



EDITORIAL

Importancia de la implantación de la proteómica a nivel asistencial

The importance of implementing proteomics in health care

La genómica ha dado paso a la proteómica. La mera enumeración de los genes no nos informa de las funciones celulares, pues ninguna célula los expresa todos simultáneamente, sino que, dependiendo del tipo celular y de los estímulos que reciba, expresará una parte variable de su genoma. Otro caso es el del proteoma, es decir, del conjunto de proteínas que sí son las responsables de las funciones celulares en cada momento, y que es el objeto de estudio de la proteómica¹.

Los estudios proteómicos están adquiriendo en los últimos años una gran relevancia, fundamentalmente en lo que hace referencia a su aplicación a la patología humana. Con este fin se están realizando un gran número de estudios en plasma humano, tejidos y diversos líquidos biológicos. La utilidad práctica de los resultados obtenidos con la proteómica, en relación con la salud, es muy importante. El descubrimiento de marcadores proteicos de afecciones como las cardiovasculares, neurológicas, oncológicas y metabólicas, entre otras, tiene una aplicación clínica inmediata en el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento de estas enfermedades².

El hecho de que un mismo gen pueda dar lugar a diferentes formas proteicas y estas, a su vez, puedan interactuar con otras proteínas formando complejos proteicos, o que las proteínas presenten distintas modificaciones postraduccionales dando lugar a diversas formas moleculares que puedan estar presentes simultáneamente, hace que el proteoma represente un nivel de complejidad superior al del genoma. Existe, pues, un único genoma pero múltiples proteomas.

Aunque el Proyecto Genoma Humano ya ha identificado un gran número de genes humanos, la información que existe sobre el proteoma humano es todavía escasa. Se hace, por consiguiente, necesario ahondar en el estudio de las diferencias de expresión proteica y de las modificaciones postraduccionales entre tejidos procedentes de individuos sanos y pacientes afectados de una determinada enfermedad, para obtener una información valiosa sobre las bases moleculares y fisiológicas de esa afección.

De hecho, la identificación de nuevas proteínas en tejido enfermo frente a tejido sano es una prueba directa de la regulación proteica asociada al proceso patológico, frente a

la medida indirecta que proporciona el análisis de la expresión de ARN mensajero. Esta medida directa podría permitir una identificación y una validación más rápidas y fiables de marcadores moleculares con valor diagnóstico para una afección, y de potenciales dianas terapéuticas hacia las que dirigir nuevos fármacos. La proteómica tiene, por tanto, dos líneas claras de aplicación en la biomedicina: la orientada a la identificación de marcadores de diagnóstico, pronóstico o respuesta a tratamiento, y la dirigida al desarrollo de herramientas que permitan el análisis simultáneo de paneles de proteínas identificados como marcadores proteicos.

A diferencia del genoma, el proteoma varía constantemente según el estado y la naturaleza de la célula. Estas variaciones pueden producirse por una situación patológica, el tratamiento con un fármaco o los cambios ambientales a los que la célula puede estar sometida.

Los estudios comparativos del proteoma de organismos complejos requieren que las proteínas presentes en extractos de tejido sean separadas antes de su análisis. Esta necesidad se hace patente cuando se considera que en una célula humana están presentes del orden de 10.000 proteínas. Además, el número de copias de una proteína particular en una célula dada puede variar hasta nueve órdenes de magnitud, con la consecuencia de que especies proteicas de baja abundancia pueden ser extremadamente difíciles de detectar y de caracterizar.

A este, se suma otro nivel de complejidad por el hecho de que los genes individuales pueden producir diversas formas proteicas, por ejemplo, a través del inicio de traducción alternativo o el *splicing* diferencial, mientras que las modificaciones postraduccionales, tales como la fosforilación, dan lugar a cambios dinámicos en las proteínas.

La proteómica se perfila como una potente herramienta para el estudio de aspectos fisiológicos y fisiopatológicos del ser humano. Las técnicas en uso para el estudio del proteoma incluyen: la electroforesis bidimensional (2-DE), la espectrometría de masas (EM)^{3,4}, las micromatrices o microarrays de proteínas y la bioinformática (como herramienta para el procesamiento e interpretación de datos)⁵.

Desde hace varios años, los estudios plantean la utilidad de estas técnicas en el abordaje de situaciones patológicas, fundamentalmente para el cribado, el diagnóstico, o en la farmacoproteómica⁶.

Las enfermedades más proclives a la aplicación de la proteómica son las oncológicas, seguidas de las endocrinológicas y neurológicas. Por razones de coste-efectividad, se considera que comenzará usándose para el diagnóstico de errores innatos del metabolismo, para cribado neonatal de la fenilcetonuria y la deficiencia de Acil-CoA-deshidrogenasa, y para las metabolopatías.

No se han encontrado, en general, usos estandarizados de la proteómica en medicina asistencial. En cuanto a posibles aplicaciones a corto-medio plazo, existe diversidad de opiniones entre los diferentes autores, como los que preconizan una utilización a corto plazo, hasta los que opinan que es poco probable que se utilicen en un plazo razonable. No obstante, existe consenso en los diferentes estudios al considerar que la proteómica se vislumbra como una área de indudable desarrollo investigación, pero de más difícil introducción en ámbitos asistenciales⁷⁻⁹.

Los estudios disponibles parecen indicar que entre las herramientas de investigación dirigidas al análisis proteómico del suero, la espectrometría de masas es la más prometedora para la identificación de nuevos marcadores biológicos aplicables al diagnóstico clínico. Y quizá, en un futuro, pueda aplicarse incluso directamente al diagnóstico clínico, a pesar de todas las limitaciones enumeradas.

Sin embargo, y antes de plantearse cualquier aplicación asistencial, deberán completarse al menos dos aspectos: en la realización de estudios más completos que delimiten mejor el grado de certidumbre (e incertidumbre) existente para cada una de las aplicaciones propuestas, y en la estandarización de la recogida de muestras y de la metodología empleada¹⁰.

Las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, de diferentes países y tanto a nivel nacional y en el ámbito de las diferentes comunidades autónomas, han realizado diversos informes sobre las posibilidades de la proteómica a nivel asistencial, potenciada por el aumento exponencial de las publicaciones en proteómica durante los últimos años.

En definitiva, no se han identificado usos estandarizados de técnicas proteómicas en la práctica clínica actual para el manejo de enfermedad alguna. Tampoco hay consenso entre los diferentes autores sobre las posibles aplicaciones de la proteómica en la práctica clínica a corto-medio plazo, estando las opiniones divididas entre unos que opinan que son poco probables o especulativos y otros que piensa que habrá alguna aplicación. En este último caso, no se han concretado usos y enfermedades concretas¹¹⁻¹³. De haber algún tipo de utilización clínica de la proteómica en el futuro próximo, la técnica de más probable aplicación, tanto según los diferentes autores como en base al estudio bibliométrico, sería la espectrometría de masas, especialmente el SELDI-TOF; y como ámbitos de aplicación más probables, la oncología y la farmacoproteómica^{14,15}.

Hace unos años, y debido a la importancia que representa, se constituyó la Sociedad Española de Proteómica

(<http://www.cbm.uam.es/seprot>) que trata de aglutinar todos los eventos relacionados con esta disciplina, así como la creación de una revista digital en formato pdf, que trata de ir poniendo orden en todos los campos de la proteómica.

Bibliografía

1. Vivanco F, López-Bescos L, Muñón J, Egido J. Proteómica y enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:289-302.
2. San Miguel Hernández A, Martín-Gil FJ, Armentia-Medina A. Metodología y aplicaciones en proteómica clínica. *Dial Traspl*. 2009;30:139-214.
3. Plebani M. Proteomics: the next revolution in laboratory medicine? *Clin Chim Acta*. 2005;357:113-22.
4. Posadas EM, Simpkins 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.
5. López M, Mallorquín P, Vega M. Aplicaciones de los microarrays y biochips en salud humana. 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, <http://www.madrimas.org/biotecnologia/> (consultado junio 2011).
6. 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.
7. 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;207:344-7.
8. Jain KK. Role of pharmacoproteomics in the development of personalized medicine. *Pharmacogenomics*. 2004;5:331-6.
9. González Buitrago JM, Ferreira L, Muñoz MC. Proteómica clínica y nuevos biomarcadores en los líquidos biológicos. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:426-34.
10. Rodés J, Font D, Trillac A, Piqué JM, Gomise J. El futuro de la gestión clínica como consecuencia del progreso científico-técnico en biomedicina. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:553-6.
11. Rodés J, Trilla A. Investigación clínica: del laboratorio al paciente. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:189-91.
12. Zapico Muñoz E, Mora Bruges J, Blanco Vaca F. Diagnóstico precoz del cáncer mediante análisis proteómicos del suero: ¿ficción o realidad? *Med Clin (Barc)*. 2005;124:181-5.
13. Rai AJ, Gelfand CA, Haywood BC, Warunek DJ, Yi J, Schuchard MD, et al. HUPO Plasma Proteome Project specimen collection and handling: towards the standardization of parameters for plasma proteome samples. *Proteomics*. 2005;5:3267-77.
14. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (www.iecs.org.ar) (consultado junio 2011). Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida n°48, Utilidad de la pesquisa neonatal ampliada en el rastreo postnatal. Buenos Aires, Argentina; 2005.
15. Caballero Villarraso J. Aplicaciones clínicas de las técnicas proteómicas. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.

Ángel San Miguel Hernández
 Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Rio
 Hortega, Valladolid, España
 Correo electrónico: asanmi@saludcastillayleon.es