

Biomarcadores en proteómica clínica

Una búsqueda constante entre la correlación de un componente proteico específico relacionado con la enfermedad constituye la meta permanente entre la Medicina y la Bioquímica Clínica.

En esta investigación la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos ha aprobado hasta el 2008, 109 proteínas del plasma o suero como marcadores únicos de importancia y 62 pruebas adicionales para péptidos, proteínas post-translacionales modificadas (PTMS), complejos proteicos y proteínas de los glóbulos rojos.

Hasta el año 2009 existen 42.452 pruebas diagnósticas aprobadas en Estados Unidos por el Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) regulados por la FDA disponibles, en formato de texto en <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Databases/ucm.142.437.htm>.

Los exámenes aprobados representan el 1% de los productos de los genes definidos como proteoma en la práctica clínica y es un hecho relevante que en los últimos 15 años se han aprobado en promedio 1,5 proteínas por año.

Detalle de las proteínas aprobadas por FDA como analitos del suero o plasma

1 Fosfatasa ácida	38 Eritropoietina
2 Alanina aminotransferasa (ALT o TGP)	39 Factor IX-Antígeno
3 Albúmina	40 Factor X
4 Aldolasa	41 Factor XIII
5 Fosfatasa alcalina	42 Ferritina
6 α_1 Glicoproteína ácida	43 Fibrinógeno
7 α_1 Antitripsina	44 Fibronectina
8 α_2 Antiplasmina	45 Hormona Folículo Estimulante (FSH)
9 α_2 HS-glicoproteína	46 Gamma Glutamil Transpeptidasa
10 α_2 Macroglobulina	47 Haptoglobina
11 α Fetoproteína (marcador tumoral)	48 Gonadotropina Coriónica Humana (hCG), beta
12 Amilasa	49 Hemopexina
13 Amilasa pancreática	50 Her-2/neu proteína
14 ACE - Enzima Convertidora de Angiotensina	51 Hormona de Crecimiento Humana (HGH)
15 Antitrombina III (ATIII)	52 Hormona lactógeno placentaria (HLP)
16 Apolipoproteína A ₁	53 Inmuno Gamma A (IgA)
17 Apolipoproteína B	54 Inmuno Gamma D (IgD)
18 Aspartato aminotransferasa (AST o STGO)	55 Inmuno Gamma E (IgE)
19 β_2 -Microglobulina	56 Inmuno Gamma G (IgG)
20 β -Tromboglobulina	57 Inmuno Gamma M (IgM)
21 Biotinidasa	58 Inhibina A
22 Antígeno Cáncer 125 (CA 125)	59 Insulina
23 Antígeno Cáncer 15-3 (CA 15-3)	60 Factor de Crecimiento I tipo insulina (IGF-I)
24 Antígeno Cáncer, Epididimo proteína humana (HE4)	61 Factor de Crecimiento II tipo insulina (IGF-II)
25 Antígeno Carcinoembrionario (CEA)	62 IGFBP-1
26 Ceruloplasmina	63 IGFBP-3
27 Colinesterasa	64 Receptor de Interleuquina-2
28 Complemento C ₁	65 Isocítrico Dehidrogenasa
29 Inhibidor del Complemento C ₁	66 Cadenas livianas κ
30 Complemento C ₁ Q	67 LDH-1 – Láctico deshidrogenasa cardíaca
31 Complemento C ₃	68 LLDH – Láctico deshidrogenasa hepática
32 Complemento C ₄	69 Lactoferrina
33 Complemento C ₅	70 Cadenas livianas λ
34 Proteína C Reactiva	71 Lipasa
35 Creatinina quinasa-BB	72 Lipoproteína a – Lp (a)
36 Creatinina quinasa-MM	73 LP-PLA2 – Lipoproteína asociada a fosfolipasa A ₂
37 Cistatina C	74 Hormona Luteinizante
	75 Lisozima
	76 Mieloperoxidasa

Detalle de las proteínas aprobadas por FDA como analitos del suero o plasma (*Continuación*)

77 Mioglobina	94 Renina
78 Osteocalcina	95 Proteína ligante del retinol
79 Hormona Paratiroidea Intacta	96 Globulina ligada a hormona sexual
80 Fosfohexosa Isomerasa	97 Mesotelina soluble - péptido relacionado
81 Plasminógeno	98 Sorbitol dehidrogenasa
82 Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)	99 Tiroglobulina
83 Prealbumina	100 TSH
84 NTproBNP	101 TBG
85 Procalcitonina (PCT)	102 Activador del plasminógeno
86 Prolactina	103 Transferrina
87 Factor properdina B	104 Receptor de Transferrina
88 Fosfatasa ácida prostática	105 Troponina T (TnT)
89 Antígeno Prostático Específico (PSA)	106 Troponina I cardíaca
90 Proteína C	107 Tripsina
91 Proteína S	108 Uroquinasa
92 Pseudocolinesterasa	109 Factor von Willebrand
93 Piruvato quinasa	

Analitos no aprobados por la FDA

110 5' Nucleotidasa	146 Glutation peroxidasa
111 Inhibidor ADAMTS13	147 Factor estimulante de colonias de granulocitos
112 Adenosina deaminasa, fluido	148 Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos
113 Adiponectina	149 Proteína ligante de hormona de crecimiento
114 α -Glicoproteína - pituitaria - subunidad α	150 Hemoglobina libre plasma
115 α -Galactosidasa sérica	151 Cofactor II de la Heparina
116 α -N-acetilglucosaminidasa sérica	152 Hexosaminidasa A sérica
117 Proteína β -amiloide	153 Quininógeno de alto peso molecular
118 Angiotensinógeno	154 Hormona liberadora de la hormona de crecimiento humano (HCH-RH)
119 Hormona anti Mulleriana, suero	155 Subclase 1 de IgG
120 β -Glucuronidasa	156 Subclase 2 de IgG
121 β -N-acetil glucosaminidasa	157 Subclase 3 de IgG
122 Calprotectina	158 Subclase 4 de IgG
123 Antígeno Cáncer 72-4	159 Inhibina B (infertilidad)
124 Colecistokinina	160 IGFBP-2
125 Complemento C ₂	161 Molécula 1-adhesión intercelular
126 Proteína Unida Complemento C ₄	162 Interferón- γ
127 Complemento C ₆	163 Interferón- α_1 EIA
128 Nivel Complemento C ₇	164 Antagonista del receptor de la interleukina 1
129 Nivel Complemento C ₈	165 Tipo II del receptor soluble de la interleukina 1
130 Nivel Complemento C ₉	166 Interleukina-1 α
131 Transcortina (Globulina que une corticosteroides)	167 Interleukina-1 β
132 CYFRA 21-1 Citoqueratina soluble fragmento 19	168 Interleukina-2
133 Dopa decarboxilasa	169 Interleukina-3
134 Elastasa pancreática sérica	170 Interleukina-4
135 Proteína catiónica eosinofílica	171 Interleukina-5, plasma
136 Factor de crecimiento epidérmico (ECFR)	172 Interleukina-6
137 Receptor de Factor de crecimiento epidérmico	173 Interleukina-7
138 Factor II - Determinación de Actividad Plasma	174 Interleukina-8, suero
139 Factor V - Determinación de Actividad Plasma	175 Interleukina-9
140 Factor VII - Determinación de Actividad Plasma	176 Interleukina-10, suero
141 Factor VIII - Determinación de Actividad Plasma	177 Interleukina-11
142 Factor XI - Determinación de Actividad Plasma	178 Interleukina-12
143 Factor-XII - Determinación de Actividad Plasma	179 Interleukina-13
144 Factor de crecimiento Fibroblasto (FGF2)	
145 Polipéptido Inhibidor gástrico	

Analitos no aprobados por la FDA (*Continuación*)

180 Interleukina-14	193 Pepsinógeno II
181 Interleukina-15	194 Proteasoma Actividad – Leumeta®
182 Interleukina-16	195 Proteína S-100B sérica
183 Interleukina-17	196 CD30 Soluble
184 Interleukina-18	197 Antígeno del carcinoma de célula escamosas, suero
185 Kalikreina	198 Hormona liberadora de tirotrófina (TRH)
186 Leptina	199 Factor de crecimiento transformante β_1
187 Leucina Aminopeptidasa	200 Factor de Necrosis Tumoral – Receptor 1
188 Manosa-Unida a lectina	201 Factor de Necrosis Tumoral - Receptor 2
189 Enolasa neuroespecífica	202 Factor- α de Necrosis Tumoral
190 Neurofisisina	203 Factor- β de Necrosis Tumoral
191 Pancreaestatina	204 Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)
192 Pepsinógeno I	205 Proteína ligante de Vitamina D

Dentro de estos únicos marcadores proteicos, 87 (80%) fueron aprobados antes de 1993, existiendo –entre 1 a 3 laboratorios de referencia– y seguramente serán descartados por obsoletos ante el empleo de inmunoensayos que utilizan anticuerpos monoclonales. El 22% restante fue introducido en los últimos quince años. Resulta evidente la necesidad de incorporar más laboratorios de control referencial y de incrementar nuevos y específicos marcadores.

El diagnóstico del futuro

Últimamente han aparecido nuevos marcadores en la enfermedad de Alzheimer (proteína β amiloide), en la enfermedad obstructiva pulmonar crónica; cualquier evento cardiovascular oclusivo que producirá hemorragia (stroke) y marcadores oncológicos de última generación.

Las 109 proteínas aprobadas por la FDA representan 0,5% de las proteínas humanas, teniendo en cuenta los 20.500 genes que las codifican. Las 96 proteínas que integran el listado, que la FDA no ha aprobado, han sido estudiadas por los laboratorios de desarrollo de test (LD, Ts) y por los laboratorios de DORA (Directorio de análisis raros).

La incorporación de 2-DIGE (electroforesis bidimensional en Gel de poliacrilamida) o ISO. DALT desarrollado por N. Leigh Anderson y la espectroscopia de MS (MALDI) han permitido

un desarrollo explosivo para la identificación y validación de proteínas.

Otro aspecto importante ha sido el formato de la plataforma rígida de captura de ligandos inmovilizados en un soporte plano rígido bidimensional. Este sistema múltiple permite la determinación simultánea y en paralelo de proteínas de la misma especie, permitiendo el seguimiento en la medicina personalizada de las alteraciones de distintas proteínas en el mismo paciente.

Lo expuesto es un claro exponente de los extraordinarios avances en el conocimiento del origen y variaciones proteicas del paciente y de sus aplicaciones a la medicina personalizada.

Bibliografía

- Sánchez JC, Corthals GL, Hochstrasser DF. Biomedical Applications of Proteomics. WILEY-VCH. Verlag. GmbH & Co; 2004.
- Anderson NL. The Clinical Plasma Proteome: A Survey of Clinical Assays for Proteins in Plasma and Serum. *Clín Chem* 2010; 56 (2): 177-85.

DR. JUAN MIGUEL CASTAGNINO

Director de

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana