

Vidre i mirall: el diagnòstic per la imatge

La nova frontera en diagnòstic per la imatge: la imatge molecular i les tecnologies de la informació

Ignasi Carrió, Josep Maria Costansa

CETIR Grup Mèdic. Barcelona.

Concepte d'imatge molecular

Durant els darrers anys hem assistit al progressiu coneixement dels patrons d'expressió genètica que codifiquen els processos biològics normals, com ara la replicació cel·lular, la migració, la transducció de senyals en la comunicació intercel·lular i d'altres. Així doncs, anem descobrint els diferents patrons alterats d'expressió genètica que condueixen als múltiples fenotipus de les malalties humanes. Aquestes alteracions de l'expressió genètica són el resultat de les interaccions amb el medi ambient, de defectes hereditaris i d'errors en el desenvolupament i envelliment 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 a aquests errors.

El nom genèric que s'ha donat a aquest nou camp és el de "Medicina molecular". En aquesta nova era, el diagnòstic i el tractament de les malalties estaran basats en el coneixement de les alteracions moleculars 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.

Per la seva banda, la imatge molecular es defineix com la caracterització i mesura dels processos biològics a nivell cel·lular i molecular, utilitzant sistemes externs d'obtenció d'imatges. El seu objectiu 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. La genètica ens mostrarà les alteracions genètiques presents en molts estats patològics, la farmacologia desenvoluparà medicaments que actuaran contra les dianes moleculars i la imatge molecular ens permetrà avaluar els pacients i controlar l'efecte terapèutic dels tractaments 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 malalt, gràcies a un coneixement més profund de les seves alteracions biològiques i moleculars.

Al llarg dels anys, CETIR ha jugat un paper central en la implementació de les noves tecnologies d'imatge en la medicina catalana, incloent la ressonància magnètica (RM) i la tomografia per emissió de positrons (PET). Actualment, CETIR desenvolupa i ofereix les darreres tecnologies d'imatge molecular i estructural, tant en l'àmbit clínic com a nivell preclínic.

Imatge estructural i molecular en medicina

Els avenços de les diferents modalitats d'imatge 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 50% dels procediments de diagnòstic per la imatge que es realitzen utilitza tècniques que no existien fa pocs anys: tomografia axial computada (TC), ressonància magnètica (RM), ultrasons (US), tomografia computada per emissió de fotó simple (SPECT), tomografia per emissió de positrons (PET) i altres. Totes les modalitats d'imatge utilitzen radiació electromagnètica per a la formació de la imatge, de manera que cada modalitat específica utilitza radiació d'una regió determinada de l'espectre electromagnètic.

A una banda de l'espectre electromagnètic tenim les tècniques d'SPECT i PET, que utilitzen radiació gamma. La tècnica d'SPECT ha contribuït notablement al diagnòstic de les malalties cardíaques i, avui en dia, l'estudi de la perfusió del miocardi amb radioisòtops és el

Correspondència: Dr. Ignasi Carrió
CETIR Grup Mèdic
C/ Josep Anselm Clavé, 100
08950 Esplugues
Tel. 93 503 54 42
Adreça electrònica: icarrio@cetir.es

mètode de referència per al diagnòstic i avaluació dels pacients amb cardiopatia isquèmica.

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 TC, 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 TC multital, que permet una millor resolució i escurça considerablement el temps d'exploració, la TC constitueix l'eina bàsica en el diagnòstic per la imatge. La presentació tridimensional d'imatges i els avenços en els programes de processat facilitaran la utilització de les exploracions de TC en la planificació de la terapèutica, especialment en cirurgia i radioteràpia oncològica.

En la regió de l'espectre electromagnètic corresponent a la llum visible s'estan 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 la identificació de lesions superficials de l'animal d'experimentació, però és evident que tindrà aplicacions futures en medicina.

En la regió de les microones tenim les tècniques per ultrasons, que s'han consolidat com la modalitat més utilitzada per a l'obtenció d'imatges anatòmiques seccionals en la majoria de les especialitats mèdiques. Això és degut al seu baix cost, a la fàcil accessibilitat i a la possibilitat d'obtenir imatges en temps real altament informatives. Amb la introducció dels medis de contrast i les millores en les tècniques Doppler, els ultrasons s'han convertit en l'eina bàsica per al diagnòstic de múltiples cardiopaties, de la patologia abdominal bàsica o del diagnòstic prenatal, per citar alguns exemples.

Finalment, en la regió de les ones de ràdio trobem l'RM. El creixement i la diversificació de les tècniques de ressonància magnètica ha sigut espectacular. Contínuament millora la velocitat d'adquisició i formació d'imatges diagnòstiques i així millora la resolució espacial. En el terreny de les neurociències, l'RM constitueix el mètode diagnòstic principal, amb avenços continuats en la for-

mació d'imatges estructurals i funcionals. Les imatges d'espectroscòpia protònica, amb vòxels d'1 - 2,5 mm, són ja una realitat en l'estudi dels tumors prostàtics i de la recurrència dels tumors cerebrals; el seu camp d'aplicació continuarà creixent. L'RM cardiovascular ha presentat també avenços molt notables, en particular en la visualització de la morfologia i funció cardíques.

Sovint, la informació que subministren les tècniques de diagnòstic per la imatge és complementària i la seva integració és altament desitjable per a un maneig amb una millor eficiència (relació entre el cost econòmic i efectivitat) pels pacients. Per això, estem assistint a un creixement de les tècniques híbrides i de combinació d'imatges, especialment de les que combinen la informació anatòmica o estructural amb la informació bioquímica o molecular, com l'SPECT-TC i la PET-TC. Aquest fet l'ha facilitat el progrés continuat de les tecnologies de la informació i comunicació (TIC), que possibilita el tractament matemàtic de les imatges que permet la seva valoració conjunta en les diferents modalitats per part d'equips multidisciplinars connectats virtualment, independentment de la seva ubicació.

Evolució i perspectives de futur de la imatge molecular en medicina

La PET-TC en oncologia

La PET és la tècnica d'imatge molecular principal per al diagnòstic d'extensió dels tumors. La tècnica PET més freqüent utilitza glucosa marcada amb un emissor de positrons (F^{18}) per localitzar els focus tumorals. Atès que la majoria de tumors presenta una elevada captació de glucosa, la PET pot localitzar amb gran sensibilitat i 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, especialment quan estan integrades amb la TC en els moderns sistemes híbrids PET-TC. La PET és també molt útil per a la identificació precoç de recurrències de tumors prèviament tractats i que són difícils de localitzar per mètodes convencionals, com és el cas de la recurrència del càncer de còlon.

La PET també es pot utilitzar de manera molt efectiva per diferenciar les lesions malignes de les benignes; això és útil, per exemple, en la valoració del nòdul pulmonar. Un nòdul pulmonar de característiques indeterminades en la TC és maligne si capta intensament glucosa en la PET i és benigne si no presenta captació de glucosa.

Desenvolupaments de cara al futur inclouen l'estudi del transport d'aminoàcids i la síntesi proteica mitjançant la metionina o altres aminoàcids marcats amb C^{11} i F^{18} i l'estudi de la síntesi de l'ADN, com a indicador de l'activitat proliferativa tumoral, mitjançant timidina i anàlegs marcats amb C^{11} .

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 glucosa, així com mesurar la neurotransmissió cardíaca tant simpàtica com parasimpàtica.

Per avaluar entitats patològiques tan importants com el miocardi hivernat, 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.

Avui en dia sabem que la major part d'accidents cardiovasculars, com l'infart de miocardi o l'accident cerebrovascular, són deguts a l'oclusió aguda del vas sanguini per ruptura d'una placa d'arteriosclerosi anomenada *vulnerable*. Aquestes plaques d'ateroma són sovint no estenòtiques, és 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. 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, amb la PET és possible identificar els macròfags que infiltren aquestes plaques, ja que presenten un elevat consum de glucosa, i distingir entre les plaques que presenten infiltració de macròfags i les que no.

La PET en neurociències

La PET es pot emprar en estudis de neuroactivació o de mapatge funcional ja que delimita i quantifica l'aug-

ment del flux sanguini que es produeix en les àrees cerebrals activades durant una estimulació motora, sensorial o cognitiva. La PET s'utilitza també 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.

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.

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 què els nous tractaments corregeixen aquestes anomalies, jugaran un paper central en la salut en aquest mil·lenni. La integració de la informació molecular amb l'estructural i l'anatòmica i els avenços continuats en les tecnologies de la informació configuraran el desenvolupament futur del diagnòstic per la imatge.