

Del diagnóstico microscópico a la patología
digital, molecular y algorítmica

// **Santiago Ramón y Cajal Agüeras**



LECCIONESCAJAL

LECCIONESCAJAL // 5

**Del diagnóstico microscópico a la patología
digital, molecular y algorítmica
// Santiago Ramón y Cajal Agüeras**



**Vicerrectorado de Cultura y Proyección Social
Universidad de Zaragoza**

LECCIONESCAJAL // 5

21 de marzo de 2024

La **Lección Cajal** es una conferencia anual dictada desde 2019 en la Universidad de Zaragoza por una figura académica relevante en su campo del saber, impulsada por el Vicerrectorado de Cultura y Proyección Social para conmemorar el 150 aniversario de la entrada de Santiago Ramón y Cajal en esta universidad, su «*venerada alma mater*».

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Rector Magnífico

José Antonio Mayoral Murillo

Vicerrectora de Cultura y Proyección Social

Yolanda Polo Redondo

© Santiago Ramón y Cajal Agüeras

Edita: Vicerrectorado de Cultura y Proyección Social

Prensas de la Universidad de Zaragoza

Diseño: Fernando Lasheras / M.Á. Pérez Arteaga

Compuesto con la tipografía «Carmen» de Andreu Balius

Imprime: Gistel Industrias Gráficas

Depósito legal: Z 562-2024

ISBN 978-84-1340-810-1



SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL AGÜERAS es un destacado científico e investigador en el campo de la medicina. Nacido el 1 de mayo de 1959, comenzó su trayectoria académica en la Facultad de Medicina de Zaragoza, donde obtuvo su Licenciatura en Medicina, con Premio Extraordinario, en 1982. Su dedicación y excelencia académica lo llevaron a alcanzar el primer puesto en el Examen Nacional de Médicos Internos Residentes (MIR) en el año 1982. Posteriormente, Ramón y Cajal obtiene su Doctorado en Medicina con sobresaliente *cum laude*, en 1985. Durante este tiempo, fue becario del Plan Nacional de Formación de Personal Investigador y en años subsiguientes, del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social.

La carrera profesional de Ramón y Cajal se ha destacado por su dedicación a la asistencia y a la investigación en el campo de la anatomía patológica y la oncología. Fue *Fellow* en la Universidad de Yale en los años 1989 y 1990 y profesor visitante en la McGill University. Como jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de la Vall d'Hebron en Barcelona y como catedrático de Anatomía Patológica en la Universidad Autónoma de Barcelona, ha liderado numerosos proyectos de investigación centrados en el estudio del cáncer y la terapia génica.

Ramón y Cajal ha recibido múltiples reconocimientos, incluyendo el Premio Nacional de Investigación sobre el Cáncer de la Fundación Caja Rural de Soria y el Premio Ernesto Seco de la Academia Nacional de Medicina. Asimismo, es miembro de honor del Colegio de Médicos de Zaragoza, académico correspondiente (2001) y numerario (2014) de la Real Academia de Medicina de España, académico correspondiente de la Real Academia de Medicina de Granada y académico correspondiente de la Real Academia de Medicina de Cataluña.

El microscopio: un viaje a lo largo de los siglos

La historia del estudio microscópico empieza con los años finales del siglo XVI y comienzos del XVII, cuando un joven holandés de 10 años, Zacharias Janssen, visiona estructuras casi microscópicas intercalando varias lentes en un tubo. Posteriormente, autores como Galileo Galilei, desarrollan microscopios con lentes convexas y cóncavas. Pero no es hasta 1674 cuando Anton Van Leeuwenhoek inventa lo que se considera el microscopio simple. Habría que esperar al siglo XIX para dar con el gigante de Virchow y su *Tratado de la Patología Celular*, publicado en 1858. En dicho tratado se describen gran parte de los conceptos básicos de la enfermedad, así como términos histopatológicos y anatomopatológicos que han estado vigentes, en su mayor parte, hasta la actualidad. Fue el primero en establecer la célula como una unidad básica del organismo y de todos los seres vivos, en proponer que los tejidos y órganos están constituidos por células, y que todo proceso se halla anatomopatológicamente localizado. Incluso, Virchow formuló que la célula es la base de la enfermedad y que tiene las propiedades de responder a los estímulos, es decir, a los distintos tipos de lesiones. Propuso términos como la *hipertrofia*, la *hiperplasia*, la *neoplasia*, la *inflamación*... que usamos todavía hoy.



Figura 1. Microscopio electrónico de transmisión JEOL 1010. Servicio de Microscopía Electrónica de Sistemas Biológicos (SAI). Universidad de Zaragoza.

El segundo gran gigante del microscopio fue Santiago Ramón y Cajal, que trabajó en las últimas décadas del siglo XIX y las tempranas del XX. Con un microscopio simple fue capaz de describir toda la estructura del sistema nervioso y sus conexiones con un grado de detalle que no ha sido superado todavía. Asimismo, contribuyó a la teoría celular demostrando que las neuronas son células únicas y que no forman parte de una red interconectada a modo de telaraña, como hasta ese momento defendía la teoría reticular. Y ya damos un salto hasta el año 1932, en que los hermanos Ruska desarrollan el microscopio electrónico, que es capaz de visualizar estructuras submicroscópicas, caso de los lisosomas y los ribosomas.

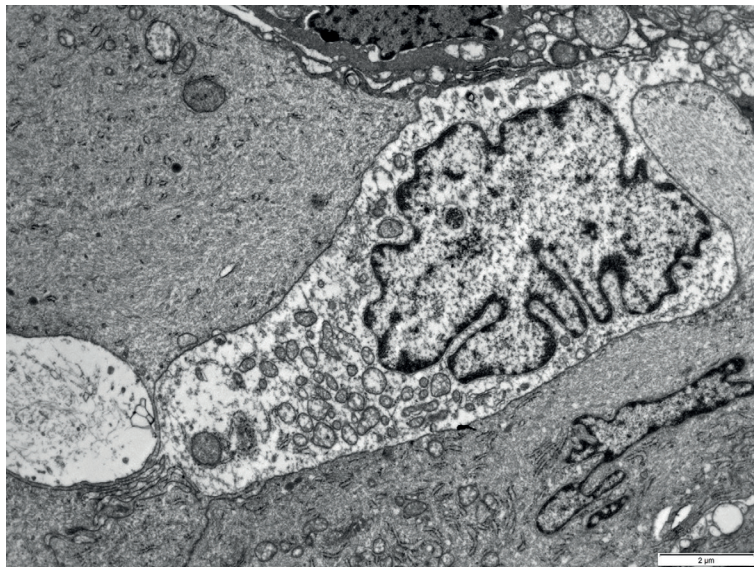


Figura 2. Micrografía electrónica de una célula necrótica entre dos astrocitos tumorales de un glioblastoma humano. Foto: M. Baselga.

A partir de ese descubrimiento, tienen que pasar dos décadas para que Duve descubra las enfermedades de depósitos, como las lisosomales o las mitocondriales. Por si fuera poco, con el uso del microscopio electrónico ya se pudo comprobar de una forma fehaciente y taxativa la teoría neuronal de Cajal, que tuvo que defender hasta su último año de vida en su monografía *¿Neuronismo o reticularismo?*, publicada en 1933.

También inventado en el siglo xx, concretamente en 1965, el microscopio electrónico de barrido fue una nueva mejora instrumental que nos permite ver las estructuras a nivel submicroscópico y tridimensional. No destaca por su uso en la rutina clínica, sino en las labores propias de la investigación.

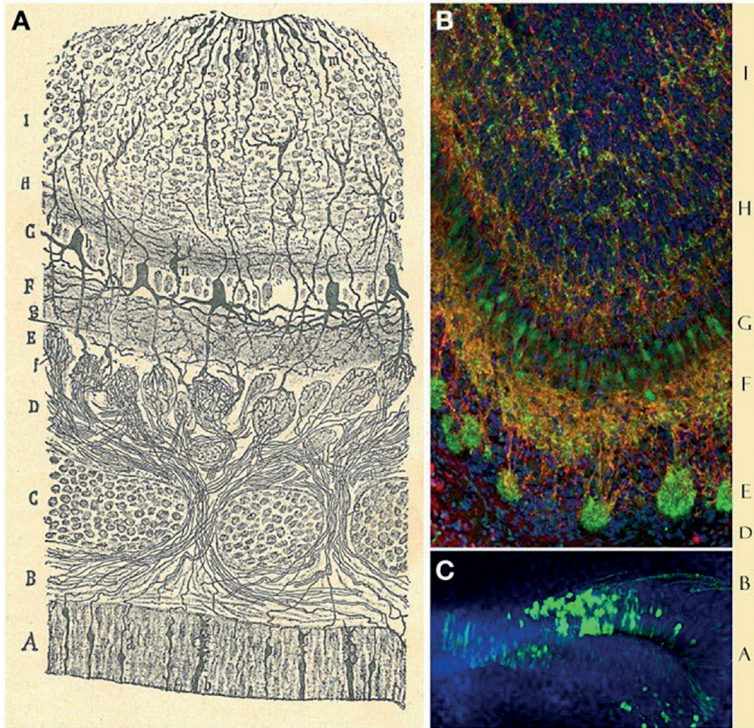


Figura 3. Dibujo de Cajal de una estructura cerebral. A la derecha, imagen de la misma área cerebral con técnicas de inmunofluorescencia, con anticuerpos contra diversos tipos de neuronas y la glía.

Entre los microscopios de la segunda mitad del siglo xx, hemos de destacar los de inmunofluorescencia, que nos permiten visualizar estructuras tisulares con diferentes anticuerpos o sondas de hibridación de ácidos nucleicos, marcados con diferentes colores. Gracias a este microscopio se han podido comprobar las conexiones propuestas por Cajal a nivel del sistema nervioso. Hoy en día se utiliza especialmente en los servicios de anatomía patológica para el diagnóstico de diferentes tipos tumorales y alteraciones genéticas u oncogénicas, ya sea mediante anticuerpos específicos o sondas de hibridación *in situ*.

La patología digital

La patología digital es la nueva versión de la patología cuyo método de trabajo se basa en la digitalización de las preparaciones histológicas a través de un escáner y su visualización en soportes digitales, en vez de en el microscopio. Este escáner integra las imágenes en un *software* y mediante un visor se proyectan en las pantallas del ordenador. La patología digital, que está empezando a implementarse en los servicios de patología, va a permitir optimizar y objetivar el diagnóstico anatomopatológico, por varias razones.

En primer lugar, las imágenes digitalizadas son observables desde cualquier equipo informático sin importar dónde se encuentre, con lo cual se abre la puerta a consultar con patólogos especializados acerca de las mismas, en lo que se denomina la *telepatología*.

En segundo lugar, la digitalización permite la cuantificación más objetiva de diferentes parámetros de las lesiones tumorales o celulares. Algunos ejemplos serían la cuantificación del

número de células positivas a determinada hormona o el porcentaje de células que están proliferando en mitosis.

Estas cuantificaciones, que hoy por hoy se hacen de forma subjetiva por el patólogo, son poco reproducibles. Mediante los algoritmos que se están desarrollando, basados en la patología digital, los resultados son mucho más reproducibles.

La anatomía patológica de precisión: problemas y soluciones

La medicina de precisión es uno de los mayores cambios en biomedicina desde hace décadas, teniendo como aspectos centrales el diagnóstico preciso de cada paciente y la identificación de biomarcadores que puedan posibilitar un tratamiento personalizado e individualizado.

La medicina de precisión, como proceso de innovación continuo, requiere que la información, los datos y el conocimiento adquirido durante años no se disperse y pueda ser actualizado de manera rápida y efectiva, teniendo hoy en día los servicios de Anatomía Patológica (APAT) una posición clave en dicho proceso.

Por tanto, la medicina de precisión se basa en tres pilares fundamentales:

- 1) Un correcto diagnóstico anatomopatológico.
- 2) Un estudio clínico y patológico de extensión de la enfermedad.
- 3) La determinación y evaluación de biomarcadores y dianas terapéuticas específicas de cada tumor y de cada paciente para su aplicación clínica terapéutica.

Es evidente que para un correcto tratamiento se requiere tener un correcto diagnóstico anatomopatológico, que tipifique el tipo tumoral y todas las alteraciones genéticas, dianas terapéuticas, así como los biomarcadores aplicables en función del tipo de muestra.

Situación actual en España

El diagnóstico anatomopatológico se realiza por los patólogos basándose en su experiencia y formación. No hay criterios de calidad establecidos y los programas de formación continuada son escasos, todo ello en una especialidad donde los avances se suceden con cada vez mayor velocidad. A modo de ejemplo, la patología digital está implementada solo en algunas comunidades autónomas, y en la mayoría, de forma aislada y parcial en determinados servicios de Anatomía Patológica (APAT).

El estudio de los biomarcadores y dianas terapéuticas puede realizarse tanto en tejido como en fluidos (biopsia líquida). En el caso de muestras tisulares sólidas, estos estudios son realizados por equipos de biólogos y patólogos, tanto en secciones como tras el aislamiento de ácidos nucleicos u otras moléculas.

En el caso de la utilización de biopsia líquida para el estudio de biomarcadores y dianas terapéuticas, por ejemplo, en plasma, no existe ningún criterio establecido y cada hospital o servicio la realizan según su libre interpretación y los medios de los que pueda disponer.

Por tanto, y una vez más, la implementación de los principios básicos de la medicina de precisión se está realizando de una

forma irregular en toda España y con una clara ausencia de equidad (según donde viva el paciente, podrá o no beneficiarse de ciertos estudios y, si lo hace, con tiempos de demora muy diferentes).

Problemas del diagnóstico patológico

Como veíamos anteriormente, los avances tecnológicos se están produciendo a una gran velocidad. Pero para implementarlos de manera adecuada hay que saber de dónde partimos y los problemas que tenemos en la actualidad. A nivel de patología oncológica, podemos decir que hay cuatro grandes cuestiones por solucionar.

Primero, debemos mejorar nuestro conocimiento de la gran heterogeneidad intratumoral. Existe un enorme número de tipos tumorales diferentes, superior a los 300, todos ellos con decenas de subtipos histopatológicos y con características clónicas peculiares. A todo ello hay que sumar la gran heterogeneidad molecular, con cientos o miles de alteraciones genéticas moleculares descritas.

En segundo lugar, y estrechamente relacionada con la anterior, la propia heterogeneidad intratumoral es una cuestión digna de atención. No todas las áreas de los tumores son iguales, sino que puede haber alteraciones genéticas diferentes según la progresión del tumor. Por tanto, el diagnóstico patológico, si se basa en biopsias pequeñas de una zona concreta del tumor, se circunscribirá a describir lo que hay en dicha parte del tumor y, por tanto, obviará el resto de alteraciones moleculares de regiones distintas. Por eso el tratamiento puede ser inadecuado o incompleto si no se toman muestras o biopsias representativas de las diversas áreas intratumorales.

Dicha heterogeneidad se basa en que los tumores se originan a partir de clones celulares que van adquiriendo alteraciones moleculares diferentes de forma progresiva, y que, cuando infiltran e invaden, dando lugar a metástasis, están constituidos por clones heterogéneos. La heterogeneidad clonal conlleva que haya áreas con diferentes alteraciones moleculares, y, por tanto, el diagnóstico que se haga estará en función del área de biopsia. Asimismo, es muy importante la cooperación de los clones tumorales con células de microambiente para el desarrollo de las metástasis. En este sentido, se abre una nueva vía de investigación, que consiste en evitar esa comunicación entre los clones tumorales y las células de microambiente. Comunicación que se puede hacer a partir de citoquinas, péptidos... y de exosomas. En nuestro laboratorio hemos identificado una proteína, la integrina Beta3, así como miembros de la familia de los *heparan sulfates*, que son claves para la captación de exosomas y cuya inhibición por anticuerpos o péptidos conlleva una disminución muy significativa de las metástasis.

A continuación, tenemos el problema en la interpretación de los tipos tumorales y alteraciones moleculares. Ese proceso, que se basa en la experiencia de los patólogos en su grado de formación, así como en su esfuerzo de actualización continua, conlleva sesgos de interpretación y subjetivismo importante. A dicha interpretación subjetiva hay que añadir los problemas analíticos a la hora de realizar los estudios de biomarcadores. Por ejemplo, las alteraciones preanalíticas, es decir, los tiempos de isquemia, prefijación, el número de horas o días que esté en formol, etc., todo esto puede conllevar luego artefactos o sesgos en la realización e interpretación de las técnicas moleculares e inmunohistoquímicas tisulares. Por ello, puede

haber discordancias diagnósticas de más de un 20 % en función del tipo tumoral. El mismo problema, derivado de esta valoración subjetiva, existe con el estudio de biomarcadores en tejido (ej., HER2 en cáncer de mama), donde la interpretación y cuantificación depende fundamentalmente de la formación y experiencia del patólogo.

El cuarto y último punto, que es un problema de tipo económico y social, es la poca aplicación de la medicina de precisión no personalizada en gran parte todavía del territorio nacional.

Problemas y limitaciones actuales del diagnóstico de biomarcadores en tejido y biopsia líquida

En la actualidad, los mayores problemas en la realización de biomarcadores tisulares, tanto de técnicas inmunohistoquímicas como de hibridación *in situ* y moleculares, se deben a la ausencia o escasez de:

1. Recursos tecnológicos y humanos especializados.
2. Organización en red molecular, donde determinados hospitales y servicios de Anatomía Patológica actúen como referencia de otros más pequeños, de una forma establecida y regulada, y optimizando recursos.
3. Controles de calidad y de una correcta acreditación de la mayoría de los laboratorios que realizan dichas técnicas.

Dada la creciente complejidad y número de alteraciones moleculares descritas, es inviable que hospitales no terciarios dispongan de los medios necesarios, infraestructura técnica y personal con experiencia adecuada.

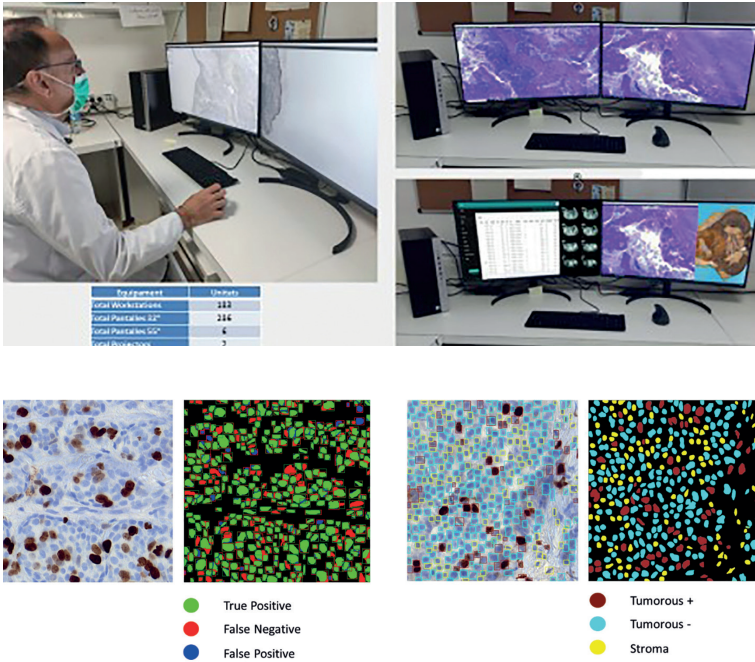
El estudio de alteraciones moleculares en biopsia líquida, o su uso para la determinación de enfermedad mínima residual (MRD), no está contemplado en la cartera de servicios. En aquellos hospitales donde se realiza depende del criterio del jefe de servicio o responsables de laboratorio, con financiación propia, sin controles de calidad establecidos y sin criterios clínicos definidos. En determinados hospitales, dicha determinación se realiza en servicios de oncología, de bioquímica, análisis clínicos o de genética, siendo un problema la interpretación e integración de dichos datos en el contexto de las características del tumor del paciente.

¿Qué soluciones planteamos para optimizar el diagnóstico patológico?

Lo primordial, y pilar de la medicina de precisión, es hacer un diagnóstico correcto. Para ello, el patólogo ha de tener experiencia, o bien consultar a diferentes especialistas o centros de referencia. La patología digital es clave en este sentido, porque tiene la capacidad de facilitar muchísimo dicha colaboración clínica.

La patología digital permite una cuantificación objetiva de los biomarcadores utilizando algoritmos de patología computacional, y el estudio simultáneo de múltiples alteraciones moleculares mediante sondas de diferentes colores, entre otros.

En cuanto a los estudios moleculares de esos cientos de alteraciones que sabemos existen en los tumores, y que hay que individualizar en cada tumor y en cada paciente, está claro que deben realizarse ya con plataformas de secuenciación masiva de nueva generación, las llamadas NGS. En dichas plataformas se prevé estudiar decenas de genes de manera simultánea, tanto



Figuras 4 y 5. Patología digital.

a nivel de ADN (mutaciones, amplificaciones, deleciones, etc.) como a nivel de ARN, fundamentalmente las translocaciones o fusiones. Dichas plataformas están optimizadas hasta el punto de que en menos de 24 horas se pueden tener resultados en las alteraciones genéticas de mayor relevancia en cada tumor.

En ambas aproximaciones, tanto en la telepatología con patólogos especialistas como en la realización de estudios moleculares en centros especializados, es importante que el trabajo se desarrolle en red y con una mayor interrelación entre los diferentes especialistas, como son biólogos, bioinformáticos, etc.

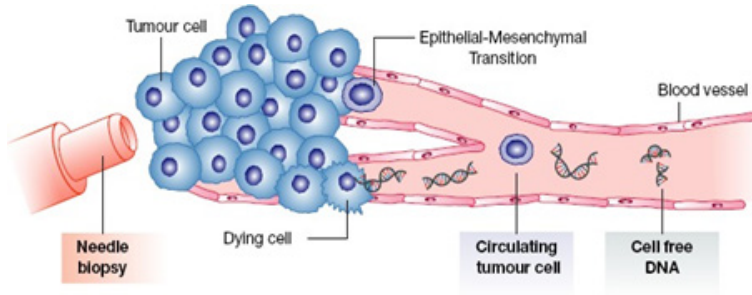


Figura 6. Biopsia líquida.

La biopsia líquida

La biopsia líquida consiste en el estudio en sangre periférica o en cualquier líquido del organismo (líquido céfalo-raquídeo, orina, líquido peritoneal y, recientemente, hasta en leche materna) de alteraciones moleculares que pueden venir derivadas de los tumores de los pacientes. Inicialmente, la biopsia líquida se interpretó como el estudio de las células malignas circulantes, que se supone van a ser las que darán origen a las metástasis a distancia. Hoy en día se siguen estudiando puntualmente dichas células, por lo general con poco rendimiento, y la biopsia líquida se basa fundamentalmente en el estudio de ácidos nucleicos circulantes derivados de las células tumorales. Esta aproximación, que tiene excelentes perspectivas clínicas, requiere de una tecnología de alta precisión que pueda identificar ácidos nucleicos tumorales que están en una proporción mínima en la sangre. De hecho, lo idóneo es usar técnicas que permitan detectar un ácido nucleico mutado tumoral entre más de mil moléculas de ADN normal circulante. Todo ello se está

optimizando, y tener acceso a dichas plataformas con extrema sensibilidad diagnóstica podría ser una realidad dentro de poco.

En la biopsia líquida hay puestas muchas expectativas. En primer lugar, cuando se utiliza para monitorizar la respuesta a un tratamiento y valorar si alteraciones moleculares que se habían detectado (como mutaciones del EGFR en cáncer de pulmón en sangre) desaparecen después del tratamiento, o si han reaparecido, lo que indica que va a haber una recidiva del tumor a distancia. También nos sirve, cada vez en mayor medida, para estudiar o detectar tanto nuevas mutaciones de resistencia a los tratamientos como nuevas alteraciones oncogénicas que se desarrollan durante la progresión de la enfermedad. En los casos de cánceres de mama endocrino dependientes, se producen mutaciones de resistencia a terapia antiestrógenos en una tasa superior al 15 % de las pacientes. Estas mutaciones solo son detectables en sangre, dado que en la mayor parte de los casos se ha extirpado ya el tumor primario, o en las metástasis.

Y, por supuesto, está la posibilidad de detección precoz de los tumores en biopsia líquida. Esta área está menos desarrollada, pues los tumores pequeños incipientes liberan muy pocos ácidos nucleicos a sangre y es muy difícil detectarlos, pero se están ya estudiando nuevas aproximaciones basadas en las alteraciones moleculares de las células linfoides y la respuesta inmunitaria antitumoral, en lesiones incipientes con resultados esperanzadores. Es probable que en no muchos años sea posible realizar estudios en sangre que predigan con muy alta probabilidad si el paciente tiene o no una neoplasia maligna en alguna parte del cuerpo.

Soluciones para tener un diagnóstico más correcto

La solución para obtener mejores diagnósticos y optimizar la concordancia es la implementación de la patología digital en el trabajo por medio de redes integradas e interconectadas, con patólogos de referencia para las diferentes patologías. En determinados tipos de tumores, para su correcto diagnóstico, es indispensable la realización de estudios moleculares que incluyan técnicas de secuenciación masiva de nueva generación (NGS) que permiten la detección de múltiples alteraciones genéticas.

Los gestores, junto con los propios profesionales o sociedades científicas, han de diseñar y organizar estas redes y sus sedes de referencia dentro de las mismas, al igual que se realiza en otras actividades sanitarias (cirugía cardíaca, neurocirugía, cirugía plástica, etc.), en función de la población atendida y utilizando las tecnologías de trabajo compartido: Microsoft Teams, SharePoint, etc., para los documentos o reuniones de los comités moleculares, y para el correcto funcionamiento y comunicación en red.

Soluciones al diagnóstico de biomarcadores en tejido y biopsia líquida

Una solución para el estudio de biomarcadores tisulares en secciones histológicas es la utilización de algoritmos de patología computacional para una valoración objetiva. La mayoría de los biomarcadores actuales en tejido y biopsia líquida pueden realizarse mediante técnicas de NGS u otras técnicas moleculares de alta resolución.

No obstante, la tecnología y su proceso de aplicación son procesos indivisibles, de tal modo que la implementación de tecnologías de alta complejidad y coste debería realizarse en centros de referencia y en nodos de experiencia acreditada que cuenten en sus plantillas con biólogos y personal técnico especializado.

La concentración del diagnóstico en centros dentro de áreas territoriales de entre 1 y 2 millones de habitantes es suficiente para dar respuesta, en menos de 7 días, a la inmensa mayoría de los estudios moleculares que se requieren, optimizando el coste de las pruebas y asegurando una mayor calidad diagnóstica.

Solo en determinadas comunidades, como Cataluña, Cantabria y País Vasco, se ha centralizado el estudio mediante técnicas de NGS, permitiendo el acceso universal de todos los pacientes de forma reglamentada. Otras comunidades como Castilla y León, Galicia, Comunidad Valenciana, Madrid, Aragón y Andalucía se encuentran en fases preliminares de implementación.

Por tanto, los equipos de patólogos y biólogos, ya familiarizados con las alteraciones genéticas en tejido sólido, también deberían diagnosticar las alteraciones genéticas detectadas mediante biopsia líquida y/o participar de modo activo en el uso de estas tecnologías en la detección temprana, diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

El estudio en sangre u otros líquidos por especialistas sin experiencia en patología molecular tumoral conlleva una obvia limitación diagnóstica y potenciales errores de integración clínico-patológica.

La medicina de precisión requiere tecnología de alta resolución

1. Problemas y limitaciones de la tecnología de alta precisión

Una de las principales limitaciones de la patología de precisión es el alto coste de las plataformas de diagnóstico molecular, que requieren de una alta sensibilidad y especificidad. En segundo lugar, se requiere un personal técnico y facultativo entrenado y compuesto por patólogos y biólogos moleculares que formen parte de la plantilla de los servicios de APAT.

2. Soluciones para optimizar la implementación de la tecnología de alta precisión

La solución pasa por concentrar los estudios moleculares, tanto tisulares como de biopsia líquida, en centros de referencia o nodos asociados a un territorio poblacional amplio. Dicha concentración conlleva una optimización de los recursos técnicos y la disminución de los costes de pruebas.

Concentrar en los servicios de APAT los estudios de NGS y moleculares, tanto tisulares como de biopsia líquida, permite el aumento incremental de la experiencia de los equipos de biólogos y patólogos, así como una mejor integración de la información en el contexto clinicopatológico.

Se pueden plantear dos escenarios para optimizar los estudios de alto coste diagnóstico, asegurando que los laboratorios tengan un número significativo de muestras:

- A. Concentrar todos los estudios moleculares de cáncer de un territorio de, al menos, entre 600 000 y un millón y medio de personas.

- B. Concentrar en un CORE molecular del hospital todos los estudios moleculares de diferentes servicios como Anatomía Patológica, Genética, Hematología y Bioquímica. Este segundo escenario permitiría optimizar el uso de recursos tecnológicos compartidos entre los diferentes servicios.

En ambos casos, es básica la interpretación de las alteraciones moleculares en el contexto del tumor primario y características clínicas de los pacientes. Por ello, es imprescindible la formación y experiencia de los biólogos moleculares y personas responsables. El conocimiento de dichos estudios moleculares requiere una continua y rápida actualización de los avances clínicos en los respectivos tipos de tumores, de un modo cada vez más especializado.

Por tanto, en ambos escenarios, tanto en nodos centralizados interhospitalarios como en CORES moleculares intrahospitalarios, consideramos que la biopsia líquida tiene que realizarse e interpretarse por aquellos expertos de cada área clínica determinada, y que:

- Los estudios moleculares de alteraciones genéticas somáticas de tumores sólidos, tanto en muestras tisulares como de biopsia líquida, han de ser liderados por el equipo de patólogos y biólogos moleculares del área de APAT (Anatomía Patológica).
- Los estudios moleculares de alteraciones genéticas somáticas de tumores hematológicos han de ser liderados por equipos de biólogos moleculares y hematólogos.
- Los estudios moleculares de alteraciones genéticas germinales asociadas a patologías tumorales han de ser liderados por genetistas y biólogos moleculares.

- Los estudios moleculares de alteraciones que no sean de patología tumoral ni germinales deben ser liderados por otros especialistas de laboratorio como puedan ser análisis clínicos/bioquímica.

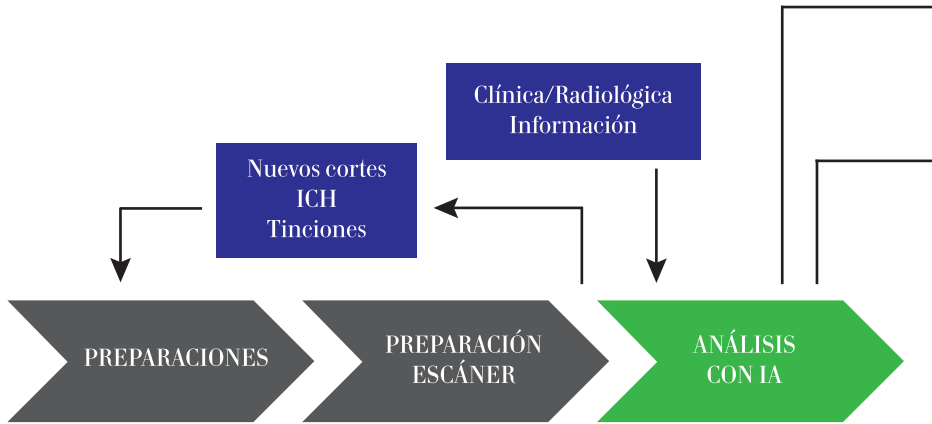
La inteligencia artificial y la patología

Sin entrar en muchos detalles técnicos, hay que hablar un poco sobre la aplicación de los algoritmos de inteligencia artificial a nivel de diagnóstico patológico.

Ha habido que esperar unos años a que dichos algoritmos sean capaces de distinguir las células tumorales de las no tumorales y, asimismo, distinguir las células inflamatorias, los fibroblastos, la necrosis y el resto de casuísticas. Con estos nuevos algoritmos podemos identificar el porcentaje de células tumorales en una biopsia, podemos también interpretar con mayor veracidad los porcentajes de células tumorales a biomarcadores y dianas terapéuticas, y podemos, por tanto, de una forma evidente, disminuir la subjetividad en la interpretación de todos estos biomarcadores.

También se están desarrollando múltiples algoritmos para el diagnóstico de metástasis ganglionares para la categorización de los pólipos intestinales benignos o malignos, o con mayor o menor atipia, por citar algunos ejemplos.

Se están proponiendo algoritmos, todavía en fase de investigación, que a partir de la hematoxilina eosina sean capaces de predecir alteraciones moleculares subyacentes o factores pronósticos de esas lesiones celulares que el ojo humano es incapaz de discernir.



Creemos que la inteligencia artificial ha venido para quedarse en todos los servicios clínicos para mejorar el flujo de trabajo. A nivel de los servicios de anatomía patológica, está claro que se le puede dar muchos usos en las dinámicas de trabajo, ya que con estos algoritmos es posible aumentar la calidad diagnóstica y, sobre todo, disminuir los tiempos de respuesta. Por ejemplo, algoritmos que, para las preparaciones, una vez digitalizadas, distinguen si los cristales están mal cortados, procesados, despegados o rotos, y que de forma automática soliciten un nuevo corte o sección al equipo técnico del laboratorio de anatomía patológica. Asimismo, algoritmos

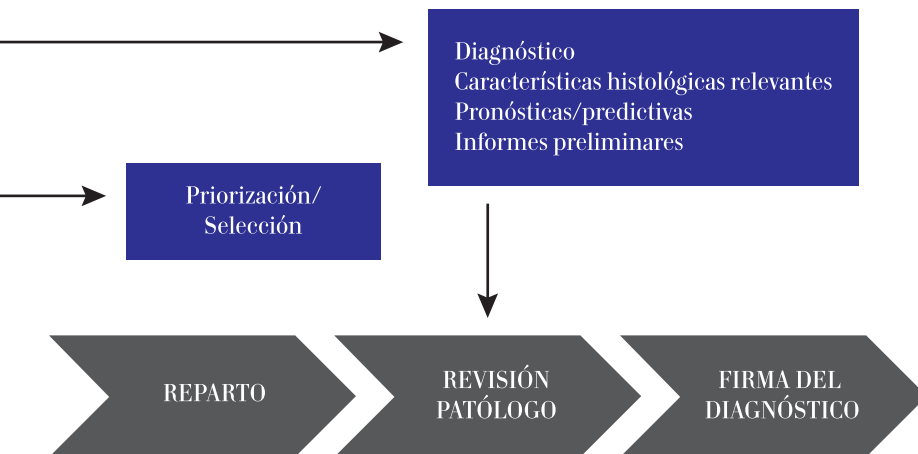


Figura 7. ¿Futuro flujo de trabajo?

que en esa imagen digitalizada detecten dónde se acumula el tumor y pidan por sí solos el perfil de las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares que se requieren por protocolo. Con esta mecanización de las solicitudes, se ahorrarían los días que tardase el patólogo en pedir directamente dichas pruebas al laboratorio.

Por si fuera poco, la digitalización va a ayudar a priorizar las biopsias de mayor a menor malignidad, en pólipos, ganglios con metástasis..., con objeto de reducir los tiempos en el diagnóstico de las lesiones malignas o con alta probabilidad de malignidad.

Los algoritmos nos ayudarán también a tener en cuenta diagnósticos diferenciales, no habituales, que podrán identificar lesiones inusuales o que no habían sido pensadas por el patólogo, dado que el diagnóstico anatomopatológico no es un análisis, sino una interpretación clínica subjetiva basada en su experiencia.

En resumen, la inteligencia artificial en anatomía patológica a corto plazo va a ayudarnos mucho en la cuantificación objetiva de biomarcadores, en la telepatología, en la priorización de casos y en la optimización del flujo de trabajo y la interrelación con las órdenes al laboratorio.

A medio y largo plazo, probablemente con dichos algoritmos podamos hacer diagnósticos diferenciales de mayor complejidad que hasta ahora, e incluso factores predictivos y pronósticos rápidos. También prevemos que este diagnóstico patológico basado en la patología digital tendrá que integrarse y correlacionarse con el diagnóstico radiológico, un campo donde la inteligencia artificial también está creciendo a un ritmo impresionante. En este sentido, podrá ayudarnos sobremanera a estudiar conjuntamente los tumores, especialmente la heterogeneidad intratumoral y la selección de las tomas de biopsias de las áreas representativas del tumor. De esta forma obtendremos una fotografía histológica y molecular muy completa, con la que ofrecer opciones terapéuticas personalizadas para cada caso, basadas en los perfiles de alteraciones moleculares.

Santiago Ramón y Cajal y la Universidad de Zaragoza

Don Santiago y otros miembros de la familia Ramón y Cajal han trabajado buscando un horizonte científico ambicioso, independientemente de la ayuda que pudieran recibir de las administraciones públicas. Es destacable que Santiago tuviera que financiarse sus propias publicaciones durante muchos años, así como la compra de reactivos y material de laboratorio (microscopio, micrótomo, pocillos de tinción, portaobjetos histológicos...). Mientras la necesitó, tuvo la ayuda de su familia. Este rasgo de tirar hacia delante, al margen de lo que financien, piensen o digan los demás, es propio del carácter aragonés y ha estado muy marcado en nosotros desde siempre.

En la actualidad, Santiago Ramón y Cajal es muy conocido por la mayor parte de los ciudadanos tanto en España como en EE. UU. y casi todos los países occidentales. No obstante, es llamativo que en España el apellido Ramón y Cajal sea conocido por dar nombre a las calles de los pueblos y ciudades o a algunos hospitales, sin saber muy bien cuáles fueron sus aportaciones. En algunos países, como EE. UU., es más conocido en el ámbito médico por las denominadas células de Cajal, precursoras de un tipo de sarcoma intestinal, que por sus pioneras aportaciones en el mundo de las neurociencias. Como muy bien decía Laín Entralgo, casi nadie sabe lo que descubrió Cajal. En España, el país donde vivió y trabajó el padre de las neurociencias y donde se forjó la Escuela de Neurohistología más importante del mundo del último siglo y medio, no deja de ser un insulto a la inteligencia colectiva española y un reflejo, probablemente, de la incapacidad o, al menos, insensibilidad de las autoridades en las últimas décadas para promover la figura de Cajal y su escuela. Impulsar un museo de neurociencias a

nivel estatal que pueda reunir el trabajo de Cajal, de su hermano Pedro y sus discípulos, promoviendo la divulgación de los extraordinarios logros de Cajal y de su escuela neurohistológica y promoviendo la formación continua de nuevos avances en ciencias neurológicas, es, sin duda, la gran asignatura pendiente de España en cultura e investigación.

Aunque la familia Ramón y Cajal durante seis generaciones y más de ciento setenta años ha estado de forma ininterrumpida vinculada a la medicina y a la universidad, creo que es importante resaltar que los puestos de responsabilidad y los premios obtenidos han sido fruto del trabajo, el tesón y la perseverancia. Aquellos miembros que tenían más autoconfianza pudieron florecer, mientras que otros fueron quedándose en el camino marcados por la enorme presión que conlleva el apellido, que exige siempre un poco más que a los demás.

Pensamos que no es solo la genética lo que ha marcado y puede seguir marcando las generaciones de nuestra familia, sino que son los valores que siempre han girado en torno a nosotros, desde don Justo. Y como muestra del amor a Zaragoza de Santiago, cabe recordar su discurso al descubrir su estatua en el homenaje que le rindió la Universidad de Zaragoza en 1922:

Porque Zaragoza es algo mío, muy íntimo, que llevo embebido en mi corazón y en mi espíritu y palpita en mi carácter y en mis actos. Pienso que algo de su tierra está incrustado en mis huesos y que el agua del Ebro, del río simbólico de Aragón y de Iberia, circula todavía por mis venas. Huelga decir, por tanto, que la heroica ciudad donde duermen las cenizas de mis padres, maestros y amigos, ocupa preferente y espacioso lugar en el relicario de mi memoria. Jamás olvidaré que Zaragoza fue el mágico escenario de mis ilusiones

y esperanzas de hombre. Allí, inclinado sobre mis libros, aprendí a amar a España y deplorar su atraso científico y decadencia política.

Y esta vinculación con Zaragoza y su Universidad se refleja muy bien en lo que escribió Pedro Ramón Vinos sobre su tío abuelo:

Como muestra de su afecto a la Universidad de Zaragoza y a todo lo que fuera de su tierra, recordaremos las pensiones para estudios en el extranjero concedidas a médicos aragoneses a una simple petición escrita de mi padre (su hermano Pedro) y el apoyo que prestaba dentro de la justicia al opositor aragonés. También, que en su testamento dejó la dotación para una beca de un estudiante aragonés.

Nos hemos sentido profundamente vinculados a Aragón y nos preocupa el futuro de nuestra comunidad. Pensamos que habría que apostar por atraer y retener talento e impulsar las ciencias biomédicas y químicas, donde hay un gran potencial humano. Tenemos que creernos a nosotros mismos. Confiar en que podemos y en que juntos, apoyándonos, lo podemos conseguir. Desde Barcelona, Madrid y cualquier lugar de España, la vinculación con Aragón será siempre estrecha y constructiva.

*El presente discurso
fue leído el 21 de marzo de 2024,
155 años después de que Santiago Ramón y Cajal
se incorporara a las aulas
de la Universidad de Zaragoza*



LECCIONESCAJAL

- 1 Las nuevas neurotecnologías y su impacto en la ciencia, medicina y sociedad // **Rafael Yuste**
- 2 La oncología en el siglo XXI: de las terapias personalizadas a la inmunoterapia // **Mariano Barbacid**
- 3 De Cajal, los embriones y el cáncer // **Ángela Nieto Toledano**
- 4 Aplicación de la nanotecnología al desarrollo de nuevas vacunas y terapias personalizadas // **María José Alonso**
- 5 Del diagnóstico microscópico a la patología digital, molecular y algorítmica // **Santiago Ramón y Cajal Agüeras**

RAMÓN ARECES



Vicerrectorado de
Cultura y Proyección Social
Universidad Zaragoza



FUNDACIÓN
RAMÓN ARECES