



Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



EDITORIAL

Cómo los estudios traslacionales asociados a ensayos clínicos pueden mejorar nuestro conocimiento de las enfermedades inflamatorias



How translational studies coupled to clinical trials can improve understanding of inflammatory diseases

Las enfermedades inflamatorias crónicas, entre las que se incluyen la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, son afecciones poligénicas complejas. A pesar de las diferencias en su etiología, factores genéticos asociados y características fenotípicas, estas enfermedades comparten procesos patogénicos sorprendentemente similares consistentes en inflamación, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, estrés del retículo endoplásmico, citotoxicidad, daño del ADN, autofagia y remodelación tisular en los tejidos afectados¹. Pero para la mayoría de estas alteraciones desconocemos si constituyen simples consecuencias de un efecto dominante (específico de la enfermedad) o si son un factor causal. Este desconocimiento es uno de los principales frenos al desarrollo de fármacos que resulten en una verdadera modificación del curso de la enfermedad, y no solo en un control más o menos eficaz de los síntomas.

Las enfermedades poligénicas, incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, representan un problema científico extraordinario, ya que por su heterogeneidad genética, su variedad en los mecanismos fisiopatológicos y las complejas influencias ambientales resultan difíciles de reproducir en condiciones experimentales. Conocemos hasta el momento al menos 163 variantes genéticas que confieren susceptibilidad para la enfermedad inflamatoria intestinal, y cada paciente tiene una combinación particular de estas variantes genéticas de susceptibilidad, habrá estado expuesto a una serie de factores ambientales particulares, y es portador de una determinada composición de la microbiota^{2,3}. Esta tremenda heterogeneidad contrasta con los modelos animales extremadamente simplificados que se han utilizado en la investigación de la enfermedad inflamatoria intestinal, en los que la base genética es homogénea, son criados en condiciones especiales libres de patógenos y expuestos a un único factor (DSS o

TNBS por ejemplo) o son portadores de una única mutación que condiciona el desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal⁴. Por descontado, esta homogeneidad conlleva una reducción del «ruido biológico», pero los mecanismos patogénicos en estos modelos animales diferirán de la enfermedad humana. Esta realidad, por un lado, limita la relevancia y aplicabilidad de los hallazgos de los estudios experimentales, y por otro, evidencia la necesidad de desarrollar estudios traslacionales en la enfermedad humana^{5,6}. El desarrollo de estos estudios no puede limitarse por más tiempo al ámbito académico, sino que debe ser integrado en los ensayos clínicos, sobre todo en las fases iniciales del desarrollo de fármacos (early drug development).

En el ámbito de la enfermedad inflamatoria intestinal hemos contemplado cómo en las últimas décadas una considerable proporción (una mayoría) de los programas de desarrollo de nuevos fármacos eran interrumpidos por fracaso en las fases iniciales del desarrollo. Mientras que una proporción de fracaso en estas fases iniciales es esperable, la realidad es que ha sido muy superior en el área de la enfermedad inflamatoria intestinal con respecto a otras dolencias de base inmune, como la artritis reumatoide o la psoriasis. En los programas de desarrollo que han fracasado se ha invertido una ingente cantidad de recursos humanos (de investigadores, de clínicos y de pacientes) y económicos (de la industria farmacéutica) que podría haber proporcionado un significativo avance en el conocimiento de estas enfermedades si se hubiera realizado un diseño apropiado y se hubieran obtenido y analizado muestras biológicas, en lugar de restringir el estudio al análisis de unos pocos resultados puramente clínicos.

La captura de información multimodal (clínica, genética, transcriptómica, metabolómica, microbioma, sistema inmune) de un paciente con una determinada enfermedad

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eii.2015.08.001>

1696-7801/© 2015 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

en condiciones basales y después de aplicar una determinada intervención terapéutica (por ejemplo, un fármaco) que altera el sistema de una manera altamente estandarizada permitiría la identificación de los componentes que son alterados específicamente por la intervención terapéutica y permitiría la identificación de componentes que interactúan *in vivo*^{7,8}. El conjunto de estos datos facilitaría una comprensión mecanicista del sistema y la identificación de los elementos que regulan la condición patológica de interés. Este tipo de aproximación es especialmente importante en enfermedades complejas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, donde las características de heterogeneidad genética, diversidad fisiopatológica y complejas alteraciones ambientales son difíciles (prácticamente imposibles) de reproducir en modelos experimentales. La adición de aproximaciones basadas en la asociación de estudios de biología de sistemas a la metodología de los ensayos clínicos aceleraría nuestra comprensión de los mecanismos primarios causantes de la enfermedad.

Considerando que la única alteración aceptada que puede ser introducida en una condición patológica humana es un tratamiento exógeno introducido en el contexto de un ensayo clínico, estos estudios, especialmente en las fases iniciales (fases I y II), representan una oportunidad única para avanzar en nuestro conocimiento de la enfermedad. En primer lugar, la infraestructura clínica ya está creada para el desarrollo del ensayo clínico, y la captura de datos clínicos, analíticos y de imagen (endoscopia, resonancia magnética) es mucho más densa y sistemática que en la práctica clínica. En segundo lugar, estos estudios se desarrollan en centros académicos que tienen una adecuada infraestructura para la recogida y procesamiento de muestras, y más importante aún, para la realización de estudios funcionales. Aunque este segundo punto requiere de recursos adicionales, la inversión resulta mucho menor que en otras condiciones en las que la recogida y procesamiento de muestras biológicas no está acoplado al desarrollo de un ensayo clínico, en cuyo caso la infraestructura debería ser creada completamente de nuevo. La proporción de fármacos que progresan a fases más avanzadas del desarrollo (fase III) es pequeña, y todas las moléculas que fracasan son evidencias en contra de nuestra concepción fisiopatológica de la enfermedad. Estos «fracasos» tienen el potencial de contribuir a incrementar nuestro conocimiento a través de la revisión de nuestro modelo de la enfermedad. Por ejemplo, si el análisis de un biomarcador en pacientes tratados con un determinado fármaco confirma que el tratamiento tiene el efecto esperado en un mecanismo determinado del tejido diana, pero no se observa eficacia terapéutica, podemos aprender que el proceso molecular sobre el que se ha intervenido, así como un conjunto de otros componentes del sistema modulados por la intervención terapéutica ineficaz, no contribuyen directamente como

causantes primarios del proceso¹. Este estudio «negativo» aportaría un avance significativo en el conocimiento, mejorando nuestra comprensión de la condición patológica y guiando en el futuro la elección de otras dianas terapéuticas.

La imposibilidad de obtener todo el conjunto de datos biológicos en un estudio no debería llevarnos a renunciar a realizar una aproximación traslacional (de biología de sistemas) acoplada al ensayo clínico. Debemos reconocer que el desarrollo de un modelo preciso de la enfermedad es un proceso iterativo que requerirá de múltiples ciclos de ajustes en mecanismos biológicos clave. Esta aproximación traslacional puede constituir el puente que nos lleve a superar nuestras limitaciones en la comprensión de la enfermedad y proporcionar un mayor retorno para clínicos, investigadores, industria farmacéutica y pacientes, que deben ser los principales beneficiarios de toda investigación clínica.

Bibliografía

1. Leal RF, Planell N, Kajekar R, Lozano JJ, Ordás I, Dotti I, et al. Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNFalpha therapy. *Gut*. 2015;64:233–42.
2. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491:119–24.
3. Haberman Y, Tickle TL, Dexheimer PJ, Kim MO, Tang D, Karns R, et al. Pediatric Crohn disease patients exhibit specific ileal transcriptome and microbiome signature. *J Clin Invest*. 2014;124:3617–33.
4. Khanna PV, Shih DQ, Haritunians T, McGovern DP, Targan S. Use of animal models in elucidating disease pathogenesis in IBD. *Semin Immunopathol*. 2014;36:541–51.
5. Chan AC, Behrens TW. Personalizing medicine for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Immunol*. 2013;14:106–9.
6. Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell*. 2012;148:1293–307.
7. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature*. 2015;520:609–11.
8. Planell N, Lozano JJ, Mora-Buch R, Masamunt MC, Jimeno M, Ordás I, et al. Transcriptional analysis of the intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis in remission reveals lasting epithelial cell alterations. *Gut*. 2013;62:967–76.

J. Panés

Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España

Correo electrónico: jpanes@clinic.cat

Disponible en Internet el 1 de octubre de 2015