

Ciencia de vanguardia llega a Rosario

METABOLÓMICA: APLICACIONES CLAVE EN SALUD Y PRODUCCIÓN DE ALIMENTOS

Paula Burdisso, Jimena Zoni, Rodolfo M. Rasia y Alejandro J. Vila *

Los avances en el conocimiento científico en la segunda mitad del Siglo XX abrieron nuevos paradigmas en las Ciencias Biológicas, que permitieron el desarrollo de nuevas tecnologías aplicadas a la agroindustria, a la salud y a la ciencia de los alimentos.

Dentro de estos nuevos enfoques, se destaca el surgimiento de **las ciencias "ómicas"**, que consisten en la generación y análisis de un gran volumen de datos, utilizando herramientas tanto del campo de la biología como de la informática, con el fin de aportar una visión más amplia de los procesos biológicos. Por tanto, las tecnologías "ómicas" proveen una visión holística de las moléculas que forman una célula, tejido u organismo y se dirigen principalmente a la detección global de genes (**genómica**), ARN mensajero (**transcriptómica**), proteínas (**proteómica**) y metabolitos (**metabolómica**) presentes en una muestra biológica.

Dentro de los distintos niveles de organización de una célula, la genómica es el punto de partida con respecto a las otras ciencias "ómicas". El genoma se asemeja

a un plano sobre el cual el organismo se construye. La información que contiene es leída y traducida por la maquinaria celular. El desarrollo del PROYECTO GENOMA HUMANO (PGH), cuyo principal objetivo fue obtener la secuencia completa del ADN humano y a su vez localizar e identificar la totalidad de sus genes, fue un hito trascendental para la ciencia.

Llegar a este objetivo tan ambicioso dio lugar a enormes avances en biomedicina y genética clínica, desarrollando el conocimiento de enfermedades poco estudiadas, nuevas medicinas y diagnósticos más fiables y rápidos. Pero, por otro lado, dejó en claro que el conocimiento de los genes era apenas la punta de un iceberg más complejo, planteando nuevos interrogantes: ¿cómo y cuándo se expresan los genes?, ¿cómo influye el ambiente en la expresión génica?.

La metabolómica es el estudio científico de los procesos químicos que producen y consumen las moléculas pequeñas que sirven tanto de material de construcción, como también de fuente de energía y medio de

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



comunicación para las células. De esta forma, se ubica en el extremo opuesto a la genómica, al reflejar el resultado final de los procesos biológicos dictados por los genes. Específicamente, la metabolómica es el “estudio sistemático de las huellas únicas que dejan los procesos celulares específicos en su paso”, es decir, el estudio del perfil de los metabolitos de una célula².

El metaboloma representa la colección de todos los metabolitos en una célula, tejido, órgano u organismo que son producto de los procesos celulares³. La caracterización de este conjunto de metabolitos aporta información precisa sobre el estado real del organismo analizado en un tiempo determinado bajo condiciones ambientales específicas.

De esta manera, la metabolómica representa una herramienta indispensable para complementar la información bioquímica que se obtiene de los genes y las proteínas, facilitando la comprensión de distintos sistemas biológicos, teniendo en cuenta el impacto que el medio ambiente ejerce sobre un organismo vivo.

La aplicación de estas técnicas permitió grandes avances en el conocimiento básico de los sistemas biológicos y, lo que es más importante, representan herramientas

invalorable para el análisis de la funcionalidad celular y sus aplicaciones biotecnológicas. Un ejemplo excepcionalmente innovador desarrollado a partir de la metabolómica lo constituye sin dudas el *i-knife*, desarrollado por científicos del Imperial College de Londres¹. Esta herramienta es un bisturí acoplado a un sistema de espectrometría de masas que permite a los cirujanos identificar tejidos cancerosos en tiempo real durante una cirugía.



- La metabolómica es el estudio del conjunto de pequeñas moléculas (metabolitos) presentes en células, biofluidos, tejidos, organismos y alimentos.

- El conjunto de estas pequeñas moléculas es conocido como metaboloma.

- Los campos de aplicación de la metabolómica van desde estudios de toxicidad de drogas, enfermedades metabólicas, hasta estudios de impacto ambiental y controles de calidad de alimentos.

- El metaboloma refleja la fisiología de un organismo en un momento dado, por lo que

conocerlo puede aportar información importante sobre el estado de salud o enfermedad de un organismo.

- **Las técnicas principalmente utilizadas para metabolómica son la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y la espectrometría de masas, ya que proveen información cuantitativa y estructural de un amplio rango de metabolitos en una sola medición, sin necesidad de limitarse al estudio de unas pocas moléculas.**



ORIGEN Y APLICACIONES

La idea de que los fluidos biológicos reflejan la salud de los individuos ha existido durante un largo tiempo. En la antigüedad (1500-2000 aC), los médicos tradicionales chinos utilizaban hormigas para determinar si la orina de un individuo contenía altos niveles de azúcar y así detectar la diabetes. Al mismo tiempo, los indios que practicaban medicina Ayurvédica, observaron que ciertos insectos eran atraídos por la orina de algunos individuos y notaron que el sabor dulce de la misma podía estar relacionado a la presencia de enfermedades. Otro ejemplo de la antigüedad de la noción es el uso de "tablas de orina" para asociar los distintos colores, sabores y olores de la orina a diferentes condiciones médicas durante la edad media.

El concepto de que los individuos podrían tener un "perfil metabólico" que podría estar reflejado en la constitución de sus fluidos biológicos fue introducido por Roger Williams a finales de la década de los '40, quien usó la cromatografía en papel para sugerir que había patrones metabólicos característicos en la orina y saliva que estaban asociados con enfermedades como la esquizofrenia. Sin embargo, sólo a través de avances tecnológicos en los años '60 y '70 se volvió plausible medir los perfiles metabólicos de manera cuantitativa (y no cualitativa).

En esa misma época, la espectroscopia por Resonancia Magnética Nuclear (RMN), descubierta en los años '40, estaba avanzando rápidamente. En 1974, Seeley et al.⁴ demostraron la utilidad de la Resonancia Magnética Nuclear para detectar metabolitos en muestras biológicas inalteradas. Este primer estudio en músculo remarcó el valor de la técnica en el descubrimiento de que el 90% del ATP celular está acomplejado con magnesio.

Jeremy K. Nicholson y Elaine Holmes en el Birkbeck College y posteriormente en el Imperial College London lideraron los esfuerzos más recientes en el uso de la RMN para aplicaciones en metabolómica. En 1984, Nicholson mostró que la espectroscopia de RMN po-

día usarse para diagnóstico de la diabetes, y luego empezó la aplicación de métodos de reconocimiento de patrones en datos de espectroscopia de RMN.

En la actualidad, la metabolómica aún se considera como un "campo emergente", y su avance está directamente asociado al desarrollo de nuevas tecnologías para la separación e identificación de moléculas pequeñas que incluyen tanto a técnicas como la Resonancia Magnética Nuclear y la Espectrometría de masas (EM) así como también programas informáticos que permiten el procesamiento de los datos espectrales y el análisis de los mismos.



La metabolómica usa un abordaje interdisciplinario que resulta muy versátil para el estudio de distintos tipos de sistemas, ya que se ha utilizado en biofluidos para identificar biomarcadores de enfermedades o evaluación de tratamientos con drogas, así como en estudios de plantas, bacterias, nutrición y medio ambiente, entre numerosas aplicaciones. En todos los casos se trata de análisis no invasivos, una clara ventaja en el campo de la salud.

En la actualidad, está ganando importancia como herramienta en las ciencias biológicas, ya que es rápida y precisa y se puede aplicar con un enfoque particular o de una manera global para clasificar el estado de los organismos en estudio. Debido a la amplitud de sus aplicaciones, el desarrollo experimentado a nivel mundial por los sectores agropecuarios, farmacéuticos y biotecnológicos está traccionando el desarrollo de metabolómica aplicada a los mismos.

Durante los primeros años de desarrollo de la metabolómica, la mayoría de los trabajos estaban principalmente enfocados en aplicaciones clínicas o farmacéuticas, tales como el descubrimiento de drogas^{5,6}, ensayos de drogas⁷, toxicología clínica^{8,9} y química clínica^{10,11}. Sin embargo, en los últimos años, la metabolómica ha surgido como un campo de interés en estudios científicos de alimentos y nutrición¹².



METABOLÓMICA EN ANÁLISIS DE COMPONENTES DE ALIMENTOS

El estudio de la composición de alimentos constituye la base de prácticamente todos los aspectos de la nutrición. Tradicionalmente, el análisis de la composición de alimentos involucraba la identificación y clasificación de los constituyentes de los mismos en categorías



como proteínas, grasas, hidratos de carbono, fibras, vitaminas, elementos traza, sólidos y/o cenizas.

En la actualidad, la metabolómica permite realizar estudios integrales de los compuestos que constituyen los alimentos, permitiendo comprender no sólo los detalles moleculares que brindan sabor, textura, aromas o color a ciertos alimentos sino también establecer patrones o huellas dactilares específicos de cada uno de ellos.

Esta huella dactilar o patrón metabólico contiene información de factores ambientales, genéticos y relativos a la elaboración, como el suelo, el clima, los recursos genéticos (variedades, cultivares y razas), las condiciones de almacenamiento, la elaboración, etc., lo que puede significar una herramienta excepcional para la evaluación de la *calidad de alimentos* o la detección de adulteraciones de los mismos.

El estudio global de los componentes químicos de los alimentos ofrece una gran oportunidad para la industria alimentaria, ya que permite excelentes posibilidades no sólo para estudiar los cambios en los perfiles metabólicos durante diferentes etapas de producción (tratamiento térmico, fermentación y almacenamiento), sino también para seleccionar diferentes compuestos como marcadores de deterioro. Además, el uso de estas herramientas avanzadas para monitorear los cambios en las propiedades de los alimentos a lo largo de los procesos de producción es de gran ayuda

EN LA ACTUALIDAD,
LA METABOLÓMICA
PERMITE REALIZAR
ESTUDIOS INTEGRALES DE
LOS COMPUESTOS QUE
CONSTITUYEN LOS ALIMENTOS.

para la industria, ya que permiten la implementación de mejoras de procesamiento enfocadas en la calidad de los alimentos.

Un reto esencial relacionado estrechamente con la calidad de los alimentos es la trazabilidad, lo que exige un conocimiento preciso de la composición y el origen de un producto alimenticio durante todas las etapas de fabricación a las que se somete. La determinación del origen geográfico de los alimentos y bebidas ha sido un desafío creciente en la última década, principalmente debido a la preocupación de los consumidores por la autenticidad de los alimentos que consumen.

Desde un punto de vista económico, la autenticación del producto es fundamental no sólo para evitar la adulteración de los alimentos, sino también para garantizar

que un producto se comercialice como parte de una denominación de origen protegida (DOP) o de una indicación geográfica protegida (IGP), llevando a un incremento en el valor agregado de los productos.

El aumento del conocimiento en este campo ayudará a desarrollar enfoques rápidos y confiables para la toma de huellas dactilares de calidad. Asimismo, este aspecto será de gran importancia para los diferentes temas estrechamente relacionados con la trazabilidad alimentaria, como la detección de adulteración, gracias a la discriminación que ofrecen los metabolitos esperados e inesperados en un producto alimenticio específico.

METABOLÓMICA EN MEDICINA DE PRECISIÓN

La metabolómica surge como una necesidad para resolver problemas asociados a la medicina, ya que a diferencia de lo que ocurre con la genómica, refleja el resultado final de procesos donde intervienen todos los factores externos, como el medio ambiente y hábitos culturales del individuo. Todos estos factores son tenidos en cuenta sin hacer suposiciones sobre el efecto de una sola contribución a su estado.

De esta forma, los datos que surgen de los estudios meabolómicos le brindan 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 la actualidad, el principal problema que se enfrenta desde la clínica médica es la falta de tratamientos a medida de los pacientes, ya que, por lo general, el diseño de los mismos va dirigido a una población promedio, que en muchos casos no representa al individuo que lo recibe.

La gran diversidad que existe entre los individuos de la población, dificultan la evaluación de respuesta a distintos tratamientos que reciben los pacientes. A modo de ejemplo, entre las 10 drogas de mayor venta en los Estados Unidos, se comprobó que sólo causan efectos beneficiosos en 1 de 25 hasta 1 de 4 personas que los consumen¹³. Ante la necesidad de brindar una respuesta específica para cada tipo de paciente surge el concepto de medicina de precisión, que busca optimizar el tratamiento y de esta forma también disminuir los costos en salud pública.





Una herramienta vital para la medicina de precisión es el estudio del metaboloma de los individuos, ya que aporta información sobre las influencias de una gran variedad de factores, que incluyen la genética, 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 enfermedades cardiovasculares, principal causa de muerte en el año 2010 según la Organización Mundial de la Salud, 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 su calidad de vida y reduciendo los costos del sistema de salud.

DESARROLLO ACTUAL DE LA METABOLÓMICA EN ROSARIO

En el año 2012 se constituyó en la ciudad de Rosario la Plataforma Argentina de Biología Estructural y Metabolómica (PLABEM), mediante financiamiento del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación. Dicha plataforma se encuentra dentro del Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (IBR) y su principal objetivo es brindar tecnología de

EN EL 2012 SE CONSTITUYÓ
EN ROSARIO LA PLATAFORMA
ARGENTINA DE BIOLOGÍA
ESTRUCTURAL Y
METABOLÓMICA (PLABEM).
SE ENCUENTRA DENTRO DEL
INSTITUTO
DE BIOLOGÍA MOLECULAR
Y CELULAR DE ROSARIO (IBR).

última generación aplicada a la investigación científica, la biotecnología, la medicina traslacional y el control de alimentos y fármacos.

La constitución de la PLABEM permite aprovechar al máximo la disponibilidad de equipamiento que se encuentra en una institución pública, así como la presencia de recursos humanos altamente calificados. La metabolómica por Resonancia Magnética Nuclear se destaca entre los servicios que se ofrecen desde esta plataforma tecnológica.

Uno de los objetivos principales del área es impulsar el desarrollo de medicina traslacional, creando equipos de trabajo interdisciplinarios en los que los profesionales de la salud trasladen sus inquietudes al sector científico y que dicha interacción arroje resultados que se reflejen directamente en beneficio de la sociedad.

Actualmente, el equipo de trabajo que lidera el científico 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 de determinar las tasas de éxito de las cirugías y comprender con mayor profundidad los efectos que causa dicha cirugía en las comorbilidades asociadas a la obesidad, entre ellas, la diabetes tipo 2.

El segundo proyecto se lleva a cabo en colaboración con el laboratorio CIBIC y el INDEAR, y su 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.



Mario Luengo / Freepik

Los integrantes de la PLABEM promueven activamente la aplicación de la metabolómica, difundiendo sus potencialidades en ambientes académicos, profesionales y del sector productivo.

Entre las actividades destacadas, han organizado recientemente en Rosario el segundo Simposio de la Sociedad Latinoamericana de Perfilado Metabolómico (LAMPS), donde se recibieron delegaciones de Brasil, Colombia, Uruguay, el Reino Unido, Australia e Italia, además de los participantes de Argentina. El Simposio contó con el auspicio de la Bolsa de Comercio de Rosario, que tuvo un rol protagónico en la organización, promoción y desarrollo del evento, que se llevó a cabo en su auditorio. Esta actividad puso a nuestra ciudad en el centro de estos nuevos desarrollos, tanto a nivel del país como a nivel sudamericano. La difusión de los métodos y la concientización sobre sus posibilidades permitirán el desarrollo de nuevos proyectos donde puedan participar científicos y profesionales que necesiten respuestas específicas que hasta el día de hoy no hayan sido posible responder con las técnicas convencionales ■

REFERENCIAS

1. Balog, J. et al. Intraoperative Tissue Identification Using Rapid Evaporative Ionization Mass Spectrometry. *Sci. Transl. Med.* 5, 194ra93–194ra93 (2013).
2. Nicholson, J. K., Lindon, J. C. & Holmes, E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica* 29,

- 1181–1189 (1999).
3. Cotter, D. LMPD: LIPID MAPS proteome database. *Nucleic Acids Res.* 34, D507–D510 (2006).
4. Hoult, D. I. et al. Observation of tissue metabolites using ³¹P nuclear magnetic resonance. *Nature* 252, 285–7 (1974).
5. Kell, D. B. Systems biology, metabolic modelling and metabolomics in drug discovery and development. *Drug Discov. Today* 11, 1085–1092 (2006).
6. Watkins, S. M. & German, J. B. Metabolomics and biochemical profiling in drug discovery and development. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 4, 224–8 (2002).
7. Lindon, J. C., Holmes, E., Bollard, M. E., Stanley, E. G. & Nicholson, J. K. Metabonomics technologies and their applications in physiological monitoring, drug safety assessment and disease diagnosis. *Biomarkers* 9, 1–31 (2004).
8. Griffin, J. L. & Bollard, M. E. Metabonomics: its potential as a tool in toxicology for safety assessment and data integration. *Curr. Drug Metab.* 5, 389–98 (2004).
9. Schnackenberg, L. K. & Beger, R. D. Monitoring the health to disease continuum with global metabolic profiling and systems biology. *Pharmacogenomics* 7, 1077–1086 (2006).
10. Moolenaar, S. H., Engelke, U. F. H. & Wevers, R. A. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy of body fluids in the field of inborn errors of metabolism. *Ann. Clin. Biochem.* 40, 16–24 (2003).
11. Wishart, D. S. et al. Magnetic Resonance Diagnostics: A New Technology for High-Throughput Clinical Diagnostics. *Clin. Chem.* 47, (2001).
12. Gibney, M. J. et al. Metabolomics in human nutrition: opportunities and challenges. *Am. J. Clin. Nutr.* 82, 497–503 (2005).
13. Schork, N. J. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature* 520, 609–611 (2015).