



Editorial

Biopsia líquida no tumoral: aplicación en neumología

The Use of Non-Tumor-Related Liquid Biopsy in Respiratory Medicine

 Bernardino Alcázar-Navarrete^{a,b,c,*}, Pedro J. Romero-Palacios^b
 y en nombre de la International Society of Liquid Biopsy (ISLB)

^a AIG de Medicina, Hospital de Alta Resolución de Loja, Agencia Sanitaria Hospital de Poniente, Loja, Granada, España

^b Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España

^c Centro de investigación en red de enfermedades respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España


El empleo de biomarcadores para la evaluación de las enfermedades respiratorias es uno de los pasos hacia la llamada medicina de precisión¹. Esta medicina de precisión, en la que cada paciente recibe un tratamiento individualizado en función de las características de su enfermedad, se refiere no solo al momento del diagnóstico sino también a todo el curso evolutivo de su enfermedad. En el campo de las enfermedades respiratorias, el empleo de biomarcadores es de especial ayuda para evaluar y decidir el mejor tratamiento en numerosas enfermedades, entre las que se encuentra el asma bronquial^{2,3}, las enfermedades pulmonares intersticiales difusas⁴ y los procesos infecciosos de diferente índole⁵.

Como ejemplos de la medicina personalizada en neumología en el campo del asma bronquial diversos biomarcadores como el recuento de eosinófilos en sangre periférica o la medición del óxido nítrico en aire exhalado (FeNO) han demostrado una asociación con procesos biológicos subyacentes a la enfermedad, así como riesgo futuro de desenlaces desfavorables y respuesta a determinados tratamientos⁶. Debido a esta evidencia, estos biomarcadores se han incorporado en las guías de práctica clínica al diagnóstico y a la evaluación del paciente con asma bronquial⁷.

Durante años, uno de los campos donde más se han estudiado los biomarcadores es el análisis de fluidos corporales para poder ayudar al clínico en la toma de decisiones acerca del diagnóstico, pronóstico y tratamiento de una determinada enfermedad. El empleo de biomarcadores en neumología tiene sentido desde el momento en que conocer los procesos biológicos de una enfermedad mediante el análisis del tejido patológico pulmonar no es factible en un gran número de enfermedades respiratorias⁸.

El concepto biopsia líquida hace referencia al aislamiento en cualquier líquido corporal (principalmente sangre periférica, pero aplicable a orina, lavado broncoalveolar y otros fluidos corporales) de células provenientes de tejidos epiteliales o material propio de

dichos tejidos, como puede ser el *cell-tumoral DNA* (ctDNA) o DNA liberado de células tumorales⁹. Tal vez el campo de la medicina donde más se está estudiando el papel de la biopsia líquida es el de la oncología médica. Actualmente, la detección de células tumorales circulantes (CTC) mediante biopsia líquida en oncología médica permitiría un estudio molecular individualizado y específico de cada paciente, representando una alternativa para los procedimientos invasivos en la detección tumoral¹⁰. Sin embargo, parece lógico que en determinadas circunstancias o enfermedades que cursan con la destrucción o la alteración de los tejidos por procesos no tumorales se puedan liberar células o materiales provenientes de los mismos¹¹, y que estos puedan ser detectados mediante biopsia líquida. Este hecho ya ha sido demostrado en el campo de las enfermedades hepáticas, con resultados similares a los que se han observado en enfermedades tumorales¹².

En el campo de las enfermedades respiratorias no tumorales, la necesidad de hallar nuevos biomarcadores establece una de las líneas de investigación básica en todas las áreas, desde la enfermedad pulmonar intersticial al asma bronquial, pasando por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)^{13–15}, debido en parte a la baja especificidad de los utilizados hasta la fecha y por la necesidad de obtener más información acerca del curso de la enfermedad respiratoria. En este contexto, el empleo de biomarcadores provenientes de biopsia líquida podría ser una opción para obtener muestras provenientes del parénquima pulmonar (sin necesidad del empleo de técnicas invasivas como la broncoscopia o la biopsia pulmonar), permitiendo, además, la monitorización de la enfermedad mediante el muestreo repetido. De esta forma, añadiendo la información proveniente de otras técnicas como las de imagen radiológica¹⁶ habríamos dado los primeros pasos hacia una medicina respiratoria personalizada¹⁷.

Recientemente se ha comunicado la primera aplicación de la biopsia líquida en el campo de una enfermedad respiratoria no tumoral como la EPOC¹⁸. La base de la aplicación de la biopsia líquida consiste en la selección positiva de células epiteliales mediante el empleo de anticuerpos contra marcadores epiteliales (citoqueratina), combinados con un anticuerpo dirigido a un

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: balcazar@telefonica.net (B. Alcázar-Navarrete).

marcador específico de los neumocitos tipo 2 del tejido epitelial pulmonar (cd44v6). En este trabajo se informa de que en sangre periférica de pacientes con EPOC es posible identificar CPC mediante el aislamiento de material celular por biopsia líquida, con unas tasas cercanas al 40% de los pacientes con EPOC, y que el aislamiento de estas CPC se asocia a una mayor gravedad de la enfermedad, sugiriendo un papel como biomarcador altamente específico, con potencial aplicabilidad tanto en el diagnóstico como en la valoración del pronóstico de la EPOC.

Es cierto que se trata de una primera aproximación, y que necesitamos profundizar en el conocimiento que permitirá determinar la utilidad de la biopsia líquida de sangre periférica tanto en su papel diagnóstico como pronóstico y, por qué no, de respuesta a los distintos tratamientos en las enfermedades pulmonares no tumorales, especialmente en aquellas que cursan con destrucción o alteración del parénquima pulmonar como la fibrosis quística, el déficit de alfa 1-antitripsina o la fibrosis pulmonar idiopática. Esperamos que los resultados de nuevos proyectos ya en marcha¹⁹ puedan ayudar a conocer si esta técnica del siglo XXI podrá dar respuestas a las necesidades de los pacientes del siglo XXI.

Financiación

Esta investigación ha sido posible gracias a una beca de investigación otorgada por la Universidad de Granada al Dr. Romero Palacios.

Conflicto de intereses

El Dr. Alcázar-Navarrete declara haber recibido pagos personales, becas para proyectos de investigación o ayudas no financieras en los últimos 5 años de GSK, Novartis AG, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Laboratorios Menarini, Astra-Zéneca, sin relación con este artículo. Además, el Dr. Alcázar-Navarrete tiene una patente P201730724 registrada. El Dr. Romero Palacios declara haber recibido pagos personales, becas para proyectos de investigación o ayudas no financieras en los últimos 5 años de GSK, Novartis AG, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, sin relación con este artículo. Además, el Dr. Romero Palacios tiene una patente P201730724 registrada.

Bibliografía

- Hodson R. Precision medicine. *Nature*. 2016;537:549.
- Petsky HL, Kew KM, Turner C, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD011440.

- Yancey SW, Keene ON, Albers FC, Ortega H, Bates S, Bleecker ER, et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1509-18.
- Cano-Jiménez E, Acuña A, Botana MI, Hermida T, González MG, Leiro V, et al. Revisión de la enfermedad del pulmón de granjero. *Arch Bronconeumol*. 2016;52:321-8.
- de Heer K, Gerritsen MG, Visser CE, Leeftang MM. Galactomannan detection in broncho-alveolar lavage fluid for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5:CD012399.
- Karrasch S, Linde K, Rucker G, Sommer H, Karsch-Volk M, Kleijnen J, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: A systematic review. *Thorax*. 2017;72:109-16.
- Plaza Moral V. GEMA (4.0). Guidelines for Asthma Management. *Arch Bronconeumol*. 2015;51 Suppl 1:S2-54.
- Rolan P, Atkinson AJ, Lesko LJ, Scientific Organizing Committee; Conference Report Committee. Use of biomarkers from drug discovery through clinical practice: Report of the Ninth European Federation of Pharmaceutical Sciences Conference on Optimizing Drug Development. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73:284-91.
- Pantel K, Alix-Panabières C. Liquid biopsy and minimal residual disease - latest advances and implications for cure. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16:409-24.
- Pantel K. Tracking tumor resistance using "liquid biopsies". *Nat Med*. 2013;19:676-7.
- Stolz D, Leeming DJ, Edfort Kristensen JH, Karsdal MA, Boersma W, Louis R, et al. Systemic biomarkers of collagen and elastin turnover are associated with clinically relevant outcomes in COPD. *Chest*. 2016;151:47-59.
- Bhan I, Mosenso K, Goyal L, Philipp J, Kalinich M, Franses JW, et al. Detection and Analysis of Circulating Epithelial Cells in Liquid Biopsies From Patients With Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018;155:2016-8.
- Gonzalez-Lopez L, Rocha-Muñoz AD, Olivas-Flores EM, Garcia-Gonzalez A, Peguero-Gómez AR, Flores-Navarro J, et al. Niveles de propéptido aminoterminal de procolágeno tipos i y iii y gravedad de la enfermedad pulmonar intersticial en mujeres mexicanas con esclerosis sistémica progresiva. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:440-8.
- Gea J, Pascual S, Castro-Acosta A, Hernández-Carcereny C, Castelo R, Márquez-Martín E, et al. Proyecto de biomarcadores y perfiles clínicos personalizados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (proyecto BIOMEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2019;55:93-9.
- Zervas E, Samitas K, Gaga M. Nuevos biomarcadores del asma grave. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:175-6.
- Washko GR, Parraga G. COPD biomarkers and phenotypes: Opportunities for better outcomes with precision imaging. *Eur Respir J*. 2018;52, pii: 1801570.
- Leung JM, Obeidat M, Sadatsafavi M, Sin DD. Introduction to precision medicine in COPD. *Eur Respir J*. 2019;53, pii: 1802460.
- Romero-Palacios PJ, Alcázar-Navarrete B, Díaz Mochón JJ, de Miguel-Pérez D, López Hidalgo JL, Garrido-Navas MDC, et al. Liquid biopsy beyond of cancer: Circulating pulmonary cells as biomarkers of COPD aggressivity. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;136:31-6.
- Isolation of Circulating Pulmonary Cells in COPD and Its Relationship With Clinical Relevant Outcomes (IbICEnCa) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [consultado 12 Mar 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03591978>.