

02/07/2024

Identifiquen variants genètiques clau en la resposta al tractament de l'artritis reumatoide



Un recent estudi farmacogenètic realitzat per investigadors del Departament de Medicina de la UAB ha identificat variants genètiques que influeixen en la resposta al tractament amb el fàrmac immunosupressor sarilumab en pacients amb artritis reumatoide. Els resultats obren la porta a tractaments més personalitzats per als pacients amb la malaltia crònica.

istock/MarceloRicardoDaros

L'artritis reumatoide (AR) és una malaltia autoimmunitària comuna que es caracteritza per dolor i inflamació crònics a les articulacions, el que causa disfunció física i redueix la qualitat de vida dels pacients que la pateixen. En les últimes dècades, s'han desenvolupat múltiples tractaments immunosupressors anomenats fàrmacs biològics, que han permès un millor control de la malaltia amb un gran impacte positiu en la vida dels pacients amb AR. Els fàrmacs biològics actuen mitjançant un bloqueig específic de les vies inflamatòries associades, entre altres, a diverses interleucines del sistema immunitari. Actualment, no es disposen de marcadors (clínic, analític o genètic) que ens ajudin a predir quin fàrmac biològic és més adequat per a cada pacient.

La farmacogenètica és una disciplina que estudia la variabilitat genètica entre individus i els seus efectes en la resposta a fàrmacs o en l'aparició d'efectes adversos, amb l'objectiu d'oferir tractaments el més personalitzats possible. Els canvis més freqüents responsables de la variabilitat en el genoma humà són els polimorfismes d'un sol nucleòtid (SNPs). En

reumatologia, hi ha estudis que relacionen aquesta variabilitat a la resposta a alguns fàrmacs immunosupressors, però hi ha poca evidència que relacioni variabilitat genètica amb fàrmacs inhibidors del receptor d'interleucina 6, com ara el sarilumab.

Vam decidir fer el primer estudi farmacogenètic en pacients amb AR tractats amb sarilumab, valorant SNPs en el gen del receptor d'interleucina 6. En concret, hem estudiat sis d'aquestes variants genètiques i les hem relacionat amb variables de resposta al tractament i efectes adversos en 62 pacients amb AR.

Tres dels SNPs estudiats (rs4845625, rs4329505 i rs11265618) han mostrat associació amb les variables de resposta al tractament. Hem observat una millora de fins a un 30% superior segons les variacions genètiques que presenten els pacients. Concretament, destaquen les troballes en relació al SNP rs4845625, ja que són consistents en les diverses variables de resposta al tractament estudiades i amb els resultats d'un estudi similar que vam realitzar amb tocilizumab, un altre fàrmac biològic amb el mateix mecanisme d'acció.

Quant als efectes adversos al tractament, tots els SNPs avaluats (excepte rs12083537) s'han associat a l'aparició de dislipèmia (elevació del colesterol) o alteració en l'analítica hepàtica. Tot i així, aquests efectes adversos semblen poc significatius en el context global de la malaltia.

En conclusió, els resultats d'aquest estudi mostren per primera vegada que certes variants genètiques en el gen del receptor d'interleucina 6 suposen respostes diferencials al tractament o en l'aparició d'efectes adversos en pacients amb AR tractats amb sarilumab. Serà necessari continuar investigant per tal de validar aquestes descobertes, les quals podrien facilitar l'establiment de biomarcadors clínics útils de cara a una millor personalització del tractament dels pacients amb AR.

Luis Sainz; Hèctor Corominas; Jordi Casademont

Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB SANT PAU)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

lsainz@santpau.cat; hector.corominas@uab.cat; jordi.casademont@uab.cat

Referències

Sainz, L., Riera, P., Moya, P. *et al.* **Impact of IL6R genetic variants on treatment efficacy and toxicity response to sarilumab in rheumatoid arthritis.** *Arthritis Res Ther* 25, 226 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03209-1>

Sainz L, Riera P, Moya P, Bernal S, Casademont J, Díaz-Torné C, Millán AM, Park HS, Lasa A, Corominas H. **Role of IL6R Genetic Variants in Predicting Response to Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis.** *Pharmaceutics*. 2022; 14(9):1942. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091942>