

[EL REPORTAJE DEL DÍA]

PROTEÓMICA La idea de catalogar todas las proteínas humanas era la continuación natural a la caracterización de los genes acometida con el Proyecto Genoma Humano, y así se planteó a mediados de la década de 1990, en pleno trabajo de secuenciación. Las implicaciones biomédicas que

pueden derivarse de la lectura de las proteínas, las moléculas que, junto con los metabolitos, definen la acción celular, son extensas. Sin embargo, esta empresa no se ha iniciado formalmente hasta hace apenas unos meses, en una reunión de la Organización del Proteoma Humano (HUPO) en Sidney.

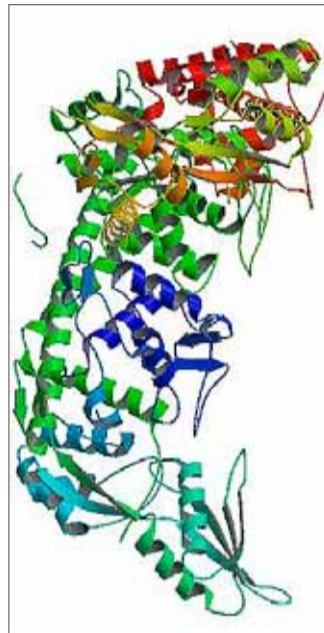
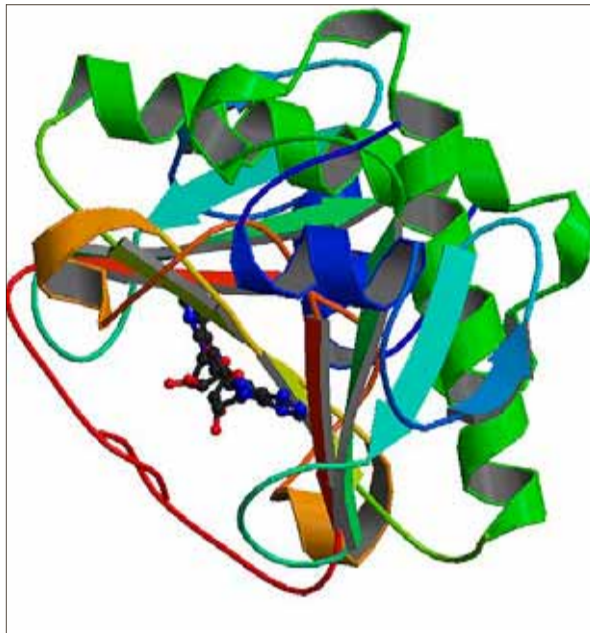
Ahora es el turno de las proteínas

■ **Sonia Moreno**

¿Por qué ha tardado tanto en arrancar el Proyecto Proteoma Humano (HPP)? Además de la necesaria maduración tecnológica, una de las causas de que se haya dilatado tanto en el tiempo es la complejidad de la tarea, que pretende identificar las proteínas codificadas por los 20.300 genes humanos, cuantificarlas en las 230 estirpes celulares que integran nuestro organismo y definir sus modificaciones en las enfermedades más prevalentes (cáncer, cardiovasculares, neurodegenerativas).

Desde que surgió la idea, la HUPO tenía claro que una empresa así debía repartirse en laboratorios de todo el mundo. Algunos de ellos estarán en España. La estrategia adoptada es una aproximación cromosómica: los consorcios formados trabajarán en las proteínas codificadas por todos los genes agrupados en los diferentes cromosomas, y España junto con Suecia integra el grupo que se centrará en el cromosoma 19.

La enfermedad de Alzheimer y ciertos tipos de cáncer (ovario, páncreas y mama, entre otros) son algunas patologías que se han asociado a este cromosoma. La



Estructuras de una hidrolasa (izda.) y una isomerasa recientemente publicadas en el banco PDB.

condición para incorporarse al consorcio es el manejo de una tecnología proteómica específica, la espectrometría de masas MRM (monitoreo selectivo de iones), que deberá implantarse entre los grupos españoles, donde aún es minoritaria.

La presentación de la iniciativa de la HUPO ha sido uno de los platos fuertes del congreso de la Sociedad Española de Proteómica, coordinado por Concha Gil, catedrática de Microbiología de la Universidad Complu-

tense, y Juan Pablo Albar, responsable de ProteoRed-ISCI, del Centro Nacional de Biotecnología (CSIC). El congreso ha reunido en Segovia, con el décimo aniversario de la publicación del genoma humano, a una importante representación de los grupos europeos y norteamericanos que trabajan en proteómica, y eso incluye también a los clínicos.

El mapeo y caracterización de proteínas sólo tienen sentido si repercuten en la salud humana y para ello

es preciso que se aporte un contexto fisiopatológico. Así, lo subraya Connie Jiménez, del Laboratorio de Onco-Proteómica en el Centro Médico Universitario de Ámsterdam. Ella investiga en biomarcadores proteicos en cáncer.

El papel de los biobancos

Donde más resultados está obteniendo es en el de colon, precisamente gracias a que el biobanco de ese tumor es de los más desarrollados en su hospital. Con

ayuda de la espectrometría de masas ha revelado unos marcadores asociados a enfermedad inflamatoria intestinal y a cáncer colorrectal. Aunque están pendientes de publicación y no puede dar nombres, esos biomarcadores podrían ser útiles para discriminar el adenoma del carcinoma de colon. De esta forma contribuirían a la detección de las lesiones premalignas. "Nuestro objetivo es no sólo diagnosticar precozmente el cáncer, sino también ayudar en los cribados de las personas con alto riesgo, para reducir los falsos positivos de las colonoscopias".

Más concreto se muestra Francisco Blanco, responsable de investigación del Instituto de Investigación Biomédica/Chuac. Este reumatólogo lleva trabajando casi dos décadas en la artrosis. Aunque se considera un "recién llegado" a la proteómica, dirige una iniciativa pionera que va a culminar con el desarrollo de un *array* de proteínas para el diagnóstico de la artrosis.

Su trabajo es un buen ejemplo de la traslación de hallazgos proteómicos. "Este año validaremos el *array* para la detección de la artrosis de rodilla en la fase asintomática y prerradiográfica", explica. Los biomarcadores, unas cien proteínas que miden la destrucción del cartílago articular, o bien proceden de la membrana sinovial y del hueso subcondral, se validan primero en pacientes con el diagnóstico de gonartrosis. "El siguiente paso es emplearlos en población joven que ha recibido un reemplazo de menisco y por ello, está en riesgo de sufrir artrosis en unos años".

El cáncer es una de las enfermedades que más se beneficia de los nuevos biomarcadores, pero hay que acotar bien el fenotipo al que se dirigen

La utilidad de los marcadores proteómicos en la clínica dependerá de que se hagan buenas clasificaciones de los pacientes; aquí el trabajo de los médicos y la suma de un amplio número de muestras es esencial. "Lo que antes era una enfermedad sola se está descomponiendo en diferentes fenotipos. El concepto no es un biomarcador para una enfermedad, sino para grupos de enfermos. Y ése es el reto".

OPINIÓN

Proyecto Proteoma, el tren que España no debe perder

Juan Pablo Albar

Coordinador de ProteoRed-ISCI. Centro Nacional de Biotecnología (CSIC).



El pasado 23 de septiembre se comunicó en el congreso celebrado en Sidney bajo los auspicios de HUPO (*Human Proteome Organization*) el lanzamiento del Proyecto Proteoma Humano (HPP), de manera similar al del Proyecto Genoma Humano efectuado en la década de 1990. Los objetivos troncales del HPP pueden resumirse en generar un mapa exhaustivo de las proteínas humanas en su contexto biológico; Proveer de herramientas a la comunidad científica que permitan a cada investigador la cuantificación de las proteínas y determinar las alteraciones asociadas a la progresión de enfermedades de forma similar a como el Proyecto Genoma Humano ha producido; e inspirar a otros agentes participantes en el abordaje de enfermedades para mejorar la salud pública a nivel global.

Al tratarse de un análisis sistemático, la organización de la ingente cantidad de trabajo que implica un proyecto de estas características va a seguir un criterio de asignación de los 24 cromosomas del genoma humano (el X y el Y cuentan por separado) a los distintos países o consorcios participantes en el proyecto. El objetivo de cada uno

de esos consorcios será la detección y cuantificación de las proteínas codificadas por los genes de un cromosoma de elección, proporcionando las herramientas que permitirán determinar las alteraciones asociadas a procesos patogénicos. Nos encontramos ante el inicio de uno de los mayores retos de la biología, en el que nuestro país está participando de forma activa.

Grupos de investigación españoles enmarcados en la plataforma en red de proteómica del Instituto de Salud Carlos III (ProteoRed-ISCI) han establecido los contactos iniciales tendentes a formar un gran consorcio de mayoría europeo, cuyo núcleo forman grupos de Suecia y España, y a los que también se han incorporado equipos de Noruega, India y China, para secuenciar y mapear las

proteínas codificadas por los genes alojados en el cromosoma 19. El lanzamiento formal del HPP contó con una amplia cobertura mediática (www.hupo.org/research/hpp/) y concluyó con una encendida petición por parte de HUPO a las agencias financiadoras (delegados oficiales de los Institutos Nacionales de Salud estadounidenses, Unión Europea y China asistieron y apoyaron su lanzamiento) para que definieran la mejor manera de contribuir a este extraordinario proyecto de colaboración.

La permanencia en un proyecto de tal envergadura requiere asumir la responsabilidad institucional de proporcionar y sostener la infraestructura y recursos humanos necesarios, tanto a nivel internacional como nacional y regional. A buen seguro, la aporta-

ción de capital inicial desde las agencias financiadoras del sistema público atraerá recursos privados que, ciertamente, generarán un retorno en un futuro no lejano. Nos encontramos ante una oportunidad sin precedentes de participar en uno de los proyectos científicos de mayor repercusión tanto a nivel de generación de conocimiento como de potenciación del desarrollo de nueva tecnología, y no podemos dejarla escapar.

Para consolidar la incorporación española al Consorcio del Proteoma Humano proyectado inicialmente a seis años vista (2011-2016) sería necesario el apoyo institucional y, obviamente, una financiación que excede la de cualquier convocatoria de proyectos habitual, en tiempo y en dinero. Muy posiblemente, ésta es una buena oportunidad para plantear un consorcio español público/privado.

Se trata, por tanto, de una gran oportunidad que el Ministerio de Ciencia e Innovación no debe dejar escapar como ya hizo con la secuenciación del Genoma Humano en la década de 1990 y con su explotación a través del proyecto HapMap a principios de la década pasada.