

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

La metabolómica: un cambio en la aproximación a la investigación bioquímica

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2018.12.1

Coral Barbas

CEMBIO (Centro de Metabolómica y Bioanálisis), Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo CEU, Madrid



Biografía Resumen

La Prof. Coral Barbas es actualmente catedrática de Química Analítica en la Facultad de Farmacia de la Universidad San Pablo CEU, Madrid, y directora del Centro de Metabolómica y Bioanálisis (CEMBIO) en esta Facultad. También es directora de la Escuela Internacional de Doctorado CEU (CEINDO); profesora visitante en el Imperial College de Londres (Departamento de cirugía y cáncer), y en la Universidad Médica de Bialystok. Anteriormente fue vicerrectora de investigación en la Universidad San Pablo CEU y Marie Curie Fellow en el Kings College de Londres. Es autora de más de 200 artículos en revistas indexadas, ha dirigido 17 tesis que han recibido la máxima calificación. Sus premios incluyen la medalla al mérito de la Universidad Médica de Bialystok y fue nombrada en 2016 una las 50 mujeres más influyentes en química analítica en el mundo por la revista The Analytical Scientist. El más reciente ha sido el premio 2018 de la Sociedad Belga de CC. Farmacéuticas.

Las tecnologías ómicas suponen un cambio en la forma de hacer investigación. Se mide todo lo que cambia en una situación en estudio en comparación con el adecuado control con respecto a genes (genómica), proteínas (proteómica) o metabolitos (metabolómica). En este artículo se describe brevemente el flujo de trabajo y características más destacadas de la metabolómica.

Summary

Omics technologies are changing the way we perform research. It measures everything that changes in a situation under study compared with appropriate controls at different levels: genes (genomics), proteins (proteomics) or metabolites (metabolomics). This article briefly describes the workflow and most features of metabolomics.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

La investigación clásica ha sido reduccionista: se genera una hipótesis y se miden de uno en uno tantos compuestos como sea posible para confirmar o descartar esa hipótesis. Así, por ejemplo, cuando se trataba de probar si el estrés oxidativo era el mecanismo subyacente alterado en multitud de patologías, se medía todo un abanico de antioxidantes y productos de oxidación (vitamina E, glutatión reducido y oxidado, 4-hidroxinonenal, etc.) en el sistema en estudio para confirmar o descartar la hipótesis. La aproximación sigue siendo válida, pero la cantidad de información que se obtiene es muy limitada y a veces las conclusiones son muy parciales, porque se pierden de vista otras muchas alteraciones que pueden ser incluso más relevantes.

El enorme desarrollo de la instrumentación analítica, en particular la espectrometría de masas y la bioinformática, nos ha proporcionado herramientas para aproximarnos a una situación fisiopatológica alterada de otra forma: se trabaja con dos grupos (casos y controles) y se mide TODO lo que cambia en la situación en estudio. La capacidad de adquirir información es casi ilimitada. En ese contexto se sitúan las tecnologías ómicas: genómica, proteómica y metabolómica.

De ellas, la metabolómica ha sido la última en llegar al laboratorio por la complejidad de su aplicación, ya que mientras genes y proteínas están formados por la repetición de unidades de estructura química similar, los metabolitos cubren un amplísimo rango de propiedades fisicoquímicas que van desde el oxalato, muy polar, a los triglicéridos absolutamente apolares y en niveles de concentración que se expanden desde el milimolar al picomolar.

A pesar de las dificultades analíticas, la metabolómica se está abriendo paso como herramienta fundamental en investigación por importantes razones de las que citaremos algunas: a) actividad es igual a concentración, b) la concentración de metabolitos puede modificar la actividad de genes y proteínas; c) a diferencia de genes y proteínas, los metabolitos se sitúan en las rutas bioquímicas y su función se puede "explicar" directamente, d) los metabolitos representan toda la cascada de reacciones bioquímicas que comienza en los genes y son lo más próximo al fenotipo; e) se alteran mucho y rápidamente ante cualquier cambio en el organismo y por tanto son marcadores ideales para la situación de que se trate.

La metodología de trabajo consiste en seleccionar muestras (cualquier fluido o tejido biológico es posible) de dos o más grupos a comparar cuyas diferencias respondan a una pregunta biológica clara y bien definida y que sean tan homogéneos como sea posible en el resto. Este punto es clave en todo estudio. Así, uno de los primeros estudios de metabolómica publicado trataba de encontrar marcadores de enfermedad cardiovascular en los que el grupo de pacientes tenía una edad media superior a 60 años, mientras que el grupo control, becarios del laboratorio, no llegaba a 30. Con el tiempo se demostró que los marcadores encontrados eran marcadores de envejecimiento y no necesariamente de daño cardiovascular. Como en toda técnica, se va aprendiendo con el tiempo y a veces con los errores cometidos.

A continuación se produce un perfil de señales tan amplio y no sesgado como sea posible de esas muestras, sin buscar nada *a priori*, y se superponen los perfiles de casos y controles, buscando las señales en las que haya diferencias estadísticamente significativas. Cómo realizar adecuadamente la estadística con miles de señales y generalmente pocas muestras no es tarea fácil. Esas señales diferenciales están potencialmente asociadas a la situación en estudio. Aquí comienza una tarea ardua y que requiere formación, la de pasar de una señal con una masa y un tiempo de retención a un compuesto identificado con un nombre. Este es otro punto en el que es necesario un trabajo riguroso, porque falsas identificaciones llevan a falsas conclusiones.

Una vez terminada la tarea de identificar los metabolitos alterados en la situación estudiada, queda la tarea de la interpretación, y es ahí donde la bioquímica juega un papel

relevante. Una lista no es nada, lo que verdaderamente da valor a un estudio es entender los mecanismos alterados que surgen como hipótesis de los cambios encontrados, porque así se podrá actuar sobre ellos. De todo este proceso pueden surgir o posibles marcadores diagnósticos o del efecto de un tratamiento que hay que validar, o una hipótesis sobre mecanismos alterados, que habrá que confirmar.

La metabolómica por tanto, es una herramienta extremadamente potente, que requiere de mucho trabajo, muy riguroso, realizado con un profundo conocimiento, que no compite, sino que se debe integrar en el contexto de toda la información que se puede obtener del sistema en estudio.

Referencias:

- 1.-Schrimpe-Rutledge A. C., et al. Untargeted metabolomics strategies – Challenges and Emerging Directions. *J Am Soc Mass Spectrom.*, 27(12), 1897–1905 (2016).
- 2.-Naz S, et al. Analytical protocols based on LC–MS, GC–MS and CE–MS for non targeted metabolomics of biological tissues. *Bioanalysis.* 6 (12). Published Online:31 Jul 2014 <https://doi.org/10.4155/bio.14.119>.
- 3.-Griffin, J. L. et al. *Nat. Rev. Cardiol.* 8, 630–643 (2011); published online 20 September 2011; doi:10.1038/nrcardio.2011.138.

Figura. Flujo de trabajo en Metabolómica.

