

Cómo hacer que una imagen lo diga todo

Un equipo interdisciplinar busca las nuevas generaciones de agentes de contraste para la resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una de las técnicas de imagen diagnóstica más usadas en medicina. Pero los investigadores saben que de las imágenes de RMN se puede 'exprimir' más información de la que se extrae hoy. Además de alertar de la presencia de un tumor, por ejemplo, podrían dar pistas sobre su malignidad. La clave está en emplear nuevos agentes de contraste, compuestos que revelan determinadas características de los tejidos durante la RMN. El grupo de Paloma Ballesteros, catedrática de Química Orgánica de la Universidad Nacional de Educación a Distancia, busca y diseña nuevos tipos de contraste. De momento, ya ha transferido una patente a la industria.

MÓNICA G. SALOMONE

«Hasta hace poco nos conformábamos con saber si hay un tumor o no. Las nuevas generaciones de agentes de contraste van más allá», cuenta Ballesteros. «El problema principal es saber qué te puede contar una imagen de resonancia magnética». La resonancia magnética nuclear empezó a usarse en medicina desde los años setenta. Consiste, muy básicamente, en medir los distintos tiempos de «relajación» de los tejidos tras ser irradiados. Primero se somete el tejido a un campo magnético para que algunos de sus átomos se «alineen» en la dirección definida por el campo; después se irradia con ondas de radio, con lo que los átomos se excitan; cuando se interrumpe el pulso los átomos vuelven a su estado original de relajación, liberando energía. Esta energía, en forma de ondas de radio, es captada por un receptor y transformada en imágenes. El hecho de que átomos diferentes se relajen en tiempos distintos permite distinguir entre tipos de tejidos: así se forma la imagen.

Añadiendo agentes de contraste a los tejidos se obtiene información más específica. Se trata de compuestos que se introducen en el organismo mediante una inyección intravenosa y que la circulación sanguínea se encarga de distribuir por todo el cuerpo. Una vez inyectado y distribuido el contraste, la resonancia magnética revela zonas más o menos oscuras, lo que quiere decir zonas con variables fisiológicas distintas de las normales. Cada tipo de agente de contraste informa sobre variables fisiológicas diferentes. «Nuestro trabajo consiste en diseñar moléculas que puedan usarse como nuevos agentes, y que por tanto den nueva información», explica Ballesteros.

Los agentes de contraste empezaron a emplearse en la década de los 80. «Al principio sólo servían para saber si hay algo raro o no», dice la investigadora. Ahora se pretende ir mucho más lejos. El trabajo de buscar



Paloma Ballesteros, en primer plano, con dos de sus colaboradoras.

Los agentes de contraste añadidos a los tejidos permiten obtener a través de la RMN información nueva y más específica sobre variables fisiológicas concretas

[Ver ficha técnica](#)

nuevos agentes implica a especialistas de muchas áreas, desde químicos orgánicos, sintéticos y bioquímicos, hasta médicos y expertos en el uso clínico de la RMN. Por eso el grupo de la UNED colabora muy estrechamente con equipos de otras instituciones, como la Universidad de Castilla-La Mancha; el servicio de neurocirugía del hospital La Paz (Madrid); los equipos de resonancia magnética de las clínicas Del Rosario y De la Concepción (Madrid); y los institutos de Investigaciones Biomédicas y de Química Orgánica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). También han establecido colaboraciones con grupos extranjeros.

Esta interdisciplinariedad tiene que ver con los múltiples pasos necesarios para desarrollar un nuevo agente. No sólo hay que dar con una molécula interesante; también hay que estudiar cómo mejorar su estructura química, y comprobar su inocuidad y su eficacia en los correspondientes ensayos con diversas especies hasta llegar a la humana. Por ejemplo, en el proceso juega un papel clave la modelización molecular con computadoras, una herramienta que ayuda a determinar la forma tridimensional de las moléculas y por tanto a entender cómo éstas interaccionan entre sí.

En conjunto, todo el proceso hasta poner un nuevo agente en el mercado puede llevar décadas. Eso es exactamente lo que está ocurriendo con el hasta ahora agente más interesante descubierto por el grupo de Ballesteros: una molécula que informa sobre el grado de agresividad del tumor detectando su acidez. Esto es, estableciendo su pH.

Relación con la industria

«Hemos sido pioneros en dos moléculas que permiten ver diferentes mapas de la acidez de los tumores, lo que a su vez da un indicio de la agresividad del tumor». El grupo de la investigadora de la UNED sigue trabajando con ellas tratando de mejorarlas. Ello no ha sido obstáculo para que una de las moléculas se haya traducido en una patente que ha sido transferida a la industria, en este caso, a los laboratorios Rovi. Y es que la relación con la industria es un componente fundamental del trabajo de este equipo. «La industria ayuda mucho al desarrollo de los grupos», asegura. «El investigador de hoy debe saber compatibilizar la financiación pública con la privada».

La molécula transferida se llama IEPA. Su eficacia y su toxicidad han sido probadas ya en animales. Los laboratorios Rovi estudian ahora si conviene llevarlo a la clínica. «Puedes tener un compuesto estupendo, pero además tiene que ser rentable», dice Ballesteros.

Expresión génica con RMN

Además de en moléculas que revelan el pH, el grupo trabaja en otros tres tipos de agentes de contraste. Uno de ellos se centra en la detección de oxígeno en los tejidos, «también muy importante porque indica la proliferación en los tumores». En este sentido, el grupo está tratando de sintetizar moléculas que detecten los cambios en consumo de oxígeno por RMN.

Otro tipo de agentes de contraste son los basados en el elemento gadolinio. En este caso el grupo estudia por qué este tipo de compuestos, muy



Foto de familia del Grupo de Síntesis orgánica e Imagen molecular.

El grupo ha desarrollado moléculas que permiten ver la acidez de los tumores, lo que a su vez da un indicio de la agresividad del tumor

[Ver ficha técnica](#)

complejos y difíciles de modelizar en el ordenador, tienen unas propiedades de «relatividad» diferente de los usados hasta ahora. Este conocimiento podría redundar en nuevos agentes.

Pero la línea de investigación más ambiciosa tiene que ver con detectar expresión génica mediante RMN. La idea básica consiste en proteger el agente de contraste con un compuesto específico que se rompe cuando hay expresión génica; así, cuando el agente queda desprotegido, brilla y delata que los genes se están expresando. De lograrse, en un futuro podría llegar a realizarse análisis genéticos sin necesidad de tomar muestras. «Pero la química de este mecanismo es muy compleja», advierte Ballesteros. Lo han intentado algunos de los mejores grupos del mundo pero «aún no han llegado a nada». Para la investigadora de la UNED, es un tema «de premio nobel». «Pero creo que en el futuro se conseguirá».

Un testigo de la agresividad tumoral

Medir la acidez de los tumores es un objetivo perseguido por numerosos grupos, «pero por ahora ninguno ha obtenido un agente de contraste como el nuestro», señala Paloma Ballesteros. «Tienen que ser necesariamente compuestos sensibles a cambios de pH en el rango fisiológico [entre 6,5 y 7] y no hay muchos que cumplan esta condición». El desarrollado por el grupo de Ballesteros es el que, por el momento, más se aproxima a este objetivo.

Si finalmente se lleva al mercado podría acabar evitando la extracción de biopsias para averiguar la malignidad, y las operaciones en caso de que el tumor sea benigno. Las regiones de pH neutro o ligeramente alcalino presentan un metabolismo similar al del tejido circundante y pueden ser consideradas como lesiones benignas. Pero las regiones de pH ácido se identifican con un fenotipo tumoral más agresivo que puede ser calificado como maligno. De esta manera resulta posible distinguir sin necesidad de recurrir a biopsias, y dentro del mismo tumor, zonas con diferente grado de malignidad, un aspecto de gran importancia en el asesoramiento de la eficacia de las terapias correctivas, tanto quirúrgicas como químicas.

La eficacia y la inocuidad de este agente de contraste, llamado IEPA, se ha probado en ratas a las que se han implantado tumores cerebrales, y en perros que desarrollaron tumores espontáneamente. Los resultados han sido positivos. En todos los casos se ha obtenido el mapa de pH con nitidez. El agente es inocuo y se elimina completamente por la orina.

FICHA TÉCNICA

Grupo de Síntesis Orgánica e Imagen Molecular por Resonancia Magnética. Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Educación a Distancia UNED - Departamento de Química Orgánica y Biología. C/ Senda del Rey 9 - 28040 Madrid

Contacto: Paloma Ballesteros, catedrática del departamento de Química Orgánica y Biología de la UNED

Tel: 91 398 73 98 pballesteros@ccia.uned.es

Miembros: 5 becarios predoctorales, 3 técnicos de laboratorio, 1 becario postdoctoral y 2 investigadores postdoctorales contratados.

Líneas de investigación:

Investigación y desarrollo de nuevos agentes de contraste para resonancia magnética nuclear.