, en els propers anys assistirem a un creixement de les tècniques de fusió i combinació d'imatges, especialment de les que combinen la informació anatòmica o estructural amb la informació bioquímica o molecular (Fig. 4).

Exemples d'imatge molecular en medicina

La PET en Oncologia: La PET és la tècnica d'imatge molecular principal pel diagnòstic d'extensió dels tumors. La tècnica PET més freqüent utilitza glucosa marcada amb un emissor de positrons (F18) per localitzar els focus tumorals. Donat que la majoria de tumors presenten una elevada captació de glucosa, la PET pot localitzar amb gran sensibilitat y precisió els tumors en la majoria de zones de l'organisme. Les imatges de PET són de cos sencer, fàcils d'interpretar i molt demostratives (Fig. 5). La PET és també molt útil per la identificació precoç de recurrències de tumors prèviament tractats i que són difícils de localitzar per mètodes convencionals, tal com és la recurrència del càncer de colon. La PET també es pot utilitzar de manera molt efectiva per diferenciar lesions malignes de benignes, i això es útil per exemple en la valoració del nòdul pulmonar. Un nòdul pulmonar de característiques indeterminades en la TAC, és maligne si capta intensament glucosa en la PET i és benigne si no presenta captació de glucosa (Fig.1).

La PET és, doncs, una eina idònia per obtenir imatge molecular dels tumors i de la seva evolució, ja que, emprant traçadors específics, permet avaluar i quantificar in vivo, i de forma in-

PET en melanoma disseminat



5. Imatge PET d'un pacient amb un melanoma disseminat. Les múltiples acumulacions de glucosa visibles en tot l'organisme indiquen les localitzacions de la disseminació tumoral.

cruenta, els diferents processos de la patofisiologia cel·lular tumoral, dels que el consum de glucosa n'és només un exemple. En l'àrea de l'oncologia, la PET permet conèixer l'activitat metabòlica tumoral mitjançant la utilització de la glucosa marcada amb F18, permet estudiar el transport d'aminoàcids i la síntesi proteica mitjançant la metionina o altres aminoàcids marcats amb C11 i F18, i estudiar la síntesi del DNA, com a indicador de l'activitat proliferativa tumoral, mitjançant timidina i anàlegs marcats amb C11. També és important l'àrea del control i predicció de la resposta al tractament quimioteràpic. Les àrees de futur desenvolupament, on la PET pot ésser important, inclouen l'estudi i coneixement de la hipòxia tumoral, de l'angiogènesi i de l'expressió i transferència de gens amb finalitat terapèutica.

La PET en l'Aparell Cardiovascular: La PET permet mesurar l'activitat metabòlica del miocardi pel que fa al transport i consum d'àcids grassos i al transport i consum de glucosa, així com mesurar la neurotransmissió cardíaca tant simpàtica com parasimpàtica. Per avaluar entitats patològiques tan importants com el miocardi hibernat, la PET constitueix el patró or. La

PET és, per altra banda, l'única tècnica capaç de mesurar el flux coronari en unitats absolutes. Les àrees de desenvolupament que poden utilitzar la PET són l'estudi de l'angiogènesi i l'estudi de la transferència gènica en patologia cardíaca.

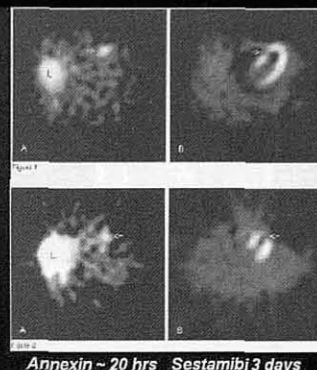
La PET en Neurociències: La PET es pot emprar en estudis de neuroactivació o de "mapping funcional" ja que delimita i quantifica l'augment del flux sanguini que es produeix en les àrees cerebrals activades durant una estimulació motora, sensorial o cognitiva. La PET pot emprar-se en la investigació de malalties que cursen sense canvis cerebrals estructurals o anatòmics, com succeeix en molts trastorns psiquiàtrics en els quals ha demostrat anomalies del flux sanguini, consum de glucosa o d'algun sistema de neurotransmissió. Hi ha traçadors PET per a una caracterització específica de tots els sistemes neurotransmissor-receptor coneguts.

Biologia molecular i Disseny de fàrmacs: La PET permet estudiar la biologia molecular in vivo. Pot, per exemple, mesurar moltes de les característiques biològiques dels tumors, com consum de glucosa, consum d'aminoàcids, síntesi de DNA, hipòxia,

pH, receptors hormonals, transferència i expressió genètica, efecte de la quimioteràpia, etc. Amb la PET podem tenir imatges de la farmacocinètica i la farmacodinàmica de drogues i fàrmacs. Es poden emprar com a traçadors els propis fàrmacs marcats amb C-11 o F-18, o es pot mesurar el seu efecte sobre el flux sanguini, el metabolisme de la glucosa o receptors específics. Actualment s'està emprant la PET en el disseny de fàrmacs amb efectes sobre el sistema nerviós central, per al tractament del càncer i per a la teràpia genètica.

La caracterització de la Apoptosi: La apoptosi o mort cel·lular programada és un procés, genèticament controlat, molt important en la història natural de diverses malalties. Per exemple, en el cas del càncer hi ha apoptosi insuficient, mentre que en malalties degeneratives, tals com les miocardiopaties hi ha apoptosi exagerada. La regulació de la apoptosi és, doncs, molt important per a l'equilibri dels teixits i òrgans. La imatge molecular ofereix noves formes per avaluar la apoptosi i per conèixer fins a quin punt l'apoptosi és present en un determinat procés patològic. Quan una cèl·lula entra en apoptosi, s'expressa un fosfolípida

APOPTOSI EN L'INFART DE MIOCARDI

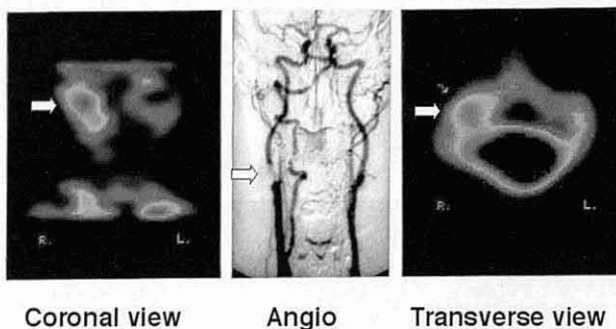


Annexin - 20 hrs Sestambi 3 days

Hofstra et al Lancet July 2000

6. Imatges de la captació d'annexina marcada en un infart de miocardi, demostrant la presència d'apoptosi en la regió de l'infart.

Z2D3 ANTIBODY VISUALIZATION OF A CAROTID PLAQUE



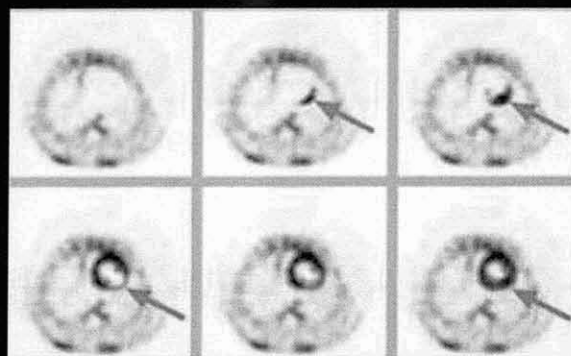
7. Imatge molecular d'una placa d'arteriosclerosi en una artèria caròtida. Captació d'un anticòs monoclonal per marcar les cèl·lules musculars llises típiques de la placa (imatges laterals) i arteriografia de la mateixa placa (imatge central).

fosfatedilserina) en l'exterior de la membrana cel·lular. Les cèl·lules normals no expressen l'esmentat fosfolípid. Per altra banda hi ha una proteïna, l'annexina, que té una gran afinitat per la fosfatedilserina. D'aquesta manera, marcant l'annexina amb un isòtop radioactiu es disposa d'un marcador molecular per identificar les cèl·lules apoptòtiques i per visualitzar la apoptosi mitjançant imatge molecular. (Fig 6.)

La identificació de la Placa Vulnerable: Avui dia sabem que la major part d'accidents cardiovasculars, tal com l'infart de miocardi o l'accident cerebrovascular són deguts a la oclusió aguda del vas sanguini per ruptura d'una placa d'arteriosclerosi susceptible de ruptura, és a dir, vulnerable a la ruptura. Aquestes plaques d'ateroma són sovint no estenòtiques, es a dir, no produeixen una reducció de la llum del vas sanguini, però tenen unes característiques morfològiques i moleculars que les fan susceptibles a la ruptura. Aquestes característiques són, entre d'altres, les de presentar un nucli necròtic, infiltració de macròfags i una fina càpsula fibrosa. Quan la placa es trenca, l'exposició del seu contingut a la llum vascular desencadena la formació aguda d'un trombus que és el responsable de l'obstrucció de la llum del vas i del quadre clínic agut.

Mitjançant la imatge molecular podem identificar les característiques moleculars específiques de les plaques vulnerables, distingir-les de les que són estables, i així conèixer quins pacients estan veritablement a risc d'un episodi agut. Per exemple, mitjançant la PET és possible identificar els macròfags que infiltrin aquestes plaques, doncs aquests presenten un elevat consum de glucosa, i distingir entre les plaques que presenten infiltració de macròfags i les que no. També és possible identificar mitjançant anticossos monoclonals marcats l'expressió fenotípica de les cèl·lules musculars llises que es troben en proliferació en les plaques arterioscleroses vulnerables (Fig. 7).

L'observació de l'Expressió Genètica: El coneixement del genoma humà i de les seves alteracions proporciona noves dianes diagnòstiques i terapèutiques en medicina. La imatge molecular proporciona eines per demostrar l'expressió genètica. Actualment, utilitzant sondes moleculars marcades és possible avaluar si un gen implantat artificialment és viable i fa la seva funció en la cèl·lula que l'ha rebut. D'aquesta manera es pot determinar l'efectivitat de la teràpia genètica basada en la implantació de nous gens que han de corregir les anomalies moleculars presents en la cèl·lula malalta (Fig. 8).



EXPRESSIÓ DEL GEN DE LA ANGIOGÈNESI I RECUPERACIÓ DE LA PERFUSIÓ MIOCÀRDICA

8. Imatges moleculars de la expressió del gen de l'angiogènesi (fila superior) en relació a la perfusió miocàrdica (fila inferior). Es pot observar com a mesura que s'expressa el gen de l'angiogènesi es recupera la perfusió miocàrdica en un territori isquèmic.

Conclusió

En la nova era de la medicina molecular, basada en el coneixement de les alteracions bioquímiques i moleculars que són l'origen de les malalties, les tècniques d'imatge molecular, que permeten observar les anomalies moleculars i la forma en que els nous tractaments corregeixen aquestes anomalies, jugaran un paper central en la salut en el nou mil·lenni.

En aquesta vigília de Sant Lluç, en la que hem parlat d'imatge molecular, és important recordar que Lluç era metge ("Lluç, el metge més estimat, et saludem..." Sant Pau, Col, iv.14), i a la vegada pintor, autor de diversos retrats de la Verge. Els metges que intentem mostrar la realitat del que succeeix al cos humà en la salut i en la malaltia mitjançant imatges, pensem que és adient que Sant Lluç fos a la vegada metge i pintor.

Dr. Ignasi Carrió

Metge

* Conferència pronunciada amb motiu de la tradicional festivitat patronal de la vigília de Sant Lluç, el 2002.