

## INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN ENFERMEDADES RARAS

### INFORME SOBRE EL TRABAJO PUBLICADO EN LA REVISTA CIENTÍFICA “JOURNAL PROTEOME RESEARCH” ACERCA DEL AUTISMO Y LAS IMPLICACIONES DE CIERTOS COMPUESTOS DEL METABOLISMO

Madrid 15 de junio de 2010

A petición del presidente de AETAPI, EL Sr. D. José Luis Cuesta, se realiza este breve informe sobre el artículo publicado en la revista científica *Journal Proteome Research* por Ivan K S Yap y colaboradores, acerca la excreción urinaria de ciertos metabolitos en personas con autismo. Comentarios en prensa escrita especializada acerca de este artículo han creado al parecer cierta confusión entre un sector de las familias que tiene a su cargo personas con autismo, por lo que parece razonable explicar con cierto detalle el alcance este trabajo científico.

**Trabajo a comentar:** Urinary Metabolic Phenotyping Differentiates Children with Autism from Their Unaffected Siblings and Age-Matched Controls Ivan K. S. Yap, Manya Angley,, Kirill A. Veselkov, Elaine Holmes, John C. Lindon, and Jeremy K. Nicholson. *Journal of Proteome Research* 2010, 9, 2996–3004

#### **Consideraciones previas acerca de la proteómica, metabolómica y en general a las publicaciones de nivel científico.**

Actualmente salen a la luz diariamente miles de artículos científicos que intentan mostrar los resultados de los estudios científicos de los miles de grupos de investigación existentes.

Solamente en el último año y considerando sólo la parte más relacionada con la medicina y la biología, se han publicado 1679 resultados diferentes relacionados con hallazgos acerca de las bases biológicas del autismo y en total en este mismo ámbito, tendríamos que hablar de 15.627 artículos a lo largo de los últimos años. A todos ellos habría que añadirles, los estudios publicados en el campo de la educación y en el de las ciencias sociales. Obviamente, sólo una mínima parte de estos resultados saltan a la prensa escrita sin que sepamos bien el por qué, mientras otros, quizás tan o más relevantes que los que sí lo hacen, se quedan en el ámbito de la prensa científica.

Cuando se habla de resultados científicos con impacto para las personas y se parte de este tipo de estudios hay que tener mucha prudencia, porque la mayoría de todos estos hallazgos científicos quedarán escritos pero sin tener ninguna repercusión, simplemente porque no se dan las características adecuadas para considerarlos importantes: Su validez real, su reproducibilidad y la posibilidad de trasladar de forma práctica esos resultados a la vida real. La ciencia utiliza sistemas experimentales y de ellos pretende inferir resultados de aplicación para las personas, pero sus trámites son lentos, seguros y

## **INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN ENFERMEDADES RARAS**

eficaces y no deben confundirse nunca con los datos que un grupo de autores y de forma puntual publican.

La proteómica y la metabolómica son dos de las consecuencias prácticas en las que ha derivado la investigación tras la investigación en genética y biología molecular. Mientras en la primera se estudian los perfiles de las proteínas, que finalmente juegan algún papel en nuestro organismo más allá de lo que les genes llevan escrito, la segunda de las acciones está más orientada a la búsqueda de compuestos procedentes del metabolismo del organismo, bien como consecuencia de exposiciones externas o propias de la interacción con el metabolismo del sujeto. En conjunto, y añadidas a la genómica, constituyen un potente arsenal para la investigación moderna en mecanismos biológicos.

El problema de estas áreas de investigación, es que la propia tecnología les está permitiendo a los investigadores desarrollar estudios rápidos y muy amplios, pero también muy sujetos a sesgos y problemas de métodos, que van más allá de la propia idea que se está desarrollando. Obviamente, la tecnología siempre viene en nuestra ayuda, pero a veces es más rápida que la capacidad de los investigadores para utilizarla de forma científicamente correcta.

Por último, conviene no olvidar que las publicaciones científicas son el instrumento por el cual se evalúa a un grupo de investigación y que la supervivencia del mismo depende de cómo invierte el dinero y qué resultados ofrece. En otras palabras, a más publicaciones, más recursos captados por el grupo y a más recursos, más publicaciones.

### **Comentarios relacionados con este artículo**

El artículo al que se refiere este informe está firmado por un grupo de investigadores que trabajan en metabolómica y concretamente una de sus autoras, Elaine Holmes ha publicado en estos últimos tiempos 23 artículos relacionados con esta técnica y sus aplicaciones, pero sólo uno relacionado con el autismo. En el resto de sus artículos, se dedica a aplicar esta tecnología a diferentes cosas, como enfermedades parasitarias, hepatitis, estudios en animales, etc. En otras palabras, es más una persona experta en una tecnología que la utiliza para poder llevar a cabo muchos trabajos que la puedan dar más recursos en esa área, que una persona interesada en investigar el autismo.

Su estudio se basa en muestra de orina de 39 personas con autismo, 28 hermanos y 34 sujetos no autistas. Curiosamente, los casos de autismo son de origen australiano y viven allí y los controles son de Suiza, lo cual intenta defender sin mucho éxito, porque la capacidad de comparar sujetos con diferentes rasgos y perfiles metabólicos y tratar de extraer conclusiones apropiadas de este tipo de estudios, es un tema muy discutido y poco validado. Además, del escaso número de sujetos con autismo y de la utilización de muchas mediciones bioquímicas, trata de extraer muchas conclusiones y, aunque lo complica todo desde el punto de vista estadístico, la capacidad real de que este trabajo pueda demostrar resultados de interés científico, es más que dudosa. Obtener datos

## INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN ENFERMEDADES RARAS

estadísticamente significativos, tomando como base test estadísticos que requieren normalidad de las variables de estudio y sin ajustar los modelos por el número de test a probar, entre otros temas metodológicos, son cuestiones difíciles de justificar.

Como base diagnóstica de los sujetos de autismo, se ha utilizado el DSM-IV-TR, pero no el ADOS ni el ADI-R. Podría ser válido, pero siempre daría más garantías la utilización de herramientas más seguras que dieran confianza a los propios investigadores y a los lectores de sus resultados, de que se han utilizado muestras de orina correctas.

Sus especulaciones sobre la influencia de la flora bacteriana sobre los metabolitos observados podrían ser correctas, siempre que estos resultados bioquímicos tenga en consideración todas las circunstancias de los sujetos (dieta, tratamiento y exposiciones varias). Aunque comenta temas relacionados con tratamientos, no tiene en cuenta todo el espectro de los tratamientos que son utilizados en estas personas, quizás porque no disponga de toda la información necesaria.

No obstante, me voy a limitar a sus propias conclusiones, que me parecen lo más válido de todo su trabajo y que me permito traducir a continuación:

**El patrón de excreción urinaria de metabolitos, denominados hipuratos, NMNA, NMND y taurina, fueron anormales y ahora estos hallazgos deberían ser validados como potenciales biomarcadores del autismo. También, si estas diferencias en la excreción de metabolitos están relacionados con las causas de esta condición o son una consecuencia de la progresión de la enfermedad, es un tema que permanece para ser resuelto en grandes estudios de seguimiento longitudinal. Sin embargo, debería también remarcar que los biomarcadores de cualquier enfermedad o condición estabilizada no son necesariamente los mismos que aparecerían durante el proceso que dio origen a la enfermedad y que el mecanismo fundamental podría ser evidenciado si se estudiaran grandes grupos de sujetos muy cercanos al comienzo del tiempo del diagnóstico.**

**En resumen**, la ciencia tiene sus tiempos y los investigadores los suyos. Los resultados de los trabajos es necesario verlos con una perspectiva de más tiempo, una vez que se hayan consolidado los resultados y no tanto al momento de su “cocinado”, por mucho que la prensa nos los presente como importantes.

En concreto, este tipo de trabajos son cuanto menos, preliminares, aventurados en su desarrollo y arriesgados en algunos de sus comentarios, ya que los autores no siempre piensan en el desconcierto que puedan crear entre la población. No obstante, es de destacar lo prudente de las conclusiones de este trabajo, que abre puertas para más investigación en este misma área y sobre todo incide en su último párrafo, en el trabajo



## **INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN ENFERMEDADES RARAS**

que muchos estamos intentando desarrollar: **Trabajar con grandes grupos de sujetos al momento del diagnóstico.**

Manuel Posada de la Paz  
Director  
Instituto de Investigación en Enfermedades Raras