



P- 39 - BIOMARCADORES MULTIÓMICOS PARA LA PREDICCIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Montse Baldán-Martín¹, Mikel Azkargorta², Ana M. Aransay³, Rubén Gil-Redondo⁴, Isabel Moreno-Indias⁵, Ibon Iloro², Paula J. Martínez¹, Irene Soletó¹, Macarena Orejudo¹, Cristina Ramírez¹, Alfredo J. Lucendo⁶, Cristina Rodríguez Gutiérrez⁷, Ana Gutiérrez⁸, Eduardo Martín-Arranz⁹, Luis Bujanda¹⁰, Iago Rodríguez-Lago¹¹, Ruth M. de Francisco¹², Eva Iglesias-Flores¹³, Fernando Bermejo¹⁴, Manuel Van Domselaar¹⁵, María José García¹⁶, Luis Fernández Salazar¹⁷, Javier F. García-Alonso¹⁸, Xavier Calvet¹⁹, Leyanira Torrealba²⁰, Iria Bastón Rey²¹, Héctor Pallarés²², Yolanda Ber²³, Eduardo Leo Carnerero²⁴, 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.²Proteomics Platform, CIC bioGUNE, Basque Research & Technology Alliance (BRTA), CIBEREhd, Derio.³Genome Analysis Platform, CIC bioGUNE, BRTA, CIBEREhd, Derio.⁴Precision Medicine and Metabolism Lab, CIC bioGUNE, Derio.⁵Department of Endocrinology and Nutrition, Virgen de la Victoria University Hospital, 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 de Navarra, Pamplona.⁸Hospital General Universitario de Alicante, CIBEREhd e Instituto Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante.⁹Hospital Universitario La Paz e Instituto de Investigación Sanitaria La Paz (IdiPaz), Madrid.¹⁰Hospital Universitario Donostia e Instituto Biodonostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián.¹¹Hospital Universitario de Galdakao, Biocruces Bizkaia HRI, Vizcaya.¹²Hospital Universitario Central de Asturias e Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo.¹³Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.¹⁴Hospital Universitario de Fuenlabrada.¹⁵Hospital Universitario de Torrejón.¹⁶Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e IDIVAL, Gastroenterology and Hepatology Unit, Santander.¹⁷Hospital Clínico Universitario de Valladolid.¹⁸Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.¹⁹Consorci Corporació Santitària Parc Taulí, CIBEREHD, Sabadell.²⁰Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona.²¹Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.²²Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.²³Hospital San Jorge, Huesca.²⁴Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Resumen

Introducción: La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluye la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), es un grupo de patologías complejas caracterizadas por una marcada heterogeneidad clínica, molecular, inmunológica, genética y microbiológica. Aunque los tratamientos actuales, especialmente los biológicos y los inhibidores de janus quinasas (JAK), son efectivos en la inducción de remisión clínica y en el control de la inflamación, aproximadamente un tercio de los pacientes no responde a estas terapias. Esto subraya la necesidad de identificar biomarcadores predictivos que permitan personalizar los tratamientos y mejorar los resultados clínicos.

Métodos: Se llevó a cabo un enfoque multiómico para identificar biomarcadores asociados con la respuesta terapéutica en la EII. Se analizaron 57 pacientes con EC activa y 70 pacientes con CU activa antes y después de 14 semanas de tratamiento con anti-TNF, ustekinumab, vedolizumab o tofacitinib. La respuesta se evaluó mediante criterios endoscópicos, clasificando a los pacientes como respondedores o no respondedores. Se analizaron muestras de suero, orina, vesículas extracelulares séricas, biopsias intestinales y heces mediante secuenciación de ARN, cromatografía líquida-espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear y secuenciación del gen 16S rRNA.

Resultados: Se identificaron diversos ARNm, proteínas y metabolitos relacionados con la respuesta terapéutica. En tejido intestinal, el análisis de expresión génica mostró diferencias significativas entre pacientes con CU respondedores y no respondedores a vedolizumab. El análisis proteómico de vesículas extracelulares séricas y tejido intestinal mostró proteínas diferencialmente expresadas entre los grupos estudiados. El análisis metabolómico reveló la desregulación de 24 lipoproteínas séricas en pacientes con EC respondedores a ustekinumab en comparación con los no respondedores. Además, el análisis de vías metabólicas identificó un enriquecimiento significativo en el metabolismo de cetonas y butirato, la actividad de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, la síntesis de carnitina y la oxidación de ácidos grasos. Por último, el análisis metagenómico reveló diferencias en la composición microbiana en pacientes con CU respondedores a anti-TNF frente a los no respondedores.

Conclusiones: El enfoque multiómico realizado identificó potenciales biomarcadores capaces de predecir la respuesta terapéutica a biológicos e inhibidores JAK en pacientes con EII. Sin embargo, será necesario realizar futuros estudios para validar estos hallazgos y determinar su aplicabilidad clínica. La integración de resultados de las diferentes ómicas representa un reto importante, pero podría proporcionar una visión más holística de la enfermedad y abrir nuevas oportunidades para la detección de biomarcadores mediante el uso de paneles multiparamétricos.