

Metabolómica por RMN de precisión en la medicina del siglo XXI

Precision NMR metabolomics for the XXI century medicine

Nieves Embade y Óscar Millet*

Laboratorio de Medicina de Precisión y Metabolismo, CIC bioGUNE.

PALABRAS CLAVE:

Metabolómica
RMN
Biomarcadores
Medicina de precisión
Metabolitos

RESUMEN:

La metabolómica, como herramienta clave en la Medicina de Precisión del siglo XXI, permite caracterizar el estado metabólico de los individuos a través del análisis de metabolitos. Entre las tecnologías ómicas, la resonancia magnética nuclear (RMN) destaca por su reproducibilidad y capacidad de cuantificación absoluta, aunque enfrenta retos en sensibilidad, complejidad espectral, control de calidad y traslación clínica. Este ensayo analiza los desafíos técnicos, metodológicos y logísticos de la metabolómica por RMN, así como su potencial en la identificación de biomarcadores y la creación de cohortes clínicas robustas. La integración con inteligencia artificial y estudios multi-ómicos abre nuevas oportunidades para avanzar hacia una medicina más preventiva, personalizada y aplicable en entornos clínicos reales.

KEYWORDS:

Metabolomics
NMR
Biomarkers
Precision Medicine
Metabolites

ABSTRACT:

Metabolomics, as a key tool in 21st century Precision Medicine, enables the characterization of individual meta-bolic states through metabolite analysis. Among omics technologies, nuclear magnetic resonance (NMR) stands out for its reproducibility and absolute quantification capabilities, though it faces challenges related to sensitivity, spectral complexity, quality control, and clinical translation. This essay addresses the technical, methodological, and logistical hurdles of NMR-based metabolomics, as well as its potential in biomarker identification and the establishment of robust clinical cohorts. The integration of NMR with artificial intelligence and multi-omics approaches opens new opportunities to advance towards more preventive, personalized medicine that can be effectively implemented in real-world clinical settings.

Medicina de precisión y RMN

La Medicina Convencional se centra principalmente en el estudio de los órganos del cuerpo humano y en la comprensión de su relación con las enfermedades. Este enfoque sistemático emplea tratamientos basados en evidencia científica, con el objetivo de restaurar la salud y prevenir la aparición de futuras dolencias. Una revolución silenciosa en la medicina nos encamina hacia la *Medicina de Precisión* o *Medicina Personalizada*, con un enfoque terapéutico radicalmente distinto (Figura 1).^[1] Si bien la medicina convencional escoge el mejor tratamiento basado en los datos estadísticos a nivel poblacional, la medicina personalizada se basa en la aceptación de que todos somos diferentes y ahonda en la comprensión de las singularidades de cada paciente, a través de los mecanismos subcelulares (en vez de la visión orgánica de la medicina convencional). Idealmente, esto debiera permitir que la medicina se convierta en preventiva y que obtengamos tratamiento antes de que la enfermedad esté avanzada.

Dada la complejidad de la biología celular, la Medicina de Precisión requiere del análisis integrativo de una cantidad ingente de datos y hace uso de las tecnologías ómicas, que son capaces de ofrecer una visión holística de los procesos bioquímicos y metabólicos. Estas tecnologías ómicas van desde la ge-

nómica hasta la metabolómica, pasando por la epigenómica, la transcriptómica y la proteómica (Figura 2). En este sentido, la genómica es consustancial al individuo y, por ejemplo, la farmacogenómica ya es capaz de analizar las variantes genéticas a nivel individual para establecer un tratamiento personalizado en cáncer y otras patologías. Por el contrario, la metabolómica es la técnica ómica que está más vinculada al fenotipo y, por ende, la más variable dado que está igualmente influenciada por el genoma y por todo el exposoma (Figura 2).^[2]

La metabolómica persigue la caracterización cualitativa o cuantitativa de los metabolitos, que son pequeñas moléculas producidas durante el metabolismo, dentro de células, tejidos o fluidos biológicos.^[3] En última instancia, la metabolómica busca entender el estado metabólico de un organismo analizando los cambios en estos metabolitos, ofreciendo información sobre procesos celulares y su relación con la salud y la enfermedad. Existen varias aproximaciones experimentales para el desarrollo de la metabolómica, siendo las más populares la espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida o de gases y la resonancia magnética nuclear (RMN).

La metabolómica por RMN ha emergido como una herramienta de vanguardia en medicina de precisión. A diferencia de otras tecnologías, la RMN permite una cuantificación abso-

luta, es altamente reproducible y no requiere separación previa de los componentes de la muestra. No obstante, el uso generalizado de esta tecnología enfrenta importantes retos técnicos, metodológicos, computacionales y clínicos que deben ser superados para una implementación eficiente, robusta y óptima en el ámbito clínico.

La integración de la RMN con tecnologías emergentes, como la inteligencia artificial y las otras técnicas ómicas antes mencionadas, así como su aplicación en entornos clínicos reales, abre nuevas posibilidades, pero también plantea desafíos considerables.

Este ensayo tiene como objetivo abordar de manera exhaustiva los principales retos actuales en la metabolómica por RMN, examinar el estado del arte en cada uno de estos puntos y discutir las soluciones posibles para avanzar y mejorar los resultados experimentales, especialmente en el contexto de la salud.

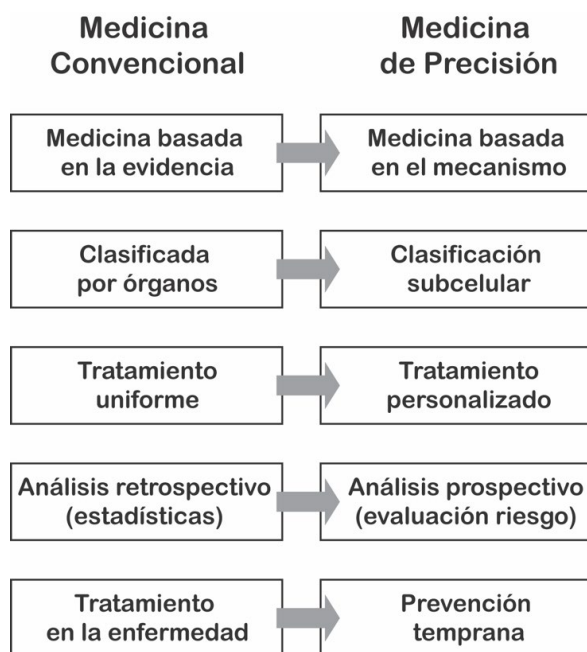


Figura 1. Características de la Medicina de Precisión en comparación con la Medicina Convencional.

Retos espectroscópicos de la metabolómica por RMN

Sensibilidad limitada. Uno de los principales desafíos de la RMN es su menor sensibilidad en comparación con la espectrometría de masas (LC-MS), lo que limita la detección de metabolitos en concentraciones muy bajas, un factor crítico en el diagnóstico precoz de enfermedades donde los metabolitos diana pueden estar presentes en niveles extremadamente bajos.^[4] Dicha limitación de sensibilidad es intrínseca a la técnica y está asociada con la pequeña diferencia energética producida por el desdoblamiento de los niveles energéticos degenerados en un campo magnético. La utilización de sondas criogénicas e imanes de alto campo (≥ 800 MHz o incluso >1 GHz) mejoran la sensibilidad,^[5] pero tan solo de manera lineal y con un considerable sobrecoste por muestra analizada. En general, con técnicas convencionales de RMN se pueden caracterizar metabolitos en el rango micromolecular en biofluidos.

Una alternativa para aumentar el número de metabolitos accesible es alterar la distribución de poblaciones de Boltzmann mediante técnicas de hiperpolarización como la polarización

nuclear dinámica (del inglés DNP) o la generación de parahidrógeno.^[6,7] Bajo condiciones ideales (saturación completa de los espines electrónicos y acoplamiento dipolar sin fuga hacia los espines nucleares), la mejora de la señal de RMN para protones puede ser como máximo de 659. Sin embargo, los experimentos reales obtienen ganancias reales de entre 40 y 100 veces, lo que es muy considerable pero aún insuficiente cuando se busca analizar metabolitos en concentraciones de nanomolar a picomolar. Por otra parte, la estocasticidad de la transferencia de polarización hace que, en general, la técnica deje de ser cuantitativa.

Solapamiento de señales y complejidad espectral. Los espectros monodimensionales de protón de suero y de orina son los que habitualmente se utilizan para la deconvolución y cuantificación de los metabolitos. Sin embargo, el solapamiento de señales, especialmente importante en el espectro de orina (Figura 3), dificulta la cuantificación de dichos compuestos. Para solucionar este problema, se han desarrollado algoritmos que descomponen los espectros en fracciones y facilitan la identificación de los metabolitos (Bayesil, BATMAN, ASICS o Chemomx).^[8] Por otra parte, la variabilidad de diferentes metabolitos que contribuyen a una misma región del espectro y los cambios en osmolaridad entre muestras dificulta los procesos automáticos de deconvolución, representando un problema de primer orden en el análisis de muestras. Una posibilidad poco explorada es la simulación completa de espectros lo que permitiría la sustracción de señales con la consiguiente simplificación del problema. Alternativamente, el uso de algoritmos de inteligencia artificial, en concreto de "machine y deep learning" permitirá mejorar la precisión en la identificación de metabolitos.

Repetibilidad y control de calidad. La repetibilidad de los resultados es esencial en estudios de metabolómica. A tal fin, es muy conveniente el uso sistemático de muestras de control de calidad (muestras QC) y la implementación de protocolos experimentales estandarizados como medidas preventivas frente a la variabilidad entre lotes.^[9] Pero además resulta imprescindible el desarrollo de herramientas informáticas capaces de evaluar con precisión las diferencias entre protocolos de recogida y procesamiento, y de estimar el impacto de dichas variaciones en los resultados. El objetivo último es el de posibilitar que muestras obtenidas mediante procedimientos distintos puedan utilizarse de forma fiable para generar perfiles metabólicos comparables.

Identificación de biomarcadores

Uno de los principales objetivos de la metabolómica por RMN es la identificación de biomarcadores para el diagnóstico temprano o predicción del pronóstico de patologías. Un biomarcador, o marcador biológico, es un indicador medible de algún estado o condición biológica.

Para que un metabolito pueda considerarse un biomarcador es conveniente que exista una relación biyectiva con la patología o condición de interés, de modo que dicho metabolito se modifique únicamente en respuesta a esta, y no se vea alterado por otros factores. Un ejemplo paradigmático de biomarcador serían los niveles de glucosa en sangre para la detección de diabetes, que constituye un biomarcador perfecto, pero que también es tautológico puesto que la definición de la enfermedad se basa en los propios niveles glucémicos. En general es muy improbable encontrar esta relación tan directa aunque existen biomarcadores como el ácido úrico, cuyos niveles pueden verse afectados por más de una patología, pero siguen siendo informativos. En este contexto, se da el caso que factores como edad, dieta, microbioma, sexo, estado de salud,

fármacos o actividad física entre otros modifican el perfil metabolómico, lo que dificulta establecer biomarcadores universales. En este contexto, se ha propuesto usar paneles multicomponente en lugar de biomarcadores únicos. El uso de múltiples metabolitos mejora la especificidad, pero plantea problemas desde el punto de vista analítico puesto que es preciso identificar y cuantificar todos los metabolitos en matrices altamente variables. Este es el caso, por ejemplo, del COVID, que se puede diagnosticar con un panel combinado de metabolitos y lipoproteínas en suero.^[10,11] El uso de algoritmos de clasificación supervisada como PLS-DA o "Random Forest" puede mejorar la especificidad diagnóstica al integrar múltiples metabolitos simultáneamente.^[12]

La aproximación más robusta para la identificación y validación de biomarcadores es el uso de cohortes amplias y metadatos fenotípicos bien anotados.^[13] Además, es necesario controlar posibles factores de confusión, como el ritmo circadiano o el estado de ayuno del paciente. Las cohortes más valiosas son las de carácter longitudinal (múltiples muestras de un individuo a lo largo del tiempo) y/o las que recaban el mayor volumen de datos posible, idealmente con acceso al historial médico del paciente.^[14] Finalmente, la validación cruzada con cohortes de otros países es necesaria para la generalización interétnica de los resultados obtenidos.

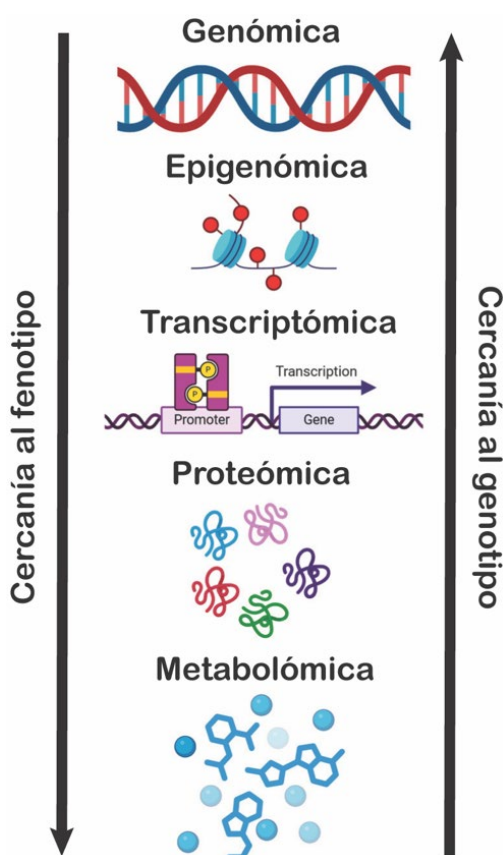


Figura 2. Relación integrativa de las diferentes técnicas ómicas, en función de la información que proporcionan.

Creación de bancos de muestras para su análisis por RMN

Tal y como se ha mencionado en el apartado anterior, la medicina de precisión requiere del análisis de grandes cohortes de pacientes y de población general (que actúan de control). En general, esta tarea es de una gran complejidad logística y técnica y requiere de la aprobación de un Comité de Ética que

aseguraré la idoneidad del uso de las muestras y el anonimato de los datos. Este procedimiento permitirá tener acceso a muestras procedentes de biobancos o centros de investigación que fueron recolectadas anteriormente y que ahora van a poder ser utilizadas en un nuevo estudio (con el consiguiente control de todas las variables) o también iniciar un estudio nuevo en coordinación con el biobanco. En este último caso, dichas muestras pueden haber sido obtenidas bajo protocolos heterogéneos que deberán armonizarse, dado que en muchos casos se trata de material biológico único e irreplicable. En este contexto, hay que prestar especial atención a los denominados "batch effects", originados por diferencias sutiles en las condiciones experimentales entre lotes de análisis y que generan variabilidad técnica enmascarando la biológica,^[15] por lo que pueden introducir inconsistencias en los datos y dificultar la interpretación de los resultados.

La necesidad de emplear volúmenes relativamente elevados (300–600 μ l) en experimentos de RMN constituye una limitación relevante en estudios que involucran biofluidos de obtención restringida, tales como biopsias líquidas, líquido endometrial o muestras pediátricas. Esta restricción puede mitigarse mediante el uso de tubos de RMN de menor diámetro. Los tubos de 3 mm han sido ya estandarizados para determinadas aplicaciones (por ejemplo, en el software IVDr de Bruker). En este sentido, resulta imprescindible adaptar los protocolos vigentes de preparación y adquisición, originalmente diseñados para tubos de 5 mm, a las especificaciones de estos volúmenes reducidos.

Para garantizar la integridad de las muestras biológicas destinadas a su análisis mediante RMN, resulta indispensable mantener de forma continua una cadena de frío a temperaturas inferiores a -80 °C desde el laboratorio o biobanco de origen hasta el centro receptor.^[16] El cumplimiento de este requisito asegura la preservación de las propiedades físico-químicas y metabólicas de las muestras, evitando degradaciones que comprometan su valor analítico. Sin embargo, el número de empresas que ofrecen un seguimiento integral de la cadena de frío (incluyendo la reposición de hielo seco en caso de demoras prolongadas) es limitado o inexistente en algunas zonas geográficas.

La organización y armonización de datos clínicos y ambientales constituye un proceso esencial para garantizar la calidad y la utilidad de la información en estudios metabolómicos. Sin embargo, con frecuencia esta tarea se realiza de forma incompleta o inconsistente: la ausencia de datos importantes acerca de las características generales de los donantes limita considerablemente la capacidad de aplicar análisis multivariantes robustos y, por tanto, reduce el potencial de la cohorte y los datos espectroscópicos asociados. Asimismo, la naturaleza de los datos asociados recopilados suele depender de la patología o del objetivo específico del estudio, lo que puede reducir su aplicabilidad en investigaciones posteriores con un contexto clínico distinto. Para superar estas limitaciones, es necesaria una armonización en los criterios y formatos de características generales derivadas de muestras biológicas, de modo que puedan ser utilizados por diferentes laboratorios y en diversos entornos de investigación, favoreciendo así la interoperabilidad y la reutilización de datos a nivel global.

Traslación a la clínica

En última instancia, el objetivo es trasladar los biomarcadores a la práctica clínica. Sin embargo, la determinación de los metabolitos utilizando la misma tecnología que en la fase de descubrimiento no es práctica para su implementación clínica.

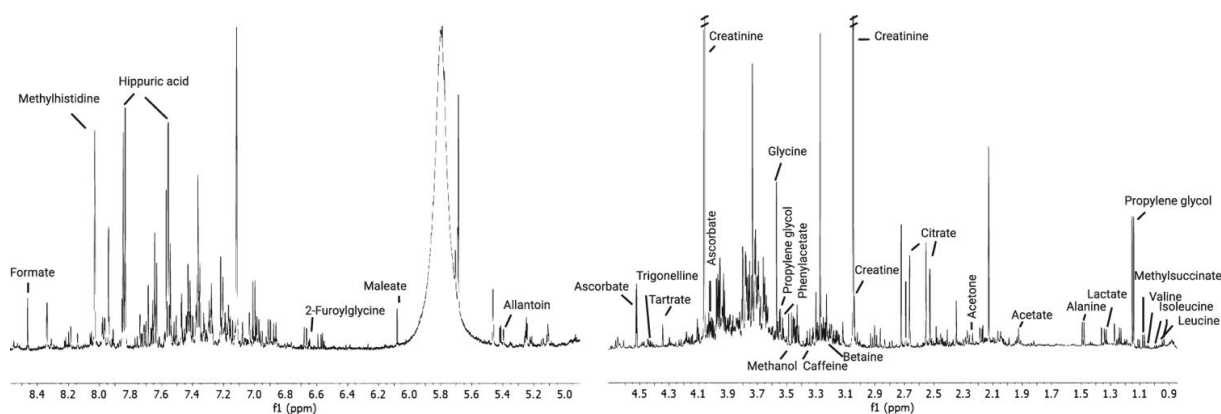


Figura 3. Espectro de orina humana que refleja la gran complejidad metabólica del mismo. La acumulación de metabolitos produce un gran solapamiento de señales. A modo de ejemplo, se anotan las asignaciones de una selección de metabolitos.

Los espectrómetros de alta gama necesarios para una RMN de calidad son costosos y requieren operadores altamente entrenados, lo que restringe su uso a centros altamente especializados. Además, el mantenimiento y la calibración constante de estos instrumentos también representan una barrera logística y económica.

En los últimos años se han producido desarrollos tecnológicos significativos en el campo de los espectrómetros de campo bajo. Específicamente, se han desarrollado equipos con imán permanente en campos muy bajos (80-110 MHz) pero que adoptan todos los desarrollos de los imanes superconductores: sondas multicanal, uso de pulsos y generadores de forma de onda y gradientes de campo entre otros. Esto los hace idóneos para la implementación clínica de las aplicaciones metabólicas puesto que son capaces de reproducir espectros de alta calidad a un coste muy bajo, con un mantenimiento mínimo y asimilables por cualquier laboratorio de análisis hospitalario. Estos sistemas podrían utilizarse en urgencias, unidades de cuidados intensivos o incluso en medicina rural. Asimismo, la integración con smartphones o dispositivos de mano es un área en rápida evolución.

La duda emerge de si la pérdida de resolución digital (y en menor medida la de sensibilidad) debida a la reducción del campo magnético permite mantener la capacidad de discriminación encontrada a alto campo. Este es el caso del análisis de lipoproteínas por RMN para la evaluación de riesgo cardiovascular, en el que se ha observado que la implementación en espectrómetros de sobremesa no altera la capacidad de utilizar los datos para discriminar pacientes con elevado riesgo aterogénico.^[17]

Retos de la metabolómica por RMN en el contexto de la medicina de precisión

Por último, se describen una serie de retos o áreas de investigación que se considera que se desarrollarán en los años venideros.

Por una parte, existe interés en extender el análisis metabólico a muestras no convencionales como exosomas, saliva, lágrimas, sudor o aire exhalado, lo que permitiría ampliar las posibilidades diagnósticas sin métodos invasivos. Estas matrices también pueden ser útiles en poblaciones pediátricas o geriátricas donde el acceso a sangre es más limitado. Los principales problemas que limitan el uso de estas matrices son su gran variabilidad (saliva o lágrimas) o dificultades técnicas para su purificación (exosomas).

Una posibilidad atractiva es la caracterización metabolómica a partir del análisis de otros núcleos sensibles al fenómeno de la RMN. De particular interés es la RMN de ³¹P,^[17] dado que los metabolitos fosforilados están estratégicamente distribuidos en el metabolismo, proporcionando información del metabolismo central, energética, procesos de regulación de apoptosis,...

La integración de datos de RMN con otras tecnologías ómicas, como la genómica, proteómica y transcriptómica, representa un reto significativo. Los estudios multi-ómicos que combinan RMN y análisis metagenómicos permitirán comprender mejor la patofisiología molecular de las enfermedades, así como otros factores como la interacción huésped-microbiota. En la actualidad, se han desarrollado aproximaciones que permiten combinar datos de RMN con espectrometría de masas. Sin embargo, la armonización de datos multi-ómicos continúa siendo limitada porque no se dispone todavía de soluciones completamente fluidas que permitan unificar de manera eficiente estos conjuntos de datos heterogéneos, limitando la capacidad de descubrir biomarcadores complejos o de comprender mecanismos patológicos completos.

Como en muchas otras áreas, la metabolómica basada en RMN se está beneficiando del uso de técnicas de inteligencia artificial. Este es un caso especialmente favorable puesto que la elevada reproducibilidad hace que las bases de datos espectrales puedan ser analizadas mediante algoritmos de inteligencia artificial de una manera muy eficiente y poderosa. Los modelos de "machine learning" aplicados a datos metabólicos abren nuevas posibilidades diagnósticas, como la predicción de estados de enfermedad o agrupación automática de fenotipos metabólicos. Estos sistemas requieren grandes bases de datos bien anotadas para su entrenamiento y validación, como es el caso de la RMN.

Conclusiones

En conclusión, la metabolómica por RMN se presenta como una herramienta para impulsar la Medicina de Precisión hacia un modelo más preventivo, personalizado y eficaz. Las nuevas técnicas espectroscópicas y los equipos más potentes debieran permitir ampliar la panoplia de moléculas cuantificables por esta técnica. A pesar de los importantes retos técnicos, metodológicos y clínicos que enfrenta, su integración con tecnologías emergentes, como la inteligencia artificial y los enfoques multi-ómicos, abre un horizonte prometedor para la identificación de biomarcadores y la traslación a la práctica clínica. Superar estas barreras requerirá un esfuerzo coordinado entre investigadores, clínicos e instituciones, con el fin de garantizar la es-

tandarización, la reproducibilidad y la aplicabilidad real de los resultados. De este modo, la metabolómica por RMN debiera poder trasladarse de manera efectiva a la práctica clínica, contribuyendo a la transformación de la medicina en el siglo XXI.

Bibliografía

- [1] Ultra-Precision Medicine. *Nat Biotechnol* **2021**, 39(6), 645, <https://doi.org/10.1038/s41587-021-00967-8>.
- [2] I. Kohler, T. Hankemeier, P. H. van der Graaf, C. A. J. Knibbe, J. G. C. van Hasselt, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2017**, 109, S15-S21, <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.05.018>.
- [3] J. K. Nicholson, J. Connelly, J. C. Lindon, E. Holmes, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, 1, 153-161, <https://doi.org/10.1038/nrd728>.
- [4] E. Drevet Mulard, V. Gilard, S. Balayssac, G. J. P. Rautureau, *Molecules* **2025**, 30(8), 1838, <https://doi.org/10.3390/molecules30081838>.
- [5] Y. Peng, Z. Zhang, L. He, C. Li, M. Liu, *Anal Bioanal. Chem.* **2024**, 416, 2319-2334, <https://doi.org/10.1007/s00216-024-05137-8>.
- [6] B. Corzilius, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2020**, 71, 143-170, <https://doi.org/10.1146/annurev-physchem-071119-040222>.
- [7] G. Buntkowsky, F. Theiss, J. Lins, Y. A. Miloslavina, L. Wienands, A. Kiryutin, A. Yurkovskaya, *RSC Adv.* **2022**, 12, 12477, <https://doi.org/10.1039/D2RA01346K>.
- [8] D. S. Wishart, L. L. Cheng, V. Copié, A. S. Edison, H. R. Eghbalnia, J. C. Hoch, G. J. Gouveia, W. Pathmasiri, R. Powers, T. B. Schock, L. W. Sumner, M. Uchimiyu, *Metabolites* **2022**, 12(8), 678, <https://doi.org/10.3390/metabo12080678>.
- [9] M. Bizkarguenaga, R. Gil-Redondo, C. Bruzzone, G. Bernardo-Seisdedos, A. Laín, B. González-Valle, N. Embade, J. M. Mato, O. Millet, en *Metabolomics and Its Impact on Health and Diseases*, vol. 277 (Eds.: V. Ghini, K.A. Stringer, C. Luchinat), Springer, Switzerland **2022**, pp. 275-297, https://doi.org/10.1007/164_2022_610.
- [10] R. Gil-Redondo, R. Conde, M. Bizkarguenaga, C. Bruzzone, A. Laín, B. González-Valle, M. Iriberrí, C. Ramos-Acosta, E. Anguita, J. I. Arriaga Lariz, P. P. España Yandiola, M. A. Moran, M. E. Jiménez-Mercado, L. Egija-Mendikute, M. L. Seco, H. Schäfer, C. Cannet, M. Spraul, A. Palazón, N. Embade, S.C. Lu, J. Wist, J. K. Nicholson, J. M. Mato, O. Millet, *Metabolites* **2022**, 12(12), <https://doi.org/10.3390/metabo12121206>.
- [11] C. Bruzzone, M. Bizkarguenaga, R. Gil-Redondo, T. Diercks, E. Arana, A. García de Vicuña, M. Seco, A. Bosch, A. Palazón, I. San Juan, A. Laín, J. Gil-Martínez, G. Bernardo-Seisdedos, D. Fernández-Ramos, F. Lopitz-Otsoa, N. Embade, S. Lu, J.M. Mato, O. Millet, *iScience* **2020**, 23(10), 101645, <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101645>.
- [12] R. Gil-Redondo, R. Conde, C. Bruzzone, M. L. Seco, M. Bizkarguenaga, B. González-Valle, A. de Diego, A. Laín, H. Habisch, C. Haudum, N. Verheyen, B. Obermayer-Pietsch, S. Margarita, S. Pelusi, I. Verde, N. Oliveira, A. Sousa, A. Zabalá-Letona, A. Santos-Martin, A. Loizaga-Iriarte, M. Unda-Urzaiz, J. Kazenwadel, G. Berezhnoy, T. Geisler, M. Gawaz, C. Cannet, H. Schäfer, T. Diercks, C. Trautwein, A. Carracedo, T. Madl, L. Valenti, M. Spraul, S. C. Lu, N. Embade, J. M. Mato, O. Millet, *Cardiovasc. Diabetol.* **2024**, 23, 1-13, <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02363-3>.
- [13] E. F Tigchelaar, A. Zernakova, J. A M Dekens, G. Hermes, A. Baranska, Z. Mujagic, M. A Swertz, A. M. Muñoz, P. Deelen, M. C Cénit, L. Franke, S. Scholtens, R. P Stolk, C. Wijmenga, E J M Feskens, *BMJ Open* **2015**, 5, 1-10, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006772>.
- [14] C. W. Haudum, E. Kolesnik, C. Colantonio, I. Mursic, M. Url-Michitsch, A. Tomaschitz, T. Glantschnig, B. Hutz, A. Lind, N. Schweighofer, C. Reiter, K. Ablasser, M. Wallner, N. J. Tripolt, E. Pieske-Kraigher, T. Madl, A. Springer, G. Seidel, A. Wedrich, A. Zirlik, T. Krahn, R. Stauber, B. Pieske, T. R. Pieber, N. Verheyen, B. Obermayer-Pietsch, A. Schmidt, *BMJ Open* **2022**, 12, e058890, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-058890>.
- [15] G. J. Gouveia, T. Head, L.L. Cheng, C. S. Clendinen, J. R. Cort, X. Du, A. S. Edison, C. C. Fleischer, J. Hoch, N. Mercaldo, W. Pathmasiri, D. Rafferty, T. B. Schock, L. W. Sumner, P. G. Takis, V. Copié, H. R. Eghbalnia, R. Powers, *Metabolomics* **2024**, 20, <https://doi.org/10.1007/s11306-024-02090-6>.
- [16] R. L. Loo, S. Lodge, T. Kimhofer S.H. Bong, S. Begum, L. Whiley, N. Gray, J. C. Lindon, P. Nitschke, N. G. Lawler, H. Schäfer, M. Spraul, T. Richards, J. K. Nicholson, E. Holmes, *J. Proteome Res.* **2020**, 19(11) 4428-4441, <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00537>.
- [17] J. Wist, P. Nitschke, R. Conde, A. de Diego, M. Bizkarguenaga, S. Lodge, D. Hall, Z. Chai, W. Wang, S. Kowlessur, M. F. Cobo, N. Pompe, B. Schütz, H. Schäfer, M. Spraul, C. Cannet, T. Diercks, N. Embade, E. Holmes, O. Millet, J. K. Nicholson, J. K. *Anal. Chem.* **2025**, 97(12), <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.4c04660>.
- [18] S. Martín-Ramos J. Bilbao, T. Diercks, J. M. Mato, G. Bernardo-Seisdedos, O. Millet, *JACS Au.* **2025**, 5(5), 2285-2293, <https://doi.org/10.1021/jacsau.5c00234>.



Nieves Embade

Laboratorio de Medicina de Precisión y Metabolismo, CIC bioGUNE

E-mail: nembade@cicbiogune.es
ORCID: 0000-0002-3022-7463

Me licencié en Ciencias Biológicas por la Universidad del País Vasco y en 1992 obtuve el Doctorado en Ciencias Biológicas y Bioquímica (Universidad Autónoma de Madrid). Realicé una estancia postdoctoral en el Departamento de Genética Humana de la Universidad de California en Los Angeles. Posteriormente me incorporé al CIC bioGUNE donde actualmente soy investigadora senior en el Laboratorio del Dr. Óscar Millet. Mi trabajo se centra en el análisis de diferentes biofluidos mediante RMN para identificar metabolitos que puedan servir como biomarcadores de la presencia de enfermedades así como en su tratamiento, y diagnóstico precoz.



Óscar Millet

Laboratorio de Medicina de Precisión y Metabolismo, CIC bioGUNE

E-mail: omillet@cicbiogune.es
ORCID: 0000-0001-8748-4105

Obtuve la Licenciatura en Química (Univ. Ramon Llull, 1994) y en Ingeniería Química (IQS, 1995). Tras obtener el Doctorado en Química Orgánica (Universidad de Barcelona, 1999), me incorporé al grupo de Lewis Kay en Toronto para una estancia postdoctoral (Universidad de Toronto, 2000-2004). Actualmente soy investigador principal del Laboratorio de Medicina de Precisión y Metabolismo en CIC bioGUNE. Mi línea de investigación se centra en el uso de la espectroscopía de RMN para el estudio de proteínas y enzimas de relevancia biológica. También me interesa la metabolómica basada en RMN de biofluidos para el diagnóstico de enfermedades raras y prevalentes.