

Metabolómica: aplicaciones emergentes en descubrimiento de fármacos y medicina de precisión.

Coordinado por:
Dr. Cristóbal de los Ríos
 Instituto Teófilo Hernando
 Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UAM.c.e.
 cristobal.delosrios@uam.es

La metabolómica ha cambiado la perspectiva del estudio de las enfermedades, así como el descubrimiento de nuevos fármacos

La **metabolómica** estudia la identificación, caracterización y cuantificación de los metabolitos en los sistemas biológicos. Dado que los genes nos muestran “lo que puede pasar”, mientras que los metabolitos indican “lo que está ocurriendo”, el estudio de la metabolómica permite explorar el nexo entre las interacciones de los genes con el ambiente. La metabolómica no sólo permite la identificación de biomarcadores de enfermedad en forma de metabolitos endógenos (biosintetizados o xenobióticos procesados por el organismo) o metabolitos exógenos (xenobióticos que el organismo es incapaz de biosintetizar ni transformar), sino que también proporcionaría el conocimiento de las causas fundamentales de la enfermedad.

La metabolómica es una realidad gracias a los avances en química analítica y computacional, con numerosas aplicaciones; pueden analizarse un amplio conjunto de sustratos tanto sólidos (tejidos), como líquidos (biofluidos) y gases (aliento). Además, la metabolómica puede llevarse a cabo tanto *in vitro* (usando extractos o fluidos corporales) o *in vivo* (usando técnicas de imagen o células vivas). A diferencia de otras “ómicas” como genómica, transcriptómica o proteómica, la metabolómica precisa de una amplia variedad de instrumentación. El uso de múltiples tecnologías proporciona accesibilidad y robustez a la metabolómica, ampliando la cobertura de los metabolitos objeto de estudio, cambiando así la perspectiva de la terapéutica.

Aunque en los últimos 40 años se ha trabajado con la hipótesis de que la mayoría de

las enfermedades tenían un origen genético, razón por la cual se han llevado a cabo numerosos esfuerzos para la secuenciación del genoma humano, la realización de perfiles transcripcionales y la caracterización de polimorfismos de un único nucleótido (SNP), se han ignorado los factores ambientales, lo que ha reducido los frutos científicos en el esclarecimiento de estas enfermedades. En este aspecto, la metabolómica, además de ayudar a entender finamente el metabolismo celular, ayuda a identificar las causas químicas de diversas enfermedades crónicas y complejas, donde los metabolitos juegan un mayor papel del que se pensaba en el progreso de la enfermedad, la señalización celular y el control fisiológico. De hecho, muchas de las más prominentes enfermedades actuales (coronarias, diabetes, obesidad, depresión) tienen una fuerte base o una causa clara metabólica; y muchas de las enfermedades crónicas (autismo, esquizofrenia, cáncer, Alzheimer) tienen asociaciones de causas metabólicas inesperadas. Esto deriva en que el descubrimiento de nuevas conexiones patológicas supone la identificación de nuevas dianas de fármacos, pues si un metabolito es identificado, inmediatamente la ruta biosintética es conocida y por tanto, la diana. Además, ha sido demostrado que la metabolómica juega un papel importante en la predicción de la toxicidad de los fármacos y demás estudios ADMET (absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad).

Con la multitud de aplicaciones de la metabolómica, la medicina personalizada, se hace más posible, ya que puede usarse para mo-

nitorización personal, diagnóstico de enfermedades, selección de terapia y de las dosis óptimas, así como en el seguimiento de los resultados. Sin embargo, como área emergente, todavía falta que la investigación sea más traslacional, centrándose en cómo convertir el descubrimiento en aparato, fármaco o test clínico, y para ello es necesario que los investigadores trabajen más cercanamente con clínicos, y los químicos médicos con los académicos; se necesita la

validación de biomarcadores y su uso en clínica, así como la automatización de los instrumentos de análisis y hacerlos más simples y baratos. Quizás no en muchos años todo esto será posible.

Sheila Abril

Instituto Teófilo Hernando

Prometedora terapia celular en la ELA

Si bien existen diferencias entre pacientes, no cabe duda de la rápida progresión que se produce en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En esta compleja patología neurodegenerativa, sin causa conocida ni tratamiento eficaz, se produce la muerte selectiva de las neuronas motoras del paciente. Con un difícil diagnóstico clínico, dado la falta de marcadores específicos, sintomáticamente debuta con unos leves temblores y debilidad muscular que rápidamente progresan de manera irregular hacia la parálisis total, insuficiencia respiratoria y muerte.

En la clínica, se utilizan fármacos para controlar sus síntomas (diazepam para controlar la espasticidad, y trihexifenidil o amitriptilina para ayudar a deglutir), pero el único tratamiento actual específico aprobado es el riluzol (inhibidor de los canales de sodio y de la liberación de glutamato). Este medicamento consigue prolongar durante pocos meses la vida del paciente o el tiempo hasta la instauración de ventilación mecánica, por lo que, pese a no conseguir curar la enfermedad, ha supuesto una prometedora fuente de partida para la búsqueda de nuevos fármacos. El optimismo ha ido disminuyendo tras ya casi 20

años desde su aprobación, pero los últimos estudios indican que en el tratamiento de la ELA todo podría dar un giro importante gracias a la terapia celular.

La tremenda complejidad fisiopatológica que caracteriza a las enfermedades neurodegenerativas, en las que se ven alteradas numerosas vías tanto genéticas como moleculares, se perfila como la principal dificultad para que la simplicidad de una determinada molécula (majestuosamente efectivas en muchas enfermedades) sea capaz de combatir con eficacia estas dolencias. Puede que esta sea la razón del fracaso farmacológico de los últimos años en este campo, y debemos aprovechar el recurso que se nos presenta con el avance de las denominadas terapias avanzadas, como son la terapia génica, la terapia celular o la ingeniería tisular.

La terapia celular consiste en el tratamiento con medicamentos basados en células de origen humano (autogénico: del propio paciente, o alogénico: de un donante) o de origen no humano (xenogénico). La principal importancia de este tipo de tratamiento viene dada a dos niveles: por la sustitución de las células enfermas o dañadas

La terapia celular puede ser la alternativa al escaso éxito que la terapia farmacológica ha tenido en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica