

*Instituto Pluridisciplinar
Madrid, 5 septiembre 2024*

Imagen molecular PET en la investigación traslacional biomédica

Miguel A. Pozo

Catedrático de Fisiología

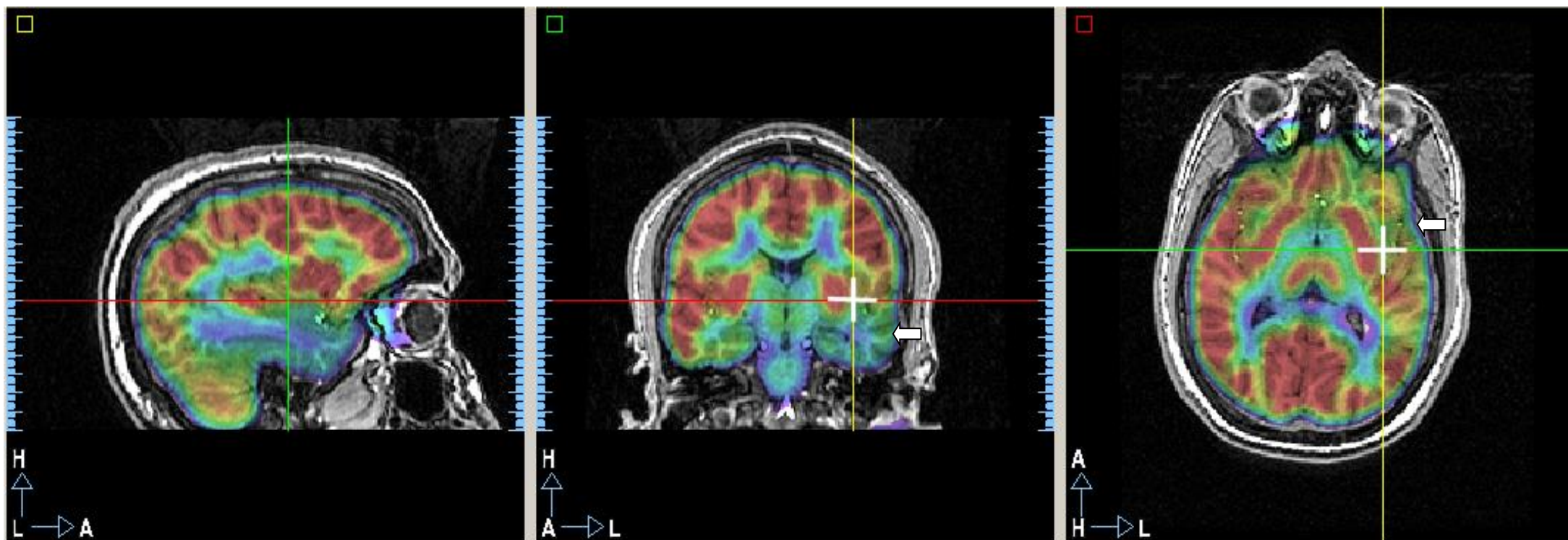
Instituto Pluridisciplinar

Universidad Complutense de Madrid



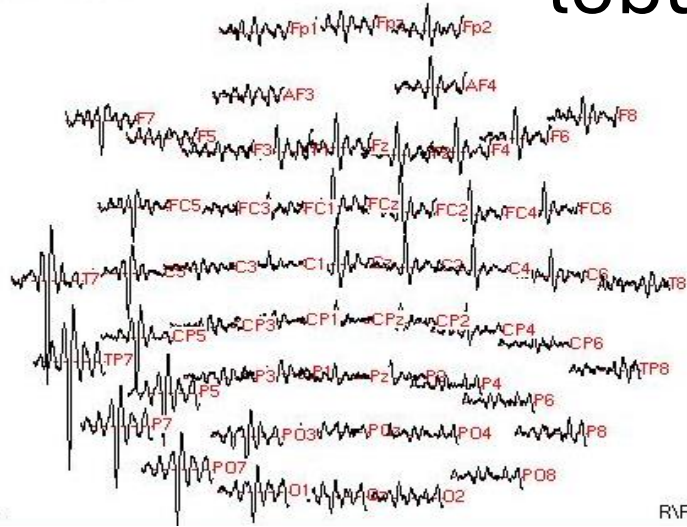
Epilepsia temporal fármaco-resistente

Evaluación pre-quirúrgico

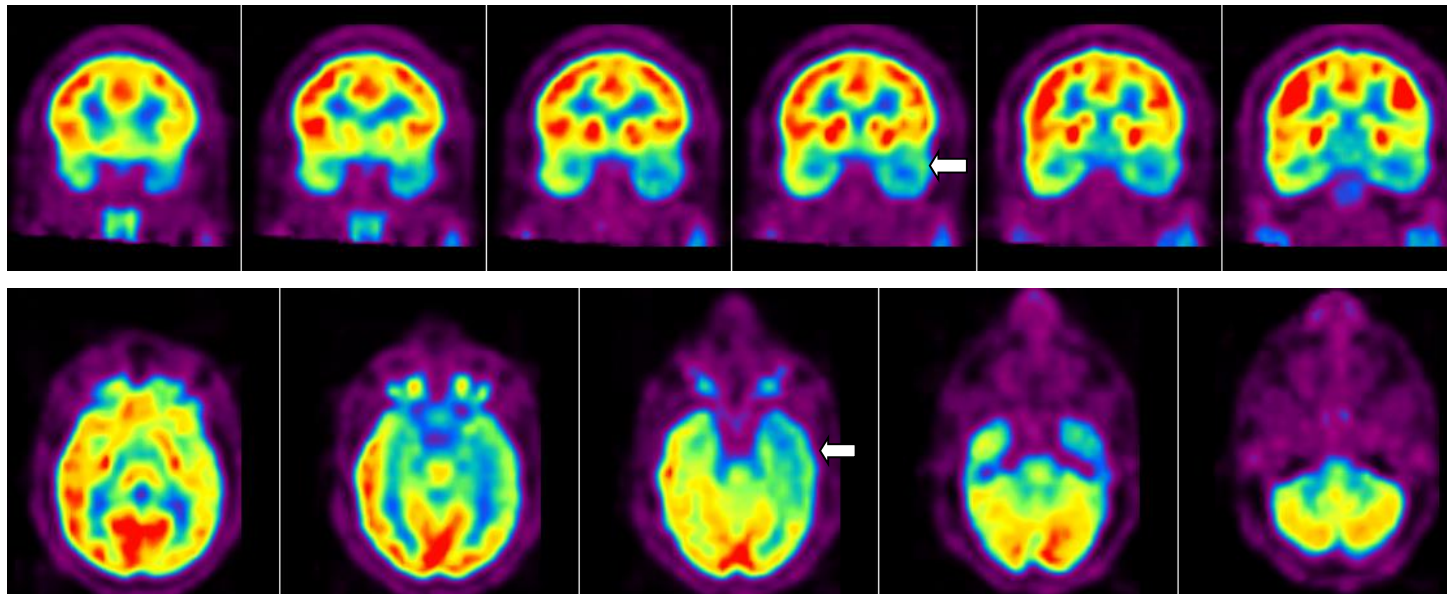
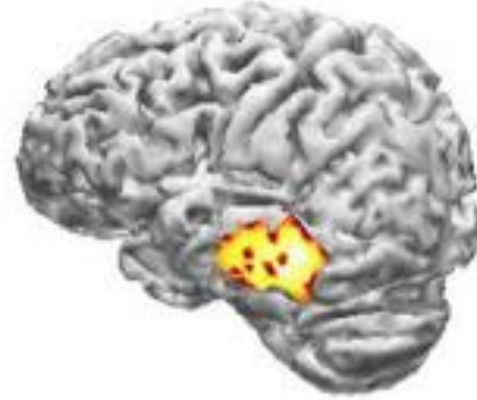


Correlación actividad eléctrica y metabólica en la epilepsia del lóbulo temporal

Spherical Proj.



lóbulo temporal



Retos

La imagen molecular es **la visualización, caracterización y medición de procesos biológicos** a nivel molecular y celular en humanos y otros **sistemas vivos**.

- *Ver y cuantificar lo que sucede dentro de los organismos vivos sin perturbarlos, unificando la biología molecular con la imagen in vivo.*

Biomarcadores (moleculares, genéticos, **imagen** y funcionales) precisos, accesibles y no invasivos para el diagnóstico temprano y personalizado de la enfermedad, evolución y tratamiento.



Hipometabolismo FDG-PET como biomarcador de enfermedades nerviosas

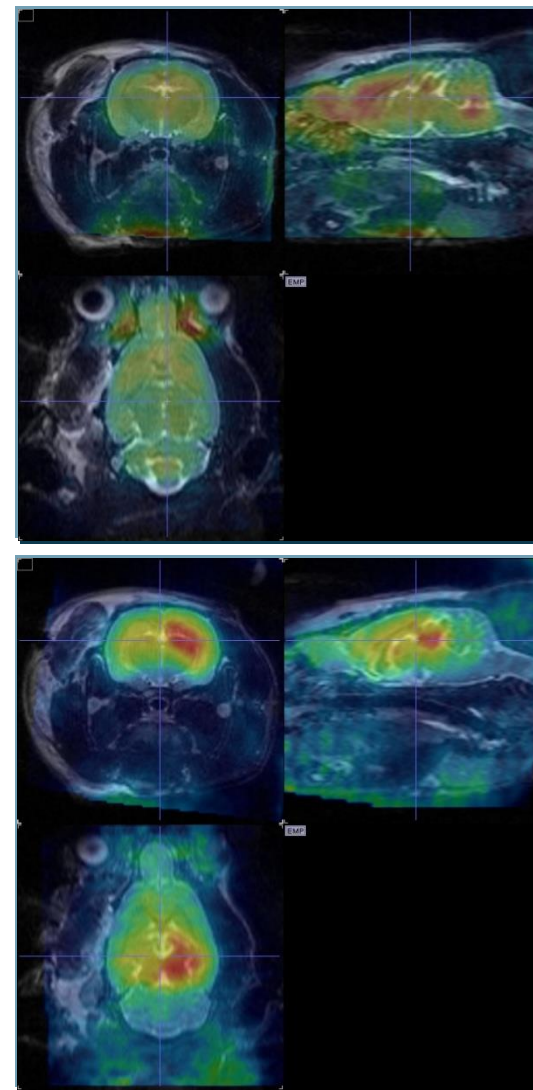
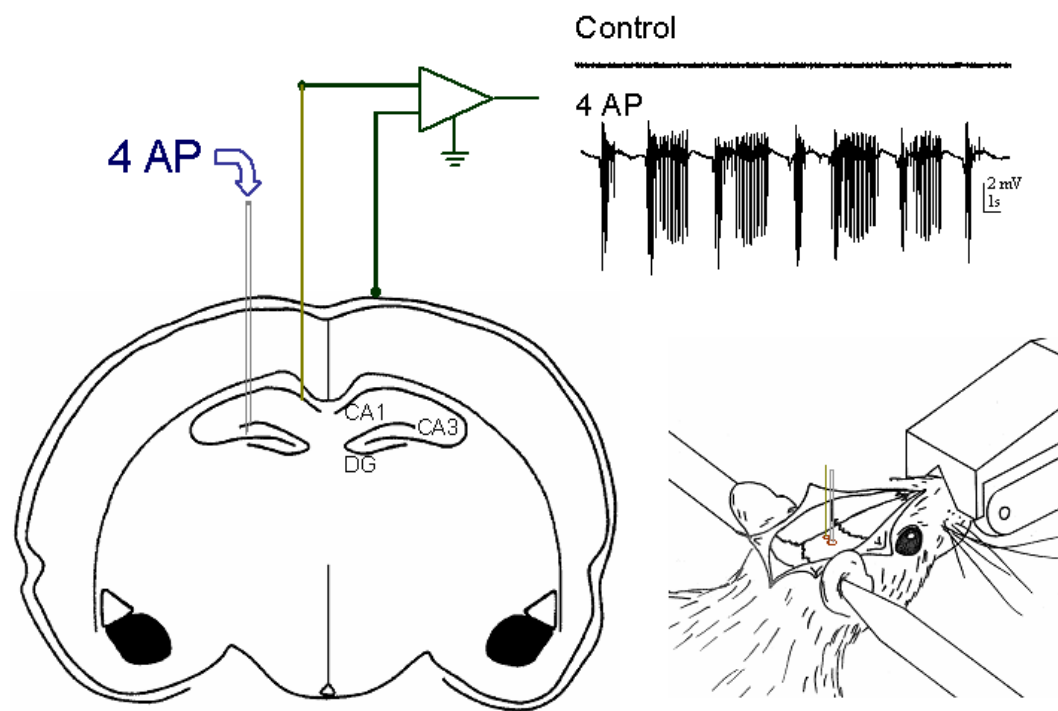
**Pre-clinical
studies in
animal models**

microPET

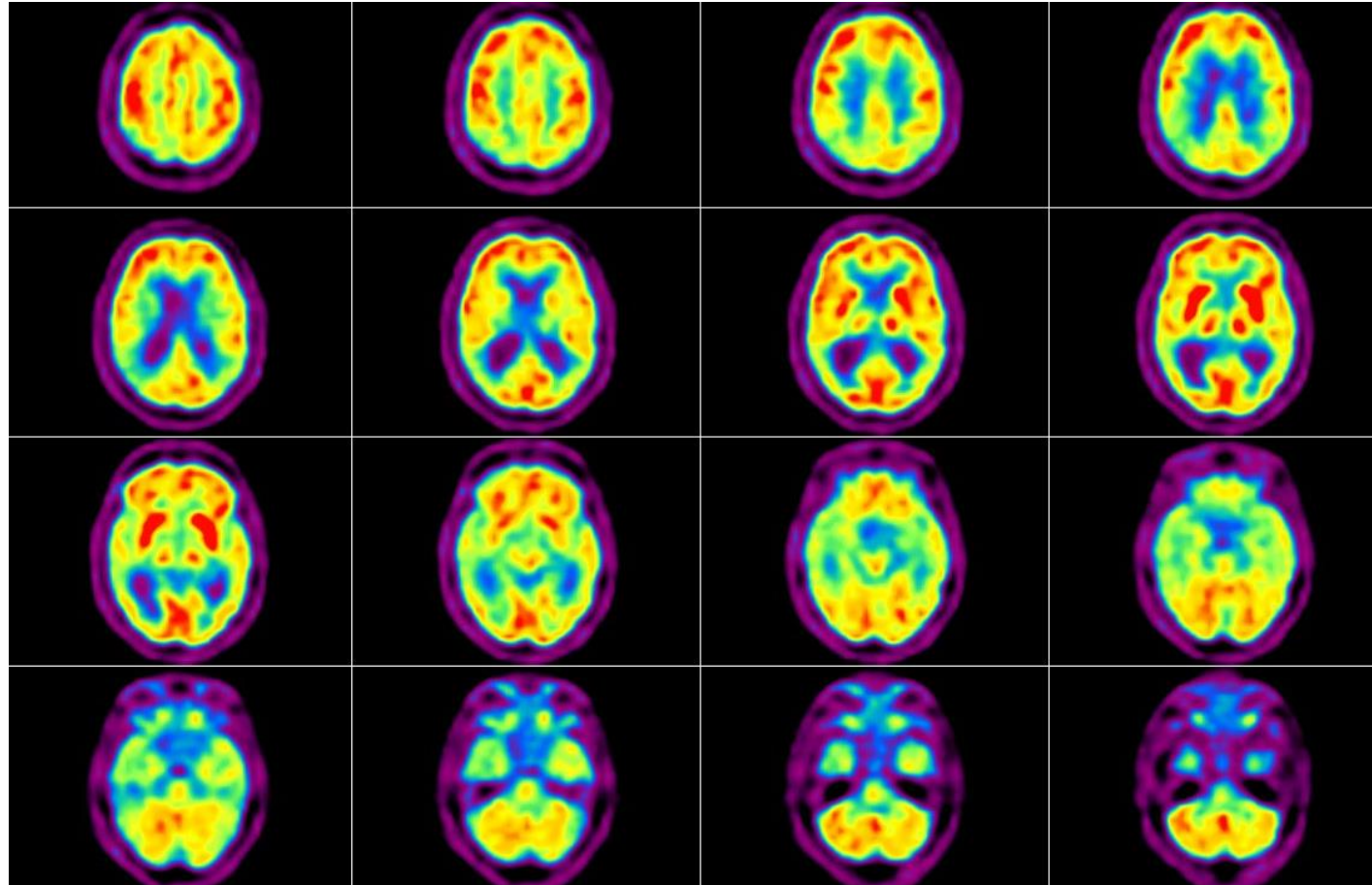
**Clinical
trials**



Modelo agudo de 4-AP



^{18}F -FDG biomarcador metabólico
Enfermedades neurodegenerativas e hipometabolismo
cerebral



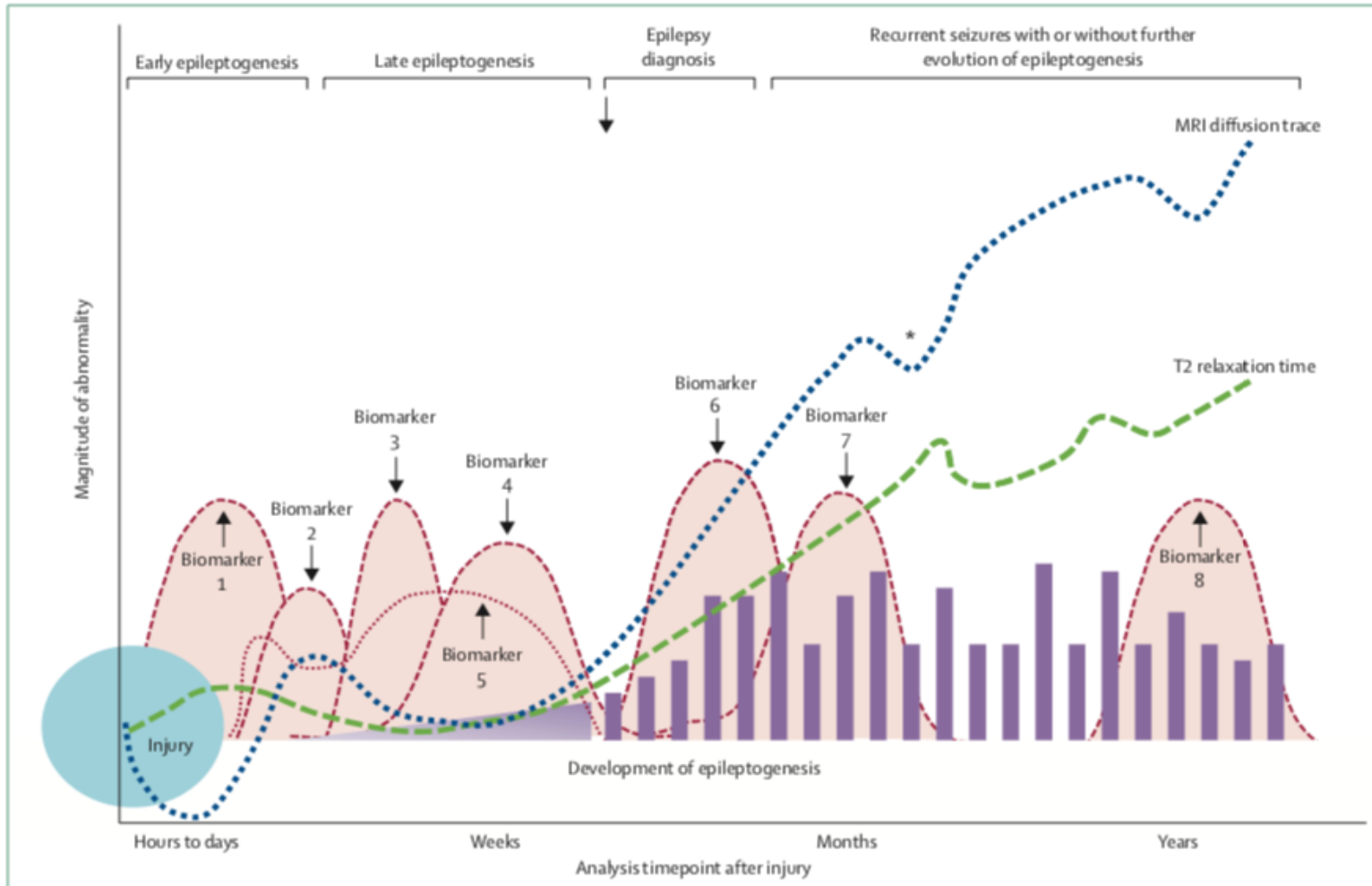


Figure 4: Time dependence of epileptogenesis related to a set of biomarkers

Depending on the analysis timepoint after injury (x axis), the list of candidate biomarkers varies. Also, the magnitude of abnormality (y axis) can differ between people who will eventually develop epilepsy and those who will not. For example, at early timepoints, markers are probably released by damaged neurons, glial cells, or vasculature, whereas markers of cellular plasticity will probably become apparent later on. In MRI, the values of diffusion traces and T2 relaxation time also depend on the analysis timepoint (eg, early decrease in MRI diffusion trace followed by a long-lasting increase), and can be affected by recurrent seizures (asterisk). The purple triangle represents a gradual increase in seizure susceptibility before epilepsy diagnosis; purple bars show the fluctuation in number of seizures.

Biomarcadores clínicos de epileptogénesis

MOLECULARES

Proteínas séricas y plasmáticas

UCH-L1

NSE

GFAP

S100beta

MMP-9

HMGB1

miRNAs circulates

LCR

Citocinas IL-1beta

GENETICOS

SCN1A

KCNQ2

Polimorfismos

CONDUCTA

Test de aprendizaje y memoria



IMAGEN

MRI

T1, T2

T1-Gad y T2

SRM

mIns

PET

18F-FDG

18F-MPPF 5HT1

Translocador de proteína (TSPO)

68Ga-DTPA-PET

99mTc-DTPA-SPECT

EEG

Descargas ictales

Oscilaciones de alta frecuencia

Descargar intercriticas

Descargas de puntas, ondas agudas, complejos punta-onda y complejos de múltiples puntas seguidas de ondas lentas

Ritmo theta

Longitudinal Assessment of a Transgenic Animal Model of Tauopathy by FDG-PET Imaging

Javier de Cristóbal^{a,b,*}, Luis García-García^{a,c}, Mercedes Delgado^a, Mar Pérez^d, Miguel A. Pozo^{a,c} and Miguel Medina^{a,1}

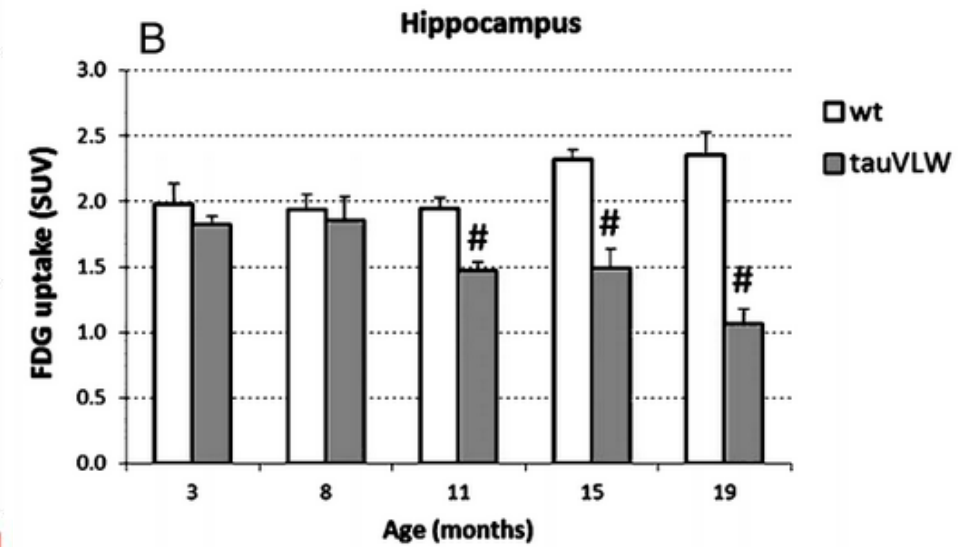
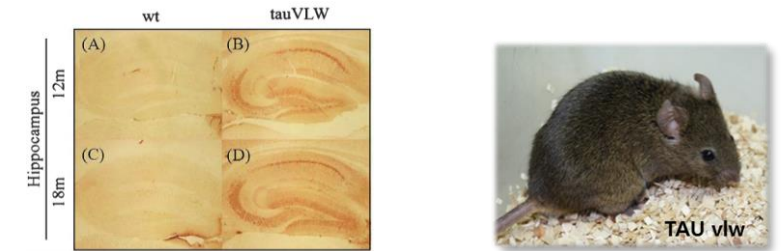
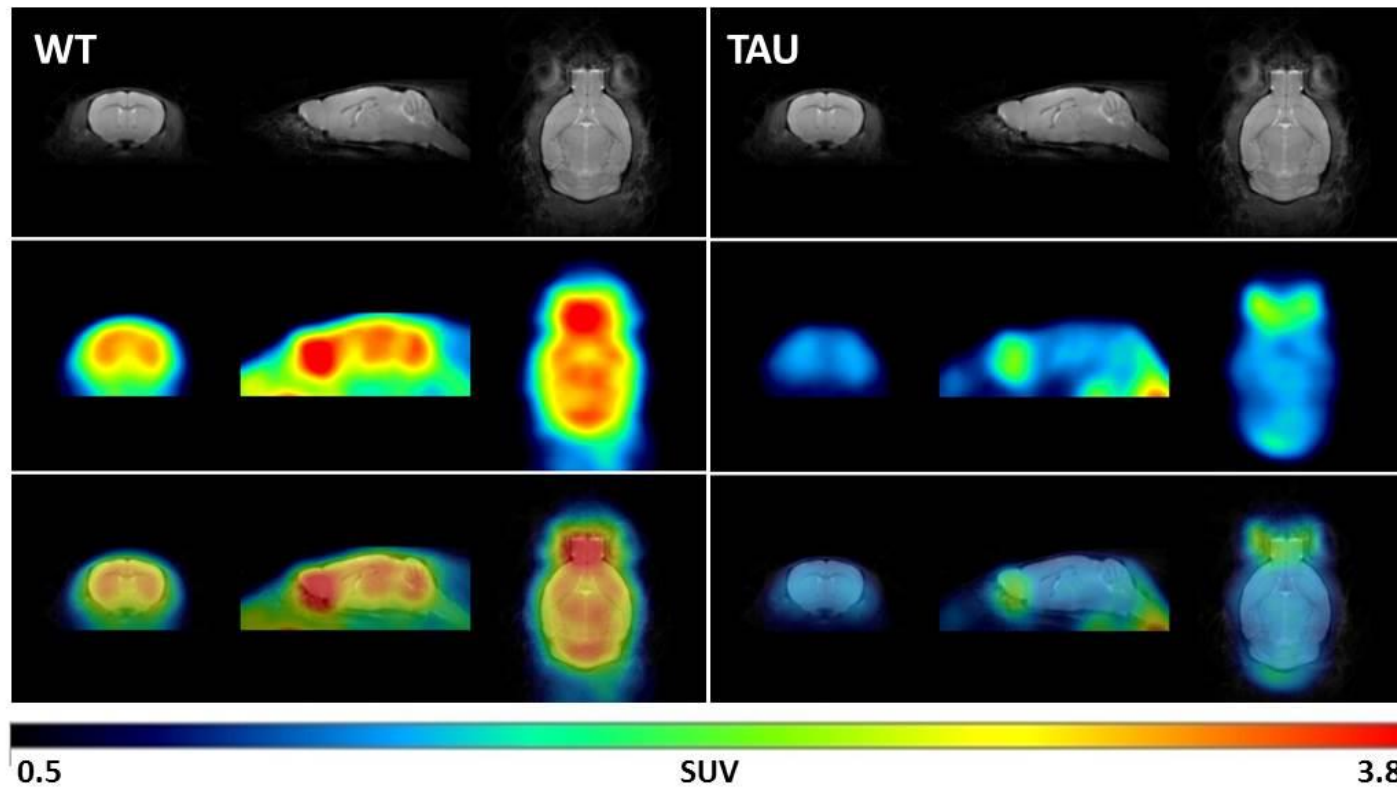
^aCAI de Cartografía Cerebral, Instituto Pluridisciplinar, Universidad Complutense de Madrid, Paseo Juan XXIII 1, Madrid, Spain

^bNoscira SA, Tres Cantos (Madrid), Spain

^cDepartamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Pza. Ramón y Cajal s/n, Madrid, Spain

^dDepartamento de Anatomía Histología y Neurociencia, Facultad de Medicina UAM, Madrid, Spain

^eInstituto Tecnológico PET, c/Manuel Bartolomé Cossío, Madrid, Spain



Modelo de Litio-pilocarpina

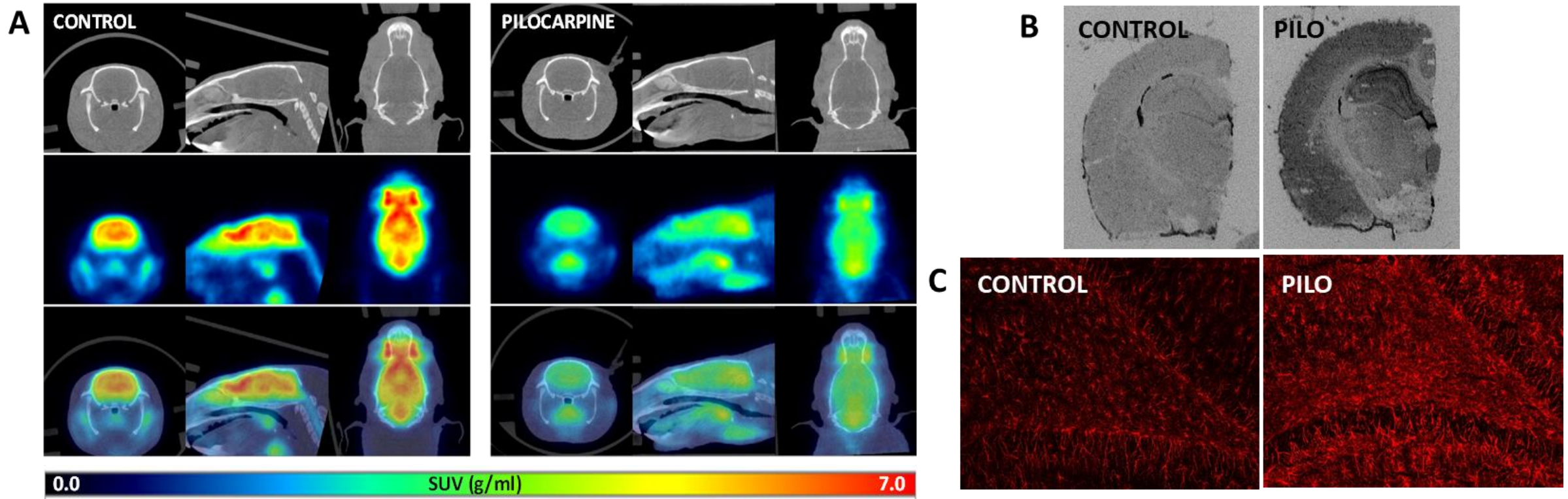
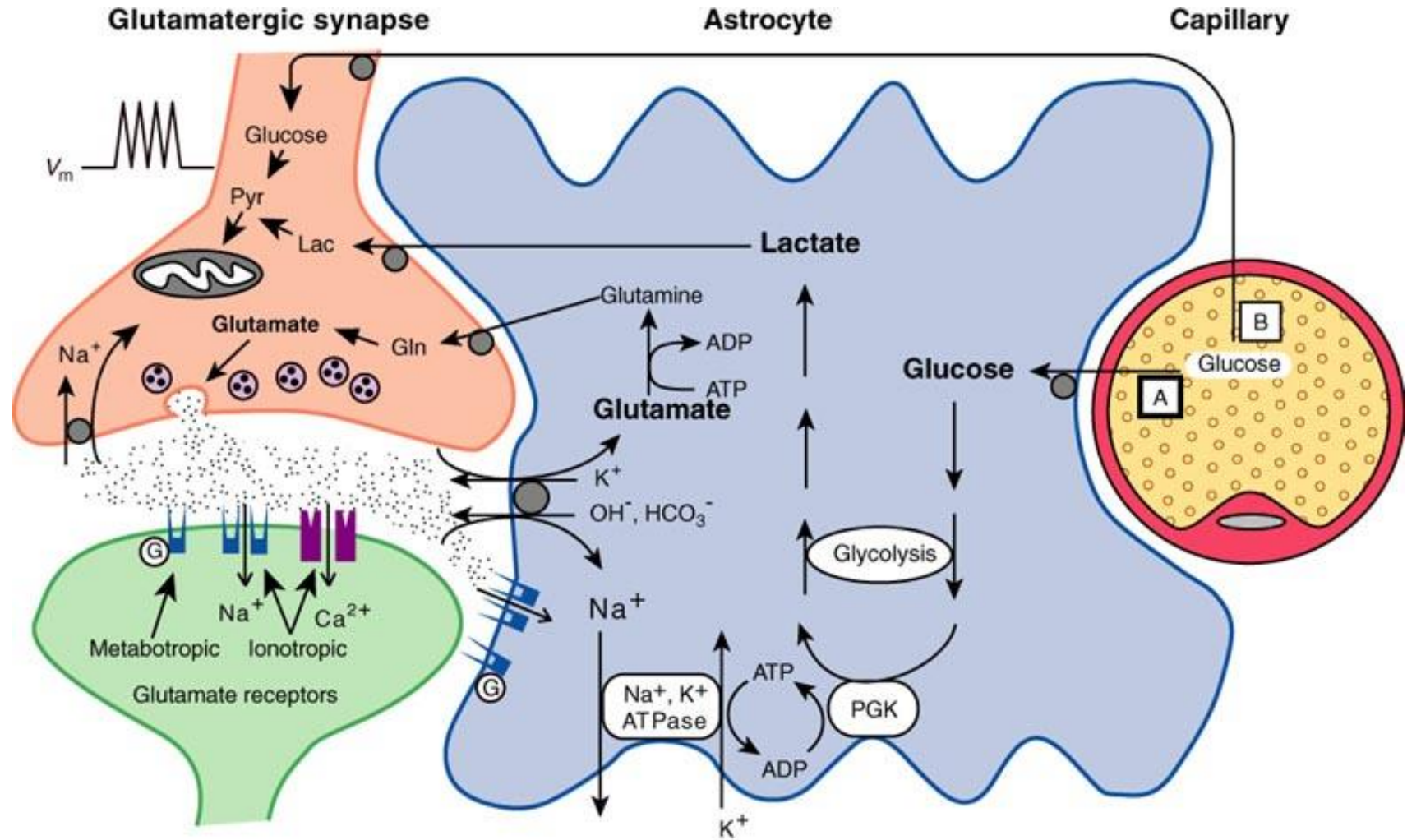
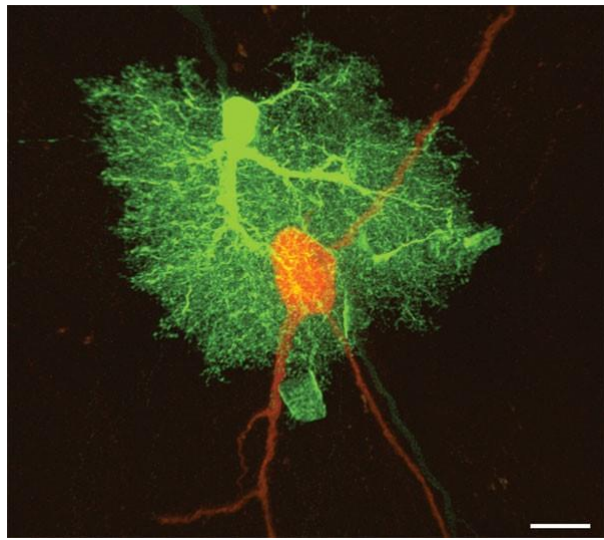
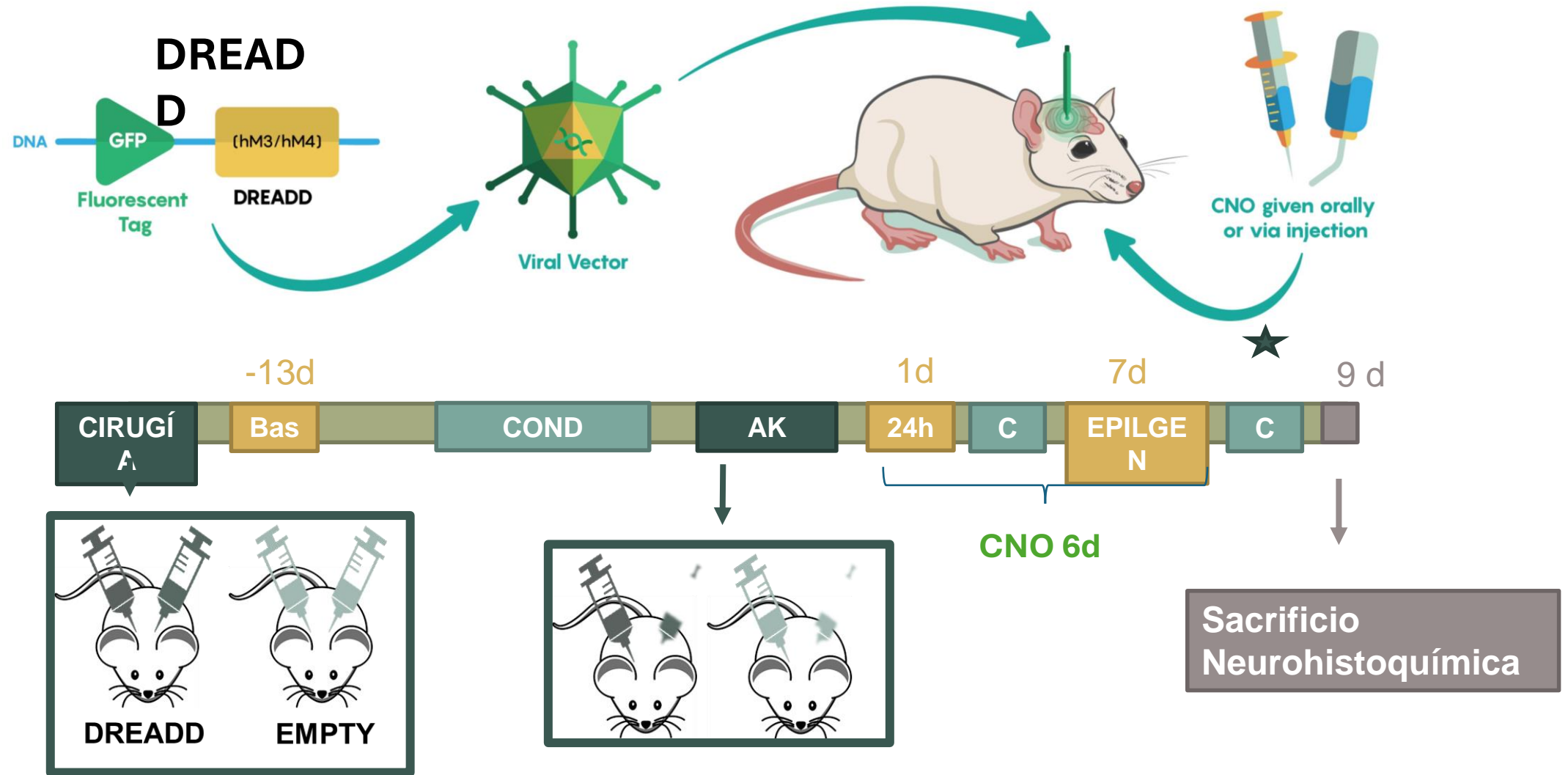
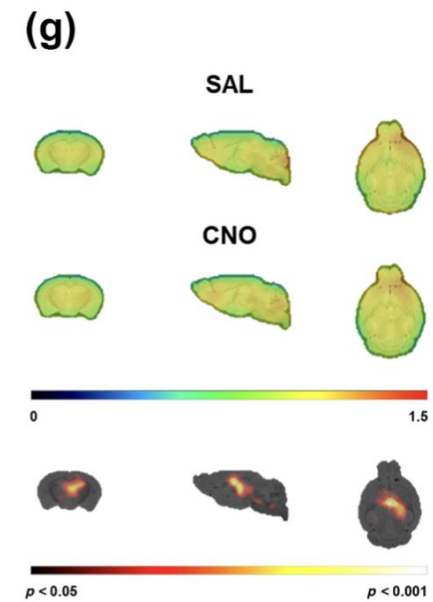
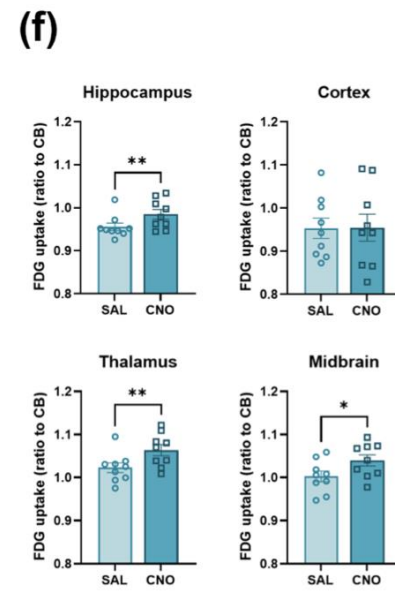
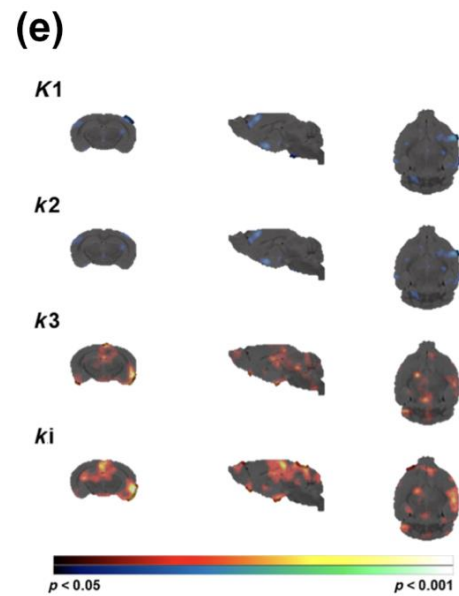
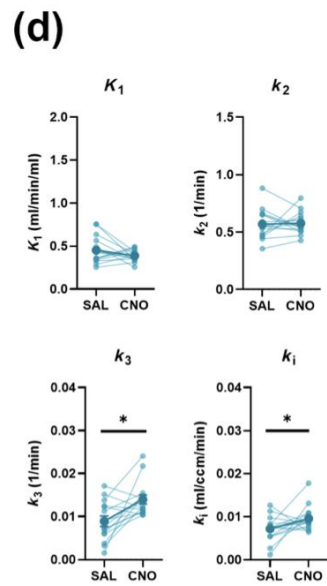
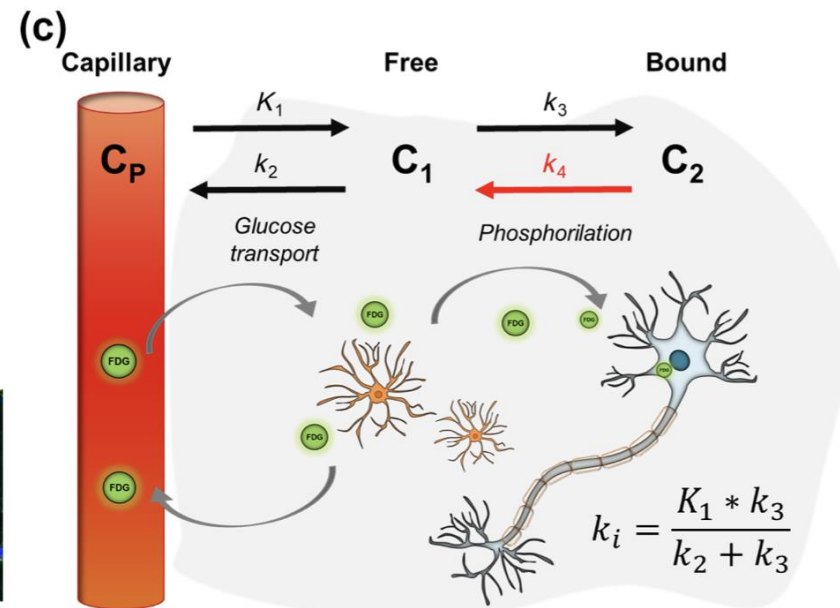
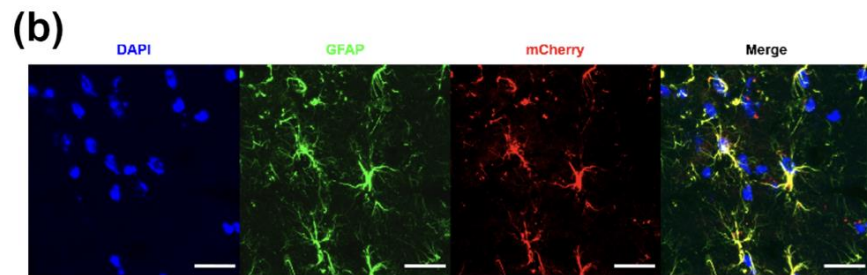
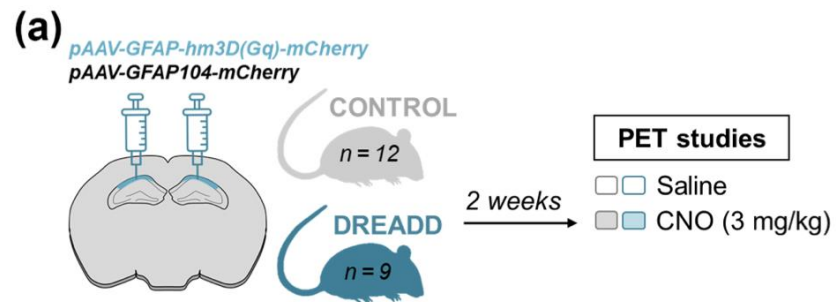


Figure 1. Biomarkers after a SE induced by pilocarpine. A. Images showing the short-term brain glucose hypometabolism assessed by FDG-PET and performed 3 days after a SE induced by lithium-pilocarpine in adult rat. (García-García et al., 2017). **B.** TSP0 autoradiographies for microglia after SE insult by pilocarpine in rat. **C.** GFAP immunohistochemistry for astrocytes marker showing astrogliosis in dentate gyrus hippocampal area.



Receptores diseñados para ser activados exclusivamente por fármacos de diseño (DREADDs)





Laboratorio de imagen molecular

- Modelos animales de enfermedades nerviosas
- Técnicas de conducta
- Técnicas de inmunocitoqímica y fluorescencia
- Quimiogenética (DREDDDS)
- Técnicas de imagen molecular: biomarcadores de imagen
- PET/MRI

Propuesta proyecto integración IP (1ª parte)
MA Pozo 11(07/2024)

Antecedentes: Evaluación Memoria IP
2023

Debilidad: Falta integridad/sinergias entre
grupos investigación

Objetivo: problema complejo
Biófísica/Biomedicina

Diferentes aproximaciones teóricas y metodológicas

Colaborativo, integración resultados

Interdisciplinar

Viable

**Propuesta Blood-Brain Barrier
(BBB)**

Sistema dinámico/permeabilidad

Transporte e intercambio

Unidad neurovascular

Endotelio

Pericitos

Astrocitos

Neuronas

Microglia

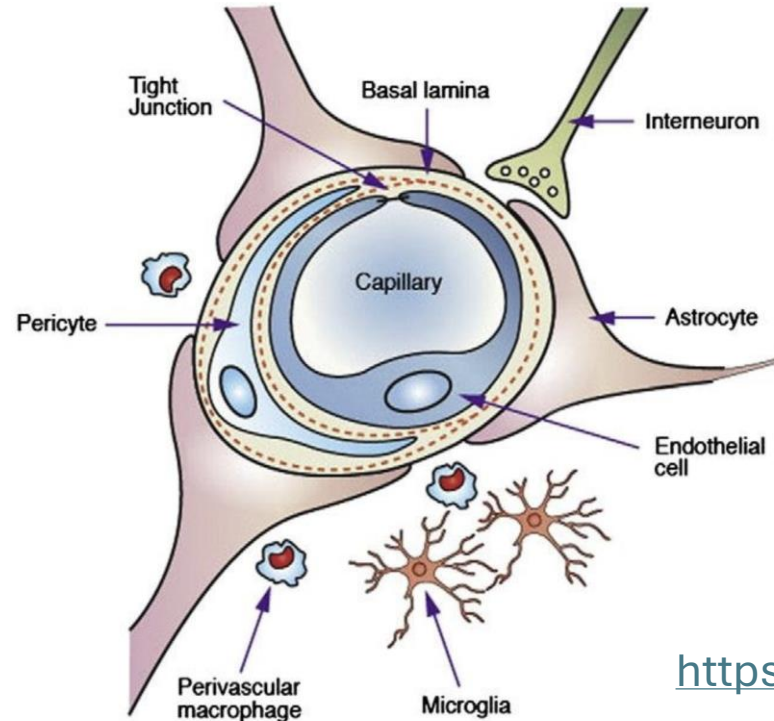


Diagram of blood-brain barrier (BBB) and other components of a brain.

Aproximaciones

Sistema dinámico/biofísica membrana

Modelos

Implicaciones biomédicas

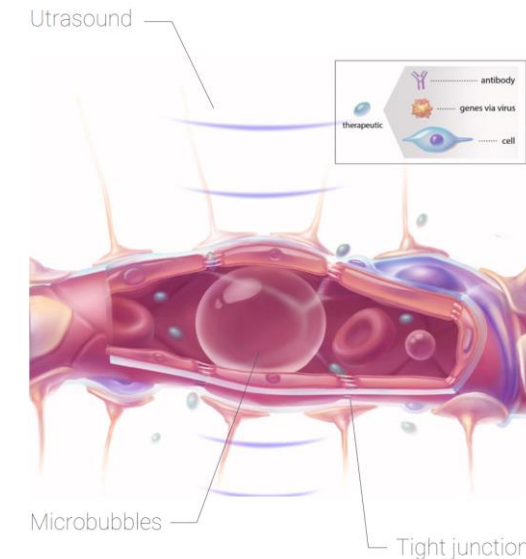
Respuesta inflamatoria

Modificación permeabilidad

Administración fármacos

Vectores/Nanoparticulas

FUS



<https://www.youtube.com/watch?v=pjokJqzjx8>

<https://doi.org/10.1038%2Fs41392-023-01481-w>

W