

RESUMEN

El cáncer es una de las enfermedades de mayor relevancia en el mundo por su incidencia, prevalencia y mortalidad. De todos los tipos de tumores, el cáncer de pulmón (CP) representa el 15-20% de todas las neoplasias, por lo que se ha convertido en un problema sanitario de gran magnitud. Es una de las 10 causas más comunes de muerte por neoplasia en nuestro medio (1), siendo la primera causa de muerte por tumores en hombres y la tercera en mujeres (2). El número de casos de cáncer de pulmón y muertes relacionadas con él han ido aumentando de forma proporcional, debido principalmente al incremento de las tasas de tabaquismo, ya que según datos aportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el consumo de tabaco es el factor de riesgo que por sí solo provoca un mayor número de casos. Desafortunadamente, un 75% de los pacientes con este tipo de patología son diagnosticados en un estadio avanzado por la ausencia de síntomas en el inicio de la enfermedad, lo que ensombrece el pronóstico en gran medida (3), mientras que en aquellos en los que se alcanza el diagnóstico en estadios iniciales, el pronóstico mejora de forma sustancial. Por tanto, la prevención basada en el diagnóstico precoz y disminución de los factores de riesgo que predispongan al CP son a día de hoy la estrategia más útil para reducir la mortalidad por esta patología.

En cuanto a los métodos de cribaje actuales, la publicación de la *National Lung Screening Trial* (NLST) en la que demuestra el descenso en la mortalidad en pacientes de alto riesgo para padecer cáncer de pulmón sometidos a cribado con Tomografía computarizada (TC) con dosis bajas de radiación (con una reducción del riesgo relativo del 20%) (4), ha abierto una importante vía para el diagnóstico precoz de esta enfermedad.

En la actualidad se están diseñando diversos protocolos enfocados a valorar los diferentes factores que intervienen en el uso de esta técnica de forma rutinaria (5), (6).

Una alternativa al uso de técnicas de imagen, es el estudio de los cambios metabólicos que se producen en el organismo con la aparición de procesos oncológicos. Ello conduce a la identificación de biomarcadores útiles en la detección precoz de determinados procesos, e incluso el seguimiento posterior tras inicio de una terapia dirigida. No obstante, los resultados obtenidos hasta la fecha no son concluyentes y, por tanto, no permiten de forma segura la detección precoz del CP (7).

En el presente estudio, se ha optimizado y aplicado un procedimiento metabolómico basado en la infusión directa de extractos obtenidos a partir de la muestra en un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo tiempo de vuelo con fuente de electrospray (DI-ESI-QqQ-TOF-MS). El procedimiento se basa en el análisis de muestras de suero sanguíneo de pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón y sujetos sanos (CS), con objeto de clasificar en base a sus patrones metabolómicos los dos grupos de estudio. En un segundo paso, se determinan los metabolitos causantes de esta discriminación, que pueden usarse como posibles biomarcadores en el cáncer de pulmón. Para ello se ha realizado un estudio observacional prospectivo, con la inclusión de 60 muestras de suero (30 de pacientes con CP y 30 de sujetos sanos) basado en las técnicas metabolómicas descritas previamente y posterior análisis discriminante por mínimos cuadrados parciales (PLS-DA), con el fin de clasificar los grupos a estudio y encontrar las variables (metabolitos) que determinen dicha clasificación.

En los resultados obtenidos inicialmente se detectaron sesgos provocados por el alto índice de hemólisis de algunas muestras, el cual actúa como factor perturbador de

los resultados, reduciéndose la capacidad de discriminación entre grupos con el aumento de las concentraciones de hemoglobina.

Por ello se ha realizado un nuevo análisis con muestras con índice hemolítico inferior a 20 g/dl, incluyendo en este estudio 15 muestras en el grupo de CP, 16 en CS, y 15 de pacientes con enfermedades respiratorias diferentes a cáncer. Los resultados obtenidos mostraron una clara diferenciación entre los tres grupos a estudio, consiguiendo también la identificación de los siguientes metabolitos: con niveles sobreexpresados en muestras de pacientes con CP con respecto a CS, los fosfolípidos, componentes fundamentales de las membranas celulares; la glutamina y treonina, implicados en el metabolismo energético celular; y con niveles disminuidos, L-ornitina y urea, ambos con papel fundamental en el Ciclo de la Urea; lisofosfolípidos, implicados en un número creciente de trastornos tales como la inflamación, enfermedades autoinmunes, dolor neuropático, la aterosclerosis, el cáncer y la obesidad (8); y por último los triacilglicéridos, macromoléculas lipídicas encargadas del almacenamiento de los ácidos grasos para su posterior utilización como fuente de energía mediante una serie de reacciones conocidas como β -oxidación. Todos estos metabolitos han sido relacionados con vías metabólicas conocidas en la patología del cáncer.

Por otro lado, se ha realizado un estudio para valorar la influencia de la carga tabáquica en los perfiles metabólicos de pacientes con cáncer de pulmón, en comparación con sujetos sanos. Se han detectado diferencias en los metabolitos presentes en los dos grupos, acentuándose en pacientes con una carga tabáquica elevada, lo que sugiere la influencia de este parámetro en la aparición de los procesos metabólicos relacionados con el CP.

Estos resultados confirman la validez de técnicas metabolómicas de alta resolución para la detección de metabolitos relacionados con el cáncer de pulmón, los cuales pueden ser potenciales biomarcadores para el diagnóstico precoz de esta enfermedad.