

La lipidómica, una nueva herramienta al servicio de la salud.

The lipidomic, a new tool to the service of the health.

Begoña Ochoa

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Odontología. UPV/EHU. Leioa. Bizkaia. España UE.

Tras el explosivo desarrollo de la genómica y la proteómica, la metabolómica surge como un nuevo campo de investigación que avanza a pasos agigantados y, dentro de él, la lipidómica tiene una entidad propia. La lipidómica está dedicada al estudio y caracterización del conjunto de los lípidos celulares, las moléculas con las que interactúan y sus funciones en el organismo. Los avances en una modalidad de la espectrometría de masas (MS) conocida como nano-ESI-MS/MS, combinado con técnicas de separación establecidas permiten hoy día una fiable, rápida y sensible detección de una gran variedad de especies lipídicas en muestras mínimas. El lipidoma o perfil lipídico de una célula es un espectro de masas que indica la composición y abundancia de los lípidos en ella contenidos.

La secuenciación del genoma humano, el desarrollo de micromatrices de DNA y la espectrometría de masas han posibilitado el análisis genómico y proteómico a gran escala. El cuerpo humano contiene millones de proteínas diferentes mientras que el genoma ronda los 25.000 genes, un hecho que deriva del sofisticado sistema que tiene nuestro organismo para modificar los RNA mensajeros y las proteínas después de ser fabricados. El producto final de la expresión de genes y proteínas es el metaboloma, el complemento total de metabolitos de una célula u organismo. El metaboloma representa, en términos moleculares, la huella de la regulación de genes y proteínas y, por tanto, su conocimiento suministra información vital sobre la condición de un sistema biológico. Su rama lipídica, el lipidoma, aportará información crítica para su análisis funcional. Es, por tanto, evidente que el lipidoma, puede emplearse para monitorizar cambios temporales en respuesta a un determinado estímulo o con el inicio y evolución de una enfermedad.

Clásicamente se ha considerado que los lípidos cumplen dos funciones generales, una estructural en las biomembranas y

otra almacenadora de energía utilizando las gotas de lípidos celulares y las lipoproteínas plasmáticas. Sin embargo, los avances tecnológicos han puesto de manifiesto que hay miles de especies de lípidos diferentes en el cuerpo humano sugiriendo la existencia de funciones aún no exploradas.

La segregación espacial y temporal de los lípidos de membrana está implicada en el mantenimiento de subestructuras en las membranas celulares que se conocen como dominios o rafts de lípidos. Estos dominios tienen funciones trascendentales en la señalización celular, el direccionamiento de las proteínas hacia su destino celular, el anclaje de proteínas a la membrana y en la entrada de toxinas, virus y bacterias. Los lípidos de membrana, a través de sus interacciones con las proteínas integrales o asociadas a la membrana, modulan la función de éstas y su anclaje y tráfico. Un amplio grupo de lípidos actúan en vías de señalización, unos como primeros y otros como segundos mensajeros específicos. Otros lípidos regulan el transporte de membrana y diferentes parámetros fisiológicos tales como el control del ciclo celular.

No nos debe, por tanto, sorprender que haya tantas situaciones de enfermedad asociadas con un defectuoso balance de lípidos incluyendo la aterosclerosis, la obesidad, la diabetes y la enfermedad de Alzheimer. En algunos casos, la causa son aberraciones en proteínas con actividad catalítica responsables de la homeostasis lipídica, en otros, en proteínas transportadoras de membrana y/o solubles. En algunos casos, se conocen fehacientemente los mecanismos moleculares de la enfermedad, pero en otros el vínculo entre el defecto molecular y la patología es más oscuro. Incluso en estos últimos es necesario un conocimiento básico de los defectos que acompañan a la situación anómala para diseñar estrategias de diagnóstico y tratamiento. Se ha hecho tan fuerte este sentimiento que el VII Programa Marco de la Unión Europea promueve la, tan frecuentemente denostada, investigación básica en una convocatoria epigrafiada Frontier Research.

En el reciente Congreso de la prestigiosa Sociedad Europea de Bioquímica y Biología Molecular, FEBS "New Concepts in Lipidology: from Lipidomics to Disease", se ha presentado la creación de una iniciativa europea en lipidómica, la "European Lipidomics Initiative" (www.lipidomics.net). Esta iniciativa pretende definir estrategias de investigación empleando la lipidómica como técnica y crear una plataforma de expertos en lipodómica "Lipidomics Expertise Platform" (www.lipodomics-expertise.de), así como construir una red

Correspondencia:
Prof. Begoña Ochoa
Departamento de Fisiología.
Facultad de Medicina y Odontología. UPV/EHU.
Calle Sarriena s/n, 48940 Leioa. Bizkaia. España UE.
Teléfono: 34 946 012 846
Fax: 34 946 015 662
Correo electrónico: begona.ochoa@ehu.es
Enviado: 06/06/06 Aceptado: 06/06/06

de conocimiento con la genómica y proteómica, las otras dos aproximaciones basadas en la biología de sistemas al estudio de la enfermedad más asentadas.

Hoy día a la biología de sistemas, un término clásico, se le da una proyección novedosa. Se le considera como la integración computerizada de la información genética, transcriptómica, proteómica y metabolómica con la finalidad de comprender la totalidad de los elementos moleculares dentro de una célula u organismo. A partir de esta ingente información se pueden construir modelos de redes útiles para desarrollar hipótesis y predicciones de la respuesta del sistema a una variable, como puede ser un estado de enfermedad. El proyecto es ambicioso pero se vislumbra factible, aunque también hay que mencionar la complicación de una catalogación de las interacciones y conexiones entre genes, proteínas y metabolitos. Y a ello hay que añadir que en raras ocasiones su aplicación va a ser directa.

Los pasos iniciales en la aplicación de la genómica y más aún de la proteómica al estudio del cuerpo humano fueron arduos y no se prevé menor dureza, más bien al contrario, en la aplicación de la lipidómica. Sin embargo, en virtud de que el recorrido actual es ya de cierta magnitud, parece sensato afirmar que la lipidómica contribuirá a la comprensión del fun-

cionamiento de los lípidos en los sistemas biológicos y se convertirá en una poderosa herramienta para dilucidar los mecanismos de las enfermedades con una base lipídica. Ya se han desarrollado micromatrices que identifican y cuantifican unas 450 especies individuales de fosfolípidos de tejidos o fluidos biológicos. Nos movemos paulatinamente de la función de los lípidos como un todo a la específica, no ya de grupo o clase conocida hace tiempo, sino de especie molecular. Sólo con las poderosas herramientas emergentes se ha podido iniciar el estudio del lipidoma. El estudio de los lípidos es arduo. Ese carácter de insolubilidad en soluciones acuosas de general aplicación, esa inmensa diversidad estructural entre grupos de lípidos junto con las dificultades técnicas, todos ellos han motivado que durante años los investigadores hayan acometido investigaciones más "gratificantes" que la lipidología. Sin embargo, el hecho de que la sociedad moderna esté plagada de secuelas de enfermedades relacionadas con los lípidos y la comprensión de procesos patológicos a los cuales los lípidos contribuyen ha solidificado la relevancia de los lípidos, su metabolismo y su oxidación. Es nuestra esperanza que la integración de los avances en múltiples disciplinas impulse una mejora en el diagnóstico y terapia que redunde en una mayor longevidad y calidad de vida.