

IMPACTO DE LA GENÓMICA Y PROTEÓMICA EN ENDOCRINOLOGÍA. Editorial

Gabriela Arata de Bellabarba

Lab Neuroendocrinología, Dpto de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

El avance experimentado por la medicina en nuestros días no tiene precedentes en la historia. El siglo XX, especialmente en su segunda mitad, ha sido testigo de un espectacular salto adelante. La situación resultante es un acumulo de conocimientos y tecnología que modifican sustancialmente las posibilidades de la medicina. Los avances que se han dado en genética y biología molecular han sido sustanciales en el conocimiento de la etiopatogenia y de la fisiopatología de los diferentes síndromes.

Durante mucho tiempo la base de la endocrinología ha sido la comprensión de los mecanismos de acción hormonal. Los resultados de múltiples investigaciones nos ponen de manifiesto que la acción de cualquier hormona es mucho más que una simple, y única secuencia lineal de causas y efectos. Por el contrario, las hormonas y las vías de regulación forman una compleja red interactiva. Las moléculas que funcionan en estas redes varían en cantidad e identidad de célula a célula. El carácter interactivo de las redes permite determinar el resultado de los efectos de la hormona en un momento dado y en un determinado tipo de célula. Los descubrimientos y enfoques a nivel mundial agrupados en virtud de los términos "genómica" y "proteómica" ofrecen la oportunidad de abordar este problema de los sistemas interactivos.

Entendemos por **genómica** el conocimiento de la secuencia genética codificada en una o varias moléculas de ADN (o en muy pocas especies de ARN), - donde están almacenadas las claves para la diferenciación celular que forman los tejidos y órganos de las diferentes especies - y el desarrollo y uso de perfiles de expresión genética (como es el **estudio de asociación a escala genómica**, en el cual se compara el ADN completo de personas con una enfermedad o afección con el ADN de personas sin esa enfermedad). Se ha calculado que en la célula

humana pueden expresarse hasta 1,8 millones de proteínas diferentes; los estudios que permiten analizar la expresión de múltiples proteínas a la vez es lo que se denomina **proteómica**. Proteoma significa la totalidad de las proteínas que se expresan en una célula en un determinado momento, ya sean las isoformas o bien las proteínas modificadas. Su complejidad es extraordinaria si se supone que en la especie humana hay alrededor de 45.000 genes, y que cada transcrito de RNA puede sufrir uniones alternativas, y cada proteína codificada puede sufrir modificaciones postranscripcionales. Es posible, por tanto, que el proteoma de cada individuo independiente, retratado en un momento particular de su vida, tenga una complejidad de dos a tres órdenes de magnitud superior a la del genoma. El conocimiento del proteoma constituye uno de los desafíos más importantes de la era post-genómica. A diferencia del genoma, el proteoma presenta una gran variabilidad -estructural y funcional-, que depende de cada individuo, de su estado de desarrollo, del tejido estudiado, e incluso de las condiciones ambientales. El análisis de dicha variabilidad está asociado tanto al funcionamiento normal del organismo, como a muchas de sus patologías.

En líneas generales, la aplicación de la proteómica en el área endocrina se ha focalizado en: el conocimiento de los mecanismos moleculares asociados a la enfermedad, la identificación de nuevos biomarcadores para diagnóstico, pronóstico y evolución, así como la búsqueda de nuevos fármacos. Numerosas son los trabajos publicados en estos últimos años. Revisiones recientes, nos permiten visualizar como estas técnicas han permitido grandes avances en el conocimiento de factores involucrados en el metabolismo de los triglicéridos, *en el posible mecanismo molecular del síndrome metabólico*, *en el rol del tejido adiposo visceral en la fisiopatología del síndrome del ovario poliquístico*, en el

conocimiento de la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 y nuevas posibilidades terapéuticas, así como en la búsqueda de biomarcadores de aterosclerosis y riesgo cardiovascular en enfermedades inmunes, biomarcadores en patología tiroidea y cáncer de mama entre otras.

Conocer la etiopatogenia de la enfermedad, los factores que facilitan la progresión de la misma, los factores genéticos, ambientales y de riesgo, que van a hacer al paciente susceptible a una determinada enfermedad, el perfil metabólico y las proteínas que facilitan el diagnóstico, el pronóstico, así como su susceptibilidad al tratamiento, son las herramientas necesarias para lograr el objetivo final que es el tratamiento individualizado del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- *Palmblad M, Tiss A, Cramer R. Mass spectrometry in clinical proteomics - from the present to the future. *Proteomics* 2009;3:6-17.
- *Cenarro A. Expresión intestinal de la apolipoproteína A-V: nuevas perspectivas en el conocimiento del metabolismo de los triglicéridos. *Clin Invest Arterioscl.* 2008;20:162-3
- *Sabio G, y cols. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. *Science* 2008; 322:1539-1543.
- *Ogawa W, Kasuga M. Fat stress and liver resistance. *Science* 2008; 322: 1483-1484 .
- *L. Bryan Ray. Toward Normalizing Metabolic Regulation. *Sci. Signal.* 2008;1:ec420.
- *Escobar-Morreale HF, Insenser M1, Cortón M, San Millán JL , Peral B. Proteomics and genomics: A hypothesis-free approach to the study of the role of visceral adiposity in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome. *Proteomics* 2008;2:444-455.
- *Maris M, Overbergh L, Mathieu Ch. Type 2 diabetes: Gaining insight into the disease process using proteomics. *Proteomics* 2008;2:312-326.
- *López-Pedrerá C, Barbarroja, N, Villalba JM. . Novel biomarkers of atherosclerosis and cardiovascular risk in autoimmune diseases: Genomics and proteomics approaches. *Proteomics* 2009;3:213-225.
- *Linkov F, Ferris, L, Yurkovetsky Z., Marrangoni A, Velikokhatnaya L, Gooding W, Nolan B, Winans M, Siegel E, Lokshin A, Stack BC. Multiplex analysis of cytokines as biomarkers that differentiate benign and malignant thyroid diseases. *Proteomics* 2008;2:1575-1585.
- *Dong-Hyun K. Proteomic analysis of breast cancer tissue reveals upregulation of actin-remodeling proteins and its relevance to cancer invasiveness. *Proteomics* 2009;3:30-40.