



P-44 - UN NOVEDOSO ENFOQUE MULTIÓMICO PARA ESCLARECER LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS Y TOFACITINIB EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Montse Baldán-Martín⁵, Mikel Azkargorta¹, Ana M. Aransay², Rubén Gil-Redondo³, Isabel Moreno-Indias⁴, Ibon Iloro¹, Irene Soletó⁵, Macarena Orejudo⁵, Cristina Ramírez⁵, Cristina Sánchez-Sánchez⁵, Fabio Suárez-Trujillo⁵, Alfredo J. Lucendo⁶, Ángel de Prado⁷, Eduardo Martín Arranz⁸, Iria Bastón Rey⁹, María J. García¹⁰, Héctor Pallarés¹¹, Sabino Riestra¹², Fernando Bermejo¹³, Manuel Van Domselaar¹⁴, Luis Fernández Salazar¹⁵, Ana Gutiérrez¹⁶, Yolanda Ber¹⁷, Eduardo Leo Carnerero¹⁸, Luis Bujanda¹⁹, Cristina Rodríguez Gutiérrez²⁰, Leyanira Torrealba²¹, Iago Rodríguez-Lago²², Xavier Calvet²³, Eva Iglesias-Flores²⁴, María José Casanova⁵, Óscar Millet³, Félix Elortza¹, José M. Mato³, Francisco J. Tinahones⁴, María Chaparro⁵ y Javier P. Gisbert⁵

¹Plataforma de Proteómica, CIC bioGUNE, BRTA (Basque Research & Technology Alliance), CIBERehd, Derio. ²Plataforma de Análisis Genómicos, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), CIBERehd, Derio. ³Laboratorio de Medicina de Precisión y Metabolismo, CIC bioGUNE, Derio. ⁴Departamento 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. ⁵Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IISPrincesa), Universidad Autónoma de Madrid (UAM), y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), 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. ¹⁴Hospital Universitario de Torrejón. ¹⁵Hospital Clínico Universitario de 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: Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), que incluyen la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), son enfermedades complejas y heterogéneas caracterizadas por una etiología multifactorial. La disponibilidad de diversos tratamientos con distintos mecanismos de acción ha revolucionado la capacidad de lograr la remisión clínica y la curación de la mucosa. El presente estudio tiene como objetivo ampliar el conocimiento sobre los mecanismos de acción y la respuesta a diferentes tratamientos para la EII utilizando un enfoque multiómico.

Métodos: Se realizó un abordaje multiómico (transcriptómica, proteómica, metabólica y

metagenómica) en pacientes con EII activa (53 con EC y 50 pacientes con 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 acoplada a espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear y secuenciación del gen 16S rRNA) para los distintos abordajes ómicos.

Resultados: El análisis de enriquecimiento génico mostró diferencias en todas las comparativas de los grupos de estudio, excepto en los pacientes con EC y CU que sí respondieron a anti-TNF y a tofacitinib. Los análisis de enriquecimiento funcional de las proteínas expresadas diferencialmente mostraron varios procesos biológicos como activación leucocitaria, cadena de transporte de electrones, oxidación de ácidos grasos, autofagia y homeostasis del calcio en el retículo endoplásmico que podrían estar potencialmente implicados en los mecanismos de acción de los distintos fármacos. A su vez, se observaron más cambios en las lipoproteínas que en los metabolitos del suero y la orina en las distintas comparativas del estudio. Por último, los hallazgos metagenómicos indicaron cambios en la composición de las comunidades bacterianas intestinales entre los pacientes con EC tratados con ustekinumab y aquellos con CU tratados con tofacitinib (respondedores frente a no respondedores a las 14 semanas).

Conclusiones: El presente estudio aporta nuevos conocimientos sobre los mecanismos de acción de diferentes tratamientos de la EII mediante un enfoque multiómico. No obstante, se requieren futuros estudios que integren todos los resultados ómicos, así como también la validación de estos resultados en una cohorte de pacientes más amplia e independiente.