

B-DEBATE

International Center
for Scientific Debate
BARCELONA



Sinopsi

IMAGING FOR LIFE

FROM MOLECULES TO DIAGNOSTICS AND THERAPY

November, 8th and 9th, 2016

COSMOCAIXA BARCELONA. ISAAC NEWTON, 26. BARCELONA

ORGANIZED BY:



WITH THE COLLABORATION OF:

SPONSORS:



www.bdebate.org

Tècniques d'imatge molecular per a la medicina de precisió

La medicina busca cada vegada més un major grau de precisió. Identificar el procés exacte que té lloc en cada pacient per oferir un diagnòstic i un tractament el més precisos possible. Busca augmentar l'eficàcia i alhora reduir els efectes secundaris. I en aquest camí s'acompanya d'un aliat cada vegada més important: les tècniques d'imatge. Tècniques que han anat evolucionant des dels Raigs X o les ressonàncies magnètiques fins a les últimes eines que permeten una visualització molt més concreta, de vegades molecular.

Les últimes tècniques s'aprofiten de la fluorescència, la nanotecnologia o el coneixement íntim de la biologia per avaluar l'acció concreta de fàrmacs, el comportament dels tumors o per ajudar els cirurgians a delimitar i guiar les seves operacions. El seu ús i la seva combinació prometen ser útils en investigació, però també en el diagnòstic i tractament de malalties. D'aquesta capacitat sorgeix el concepte "theranostics", la unió en el mateix procés del diagnòstic i el tractament.

Per discutir alguns dels més recents i importants avenços, diversos dels millors experts internacionals es van reunir el 8 i 9 de novembre al debat '[Imaging for Life. From Molecules to Diagnostics and Therapy](#)', organitzat per [B-Debate](#) –una iniciativa de [Biocat](#) i de l'[Obra Social "la Caixa"](#) per promoure el debat científic– conjuntament amb l'[Institut de Biotecnologia i Biomedicina](#) (IBB) - Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) i el [Jožef Stefan Institute](#) (IJS) - Ljubljana University (Slovenia).

CONCLUSIONS

- Des dels raigs X, les tècniques d'imatge han evolucionat molt en medicina. Ara busquen fer-se més específiques i guiar l'anomenada medicina molecular
- Una gran part dels fàrmacs fracassa en les seves últimes etapes de desenvolupament. Una millor visualització del seu funcionament ajudaria a millorar la seva eficàcia
- Les noves tècniques d'imatge abasten molts processos mèdics. Neix un nou concepte, "theranostics", el seu ús simultani per al diagnòstic i el tractament

- El càncer és una de les malalties on la imatge és més important. Les noves tècniques busquen ser útils en el diagnòstic, el pronòstic i fins i tot en guiar els cirurgians durant les operacions

1. DE LES TÈCNIQUES D'IMATGE A LA MEDICINA MOLECULAR

El 1949, el químic Linus Pauling i el seu equip van publicar un treball seminal. En ell establiren que un tipus particular d'anèmia es devia a alteracions concretes en l'hemoglobina. Era la primera vegada que es relacionava un canvi en una proteïna amb una malaltia, o el que és el mateix, era l'inici del que ja es coneix com la "**medicina molecular**".

Avui en dia aquest concepte ja està plenament assumit, però es lluita per perfeccionar-lo. Per Markus Rudin, professor a la Universitat de Zuric, "per millorar-lo necessitem eines de diagnòstic molecular, i una part d'elles tenen a veure precisament amb la visualització molecular".

La primera tècnica d'imatge l'ús del qual es va estendre van ser els **raigs X**. Després vindrien altres com l'ús d'ultrasons per obtenir **ecografies**, la **ressonància magnètica**, les tomografies i el més recent **PET** (tomografia per emissió de positrons), que aprofita l'emissió de positrons per un determinat compost per localitzar, per exemple, àrees canceroses a través del seu major consum de glucosa.

La precisió i capacitat de discriminació van anar en augment progressivament, però a poc a poc s'investiga amb noves tècniques que permetin una visualització més concreta, molt més específica. Per exemple, s'aprofita la propietat de la **fluorescència** en combinació amb molècules selectives per identificar i observar dianes moleculars concretes. Es dissenyen models informàtics que **recreen estructures tridimensionals a partir d'imatges planes**, i es desenvolupen eines basades en la **nanotecnologia** per arribar a diferenciar propietats d'una única cèl·lula en tot un conglomerat cel·lular.

Les seves aplicacions podrien dirigir-se a camps molt variats. Un en què es treballa especialment és el càncer. Però també serviria per millorar aspectes de l'Alzheimer. Per exemple, actualment el seu diagnòstic de confirmació sol fer-se mitjançant un PET, però com va explicar Rubin, "això no serveix per al pronòstic. Es treballa en diferents tecnologies que permeten observar alhora el metabolisme i la inflamació, que correlacionen millor amb l'evolució".

L'equip de Rubin treballa precisament en tècniques de visualització del cervell, en el seu cas en el de ratolins. **"Som a la dècada del cervell"**, va assegurar. "Hi ha grans projectes a Europa, Estats Units i també a Corea que estan tractant d'explicar com funciona". En el seu cas justifica la investigació amb animals per diverses raons: serveixen com a model de malaltia, el seu funcionament a nivell de neurotransmissors és semblant al de l'humà i permeten afinar les dades que s'obtenen d'una ressonància magnètica funcional. En aquest cas s'assumeix que l'augment en el flux vascular que capta la tècnica implica que aquesta regió està funcionant, però aquesta correspondència no ha de ser matemàtica i unívoca. "Els estudis amb animals ens permeten estudiar aquesta relació", assegura Rubin.

Un altre aspecte en el qual la visualització està cobrant importància és en la investigació de fàrmacs.

En el camp de la informàtica, segons la llei de Moore, cada dos anys es duplica el nombre de transistors en un processador. "Lamentablement, el desenvolupament de fàrmacs no segueix aquesta llei", va afirmar [Oliver Plettenburg](#), director de l'Institut de Medicina Química a Munic. De fet, "el nombre de fàrmacs que apareixen a igual inversió està disminuint. L'any 2016 només se'n van aprovar 19".

La major part tendeixen a fracassar en les últimes etapes del desenvolupament, en general per falta d'eficàcia quan es proven en assajos clínics tot i ser prometedors en els laboratoris. **"No coneixem prou la malaltia, o subestimem l'heterogeneïtat dels pacients"**, sosté Plettenburg.

"Una millor visualització de la seva acció en les fases prèvies podria ajudar a discriminar els fàrmacs ineficaços, o a saber per exemple a qui beneficiarà. Per exemple, en el cas de pacients diabètics o amb aterosclerosi podrien servir específicament només en determinades etapes de la malaltia".

Hi ha diverses tècniques en desenvolupament per millorar la recerca de fàrmacs. Per exemple, es treballa en mètodes per visualitzar com ocupen les seves dianes a la cèl·lula. "Això permetria valorar l'eficàcia i els efectes secundaris, ajustar la dosi en saber quina fracció dels receptors està ocupada en cada moment". **Es treballa també en el seguiment de les pròpies reaccions químiques, amb molècules fluorescentes que s'alliberen i es visualitzen a mesura que s'esdevé la reacció.**

Algunes d'aquestes reaccions són les que protagonitzen les anomenades **catepsines**, unes proteïnes encarregades de destruir a altres proteïnes. La seva funció és important en farmacologia, perquè són les responsables d'activar certs medicaments. Però també

són fonamentals en la cèl·lula: participen a la resposta immunitària, la inflamació o fins i tot en la formació de vasos sanguinis. Alteracions en el seu funcionament són presents en nombroses malalties. Una d'elles és el càncer, on poden ser clau en la seva extensió i metastasi, en "trencar" el teixit que l'envolta i afavorir així la seva disseminació.

En la visualització i modificació de les catepsines treballa el grup de [Boris Turk](#), professor de bioquímica a la Universitat de Ljubljana i un dels líders del B-Debate juntament amb [Francesc Xavier Avilés](#), professor i cap de grup a la Universitat Autònoma de Barcelona i l'Institut de Biotecnologia i Biomedicina. El treball de Turk [té una doble via](#). D'una banda localitza l'activitat excessiva de catepsines mitjançant molècules fluorescents. Per una altra, i al mateix temps, incorpora un fotosensibilitzador, una molècula que fa a la cèl·lula sensible i susceptible a la llum. **D'aquesta manera es combinen diagnòstic i tractament, tot permetent localitzar el tumor i tractar-lo de forma específica mitjançant una única eina. És el que s'ha anomenat "theranostics"**, i és una de les formes en les quals es treballa per a l'abordatge del càncer.

2. VISUALITZAR EL CÀNCER PER COMBATRE'L

La lluita contra el càncer es desenvolupa en diverses etapes: en un diagnòstic precís i precoç, en establir correctament el pronòstic i, per descomptat, en un tractament adequat i eficaç. En totes elles les tècniques d'imatge tenen un paper, i en totes elles s'investiga per perfeccionar-les.

La combinació de les tècniques **PET i TAC és una de les millors eines** per diagnosticar i calibrar l'extensió tumoral. Generalment implica, mitjançant un marcador específic, visualitzar poblacions cel·lulars que consumeixen gran quantitat de glucosa, ja que les cèl·lules cancerígenes tenen un metabolisme accelerat. Però es treballa en diferenciar-les, en captar l'heterogeneïtat del tumor. Com va exposar Markus Rudin, alguns d'aquests treballs es dirigeixen, per exemple, a identificar i visualitzar dins d'un càncer de mama les cèl·lules amb receptors hormonals, aquelles que poden tractar-se amb fàrmacs que els bloquegen. D'aquesta forma, **mitjançant tècniques de fluorescència, es pot obtenir un mapa de la composició inicial i de l'evolució del tumor amb el tractament.**

L'equip de [Francisca Mulero](#), cap de la Unitat d'Imatge Molecular en el Centre Nacional d'Investigacions Oncològiques (CNIO) de Madrid, treballa en tècniques que permetin millorar la capacitat de pronòstic i alhora guiar tractaments de medicina personalitzada. Per a això estudien **la hipòxia, la major o menor falta d'oxigen dels tumors.**

Aquests tumors solen créixer de forma desestructurada, i tot i que també formen vasos sanguinis, solen ser insuficients per aportar l'oxigen necessari. El càncer és capaç d'adaptar-se a aquesta escassetat, la qual li serveix al mateix temps per resistir certs tractaments: la radioteràpia és menys eficaç i als fàrmacs de quimioteràpia els és més difícil d'arribar-hi.

Perfeccionant tècniques que combinen PET i TAC amb un marcador específic, **els seus treballs permeten visualitzar i quantificar el grau d'hipòxia del tumor**. [Això els ha servit per valorar l'eficàcia d'uns nous fàrmacs per al càncer de mama](#), que busquen normalitzar els vasos sanguinis i així millorar l'acció de la quimioteràpia. El que han vist és que si l'oxigen present en el tumor és inferior a un cert nivell, els nous fàrmacs són ineficaços, cosa que ajudarà a guiar el seu ús, en poder descartar aquells pacients que no es beneficiaran d'ells.

Les tècniques d'imatge poden servir també directament en el tractament dels tumors. Per exemple, una de les àrees més actives d'investigació és el de les **cèl·lules mare del càncer**, una petita població cel·lular que sembla ser la responsable d'iniciar les metàstasis i de resistir a les teràpies. L'equip de [Simo Schwartz](#) –director de l'àrea de nanomedicina a l'Institut de Recerca Vall d'Hebron a Barcelona– treballa amb nanomedicines que busquen dirigir-se específicament a aquest tipus de cèl·lules. Per ajudar-se fan servir marcadors fluorescents específics per a les cèl·lules mare. Això els permet comprovar la seva eficàcia i comportament entre tot l'embolic cel·lular que compon un tumor.

Les tècniques d'imatge estan arribant ja a camps encara més directes i diaris de tractament, com són les cirurgies. Així ho va exposar [Quyen T. Nguyen](#), professora associada a la Universitat de Califòrnia San Diego, i és que "**saber exactament on comença i acaba un tumor és realment difícil**", va assegurar. En les operacions per extirpar un tumor solen enviar-se diverses mostres al patòleg perquè, en el menor temps possible, identifiqui si queden cèl·lules cancerígenes al voltant del que s'ha eliminat. Això implica que, segurament, l'extirpació és incompleta.

"Això complica i encareix la cirurgia", assegura Nguyen. [El seu equip ha desenvolupat marcadors fluorescents](#) que es dirigeixen a proteïnes particularment presents en els tumors, i que poden visualitzar-se durant l'operació. No només això, també treballen en eines que permeten "il·luminar" i observar els nervis, per ajudar així al cirurgià i disminuir els possibles efectes secundaris.

Els organitzadors no dubten en afirmar que "una imatge val més que mil paraules". Per descomptat, es fa difícil no donar-los la raó.