

02/07/2024

Identifican variantes genéticas clave en la respuesta al tratamiento de la artritis reumatoide



Un reciente estudio farmacogenético realizado por investigadores del Departamento de Medicina de la UAB ha identificado variantes genéticas que influyen en la respuesta al tratamiento con el fármaco inmunosupresor sarilumab en pacientes con artritis reumatoide. Los resultados abren la puerta a tratamientos más personalizados para los pacientes con la enfermedad crónica.

istock/MarceloRicardoDaros

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmunitaria común que se caracteriza por dolor e inflamación crónicos en las articulaciones, lo que causa disfunción física y reduce la calidad de vida de los pacientes que la padecen. En las últimas décadas, se han desarrollado múltiples tratamientos inmunosupresores llamados fármacos biológicos, que han permitido un mejor control de la enfermedad con gran impacto positivo en la vida de los pacientes con AR. Los fármacos biológicos actúan mediante un bloqueo específico de las vías inflamatorias asociadas, entre otras, a diversas interleucinas del sistema inmunitario. Actualmente, no se dispone de marcadores (clínicos, analíticos o genéticos) que nos ayuden a predecir qué fármaco biológico es más adecuado para cada paciente.

La farmacogenética es una disciplina que estudia la variabilidad genética entre individuos y sus efectos en la respuesta a fármacos o en la aparición de efectos adversos, con el objetivo de ofrecer tratamientos lo más personalizados posible. Los cambios más frecuentes y responsables de la variabilidad en el genoma humano son los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs).

nucleótido (SNPs). En reumatología, existen estudios que relacionan esta variabilidad con la respuesta a algunos fármacos inmunosupresores, pero hay poca evidencia de que relacione variabilidad genética con fármacos inhibidores del receptor de interleucina 6, como el sarilumab.

Decidimos realizar el primer estudio farmacogenético en pacientes con AR tratados con sarilumab, valorando SNPs en el gen del receptor de interleucina 6. En concreto, hemos estudiado seis de estas variantes genéticas y las hemos relacionado con variables de respuesta al tratamiento y efectos adversos en 62 pacientes con AR.

Tres de los SNPs estudiados (rs4845625, rs4329505 y rs11265618) han mostrado asociación con las variables de respuesta al tratamiento. Se ha observado una mejora de hasta un 30% superior según las variaciones genéticas que presentan los pacientes. Concretamente, destacan los hallazgos en relación al SNP rs4845625, puesto que son consistentes en las diversas variables de respuesta al tratamiento estudiadas y con los resultados de un estudio similar que realizamos con tocilizumab, otro fármaco biológico con el mismo mecanismo de acción.

En cuanto a efectos adversos al tratamiento, todos los SNPs evaluados (excepto rs12083537) se han asociado a la aparición de dislipemia (elevación del colesterol) o alteración en la analítica hepática. Sin embargo, estos efectos adversos parecen poco significativos en el contexto global de la enfermedad.

En conclusión, los resultados de este estudio muestran por vez primera que ciertas variantes genéticas en el gen del receptor de interleucina 6 suponen respuestas diferenciales al tratamiento o en la aparición de efectos adversos en pacientes con AR tratados con sarilumab. Será necesario continuar investigando para validar estos descubrimientos, que podrían facilitar el establecimiento de biomarcadores clínicos útiles de cara a una mejor personalización del tratamiento de los pacientes con AR.

Luis Sainz; Hèctor Corominas; Jordi Casademont

Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB SANT PAU)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

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

Referencias

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>