

Recibido: 26.04.2018 | Aceptado: 18.06.2018

Palabras clave: Biomarcador, espectrometría de masas, metabolito, metabolómica y resonancia magnética.

El futuro de la metabolómica en el diagnóstico clínico

ANA KARENINA ROCHA VIGGIANO

nut.anakarenina@gmail.com

MARIANA SALGADO BUSTAMANTE

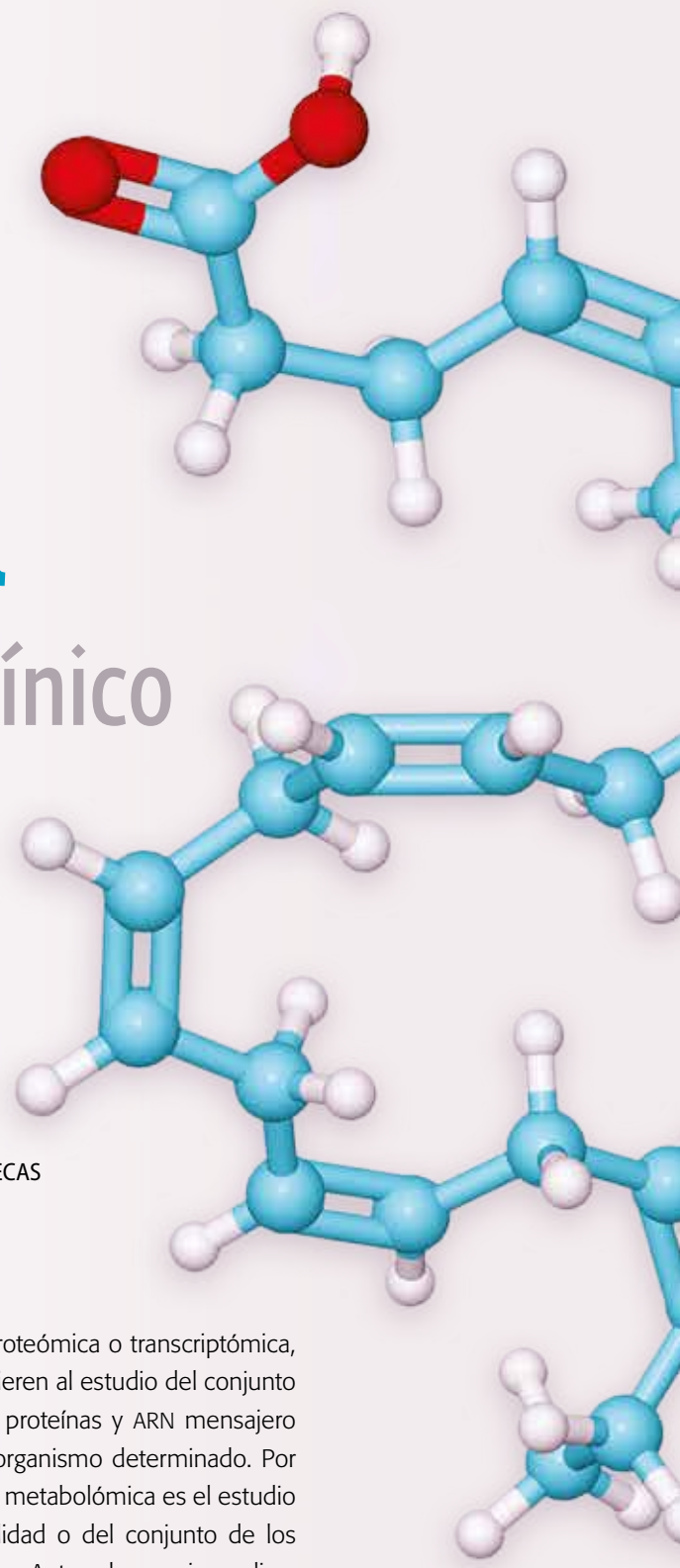
POSGRADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS BÁSICAS, UASLP

YAMILÉ LÓPEZ HERNÁNDEZ

CÁTEDRA CONACYT, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ZACATECAS

En las últimas décadas hemos sido testigos del importante avance de la ciencia y la medicina, pero sobre todo de las ciencias que ayudan al desarrollo de la medicina moderna. Entre estas ciencias han destacado las llamadas ciencias ómicas, sufijo utilizado para describir el estudio de la totalidad o el conjunto de algo. Por ejemplo, la ge-

nómica, proteómica o transcriptómica, que se refieren al estudio del conjunto de genes, proteínas y ARN mensajero de algún organismo determinado. Por lo tanto, la metabolómica es el estudio de la totalidad o del conjunto de los metabolitos. Antes de seguir, explicaremos con más detalle la importancia del metabolismo y los metabolitos. El



nombre proviene de la unión de *me-
tabo*, para referirnos a metabolismo o
metabolitos y *-ómica*, sufijo de origen
griego (*oma, ωμα*) que significa 'con-
junto de', aplicado para aquellas dis-
ciplinas que involucran el análisis de
un gran volumen de datos, como los
ejemplos mencionados.

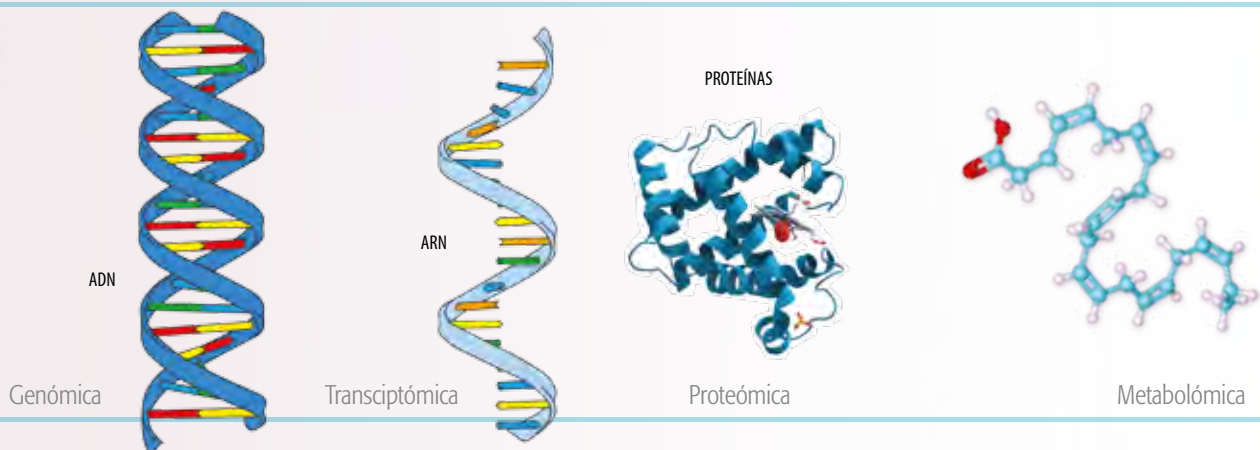
Los metabolitos son moléculas peque-
ñas y son el resultado de la actividad
metabólica de las células, pero
¿qué células? ¡Todas las cé-
lulas! ¡Cualquier célula viva!
Llamamos metabolitos a
todas las moléculas que se
producen durante la respi-
ración celular, las reacciones de
oxidación para obtención de ener-
gía y, en general, todas aquellas
que forman parte de la actividad
normal de una célula viva. De
acuerdo con la base de datos del
metaboloma humano (Human Meta-
bolome Database), hasta ahora se han
caracterizado 867 metabolitos y están
incluidos en la biblioteca, aunque el to-
tal aproximado se calcula en 114 100.

Los metabolitos constituyen la expre-
sión más fidedigna del fenotipo de un
individuo, es decir, las características

que podemos ver. Si bien la secuenciaci-
ón del genoma humano por comple-
to pudo haberse considerado un avan-
ce científico importante, no es en él
donde se han encontrado las respues-
tas que se buscaban, debemos consi-
derar que el genoma de los individuos
es relativamente poco variable y no
puede explicar las diferencias que nos
representan, y mucho menos las cau-
sas de nuestras enfermedades. Es en
el metaboloma donde se representa el
perfil integrado del estado biológico de
un organismo, pues permite conocer
su actividad biológica, la regulación de
su funcionamiento y ayuda a su com-
prensión. La metabolómica podría ser
el último de los eslabones en la evo-
lución de las ciencias posgenómicas,
pues parece rellenar por completo los
huecos en el conocimiento del funcio-
namiento de un organismo.

La caracterización de los metabolitos
en un determinado momento, es decir,
cuando se obtiene el metaboloma, es
una actividad similar a tomar una foto-
grafía instantánea de todas las rutas me-
tabólicas activas en un tiempo específi-
co y su interrelación, y sería la evidencia
de los productos de las vías metabólicas
que funcionan en ese momento.

Figura 1. Ciencias ómicas





Por tal razón, la metabolómica se ha convertido en una herramienta muy poderosa para el estudio de enfermedades; inicialmente se estudiaron aquellas que se caracterizan por una alteración en vías metabólicas como diabetes, síndrome metabólico, obesidad, entre otras; sin embargo, rápidamente se han convertido en la mejor opción para estudiar cualquier enfermedad, porque en un sentido menos pragmático, cualquiera de ellas promueve un cambio en la actividad metabólica del organismo, ya que altera la “fotografía” de los metabolitos presentes en ese momento y será diferente al de la persona sana.

La descripción de los metabolitos (metabolómica) ha resultado aún más importante en la búsqueda de posibles blancos moleculares para el diseño de estrategias terapéuticas efectivas (Andrew *et al.*, 2013). Es decir, la fotografía de los metabolitos que se encuentran en ese momento en ese individuo es



Los metabolitos son la expresión más fidedigna de las características de un individuo



una evidencia irrefutable de la vía o vías alteradas debido a la enfermedad, puede conocerse incluso el punto exacto de afectación según los metabolitos presentes o ausentes (que deberían encontrarse si el individuo estuviera sano). De acuerdo con esta fotografía, no sólo se puede conocer el punto y la vía afectada, sino además proponer una solución, al identificar un metabolito en exceso o ausente como parte del diagnóstico y emplear este conocimiento para diseñar algún medicamento que ayude a su eliminación, si se encuentra en exceso, o promover su formación en el caso de no encontrarlo.

El estudio de la metabolómica puede dividirse en dos tipos: dirigida y no dirigida (descriptiva). La primera es la búsqueda de metabolitos específicos, ciertas moléculas que tienen relación con la enfermedad y que han sido previamente reportadas. Este tipo de estudio es utilizado para comprobar algún mecanismo molecular, en particular para demostrar una hipótesis de causa de una enfermedad o algún blanco molecular de un medicamento. En el caso de la metabolómica no dirigida o descriptiva, como su nombre lo indica, se analizan todos los metabolitos presentes en una muestra y se obtiene un perfil que logre caracterizar el tipo de muestra analizado. Hoy en día, este tipo de estudio, se ha enfocado sobre todo en la búsqueda de biomarcadores para el diagnóstico temprano de enfermedades, a partir del perfil de metabolitos que caracteriza una enfermedad en comparación con los individuos sanos, se seleccionan algunos metabolitos que hacen la diferencia entre ambos grupos. El tipo de muestras biológi-

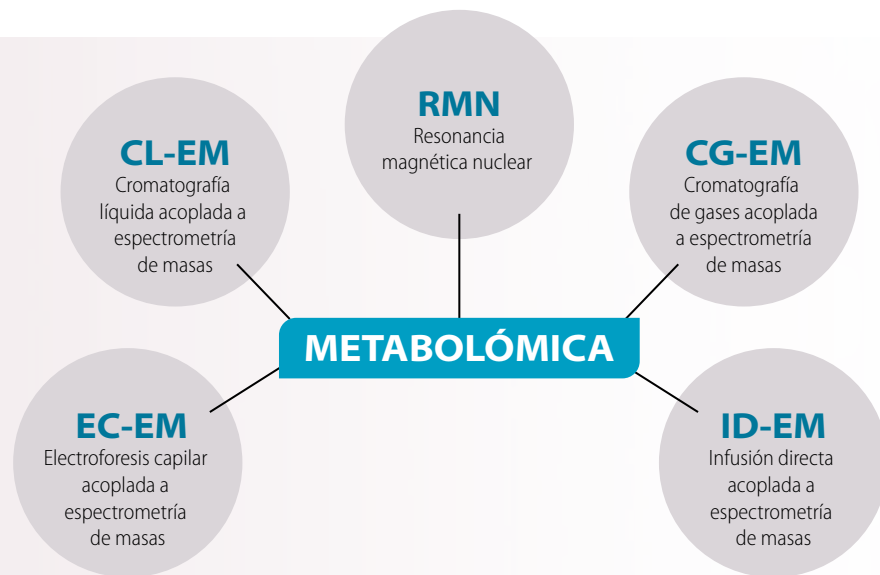


Figura 2: Diferentes estrategias para abordar la metabolómica en dependencia de la clase de compuestos a estudiar.

Las técnicas de laboratorio más empleadas en estudios de metabolómica son:

La espectrometría de masas acoplada a la cromatografía de gases o líquidos

Permite detectar e identificar metabolitos polares y no polares (una molécula es polar cuando uno de sus extremos está cargado positivamente, y el otro de manera negativa. Cuando una molécula es polar, estas cargas no existen), azúcares, líquidos volátiles, metabolitos de gran tamaño y aminoácidos. La ventaja de esta técnica es que es posible recuperar la muestra después de su análisis para estudiarla por otros métodos. La gran desventaja es que se requiere de una cantidad mayor de muestra y la sensibilidad del método es relativamente baja, lo que significa que se detectarán los metabolitos de mayor concentración.



Resonancia magnética

Esta técnica se basa en la separación de iones en función de su masa y carga. Estos se forman por la ionización de una molécula orgánica y en dependencia del tipo de molécula será el tipo de ionización utilizado. En este caso, en contraste con la resonancia magnética nuclear (RMN), la muestra sí se destruye y no puede volver a utilizarse (figura 2).



cas es muy diverso, pueden analizarse células y fluidos biológicos diversos, los más utilizados son: suero o plasma y orina. Una ventaja adicional de esta tecnología es que no se considera inva-

siva y no requiere de una muestra que incomode a los pacientes.

Una vez analizada la muestra biológica mediante espectrometría de masas o

resonancia magnética, el trabajo pesado es analizar la información obtenida; como se comentó en los párrafos anteriores, la metabolómica será como la fotografía instantánea que se obtiene

de los metabolitos que se producen en un determinado momento; sin embargo, esta fotografía abarca muchos compuestos, pueden obtenerse miles de diferente naturaleza química y que habrá que identificar. Para este fin, se requiere de técnicas bioinformáticas y análisis estadísticos complejos, comparación y cotejo en bases de datos públicas, de tal manera que la asignación de la estructura sea inequívoca. En ocasiones, debe utilizarse más de un método para corroborar dicha asignación.

¿Así de fácil?

Probablemente, la metabolómica sea una de las ciencias que más retos enfrenta. Aun cuando el desarrollo tecnológico ha permitido importantes avances en el mejoramiento de las técnicas empleadas, se han creado bases de datos de los metabolitos y sus características, la validación de los ya identificados continúa siendo el “cuello de botella” en la investigación de biomarcadores. Pueden encontrarse reportes con resultados contradictorios en diferentes estudios, lo cual tiene que ver con los diferentes diseños experimentales para abordarlos. Lo anterior es esperado, debido a que es una ciencia relativamente nueva, que ha crecido de forma exponencial y debe trabajarse intensamente en la homogenización de las técnicas y protocolos experimentales, guías para el manejo y conservación adecuada de muestras clínicas, utilización de paquetes estadísticos adecuados, así como el conocimiento profundo de las condiciones ambientales e internas a las que ha estado sometida la persona antes de la obtención de la muestra clínica. Sin duda alguna, del conjunto de todos estos factores dependerá la correcta

identificación del metaboloma con aplicación exitosa a la investigación clínica.

Futuro diagnóstico

Una vez que los procedimientos y técnicas sean estandarizados, estaremos frente a una herramienta muy poderosa para la evaluación del estado de salud del individuo.

Actualmente, acudimos al médico y es común que los estudios que ayudan al diagnóstico sean pruebas químicas sanguíneas y en ocasiones de orina y de heces. Estos análisis proporcionan una visión interna del funcionamiento del organismo del individuo a partir de alguna sospecha clínica. Sin embargo, aún no existen pruebas para todas las enfermedades humanas, algunas de las determinaciones que se realizan en el laboratorio clínico tienen diferentes interpretaciones, esto quiere decir que el resultado puede deberse a diferentes enfermedades.

La metabolómica nos ofrece la oportunidad de observar todos los metabolitos producidos en nuestro organismo en un momento determinado, lo que implica la posibilidad de saber si los asociados a la salud están presentes y si lo están en la cantidad adecuada. La búsqueda de biomarcadores de enfermedades es el principal objetivo.

Hoy en día es una de las técnicas más utilizadas en el campo de la investigación biomédica. La base de datos Human Metabolome Database (HMDB), creada por investigadores de la Universidad de Alberta, Canadá, contiene información de la mayoría de metabolitos en orina y suero humanos,


determinados por diversos métodos. Gracias a un intenso trabajo de investigación y revisión de literatura, se ha podido identificar la estructura y concentración de 4229 metabolitos de suero (Psychogios *et al.*, 2011) y 2651 metabolitos de orina (Bouatra *et al.*, 2013). Con esta información es posible comparar con el perfil determinado de un grupo de estudio. De tal manera, es posible determinar biomarcadores de diagnóstico o pronóstico de una enfermedad.

Los biomarcadores son moléculas que pueden ser medibles y específicas para un estado patológico determinado, por ende, ser utilizadas como indicador de salud o enfermedad. Una vez que se encuentren el o los metabolitos que identifican o caracterizan una enfermedad, pueden desarrollarse métodos más sencillos para su identificación rutinaria como parte de los análisis clínicos que apoyen los diagnósticos de manera sensible y específica, además de emplear fluidos biológicos obtenidos de forma no invasiva.

Una ventaja adicional de la metabolómica en la identificación de biomarcadores, es que no requieren grandes cantidades de muestra, ya que con una mínima cantidad (microlitros) se pueden identificar simultáneamente cientos de metabolitos, de los cuales, mediante análisis bioinformáticos y estadísticos adecuados, podrán seleccionarse algunos como potenciales biomarcadores de enfermedad.

En el Laboratorio de Biología Molecular y Epigenética (a cargo de la doctora Mariana Salgado Bustamante) realizamos

hoy en día estudios de metabolómica en colaboración con el laboratorio de la doctora Yamilé López Hernández de la Universidad Autónoma de Zacatecas y el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, para la búsqueda de biomarcadores en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y tuberculosis activa. También comenzamos un estudio en mujeres embarazadas para identificar biomarcadores de diabetes gestacional.

La metabolómica es una de las ciencias de mayor relevancia en la actualidad, jugará un papel muy importante en el diagnóstico de enfermedades y la búsqueda de nuevos tratamientos, incluso en el monitoreo de intervenciones nutrimentales y farmacológicas. Por tal motivo, la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, a través del Posgrado en Ciencias Biomédicas Básicas de la Facultad de Medicina, trabaja en el estudio de dichas técnicas con el objetivo de mantenerse a la vanguardia en investigación biomédica a nivel mundial. 

Referencias bibliográficas:

- Andrew, W. S., Junhua, W., Zheng-Jiang, Z., Caroline, H. J., Gary, J. P. y Gary, S. (2013). Liquid Chromatography Quadrupole Time-of-Flight Characterization of Metabolites Guided by the METLIN Database. *Nature Protocols*, 8(3), pp. 451-460. doi:10.1038/nprot.2013.004.
- Psychogios, N., Hau, D. D., Peng, J., Guo, U. C., Mandal, R., Souhaila, B., ... David, S. W. (2011). The Human Serum Metabolome. *Plos One* 6(2): e16957. doi:10.1371/journal.pone.0016957.
- Bouatra, S. A., Farid, A., Mandal, R., Guo, U. C., Wilson, M. R., Knox, R., ... David, S. W. (2013). The Human Urine Metabolome. *Plos One*, 8(9): e73076. doi:10.1371/journal.pone.0073076



ANA KARENINA ROCHA VIGGIANO

Obtuvo la Maestría en Ciencias Biomédicas Básicas en la UASLP. Es profesora investigadora de la Facultad de Medicina de la UASLP en donde trabaja con el proyecto "Metabolómica".

