

Aplicaciones de las técnicas proteómicas en medicina asistencial: situación actual y perspectivas

J. Caballero-Villarraso^{a,b}, S. Márquez-Calderón^a y R. Villegas-Portero^a

^aAgencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla.

^bServicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

El estudio del proteoma humano ha dado lugar a la aparición de abundante y creciente literatura, llegándose a plantear el uso de técnicas proteómicas en el manejo de algunas enfermedades y sugiriéndose su futura utilización en laboratorios clínicos. A fin de identificar técnicas proteómicas en uso o de previsible uso próximo en medicina asistencial, se realizó una encuesta a expertos en el ámbito de la proteómica y un estudio bibliométrico. Se observó concordancia entre dicho estudio y la encuesta: no se hallaron, en general, usos estandarizados de la proteómica en medicina asistencial. En cuanto a posibles aplicaciones a corto-medio plazo hay diversidad de pareceres entre expertos, desde los que citan técnicas concretas (coincidentes con los aspectos más iterativos del estudio bibliométrico), hasta los que piensan que es poco probable que se usen en un futuro cercano.

Caballero-Villarraso J, Márquez-Calderón S, Villegas-Portero R. Aplicaciones de las técnicas proteómicas en medicina asistencial: situación actual y perspectivas. *Rev Clin Esp.* 2007;207(7):344-7.

Applications of proteomic techniques in clinical practice: present situation and perspectives

Study of the human proteome has given rise to the appearance of abundant and increasing scientific literature. This has resulted in the proposal to use proteomic techniques in the management of some diseases and the suggestion of its future use in clinical laboratories. In order to identify which proteomic techniques are being used or may be used in the near future in the clinical practice, a survey was made to experts in proteomics and the bibliometric study was done. Concordance between this study and a survey was observed. However, in general, standardized uses of proteomic techniques in the current clinical practice were not found. In regards to possible applications in the short-middle term, the experts have different opinions, from those who mention specific techniques (coinciding with the most repeated aspects of the bibliometric study) to those who think that its use in a near future is unlikely.

Introducción

La proteómica se perfila como una potente herramienta para el estudio de aspectos fisiológicos y fisiopatológicos del ser humano. Genéricamente, las técnicas al uso para el estudio del proteoma incluyen: la electroforesis bidimensional (2-DE); la espectrometría de masas (MS)^{1,2}; las micromatrizes o *microarrays* de proteínas³ y la bioinformática, como herramienta para el procesamiento e interpretación de datos⁴.

Desde hace varios años ciertos trabajos plantean la utilidad de estas técnicas en el abordaje de patologías^{5,6}, fundamentalmente para cribado, diagnóstico, o farmacoproteómica⁷. Algunos artículos sugieren la posible presencia de dichas técnicas en laboratorios clínicos para un futuro^{8,9}. Sin embargo, gran parte de esta literatura está compuesta por artículos de opinión y se desconoce realmente cuál es el uso actual y qué posi-

bilidades hay de implantación a corto y medio plazo en ámbitos asistenciales.

Uso actual y previsible de las técnicas proteómicas: la opinión de los expertos

Con objeto de explorar la situación actual en España del uso de técnicas proteómicas en medicina asistencial o su previsible introducción a corto y medio plazo, realizamos en abril y mayo de 2006 una consulta a un grupo de expertos y personas clave. Éstos se localizaron a través de la Sociedad Española de Proteómica (<http://www.cbm.uam.es/seprot>) y de la red que reúne a los profesionales dedicados a la proteómica (<http://www.proteored.org>), además de preguntando a los expertos seleccionados por otros posibles especialistas (estrategia «en bola de nieve»). Se envió el cuestionario a 38 especialistas, de los cuales respondieron 23 (60,5%). De ellos, 19 trabajaban en ámbitos de investigación (institutos, universidades, hospitales universitarios, etc.) y 4 en la industria tecnológica. En el cuestionario se preguntaba por el uso actual de la proteómica en entornos clínicos asistenciales (excluida la investigación), así como por el uso potencial en dichos entornos (a corto o medio plazo). Además, se dejaba

Correspondencia: J. Caballero-Villarraso.

Servicio de Análisis Clínicos.

Hospital Universitario Reina Sofía.

Avda. Menéndez Pidal s/n.

14004 Córdoba.

Correo electrónico: javier.caballero.ext@juntaandalucia.es

Aceptado para su publicación el 9 de febrero de 2007.

TABLA 1
Técnicas proteómicas de previsible introducción en medicina asistencial: opiniones de los expertos

Técnica/s	Prueba y enfermedad/es relacionada/s	Tipo de uso	Plazo en que podría implantarse
MS: SELDI (12)	Perfil proteico de diversas enfermedades (5) Tumores de ovario y otras neoplasias (2) Estudio del metaboloma (2)	Seguimiento de biomarcadores (2) Screening, diagnóstico y pronóstico (7)	3-5 años (5) > 5 años (3)
MS: MALDI (8)	Perfil proteico de diversas enfermedades (5) Anatomía patológica (2)	Screening (2) Diagnóstico de certeza (3) Seguimiento (1) Pronóstico (1)	3-5 años (3) > 5 años (3)
Arrays de proteínas (6)	Perfil proteico de diversas enfermedades (3) Diversas neoplasias (1) Enfermedades inflamatorias (1)	Seguimiento (1) Diagnóstico (5) Pronóstico (3)	3-5 años (2)
2-DE (1) Proteom (1) (tecnología SPR)	Perfil proteico de diversas enfermedades (1) Diversos (1)	Screening, diagnóstico de certeza, diagnóstico (1) Pronóstico evolutivo y farmacoproteómica (1)	

Las cifras entre paréntesis hacen referencia al número de veces que se registra la respuesta. 2-DE: electroforesis bidimensional; MALDI: *Matrix Asisted Laser Desorption/Ionization*; MS: espectrometría de masas; SELDI: *Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization*.

un espacio abierto para poder expresar opiniones o aportar información adicional.

Del análisis de las respuestas de los expertos consultados, uno de los aspectos que más llama la atención es que 20 de ellos (87%) afirmaron no conocer técnicas proteómicas al uso en el manejo asistencial de ninguna enfermedad en España. De los 3 restantes, uno se refirió a pruebas de química básica de proteínas (que no son técnicas proteómicas); otro indicó dos técnicas denominadas como «Bioplex» (para pronóstico de la malaria y de la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial) y el tercero mencionó la MS en metabolopatías.

En lo referente a las técnicas de uso potencial, 10 especialistas (44%) dijeron no conocer técnicas proteómicas de próxima introducción en ámbitos asistenciales. Los 13 restantes (56%) mencionaron alguna técnica de uso posible en un plazo corto o medio, concretando además de cuál se trataba, junto con otros aspectos que se resumen en la tabla 1. La técnica más citada fue la MS, destacando el tipo SELDI (*Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization*) sobre el MALDI (*Matrix Asisted Laser Desorption/Ionization*). Sin embargo, no se citaron enfermedades concretas en las que se aplicarían estas pruebas, sino amplios grupos de patologías (como las neoplásicas) o especialidades médicas (como la anatomía patológica). Las respuestas relativas al tipo de uso fueron igualmente poco específicas y heterogéneas. Por otra parte, en cuanto a las opiniones sobre el posible plazo de implantación de dichas técnicas en medios asistenciales, ningún experto respondió que en menos de 1 año, sugiriendo la mayoría plazos mayores de 3 años.

En el espacio abierto del cuestionario, 10 encuestados (43,5%) hicieron aportaciones en forma de texto libre. Cabe destacar que 7 personas coincidieron al opinar espontáneamente que consideraban que las técnicas proteómicas son útiles para la investigación y descubrimiento de proteínas de interés clínico (como biomarcadores o dianas terapéuticas), pero que, una

vez se demostraría la validez analítica y clínica de dichas proteínas, lo que se realizaría en la práctica habitual sería la determinación analítica con técnicas convencionales (como el ELISA).

Consideraciones a partir de la investigación aplicada sobre técnicas proteómicas

Con la finalidad de explorar qué cantidad de investigación aplicada se está produciendo sobre proteómica humana, así como identificar algunas características clave de la misma, realizamos un estudio bibliométrico. Para ello, se realizó una búsqueda informatizada en MEDLINE y EMBASE, de 1995 a 2006. La estrategia de búsqueda utilizada pretendía localizar sólo aquellos artículos que recogieran los conocimientos más asentados; es decir, la investigación de tipo aplicado (sobre técnicas cuya introducción en la práctica clínica pudiera estar cercana). Para ello, las búsquedas se limitaron a los documentos indexados como artículos de revisión o ensayos clínicos en la especie humana. Se recuperaron 253 referencias bibliográficas: 240 revisiones no sistemáticas (editoriales, tutoriales y revisiones narrativas) y 13 artículos indexados como ensayos clínicos (si bien eran estudios originales con otros diseños). El análisis según el año de publicación mostró un crecimiento exponencial. Aunque el concepto de proteoma se introdujo en 1995, no aparecieron revisiones publicadas hasta 2002.

Las características de los artículos recuperados se resumen esquemáticamente en la tabla 2. De los tres tipos de características estudiadas (técnicas de estudio del proteoma, tipos de uso y patologías), la que aparece en mayor número de artículos es la técnica de análisis, siendo la MS la más citada. La aplicación clínica más veces tratada es la farmacoproteómica, seguida del diagnóstico. Las enfermedades más abordadas son las oncológicas, seguidas de las endocrinológicas y neurológicas. Además de las búsquedas en MEDLINE y EMBASE se exploró la base de datos de la INAHTA (*International*

TABLA 2
Resultados del estudio bibliométrico

	1995 a 2001	2002	2003	2004	2005	2006	Total
Técnica							
Arrays de proteínas	0	8	9	14	13	0	44
Electroforesis-2D (SDS-PAGE)	0	6	18	19	4	1	48
Espectrometría de masas (MS)							
MALDI	0	0	0	13	8	0	21
SELDI	0	6	12	17	24	3	62
Otra o no concreta	0	4	9	3	13	0	29
Total MS	0	10	21	33	45	3	112
Bioinformática	0	7	21	23	18	3	72
Uso							
Screening	0	2	2	3	3	1	11
Diagnóstico	0	7	10	19	4	2	42
Farmacoproteómica	0	8	20	33	14	3	78
Patología							
Cáncer	0	2	14	28	20	1	65
Patología cardiovascular	0	1	4	3	4	1	13
Endocrinología y metabolismo	0	1	4	4	11	2	22
Neurología	0	1	5	5	9	0	20
Enfermedades infecciosas	0	0	1	3	3	0	7
Reumatología	0	1	0	2	3	0	6
Otras patologías	0	0	5	23	16	2	46
Total artículos	0	21	57	78	85	12	

El hecho de que un mismo artículo pudiera incluirse en más de una categoría, hace que la suma de los valores en la última columna para cada característica no sea igual a 253. MALDI: Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization; SELDI: Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization.

Network of Agencies for Health Technology Assessment), hallándose tres informes sobre la MS para el diagnóstico de errores innatos del metabolismo¹⁰⁻¹². De ellos, cabe deducirse que la MS se está utilizando en algunos centros concretos de diversos países, fundamentalmente para cribado neonatal de fenilcetonuria y deficiencia de Acil-CoA-deshidrogenasa, y que podría tener una difusión más amplia a corto plazo por su coste-efectividad. Esta información coincide con uno de los usos actuales identificados en España por uno de los expertos consultados (MS en metabolopatías).

Principales conclusiones y perspectivas

A partir de los dos métodos utilizados para explorar la situación y perspectivas de la aplicación de las técnicas proteómicas en medicina, podría decirse que actualmente la utilización de estas técnicas –fuera del ámbito de la investigación– es casi anecdótica, y parece limitarse al cribado mediante MS de algunas metabolopatías concretas. Aunque la consulta a expertos puede presentar algunas limitaciones para identificar el uso actual de la proteómica, hay que tener en cuenta que se trata de personas que conocen el tema en profundidad y cabe reseñar la homogeneidad de sus respuestas en la pregunta sobre el uso actual de la proteómica. Sin embargo, en cuanto al uso potencial (a corto y medio plazo) de las técnicas proteómicas en la práctica clínica hubo división de pareceres entre los expertos. Esta diversidad es lógica, dado que se pregunta sobre algo que podría ocurrir (o no) en el futuro. El único aspecto en que los expertos que respondieron afirmativamente concretaron la respuesta fue en la técnica que posiblemente se iba a usar más (MS, especialmente en la moda-

lidad SELDI), pero no en términos de qué patologías o tipo de utilización.

Podría resumirse, a juicio de la mayoría de expertos consultados, que la proteómica se vislumbra como una potente herramienta en investigación, pero de más difícil introducción en ámbitos asistenciales. Sin embargo, muchos de los artículos encontrados sugieren la próxima introducción de estas técnicas en el diagnóstico de ciertas enfermedades, sobre todo las oncológicas^{2,13} y neurológicas^{14,15}. Habrá que observar lo que va sucediendo en los próximos años y procurar que cualquier incorporación de una nueva prueba a la práctica asistencial venga avalada por una adecuada evaluación de su validez y utilidad clínica.

Agradecimientos

A los expertos consultados, por su participación y amable disponibilidad: Joaquín Abián, Juan P. Albar, J. Antonio Bárcena, Fco. Blanco-Vaca, Bernabé Bodas, Xosé Bustelo, Juan J. Calvete, Elías Campo, Francesc Canals, Ignacio Casal, Fernando Corrales, Anabel Marina, Antonio Martínez, Francesc Márquez, Isidro Masana, José Mª Mato, Samuel Ogueta, Enrique Orozco, Fco. X. Real, Jean C. Sánchez, Manuel Sánchez del Pino, Jesús Vázquez y Fernando Vivanco.

Este trabajo se ha realizado bajo la dirección técnica de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Plebani M. Proteomics: the next revolution in laboratory medicine? *Clin Chim Acta.* 2005;357:113-22.
2. Posadas EM, Simpkiss F, Liotta LA, MacDonald C, Kohn EC. Proteomic analysis for the early detection and rational treatment of cancer-realistic hope? *Ann Oncol.* 2005;16:16-22.
3. López M, Mallorquí P, Vega M. Aplicaciones de los microarrays y biochips en salud humana [Internet]. Madrid: Fundación Española para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica/Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid; 2006. p. 24-37 [consultado 26/05/2006]. Disponible en: <http://www.madrimasd.org/biotecnologia/>
4. Lilien RH, Farid H, Donald BR. Probabilistic disease classification of expression-dependent proteomic data from mass spectrometry of human serum. *J Comput Biol.* 2003;10:925-1046.
5. Diamandis EP. Proteomic patterns in biological fluids: do they represent the future of cancer diagnostics? *Clin Chem.* 2003;49:1272-8.
6. Petricoin EF, Zoon KC, Kohn EC, Barrett JC, Liotta LA. Clinical proteomics: translating benchside promise into bedside reality. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1:683-95.
7. Jain KK. Role of pharmacoproteomics in the development of personalized medicine. *Pharmacogenomics.* 2004;5:331-6.
8. Master SR. Diagnostic proteomics: back to basics? *Clin Chem.* 2005;51:1333-4.
9. Righetti PG, Castagna A, Antonucci F, Piubelli C, Cecconi D, Campostrini N, et al. Proteome analysis in the clinical chemistry laboratory: myth or reality? *Clin Chim Acta.* 2005;357:123-39.
10. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and costeffectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2004;8(12):1-121.
11. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (www.iecs.org.ar). Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida n.º48, Utilidad de la pesquisa neonatal ampliada en el rastreo postnatal. Buenos Aires, Argentina; 2005.
12. Tran K, Banerjee S, Li H, Noorani H, Mensinkai S, Dooley K. Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency using tandem mass spectrometry [Technology overview no 19]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2006.
13. Liotta LA, Petricoin EF. Serum peptidome for cancer detection: spinning biologic trash into diagnostic gold. *J Clin Invest.* 2006;116:26-30.
14. Zheng PP, Luider TM, Pieters R, Avezaat CJ, van den Bent MJ, Silleveld Smitt PA, et al. Identification of tumor-related proteins by proteomic analysis of cerebrospinal fluid from patients with primary brain tumors. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003;62:855-62.
15. Romeo MJ, Espina V, Lowenthal M, Espina BH, Petricoin EF, Liotta LA. CSF proteome: a protein repository for potential biomarker identification. *Expert Rev Proteomics.* 2005;2:57-70.