

Dr. Ernesto Roldán-Valadez,¹

Radiología "Molecular": acortando la brecha entre la Imagen y la Investigación Biomédica

Abreviaturas: PET, tomografía con emisión de positrones; SPECT, tomografía computarizada con emisión de fotón único; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

Resumen

Con la publicación exitosa del primer mapa del genoma humano el 26 de junio de 2000,¹ quedó claro que había iniciado una nueva era de descubrimientos y avances médicos. Pareciera que la brecha entre la Radiología y la investigación biomédica se acrecenta, sin embargo, ocurre lo contrario: cada día más departamentos de Radiología en las instituciones académicas de los Estados Unidos interactúan con centros de investigación en medicina molecular y reciben más apoyos del gobierno de ese país; como lo demuestra la reciente creación del "Laboratorio de Imagen Molecular" del Programa de Ciencias de la Imagen en los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos.

En el último siglo, la Radiología fue orientada predominantemente a la clínica, basada en forma primaria en la información morfológica. El reconocimiento de patrones y la correlación radiológica-patológica son técnicas importantes que empleamos regularmente para traducir los hallazgos de imagen en información clínicamente útil. La información morfológica aislada, sin embargo, es insuficiente para guiar a los investigadores clínicos actuales en escoger alguno de los nuevos regímenes de tratamiento basados en una medicina molecular que se diseña para tratar pacientes individuales. Este artículo muestra una breve presentación de las tendencias actuales que consideran indispensables a las técnicas de imagen en la práctica de la medicina del futuro.

Las principales interacciones entre los métodos de imagen con la investigación biomédica son:

1. Análisis de tejido guiado por Imagen: una práctica en espera de ser aprovechada

En los últimos diez años, grandes avances se han realizado en las técnicas de análisis de tejidos tales como: los estudios genómicos funcionales,²⁻⁴ proteómicos,^{5, 6} y agrupamiento

molecular de tejido.^{7, 8} Debido a que estas técnicas generan una cantidad de datos enorme, nuevas herramientas se necesitan para traducir esta información en pruebas diagnósticas útiles y relacionarla con agentes terapéuticos.⁹ Por ejemplo, la subclasificación de un tipo de neoplasias requiere el conocimiento de los niveles de expresión de varios grupos de genes.¹⁰⁻¹³ Basados en estos hallazgos, los investigadores están actualmente desarrollando "blancos moleculares" que puedan ser usados para propósitos diagnósticos y terapéuticos. Puesto que los métodos de imagen pueden ser usados para proporcionar información *in vivo* de los tejidos en un plano espacial y temporal; la idea de usar la imagen para identificar, caracterizar y seleccionar tejidos antes de tomar muestras para análisis, es bastante lógica y es una aplicación que se está desarrollando. A la fecha sin embargo, este tipo de abordaje ha sido raramente incorporado a los experimentos de estudio de tejidos. En un futuro cercano, los radiólogos participaremos en "el análisis de tejido guiado por imagen" como una técnica usual.¹⁴

2. Integración de la imagen y el análisis de tejidos en el estudio de procesos biológicos complejos: un proceso iterativo

La imagen puede ser usada para facilitar la identificación y localización de blancos moleculares relevantes *in vivo* en una forma espacial o temporal y finalmente, desarrollar regímenes de "tratamiento personalizado" basados en una combinación de imagen y análisis de tejido guiado por imagen. Ésta nueva propuesta se muestra en la Figura 1. Durante los últimos años las técnicas de "imagen molecular" han recibido gran

¹Del Departamento de Radiología e Imagen de la Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra No. 150, Col. Toriello Guerra, 14050, México, D.F.
Copias (copies) Dr. Ernesto Roldán-Valadez ernest.roldan@usa.net

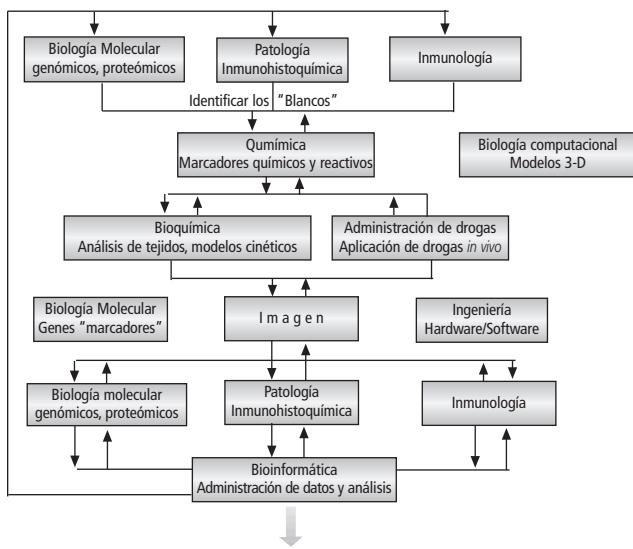


Figura 1. La integración de la imagen en la práctica de la medicina molecular requiere una colaboración estrecha entre diferentes disciplinas científicas. (Modificado de Li et al.¹⁴)

atención en las revistas especializadas en Radiología. Esta, equivale a un proceso lineal de construir un “marcador químico” específico para un blanco molecular previamente identificado por nuestros colegas científicos de las áreas de investigación en biología, patología e inmunología. Estos marcadores (o sondas) químicos/biológicos son diseñados para ser detectados *in vivo* por medio de diversas técnicas de imagen: Tomografía con emisión de positrones (PET), tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT), resonancia magnética (RM) y métodos de imagen óptica.¹⁵ Con estas sondas, varios procesos biológicos tales como la expresión de genes, la regulación de receptores moleculares y las actividades metabólicas puede ser monitoreadas *in vivo*.¹⁶ Hay muchos ejemplos del éxito con este tipo de abordaje lineal y no es ciertamente un modelo nuevo. Por ejemplo, la medicina nuclear se basa en este tipo de prácticas.

La Figura 1, muestra cómo el desarrollo de sondas biológicas/moleculares requiere la colaboración de científicos en diferentes disciplinas tales como la química orgánica, el modelado por computadoras, la bioquímica, la biología molecular y la farmacología. Típicamente, una sonda química puede ser diseñada con un abordaje “racional”, algunas veces incluyendo modelado en computadoras en 3-D de los sitios de interacción de los ligados,¹⁷⁻¹⁹ o puede ser diseñada para el diagnóstico de bibliotecas químicas (grupos de marcadores).^{20,21} En el desarrollo de las sondas de imagen (marcadores biológicos) en humanos, cada día se añaden nuevos niveles de complejidad al tema; por ejemplo, la inserción de “genes marcadores” en las células, puede ser “rastreada” *in vivo* usando PET¹⁶ o técnicas de imagen óptica.¹⁵ Estas técnicas ya han sido bien establecidas en experimentos con animales y están en proceso de desarrollo para aplicarse en humanos.²²

3. Uso de un grupo de resultados de pruebas de imagen para caracterizar los tejidos *in vivo*

Con el rápido avance de las nuevas tecnologías en imagen, también podremos adquirir una cantidad enorme de información de los tejidos biológicos vivos, (tanto *in vivo*, como en forma no invasiva). La gran mayoría de los nuevos equipos de imagen está diseñada para realizar pruebas individuales, cada uno con su propia plataforma de adquisición, análisis y despliegue de imágenes.

Algunos intentos se han realizado para combinar más de una prueba diagnóstica al mismo tiempo. Por ejemplo, el uso combinado de PET- tomografía computarizada (TC) es una gran innovación.²³⁻²⁵ Estos nuevos equipos proporcionan información metabólica obtenida a través del PET, enriquecida con los detalles morfológicos exquisitos obtenidos de la TC. Además, los datos de la TC pueden ser usados para atenuar correcciones en la reconstrucción de la PET-SPECT. De forma similar, nuevos equipos que integran en forma conjunta la información de la angiografía-RM, angiografía-TC y ultrasónico-TC, están ahora disponibles comercialmente. A pesar de estos avances, aún estamos lejos de registrar en forma perfecta la información obtenida con diferentes modalidades de imagen de forma tal que pudiéramos caracterizar los diferentes voxels de tejido en la región anatómica de interés.

Aunque los resultados de cada prueba individual puedan no ser específicos para una condición patológica, la “combinación de pruebas” podrá revelar patrones que sí lo sean. Similarmente, aunque el nivel de expresión de un gen único no puede ser lo suficientemente específico para identificar las subclases de neoplasias, usando estas técnicas se podrán analizar las características de “grupos de genes”. Así, podrá iniciarse la “combinación de los resultados” de estas nuevas técnicas de imagen molecular, útiles clínicamente, aunque no necesariamente específicas cuando se apliquen individualmente. En la medida que más pruebas moleculares específicas se tornen disponibles, se irán integrando en el grupo de datos de imagen que ya existe, luego se seleccionan los voxels de tejido que sean de interés y las muestras de tejido (toma de biopsias) en un futuro próximo, se basará en las “características por imagen” de estos nuevos biomarcadores. Esto será análogo a la correlación radiológica-patológica para ayudarnos a comprender las bases patológicas de los hallazgos radiológicos.

4. Integrando a la imagen con el desarrollo de agentes terapéuticos

Muchos autores han propuesto que se debe integrar a los métodos de imagen en el proceso de desarrollo de nuevos fármacos.²⁶ De la misma forma se debe aumentar la interacción entre las sondas de imagen molecular con los marcadores de agentes terapéuticos, a fin de incrementar el número de marcadores de imagen molecular disponibles para uso clínico. Estos nuevos agentes, a diferencia de los medios de contraste no específicos que usamos en forma generalizada en nuestra práctica clínica diaria, serán específicos de un

blanco molecular y por lo tanto, serán aplicados solamente en un grupo selecto de pacientes.

Hay muchas aplicaciones a estos métodos, por ejemplo, en la terapia genética se puede incorporar un “gen marcador” que pueda ser visualizado a través de los nuevos métodos de imagen como un medio de monitorear la transcripción y expresión del proceso de terapia génica *in vivo*; similarmente, el uso de “liposomas polimerizados marcados” como medio de transporte para la administración de agentes terapéuticos y agentes de imagen a sitios blancos en el endotelio vascular está actualmente en el proceso de desarrollo pre-clínico.^{27, 28}

En conclusión, es muy probable que la práctica de la Radiología cambie durante las siguientes décadas. La Radiolo-

gía convencional, está principalmente enfocada en definir las bases anatómicas de la enfermedad. A medida que el proyecto del genoma humano sea refinado y su información sea traducida a la práctica médica, uno puede especular fácilmente que un número creciente de patologías será diagnosticado y tratado antes de que haya evidencia de algún cambio anatómico. Así que, para muchas enfermedades la Radiología convencional se volverá obsoleta, en referencia al diagnóstico y manejo de la enfermedad. Estos hechos denotan por qué es importante integrar a la “imagen molecular” en el futuro de la Radiología y las ciencias de la imagen, ya que esta disciplina se fundirá con las nuevas tendencias de medicina molecular, diagnóstico y terapia génica.

Referencias

1. Pennisi E., Human genome. Finally, the book of life and instructions for navigating it. *Science*, 2000; 288:2304-7.
2. Brown P.O. and D. Botstein, Exploring the new world of the genome with DNA microarrays. *Nat Genet*, 1999;21:33-7.
3. Wu T.D., Analysing gene expression data from DNA microarrays to identify candidate genes. *J Pathol*, 2001;195:53-65.
4. Kao C.M., Functional genomic technologies: creating new paradigms for fundamental and applied biology. *Biotechnol Prog*, 1999;15:304-11.
5. Graves P.R. and T.A. Haystead, Molecular biologist's guide to proteomics. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2002;66: 39-63; table of contents.
6. Miklos G.L. and R. Maleszka, Integrating molecular medicine with functional proteomics: realities and expectations. *Proteomics*, 2001;1:30-41.
7. Gillett C.E., et al., Multiple tissue core arrays in histopathology research: a validation study. *J Pathol*, 2000;192:549-53.
8. Hoos A., et al., Validation of tissue microarrays for immunohistochemical profiling of cancer specimens using the example of human fibroblastic tumors. *Am J Pathol*, 2001;158:1245-51.
9. Luscombe N.M., D. Greenbaum, and M. Gerstein, What is bioinformatics? A proposed definition and overview of the field. *Methods Inf Med*, 2001;40:346-58.
10. Sorlie T., et al., Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001;98:10869-74.
11. van 't Veer L.J., et al., Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*, 2002;415:530-6.
12. Liefers G.J. and R.A. Tollenaar, Cancer genetics and their application to individualised medicine. *Eur J Cancer*, 2002;38:872-9.
13. Lakhani S.R. and A. Ashworth, Microarray and histopathological analysis of tumours: the future and the past? *Nat Rev Cancer*, 2001;1:151-7.
14. Li, K.C., Biomedical imaging in the postgenomic era: opportunities and challenges. *Acad Radiol*, 2002;9:999-1003.
15. Bremer C. and R. Weissleder, *In vivo* imaging of gene expression. *Acad Radiol*, 2001;8:15-23.
16. Luker G.D. and D. Piwnica-Worms, Molecular imaging *in vivo* with PET and SPECT. *Acad Radiol*, 2001;8:4-14.
17. Patani G.A. and E.J. LaVoie, Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem Rev*, 1996;96:3147-3176.
18. Wlodawer A., Rational approach to AIDS drug design through structural biology. *Annu Rev Med*, 2002;53:595-614.
19. Suleman, A. and E.B. Skibo, A comprehensive study of the active site residues of DT-diaphorase: rational design of benzimidazolediones as DT-diaphorase substrates. *J Med Chem*, 2002;45:1211-20.
20. Shoemaker R.H., et al., Application of high-throughput, molecular-targeted screening to anticancer drug discovery. *Curr Top Med Chem*, 2002;2:229-46.
21. Tropsha A. and W. Zheng, Rational principles of compound selection for combinatorial library design. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2002;5:111-23.
22. Li K.C., Special issue: Molecular imaging. *J Magn Reson Imaging*, 2002;16:335.
23. Akhurst T. and R. Chisin, Hybrid PET/CT machines: optimized PET machines for the new millennium? *Nucl Med*, 2000;41:961-3.
24. Beyer T., et al., A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*, 2000;41:1369-79.
25. Charron M., et al., Image analysis in patients with cancer studied with a combined PET and CT scanner. *Clin Nucl Med*, 2000;25:905-10.
26. Bhatnagar A., R. Hustinx, and A. Alavi, Nuclear imaging methods for non-invasive drug monitoring. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000;41:41-54.
27. Stotts R.W., et al., Paramagnetic polymerized liposomes as new recirculating MR contrast agents. *J Magn Reson Imaging*, 1995;5:719-24.
28. Sipkins, D.A., et al., Detection of tumor angiogenesis *in vivo* by alphaVbeta3-targeted magnetic resonance imaging. *Nat Med*, 1998;4:623-6.