

Toxicómica: una aproximación racional para ensayos toxicológicos

Luis M. Rodríguez y María Teresa Reguero Reza

El tránsito de las “ómicas” en las ciencias biológicas se ha debido fundamentalmente a la secuenciación de varios genomas, y al conocimiento de los mecanismos moleculares que median los eventos biológicos. Sin embargo, éste no ha sido un tránsito ordenado y sistemático sino que parece haber tenido una explosión que va más allá de lo esperado. Para la comunidad académica resulta común hablar de genómica, proteómica, transcriptómica o metabolómica; no obstante, han surgido aceleradamente otras “ómicas” en lo que varios autores denominan el “boom de las ómicas”. Baste señalar algunas de ellas para apoyar esta aseveración: peptidómica, inmunómica, glicómica, ligandómica, pseudogenómica, farmacogenómica, filoproteómica, riboproteómica, secretómica, fisiogenómica, regulómica, citómica, interactómica, y muchas más.

La toxicología no fue ajena a esta tendencia, y en este campo en particular se encuentran con frecuencia referencias a la “toxicogenómica”, vocablo acuñado en 1999 para indicar la relación que existe entre la toxicología y la genómica (Nuwaysir et ál, 1999). La toxicogenómica ha presentado un desarrollo acelerado con la utilización de los microarreglos, como una herramienta que permite: investigar los mecanismos moleculares asociados con la toxicidad; adelantar tamizajes (*screens*) toxicológicos; hacer estudios rápidos y más sensibles para evidenciar la toxicidad; realizar ensayos de seguridad de fármacos y compuestos químicos, y coadyuvar en el proceso de desarrollo de nuevos principios activos (Castle et ál, 2002).

En cuanto a los métodos utilizados en toxicogenómica, la expresión diferencial de los genes entre líneas celulares usando microarreglos se ha convertido en la técnica por excelencia para poner de manifiesto los mecanismos moleculares asociados con la administración de un compuesto tóxico. Es necesario acotar que en algunos campos, como es el caso de la evaluación de la seguridad en el proceso del desarrollo de fármacos, las agencias reguladoras como la Food and Drug Administration (FDA) están analizando si la expresión génica puede ser interpretada o ligada en forma inequívoca con ciertos procesos biológicos, y ello ha propiciado varias reuniones internacionales en las que los actores: industria farmacéutica, agencias reguladoras y academia han emprendido el análisis de datos obtenidos por microarreglos y el valor predictivo que éstos pueden aportar en la evaluación de la seguridad de los principios activos.

En este contexto se ha generado el concepto de toxicogenómica funcional, entendido como el desarrollo y uso del conocimiento de la genómica estructural y las aproximaciones experimentales para determinar la expresión de genes. Esta disciplina se caracteriza por utilizar ensayos de alto rendimiento (microarreglos) y métodos estadísticos y computacionales para el análisis de los datos. De esta forma, la genómica funcional tiene como propósito no solo evidenciar la función





biológica asociada a la expresión de un gen particular, sino la de correlacionar cómo la expresión de genes y sus productos funcionan en estados de salud y enfermedad (Cunningham, 2006).

Otros enfoques de la toxicogenómica incluyen los análisis de proteínas a nivel de secuencia y estructura, en su mayoría aprovechando datos ya almacenados en repositorios públicos. Un ejemplo en este sentido lo constituye el estudio realizado por Sikora y colaboradores en el 2005, en el cual se analizaron las secuencias correspondientes a las subtilisinas de procariotes Micosina-1, subtilisina de *Aspergillus fumigatus* (hongo), furina y kex-2. El propósito era identificar, en esta familia de proteasas, los residuos de aminoácidos correspondientes a la identificación sustrato específica. La conclusión a la que llegaron fue que todas las subtilisinas poseían tres residuos responsables de esta especificidad. Adicionalmente, se analizaron cinco mycosinas parálogas (mycosinas 1-5) de *Mycobacterium tuberculosis*, identificándose de nuevo los tres residuos específicos para el sustrato. Cuando se hace la representación estructural de los bolsillos catalítico y de unión al sustrato de las subtilisinas de procariotes, subtilisina de *Aspergillus fumigatus* y mycosina-1 se observa con claridad que existen superficies conservadas que hacen parte del bolsillo proteolítico, y residuos específicos para sustrato localizados en la parte superior del bolsillo (Sikora et ál, 2005).

El gran conjunto de resultados provenientes de estos análisis de alta eficiencia, como en la mayoría de disciplinas “ómicas”, plantea un doble problema: por un lado, el almacenamiento de la información de manera ordenada, por el otro, el de la representación de dicha información. Resalta entre estos desarrollos el resultado alcanzado por la base de datos de toxicogenómica comparativa (CTD, por sus siglas en inglés).

La CTD integra diversos datos relacionados con la toxicología que abarcan información taxonómica, sustancias químicas (incluyendo biopolímeros), ontologías, bibliografía, interacciones y datos de expresión diferencial con el objeto de asegurar la consistencia de la integración de datos, su anotación, acceso e interpretación (Mattingly et ál, 2006; 2003). Aunque la iniciativa CTD recupera datos de bases de datos públicas como GO, UniprotKB o PubMed (entre otras), es importante anotar que la selección y, en algunos casos, la curaduría, son precisamente las que conceden el valor agregado a la toxicogenómica, como un nuevo enfoque de los estudios toxicológicos.

Es evidente que la toxicogenómica es una poderosa herramienta que ayuda a comprender, a nivel molecular, los efectos deletéreos que presentan los tóxicos, por ejemplo, saber cuál es el mecanismo involucrado en la nefrotoxicidad del cadmio en relación con la biosíntesis de la eritropoietina, o cuáles son los genes que están asociados a la toxicidad de un insecticida como el DDT. Las bases de datos como la CTD permiten orientar la búsqueda de los genes que responden a un determinado compuesto, y el tipo de interacciones génicas que se presentan para cientos de productos tóxicos (Leslie, 2005).

Una reflexión final estaría orientada a pensar que en las pruebas toxicológicas para evidenciar la seguridad de medicamentos, alimentos y cosméticos, entre otros, que generalmente requieren de un número importante de reactivos biológicos –millones de animales a nivel mundial– se podría racionalizar el uso de estos animales con la utilización de la toxicogenómica con la consiguiente disminución en cuanto a costos y tiempo para adelantar este tipo de estudios (Lovett, 2000).

Desde luego, al igual que en otros campos en los que se utilizan microarreglos, la interpretación de los resultados sigue siendo motivo de investigaciones para fortalecer y validar las conclusiones que se obtienen empleando esta metodología. Las perspectivas de la toxicogenómica son tan grandes, que el National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) de Estados Unidos inauguró recientemente el nuevo Centro Nacional de Toxicogenómica (*en Carolina del Norte* en el Research Triangle Park, North Carolina). Así, las investigaciones sobre el impacto que puedan tener los compuestos disruptores endocrinos ambientales (EDC por sus siglas en inglés: Environmental endocrine disrupting chemicals), como es el caso de los compuestos organoclorados y pesticidas así como plastificantes, fármacos y hormonas los cuales interactúan con diferentes tipos de receptores como los de estrógenos, andrógenos o arilhidrocarburos, nos permitirán entender la relación entre niveles y tiempos de exposición, y la expresión de los genes involucrados en la respuesta tóxica a estos productos (Iguchi et ál, 2007). Esto ha originado una nueva "ómica" la ecotoxicogenómica, la que seguramente dominará la investigación en el campo de la toxicología ambiental.

Referencias bibliográficas

- Castle, A. L., Carver, M. P. and Mendrick, D. L. 2002. Toxicogenomics: a new revolution in drug safety. *DDT*. 7, (13): 728-736.
- Cunningham, M. L. 2006 . Putting the Fun Into Functional Toxicogenomics. *Toxicological Sciences* 92(2): 347-348.
- Iguchi, T., Watanabe, H., Yoshinao Katsu, Y. 2007. Toxicogenomics and ecotoxicogenomics for studying endocrine disruption and basic biology. *General and Comparative Endocrinology* 153: 25-29.
- Leslie, M., 2005. NetWatch. *Science* 28 January 307(5709): 491.
- Lovett, R. A. 2000. *Toxicogenomics: Toxicologists Brace for Genomics Revolution*. *Science* 289 (5479): 536, 2p, 2c.
- Mattingly, C. J.; Colby, G. T.; Forrest, J. N.; Boyer, J. L. 2003. Comparative Toxicogenomics Database (CTD). *Environmental Health Perspectives*. 111(6): 793-795.
- Mattingly, C. J.; Rosenstein, M. C.; Davis, A. P.; Colby, G. T.; Forrest, J. N.; Boyer, J. L. 2006. The Comparative Toxicogenomics Database: A Cross-Species Resource for Building Chemical-Gene Interaction Networks. *Toxicological sciences* 92(2): 587-595.
- Nuwaysir, E. F.; Bittner, M.; Trent, J.; Barrett, J. C.; Afshari, C. A. 1999. Microarrays and toxicology: The advent of toxicogenomics. *Mol. Carcinog*. 24: 153-159.
- Sikora, S.; Strongin, A.; Godzik, A. 2005. Convergent evolution as a mechanism for pathogenic adaptation. *Trends in Microbiology* 13(11). November.

