

La sensibilidad de las nuevas técnicas de diagnóstico no invasivo por imagen, combinadas con la especificidad de anticuerpos dirigidos frente a dianas tumorales concretas, identificadas gracias a la revolución de los genomas del cáncer, permiten el desarrollo de herramientas de imagen biomédica equivalentes a hacer el análisis de una biopsia de todo un tumor sin tocarlo, aproximándonos las promesas de la medicina personalizada.

Biopsia virtual: ver el cáncer invisible

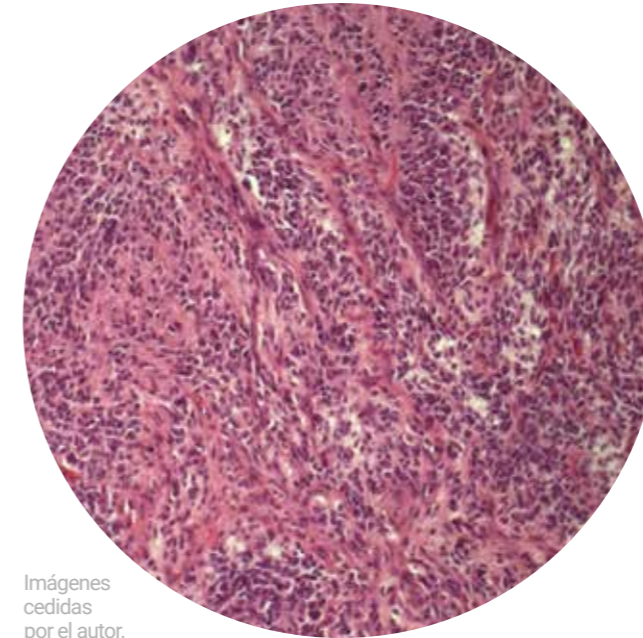
Alberto Jiménez Schuhmacher



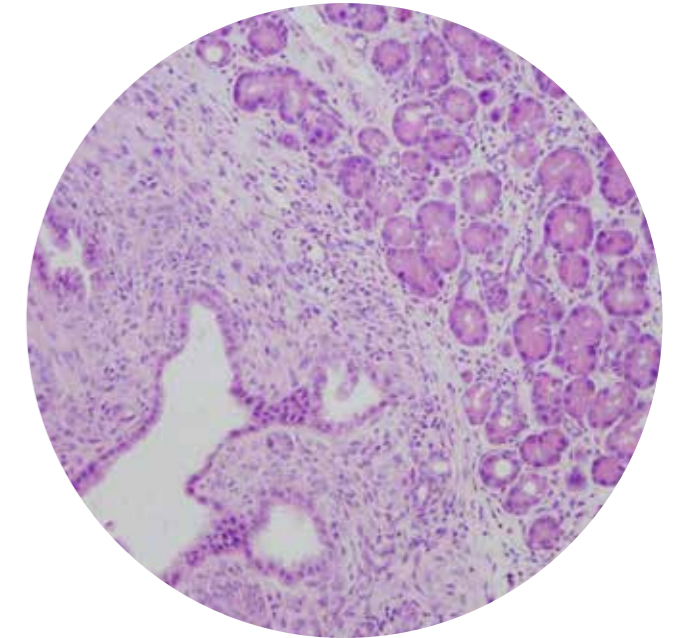
La consulta de un enfermo con su oncólogo hoy es distinta a cómo era hace una década y es muy diferente a cómo será antes de lo que imaginamos. Vivimos una revolución en los laboratorios que hace que percibamos que estamos alcanzando un punto de inflexión en la Guerra contra el Cáncer.

El cáncer, en esencia, es una enfermedad de nuestros genes. Consiste en el crecimiento descontrolado de células que han acumulado daños en el ADN, mutaciones en genes importantes para la división y supervivencia de las células haciéndolas inmortales, egoístas y viajeras.

Todos entendemos que la gripe, el sarampión, el SIDA y el ébola son enfermedades diferentes, con síntomas diferentes y presentan tratamientos distintos pese a ser todas causadas por virus. Del mismo modo debemos entender que el cáncer no es una enfermedad, son más de 200. Tradicionalmente un tumor recibe el nombre en función del lugar donde aparece. Sabemos que no es lo mismo un cáncer de mama que uno de pulmón, uno cerebral o de páncreas. Pero incluso dentro de un mismo órgano, no es lo mismo un cáncer de mama de tipo basal, que luminal o triple negativo. Tampoco son lo mismo uno de pulmón de célula microcítica que un adenocarcinoma de célula no pequeña. Unos tumores responden a tratamientos, otros se estirpan y ya está y, para otros, tenemos que seguir investigando. Por lo tanto, a un tumor debemos ponerle nombre y apellidos.



Imágenes cedidas por el autor.



LA HERÁLDICA DE UN TUMOR

Los cánceres se han clasificado tradicionalmente por su histología, por su forma al microscopio, por el sitio en el que surge, por las células que lo originan y por su capacidad de invadir y esparcirse a otros tejidos y órganos. Estas clasificaciones tienen mucha importancia para los oncólogos y son determinantes a la hora de decidir un tratamiento u otro. Pero el cáncer es una enfermedad de nuestros genes, no basta ya con mirar al microscopio.

El ADN humano, nuestro genoma, ese largo verso que determina nuestra vida consta de 3.000.000.000 de nucleótidos, de bases químicas que forman un alfabeto de 4 letras A, T, C y G (Adenina, Timina, Citosina y Guanina). Para poder leer el primer genoma, todas las letras, se necesitaron más de 10 años y se invirtieron más de 3.000.000.000 de dólares. Hoy somos capaces de leer un genoma en tan solo unas horas y su coste no supera los mil euros y sigue bajando. Hay quien dice que en el futuro será más caro almacenar la información de un genoma que leerlo. Estas mejoras tecnológicas y su abaratamiento nos están permitiendo descifrar el naufragio genómico de los tumores.

Las tecnologías actuales de secuenciación y análisis masivos de parámetros biológicos nos están llevando hacia nuevas clasificaciones, no tanto basadas en



Imagen de histología de un glioblastoma (tumor cerebral) y de adenocarcinoma pancreático ductal. Tinciones de hematoxilina eosina para ver su anatomía microscópica.

la histología, en la forma de un tumor, sino hacia otras formas de clasificar tumores basadas en sus alteraciones moleculares. Estas nuevas clasificaciones moleculares agrupan los tumores en base a las alteraciones genéticas, a aquellos genes que están mutados, sobreexpresados o reprimidos (silenciados) que tanta repercusión tienen en su tratamiento, evolución y respuesta. La heráldica de un tumor por tanto está cambiando. La clasificación de muchos tumores está cambiando no ya hacia la histología sino hacia las alteraciones genéticas concretas que acumulan, en su genoma, las células tu-

morales. Además, esta nueva mirada humana hacia los genomas de un tumor nos está descubriendo que los tumores son más heterogéneos de lo que pensábamos.

De la clasificación histológica tradicional estamos pasando a la clasificación molecular, complementaria, no excluyente, y por fin empezamos a comprender por qué dos tumores aparentemente similares al microscopio responden de forma tan diferente a algunos tratamientos.

Las tecnologías de secuenciación de ADN son cada vez más sensibles y accesibles económicamente. Actualmente ya podemos leer el ADN liberado por las células de un tumor al torrente sanguíneo, lo que conocemos como biopsia líquida. En poco tiempo estas técnicas serán más sensibles para detectar tumores que las tradicionales técnicas de cribado como la mamografía o colonoscopia. Hay quien cuenta que ya lo son. En un tiempo no muy lejano, cuando baje un poco el precio y se estandarice su uso en la clínica, analizaremos el ADN y las células liberadas por un tumor en un sencillo análisis de sangre. Dispondremos de tantos datos de pacientes que podremos comparar nuestros perfiles genéticos en bases de datos. Pero, aunque las mutaciones y otras alteraciones de ese ADN tumoral leído en una biopsia líquida nos dará pistas de su localización, deberemos encontrarlos.

LA DETECCIÓN DEL CÁNCER

Un tumor, dependiendo de su localización y malignidad, puede dar unos síntomas u otros. Cuando hay sospecha de que un paciente puede tener un tumor, en muchos casos se realiza una prueba de imagen no invasiva. La imagen biomédica consiste en fotografías que ayudan a los médicos a tomar decisiones. Por ejemplo, una fotografía de rayos X, una radiografía, nos dice si un hueso está roto. Una ecografía, una fotografía de ultrasonidos nos desvela el sexo de un bebé, si se encuentra bien. Las ecografías y las radiografías, así como algunas variantes como son las mamografías, también pueden ayudarnos a detectar tumores.

Las principales pruebas de imagen no invasiva que se usan en la detección de tumores son la tomografía axial computerizada, la resonancia magnética nuclear y la tomografía por emisión de positrones. A menudo los llamamos *escáneres*, pero cada uno tiene sus peculiaridades y se emplean para detectar tumores diferentes y nos proporcionan información muy distinta.

La tomografía axial computerizada, el famoso TAC, se trata de una técnica que combina la tecnología de los rayos X con el cálculo. Consiste en la generación de una imagen tridimensional que se obtiene tras la adquisición de miles de "radiografías" desde distintos ángulos y empleando un ordenador que permite reconstruirla a partir de cientos de planos superpuestos y entrecruzados. De esta "radiografía en 3D" podemos obtener imágenes seccionales, "cortes" muy precisos. Es una técnica muy sensible y que permite además emplear contrastes capaces de atenuar los rayos X consiguiendo que destaquen positiva o negativamente las estructuras del entorno. Esta técnica puede revelar nos detalles anatómicos pero no funciona muy bien en tejidos blandos.

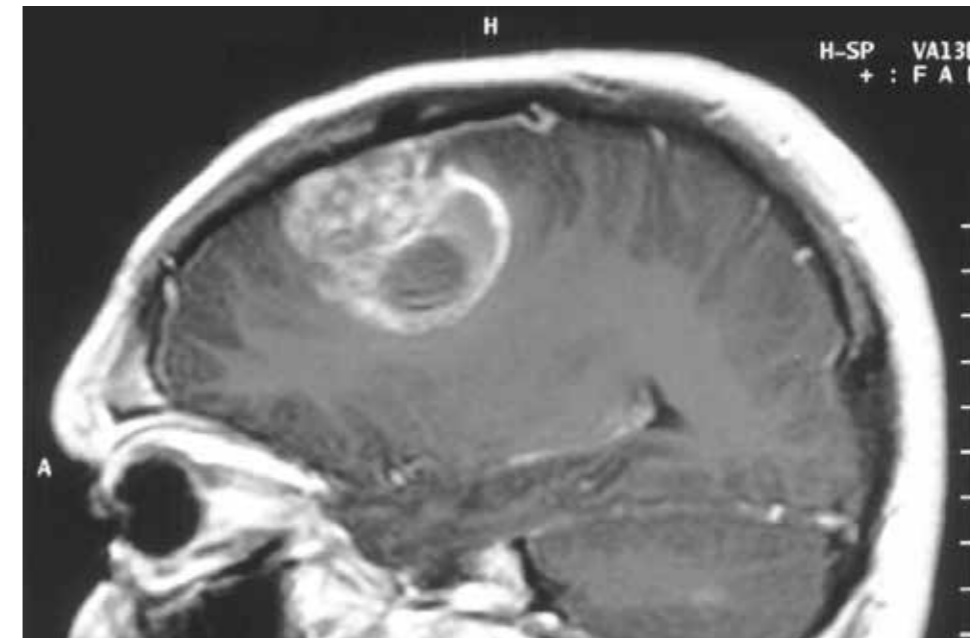
La resonancia magnética nuclear no usa radiación ionizante como el TAC, detecta otras propiedades físicas de nuestros átomos. Para ello emplea campos magnéticos potentes con el fin de alinear la magnetización nuclear de átomos, generalmente de hidrógeno, ubicados en las moléculas del agua del cuerpo del paciente. Mediante campos de radiofrecuencia se altera sistemáticamente el alineamiento de esa magnetización causando que los núcleos de hidrógeno produzcan un campo magnético rotacional detectable por el escáner. Unas propiedades físicas tal vez complejas de explicar en unas líneas pero que nos

▶
Escáner de tomografía por emisión de positrones.



wikimedia.org

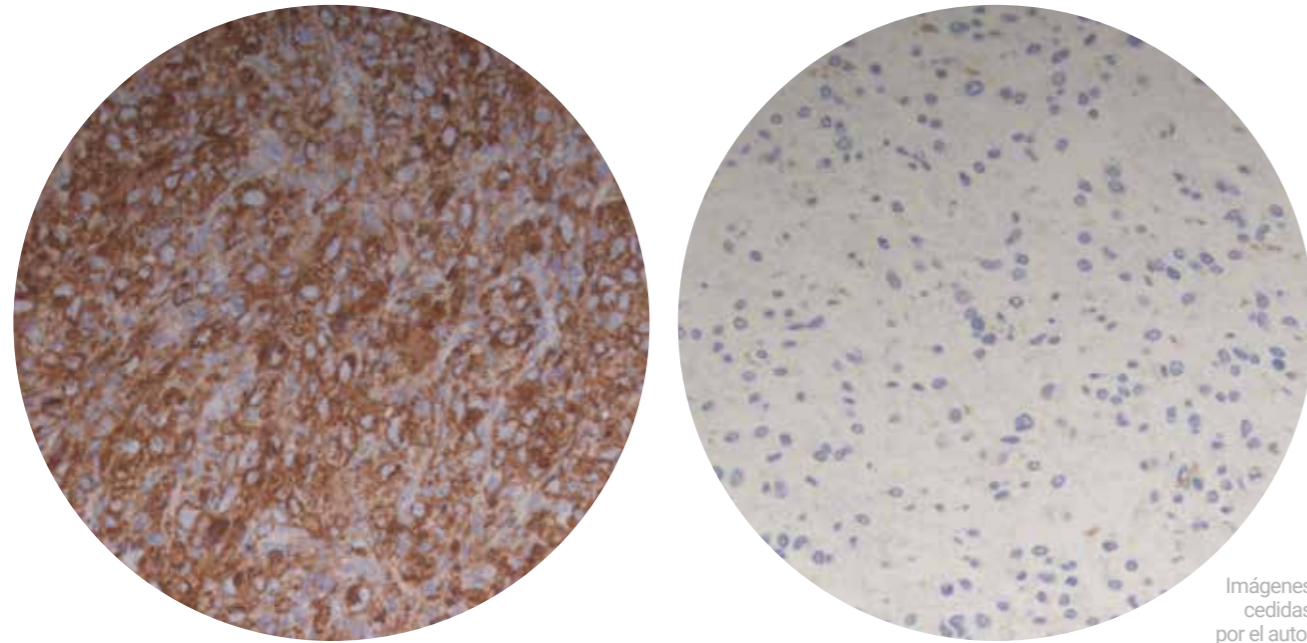
“Unos tumores responden a tratamientos, otros se estirpan y ya está y, para otros, tenemos que seguir investigando”.



◀
Imagen de resonancia de un tumor cerebral.



▶
Corte de TAC de un paciente con cáncer de pulmón. El tumor se ve blanco en el fondo oscuro (pulmón).



Imágenes cedidas por el autor.

▲
Imágenes de inmunohistoquímicas positiva y negativa. Tumores cerebrales analizados para un biomarcador por inmunohistoquímica. Las células que expresan la diana se tiñen de color marrón.

dan una técnica que nos proporciona detalles anatómicos espectaculares de los órganos, tejidos blandos y estructuras internas del cuerpo.

Pero la técnica más sensible sin lugar a dudas es la tomografía por emisión de positrones (PET). Además se puede cuantificar y nos puede aportar información acerca de la biología de un tumor. Consiste en marcar una molécula con un átomo que emita positrones que, al liberarse, se aniquilan con electrones cercanos, produciendo 2 fotones emitidos en la misma dirección, pero en sentidos opuestos. Con un escáner, que consiste en un anillo de detectores y un procesamiento informático, obtenemos una imagen tridimensional espectacular. Es muy sensible pero su resolución anatómica es pobre. Para solucionarlo el PET puede combinarse con TAC y/o resonancia. Si bien esta técnica tiene un gran potencial, es una técnica que está infrutilizada. En la inmensa mayoría de las ocasiones se usa glucosa marcada con positrones (Fluorodesoxiglucosa o ¹⁸F-FDG). Como en general las células tumorales captan más azúcar que las sanas, el PET nos permite encontrar, por ejemplo, tumores y pequeñas metástasis. Es muy útil para muchos tumores. ¡Más del 30% de los pacientes con cáncer cambian de régimen de tratamiento tras un escáner PET! En la actualidad se están incorporando más moléculas con más afinidad y especificidad como sondas basadas en el metabolismo de aminoácidos, en la proliferación, la hipoxia, angiogénesis y basados en la detección de receptores tumorales.

Existe otras herramientas de medicina nuclear y molecular como el SPECT (del inglés, *single photon emission computed tomography*), similar al PET que emplea trazadores radioactivos, un escáner para registrar los datos y un ordenador para construir imágenes bi y tridimensionales.

Una técnica ideal debe ser sensible, presentar una gran resolución y ser cuantificable. Cada una tiene sus ventajas, pero también se pueden combinar o hacer secuencialmente. Y no solo sirven para identificar tumores, se emplean para hacer un seguimiento y comprobar si los tratamientos están funcionando.

EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER

Una vez se ha detectado un posible tumor, el diagnóstico final a menudo precisa de un análisis de tejidos o células del mismo para lo que se precisa tomar una muestra, lo que se conoce como una biopsia, o se realiza posteriormente tras su extirpación mediante cirugía.

Las biopsias pueden obtenerse mediante una punción con una jeringuilla especial o llevando a cabo una cirugía. Para que un patólogo pueda confirmar con seguridad si un área sospechosa tiene cáncer, la muestra debe ser procesada para su observación al microscopio. La muestra preparada se tiñe con colorantes específicos que nos revelan su anatomía microscópica y nos hablan de detalles fisicoquímicos. Pero también podemos estudiar cómo se encuentran determinadas moléculas revelando su presencia mediante técnicas de inmunohistoquímica.

Estas técnicas de análisis emplean anticuerpos, que son proteínas que genera nuestro sistema inmunitario para defendernos de agentes extraños como microbios infecciosos. Los anticuerpos constan de una región que identifica y se pega como un imán a una molécula extraña, que se conoce como antígeno, como son las proteínas de la cubierta de una bacteria o un virus. Otra parte del anticuerpo sirve de señal para que otras células de nuestras defensas los eliminen. Pero también podemos generar anticuerpos específicos frente a proteínas humanas y otras moléculas en otros animales, principalmente en ratones y en conejos. Estos anticuerpos obtenidos en el laboratorio se incuban con una muestra de tejido y posteriormente se revelan, se hacen visibles, mediante reacciones bioquímicas. Las inmunohistoquímicas nos permiten detectar el origen de una célula, buscar marcadores tumorales,

“Las biopsias pueden obtenerse mediante una punción con una jeringuilla especial o llevando a cabo una cirugía”.

estudiar algunas mutaciones, entender aspectos de la biología del tumor que nos revelan cómo se comportan sus células, si se dividen mucho, si entran en apoptosis y también permiten encontrar si tienen presente una posible diana terapéutica. Además, en muchos casos podemos estudiar una biopsia molecularmente, para buscar si tiene un gen alterado, si se expresa o no y para cuantificar otros parámetros biológicos.

Desafortunadamente, en muchos casos, una biopsia no es suficiente para poder determinar sus características ya que muchos tumores son muy heterogéneos y se precisa hacer varias. Estas biopsias, en algunas ocasiones pueden favorecer su reaparición, las temidas recidivas. En otras ocasiones no es necesario tomarla, o no puede tomarse, y el tumor entonces se analiza tras su extirpación.

LOS TUMORES CEREBRALES: EL CÁNCER INVISIBLE

El glioblastoma es el tumor cerebral más frecuente y maligno en adultos. Presenta un pronóstico desolador siendo su esperanza de vida de apenas unos 15 meses desde el diagnóstico. Los pacientes reciben cirugía, quimio y radioterapia y estos tumores casi siempre recidivan. Pese a que se ha avanzado mucho en su caracterización molecular, apenas han cambiado sus tratamientos en las últimas décadas. Estos tumores suponen un reto extraordinario en la investigación y recién

temente se han empezado a encontrar nuevas aproximaciones basadas en la inmunoterapia, en reeducar al sistema inmunitario del paciente y en el uso de virus oncolíticos que abren una ventana hacia la esperanza.

A menudo, los pacientes con tumores cerebrales acuden al médico por dolores de cabeza, alteraciones en la visión, falta de coordinación, pérdidas de memoria o parálisis, entre otros síntomas. Cuando existe una sospecha de que el paciente pueda tener un tumor cerebral, la prueba de imagen de elección es la resonancia magnética. Si bien la imagen que nos proporciona una resonancia nos ofrece buenos detalles anatómicos, esta puede confundir un tumor con otros tipos de lesiones, con inflamación, edemas o cicatrizaciones entre otras. En pacientes operados, en ocasiones, es difícil discernir entre una cicatrización de la cirugía y una recidiva. Además, la imagen obtenida por resonancia nos habla de la forma, la cartografía del tumor, pero no nos da detalles de su biología y no puede cuantificarse.

En el caso de los tumores cerebrales, la imagen PET con ¹⁸F-FDG, la glucosa marcada con positrones, es poco eficaz porque el cerebro consume mucho azúcar. Si bien podría haber una linealidad entre el grado de un glioma y la señal PET, esta se pierde con los tratamien-

tos. Necesitamos mejores imágenes para poder sacar la máxima información de los tumores cerebrales.

Para el diagnóstico final de muchos tumores cerebrales se requiere de una biopsia. Pero, como hemos indicado anteriormente, tomar una biopsia a veces no es suficiente porque el tumor es muy heterogéneo y además tomar este tipo de muestras implica algunos riesgos e incluso puede favorecer recidivas. Es por esto que, en muchas ocasiones, el diagnóstico se hace tras la extirpación por cirugía del mismo. Hoy en día hay biomarcadores que predicen la respuesta del glioblastoma a algunos tratamientos y, en un futuro que está ahí llegando, habrá más y para más tratamientos.

¿Y si pudiéramos obtener la misma información de una biopsia a través de pruebas de imagen? Ese es uno de los retos hacia los que nos enfrentamos para poder acelerar las promesas de la medicina personalizada.

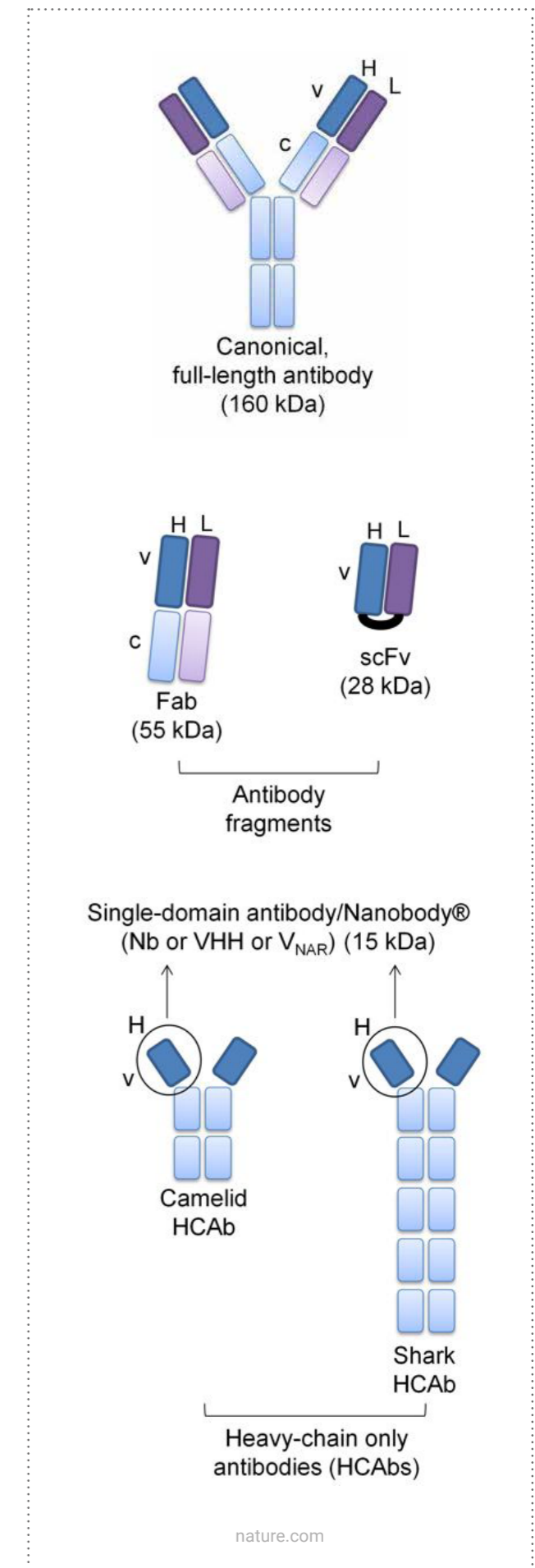
EL INMUNO-PET COMO UNA BIOPSIA VIRTUAL

Como hemos descrito anteriormente, una biopsia consiste, en esencia, en coger un trozo de tejido y analizarlo mediante análisis histológicos, inmunohistoquímicos y moleculares. En nuestro laboratorio queremos

hacer una especie de *biopsia virtual*, analizar todo el tumor dentro del paciente sin tocarlo, obteniendo toda la información posible de la biología del tumor. Para ello estamos trabajando en el desarrollo de técnicas de "imagen inmunodirigida", que combinan la selectividad y especificidad de anticuerpos frente a un marcador tumoral con la sensibilidad de las técnicas de imagen PET. Esta técnica se conoce como inmuno-PET.

Para desarrollar sondas de imagen inmunodirigidas, estamos marcando anticuerpos que reconocen biomarcadores tumorales con isótopos emisores de positrones, con el fin de inyectarlos en modelos experimentales y buscarlos con un escáner PET. Una vez modificados para su uso en humanos, validados y probados en pacientes, confiamos que esta aproximación nos permita obtener un diagnóstico y una monitorización no invasiva de los pacientes a lo largo del tiempo utilizando una "inmunohistoquímica" de cuerpo completo, 3D, *in vivo* y cuantificable mediante PET.

Para realizar un buen inmuno-PET debemos tener en cuenta tres elementos. El primero es la diana. Idealmente debe expresarse, estar presente, en el tumor pero no en tejido sano y debe localizarse en la membrana celular para ser accesible al anticuerpo. El se-



Comparación de la estructura general de un anticuerpo, compuesto por cadenas ligeras y pesadas, frente a un nanobody, compuesto únicamente por una cadena pesada

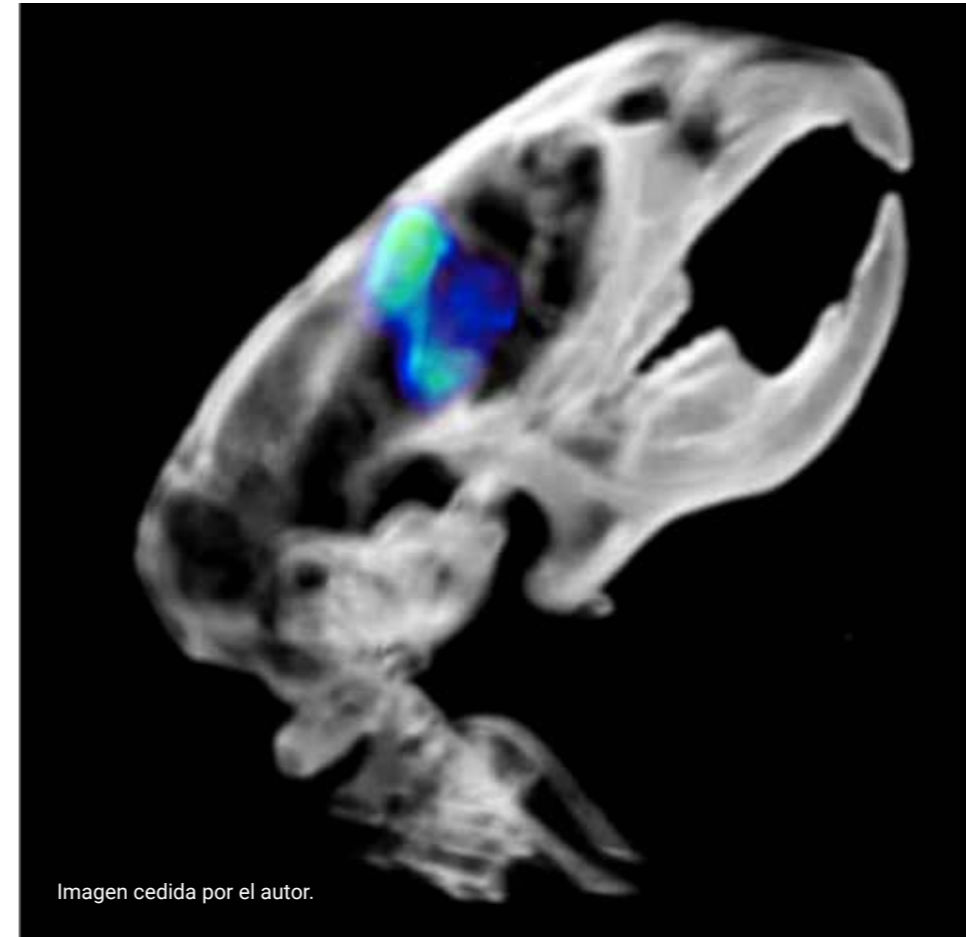
gundo elemento es disponer de un buen anticuerpo, muy específico y que reconozca al antígeno intacto. Podemos alterarlo mediante ingeniería de proteínas para que su farmacocinética y biodistribución mejore. Finalmente el isótopo PET, los hay con distinta vida media y sistema de producción.

La revolución de los genomas del cáncer ha desvelado alteraciones clínicamente relevantes que aún no han sido integradas en el manejo de pacientes debido, en parte, a la falta de biomarcadores para imagen no invasiva. Cada día se añaden los datos de más y más pacientes, de sus genomas pero también de muchos otros parámetros junto con sus historias clínicas, que son accesibles a la comunidad científica. Para elegir una buena diana nos hemos convertido al *dataísmo* y buscamos biomarcadores en estas bases de datos mediante análisis bioinformáticos. Para desarrollar una buena sonda de inmuno-PET, es preciso que la diana del anticuerpo, el biomarcador, sea muy abundante en las células tumorales, que se localice idealmente en su membrana y que prácticamente no se expresen en tejido sano. La sonda de inmuno-PET tendrá un valor añadido si además su diana nos habla del tumor, nos ayuda en el diagnóstico y nos orienta si es mejor poner uno u otro tratamiento.

El segundo elemento crucial en el inmuno-PET es el anticuerpo dirigido a reconocer el biomarcador. Es preciso que sea muy específico y que reconozca su epítipo, la región del antígeno a la que se pega de forma intacta, como se encuentra en el tumor y no tras procesar una muestra para analizarla por inmunohistoquímica. Los anticuerpos completos tienen una vida media larga en sangre, esa es una buena característica para usarlos como inmunoterapia. Sin embargo, ese tiempo necesario para su aclaramiento por vía hepática hace que no sean tan buenos para imagen porque se tarda en obtener un buen contraste entre la señal y el fondo. Pero podemos mejorar la farmacocinética y biodistribución del anticuerpo modificándolo y de este modo conseguir que llegue mejor a todo el cuerpo, incluso al cerebro, y se elimine más rápidamente por vía renal. Mediante ingeniería de proteínas podemos conservar las regiones hipervariables de un anticuerpo, las partes responsables de unirse al antígeno, para hacer minianticuerpos. Además se pueden producir otras formas de anticuerpos en dromedarios, llamas y tiburones porque de manera natural producen unos anticuerpos especiales que modificados son mucho más pequeños, pueden alcanzar más fácilmente el cerebro y se eliminan rápidamente por vía renal.

“Estas sondas de imagen para inmuno-PET tienen una gran versatilidad y permiten combinar el diagnóstico y la terapia, usando una misma molécula”.

La tercera pieza importante del inmuno-PET es el isótopo emisor de positrones, el radionucleido. Se pueden incorporar directamente a las moléculas que queremos marcar o se pueden usar agentes quelantes, moléculas adaptadoras, como la deferoxamina. Los más usados son ^{18}F ($t_{1/2}=1.8\text{h}$), ^{89}Zr ($t_{1/2}=78.4\text{h}$), ^{124}I ($t_{1/2}=100.2\text{h}$), ^{64}Cu ($t_{1/2}=12.7\text{h}$) y ^{86}Y ($t_{1/2}=14.7\text{h}$). Estos radionucleidos se producen en un acelerador de partículas llamado ciclotrón. La instalación que alberga a un ciclotrón es muy costosa (unos 8 millones de euros) y requiere de personal muy especializado. Otra innovación que estamos persiguiendo es la fuente de positrones. A nuestros anticuerpos les uniremos radioisótopos que, en lugar de proceder de átomos generados en un ciclotrón, que requiere una instalación del tamaño de una cafetería grande, mucho personal y un elevado coste, serán producidos en un generador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ del tamaño de una *Nespresso*, que cuesta unos pocos miles de euros y podrá ponerse al lado de cada escáner PET. Esto nos permitirá abaratar los costes y favorecer su



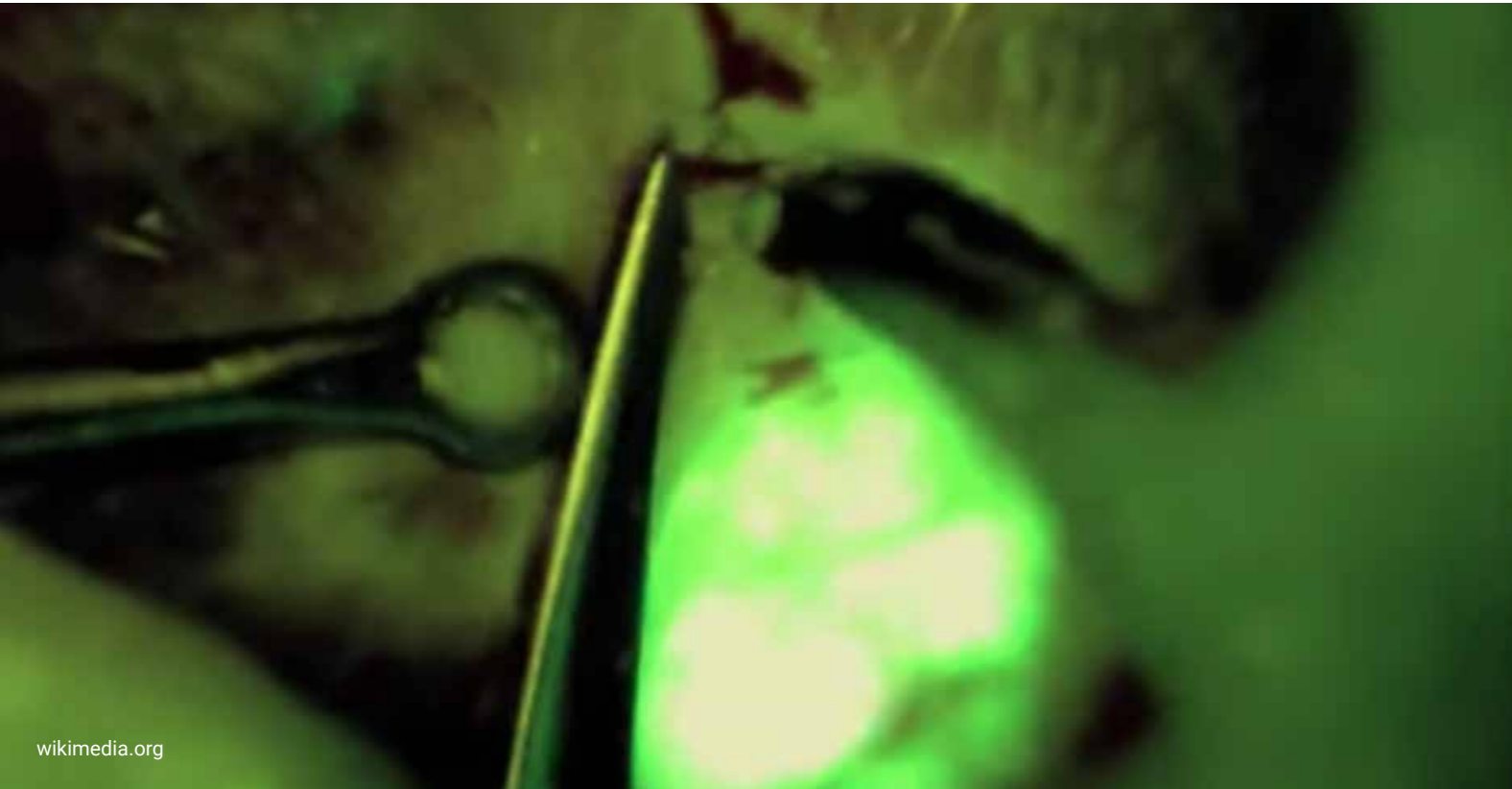
◀
Reconstrucción 3D de una imagen PET combinada con TAC de un modelo de ratón con glioblastoma. En blanco el cráneo, en verde el tumor identificado por una sonda de imagen que nos indica que es de alto grado y responde peor a la quimioterapia.

accesibilidad a todo el mundo. En el laboratorio queremos desarrollar muchos de estos anticuerpos, muchas cápsulas de esta *cafetera*-PET. Soñamos con tener un catálogo de cápsulas-PET que nos permita interrogar al tumor sin tocarlo. Si eres positivo para el *café Roma* y el *Ristretto*, mejor dar radioterapia y si sale bien el *Arpeggio* se te trataría con inmunoterapia directamente.

El inmuno-PET permite muchas modificaciones. Podemos, por ejemplo, desacoplar la radioactividad del anticuerpo y unirla mediante química click a un paciente. Esta estrategia permite inyectar primero el anticuerpo a un paciente, esperar a que reconozca a su diana y a los días inyectar el agente quelante con el radionucleido que se unirá muy específicamente y dentro del paciente, reduciendo los tiempos de exposición a la radiación. La química click nos permite también unirle a nuestros anticuerpos, y formas derivadas, otro tipo de moléculas para que podamos explotarlo en otras modalidades de imagen.

EL FUTURO TERAGNÓSTICO

Estas sondas de imagen para inmuno-PET tienen una gran versatilidad y permiten combinar el diagnóstico y la terapia, usando una misma molécula, convirtiéndose en un tratamiento teragnóstico que combina la terapia y el diagnóstico. Algunos radionucleidos como el ^{124}I , además de poder ser detectados en un escáner PET, también emiten una energía capaz de dañar el ADN de las células tumorales a las que se pegan sirviendo de tratamiento. Estas sondas permiten modificaciones para poder ser detectadas por varias modalidades de imagen a la vez. En la actualidad, estamos modificando al agente quelante que transporta el radionucleido para que tenga unido un grupo que emita fluorescencia. De este modo, el cirujano que opere al paciente tendrá, en primer lugar, una imagen más precisa del tumor obtenida por inmuno-PET antes de operar y durante la cirugía, iluminando con una lámpara de una longitud de onda determinada, podrá ver si que-



wikimedia.org

▲
Cirugía guiada por fluorescencia.

da alguna célula fluorescente sin extirpar. Incluso con una segunda longitud de onda buscamos poder romper el compuesto fluorescente para que sea tóxico.

Hemos llegado a un punto de inflexión en la Guerra contra el Cáncer. La revolución de los genomas del cáncer nos ha cambiado la mirada humana que teníamos frente a este grupo compuesto por cientos de enfermedades y ha abierto una nueva era en la oncología. Vivimos ante la promesa-realidad de la biopsia líquida que, en menos de lo que pensamos, se hará de rutina en nuestros análisis de sangre o de otros fluidos corporales. Detectaremos un perfil de mutaciones que nos indicarán que una persona puede tener un tumor... ¡Pero habrá que encontrarlo! Algunas pistas están en el ADN, como el tipo de mutaciones o sus patrones de metilación. Tal vez la biopsia virtual pueda ayudarnos a encontrar los cánceres invisibles.

Alberto Jiménez Schuhmacher
Grupo de Oncología Molecular
Instituto de Investigación Sanitaria Aragón.

“Hemos llegado a un punto de inflexión en la Guerra contra el Cáncer”.

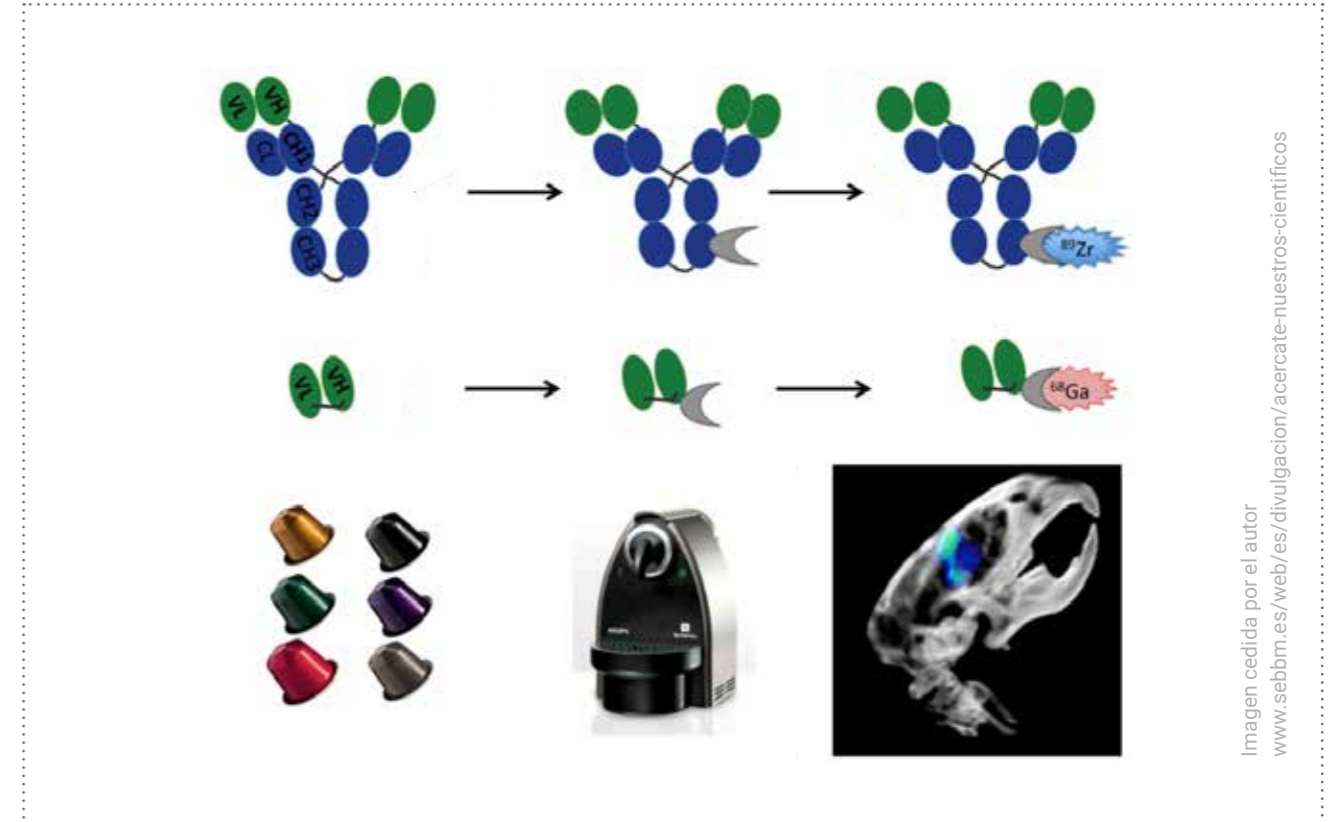


Imagen cedida por el autor
www.sebbm.es/web/es/divulgacion/acercate-nuestros-cientificos

▲
Pasos claves en el desarrollo de sondas para biopsias virtuales:

(Arriba) Para realizar una prueba de concepto generamos anticuerpos monoclonales (mAb) muy específicos frente a los biomarcadores determinados mediante análisis bioinformáticos. La funcionalidad del anticuerpo y la diana son validados en muestras de pacientes y cultivos celulares. Posteriormente, para su uso en inmuno-PET los mAb son conjugados con un agente quelante (por ejemplo deferoxamina, DFO) y marcados con ^{89}Zr ($t_{1/2}=78.4\text{h}$). El conjugado mAb-DFO- ^{89}Zr es inyectado en modelos xenoinjertados y se adquieren imágenes con un escáner PET a diferentes tiempos para determinar la cinética.

(Centro) Una vez validada la diana y el anticuerpo, miniaturizamos el mAb para mejorar su farmacocinética y biodistribución. Esta fase se realiza mediante ingeniería de proteínas combinando distintos dominios de las regiones variables de los anticuerpos (dominios VH y VL). Estos derivados de anticuerpos se eliminan más rápidamente de la circulación y permiten una adquisición más temprana.

Favorecen también el uso de radioisótopos producidos en un generador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (^{68}Ga $t_{1/2}=1.1\text{h}$). Este generador es de pequeño tamaño, como el de una cafetera Nespresso.

(Abajo) En el laboratorio queremos desarrollar muchos de estos anticuerpos, un portfolio de cápsulas-PET para esta cafetera PET que nos permitan interrogar al tumor sin tocarlo. La fotografía muestra una imagen de una biopsia virtual con una sonda mAb-DFO- ^{89}Zr frente a una diana localizada en la superficie de células de un glioblastoma humano xenoinjertado en un ratón. Reconstrucción en 3D de un inmuno-PET (color). Para disponer de localización anatómica más precisa se combina con una imagen obtenida por tomografía axial computerizada.