



## P-23 - BIOMARCADORES PREDICTORES DE RESPUESTA TERAPÉUTICA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: UN PASO HACIA LA MEDICINA PERSONALIZADA

Montse Baldán-Martín<sup>1</sup>, Mikel Azkargorta<sup>2</sup>, Ana M. Aransay<sup>3</sup>, Rubén Gil- Redondo<sup>4</sup>, Isabel Moreno-Indias<sup>5</sup>, Ibon Iloro<sup>2</sup>, Irene Soletó<sup>1</sup>, Macarena Orejudo<sup>1</sup>, Cristina Ramírez<sup>1</sup>, Fabio Suárez-Trujillo<sup>1</sup>, Cristina Sánchez-Sánchez<sup>1</sup>, Alfredo J. Lucendo<sup>6</sup>, Javier F. García-Alonso<sup>7</sup>, Eduardo Martín Arranz<sup>8</sup>, Iria Bastón Rey<sup>9</sup>, María J García<sup>10</sup>, Héctor Pallarés<sup>11</sup>, Sabino Riestra<sup>12</sup>, Fernando Bermejo<sup>13</sup>, Manuel Van Domselaar<sup>14</sup>, Luis Fernández Salazar<sup>15</sup>, Ana Gutiérrez<sup>16</sup>, Yolanda Ver<sup>17</sup>, Eduardo Leo Carnerero<sup>18</sup>, Luis Bujanda<sup>19</sup>, Cristina Rodríguez Gutiérrez<sup>20</sup>, Leyanira Torrealba<sup>21</sup>, Iago Rodríguez-Lago<sup>22</sup>, Xavier Calvet<sup>23</sup>, Eva Iglesias-Flores<sup>24</sup>, María José Casanova<sup>1</sup>, Óscar Millet<sup>4</sup>, Félix Elortza<sup>2</sup>, José M Mato<sup>4</sup>, Francisco J Tinahones<sup>5</sup>, María Chaparro<sup>1</sup> y Javier P. Gisbert<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), Universidad Autónoma de Madrid (UAM), y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid. <sup>2</sup>Plataforma de Proteómica, CIC bioGUNE, BRTA (Basque Research & Technology Alliance), CIBERehd, Derio. <sup>3</sup>Plataforma de Análisis Genómicos, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), CIBERehd, Derio. <sup>4</sup>Laboratorio de Medicina de Precisión y Metabolismo, CIC bioGUNE, Derio. <sup>5</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. <sup>6</sup>Hospital General de Tomelloso, Instituto de Investigación Sanitaria de Castilla-La Mancha (IDISCAM), CIBERehd, Ciudad Real. <sup>7</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. <sup>8</sup>Hospital Universitario La Paz e Instituto de Investigación Sanitaria La Paz (IdiPaz), Madrid. <sup>9</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. <sup>10</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL y Universidad de Cantabria, Santander. <sup>11</sup>Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva. <sup>12</sup>Hospital Universitario Central de Asturias e Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo. <sup>13</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid. <sup>14</sup>Hospital Universitario de Torrejón, Madrid. <sup>15</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. <sup>16</sup>Hospital General Universitario de Alicante, CIBERehd e Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante. <sup>17</sup>Hospital San Jorge, Huesca. <sup>18</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>19</sup>Hospital Universitario Donostia, Instituto Biodonostia y Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Donostia. <sup>20</sup>Hospital Universitario de Navarra, Pamplona. <sup>21</sup>Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona. <sup>22</sup>Hospital Universitario de Galdakao, Biocruces Bizkaia HRI, Vizcaya. <sup>23</sup>Consorci Corporació Santitària Parc Taulí, CIBERehd, Sabadell. <sup>24</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

### Resumen

**Introducción:** Los fármacos biológicos e inhibidores JAK han demostrado ser eficaces en la inducción y el mantenimiento de la remisión en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sin embargo, únicamente el 40% de los pacientes responde a estos fármacos. En la actualidad disponemos de varios fármacos con distintos mecanismos de acción. Sin embargo, no disponemos de biomarcadores que nos permitan seleccionar el fármaco que será más eficaz en cada paciente, por lo que la elección del mismo es mayormente empírica. La identificación de biomarcadores predictores de respuesta clínica a las diferentes terapias disponibles es una necesidad urgente para mejorar el tratamiento de los pacientes con EII.

**Métodos:** Se realizó un abordaje multiómico en pacientes con EII activa -53 con enfermedad de Crohn (EC) y 50 pacientes con colitis ulcerosa (CU)- antes del tratamiento y al final la inducción (a las 14 semanas) con anti-TNF, ustekinumab, vedolizumab o tofacitinib. Los pacientes se clasificaron en función de la respuesta endoscópica. Se analizaron muestras de suero, orina, heces y biopsias intestinales mediante distintas técnicas (RNA-seq, cromatografía líquida-espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear y secuenciación del gen 16S rRNA) para los distintos abordajes ómicos.

**Resultados:** Los análisis de expresión génica en tejido intestinal mostraron que las principales diferencias se detectaron entre los pacientes con CU respondedores frente a los no respondedores a anti-TNF, vedolizumab y tofacitinib. Los análisis proteómicos mostraron numerosas proteínas expresadas diferencialmente entre los distintos grupos de estudio. Además, las curvas ROC de dos proteínas evidenciaron un buen valor predictivo para discriminar entre pacientes con EC y CU respondedores y no respondedores al tratamiento anti-TNF (AUC = 0,81 y AUC = 0,96, respectivamente). Los análisis metabolómicos mostraron una sobreexpresión de 21 lipoproteínas en el suero de pacientes con EC respondedores a ustekinumab en comparación con los no respondedores. Las vías de análisis metabólicas identificaron un enriquecimiento en el metabolismo de la cetona y el butirato, la cadena de transporte de electrones mitocondrial, la síntesis de carnitina y la oxidación de ácidos grasos. En cuanto a los resultados metagenómicos, solo se encontraron diferencias en la composición microbiana de los pacientes con CU respondedores a los anti-TNF frente a los no respondedores.

**Conclusiones:** Este estudio constituye la fase de descubrimiento de biomarcadores de respuesta a cada fármaco biológico y tofacitinib en el transcriptoma, proteoma, metaboloma y microbioma en diversas matrices biológicas. La combinación de estos marcadores podría constituir una firma de predicción de respuesta a los fármacos, permitiendo optimizar los tratamientos individualizados. Próximas investigaciones irán orientadas a la validación en una cohorte independiente antes de ser implementados en la práctica clínica.