



8 - BIOMARCADORES EPIGENÉTICOS PARA SU APLICACIÓN EN MEDICINA DE PRECISIÓN EN ACROMEGALIA

J. Gil Ortega¹, P. de Pedro Campos², M. Marquès Pàmies³, E. Valassi⁴, B. Biagetti⁵, G. Serra⁶, A. Aulinas⁷, M. Jordà⁸, S. Webb⁹ y M. Puig Domingo⁴

¹Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol, Badalona. ²Departamento de Endocrinología y Nutrición, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol, Badalona. ³Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General de Granollers. ⁴Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ⁵Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ⁶Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Son Espases, Palma. ⁷Malalties de la Hipófisis, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ⁸Grupo de Tumores Endocrinos, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol, Badalona. ⁹Enfermedades de la Hipófisis, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Resumen

Los ligandos del receptor de somatostatina de primera generación (fgSRLs) constituyen el tratamiento de primera línea en acromegalia cuando la cirugía no resulta curativa. La identificación de biomarcadores epigenéticos capaces de predecir la respuesta terapéutica podría ser una herramienta importante para facilitar la medicina de precisión en esta enfermedad. En este estudio desarrollamos modelos de predicción de respuesta a fgSRLs basados en datos de metilación del ADN con el objetivo de discriminar entre pacientes con respuesta completa y pacientes resistentes a estos fármacos. Se seleccionaron 42 pacientes con respuesta evaluable en monoterapia con fgSRLs tras cirugía. La respuesta se clasificó en: Completamente Respondedores (CR; niveles de IGF1 normalizados), Respuesta Parcial (RP; descenso de IGF1 > 30%) y No Respondedores (NR; descenso < 30%). La cohorte de entrenamiento incluyó muestras analizadas con arrays de metilación EPIC v1 (13 CR y 9 NR) y la de validación con EPIC v2 (14 CR y 7 NR), restringiendo el análisis a CpGs comunes entre ambas plataformas. Se identificaron 593 sondas CpG diferencialmente metiladas y compartidas; 280 sitios no correlacionados se usaron para construir un modelo inicial con Elastic Net. El modelo final, basado en 36 CpGs, mostró un rendimiento robusto (AUC de 0,94 y precisión > 90%). Modelos refinados con 19 y 5 CpGs mantuvieron rendimientos elevados, aunque con menor precisión. Otros enfoques (*random forest*, RRF, regresión logística) no superaron al modelo Elastic Net. Los pacientes con respuesta parcial (n = 9) fueron clasificados como respondedores en el 77,7% de los casos. Estos resultados destacan el valor de la metilación del ADN como herramienta predictiva de respuesta a fgSRLs en acromegalia, siendo el biomarcador con mayor rendimiento predictivo reportado hasta la actualidad. respaldan su futura incorporación en la práctica clínica mediante estudios como ACROFAST 2.