

# METABONÓMICA EN LA INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA

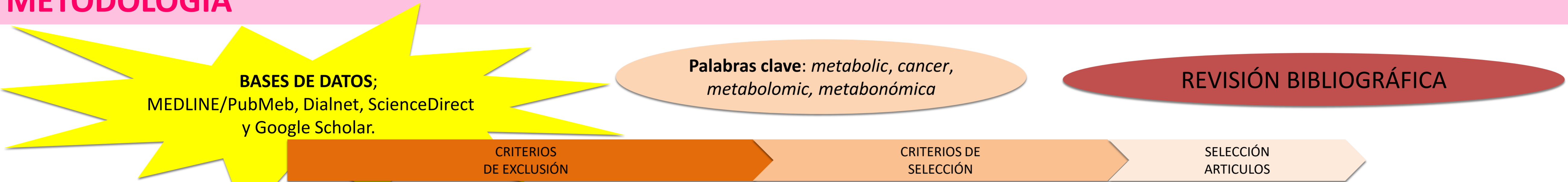


Gemma Notario Peña

## OBJETIVOS

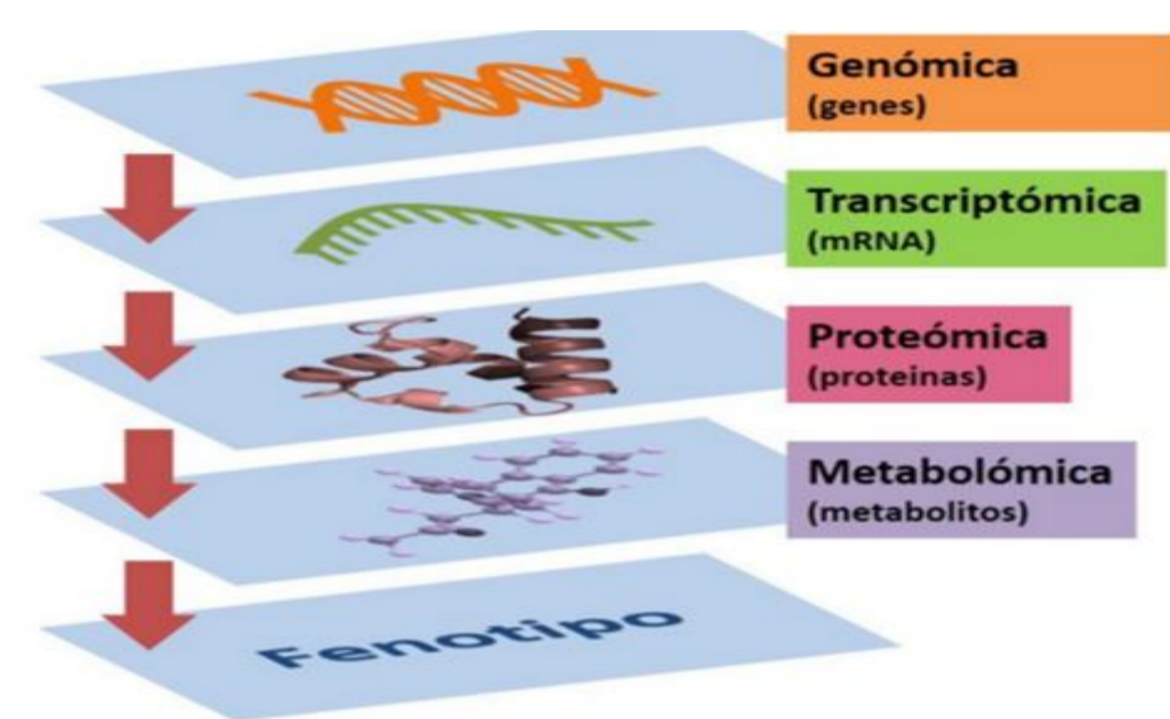
- Determinar si el análisis metabonómico es útil a la hora de encontrar biomarcadores para el diagnóstico del cáncer.
- Utilidad de los biomarcadores en el pronóstico y tratamiento del cáncer.
- Analizar la utilidad de la metabonómica en la investigación contra el cáncer.

## METODOLOGÍA



## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La metabonómica es la ciencia que estudia la identificación, caracterización y cuantificación de los metabolitos en los sistemas biológicos. Los metabolitos son las moléculas que resultan de la actividad celular y, por consiguiente, sirven como medida directa de su actividad.



En las células tumorales se produce una reprogramación metabólica conocida como **efecto Warburg**. Las células cancerosas deben modificar sus programas metabólicos para adaptarse a los requerimientos de energía y macronutrientes que apoyen la rápida proliferación celular. Esta alteración en el metabolismo se ha estudiado en diferentes tipos de tumores con el fin de encontrar un patrón o un marcador bioquímico que nos pueda servir para pronosticar o predecir el estado de la enfermedad.

• DEFINICIONES:

ANÁLISIS METABONÓMICO - APROXIMACIÓN DIRIGIDA Y NO DIRIGIDA

**1. Espectroscopia RMN**

**2. Espectroscopia MS**

**3. Reconocimiento de Patrones**

## RESULTADOS

### CÁNCER DE COLON

• Análisis metabonómico no dirigido usando Cromatografía Líquida de Alta Resolución acoplada a Espectrometría de Masas (LC-HRMS) para identificar un patrón molecular que discrimine entre individuos con y sin cáncer de colon rectal metastásico (CCR)

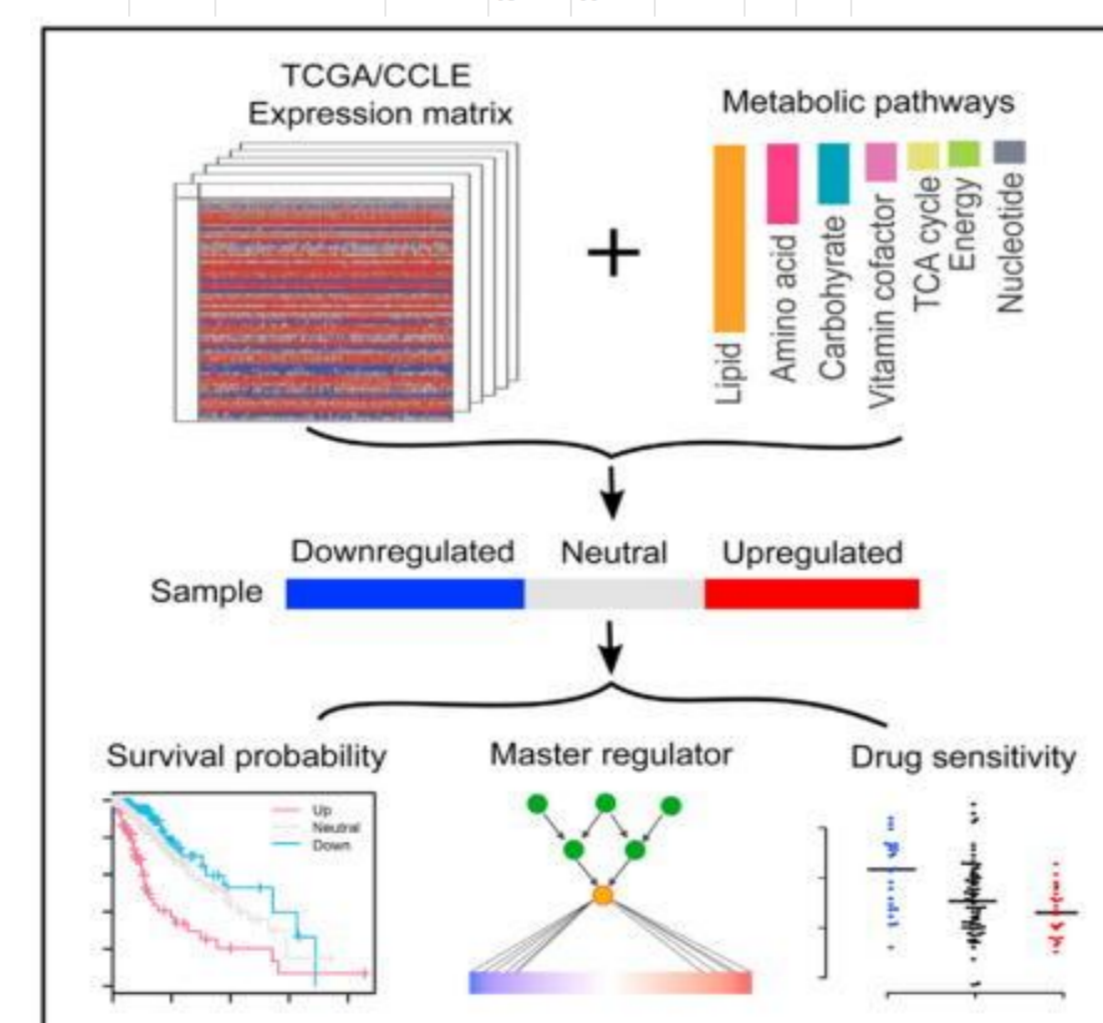
• Muestra de sangre de 65 pacientes con CCR en estadio IV sin resección del tumor primario y 60 muestras de sangre de controles (HC)

• Revelaron alteraciones en las especies de lípidos

• Los niveles de Endocannabinoides fueron más bajos en las muestras de CCR, lo que puede explicarse por la **sobreexpresión en el CCR de la enzima metabolizadora de lípidos MAGL**.

En **modelos con reducción de MAGL disminuyó el crecimiento tumoral** a través de la **regulación negativa de Ciclina D1 y/o Bcl-22**.

m/z	RT (min)	Molecular formula	Mass error (ppm)	p value	FDR	Fold change*	VIP	AUC	Tentative identification
302.2042 <sup>+</sup>	10.12	C18H33NO2	0.5	4.00E-03	2.48E-02	1.81	1.01	0.61	Sphinganine
376.2571 <sup>+</sup>	10.89	C24H41NO2	4.2	4.00E-04	4.14E-03	10.68	2.25	0.77	Endocannabinoid
398.2424	10.90	C38H107NO22	1.2	7.00E-04	7.02E-03	6.63	1.86	0.73	Galactose-3-(Fucose-2)-Galactose-1-4-Glucose-Ceramide(18:1/16:0)
500.2724	11.56	C23H44NO7P	0.5	9.43E-10	3.05E-07	0.49	1.12	0.61	PE(18:2(9Z,12Z)/0:0)**
522.3451 <sup>+</sup>	11.61	C26H52NO7P	0.6	6.00E-08	2.60E-06	0.58	1.22	0.64	PC(18:1(9Z)/0:0)**



### CÁNCER DE MAMA

• Analizan muestras de suero de pacientes con cáncer de mama y pacientes sanas, aplicando la técnica analítica ESI-Q-TOF MS (Espectroscopia de Masas), de forma que obtienen treinta y cinco metabolitos diferenciales.

• En las pacientes con cáncer de mama hay **mayores niveles de Taurina y Ácido Linoleico, además de menores concentraciones de Caproico**. Esta es la **firma metabólica específica del cáncer de mama**, que puede usarse para la detección de éste en muestras de suero, ya que la sensibilidad y especificidad de la prueba son altas.

• **Terapia neoadyuvante en tripes negativas**; Se usaron muestras de plasma sanguíneo de pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante, usando cromatografía líquida junto con espectrometría de masas (LC-MS). Encontraron 19 metabolitos diferenciales, de los cuales, utilizando técnicas bioinformáticas, consiguieron extrapolar la información para poder predecir la respuesta ante la terapia neoadyuvante.

El último estudio, el equipo utilizó 9.125 muestras de pacientes de "TCGA" (The Cancer Genome Atlas) donde se encontraban presentes 33 tipos de cáncer diferentes. Se consiguieron identificar diversos subtipos de tumores basados en la alteración de siete grandes vías o procesos metabólicos. Con el fin de caracterizar la heterogeneidad metabólica dentro de los tipos de cáncer, clasificaron los subtipos de muestras tumorales en subtipos de expresión metabólica. Para poder realizar esta clasificación desarrollaron un método computacional para subdividir así los subtipos tumorales en subtipos metabólicos. Posteriormente procedieron a evaluar estos subtipos en relación a la mortalidad o supervivencia de los pacientes, lo cual pone de manifiesto su relevancia la hora de pronosticar la evolución del paciente

Los **subtipos metabólicos con índices más elevados de carbohidratos, nucleótidos, vitaminas y cofactores** se correlacionaban de manera más directa con un **peor pronóstico**, mientras que los subtipos metabólicos con índices más elevados de lípidos mostraron lo contrario: un mejor pronóstico.

Dividen a los pacientes en función de la **expresión de los genes metabólicos** en; "Downregulated, Neutral y Upregulated" lo que hemos traducido como **"Regulados al alza, neutrales y regulados a la baja"**

Respecto a la sensibilidad de los medicamentos, utilizaron muestras de Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) y se centraron en 181 líneas celulares de cáncer de pulmón. Utilizando los métodos bioinformáticos clasificaron estas en 34 (Reguladas a la baja), 33 (Reguladas al alza) y 114 (Neutros). Encontraron 12 fármacos que mostraron sensibilidad significativamente diferente. Entre estos centran el estudio en el **Docetaxel** (quimioterápico), los resultados muestran que el subgrupo metabólico de carbohidratos "Regulado al alza" presentaba mayor sensibilidad al Docetaxel.

## CONCLUSIONES

- El análisis metabonómico es útil a la hora de encontrar biomarcadores para el diagnóstico del cáncer
- Los biomarcadores encontrados son útiles en el pronóstico y tratamiento del cáncer.
- La metabonómica tiene una gran relevancia en la investigación contra el cáncer porque integra información del resto de ciencias ómicas, de forma que se puede profundizar mucho más en los mecanismos y rutas que implica la enfermedad, abriendo así la puerta a nuevas investigaciones.