



Editorial

Biomarcadores séricos en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas

Serum Biomarkers in Diffuse Interstitial Lung Diseases

 Jacobo Sellarés^{a,b,c} y María Molina-Molina^{b,c,d,*}
^a Servicio de Neumología, Instituto del Tórax, Hospital Clínico, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red-Enfermedades Respiratorias (CIBERES)

^c Barcelona Respiratory Network

^d Unidad Funcional de Intersticio Pulmonar (UFIP), Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Los biomarcadores o marcadores biológicos se han definido como moléculas, sustancias o parámetros clínicos que reflejan un proceso biológico dentro de una enfermedad¹. Por su función, podemos clasificar los biomarcadores en 4 tipos: de riesgo o predisposición, diagnósticos, pronósticos y terapéuticos¹. Entre las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), la utilidad clínica de los biomarcadores ha sido principalmente evaluada en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), aunque en los últimos años también se han identificado biomarcadores prometedores en otras EPID¹⁻⁵. Dada la complejidad en el diagnóstico y la predicción pronóstica de las EPID fibrosantes, la investigación de biomarcadores válidos representa un hito en este campo y, aunque se han identificado muchos, pocos son los que han demostrado ser fácilmente obtenibles y reproducibles, y que reflejen la realidad del proceso pulmonar de forma longitudinal¹⁻⁷. Además, los escasos biomarcadores que presentan estas características actualmente están en proceso de validación a través de redes de colaboración internacional, gracias al avance tecnológico y la existencia de registros y biobancos^{5,8,9}. Los biomarcadores séricos más investigados en fibrosis pulmonar se agrupan en 3 clases: los asociados a la disfunción epitelial alveolar, los asociados al remodelado de la matriz extracelular y fibroproliferación, y los relacionados con la regulación del sistema inmunitario y defensa del huésped^{1,6,7}.

Entre los marcadores genéticos asociados a la alteración reparativa epitelio-mesénquimal destacan las variantes que codifican para proteínas de síntesis o regulación de la enzima telomerasa (TERT, TERC, DKC1, PARN, RTEL1, TINF1, OBFC1, NAF1) y las que codifican para proteínas de surfactante (SFTPC, SFTPA2, ABCA3), y entre los asociados con alteraciones ciliares y de defensa celular, la mutación genética que codifica para mucinas MUC5B^{5,10-12}. Un reciente estudio que incluye a miles de pacientes con FPI esporádica y familiar confirma que la variante común del gen MUC5B, rs35705950 incrementa el riesgo de desarrollar la enfermedad, con

una *odds ratio* (OR) de 5,45, IC del 95%: 4,91-6,06, ante la presencia de un alelo mutante, y de OR 18,68, IC del 95%: 13,34-26,17, con 2 alelos mutantes⁵. Asimismo, las variantes raras de telomerasa TERT y RTEL1 o el acortamiento telomérico también asocian mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad^{5,10}. Además, la presencia de telómeros acortados y las mutaciones de telomerasa confieren peor pronóstico en pacientes con FPI, especialmente en los casos más jóvenes, y requieren consideraciones especiales para el manejo clínico-terapéutico^{10,11}. La presencia del polimorfismo MUC5B y el acortamiento telomérico se han asociado al componente fibrosante pulmonar de otras EPID, como la asociada a artritis reumatoide o la neumonitis por hipersensibilidad, donde tienen una implicación pronóstica¹². Por otro lado, la expresión génica ha demostrado mejorar el modelo de predicción multidimensional GAP, que incluye las variables de género, edad y capacidad vital forzada y capacidad de difusión de CO⁸. Por lo tanto, el estudio de estos biomarcadores genéticos implicados en la fibrogénesis pulmonar podría ser útil en las EPID que presentan una supervivencia limitada asociada al componente fibrosante pulmonar.

Los biomarcadores proteicos han sido evaluados igualmente durante décadas, pero solo en los últimos años se ha podido avanzar debido al trabajo en red o colaboración entre diferentes grupos de investigación. Claro ejemplo de ello son el estudio PROFILE y el EurIPFRegistry, que incluyen centenares de muestras de pacientes con FPI de diferentes regiones, el primero de ellos además con determinaciones serológicas de forma longitudinal^{4,9}. Los biomarcadores séricos más ampliamente testados han sido: a) citocinas como KL-6 (marcador de daño alveolar), especialmente elevada en sujetos con mayor riesgo de agudización, y CCL-18, asociada a peor supervivencia¹; b) metaloproteinasas (MMP), principalmente MMP-7 y MMP-1, asociados al empeoramiento de la función pulmonar y mortalidad^{2,3}; c) productos del surfactante pulmonar SPA y SPD, asociados a mayor daño alveolar^{2,3}; d) neoepítomos y sustancias de degradación del colágeno como factores predictivos de peor pronóstico⁴, y f) productos de envejecimiento tisular y celular como la relación AGE/RAGE o las proteínas de shock térmico (HSP) como HSP45, con mayor concentración sérica en aquellos

* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: mariamolinamolina@hotmail.com (M. Molina-Molina).

casos con progresión más rápida¹³. Aunque estos biomarcadores han sido validados en cuanto a su capacidad predictiva pronóstica, la mayoría incluye un número de casos limitado y ninguno resulta determinante en el diagnóstico diferencial de las diferentes EPID fibrosantes. Finalmente, algunos ensayos clínicos, como FLORA e INMARK, incluyen biomarcadores séricos para monitorizar la progresión y el efecto farmacológico. En el caso del ensayo clínico FLORA, resulta de especial interés el efecto del fármaco GLPG1690 sobre los niveles de ácido lisofosfatídico en sangre, que disminuyen al tomar el compuesto y vuelven a elevarse tras la suspensión del fármaco¹⁴.

A pesar de la utilidad de algunos de estos biomarcadores, demostrada a través de diferentes estudios, su utilización en la clínica diaria es limitada y las guías internacionales se resisten a recomendar su uso¹⁵. Por lo tanto, existe una brecha entre los avances científicos y la información obtenida a través del uso de biomarcadores y su uso en la práctica clínica. Las principales causas de esta brecha son varias: la necesidad de técnicas específicas no globalizadas para la determinación de algunos biomarcadores, la falta de estudios de eficiencia que demuestren coste-beneficio respecto a los valores clínicos que ya se utilizan actualmente, la ausencia de consenso sobre las mediciones que podrían ser más útiles, y la limitada, aunque creciente, evidencia científica, que incluye una validación óptima y un número de pacientes elevado. Igual que los estudios genéticos internacionales han permitido identificar variantes genéticas que incrementan el riesgo para desarrollar la enfermedad, es posible que en un futuro próximo los estudios colaborativos internacionales y los ensayos clínicos permitan identificar una combinación de biomarcadores séricos que, englobados en una plataforma única, puedan ser evaluarlos correctamente en los diferentes países.

En conclusión, el avance del conocimiento sobre los biomarcadores séricos en las enfermedades intersticiales y, en especial, en la FPI puede ser una de las claves en la optimización del diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de estos pacientes. Para conseguirlo, la colaboración nacional e internacional a través de los diferentes biobancos y registros resulta fundamental en enfermedades minoritarias como estas.

Financiación

Este documento es fruto de un procon en Biomarcadores en EPID llevado a cabo en el Seminario sobre Biomarcadores en Respiratorio, Barcelona Respiratory Network (BRN).

Conflicto de intereses

El grupo de investigación que lidera el autor de correspondencia recibe o ha recibido financiación por prestación de servicio

científico o becas de Roche, Boehringer Ing, Chiesi, Esteve Teijin Healthcare, Linde, GSK, Astra-Zeneca, Intermune.

El grupo de investigación que lidera el Dr. Jacobo Sellarés ha recibido financiación por prestación de servicio científico o becas de Roche Boehringer Ing, Chiesi, Menarini, GSK, Astra-Zeneca, Intermune, Novartis, Bial.

Bibliografía

- Ley B, Brown KK, Collard HR. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 2014;307: L681-91.
- Rosas IO, Richards TJ, Konishi K, Zhang Y, Gibson K, Lokshin AE, et al. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med*. 2008;5:0623-633.
- Richards TJ, Kaminski N, Baribaud F, Flavin S, Brodmerkel C, Horowitz D, et al. Peripheral blood proteins predict mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:67-76.
- Organ LA, Duggan AR, Oballa E, Taggart SC, Simpson JK, Kang'ombe AR, et al. Biomarkers of collagen synthesis predict progression in the PROFILE idiopathic pulmonary fibrosis cohort. *Respir Res*. 2019;20: 148.
- Moore C, Blumhagen RZ, Yang IV, Walts A, Powers J, Walker T, et al. Resequencing study confirms that host defense and cell senescence gene variants contribute to the risk of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:199-208.
- Vicens-Zygmunt V, Molina-Molina M. Biomarkers for diagnosis and prognosis. *Contemporary approaches to idiopathic pulmonary fibrosis* PN Ed. *Future Medicine*, Chapter 8; 2015. p. 138-50, <http://dx.doi.org/10.2217/9781780845135>.
- McDonough JE, Kaminski N, Thienpont B, Hogg JC, Vanaudenaerde BM, Wuyts WA. Gene correlation network analysis to identify regulatory factors in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2019;74:132-40.
- Herazo-Maya JD, Sun J, Molyneaux PL, Li Q, Villalba JA, Tzouveleki A, et al. Validation of a 52-gene risk profile for outcome prediction in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: An international, multicentre, cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017;5:857-68.
- Guenther A, Krauss E, Tello S, Wagner J, Paul B, Kuhn S, et al. The European IPF registry (eurIPFreg): Baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2018;19:141.
- Armanios M. Telomeres in the Clinic Not on TV. *Mayo Clin Proc*. 2018;93: 815-7.
- Molina-Molina M, Planas-Cerezales L, Perona R. Telomere shortening in idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:3-4.
- Newton CA, Oldham JM, Ley B, Anand V, Adegunsoye A, Liu G, et al. Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival. *Eur Respir J*. 2019;53.
- Machahua C, Montes-Worboys A, Planas-Cerezales L, Buendia-Flores R, Molina-Molina M, Vicens-Zygmunt V. Serum AGE/RAGEs as potential biomarker in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2018;19: 215.
- Maher TM, van der Aar EM, van de Steen O, Allamassey L, Desrivot J, Dupont S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, to treat idiopathic pulmonary fibrosis (FLORA): A phase 2a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6:627-35.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Med Crit Care*. 2018:198.