



EDITOR INVITADO

## CARDIOPROTEÓMICA: PERSPECTIVAS Y RETOS

### *CARDIOPROTEOMICS: PERSPECTIVES AND CHALLENGES*

La introducción de técnicas diagnósticas que se basan en la biotecnología moderna, tales como proteómica y genómica, al área biomédica, ha traído como resultado un mejor conocimiento tanto en el nivel estructural como funcional de las patologías que afectan al ser humano, y con ello la orientación a tratamientos más racionales, los cuales representan un mayor impacto para la salud pública. De la unión de diferentes técnicas y conceptos fundamentales introducidos recientemente desde las ciencias básicas, como la biofísica molecular, la bioquímica y la biología celular y molecular nace una nueva disciplina: la proteómica, con la que se da lugar a métodos racionales para el estudio global (sistemático) de las proteínas. La proteómica, término introducido en 1995, estudia la dinámica de un organismo a través de la observación del proteoma y su dinámica, entendiéndose como proteoma el conjunto de todas las proteínas y sus interacciones. Debido a la capacidad analítica de las técnicas utilizadas, la proteómica posee una sensibilidad y especificidad sin precedentes, lo que la convierte en una herramienta poderosa para diferenciar distintos marcadores de compromiso orgánico, entre los que, en los últimos años, se incluyeron determinantes moleculares de la patología cardiovascular.

Las proteínas (que resultan de la información codificada en el genoma) y sus interacciones, son responsables de todas y cada una de las funciones celulares. Las alteraciones en los niveles de expresión de dichas proteínas, en su estructura o en sus interacciones con otras biomoléculas, conducen a cambios en la funcionalidad de la célula y, en consecuencia, en la del tejido, del órgano, y del organismo como tal. De esta manera, las expresiones anómalas o modificaciones específicas de algunas proteínas involucradas en la estructura o el metabolismo celular, pueden usarse como marcadores para fenotipos específicos de enfermedad. Así, esta técnica subsana las limitaciones asociadas con otros sistemas tradicionales de diagnóstico, al atorgar alternativas que mejoran la efectividad en el estudio y manejo de distintas patologías, y al optimizar las respuestas oportunas de los sistemas de salud.

La ciencia encontró en el estudio de las proteínas una fuente de información inagotable para tratar de entender fenómenos biológicos cuya explicación está determinada por la relación estructural y funcional entre las mismas, así como por su capacidad de llevar a cabo interacciones moleculares en estructuras tan complejas como la célula. De esta forma, aprovechar el recurso de las «ómicas» (proteómica, así como la genómica y la metabolómica) permitirá determinar el eje central entre salud y enfermedad, a fin de resolver el paradigma de la tríada: gen-proteína-función. La elucidación de algunos de estos fenómenos sirve para determinar aplicaciones alternativas; por ejemplo, el hallazgo de nuevos marcadores característicos para distintas patologías, la elaboración de técnicas diagnósticas, la generación de enzimas de uso biotecnológico y la creación de nuevos fármacos, entre otros. No en vano, la denominada quimiogenómica aparece como una reciente metodología que posibilita la generación de nuevos fármacos a partir de los datos genómicos y proteómicos; de hecho, se conoce que el 90 por ciento de las dianas farmacológicas, son proteínas.

Si el anuncio de la secuenciación del genoma humano es un hecho histórico que trascendió las fronteras del entorno científico, tras esto se abrió una etapa denominada «era post-genómica», en la cual será posible abordar, de forma racional, el estudio de la funcionalidad del genoma, y en especial el análisis de los productos codificados por los genes: las proteínas. Concientes de que aunque los genes son iguales en todas las células, las verdaderas estructuras funcionales de la célula son las proteínas. El interés suscitado por la Proteómica reside en su potencial como generadora de una nueva revolución biotecnológica en sectores que incluyen la búsqueda de marcadores de enfermedad cardiovascular y el procesamiento de distintos fármacos, en conjunto con el análisis de la predisposición genética a la respuesta farmacológica, o Farmacodinámica.

### Un complejo... la proteómica

En esencia, la multiplicidad de variables relacionadas con la síntesis de proteínas y el efecto deletéreo que representa la alteración e inapropiada presencia o expresión de éstas dentro de los procesos de regulación llevados a cabo en el organismo, se involucra dentro de la mayor causa de patologías que afectan al organismo humano. Cifras estimativas sugieren que entre 10 y 15 millones de formas de proteínas se relacionan con las distintas funciones del organismo humano. En clínica humana se emplean sólo unas 150 proteínas como determinantes de enfermedades, lo que significa que la mayoría todavía son desconocidas. Esto da una idea de la importancia que tienen las proteínas en la morbilidad y la mortalidad de la población, lo cual se traduce en una evidente repercusión desde el punto de vista médico, social y económico.

Sólo un pequeño porcentaje del genoma de un organismo codifica proteínas funcionales; en este sentido, el número de genes no es en nada equiparable con el número total de formas proteínicas presentes en las células y en los tejidos. En el organismo humano existen aproximadamente 3.200 millones de bases, que contienen información para cerca de 25 mil genes que se encargan de producir todas las proteínas que poseemos. Se puede decir que existen más de 109 millones de formas de proteínas en el organismo, lo que significa que su polimorfismo estructural y funcional las hace particularmente especiales. Esto llevó a algunos autores a proponer que la diferencia entre especies no radica específicamente en su genoma sino en su proteoma.

El genoma de un organismo es estable, mientras que su proteoma es dinámico. El proteoma se modifica permanentemente para ajustar los mecanismos responsables de la adaptación del organismo a las diversas circunstancias, y para activar los mecanismos de defensa, de desarrollo y de reproducción. De hecho, aunque es válido hablar del genoma de un organismo, no es posible hablar de «su» proteoma, ya que el proteoma cambia de forma permanente. Esto hace que el proteoma sea más complejo que el genoma. El estudio de esta complejidad permite obtener mayor información del estado fisiológico de un organismo y de los mecanismos que éste utiliza para su supervivencia. En este sentido, pudiendo ver más allá de las estructuras, la proteómica llenará múltiples limitaciones asociadas a otros sistemas tradicionales de diagnóstico, otorgando alternativas y nuevas plataformas que permitirán mejorar la efectividad en el estudio y manejo de distintas patologías del ser humano, entre las cuales se vislumbra que la patología cardiovascular estará en uno de los renglones de vanguardia. La proteómica, utilizada para la determinación del mapa de marcadores proteicos de los pacientes, permitiría conocer el pronóstico de una patología concreta y aplicar el tratamiento más adecuado: en definitiva, aplicar una medicina individualizada a cada paciente. La meta es saber qué proteínas hay, cómo se expresan y cómo se relacionan entre ellas.

### De las aplicaciones de la proteómica cardiovascular

El estudio de múltiples enfermedades, incluyendo las cardiovasculares, causa fundamental de mortalidad en los países desarrollados, tiene en la Proteómica la llave de aplicaciones incontables. La Proteómica se puede utilizar para identificar potenciales biomarcadores; de hecho, la Proteómica cardiovascular ha comenzado a describir el proteoma de las células cardíacas lo cual indica la identificación de algunas proteínas nuevas, que están alteradas en distintas miocardiopatías. Algunas de esas proteínas desempeñan funciones metabólicas, son parte del proteoma de respuesta al estrés o pertenecen al proteoma homeostático (a través del proteosoma) o al citoesqueleto y pueden ser

potenciales marcadores de riesgo y constituir nuevas dianas terapéuticas en el futuro. En estudios piloto se hallaron alteraciones en la expresión diferencial de proteínas en el corazón de ratas hipertensas en comparación con normotensas; de igual forma, se estudiaron diferentes proteínas derivadas de placas de ateroma con riesgo de rotura y otras derivadas de células circulantes (monocitos) durante el infarto del miocardio, expresión que no aparece en los controles sanos. En lo que se refiere a miocardiopatía dilatada, los estudios proteómicos de biopsias humanas, pusieron de manifiesto un nivel de expresión menor en varias proteínas, al compararlas con el perfil de expresión de muestras con cardiopatías isquémicas; estas proteínas incluyen: desmina, ATP sintasa, quinasa de creatina, cadena ligera 2 de la miosina y varios miembros de la familia de proteínas incluidas en los denominados «heat shock», parte del subproteoma de respuesta al estrés.

Sin embargo, precisamente porque es necesario determinar el proteoma en estado normal, es preciso estudiar grandes poblaciones; en este sentido, la HUPO (Human Proteome Organization), creó un área dedicada al análisis cardiovascular en distintas poblaciones. Con ello se pretende determinar mapas de expresión que, por primera vez permitan visualizar y localizar la distribución y expresión de las proteínas en el ambiente cardiovascular de una persona sana. Como perspectiva inmediata de la proteómica cardiovascular, está conocer las proteínas del miocito y del resto de los tipos celulares de este sistema, con el objetivo de identificar su función y entender su papel en los diferentes procesos patológicos. La siguiente pregunta será concretar si la proteómica podría ser válida para ofrecer datos pronósticos.

El muestreo para la toma de datos para el diagnóstico de la expresión proteica cardiovascular, puede ser tanto en el plasma como en el tejido cardiaco o vascular. En el torrente circulatorio la proteómica tiene particular importancia clínica ya que gran cantidad de proteínas ejercen su función en el sistema circulatorio, además de ser la vía de contacto con todos los órganos y tejidos. Estas proteínas pueden ser sintetizadas por las mismas células hematopoyéticas y por el tejido endotelial, como también pueden ser proteínas que se escapan de otros tejidos y viajan por el plasma. A su vez, el estudio en tejido cardiaco o vascular, permite evaluar las condiciones y la caracterización proteica en el propio tejido.

### Del estado en nuestro país y región

Importantes avances tecnológicos, en término de diferentes técnicas y equipos implementados, como espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear, resonancia plasmónica en superficies, electroforesis, cromatografía y fijación de tejidos, impulsaron la proteómica como disciplina al frente de la biotecnología moderna. Aún así, en el estado actual de recursos de nuestro país, técnicas que se introdujeron desde hace algunos años, abordan elementos sólo desde la biología celular y molecular. Infortunadamente, en este entorno, las herramientas diagnósticas limitadas hacen difícil la detección precoz de lo que pueden ser marcadores importantes (biomarcadores) en la presencia de patologías que nos afectan directamente, limitando la versatilidad y precisión diagnóstica.

La ausencia de grupos expertos y dedicados, de manera exclusiva, al campo de la proteómica en nuestro país, limita las posibilidades descritas en el estudio funcional y fisiopatológico de las proteínas, y con ello todo el espectro de posibilidades biomédicas en el área cardiovascular. Con el propósito de servir de soporte científico y tecnológico a la comunidad científica colombiana para desarrollar proyectos o procedimientos enfocados en la disciplina de la proteómica cardiovascular, se trabaja en el montaje de un Centro de Proteómica nacional mediante el apoyo institucional en el que se vinculan el Grupo de Dinámica Cardiovascular y el Grupo de Biología Estructural y Proteómica de la Universidad Pontificia Bolivariana, con el Laboratorio de Proteómica del *Duke University Medical Center*, líder en este campo. Proponemos con ello desarrollar un Centro de Proteómica que acoja diferentes proyectos de investigación y desarrollo, y en un futuro de servicios, que apoye los grupos colombianos, encaminados a la resolución de problemas en el entorno regional y nacional, que se pueda integrar en distintos planes de gestión e innovación en la esfera de la biomedicina y la biotecnología cardiovascular.

La unión estratégica permitirá el trabajo conjunto con otros centros y grupos de investigación de la región y el país, y generará un esquema de colaboración científica y de servicios; ampliará la cobertura a otros grupos que atienden proyectos investigativos en ciencias biomédicas y aportará técnicas y recursos que permitan utilizar la proteómica desde distintas disciplinas. Con el desarrollo de la Proteómica en

nuestro país se amplía la base de investigación para implementar una tecnología de alto nivel que ofrecerá ventajas tecnológicas que llenarán necesidades sentidas en la comunidad, considerando elementos de costo, oportunidad y calidad.

### ¿Hacia dónde apuntan las aplicaciones de la proteómica cardiovascular?

Los nuevos conocimientos e implementaciones tecnológicas, con apropiaciones de los aspectos biomédicos, ayudarán en el diagnóstico y tratamiento oportuno de gran cantidad de patologías cardiovasculares, limitando su progresión por falta de diagnóstico. Se espera que en la próxima década, los conocimientos de las enfermedades cardiacas a nivel molecular, tengan un desarrollo exponencial. El tema se circundará en la identificación de expresiones proteicas anormales en pacientes con distintas patologías cardiovasculares, tales como aterosclerosis, hipertensión, malformaciones cardiovasculares, cardiomiopatías múltiples, entre otras.

Ello repercutirá en un cambio beneficioso en la práctica de la cardiología, en todos sus aspectos: detección, diagnóstico, intervención y tratamiento, lo que llevará a un pronóstico más favorable de aquellos pacientes con enfermedades tanto agudas como crónicas. Evaluar el estado exacto de la función del sistema y prever la conducta más adecuada, es el objetivo de esta nueva disciplina: a mayor entendimiento de la función cardiaca, mejores opciones para su tratamiento.

Pese a que la secuenciación del genoma humano y los trabajos preliminares en aspectos de la Proteómica ganan páginas en los medios de comunicación, el tema parece aún muy lejano; el camino desde esa abstracción hasta la aparición de consecuencias prácticas en la medicina, recién empieza a darse. Siendo así, el resultado de esta disciplina relacionada con el estudio y la aplicación de técnicas de la proteómica en las afecciones cardiovasculares, parece muy promisorio en la cardiología diagnóstica y terapéutica de este milenio. En consecuencia, se impone a los médicos cardiólogos el reto de ingresar a nuevos campos del saber cubriendo tanto áreas de las ciencias básicas como de las ciencias aplicadas; entre ellas, conlleva la necesidad de que los profesionales se preparen de forma adecuada en temas básicos de bioquímica, biofísica y matemáticas, implícitos en esta materia.

En general, podría decirse que mediante la aplicación de diferentes técnicas instrumentales actuales, los modernos desarrollos tecnológicos en el ámbito cardiovascular permiten un acceso fiable y certero en muchas de las patologías; sin embargo, si otras complejas y costosas técnicas diagnósticas no se pueden aplicar en amplios estudios poblacionales, en un futuro los biomarcadores sí serán muy útiles en estudios de poblaciones, en especial, considerando patologías que, como la enfermedad cardiovascular, se caracterizan por largos períodos de tiempo de progresión silente de la enfermedad, permitiendo de este modo diagnósticos más oportunos y de modo subsecuente, su manejo terapéutico precoz.

**John Bustamante Osorno, MD., PhD.**  
Universidad Pontificia Bolivariana  
Medellín, Colombia

**Óscar Alzate, Biofis., PhD.**  
Duke University Medical Center  
Durham, N.C., USA