



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



MICROBIOS, NUTRICIÓN

Nutrigenómica, proteómica y metabolómica en la prevención y tratamiento de las enfermedades gastrointestinales

Nutrigenomics, proteomics, and metabolomics in the prevention and treatment of gastrointestinal diseases

M.P. Milke-García

Investigadora en Ciencias Médicas B del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

La metabolómica es el estudio sistemático de los procesos químicos en los que intervienen los metabolitos como señales inequívocas y específicas de los procesos celulares como perfiles de metabolitos de bajo peso molecular¹. Es un "retrato dinámico" del estado metabólico de los sistemas vivientes². El metaboloma se compone de una amplia cantidad de metabolitos constituidos por pequeñas moléculas y productos de los procesos celulares, que exhiben una diversidad de propiedades físicas y químicas y que existen dentro de un intervalo dinámico muy amplio en muestras biológicas de células, tejidos, órganos y organismos³⁻⁵.

Esta novedosa técnica se fundamenta en el uso de la espectrometría de masas para investigar los mecanismos bioquímicos relacionados con procesos naturales en la salud y enfermedad. Sin embargo, las condiciones fisiológicas y patológicas no sólo se caracterizan por las identidades y concentraciones de metabolitos presentes, sino por la localización de éstos en un tejido gracias a la cromatografía de gases o la separación por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) acoplados a un espectrómetro de masas de velocidad y precisión⁴. Infortunadamente, la mayoría de las plataformas de espectrometría de masas sólo puede medir muestras en solución, por lo que se requiere extraer metabolitos de tejidos homogeneizados. Sin embargo, los más

recientes desarrollos en tecnologías de espectrometría de masas-imagen permiten que ciertos metabolitos puedan reconocerse de manera espacial dentro de sus tejidos biológicos⁶.

A través de la caracterización de rutas metabólicas, la metabolómica puede ilustrar las actividades de una célula a nivel funcional. Sin embargo, el metaboloma es difícil de caracterizar y por ello la espectrometría de masas, acoplada a diferentes técnicas de separación, es tan útil⁷.

La proteómica consiste en el análisis profundo de la estructura y funciones del complejo de proteínas en una célula, tejido o líquido biológico en un cierto momento de la expresión de proteínas, y es una plataforma central en la nutrigenómica que describe la expresión del genoma como respuesta a la dieta. La proteómica permite entender las funciones de organelos y sus alteraciones, entre otros muchos aspectos⁸. En particular, la disfunción y mutaciones del DNA explican un gran número de enfermedades, incluido el cáncer, y la proteómica es especialmente útil para identificar proteínas que participan en la señalización, diferenciación y muerte celulares. La bondad de la proteómica y metabolómica radica en su nula invasividad (se fundamenta en el análisis de muestras biológicas fácilmente obtenibles como orina, sangre y saliva) a cambio de obtener amplia información⁹.

Autor para correspondencia: Vasco de Quiroga 15, Tlalpan, México, D. F., México. C.P.14000. Teléfono: 5487 0900 ext. 5032
Correo electrónico: nutriclinica@hotmail.com (M.P. Milke-García).

Algunas de las aplicaciones de la proteómica que se observaron en la Semana de Enfermedades Digestivas (DDW) celebrada en San Diego fueron las siguientes:

1. Fisiopatología de enfermedades:
 - a. En la enfermedad inflamatoria intestinal, las queratinas pueden proteger la mucosa intestinal de inflamación al moderar los efectos del TNF- α , incluida su citotoxicidad. En realidad, los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen una mutación contrasentido en el gen que codifica a la queratina K8. El análisis proteómico (HPLC reversa de intercambio catiónico fuerte) de biopsias obtenidas por colonoscopia de pacientes con colitis ulcerosa activa mostró una menor concentración de proteínas del filamento intermedio insoluble (ICF), K8, K18, K19, KRT1B, vimentina y en relación con el citoesqueleto, espectrina y proteína transportadora de xinaquina en tejidos inflamados; y mayor de defensina de neutrófilos 1 y proteína morfogénica ósea 4¹⁰. Se requieren más evidencias sobre la interacción de las queratinas en las vías inflamatorias.
 - b. En la enfermedad de Crohn es posible que las bacterias participen en su etiopatogenia. Debido a que la inflamación es transmural, es posible que la población de bacterias en la submucosa sea más relevante en esta inflamación crónica que las bacterias que colonizan la mucosa o la luz intestinal, y por ello se estudió el DNA extraído de submucosa intestinal de enfermos y controles¹¹ para detectar la presencia de 30 genes de virulencia o secuencias genómicas únicas que representaran 16 especies bacterianas distintas mediante PCR en tiempo real. El 55% de las muestras (6/11) con enfermedad de Crohn contuvo secuencias del gen de invasión de intimina intestinal del *E. coli* patógeno y el gen de invasión Inv A de *Salmonella*, y 36% (4/11) mostró secuencias relacionadas con *M. paratuberculosis*. Al confirmarse estos hallazgos podría implementarse una terapia dirigida a la microbioma de la submucosa.
 - c. En el cáncer de colon (CC), los estudios sofisticados que emplean una sola bacteria patógena en modelos animales libres de gérmenes demuestran el papel de la microbiota en su desarrollo. La metagenómica y la metabolómica permite distinguir, en heces fecales, que las bacterias relacionadas con el CC forman un conglomerado en función de su filogenética, de tal forma que se puede definir un perfil característico de la microbiota de pacientes con CC en el que abundan el grupo *Synergistetes dynergistia* y el *filum Firmicutes* (20 y 10 veces más prevalentes en casos de CC que en los controles)¹². Además, el análisis metabolómico aglomera los metabolomas de las muestras de adenomas, lo que confirma la importancia de las bacterias y sus metabolitos en la patología del CC.
2. Tamizaje para enfermedades:
 - a. El tamizaje para CC se realiza casi siempre al analizar la presencia de hemoglobina en heces por histoquímica. Sin embargo, la detección de

biomarcadores específicos para tumores mejora potencialmente la detección. Los biomarcadores para CC son estables en el ambiente fecal. La electroforesis en gel y nanocromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas separa con claridad en dos conglomerados a los pacientes enfermos de los sanos de acuerdo con el análisis de 13 proteínas¹³ que son nuevos biomarcadores potenciales para la detección temprana de CC, pero se requiere su validación.

- b. Seguimiento de enfermedades.

La detección de adenomas colónicos puede efectuarse mediante biopsia o análisis fecal. Asimismo, después de su resección debe comprobarse su erradicación. La comparación del metaboloma en orina que permite detectar cáncer de colon antes y después de la resección de dichos pólipos se considera una potencial prueba diagnóstica para identificar la resección exitosa o recurrencia de los pólipos¹⁴.

3. Predicción de respuesta a fármacos:

Se encontraron predictores de éxito en pacientes con colitis ulcerosa tratados con mesalamina¹⁵. Se agruparon 186 analitos en cinco categorías y se observó que las mujeres que respondieron a la terapia (no los hombres) tuvieron de forma inicial mayores concentraciones de anticuerpos a agentes infecciosos (virus), así como menores concentraciones de autoanticuerpos. También se mostró que las concentraciones de algunas citocinas reflejan al principio el estado inmunológico de los pacientes y podrían ser útiles para ajustar la dosis inicial de mesalamina. El análisis proteómico destacó cinco proteínas como biomarcadores de respuesta al tratamiento en esta enfermedad.

4. Desarrollo de blancos terapéuticos.

En el desarrollo de tumores se produce un aumento metabólico (por hiperproliferación) y en la microcirculación que induce la actividad de la lactato deshidrogenasa y, por lo tanto, la producción de ácido láctico a pesar de que haya abundante oxígeno. Este lactato es un combustible para las células cancerígenas. Por medio del análisis de metabolómica se demostró que esta enzima se induce en mucosas premalignas y que su inhibición podría resultar un blanco terapéutico importante¹⁶. Al regular la lactato deshidrogenasa se controla la producción de lactato y se induce la apoptosis.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Daviss B. Growing pains for metabolomics. *The Scientist*. 2005;19:25-28.

2. Claudino WM, Quattrone A, Biganzoli L. Metabolomics: available results, current research projects in breast cancer, and future applications. *J Clin Oncol*. 2007;25:2840-2846.
3. Han J, Datla R, Chan S, et al. Mass spectrometry-based technologies for high-throughput metabolomics. *Bioanalysis*. 2009;1:1665-1684.
4. Tolstikov VV. Metabolic analysis. *Methods Mol Biol*. 2009;544:343-353.
5. Jordan KW, Nordenstam J, Lauwers GY, Rothenberger DA, Alavi K, Garwood M, Cheng LL. Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:502-525.
6. Calavia R, Annanouch FE, Correig X, Yanes O. Nanostructure initiator mass spectrometry for tissue imaging in metabolomics: future prospects and perspectives. *J Proteomics*. 2012;May 9 [Epub ahead of print].
7. Baidoo EE, Benke PI, Keasling JD. Mass spectrometry-based microbial metabolomics. *Methods Mol Biol*. 2012;881:215-278.
8. Bottoni P, Giardina B, Pontoglio A, Scarà S, Scatena R. Mitochondrial proteomic approaches for new potential diagnostic and prognostic biomarkers in cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2012;942: 423-440.
9. Kussmann M, Raymond F, Affolter M. OMICS-driven biomarker discovery in nutrition and health. *J Biotechnol*. 2006;124:758-787.
10. Majumdar D, Evans C, Corfe BM, et al. Quantitative proteomics in ulcerative colitis reveals mucosal inflammation reduces levels of keratins in the insoluble fraction of the intermediate filament proteome. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, Ca. Tu1311.
11. Davis BR, Chiodini R, Chamberlin W, et al. Bacterial genomic sequences within submucosal tissues suggest distinct populations within the Crohn's disease spectrum. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, Ca. Su2095.
12. Brim H, Lee EL, Nelson KE, et al. A comprehensive taxonomic, metagenomic and metabolomic gut flora analysis reveals distinct profiles in healthy and colon adenoma in African Americans. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, Ca. Mo1671.
13. Bosch LJ, de Wit M, Oudgenoeg G, et al. Stool proteomics reveals new candidate biomarkers for colorectal cancer screening. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, Ca. Su1874.
14. Wang H, Gies N, Tso V, Foshaug RR, Fedorak RN. The highly accurate urine metabolomics diagnostic test for colonic adenoma reverts to normal following adenoma removal. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, Ca. Tu1196.
15. Yacyshyn BR, Wang F, Aronow B, et al. Differential success predictors for ulcerative colitis patients treated with mesalamine using proteomics. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, Ca. Mo1682.
16. Gibson TP, de la Cruz M, Wali RK, et al. Lactate dehydrogenase-a induction as an early metabolomic marker of colon carcinogenesis: potential target for chemoprevention. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, Ca. Su1871.