



INMUNOBIOGRAM: HACIA UNA **PERSONALIZACIÓN** **DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR** EN ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA

El número de donaciones de órganos y la necesidad de trasplantes está aumentando exponencialmente, al igual que la incidencia de enfermedades autoinmunes. Las herramientas de medicina personalizada podrán ayudar a reducir los costos en términos de pérdidas de injertos, medicamentos, efectos secundarios asociados y posibles muertes después de unos años.

Isabel Portero, CEO y fundadora de Biohope

EL NÚMERO DE PERSONAS EN TODO EL MUNDO QUE SUFREN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

está aumentando. Estas enfermedades tienen una fisiopatología basada en una respuesta exacerbada del sistema inmunológico contra tejidos que deberían considerarse "self". Existen más de 80 tipos diferentes de enfermedades autoinmunes, muchas muestran síntomas locales, donde el síntoma más clásico es la inflamación, y afectación sistémica. El pronóstico es variable, pero se trata de enfermedades que comprometen la esperanza y calidad de vida de los pacientes. El tratamiento depende de la enfermedad, pero la terapia más común es con corticosteroides e inmunosupresores ("small molecules" antiguos o nuevos, o bien los conocidos como "biológicos"-MABs). Los tratamientos son eficaces para tratar los brotes agudos de estas enfermedades, pero también se prescriben con intención de controlar los mecanismos autorreactivos a largo plazo, porque está demostrado que el pronóstico clínico está directamente relacionado con el número e intensidad de brotes agudos a lo largo de los años, ya que se trata de enfermedades crónicas. Los inmunosupresores que se prescriben para modificar el curso de estas enfermedades se denominan DMARDs (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) y tienen una eficacia clínica muy variable a nivel individual.

Por otra parte, los trasplantes de órganos requieren el uso de inmunosupresores de por vida para poder sostenerse con éxito. Sin embargo, es poco conocido que alrededor del 50% de los pacientes con trasplante renal sufrirá pérdida de injerto dentro de los siguientes 10 años debido fundamentalmente a mecanismos de rechazo al órgano trasplantado, conocidos como

alorreactividad. La pérdida del injerto si no se utilizaran conduce a una situación crítica, pero la sobreexposición a los medicamentos inmunosupresores no está exenta de riesgos, ya que conduce a daños orgánicos a medio y largo plazo en los pacientes, con deterioro de la calidad de vida e, incluso, la muerte.

Hay una amplia variedad de medicamentos inmunosupresores disponibles en la actualidad. El conocimiento de los procesos biológicos implicados en la inmunidad ha permitido el desarrollo de fármacos selectivos con mucha mayor especificidad. Sin embargo, no se dispone de herramientas que ofrezcan información farmacodinámica sobre los efectos diferentes e individuales de los medicamentos inmunosupresores en cada paciente. A pesar de la gran heterogeneidad en la respuesta clínica a estos fármacos, la selección de inmunosupresores y la titulación de la dosis es esencialmente empírica. Las decisiones se guían principalmente por las recomendaciones de las guías clínicas internacionales según la enfermedad y luego se ajustan de acuerdo con las concentraciones de medicamentos en sangre periférica y la aparición de efectos secundarios relacionados.

De hecho, los pacientes pueden recibir un tratamiento inadecuado o insuficiente de IMS (inmunosupresión insuficiente, con mayor riesgo de rechazo o brotes inflamatorios) o más tratamiento de IMS del necesario (sobreinmunosupresión, con mayor riesgo de efectos secundarios graves como cáncer o infecciones oportunistas).

Por esta razón, cada vez es más necesario un enfoque diferente. La personalización de los regímenes farmacológicos, adaptando el tipo de fármaco, la combinación

y las dosis a la respuesta “esperada” de los pacientes es esencial para minimizar el riesgo de rechazo en los trasplantes, para disminuir la frecuencia e intensidad de los brotes inflamatorios en las enfermedades autoinmunes y para disminuir la carga de efectos secundarios por la sobreexposición prolongada a los fármacos inmunosupresores.

El *National Research Council* de Estados Unidos publicó en 2011 la siguiente definición de Medicina Personalizada: “Adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente”. El Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos acuñó otra de las definiciones más populares hasta la fecha: “un enfoque emergente para el tratamiento y la prevención de enfermedades, que tiene en cuenta la variabilidad individual en los genes, el entorno y el estilo de vida de cada persona”.

En la práctica, hablamos de la capacidad de clasificar a los pacientes en subpoblaciones que difieren en su respuesta a un determinado tratamiento. Desde el comienzo de la investigación con fármacos, se hizo

evidente que, ante el mismo tratamiento, la respuesta individual era diferente, incluso a las mismas dosis.

CON EL AVANCE DE LAS TECNOLOGÍAS BASADAS EN ADN se logró la secuenciación completa del genoma humano, y con ella la llegada de las ciencias genómicas. Así, la Medicina Genómica nace como un “enfoque dirigido a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad basándose en el perfil específico del sujeto”, tal y como recoge la Alianza Europea para la Medicina Personalizada (*European Alliance for Personalised Medicine*, EAPM). Además de la genómica, los Tests funcionales o epigenéticos recogen los cambios a nivel individual que suceden “downstream” en el metabolismo y en general en el funcionamiento de células y tejidos como adaptación a nuevas condiciones, y que condicionan respuestas a fármacos y distintos niveles de riesgos para varias enfermedades. Por ejemplo, el trasplante de órganos condiciona numerosos cambios a nivel homeostático e inmunológico por el cambio que supone para el organismo del paciente,

media partner
líder del sector



📍 Pollensa, 2 - Ed. Artemisa, Of. 12 • 28290 Las Rozas (Madrid) ☎ +34 916 308 591

✉ info@grupo-omnimedia.com 🖱 grupo-omnimedia.com

que conlleva muchos beneficios y nuevos riesgos que se deben abordar a nivel individual (personalizado).

La Medicina de Precisión, en todas sus facetas (Medicina Genómica, Epigenética, Tests celulares, etc..) supone, por tanto, un cambio de paradigma en la forma de prestar la asistencia sanitaria, incorporando estrategias de diagnóstico y tratamiento más eficaces y seguras, y aportando soluciones para garantizar la sostenibilidad de los sistemas sanitarios.

EL PAPEL DE LA BIOTECNOLOGÍA, Y, EN CONCRETO, DE LA INVESTIGACIÓN BIOTECNOLÓGICA

en los avances que hacen posible la Medicina Personalizada es clave, y está ampliamente documentado. En el ámbito de las enfermedades autoinmunes se ha hecho un enorme esfuerzo de investigación para identificar biomarcadores que permitan anticipar la respuesta inmune del paciente y/o analizar la respuesta a los tratamientos inmunosupresores que recibe. Por ejemplo, en el ámbito del trasplante, la investigación público-privada llevada a cabo ha permitido la comercialización de test biotecnológicos que permiten analizar el riesgo de rechazo del injerto basados en el análisis molecular de fracciones de ADN libre del donante en sangre, de expresión genómica mediante tecnología de microarrays de ADN en sangre o mediante paneles multiparamétricos de "omics" (con marcadores de ADN, proteínas y metabolitos) en orina. Otros test de carácter funcional han permitido analizar la respuesta de las células inmunes vivas, y pueden proporcionar información sobre el nivel de inmunosupresión global del paciente. Y se han utilizado métodos de *machine learning* para proveer un análisis integrado de distintas variables (funcionales, inmunológicas e histológicas). Pero aún es necesario seguir progresando para obtener biomarcadores con mayor valor predictivo positivo, fácilmente implementables en la práctica clínica y que proporcionen al clínico una información que le permita la toma de decisiones terapéuticas más individualizadas.



'La Medicina de Precisión supone un cambio de paradigma en la asistencia sanitaria'

POR EJEMPLO, BASADO EN UN MODELO DE ENFOQUE FARMACODINÁMICO,

se ha desarrollado un nuevo test en España que determina la respuesta de las células inmunes de cada persona cuando se exponen a agentes farmacológicos *in vitro*. Concretamente se trata de un inmunoensayo que proporciona una evaluación del perfil de sensibilidad de los pacientes a un panel de los inmunosupresores (IMS) más comúnmente prescritos, lo que permitiría a los médicos predecir y monitorizar la respuesta de los pacientes a cada uno de los IMS más utilizados en la clínica. La base del inmunoensayo, está en el conocimiento de que los linfocitos T desempeñan un papel clave en la iniciación y mediación de respuestas inmunológicas que median tanto el rechazo

a los trasplantes como el sostenimiento de la autorreactividad en las enfermedades autoinmunes. Son las células clave en el lanzamiento y sostenimiento de la respuesta inmunológica adaptativa, que es la base de las enfermedades crónicas de base inmunológica. Los fármacos inmunosupresores actúan en diferentes etapas de la activación de las células T, ejerciendo principalmente

un efecto antiproliferativo (como micofenolato mofetilo/sodio o azatioprina) o más bien una inhibición de la activación de las células T (como Tacrolimus).

Puesto que el único factor verdaderamente accionable por el médico para cambiar el curso clínico de estas enfermedades es la medicación, y, de hecho, la medicación es el factor que ha mejorado de forma más drástica el pronóstico, esperamos que un mejor uso de los inmunosupresores mediante la personalización del tratamiento conduzca a mayores mejoras en el pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

El número de donaciones de órganos y la necesidad de trasplantes está aumentando exponencialmente, al igual que la incidencia de enfermedades autoinmunes. Las herramientas de medicina personalizada podrán ayudar a reducir los costos en términos de pérdidas de injertos, medicamentos, efectos secundarios asociados y posibles muertes después de unos años ☺