

Medicina cardiovascular traslacional (III)

La genómica y la proteómica en la investigación de la insuficiencia cardiaca

Arantxa González^a, Begoña López^a, Javier Beaumont^a, Susana Ravassa^a, Teresa Arias^a, Nerea Hermida^a, Amaia Zudaire^a y Javier Díez^{a,b}

^aÁrea de Ciencias Cardiovasculares. Centro de Investigación Médica. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

^bDepartamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

La insuficiencia cardiaca es un síndrome complejo y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los países occidentales. A pesar del enorme esfuerzo realizado en los últimos años, todavía existen importantes limitaciones en la prevención y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, por lo que se impone un nuevo enfoque conceptual y práctico. En este contexto se inscribe la aplicación de las ciencias «ómicas» a la insuficiencia cardiaca. La incorporación de la metodología «ómica» al estudio de las enfermedades humanas ha modificado sustancialmente el enfoque biológico y ha estimulado enormemente la investigación de nuevos mecanismos, así como de biomarcadores y dianas terapéuticas. La aplicación de la genómica, la proteómica y la metabonomía al estudio de la insuficiencia cardiaca puede facilitar la comprensión del origen y el desarrollo de las distintas entidades que configuran dicho síndrome, con lo que se propiciaría el establecimiento de perfiles diagnósticos y patrones terapéuticos diferenciales que pueden mejorar el mal pronóstico que la insuficiencia cardiaca conlleva. En esta breve revisión se definen brevemente aspectos básicos sobre las ciencias «ómicas» y se evalúa el estado actual de la aplicación de estas nuevas tecnologías a la investigación de la insuficiencia cardiaca humana, centrándose principalmente en los análisis de *microarrays* de expresión génica en el campo de la genómica y los estudios de electroforesis bidimensional acoplada a espectrometría de masas en el ámbito de la proteómica.

Palabras clave: Genómica. Proteómica. Insuficiencia cardiaca.

Genomics and Proteomics in Heart Failure Research

Heart failure is a complex syndrome and is one of the main causes of morbidity and mortality in developed countries. Despite considerable research effort in recent years, heart failure prevention and treatment strategies still suffer significant limitations. New theoretical and technical approaches are, therefore, required. It is in this context that the «omic» sciences have a role to play in heart failure. The incorporation of «omic» methodologies into the study of human disease has substantially changed biological approaches to disease and has given an enormous impetus to the search for new disease mechanisms, as well as for novel biomarkers and therapeutic targets. The application of genomics, proteomics and metabonomics to heart failure research could increase our understanding of the origin and development of the different processes contributing to this syndrome, thereby enabling the establishment of specific diagnostic profiles and therapeutic templates that could help improve the poor prognosis associated with heart failure. This brief review contains a short description of the fundamental principles of the «omic» sciences and an evaluation of how these new techniques are currently contributing to research into human heart failure. The focus is mainly on the analysis of gene expression microarrays in the field of genomics and on studies using two-dimensional electrophoresis with mass spectrometry in the area of proteomics.

Key words: Genomics. Proteomics. Heart failure.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca es un síndrome complejo, cuya historia natural conduce a la disfunción

ventricular izquierda, tanto diastólica como sistólica¹, y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en occidente en general y en España en particular². Debido al envejecimiento de la población y la mayor longevidad de los enfermos cardiovasculares, la incidencia y la prevalencia de la insuficiencia cardiaca aumentan con la edad³, por lo que, de seguir dicha tendencia, en los próximos 20 años adquirirá proporciones de epidemia, tal

Correspondencia: Dr. J. Díez.
Área de Ciencias Cardiovasculares. Edificio CIMA.
Avda. Pio XII, 55. 31008 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: jadimar@unav.es

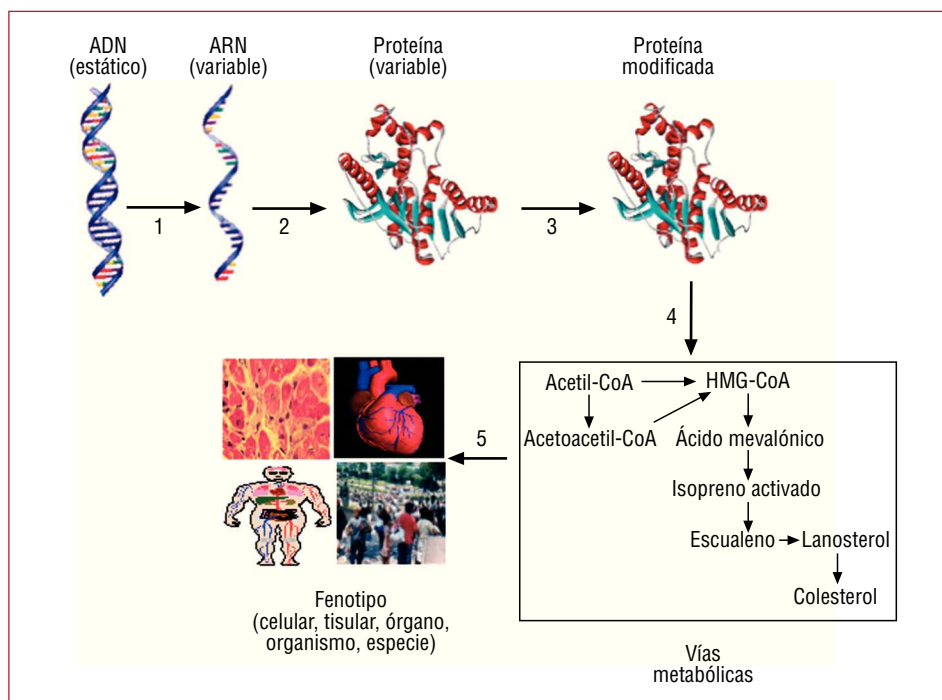


Fig. 1. Escenario de las enfermedades humanas propuesto por las ciencias «ómicas». 1: transcripción; 2: traducción; 3: modificaciones pos-traduccionales; 4: interacciones; 5: integración.

como se ha señalado que ocurrirá en nuestro país⁴. Por otra parte, debido a los elevados costes médicos y sanitarios que conlleva, la insuficiencia cardíaca actualmente es el cuadro cardiovascular más costoso en España⁵.

A pesar del enorme esfuerzo realizado en los últimos 50 años en la comprensión de la fisiopatología y la farmacología de la insuficiencia cardíaca, diversos estudios recientemente publicados demuestran que todavía existen importantes limitaciones en la prevención y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca que explican su mal pronóstico⁶, por lo que se impone un nuevo enfoque conceptual y práctico de ésta⁷. En este contexto se inscribe el enfoque «ómico» de la insuficiencia cardíaca.

Las «ómicas» son las ciencias biológicas que estudian los genes y sus productos iniciales (transcritos de ARN) y finales (proteínas), así como los productos participantes o derivados (metabolitos) de los procesos metabólicos en los que intervienen las proteínas. La incorporación de la metodología «ómica» al estudio de las enfermedades humanas ha modificado sustancialmente el enfoque biológico de éstas (fig. 1) y ha estimulado enormemente la investigación de nuevos mecanismos, biomarcadores y dianas terapéuticas. Aunque todavía no se conoce con precisión las causas moleculares de la disfunción cardíaca en las enfermedades del corazón que evolucionan a insuficiencia cardíaca, se piensa que son el resultado de alteraciones en la expresión de genes y proteínas. Por ello, se ha propuesto que la combinación de las ciencias «ómicas», principal-

mente la genómica y la proteómica, puede facilitar la comprensión del origen y el desarrollo de las distintas entidades que configuran el síndrome de la insuficiencia cardíaca, con lo que se propiciaría el establecimiento de perfiles diagnósticos y patrones terapéuticos diferenciales que pueden mejorar el mal pronóstico que la insuficiencia cardíaca conlleva⁸.

CONCEPTOS BÁSICOS DE GENÓMICA Y PROTEÓMICA

Genómica

Se denomina genómica al estudio de la organización molecular del ADN y su cartografía física. La genómica engloba distintas subespecialidades. La genómica estructural estudia el plegamiento de las macromoléculas y su estructura tridimensional con la ayuda de técnicas derivadas de la física (p. ej., cristalografía de rayos X) y la bioinformática, y clasifica estas moléculas en familias funcionales. La genómica bioquímica estudia grupos de proteínas específicas y sus correspondientes marcos de lectura abiertos (*open reading frames* [ORF]). Esto se lleva a cabo mediante su generación y expresión. Por ejemplo, un grupo grande de proteínas de fusión glutatión-ORF se purifican y cartografían para un ORF específico y las proteínas se analizan en mayor profundidad en subgrupos⁹. La genómica química estudia los efectos de moléculas pequeñas para evaluar sus efectos moduladores en el estado celular o

la expresión génica, preferiblemente en sistemas de alto rendimiento¹⁰. La genómica funcional o fisiológica se centra en el análisis funcional de la totalidad del genoma (*genome wide*) y la integración de la estructura del ADN, así como de su función molecular y la interacción de los genes y sus productos génicos^{11,12}. La epigenómica analiza las interacciones entre genomas y proteomas, así como los patrones generales de mutación y las señales de mutación, y evalúa este tipo de información en las distintas especies. La genómica comparativa o filogenómica busca determinar el número de familias de proteínas diferentes codificadas por distintos genomas, la distribución de los genes codificantes en los diferentes genomas y cuántos de esos genes los comparten distintos genomas¹³. La ortogenómica estudia los genomas de descendientes ortólogos, mientras que la paragenómica estudia genomas parálogos. Estos estudios incluyen la composición y la organización de dominios proteínicos en los diferentes organismos. La genómica genética incluye el análisis de perfiles de expresión y de huellas basadas en marcadores en cada individuo en una población que se segrega. La genómica computacional mide cuantitativa o cualitativamente una propiedad de interés, por ejemplo, en varias cepas de ratones. Después se identifican computacionalmente los factores genéticos en regiones genómicas donde el patrón de variación genética se correlaciona con la distribución de rasgos entre las distintas cepas analizadas. El grado de correlación entre los rasgos y los agrupamientos de cepas dentro de cada bloque de haplotipos se evalúa mediante un análisis de la varianza¹⁴. La nutrigenómica tiene como objetivo desvelar los efectos de los macronutrientes y los micronutrientes en la salud y la enfermedad en los distintos genotipos¹⁵. La toxicogenómica busca entender las complejidades de un sistema biológico en su respuesta a factores tóxicos, mutagénicos o carcinogénicos. Reciben una consideración especial las homologías entre genes encargados de controlar las enfermedades en el genoma humano con respecto a compartir funciones tales como ciclo celular y estructura, adhesión celular, señalización, apoptosis, control neuronal y mecanismos de defensa.

Entre los estudios realizados en el ámbito de la genómica, merece una mención especial la transcriptómica, por su gran trascendencia funcional. La transcriptómica se centra en el estudio del transcriptoma de una célula o un órgano en una situación o una enfermedad determinada. El transcriptoma engloba la colección de ácidos ribonucleicos que se transcriben del genoma, es decir, el perfil de expresión de ARN mensajero (ARNm). En una única célula humana, aproximadamente la mitad de todos los genes puede estar expresándose, y un total de entre 25.000 y 30.000 genes únicos se expresan

en el organismo humano. Se ha calculado que el número total de transcritos de estos genes en los diferentes tipos celulares es de 134.135. Mientras que algunos genes se expresan sólo como 0,3 copias por célula, otros poseen hasta 9.417 transcritos.

Tras completar la secuenciación del genoma de los organismos, el interés se centra ahora en la determinación de las funciones de los genes. Este tipo de estudios se puede realizar actualmente gracias al desarrollo de procedimientos de alto rendimiento¹⁶. Dichos procedimientos permiten identificar miles de ORF en combinación con los análisis de *microarrays*. Esta área de estudios integra distintas disciplinas tales como la genética, la biología molecular, la bioquímica, la farmacología (que da lugar a la farmacogenómica o diseño de fármacos que se ajustan mejor a la constitución genética del individuo), la agricultura, la medicina y otras.

Proteómica

La proteómica se define como el estudio del proteoma o conjunto de todas las proteínas presentes en una célula concreta en un momento determinado. El proteoma muestra variaciones dependiendo del estadio de desarrollo, el órgano, el gasto metabólico, la salud del organismo, etc. Puesto que las proteínas se encuentran organizadas y expresadas en sistemas que interactúan, su estudio puede ser muy complicado. Mientras que el genoma no revela los detalles de la función de una célula, el estudio del proteoma tiene exactamente ese objetivo.

En los estudios de proteómica a gran escala se puede detectar la composición/estructura de las proteínas, sus isoformas, los cambios conformacionales, las alteraciones moduladoras durante el desarrollo, las modificaciones postranscripcionales y postraduccionales (fosforilación, glucosilación, etc.), las interacciones con otras proteínas o con fármacos, etc. A partir de cantidades mínimas de compuesto (p. ej., 10 ppm) se puede identificar proteínas individuales en mezclas complejas de miles de moléculas. La proteómica ha modificado la forma de enfocar la investigación de las funciones biológicas. A diferencia del diseño experimental tradicional basado en hipótesis, con la ayuda de las tecnologías ligadas a la proteómica se han hecho posibles aproximaciones más directas, basadas en los patrones de expresión simultánea de redes moleculares de interacción.

Dentro de la proteómica también existen distintas subespecialidades. La proteómica de expresión analiza la proteínas celulares mediante electroforesis bidimensional o cromatografía de alta resolución combinadas con espectrometría de masas¹⁷. La proteómica de cartografía celular está interesada en la interacción entre proteínas en distintas fases de la

función celular¹⁸. La proteómica funcional se centra en el estudio de funciones específicas más que en el proteoma completo¹⁹. La proteómica estructural busca comprender la función celular basándose en el análisis tridimensional y la realización de modelos de proteínas^{20,21}. La proteómica inversa comienza con el genoma y procede después con las proteínas.

Relacionada con la proteómica está la metabonomía, que estudia el estado metabólico de fluidos y preparados tisulares de animales empleando espectroscopia de resonancia magnética nuclear de alta resolución en combinación con análisis estadístico. El estudio del conjunto de metabolitos presentes en un momento determinado puede suministrar información relevante sobre el fenotipo de un organismo. Los metabolitos son los verdaderos productos finales de la transcripción génica y reflejan de forma más exacta la actividad celular o fenotipo funcional. Por lo tanto, es probable que el metabonoma sea el «escenario» más adecuado para el estudio de los procesos celulares en situaciones tanto fisiológicas como patológicas²². Los estudios metabonómicos pueden facilitar el desarrollo de tratamientos farmacológicos personalizados si se establecen diferencias del fenotipo metabólico antes y tras la administración de fármacos, puesto que así se puede facilitar la predicción de las respuestas individuales²³.

GENÓMICA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca es ideal para los estudios de genómica, ya que se trata de un síndrome complejo, con múltiples etiologías y factores predisponentes, tanto medioambientales como genéticos. Mientras que la aproximación tradicional, basada en estudiar un pequeño número de genes o un único factor de riesgo, genera una información parcial sobre la insuficiencia cardiaca, la aproximación genómica, que permite identificar un gran número de genes y vías de señalización alteradas en sus distintas fases evolutivas, ofrece una alternativa más eficiente, lo que acelerará el conocimiento de los procesos implicados en su desarrollo²⁴.

Los *microarrays* de expresión génica suministran información tanto cualitativa (genes activados y genes silenciados) como cuantitativa (nivel de expresión de diferentes genes), lo que permite evaluar cambios sutiles en la expresión génica. El uso de *microarrays* de expresión génica ha resultado de gran utilidad en el campo de la oncología ayudando al diagnóstico y la clasificación de los tumores²⁵, así como a identificar vías de señalización alteradas, y ha contribuido no sólo a un mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, sino también al

desarrollo de terapias más especializadas²⁶. Del mismo modo, la aplicación de los *microarrays* en la insuficiencia cardiaca puede contribuir a diferenciar subtipos moleculares.

En los estudios en humanos se han utilizado tanto *microarrays* disponibles comercialmente como diseñados frente a genes cardiacos específicos. Hasta la fecha se han realizado estudios de expresión en pequeñas poblaciones para comparar a pacientes con insuficiencia cardiaca con otros sin ella, y muestras de miocardio antes y después de la implantación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda. Por lo tanto, estos casos representan estadios muy avanzados de insuficiencia cardiaca. La tabla 1 recoge los hallazgos principales de varios de estos trabajos²⁷⁻⁴⁴. En dichos trabajos se han encontrado cientos de genes alterados, que están implicados en procesos tales como la señalización mediada por calcio, el metabolismo energético, las vías de apoptosis, la respuesta al estrés, la transducción de señales, el transporte iónico transmembrana y el mantenimiento del citoesqueleto y la matriz extracelular.

Una de las posibles aplicaciones clínicas de este tipo de estudios es su utilidad para la clasificación de las distintas miocardiopatías y la predicción de la respuesta al tratamiento. Así, en pacientes con miocardiopatía dilatada (MCD) se han realizado algunos estudios con el objetivo específico de discriminar la etiología de la insuficiencia cardiaca y definir su perfil de expresión característico^{34,36,37,44}. En este contexto, el análisis de expresión génica ha permitido diferenciar a los pacientes con miocardiopatía ligada al consumo de alcohol y a los pacientes con miocardiopatía familiar³², o entre los pacientes con MCD y los pacientes con miocardiopatía isquémica³⁹. Por otra parte, también se ha demostrado que existen grandes diferencias en el perfil de expresión génica entre pacientes con miocardiopatía hipertrofica y pacientes con MCD en estadios avanzados de la insuficiencia cardiaca⁴³. Asimismo, la utilización de *microarrays* ha hecho posible discriminar entre el origen isquémico y el no isquémico de la insuficiencia cardiaca con un 89% de sensibilidad y especificidad⁴⁵. No obstante, en un estudio reciente no se pudo discriminar claramente la cardiopatía de origen isquémico de la no isquémica⁴⁶. En conjunto, si bien los resultados disponibles parecen prometedores, la utilidad clínica real del empleo de los *microarrays* de expresión génica para la clasificación y el pronóstico de las miocardiopatías requiere su validación en poblaciones amplias de pacientes, ya que la mayor parte de los estudios publicados hasta la fecha incluyen un número de individuos reducido.

También se está explorando la utilidad de los perfiles de expresión como biomarcadores transcripto-

TABLA 1. Resumen de los principales estudios de análisis de expresión génica mediante *microarrays* en la insuficiencia cardiaca humana

Tipo de pacientes	Grupos de genes alterados	Referencia
Insuficiencia cardiaca (MCD + MCI) frente a sanos	Citoesqueleto y miofilamentos	28
	Respuesta a estrés	28
	Metabolismo	28,29 (↓)
	Síntesis de proteínas	28
	Degradación de proteínas	28
	Péptidos natriuréticos (↑)	30
	Señalización celular (↑)	30
	Contracción muscular (↑)	30
	Péptidos natriuréticos (↑)	30-32
	Citoesqueleto y miofilamentos	31(↑),33
	Respuesta a estrés (↑)	31
	Síntesis de proteínas (↑)	31,34
	Metabolismo	33-35(↑),36
	Señalización celular (↑)	30,35
	Contracción muscular (↑)	30,34,35
	Señalización mediada por calcio (↓)	31
	Control del ciclo celular (↓)	35
	Respuesta inmunitaria (↓)	37
MCD frente a sanos	Apoptosis	38
	Comunicación celular	36
	Metabolismo	39
	Señalización mediada por óxido nítrico (↑)	40
	Regulación de redes vasculares (↑)	41
	Vías de inflamación (↓)	40
	Vías de hipertrofia (↓)	41
	Señalización mediada por integrinas	42
	Vías mediadas por AMPc (↓)	42
	Múltiples variaciones en distintas vías, algunas comunes a las dos miocardiopatías y otras propias	43
Insuficiencia cardiaca (MCD + MCI) antes y después de la implantación de un dispositivo de asistencia del ventrículo izquierdo	Se identificaron perfiles de expresión propios de la MCD	44
MCD antes y después de la implantación de un dispositivo de asistencia del ventrículo izquierdo	Catabolismo	36
Insuficiencia cardiaca (MCH + MCD) frente a sanos	Actividad proteínica	36
MCD frente a MC inflamatoria frente a pericarditis		
MCD frente a MCI		

AMPc: adenosinmonofosfato cíclico; MC: miocardiopatía; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MCI: miocardiopatía isquémica.

Adaptado de Donahue MP et al²⁷.

Las flechas con la punta hacia arriba indican aumento de la expresión y las flechas con la punta hacia abajo indican disminución de la expresión.

micos pronósticos. En un estudio reciente, en 108 pacientes con MCD de nuevo diagnóstico en el que se comparó a los pacientes con buen y mal pronóstico tras más de 5 años de seguimiento, se ha identificado un panel de 45 genes que están sobreexpresados en los pacientes con buen pronóstico. La determinación de este panel presenta un 74% de sensibilidad y un 90% de especificidad para predecir la evolución de los pacientes⁴⁷.

Aunque la aproximación farmacogenómica a la insuficiencia cardiaca todavía se halla en sus inicios, la investigación clínica ha demostrado que ciertos polimorfismos neurohumorales modifican la efectividad de los fármacos e influyen en la evolución de los pacientes. Es el caso de los polimorfismos funcionales de genes del sistema renina-angiotensina (SRA), del sistema nervioso simpático (SNS) y de la sintetasa endotelial del óxido nítrico, que afectan

a la concentración de efectores de dichos sistemas, así como a sus vías de señalización⁴⁸.

La evaluación de la información genómica cardiaca no está exenta de limitaciones, en particular que son múltiples los factores que pueden influir en la variabilidad de los resultados obtenidos. Por una parte, la zona del órgano de donde procede el tejido puede influir en los resultados^{30,49}, las variables clínicas como la edad o el sexo también pueden afectar al perfil de expresión génica^{34,50}, y también hay que considerar el impacto de factores como el tratamiento farmacológico, otras enfermedades concomitantes, etc. Por lo tanto, aunque la tecnología de los *microarrays* y su capacidad para analizar miles de genes simultáneamente están ofreciendo resultados interesantes en algunas áreas, aún hacen falta evidencias más sólidas que respalden su utilización en la práctica clínica general.

PROTEÓMICA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Actualmente existen cuatro bases de datos sobre proteínas cardíacas humanas, basadas en análisis de geles bidimensionales (fig. 2), que han sido establecidas por tres grupos independientes de investigadores y están disponibles en internet. Todas ellas cumplen las normas establecidas para las bases de datos basadas en geles bidimensionales⁵¹. Además, se están elaborando bases de datos para otros mamíferos^{52,53} lo que acelerará el trabajo en modelos animales de insuficiencia cardíaca.

El análisis de los cambios que se producen en el proteoma del ventrículo izquierdo durante la progresión hacia la insuficiencia cardíaca ha revelado grandes diferencias en el patrón de expresión entre las distintas cardiopatías⁵⁴⁻⁵⁶. No obstante, en su mayoría las proteínas alteradas están relacionadas con los procesos de inflamación, la señalización mediada por calcio, las vías de crecimiento y muerte celular y el citoesqueleto o la matriz extracelular.

La mayoría de los estudios se han centrado en MCD y alguno en miocardiopatía isquémica. Hasta la fecha se han descrito más de 100 proteínas cuya expresión se encuentra alterada en los geles bidimensionales de los pacientes con estas enfermedades; además la mayoría de estas proteínas están disminuidas en los pacientes con insuficiencia cardíaca⁵⁷⁻⁶². Empleando la espectrometría de masas, muchas de esas proteínas se han identificado como proteínas del citoesqueleto y de los miofilamentos, proteínas relacionadas con la mitocondria y la producción de energía y proteínas asociadas con la respuesta al estrés⁶³. Por ejemplo, en el contexto de las proteínas de estrés se han descrito 59 isoformas isoeléctricas de la *heat shock protein 27* (HSP27) en el miocardio humano. Doce de estas especies de proteínas se encontraban cuantitativamente alteradas en el corazón de pacientes con MCD e insuficiencia cardíaca, y 10 en el miocardio de pacientes con insuficiencia cardíaca de origen isquémico⁶¹.

En lo que se refiere a los estudios en plasma, hay que resaltar los esfuerzos de la plataforma HUPO (Human Proteomic Organisation), cuyo objetivo es analizar de forma sistemática el subproteoma del plasma humano. Los estudios iniciales en insuficiencia cardíaca han detectado alteraciones en las familias de proteínas involucradas en la inflamación, el crecimiento y la diferenciación, la señalización intracelular, el citoesqueleto, los canales/receptores y las proteínas que intervienen en el remodelado del miocardio⁶⁴. Por otra parte, el análisis del subproteoma del plasma podría tener utilidad pronóstica. Por ejemplo, el análisis de proteínas circulantes en el plasma empleando la tecnología de *chips* de proteínas SELDI-TOF ha

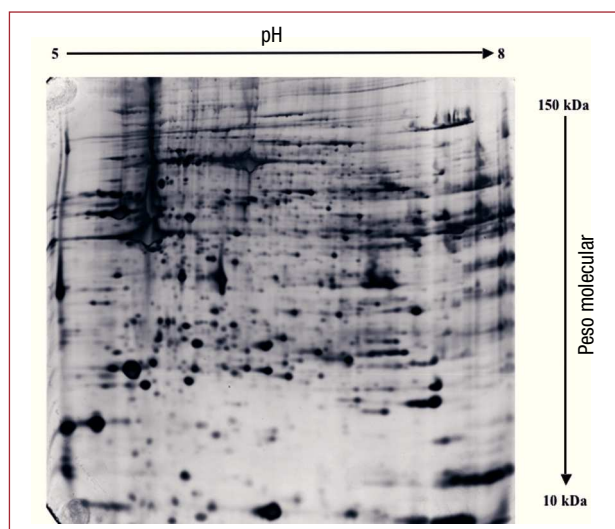


Fig. 2. Imagen de un gel bidimensional de una muestra de ventrículo izquierdo humano teñido con SYPRO Ruby, en la que se observa que las especies de proteínas se localizan a tenor de su peso molecular y su pH.

permitido identificar proteínas asociadas al desarrollo de remodelado ventricular izquierdo tras un infarto agudo de miocardio, lo que podría servir para identificar a los pacientes con mayor riesgo de insuficiencia cardíaca asociada al infarto agudo de miocardio⁶⁵.

Con respecto a la aplicabilidad de la metabonomía en el estudio de la insuficiencia cardíaca, los estudios se centran en la búsqueda de biomarcadores de la evolución de la enfermedad. En un estudio reciente se ha analizado el metaboloma del suero de un grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección deprimida. De entre los múltiples metabolitos alterados, se seleccionaron el 2-oxoglutarato y la pseudouridina, y se observó que la combinación de ambos presentaba más sensibilidad y especificidad que el péptido natriurético cerebral para diagnosticar insuficiencia cardíaca⁶⁶.

PERSPECTIVAS

Existe la convicción entre los investigadores de que conocer la secuencia completa del genoma y los cambios transcripcionales de miles de genes o conocer la expresión, las modificaciones postraduccionales y las variaciones funcionales de cientos de proteínas no es suficiente para dilucidar la etiopatogenia y la fisiopatología de las enfermedades. Hay un consenso amplio sobre que el verdadero reto radica en el manejo adecuado de tan vasta información.

Por ello, tan importante como generar la información «ómica» es desarrollar instrumentos destinados tanto a analizarla eficazmente como a eva-

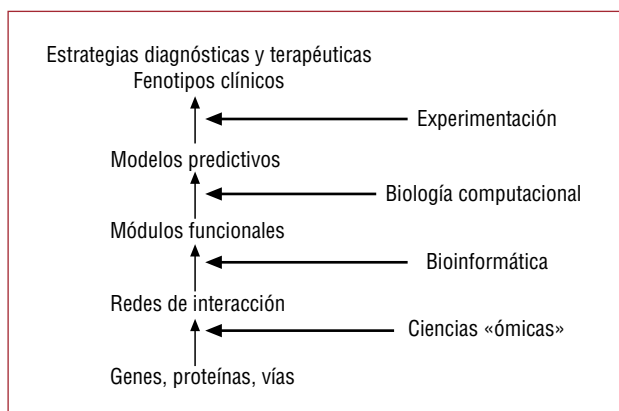


Fig. 3. Etapas del proceso de la biología de sistemas, desde la generación de datos moleculares y bioquímicos hasta la evaluación y la validación experimental básica y clínica.

luarla con eficiencia. La bioinformática de alto rendimiento y la biología computacional son, respectivamente, los instrumentos que sirven para esos objetivos. Ambos se basan en la biología de sistemas, o sea, la construcción de redes de genes, proteínas y vías metabólicas que interaccionan entre sí para formar módulos funcionales (fig. 3). A su vez, dichos módulos se integran en modelos diseñados para predecir desde los fenotipos clínicos hasta las estrategias diagnósticas y terapéuticas tras la correspondiente experimentación (fig. 3).

La biología de sistemas del corazón se halla todavía en su infancia⁶⁷. Hasta el presente se han desarrollado modelos que integran datos parciales del genoma, el proteoma y el funcionamiento de organelas subcelulares como la mitocondria⁶⁸ o del cardiomiocito entero⁶⁹. En lo que concierne a la insuficiencia cardiaca, ya se ha efectuado el primer intento de sistematización elaborando modelos diagnósticos clínicos a partir de los cambios en la expresión génica detectados en muestras de pacientes con MCD u otras cardiopatías⁷⁰. Cabe pensar que en un futuro cercano se dispondrá de más modelos holísticos que integrarán desde el genoma cardiaco hasta el comportamiento de las cardiopatías y harán posible el «manejo personalizado» de los pacientes con insuficiencia cardiaca.

BIBLIOGRAFÍA

- Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches. *J Card Fail.* 1999;5:354-82.
- Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castellón P, Banegas-Banegas JR, Del Rey Calero. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain. *Eur Heart J.* 1997;18:1771-9.
- Anguita Sánchez M, Crespo Leiro M, De Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J, en nombre de los investigadores del estudio PRICE. Prevalencia de

- la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1041-9.
- Sáez T, Suárez C, Blanco F, Gabriel R. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la población anciana española. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51:864-73.
- Sala J, Marrugat J, Roure J, Cosín-Aguilar J. The management of heart failure in Spain. *Eur J Heart Fail.* 2000;2:341-4.
- MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure. Trends in case fatality in 66547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation.* 2000;102:1126-31.
- Katz AM. The "modern" view of heart failure. *Circulation Heart Fail.* 2008;1:63-71.
- Dos Remedios CG, Liew CC, Allen PD, Winslow RL, Van Eyk JE, Dunn MJ. Genomics, proteomics and bioinformatics of human heart failure. *J Muscle Res Cell Motil.* 2003;24:251-60.
- Martzen MR, McCraith SM, Spinelli SL, Torres FM, Fields S, Grayhack EJ, et al. A biochemical genomics approach for identifying genes by the activity of their products. *Science.* 1999;286:1153-5.
- Stegmaier K, Ross KN, Colavito SA, O'Malley S, Stockwell BR, Golub TR. Gene expression-based high-throughput screening (GE-HTS) and application to leukemia differentiation. *Nature Genet.* 2004;36:257-63.
- Wu LF, Hughes TR, Davierwala AP, Robinson MD, Stoughton R, Altschuler SJ. Large-scale prediction of *Saccharomyces cerevisiae* gene function using overlapping transcriptional clusters. *Nature Genet.* 2002;31:255-65.
- Liang P, Labedan B, Riley M. Physiological genomics of *Escherichia coli* protein families. *Physiol Genomics.* 2002;9:15-26.
- Ureta-Vidal A, Ettwiller L, Birney E. Comparative genomics: genome-wide analysis in metazoan eukaryotes. *Nature Rev Genet.* 2003;4:251-62.
- Wang J, Liao G, Usuka J, Peltz G. Computational genetics: from mouse to human? *Trends Genet.* 2005;21:526-32.
- Müller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nature Rev Genet.* 2003;4:315-22.
- Ross-Macdonald P, Coelho PS, Roemer T, Agarwal S, Kumar A, Jansen R, et al. Large-scale analysis of the yeast genome by transposon tagging and gene disruption. *Nature.* 1999;402:413-8.
- Wagner K, Miliotis T, Marko-Varga G, Bischoff R, Unger KK. An automated on-line multidimensional HPLC system for protein and peptide mapping with integrated sample preparation. *Anal Chem.* 2002;74:809-20.
- Blackstock WP, Weir MP. Proteomics: quantitative and physical mapping of cellular proteins. *Trends Biotechnol.* 1999;17:121-7.
- Graves PR, Haystead TA. Molecular biologist's guide to proteomics. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2002;66:39-63.
- Norin M, Sundstrom M. Structural proteomics: developments in structure-to-function predictions. *Trends Biotechnol.* 2002;20:79-84.
- Sali A, Glaeser R, Earnest T, Baumeister W. From words to literature in structural proteomics. *Nature.* 2003;422:216-25.
- Van der Greef J, Stroobant P, Van der Heijden R. The role of analytical sciences in medical systems biology. *Curr Opin Chem Biol.* 2004;8:559-65.
- Clayton TA, Lindon JC, Cloarec O, Antti H, Charuel C, Hanton G, et al. Pharmacometabonomic phenotyping and personalized drug treatment. *Nature.* 2006;440:1073-7.
- Liew CC, Dzau VJ. Molecular genetics and genomics of heart failure. *Nature Rev Genet.* 2004;5:811-25.
- Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP, et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science.* 1999;286:531-7.
- Bild AH, Yao G, Chang JT, Wang Q, Potti A, Chasse D, et al. Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies. *Nature.* 2006;439:353-7.

27. Donahue MP, Marchuk DA, Rockman HA. Redefining heart failure. The utility of genomics. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1289-98.
28. Yang J, Moravec CS, Sussman MA, DiPaola NR, Fu D, Hawthorn L, et al. Decreased SLIM1 expression and increased gelsolin expression in failing human hearts measured by high-density oligonucleotide arrays. *Circulation*. 2000;102:3046-52.
29. Sihag S, Li AY, Cresci S, Sucharov CC, Lehman JJ. PGC-1 α and ERR α target gene downregulation is a signature of the failing human heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2008 [Epub ahead of print].
30. Steenman M, Chen YW, Le Cunff M, Lamirault G, Varró A, Hoffman E, et al. Transcriptomal analysis of failing and nonfailing human hearts. *Physiol Genomics*. 2003;12:97-112.
31. Barrans JD, Allen PD, Stamatiou D, Dzau VJ, Liew CC. Global gene expression profiling of end-stage dilated cardiomyopathy using a human cardiovascular-based cDNA microarray. *Am J Pathol*. 2002;160:2035-43.
32. Tan FL, Moravec CS, Li J, Apperson-Hansen C, McCarthy PM, Young JB, et al. The gene expression fingerprint of human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:11387-92.
33. Yung CK, Halperin VL, Tomaselli GF, Winslow RL. Gene expression profiles in end-stage human idiopathic dilated cardiomyopathy: altered expression of apoptotic and cytoskeletal genes. *Genomics*. 2004;83:281-97.
34. Haddad GE, Saunders LJ, Crosby SD, Carles M, Del Monte F, King K, et al. Human cardiac-specific cDNA array for idiopathic dilated cardiomyopathy: sex-related differences. *Physiol Genomics*. 2008;33:267-77.
35. Grzeskowiak R, Witt H, Drungowski M, Thermann R, Hennig S, Perrot A, et al. Expression profiling of human idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2003;59:400-11.
36. Beisvag V, Lehre PK, Midelfart H, Aass H, Geiran O, Sandvik AK, et al. Aetiology-specific patterns in end-stage heart failure patients identified by functional annotation and classification of microarray data. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:381-9.
37. Barth AS, Kuner R, Bunes A, Ruschhaupt M, Merk S, Zwermann L, et al. Identification of a common gene expression signature in dilated cardiomyopathy across independent microarray studies. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1610-7.
38. Steenbergen C, Afshari CA, Petranks JG, Collins J, Martin K, Bennett L, et al. Alterations in apoptotic iguresin in human idiopathic cardiomyopathic hearts in failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284:H268-76.
39. Blaxall BC, Tschannen-Moran BM, Milano CA, Koch WJ. Differential gene expression and genomic patient stratification following left ventricular assist device support. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1096-106.
40. Chen Y, Park S, Li Y, Missov E, Hou M, Han X, et al. Alterations of gene expression in failing myocardium following left ventricular assist device support. *Physiol Genomics*. 2003;14:251-60.
41. Hall JL, Grindle S, Han X, Fermin D, Park S, Chen Y, et al. Genomic profiling of the human heart before and after mechanical support with a ventricular assist device reveals alterations in vascular iguresin networks. *Physiol Genomics*. 2004;17:283-91.
42. Hall JL, Birks EJ, Grindle S, Cullen ME, Barton PJ, Rider JE, et al. Molecular signature of recovery following combination left ventricular assist device (LVAD) support and pharmacologic therapy. *Eur Heart J*. 2007;28:613-27.
43. Hwang JJ, Allen PD, Tseng GC, Lam CW, Fananapazir L, Dzau VJ, et al. Microarray gene expression profiles in dilated and hypertrophic cardiomyopathic end-stage heart failure. *Physiol Genomics*. 2002;10:31-44.
44. Ruppert V, Meyer T, Pankuweit S, Möller E, Funck RC, Grimm W, et al. Gene expression profiling from endomyocardial biopsy tissue allows distinction between subentities of dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:360-9.
45. Kittleson MM, Ye SQ, Irizarry RA, Minhas KM, Edness G, Conte JV, et al. Identification of a gene expression profile that differentiates between ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110:3444-51.
46. Kuner R, Barth AS, Ruschhaupt M, Bunes A, Zwermann L, Kreuzer E, et al. Genomic analysis reveals poor separation of human cardiomyopathies of ischemic and nonischemic etiologies. *Physiol Genomics*. 2008;34:88-94.
47. Heidecker B, Kasper EK, Wittstein IS, Champion HC, Breton E, Russell SD, et al. Transcriptomic biomarkers for individual risk assessment in new-onset heart failure. *Circulation*. 2008;118:238-46.
48. McNamara DM. Pharmacogenomics for neurohormonal intervention in heart failure. *Cardiol Clin*. 2008;26:127-35.
49. Thum T, Borlak J. Gene expression in distinct regions of the heart. *Lancet*. 2000;355:979-83.
50. Boheler KR, Volkova M, Morrell C, Garg R, Zhu Y, Margulies K, et al. Sex- and age-dependent human transcriptome variability: implications for chronic heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:2754-9.
51. Appel RD, Bairoch A, Sanchez JC, Vargas JR, Golaz O, Pasquali C, et al. Federated two-dimensional electrophoresis database: a simple means of publishing two-dimensional electrophoresis data. *Electrophoresis*. 1996;17:540-6.
52. Li XP, Pleissner KP, Scheler C, Regitz-Zagrosek V, Salnikow J, Jungblut PR. A two-dimensional electrophoresis database of rat heart proteins. *Electrophoresis*. 1999;20:891-7.
53. Dunn MJ, Corbett JM, Wheeler CH. HSC-2DPAGE and the two-dimensional gel electrophoresis database of dog heart proteins. *Electrophoresis*. 1997;18:2795-802.
54. Gramolini AO, Kislinger T, Liu PP, MacLenna DH, Emily A. Analyzing the cardiac muscle proteome by liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) based expression proteomics. *Meth Mol Biol*. 2006;357:15-32.
55. McGregor E, Dunn MJ. Proteomics of the heart. *Unraveling disease*. *Circ Res*. 2006;98:309-21.
56. Arab S, Gramolini AO, Ping P, Kisslinger T, Stanley B, Van Eyk J, et al. Cardiovascular proteomics. Tools to develop new biomarkers and potential applications. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1733-41.
57. Corbett JM, Why HJ, Wheeler CH, Richardson PJ, Archard LC, Yacoub MH, et al. Cardiac protein abnormalities in dilated cardiomyopathy detected by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis. *Electrophoresis*. 1998;19:2031-42.
58. Knecht M, Regitz-Zagrosek V, Pleissner KP, Emig S, Jungblut P, Hildebrandt A, et al. Dilated cardiomyopathy: computer-assisted analysis of endomyocardial biopsy protein patterns by two-dimensional gel electrophoresis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1994;32:615-24.
59. Knecht M, Regitz-Zagrosek V, Pleissner KP, Jungblut P, Steffen C, Hildebrandt A, et al. Characterization of myocardial protein composition in dilated cardiomyopathy by two-dimensional gel electrophoresis. *Eur Heart J*. 1994;15:37-44.
60. Pleissner KP, Regitz-Zagrosek V, Weise C, Neuss M, Krüdwagen B, Söding P, et al. Chamber-specific expression of human myocardial proteins detected by two-dimensional gel electrophoresis. *Electrophoresis*. 1995;16:841-50.
61. Scheler C, Li XP, Salnikow J, Dunn MJ, Jungblut PR. Comparison of two-dimensional electrophoresis patterns of heat shock protein Hsp27 species in normal and cardiomyopathic hearts. *Electrophoresis*. 1999;20:3623-8.
62. Banfi C, Brioschi M, Wait R, Begum S, Gianazza E, Fratto P, et al. Proteomic analysis of membrane microdomains derived from both failing and non-failing human hearts. *Proteomics*. 2006;6:1976-88.
63. McGregor E, Dunn MJ. Proteomics of heart disease. *Hum Mol Genet*. 2003;12:R135-44.
64. Berhane BT, Zong C, Liem DA, Huang A, Le S, Edmondson RD, et al. Cardiovascular-related proteins identified in human plasma by the HUPO Plasma Proteome Project pilot phase. *Proteomics*. 2005;5:3520-30.

65. Pinet F, Beseme O, Cieniewski-Bernard C, Drobecq H, Jourdain S, Lamblin N, et al. Predicting left ventricular remodelling after a first myocardial infarction by plasma proteome analysis. *Proteomics*. 2008;8:1798-808.
66. Dunn WB, Broadhurst DI, Deepak SM, Buch MH, McDowell G, Spasic I, et al. Serum metabolomics reveals many novel metabolic markers of heart failure, including pseudouridine and 2-oxoglutarate. *Metabolomics*. 2007;3:413-26.
67. Shreenivasaiah PK, Rho S-H, Kim T, Kim DH. An overview of cardiac systems biology. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44:460-9.
68. Vo TD, Palsson BO. Building the power house: recent advances in mitochondrial studies thorough proteomics and systems biology. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;292:C164-77.
69. Cortassa S, Aon M, O'Rourke B, Jacques R, Tseng HJ, Marban E. A computational model integrating electrophysiology, contraction, and mitochondrial bioenergetics in the ventricular myocyte. *Biophys J*. 2006;91:1564-89.
70. Camargo A, Azuaje F. Identification of dilated cardiomyopathy signature genes through gene expression and network data integration. *Genomics*. 2008;92:404-13.