

METABOLÓMICA Y MEDICINA DE PRECISIÓN

PAULA BURDISSO, RODOLFO M. RASIA Y ALEJANDRO J. VILA

*Plataforma Argentina de Biología Estructural y Metabolómica (PLABEM).
Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario - IBR (CONICET-UNR).*

El concepto actual de la Salud Humana y su tratamiento están a punto de experimentar un giro copernicano a partir de la incorporación de nuevos enfoques tecnológicos que permitirían acercarse al concepto de **Medicina de Precisión**. Este nuevo concepto se fue construyendo a partir del desarrollo del PROYECTO GENOMA HUMANO (PGH), que tuvo inicio en 1990 y cuyo principal objetivo fue obtener la secuencia completa del ADN humano y a su vez localizar e identificar la totalidad de sus genes. Sin dudas, este desafío impulsó la genómica y con ella la demanda de métodos de secuenciación masivos de bajo costo, posibilitando en el año 2004, la publicación de la secuencia completa del genoma humano. Recién en ese momento, se logró dimensionar que el conocimiento de los genes era apenas la punta de un iceberg más complejo, lo que provocó en la comunidad científica el surgimiento de nuevos interrogantes relacionados a los procesos de regulación de la expresión génica y al efecto que causa el medio ambiente sobre cada individuo. De esta manera, surge el desarrollo de "**La era ómica**". El sufijo "-oma" tiene origen latino y significa "conjunto de", por lo que como su nombre lo indica, las ciencias ómicas aportan una visión global de los procesos biológicos y se caracterizan por analizar un gran volumen de datos utilizando herramientas tanto del campo de la biología como de la bioinformática. Las principales ciencias ómicas son la genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica. Todas ellas permiten grandes avances tanto en el conocimiento básico de los sistemas biológicos y, lo que es

más importante, representan herramientas invaluable para el análisis de la funcionalidad celular y sus aplicaciones biotecnológicas.

La metabolómica se ocupa del estudio de los metabolitos (moléculas de peso molecular <1000 Da), que son el producto final de todos los procesos celulares. Si nos remontamos a la época de la antigua Grecia, podremos comprobar que aún en esos tiempos, existía la idea de que los cambios en los tejidos y fluidos biológicos de un organismo podían ser indicativos de la presencia de una enfermedad y que estos cambios tenían origen metabólico. Este concepto devino en el desarrollo de los distintos métodos de análisis clínicos, que miden algunos metabolitos individuales o en conjuntos similares. Hoy en día la metabolómica utiliza técnicas modernas como la espectrometría de masas (MS) y la resonancia magnética nuclear (RMN) apoyadas en análisis quimiométricos que permiten establecer patrones metabólicos que reflejen un estado particular de un individuo, como la presencia de una determinada enfermedad o los efectos adversos de la administración de una droga.

En los organismos cada nivel de organización biológica (genes, transcriptos, proteínas y metabolitos) opera en una escala de tiempo diferente, lo que hace difícil encontrar relaciones causales que puedan ser explicadas con un modelo. Por otra parte, las influencias medioambientales sobre la expresión génica y el metabolismo dificultan la interpretación de los datos genómicos. La metabolómica evita estos problemas ya que refleja el resultado final de todos los procesos donde

todos los factores externos, como el medio ambiente y hábitos culturales del individuo, son tenidos en cuenta sin hacer suposiciones sobre el efecto de una sola contribución a ese estado. De esta forma, los resultados que surgen de este tipo de estudios, permiten al médico clínico una visión integral mediante parámetros objetivos. Las aplicaciones de la metabolómica de biofluidos incluyen desde la identificación de biomarcadores de enfermedades hasta evaluaciones de respuestas a distintos tratamientos y evaluaciones nutricionales, permitiendo conocer el estado de un individuo a partir del análisis del perfil metabólico en su conjunto, a diferencia de los métodos convencionales donde se observan parámetros bioquímicos aislados que no siempre son suficientemente informativos.

En los tiempos que corren es innegable que uno de los grandes problemas que se enfrentan en la actualidad desde la clínica médica es que la mayoría de los tratamientos están diseñados para una población promedio, que muy pocas veces representa al individuo que lo recibe. Entre las 10 drogas de mayor recaudación en los Estados Unidos, se comprobó que sólo causan efectos beneficiosos en 1 de 25 hasta 1 de 4 personas que los consumen. Estudios epidemiológicos recientes en los que se evaluaron los perfiles metabólicos de distintos individuos, han demostrado que la existencia de un único tratamiento para cada tipo de enfermedad no resulta adecuada debido a la gran diversidad bioquímica que existe entre los individuos de la población. En este sentido, la medicina de precisión busca brindar una respuesta específica para cada tipo de paciente de manera de optimizar el tratamiento, generando una disminución en los costos que debe afrontar el sistema de salud. El estudio del metaboloma de los individuos o fenotipado metabólico, representa una herramienta vital para la **medicina de precisión** debido a que aporta información sobre las influencias de una gran variedad de factores, que incluyen la genética subyacente, el estrés ambiental, el estado nutricional y la actividad microbiana intestinal. Por otro lado, y teniendo en cuenta el aumento en la incidencia de enfermedades relacionadas al estilo de vida y la alimentación como las enferme-

dades cardiovasculares, principal causa de muerte en el año 2010 según la WHO, y las enfermedades metabólicas, resulta de suma importancia contar con un método de diagnóstico que refleje de la mejor manera posible el estado real del paciente con el fin de seleccionar el tratamiento que mejor se adapte a sus necesidades, mejorando la calidad de vida del paciente y reduciendo los costos del sistema de salud.

La **Plataforma Argentina de Biología Estructural y Metabolómica (PLABEM)** es una plataforma financiada por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación, que brinda tecnología de última generación aplicada a la investigación científica, la biotecnología, la medicina traslacional y el control de alimentos. Entre los servicios que se ofrecen desde esta plataforma tecnológica, se destaca la metabolómica por Resonancia Magnética Nuclear. Uno de los objetivos principales del área es impulsar el desarrollo de medicina traslacional, creando equipos de trabajo interdisciplinarios en el ámbito de los Hospitales públicos y que los resultados obtenidos se reflejen directamente en beneficio de la sociedad. Actualmente, el equipo de trabajo que lidera el Dr. Alejandro Vila está llevando a cabo dos proyectos relevantes para la medicina local. Uno de los proyectos involucra a la Unidad Interhospitalaria de Obesidad Mórbida del Hospital Provincial del Centenario y está centrado en la búsqueda de biomarcadores pre y post quirúrgicos de pacientes sometidos a cirugía bariátrica de modo que se puedan determinar tasas de éxito de las cirugías. El segundo proyecto se lleva a cabo en colaboración con el laboratorio CIBIC y el INDEAR, cuyo propósito es crear una base de datos de metagenoma intestinal y metaboloma de 200 individuos sanos provenientes de las ciudades de Rosario, Paraná, Venado Tuerto y Córdoba. Dicha base de datos podrá utilizarse como referencia para el estudio de enfermedades y contribuir a las bases de datos científicas mundiales. En un futuro, se espera que surjan nuevos proyectos donde puedan participar grupos de médicos que necesiten respuestas específicas que hasta el día de hoy no hayan sido posible responder con las técnicas convencionales.