

Algunos avances, novedades y consideraciones en el proyecto HUPO

Fernando J. Corrales

Unidad de Proteómica. Fundación para la Investigación Médica Aplicada (FIMA) y Universidad de Navarra. Pío XII, 55. 31008 Pamplona

En noviembre del año pasado se celebró, en Long Beach, el quinto congreso anual de la *Human Proteome Organization* (HUPO), en el que se presentaron algunas novedades y los recientes progresos de las distintas iniciativas que integran este gran proyecto. En líneas generales quedó clara la creciente capacidad de la comunidad proteómica para generar cantidades masivas de información que son cada vez más eficazmente integradas, compartidas y accesibles gracias a los recursos bioinformáticos generados por la *Proteomics Standard Initiative* (PSI). Es obvio que la interacción e intercambio de recursos e información entre los grupos integrantes de las diferentes iniciativas es una de las ventajas que proporciona la HUPO, una asociación que evoluciona hacia la creación de una plataforma común para la investigación en proteómica, estandarizando protocolos y flujos de trabajo, estableciendo criterios de análisis y fiabilidad y diseminando la información generada en formatos accesibles para la comunidad científica. Es por ello importante promover la participación de todos, no sólo los grupos integrantes de las iniciativas, si se pretenden conseguir consensos generales. La EUPA, a través de su comité de interacción EUPA-HUPO, está trabajando intensamente en esta dirección. Las reuniones específicas de las iniciativas ya han sido abiertas en este último congreso, se están definiendo cauces de interacción e influencia entre el consejo de HUPO y las sociedades de proteómica nacionales así como el papel a jugar por la EUPA en la definición de nuevas iniciativas. Hay ya algunos nuevos proyectos que se están poniendo en marcha como la iniciativa cardiovascular, liderada por Mike Dunn, que ha despertado un gran interés y en la que están ya participando grupos españoles como el de Fernando Vivanco.

Los progresos que se están realizando en todas las iniciativas son realmente impresionantes y esto no es solo debido a la generación masiva de información derivada de la aplicación de las más modernas tecnologías, si no al esfuerzo por definir estrategias experimentales más eficaces e interpretar e integrar

los datos en formatos acordes a las directrices marcadas por la PSI facilitando su validación, intercambio y accesibilidad. Particularmente relevantes me parecieron las contribuciones de la *Human Disease Glycomics/Proteome Initiative* (HGPI) y de la *Human Antibody Initiative* (HAI). La HGPI se inició en el 2004 con la participación de grupos europeos, estadounidenses, asiáticos y de Oceanía. Su objetivo es la caracterización del glicoma humano en biofluidos para identificar biomarcadores glucídicos de utilidad en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, cáncer, inflamación, enfermedades relacionadas con el estilo de vida y alteraciones congénitas de la glicosilación. Para ello se plantea desarrollar nueva metodología basada en espectrometría de masas y abordar dos estudios piloto: análisis estructural de N-glicanos de glicoproteínas estándar como la transferrina y la IgG y establecimiento de metodología fiable de aplicación en el estudio de pacientes. Para definir las técnicas a aplicar y demostrar su capacidad, 20 laboratorios diferentes están analizando las dos proteínas mencionadas anteriormente, ambas N-glicosiladas, para determinar los oligosacáridos asociados, su abundancia relativa y los sitios de glicosilación. Estos métodos tendrán, en mi opinión, un gran impacto en el sector de diagnóstico y serán de gran utilidad en el desarrollo de la glicómica funcional y en biología de sistemas.

La HAI tiene como objetivos el impulsar y facilitar la utilización de anticuerpos en proteómica. Se han planteado dos actividades paralelas: la generación de un catálogo de anticuerpos validados y la creación de un atlas de expresión y localización de proteínas humanas en tejido normal y patológico. En ambos casos se planteó la creación de bases de datos con la información generada de libre acceso. El reto a largo plazo (se plantean 10 años), es generar colecciones de anticuerpos contra todas las proteínas humanas y utilizar estos reactivos para explorar funcionalmente los correspondientes antígenos, sus variantes e interacciones. La estrategia global contempla la expresión de proteínas recom-

binantes a gran escala y la subsiguiente generación de anticuerpos que permitirán establecer patrones de expresión, evaluar el papel funcional de proteínas en modelos celulares y purificar proteínas y sus complejos asociados para posteriores análisis bioquímicos y estructurales. Ya se han desarrollado los métodos para alcanzar estos objetivos:

- Algoritmos informáticos que permiten la identificación de regiones codificantes idóneas para la expresión de proteínas recombinantes y para la producción de anticuerpos específicos.
- Un sistema de expresión de proteínas recombinantes en *E. coli* robusto.
- Producción sistemática de anticuerpos asociada con sistemas de purificación de sueros policlonales basada en el antígeno correspondiente.
- Procedimientos sistematizados para la utilización de los anticuerpos, en particular mediante arrays de tejidos.

La disponibilidad de los métodos desarrollados así como, por ejemplo, la amplia librería de construcciones y proteínas recombinantes generados, tienen un tremendo valor en sí mismos. Pero quizás, lo más impresionante es el *Protein Atlas* (<http://www.proteinatlas.org>). Se trata de una base de datos cuya segunda versión se ha hecho pública en el mes de noviembre, que contiene los más de 1.500 anticuerpos disponibles y más de 1.200.000 imágenes histológicas. Cada uno de los anticuerpos se ha utilizado para teñir con técnicas de inmunohistoquímica secciones de tejido normal y tumores. Además, para complementar los patrones de expresión en tejido, se han incluido imágenes correspondientes a las líneas celulares más ampliamente utilizadas y mejor caracterizadas, así como muestras de individuos normales y de pacientes con leucemia/linfoma. En definitiva, el impacto de esta iniciativa en el campo de la proteómica y en su proyección en el sector clínico es, en mi opinión, claro y, desde luego, merece mucho la pena echar un vistazo a la página web de Protein Atlas. Muchas de las proteínas que tanto nos interesan tienen ya su anticuerpo validado y definido su perfil de expresión.