BIOMARCADORES DE IMAGEN DE RM PARA EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

En los últimos años, la imagen médica se ha erigido como uno de los pilares del paradigma de la medicina personalizada.

Artículo aportado por **Qubiotech** (miembro de Bioga)

BIOMARCADORES DE IMAGEN, UNA HERRAMIENTA NECESARIA

De entre las distintas modalidades disponibles, la resonancia magnética (RM) estructural es la herramienta de referencia para estudios neurológicos. Esta técnica utiliza las propiedades de los distintos tejidos que existen en el cerebro para obtener información sobre la morfología cerebral. Con este tipo de imágenes podemos observar patrones de atrofia concretos de diferentes patologías, o bien, ver alteraciones en los diferentes tejidos que conforman el cerebro, permitiendo un diagnóstico más específico y detallado de cada patología. Además, a través de diferentes observaciones de un mismo sujeto se pueden estudiar patrones a través del tiempo, y estudiar la evolución de la patología o la respuesta a un tratamiento. Entre sus principales aplicaciones, cabe destacar el papel predominante de la RM para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, la esclerosis múltiple, u otros trastornos neurológicos como la epilepsia refractaria al tratamiento. Este auge de la imagen de RM ha traído, además de las ventajas para el paciente ya mencionadas, diferentes retos para los facultativos y los servicios de salud. Las técnicas de adquisición de imágenes médicas generan grandes volúmenes de datos, que requieren de herramientas especializadas para poder ser almacenados, transmitidos y correctamente analizados.

En cuanto al análisis de los datos, a día de hoy, la evaluación de las imágenes de RM en la rutina clínica sigue siendo eminentemente visual. Los radiólogos evalúan la imagen inspeccionando visualmente cada uno de los cortes, y emiten su opinión sobre si los surcos o el volumen ventricular están fuera del rango de normalidad, si ha hallado lesiones o otras anomalías, etc. Sin embargo, es frecuente que la mera observación visual de las imágenes no permite extraer toda la información presente en las mismas. Por ello, cada vez se hace más necesario un análisis cuantitativo que permita la extracción de información objetiva que complemente el examen visual. Estos valores cuantitativos y objetivos extraídos de las imágenes se conocen como 'biomarcadores de imagen'. Los biomarcadores de imagen definen características objetivas relacionadas con procesos biológicos normales, enfermedades o respuestas terapéuticas. Estos biomarcadores son el resultado de un largo proceso de investigación colaborativa entre varias disciplinas del conocimiento.

Los biomarcadores de imagen se han posicionado como el 'gold standard' en la interpretación de los datos obtenidos de la imagen médica en investigación y en ensayos clínicos debido a su gran reproducibilidad y sensibilidad. Sin embargo, su aplicación en la práctica clínica todavía es limitada. En un estudio publicado por la Radiological Society of North America (RSNA) en 2011, los autores identifican, como causas que estaban impidiendo la estandarización de la cuantificación de imagen, cuatro principales:

- Falta de conocimientos en protocolos avanzados, cuantitativos, procesamiento de datos, etc de los especialistas para llevar a cabo la cuantificación.
- Falta de recursos de software necesarios para poder calcular e interpretar las medidas dentro del flujo de trabajo de los radiólogos.
- Llevar a cabo las medidas cuantitativas normalmente lleva tiempo y los radiólogos tienen una

demanda muy alta y un tiempo por paciente limitado.

- Falta de estudios sobre efectividad comparativa que demuestren la aportación de estos biomarcadores de imagen en la rutina clínica, a pesar de haber sido extensamente validados en entornos de investigación.

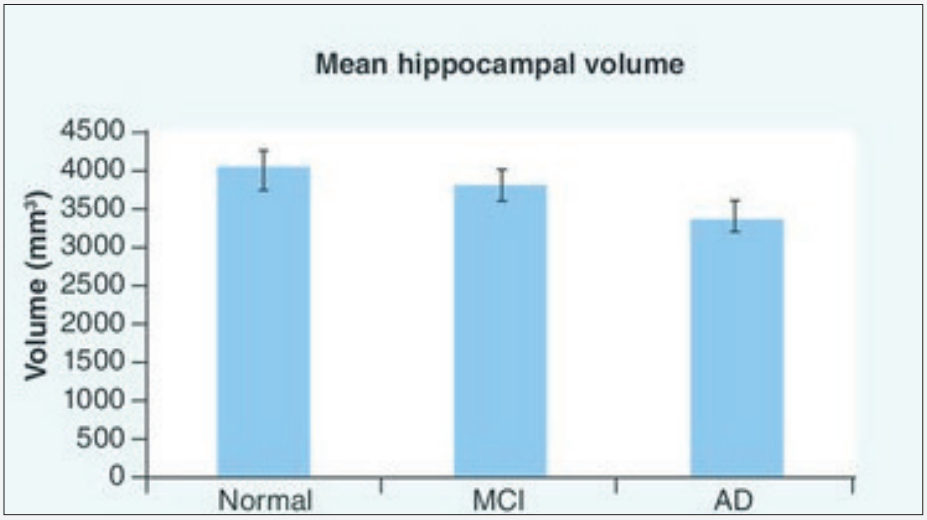


Figura 1: Evolución del volumen del hipocampo a lo largo de la evolución de la enfermedad de Alzheimer.

BIOMARCADORES DE IMAGEN EN RM

Los biomarcadores de imagen suponen un avance importante en el diagnóstico precoz y en la mejora del seguimiento de enfermedades neurológicas. De manera genérica, los biomarcadores extraídos de las imágenes de RM indican el volumen de un tejido concreto del cerebro que muestra anormalidades respecto a sujetos sanos. La evolución de los biomarcadores de neuroimagen en la RM refleja de cerca la progresión de la patología neurodegenerativa, siendo una herramienta de gran ayuda para la estratificación y el seguimiento de la enfermedad.

Podemos clasificar estos biomarcadores en dos grandes grupos:

- Biomarcadores de atrofia global: siendo los más relevantes las fracciones de parénquima cerebral generales, de materia gris y de materia blanca (BPF, GMPF y WMPF, por sus siglas en inglés). La pérdida de volumen de sustancia gris y blanca puede hallarse ya en las etapas más precoces de la esclerosis múltiple, tanto remitente-recurrente como primaria progresiva, en comparación con sujetos sanos. Además de la ayuda al diagnóstico diferencial y al diagnóstico precoz, diferentes trabajos han demostrado la importancia de estos métodos para hacer un seguimiento de la evolución de la enfermedad.
- Biomarcadores basados en volúmenes regionales: Los biomarcadores basados en las medidas de volumen de regiones cerebrales son una técnica que se realiza para medir el volumen y la estructura de regiones específicas del cerebro. En concreto, destaca la aplicación para monitorizar la atrofia de ciertas regiones clave del cerebro afectadas por la enfermedad de Alzheimer (Figura 1). Las técnicas de volumetría del hipocampo y la amígdala se consideran más sensibles y específicas en comparación con el análisis visual. En concreto, el volumen del hipocampo se considera un biomarcador principal de la enfermedad de Alzheimer.

Además de en las demencias, los biomarcadores volumétricos basados en regiones tienen aplicaciones en otras enfermedades. En epilepsia refractaria del lóbulo temporal, la volumetría del hipocampo fue altamente predictiva como indicador del potencial éxito de la cirugía. La atrofia del hipocampo también es un biomarcador eficaz para predecir problemas de memoria en estos pacientes tras la cirugía. En esclerosis múltiple, la variante recurrente remitente involucra atrofia de los tálamos, las estructuras de los ganglios basales, regiones pre/postcentral y giro cingulado. Además, la pérdida de volumen de GM en las regiones pre/postcentral izquierdas se correlaciona con el aumento de la discapacidad funcional.

NEUROCLOUD, UNA HERRAMIENTA TOTALMENTE ADAPTADA AL FLUJO CÍNICO

Qubiotech Health Intelligence es una empresa fundada en diciembre de 2014 a partir de un algoritmo para la cuantificación de imagen PET desarrollado en el Servicio de Medicina Nuclear del CHUS. Durante el período 2015-2017, Qubiotech evolucionó el algoritmo y desarrolló Neurocloud, una plataforma cloud de procesado de imagen totalmente automatizado que

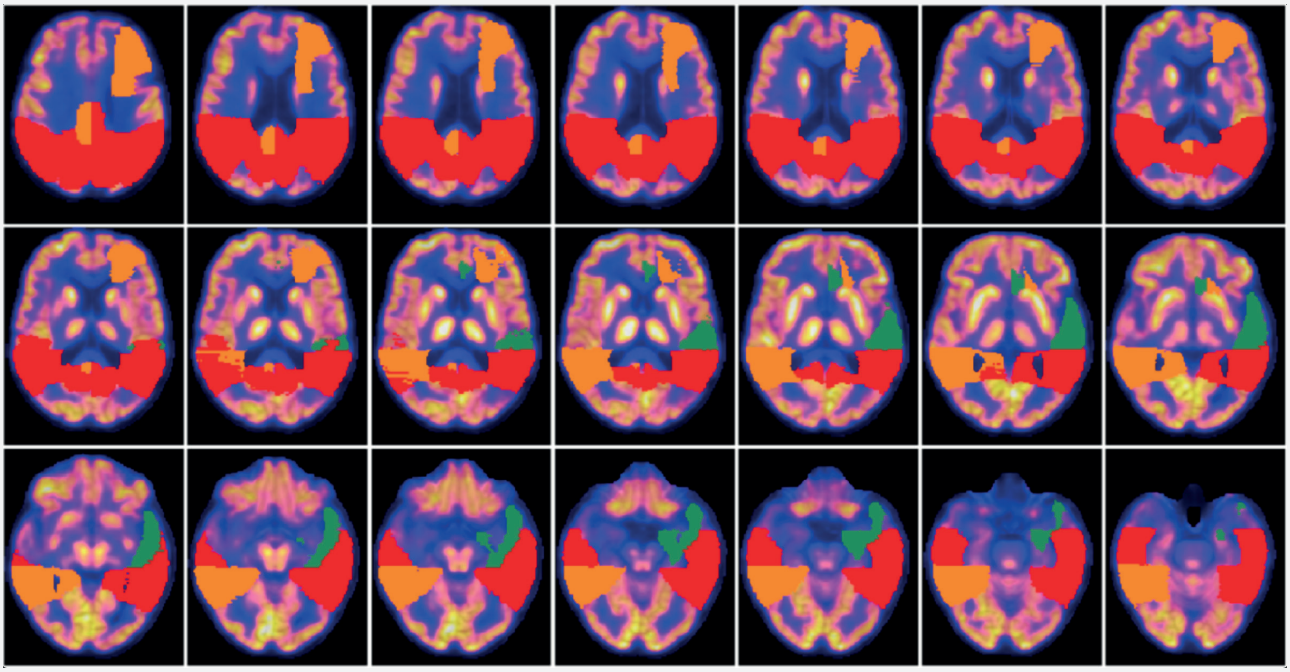
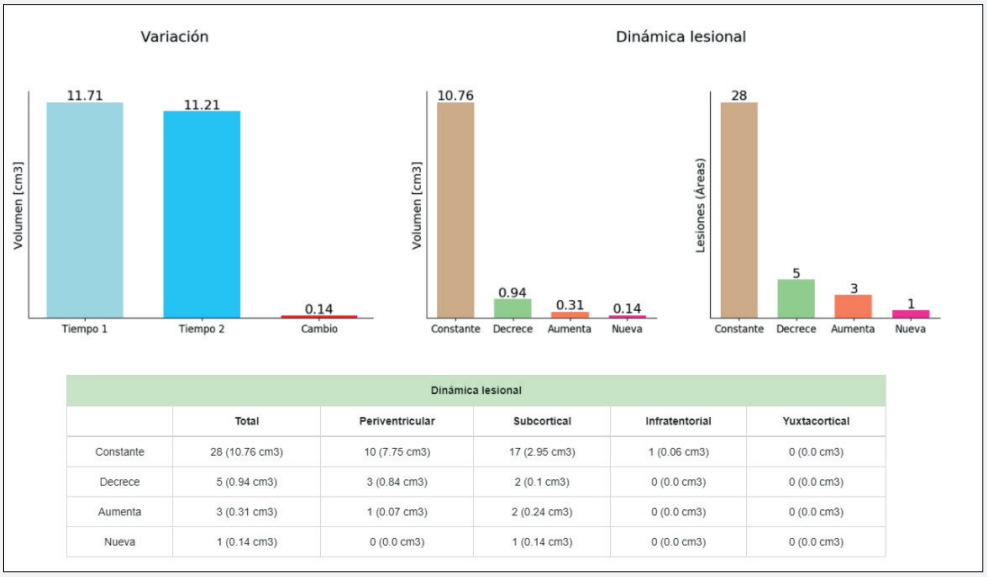


Figura 2. Identificación de zonas anormales en una imagen de PET-18FDG.

proporciona en pocos minutos información cuantitativa y visual que permite mejorar la confianza en el diagnóstico, reducir la subjetividad del mismo y maximizar la productividad. El ecosistema de Neurocloud incluye algoritmos de cuantificación de PET-FDG (cuantificación del metabolismo cerebral, Figura 2) y PET de proteína amiloide, SISCOM (identificación de focos epileptogénicos en imagen SPECT) y MRI (cuantificación de la atrofia cerebral y lesiones de materia blanca , Figura 3).



Dinámica lesional					
	Total	Periventricular	Subcortical	Infratentorial	Yuxtacortical
Constante	28 (10.76 cm3)	10 (7.75 cm3)	17 (2.95 cm3)	1 (0.06 cm3)	0 (0.0 cm3)
Decrece	5 (0.94 cm3)	3 (0.84 cm3)	2 (0.1 cm3)	0 (0.0 cm3)	0 (0.0 cm3)
Aumenta	3 (0.31 cm3)	1 (0.07 cm3)	2 (0.24 cm3)	0 (0.0 cm3)	0 (0.0 cm3)
Nueva	1 (0.14 cm3)	0 (0.0 cm3)	1 (0.14 cm3)	0 (0.0 cm3)	0 (0.0 cm3)

Figura 3. Análisis longitudinal de la evolución de carga lesional en materia blanca a partir de imágenes de RM.

El hecho de haber surgido en un hospital ha sido determinante en el diseño de Neurocloud, cuyo objetivo principal es eliminar las barreras de uso de métodos de imagen avanzada para facilitar al máximo su incorporación en la rutina clínica. Por ello, todas las aplicaciones que se encuentran alojadas en Neurocloud siguen la misma filosofía:

- Automatizadas para simplificar su uso al máximo: todos los algoritmos funcionan de manera automática, sin necesidad de parametrizar el análisis.
- Priorización del valor clínico: Neurocloud proporciona la información que necesitan los médicos en la rutina clínica, lo que facilita optimizar el tiempo dedicado a cada paciente.
- Facilita el trabajo en equipo: el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas requiere del trabajo en equipo de facultativos de distintas áreas. Neurocloud facilita el análisis y discusión de casos al combinar información visual y cuantitativa ◉

Gijs Jochems
director general de Promega Biotech Ibérica

"Ponemos nuestra I+D al servicio de las empresas biotecnológicas de Galicia"

El director general de Promega Biotech Ibérica, Gijs Jochems, responde a las preguntas del Clúster Tecnolóxico Empresarial das Ciencias da Vida (Bioga). La compañía, en la vanguardia de la I+D y responsable de la comercialización de más de 4.000 productos vinculados a la innovación biotecnológica, acaba de incorporarse como socia a Bioga. Promega Biotech Ibérica tiene ya experiencia en el mercado gallego, donde colabora, por ejemplo, con el laboratorio de Medicina Genómica de Santiago de Compostela y con el CIMUS. Gijs Jochems pone el talento de la empresa que dirige a disposición del ecosistema biotecnológico de Galicia. "Contamos con un equipo de desarrollo de negocio y podemos establecer un contacto directo con nuestro departamento de I+D en Madison (Wisconsin) para solucionar cuestiones técnicas y avanzar en proyectos colaborativos", apunta el máximo ejecutivo de Promega Biotech Ibérica. Y reitera: "Ponemos nuestra I+D al servicio de las empresas biotecnológicas de Galicia".

Pregunta Promega Biotech Ibérica, filial de la multinacional estadounidense Promega Corp., es una compañía ya asentada en el sector biotecnológico de España, que pronto cumplirá 20 años en nuestro mercado. La empresa biotech está especializada en la distribución en el mercado español de los productos desarrollados por Promega Corp. ¿Podría definir qué tipo de compañía es Promega Biotech Ibérica? ¿Cuáles son sus hitos más destacados desde que desembarcó en el mercado español?

Respuesta Como filial de Promega Corp. somos responsables de la comercialización de los más de 4.000 productos que ofrece la compañía. Esto incluye todo el trayecto preventa y post-venta, incluyendo el asesoramiento científico a nuestros clientes. Como hitos quiero resaltar la certificación de nuestro sistema de gestión de calidad ISO 9001 y más recientemente la ISO 14001 (medioambiental), pero el reto más grande ha sido nuestra respuesta a la pandemia de la COVID-19. Somos uno de los principales proveedores de reactivos para

la extracción de RNA viral y la realización de la PCR, hemos estado en primera línea, con una enorme carga de trabajo y lidiando con muchos problemas de suministro al inicio de la crisis. Finalmente, calculamos que a lo largo de estos últimos 2 años hemos suministrado suficientes reactivos para la realización de cerca de 1.000 millones de PCR de la COVID-19 en todo el mundo.

P. Los productos de Promega se utilizan en hospitales y laboratorios de toda España. ¿Cuáles son sus campos de especialización? ¿Dónde centra sus esfuerzos?

R. Efectivamente, el segmento hospitalario y de análisis clínicos es muy importante para nosotros, y más aún después de la crisis de la COVID-19. Somos especialistas en sistemas de extracción de ácidos nucléicos tanto manual como automatizado y todas las aplicaciones moleculares como clonaje, amplificación, secuenciación etc. Con estas herramientas, no solo tenemos una posición fuerte en laboratorios de diagnóstico clínico, sino también en los laboratorios forenses de los Cuerpos de Seguridad del Estado y en el entorno agro-alimentario para el control de patógenos y la detección de fraude alimentario. Otro campo muy distinto y muy interesante para las empresas que se dedican al desarrollo de nuevos fármacos, se basa en nuestra tecnología propietaria de la bioluminiscencia, que ha dado lugar al desarrollo de un amplísimo abanico de ensayos que permiten estudiar prácticamente todos los procesos fisiológicos que ocurren dentro de una célula viva. Casi todos son adaptables a plataformas de *screening* de alta capacidad (HTS).

P. ¿Promega Biotech Ibérica tiene ya presencia en Galicia? ¿Suministra sus productos a clientes de la comunidad autónoma? ¿Qué tipos de clientes?

R. Sí, estamos presentes en Galicia desde los inicios de nuestra actividad en España. Tenemos mucha relación con el laboratorio del Medicina Genómica de Santiago de Compostela, al igual que con el CIMUS, ambos orientados al descubrimiento de nuevos fármacos. Luego tenemos bastante relación con laboratorios dentro del ámbito agro-alimentario como la industria conservera y el Instituto de Investigaciones Marinas del CSIC en Vigo y, por supuesto, todo lo relacionado con diagnóstico molecular.

'Somos uno de los principales productores de polimerasa en todo el mundo, de manera que estimamos haber suministrado suficientes reactivos para haber realizado cerca de 1.000 millones de pruebas PCR de COVID-19 desde el inicio de la pandemia'

P. Promega Biotech Ibérica se incorpora como socio del Clúster Tecnolóxico Empresarial das Ciencias da Vida (Bioga). ¿Qué cree que puede aportar al ecosistema biotecnológico gallego? ¿Cómo cree que puede enriquecerlo?

R. Fabricamos el 100% de los productos que comercializamos y tenemos el lema que cualquier producto de nuestro catálogo se puede fabricar a medida según las necesidades del cliente. Contamos con un equipo de desarrollo de negocio local y podemos establecer un contacto directo con nuestro departamento de I+D en Madison para solucionar cuestiones técnicas y avanzar en proyectos colaborativos.

P. Galicia es una comunidad autónoma que en los últimos años destaca por su dinamismo emprendedor en el ámbito de la biotecnología. Por ejemplo, Bioga cuenta ya con casi 80 socios vinculados a las ciencias de la vida. ¿Qué objetivos se fija Promega respecto a Galicia y sus empresas? ¿Cuáles son las previsiones para establecer una base en la comunidad autónoma a corto o medio plazo? ¿Galicia está presente en los planes de expansión de Promega?

R. Desde hace una década tenemos una gestora de cuentas con base en Santiago de Compostela, que actúa como enlace directo con la empresa. Somos conscientes de la creciente importancia del sector biotecnológico en Galicia y queremos ser un actor relevante, aportando valor y *know-how*.

P. Promega tiene una clara vocación innovadora y adapta sus servicios a las necesidades de las compañías que trabajan en el ámbito de la biotecnología ¿Qué percepción tiene Promega del sector biotech de Galicia? ¿Qué puede ofrecer la compañía al entramado de empresas gallegas que integran Bioga? ¿En qué ámbitos puede complementarse con el sector bio gallego?

R. Tenemos una plataforma tecnológica basada en la bioluminiscencia que puede dar mucho juego para los socios de Bioga y es importante que la conozcan. Somos socios de AseBio desde nuestros inicios y somos socio fundador de la Spanish Drug Discovery Network (SDDN), una asociación de profesionales del descubrimiento de fármacos. Podemos aportar una visión muy amplia del mundo Biotech y de las tendencias tecnológicas y ayudar a avanzar los proyectos de los socios de Bioga.

P. ¿Qué diferencia a Promega de sus competidores?

R. Ofrecemos productos muy robustos, tenemos mucha flexibilidad para adaptar nuestra producción a las necesidades de los clientes y, lo más importante, contamos con personal altamente cualificado para asesorar en lo que haga falta.

P. Promega Biotech Ibérica presta atención a la inversión en I+D. Tiene una intensa vocación científica. ¿Cree en este sentido que puede apoyar a las compañías biotech gallegas a desarrollar iniciativas conjuntas? ¿La compañía está abierta a acuerdos para impulsar proyectos innovadores vinculados a la biotecnología?

R. Hemos firmado acuerdos con varias instituciones; como ejemplo puedo mencionar dos proyectos en marcha en el marco de la red europea EU-OPENSCREEN, del que el CIMUS en Santiago es uno de los cinco nodos en España. La llegada de los fondos de rescate europeos ofrecen una nueva ventana de oportunidades a la que estamos abiertos en todo momento.

P. ¿Cómo y en qué puede colaborar Promega Biotech Ibérica con las empresas gallegas que quieran transformar el resultado de sus investigaciones en productos concretos para lanzar al mercado?

R. Podemos asesorarles en la hipótesis de trabajo, podemos poner nuestra I+D al servicio de las empresas a través de nuestro programa *Tailored R&D Solutions*, y aparte de proporcionar componentes y reactivos fabricados bajo la normativa cGMP, también podemos llegar a realizar la fabricación bajo licencia (contract manufacturing) en caso de necesidad.

P. Promega Biotech Ibérica es una compañía implicada en combatir la COVID-19. La pandemia está abriendo nuevas vías de negocio para el sector biotecnológico. ¿Cuál es la aportación de la empresa en la lucha contra la pandemia?

R. Nuestros sistemas de extracción de ácidos nucléicos han permitido a muchos hospitales automatizar el procesamiento de las muestras COVID-19 y aumentar sus tiempos de respuesta.

Asimismo, somos uno de los principales productores de polimerasa en todo el mundo, de manera que estimamos haber suministrado suficientes reactivos para haber realizado cerca de 1.000 millones de pruebas PCR de COVID-19 desde el inicio de la pandemia. Hay varias empresas dedicadas al diagnóstico molecular que incorporan nuestra tecnología en sus kits de detección.

P. La empresa quiere formar parte de la solución a los problemas de salud que tenemos y que están por llegar. Aunque es imposible hacer cualquier pronóstico en un mundo tan cambiante, ¿hacia dónde cree que debe apuntar el negocio de las empresas biotech en los próximos años?

R. La medicina personalizada va ganando terreno; hay cada vez más énfasis en el desarrollo de nuevos biomarcadores para mejorar la decisión terapéutica y la degradación dirigida de proteínas es una disciplina en auge. Luego, la inmunoterapia con los llamados fármacos biológicos (anticuerpos monoclonales y receptores solubles) ofrece una cura a enfermedades que hasta ahora no la tenían y, por supuesto, las nuevas tecnologías para desarrollar vacunas están en la cresta de la ola ◉