



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

Montse Baldán-Martín¹, Mikel Azkargorta², Ana M. Aransay³, Rubén Gil- Redondo⁴, Isabel Moreno-Indias⁵, Ibon Iloro², Irene Soletó¹, Macarena Orejudo¹, Cristina Ramírez¹, Fabio Suárez-Trujillo¹, Cristina Sánchez-Sánchez¹, Alfredo J. Lucendo⁶, Javier F. García-Alonso⁷, Eduardo Martín Arranz⁸, Iria Bastón Rey⁹, María J García¹⁰, Héctor Pallarés¹¹, Sabino Riestra¹², Fernando Bermejo¹³, Manuel Van Domselaar¹⁴, Luis Fernández Salazar¹⁵, Ana Gutiérrez¹⁶, Yolanda Ver¹⁷, Eduardo Leo Carnerero¹⁸, Luis Bujanda¹⁹, Cristina Rodríguez Gutiérrez²⁰, Leyanira Torrealba²¹, Iago Rodríguez-Lago²², Xavier Calvet²³, Eva Iglesias-Flores²⁴, María José Casanova¹, Óscar Millet⁴, Félix Elortza², José M Mato⁴, Francisco J Tinahones⁵, María Chaparro¹ y Javier P. Gisbert¹

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