

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

Traduciendo el código de la vida.

La proteómica

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2019.08.1



Fernando J. Corrales

Laboratorio de Proteómica Funcional. Centro Nacional de Biotecnología, CSIC. Madrid

Biografía

Licenciado en Ciencias Biológicas por la Universidad Autónoma de Madrid (1986). Doctor en Bioquímica y Biología Molecular por la misma Universidad (1992). Fue investigador postdoctoral en el laboratorio del Profesor Alan R. Fersht de la Universidad de Cambridge y en 1997 investigador asociado en el Instituto de Investigaciones Biomédicas (CSIC). Catedrático de Bioquímica en la Universidad de Navarra, donde realizó su labor investigadora en el Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) y creó y dirigió la Unidad de Genómica, Proteómica y Bioinformática. En 2017 se incorporó al Centro Nacional de Biotecnología, CSIC como Investigador Científico, donde dirige el Laboratorio de Proteómica Funcional. Su investigación, relacionada con la investigación de los mecanismos asociados a la progresión de enfermedades hepáticas, ha sido financiada de forma continuada en los últimos 20 años. Tiene más de 150 artículos en revistas internacionales y es miembro de diversos comités evaluadores y asesores de entidades públicas y privadas. Premio Extraordinario a la Tesis Doctoral (1993), y Premio a la Investigación básica de la Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo (2002). Presidente de la Sociedad Española de Proteómica (2009-2016), miembro del Executive Council de la European Proteomics Association (2014-actualidad) y de la Human Proteome Organisation (2014-2016), Coordinador del Biology and Disease Human Proteome Project (2017-actualidad), Investigador principal y miembro del EC del Chromosome Centric Human Proteome Project (2014-actualidad), Coordinador General de la Plataforma de Recursos Biomoleculares y Bioinformáticos del ISCIII y de la plataforma Nacional de Proteómica ProteoRed-ISCIII (2014-actualidad).

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

El cuerpo humano contiene miles de proteínas que integran el proteoma humano y se organizan en una fabulosa red funcional, que estudia de la proteómica. En la última década se ha producido una asombrosa progresión tecnológica que permite anticipar el desarrollo de herramientas de inestimable valor en la práctica clínica.

Summary

Our bodies contain thousands of proteins known as the human proteome, a fabulous functional network that is studied by proteomics. In the last decade an astonishing technological progress has occurred that paves the way for the development of new valuable resources in the clinical practice.

El estudio sistemático del conjunto de proteínas humanas fue propuesto en los años 80 del siglo XX, aunque no fue hasta unos años más tarde, en 1995, cuando se utiliza por primera vez el término proteómica. La proteómica es la ciencia que estudia el proteoma, que se puede definir como el conjunto de proteínas de una célula, un tejido o, en general, de un organismo biológico. Centrándonos en la especie humana, es importante señalar que, a diferencia del genoma, cuya extensión está bien delimitada y es conocida, el proteoma está constituido por cientos de miles de proteínas diferentes, que son el producto de la expresión de los aproximadamente 20.000 genes y de

las variaciones producidas por mutaciones en su ADN, procesamiento del ARN y por las modificaciones químicas de las proteínas tras la traducción. Conocer el proteoma en toda su extensión es uno de los mayores retos a los que se enfrenta la biología moderna y es de gran relevancia porque las proteínas son las herramientas necesarias para realizar la mayoría de las funciones biológicas. En consecuencia, entender cómo, cuándo y en qué tipos de célula se expresan las diferentes especies proteicas es clave para definir cómo funciona nuestro organismo y cuáles son las alteraciones que conducen al desarrollo de enfermedades. Este es el principal objetivo del Proyecto Proteoma Humano (HPP), promovido por la Human Proteome Organisation (HUPO, [1](#)). La enorme diversidad del proteoma, tanto en lo referente al número de especies proteicas diferentes como a su amplio rango de abundancia, ha exigido un espectacular desarrollo tecnológico en los últimos 20 años.

La proteómica tiene como objetivo fundamental comparar el proteoma de un sistema biológico en dos condiciones distintas (por ejemplo, muestras de individuos sanos y pacientes) para identificar cuáles son las proteínas diferentes entre ambos estados. Para ello será necesario extraer el componente proteico de las muestras a analizar mediante estrategias optimizadas, procesar las proteínas extraídas para fragmentarlas en sus péptidos que las componen, separar estos

péptidos mediante técnicas cromatográficas e identificarlos mediante espectrometría de masas de alta resolución. Las decenas de miles de péptidos analizados se procesan e interpretan con programas informáticos sofisticados para obtener sus secuencias e información cuantitativa, lo que permite identificar las proteínas de las que proceden (alrededor de 6.000 proteínas) y establecer su abundancia relativa, determinando así cuales se comportan de forma diferencial entre las condiciones estudiadas. Estas proteínas diferenciales son de gran valor para definir la base molecular de las enfermedades y descubrir biomarcadores para el desarrollo de aplicaciones clínicas precisas adaptadas a las necesidades concretas que requiere cada paciente. Cabe destacar que, además de la aproximación experimental mencionada anteriormente, hoy día es posible también estudiar cambios en la abundancia de las isoformas de las proteínas como consecuencia de eventos denominados de modificación postraduccional. Además, existen procedimientos para estudiar proteínas intactas, en lugar de sus péptidos lo que, junto con lo anterior, permite definir alteraciones en las estrategias celulares que regulan la actividad de las proteínas. Asimismo, la

validación estadística de la asociación de los descubrimientos realizados con procesos biológicos o patológicos requiere del análisis de las proteínas relevantes (biomarcadores) en grandes series de muestras (pacientes), para lo que es necesario disponer de métodos de cuantificación específicos basados bien en la utilización de anticuerpos, o en métodos dirigidos de espectrometría de masas denominados de monitorización selectiva. En España, ProteoRed-ISCIII es una plataforma tecnológica integrada por 25 laboratorios estratégicamente distribuidos en las diferentes Comunidades Autónomas, que ofrece a la comunidad científica todos los recursos tecnológicos anteriormente mencionados (2).

El desarrollo tecnológico en proteómica ha cristalizado ya en recursos y aplicaciones de elevado impacto tanto en investigación biomédica como en el ámbito de la salud. Valgan como ejemplo el *Human Protein Atlas* (3) y el-Atlas de monitorización selectiva o SRM-Atlas (4). El primero integra un compendio de más de 25.000 anticuerpos para unas 18.000 proteínas e información relativa a sus niveles de expresión en diferentes tejidos y sus alteraciones en diversas enfermedades. El segundo ofrece la colección de métodos para cuantificar la práctica totalidad de las

proteínas humanas mediante técnicas de proteómica dirigida. Estos métodos de cuantificación se están ya utilizando para detectar e identificar biomarcadores en condiciones de estandarización compatibles con su aplicación en estudios clínicos, como es el caso del Consorcio para el Análisis de Tumores mediante Proteómica Clínica (CPTAC; 5). En la rutina clínica ya se están empleando métodos de proteómica, como el diseñado para la identificación de especies de bacterias asociadas a procesos infecciosos mediante espectrometría de masas (6). También caben destacar las técnicas de imagen mediante espectrometría de masas, que permiten determinar los cambios en la distribución de biomoléculas en cortes de tejido asociados a enfermedades, un recurso de gran valor en el diagnóstico de biopsias (7). En un futuro próximo la proteómica será una herramienta de inapreciable valor para guiar los procedimientos quirúrgicos en tiempo real, en base a perfiles de péptidos que diferencian el tejido sano y el patológico (8). En resumen, las técnicas que permiten un análisis sistemático del componente proteico de un sistema biológico son ya una realidad, son accesibles a la comunidad científica y están ya contribuyendo al desarrollo de una medicina molecular que, a buen seguro permitirá avanzar en el concepto de medicina de precisión.

Referencias

1. www.hupo.org
2. www.proteored.org
3. www.proteinatlas.org
4. www.srmatlas.org
5. www.proteomics.cancer.gov/assay-portal
6. <https://www.youtube.com/watch?v=aD7Ln71wGFM>
7. https://www.youtube.com/watch?v=qxm6KSC0w_Q
8. <https://www.youtube.com/watch?v=AVn7DtuzF0M>

Figura. Esquema de las diferentes etapas de un experimento de proteómica diferencial denominado "de abajo hacia arriba" y su potencial aplicación clínica.

