

Metabolomika - nauka czy narzędzie diagnostyczne w medycynie spersonalizowanej – dziś i jutro

dr n.med. Katarzyna Kuśmierska
Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej
Instytut Matki i Dziecka



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**



**Instytut
Matki i Dziecka**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Biochemia i medycyna

Badania biochemiczne z jednej strony przyczyniają się do wyjaśnienia wielu aspektów choroby, z drugiej odsłaniają nowe dziedziny jeszcze nie do końca poznane lub zrozumiałe, co stanowi duże wyzwanie zarówno dla biochemików jak i klinicystów.

**WSPÓŁPRACA MIĘDZY BIOCHEMIKAMI A KLINICYSTAMI MA OGROMNE
ZNACZENIE W POSZERZANIU WIEDZY NA TEMAT METABOLIZMU KOMÓRKI W
RÓŻNYCH ZDROWYCH I PATOLOGICZNYCH WARUNKACH**

Rozwój diagnostyki biochemicznej zaburzeń metabolizmu

Choroba to dynamiczny proces modyfikujący ekspresję określonych genów tym samym przyczyniając się do zmian zarówno w powstałych białkach jak i zsintetyzowanych metabolitach.

Pojedyncze markery charakteryzują się niską czułością i specyficznością a ich wartość diagnostyczna stanowi jedynie pewne zawężone kryterium rozpoznania.

Intensywny rozwój nowych technologii, spektrometrii mas i biochemii otwiera przed medycyną nowe możliwości diagnostyczne, umożliwia analizę wielu związków w tym samym czasie.

Nowa dziedzina „omika” w tym metabolomika i proteomika jest jedną z najbardziej pręźnie rozwijających się dziedzin nauki.

Staje się użytecznym narzędziem w badaniu różnych patofizjologicznych procesów zachodzących w organizmie.



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska

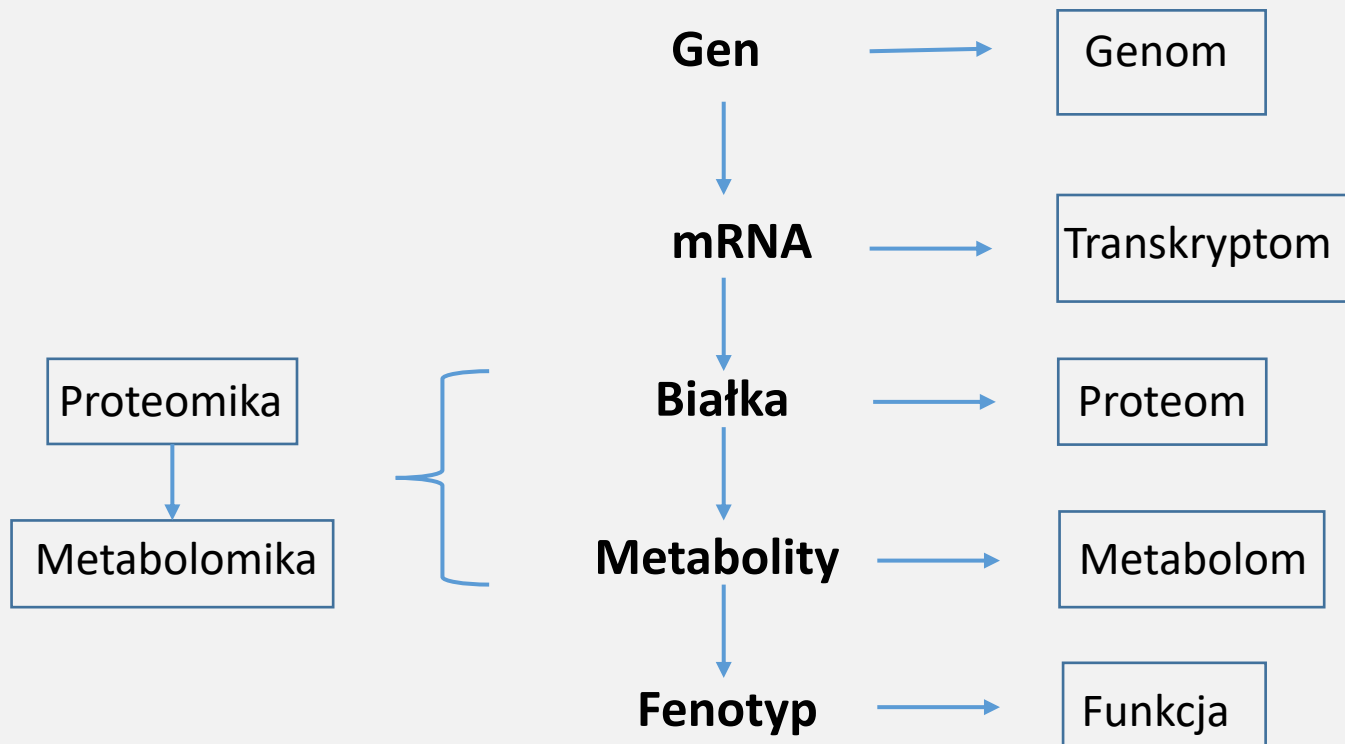


Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



„Omika” w układach biologicznych



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



METABOLIZM

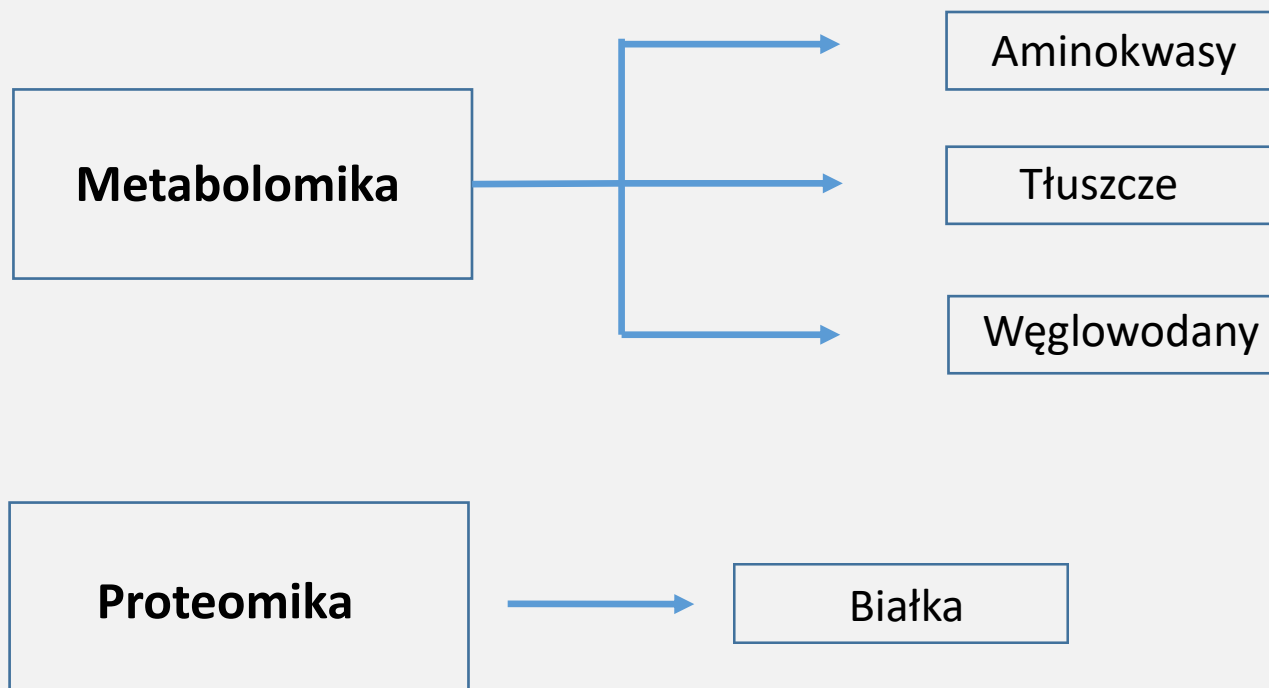
zespół przemian chemicznych i biochemicznych zachodzących w organizmie, dzięki którym możliwe jest przeżycie każdej komórki

większość reakcji chemicznych zachodzi dzięki energii dostarczanej z pożywieniem
czyli

zachodzące w komórce przemiany węglowodanów , tłuszczu i białek prowadzą do wytwarzania ogromnych ilości energii

Energia ta jest potrzebna do utrzymania temperatury organizmu, aktywności mięśni, wchłaniania i przemian energetycznych, wydzielania gruczołowego oraz potencjałów elektrycznych włókien nerwowych i mięśniowych

Nowe narzędzia diagnostyczne



Analiza związków drobnocząsteczkowych

- Aminokwasy oznaczane są w osoczu/surowicy, moczu, płynie m-rdzeniowym oraz w suchej kropli krwi.

Analiza aminokwasów

Sucha kropla krwi

Badania przesiewowe noworodków

- PKU
- MSUD
- Cykl mocznikowy
- homocystynuria

Osocze/surowica

Podejrzenie zaburzeń metabolizmu aa

mocz

Podejrzenie zaburzeń metabolizmu aa

- Cystynuria
- LPI
- Kofaktor MoCo

Płyn m-rdzeniowy

Podejrzenie zaburzeń neurometabolizmu

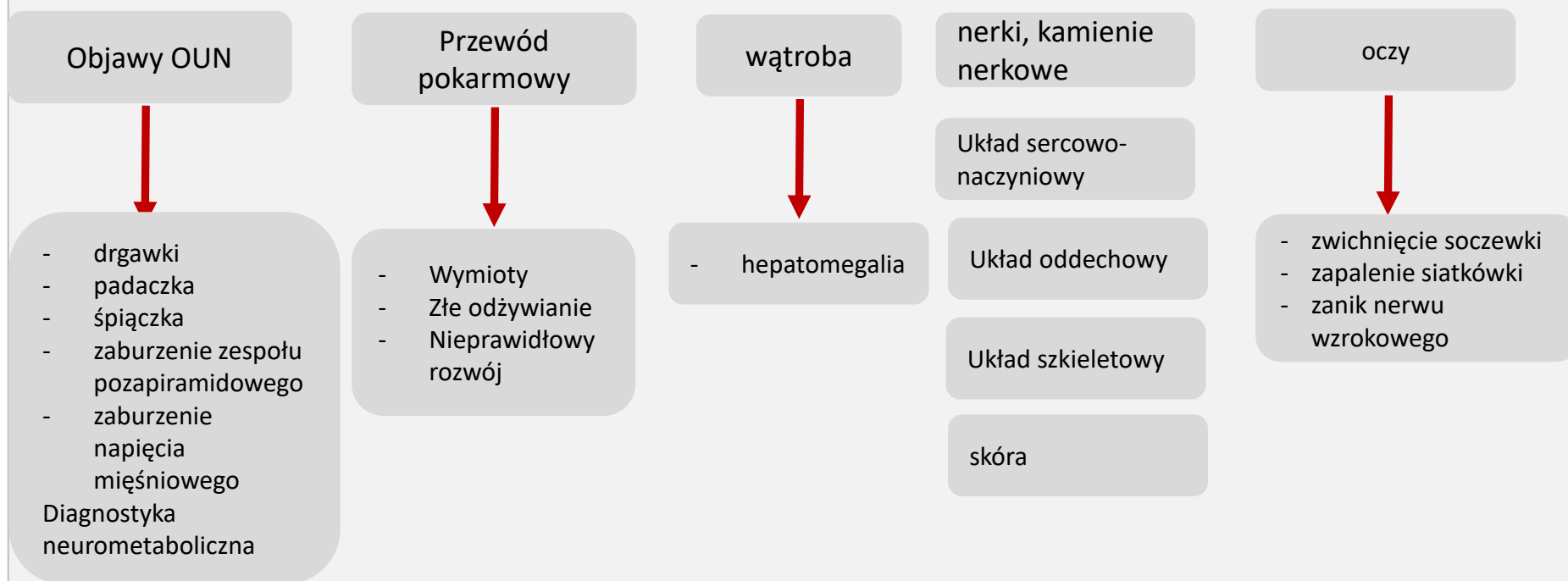
- NKH
- Metabolizm seryny
- Metabolizm glutaminianu



Fenotyp kliniczny w interpretacji zaburzeń metabolizmu

Informacja kliniczna jest niezbędna do prawidłowej interpretacji profilu aminokwasów:

➤ Fenotyp kliniczny podpowiada kierunek diagnostyki metabolicznej



➤ Pozytywny wywiad rodzinny i pozytywny wynik badania przesiewowego noworodków

Czynniki wpływające na interpretację wyniku profilu metabolitów

czas pobrania materiału

wiek pacjenta

hemoliza

**sposób przechowywania i transportu
materiału**

dieta

leki

**Wtórne zaburzenia metabolizmu
aminokwasów:**

1/ galaktozemia

2/ kwasice organiczne

3/ zaburzenia metabolizmu
pirogronianu

4/ dysfunkcja wątroby

5/ niedotlenienie



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**



**Instytut
Matki i Dziecka**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Pojedyncze analizy nie zawsze dają jednoznaczną odpowiedź na pytanie
„Co się dzieje z pacjentem i dlaczego?”

Nie pomagają w zrozumieniu patomechanizmów odpowiedzialnych za wystąpienie
objawów klinicznych

Znacznie wydłużają proces diagnostyczny

DLATEGO

tak ważne jest wykorzystanie najnowszych technik do jednoczasowych oznaczeń
wielu metabolitów w danej grupie związków.

Metabolomika

- jest jedną z najszybciej rozwijających się dziedzin nauki, której głównym celem jest identyfikacja oraz ilościowa analiza związków niskocząsteczkowych - metabolitów pierwotnych i wtórnych, które tworzą metabolom w organizmach żywych.
- połączenie informacji uzyskiwanych na poziomie metabolomu z danymi otrzymywanymi w ramach nowych technologii tj: genomika, transkryptomika i proteomika i obrazem klinicznym.
- jest narzędziem w genomice funkcjonalnej i biologii systemów subkomórkowych, w tym transportu, co umożliwi zrozumienie mechanizmów i określenie przebiegu procesów życiowych w pojedynczych komórkach jak i na poziomie całego organizmu

METABOLOMIKA

Badanie „multidyscyplinarnych obszarów” – metabolomu jest znane jako „METABOLOMIKA” i może być identyfikowana jako ilościowy i jakościowy skład metabolitów w układzie biologicznym.

Liczba całkowita metabolitów nie jest znana, szacuje się na 114.100 (potwierdzonych lub oczekiwanych)

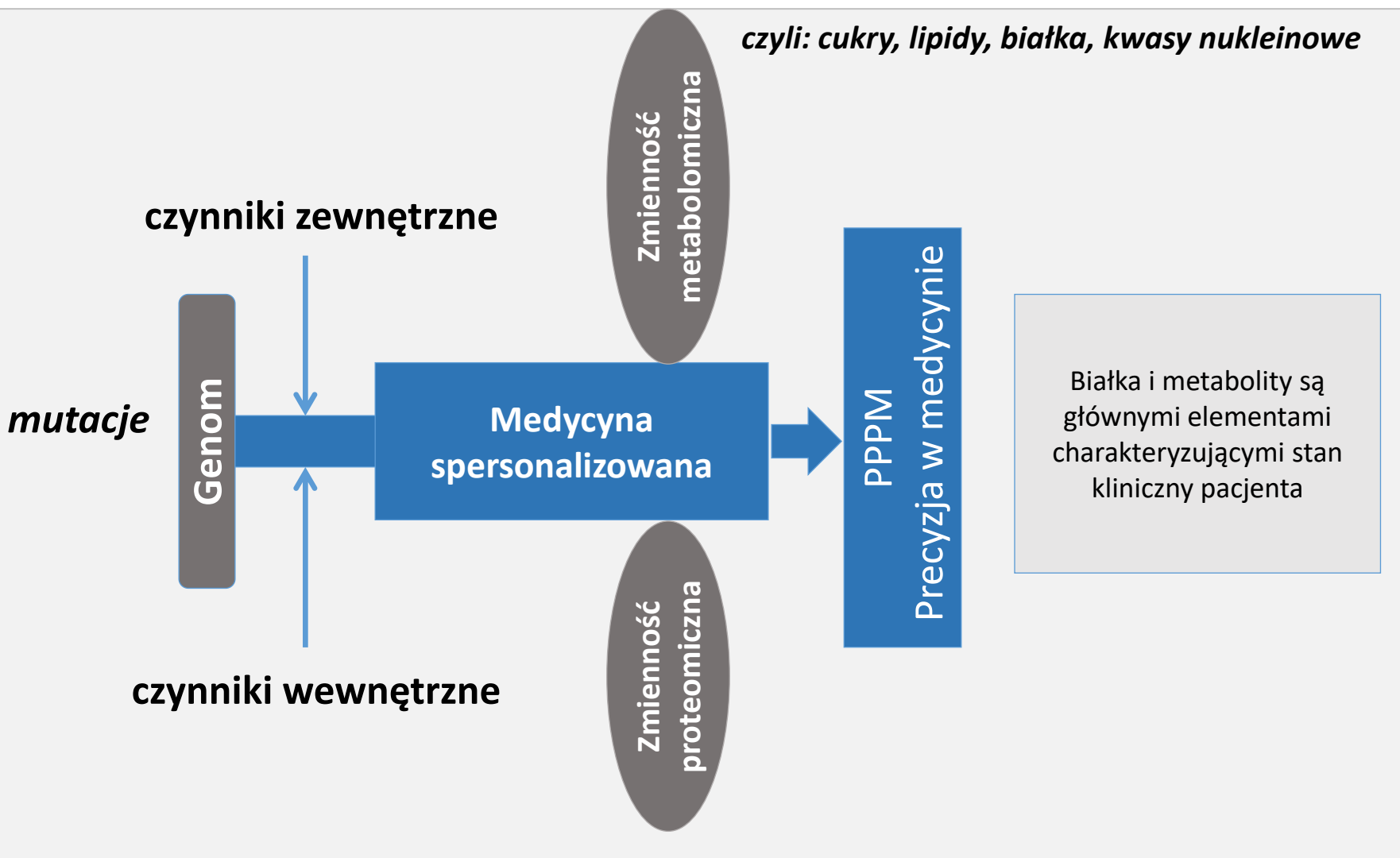
Metabolomika jako stosunkowo nowy obszar nauki i diagnostyki stanowi istotne narzędzie w medycynie.

Spośród „Omiki” metabolomika jest najbliższej fenotypu, dostarcza bezpośrednich informacji na temat prawidłowych i patologicznych warunków.

Zalety metabolomiki

- Wzrost zrozumienia patomechanizmów choroby na poziomie molekularnym i tworzenie nowej hipotezy dotyczącej mechanizmów choroby
- Identyfikacja biomarkerów charakterystycznych dla danej choroby
- Ocena postępu choroby
- Interpretacja wpływu środowiska i stylu życia na rozwój choroby
- Ocena skuteczności terapii

Rzródwó diagnostyki biochemicznej zaburzeń metabolizmu



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Analiza metabolomiczna

Metabolity jako produkty końcowe metabolizmu mają „unikatową wartość”, w odróżnianiu patologii od stanu prawidłowego.

Analiza wielu metabolitów przyczynia się do tworzenia „biblioteki metabolitów”, która zawiera dobrze scharakteryzowane związki niskocząsteczkowe

Daje to możliwość wykorzystania takiej bazy do identyfikowania profilu badanego

Badanie metabolomiki może prowadzić do nowych odkryć i lepszego zrozumienia procesów zachodzących w organizmie.

Medycyna spersonalizowana

Siła skojarzenia z wynikami danej choroby jest znacznie większa dla metabolomiki niż genetyki.

Diagnostyka kliniczna, prognozowanie, wybór leczenia ulepszone przez narzędzia, które mogą pomóc w klasyfikacji choroby i ich podtypów oraz zdefiniowanie indywidualnej zmienności w biologicznych procesach i odpowiedzi na leczenie, to najważniejsze elementy charakterystyczne dla

„medycyny spersonalizowanej”

Metabolomika jako główne narzędzie w „medycynie spersonalizowanej”, ukazuje interakcje między genetyką, środowiskiem i stylem życia.

Neurometabolizm

W chwili obecnej dokładny patomechanizm stojący za większością zaburzeń neurometabolicznych

pozostaje nadal niejasny, a bez jego dokładnego zrozumienia rozwój/zastosowanie terapii celowanej stanowi nadal poważne wyzwanie;

Równowaga między różnymi NTs – glutaminianem, acetylocholiną, dopaminą, serotoniną, w wybranych regionach mózgu odpowiada za prawidłowy rozwój psychoruchowy, stan emocjonalny;

Zaburzenie, nawet nieznaczne, na dowolnym szlaku, może prowadzić do wystąpienia objawów klinicznych.

PROTEOMIKA

Uzupełnieniem dla metabolomiki w diagnostyce klinicznej jest badanie białek w różnych płynach ustrojowych.

Proteomika - nauka

wywodząca się z genomiki, ale znacznie szersza i bardziej złożona;

zajmująca się badaniem proteomu, czyli zbiorem wszystkich białek kodowanych przez genom i produkowanych przez jedną komórkę, tkankę lub organ;

gromadząca informacje na temat struktury białkowej oraz rozpoznawania sekwencji białek

i

badająca ich funkcje

PROTEOMIKA

W ostatnich latach, ponad 300 białek po post-translacyjnych modyfikacjach, między innymi takich jak:

- acetylacji,
- metylacji,
- glikozylacji
- fosforylacji
- karboksylacji

było szeroko badanych pod kątem ich istotnej roli w regulacji procesów komórkowych.



WYRÓŻNIAMY:

proteomikę ekspresyjną, która za pomocą badania ekspresji białek ułatwia dokładniejsze zrozumienie mechanizmów fizjologicznych i patologicznych zachodzących w komórce;

proteomikę strukturalną, która umożliwia poznanie struktury przestrzennej białek;

proteomikę funkcjonalną, która umożliwia ocenę stanu aktywacji i wzajemnych interakcji między białkami

Oznaczanie i identyfikacja białek obejmuje:

- przygotowanie próbki i hydrolizę białek;
- rozdział białek na elektroforezie;
- identyfikację białek za pomocą tandemowej spektrometrii mas MS/MS, która umożliwia: a/ oznaczanie wybranych sekwencji aminokwasowych białka lub peptydu, b/ bezpośrednią identyfikację błędnej sekwencji aminokwasowej, c/ modyfikacje białek
- Ilościowe oznaczanie białek z wykorzystaniem stabilnego izotopu

Na podstawie porównania dużej grupy związków białkowych w jednej analizie u zdrowych i chorych pacjentów można określić „odcisk palca” choroby, co oznacza specyficzne zastosowanie konkretnych markerów białkowych dla danej choroby

Taki wzór ekspresji, któremu towarzyszy odpowiedni fenotyp kliniczny stanowi alternatywę dla dotychczasowych metod polegających na oznaczaniu pojedynczych markerów

Celem Spektrometrii mas w metabolomice i proteomice jest:

- określenie profilu metabolomicznego i proteomicznego na podstawie m/z w stosunku do intensywności sygnału w materiale
- określenie poziomu metabolitów i białek
- wykrywanie związków o nietypowej, zmodyfikowanej strukturze
- obróbka danych – bioinformatyczne techniki umożliwiające szybką analizę wielu związków jednocześnie

Rozwój diagnostyki proteomicznej i metabolomicznej umożliwia przewidywanie, prognozowanie, zapobieganie i zastosowanie odpowiedniego leczenia celowanego???

Proteomika i metabolomika dostarczają ważnych klinicznie biomarkerów, które umożliwiają poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za nieprawidłowy fenotyp kliniczny i biochemiczny;

Zarówno badanie metabolomu jak i proteomu w różnym materiale biologicznym jest obiecującym narzędziem w rozpoznawaniu i różnicowaniu chorób, monitorowaniu i prognozowaniu przebiegu leczenia oraz indywidualnego podejścia do pacjenta charakterystycznego dla medycyny spersonalizowanej





DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ