

Se ha celebrado en Murcia el XXXV Congreso Nacional de la SER

La exposición tanto embrionaria como en la edad adulta a ciertos tóxicos puede favorecer la aparición de enfermedades degenerativas

- **Los mecanismos epigenéticos pueden explicar la influencia de factores ambientales sobre la aparición de enfermedades complejas como la artritis reumatoide**
- **La epigenética también puede ayudar a diseñar tratamientos más específicos para cada paciente**
- **Una nueva terapia biológica para la artritis reumatoide estará disponible antes de terminar el año**

Murcia, 25 de mayo de 2009. La epigenética se refiere a una serie de mecanismos que modifican la expresión de nuestros genes sin alterar la información contenida en el código genético; es decir, nuestras células están programadas genéticamente para producir una serie de proteínas, pero muchas de ellas son silenciadas durante el crecimiento normal del individuo. Los patrones de silenciamiento transcripcional, propios del desarrollo normal, sufren numerosas alteraciones como resultado de nuestra interacción con agentes ambientales, de forma que dos personas con un contenido genético igual podrían desarrollar enfermedades diferentes o diferente gravedad de la misma enfermedad en función de estas modificaciones. En resumen, **los mecanismos epigenéticos pueden explicar la influencia de factores ambientales sobre la aparición de enfermedades complejas como ocurre con la artritis reumatoide (AR)**, ha explicado la Dra. Olga Sánchez Pernaute, del Servicio de Reumatología de la Fundación Jiménez Díaz (Madrid), en el XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología, que se acaba de celebrar en Murcia.

Al mismo tiempo, ha añadido la experta, que la epigenética nos ayuda a comprender la aparición de enfermedades, nos puede ayudar también a diseñar tratamientos más específicos para cada paciente. Uno de los objetivos actuales de la investigación en artritis reumatoide es definir subgrupos de enfermos, en función de su respuesta a los tratamientos o a formas más agresivas de la enfermedad y, con ello, diseñar tratamientos individualizados. "Hemos comprobado que los procesos patogénicos importantes para el desarrollo de la AR son procesos que afectan a la diferenciación de las células inmunes o a la adquisición de comportamientos agresivos de las células articulares. Y estos procesos están muy determinados por factores epigenéticos".

De forma general, ha añadido, los mecanismos epigenéticos provocan la supresión de la expresión de ciertos genes (o su traducción a proteína) de forma estable en células concretas, y nosotros, conociendo bien cómo se produce esta regulación, podemos intervenir terapéuticamente y modificarla en nuestro interés, por lo que

podríamos diseñar tratamientos que revirtieran estos mecanismos y redujeran la agresividad de la enfermedad.

La exposición comienza en el desarrollo embrionario

Los factores ambientales con efectos epigenéticos son muy variados, ha afirmado la Dra. Sánchez Pernaute; en principio pueden ser infecciones, pero también factores o carencias nutricionales, entre otros. Además, ha añadido, la exposición no la vamos a sufrir solamente en la edad adulta, cuando aparece la enfermedad, sino también durante nuestro desarrollo. "En la fase de desarrollo embrionario están actuando una serie de factores que van a determinar ciertos patrones de expresión génica en las células adultas, como pueden ser una carencia nutricional, la hipoxia o ciertos tóxicos como el tabaco o la exposición a la polución. Todos estos factores hacen que algunas de nuestras células cambien su programa de expresión génica, e intervienen en la aparición de enfermedades como tumores o patologías degenerativas".

El caso concreto de la Artritis Reumatoide

Según ha explicado la especialista, en determinadas enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, los tratamientos epigenéticos podrían volver a reprogramar las células para que éstas expresen de forma correcta los genes que deben funcionar e inhiban aquéllos que hacen que la célula prolifere más de la cuenta, se vuelva agresiva o se convierta en autoinmune, dañando al propio organismo.

"Lo más importante es conocer bien los procesos de la enfermedad en cada paciente y cómo funciona la epigenética en cada uno. Algunos de esos tratamientos ya están en el mercado, sobre todo en enfermedades oncológicas". En estos casos, ha añadido, los tratamientos favorecen que las células tumorales se vuelvan sensibles a los agentes citostáticos. Cuando tratamos de trasladar este abordaje a la artritis reumatoide, el principal problema es la toxicidad relativa de estos fármacos, por lo que su aplicación a enfermedades no malignas, en la actualidad, es aún algo prematura. "Hoy por hoy, podemos decir que estamos más cerca de la medicina individualizada gracias a los estudios a gran escala que nos permiten identificar patrones de moléculas activas en distintos pacientes". Tenemos herramientas incluso para pronosticar y por tanto, hipotéticamente, prevenir el desarrollo de la enfermedad en algunos casos. En este sentido, existe una fase que podríamos llamar de artritis latente en la que ya hay alteraciones moleculares importantes, pero el paciente aún no tiene síntomas. Ahora se está tratando de determinar marcadores que en estas fases de la enfermedad nos puedan predecir la progresión a la artritis reumatoide y ya tenemos algunos subtipos de pacientes a los que claramente se podría detectar antes de que desarrollen la enfermedad.

Nuevos tratamientos en perspectiva.

El Dr. José María Álvaro-Gracia, del Servicio de Reumatología del Hospital La Princesa (Madrid), ha abordado en el Congreso los nuevos tratamientos que, aún sin estar todavía aprobados, ya están muy desarrollados, afirmando que "incluso se

espera que antes de que acabe el año contemos ya con un nuevo tratamiento: el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la acción de la IL-6 y que se podrá utilizar como primer biológico en pacientes con fallo a tratamientos tradicionales. Además se espera que en un plazo no muy largo, dispongamos también de dos nuevos anti-TNF, el Certolizumab Pegol y el Golimumab, que aportan ventajas desde el punto de vista de la administración y de los efectos secundarios relacionados con las reacciones a las inyecciones, ya que ambos se administran por vía subcutánea cada más tiempo que los que hay ahora”.

En menor grado de desarrollo se encuentran otras nuevas terapias biológicas dirigidas a la inhibición de citoquinas como IL-1, IL-17 y RANKL, claves en la inflamación y en las erosiones óseas, es decir, en la destrucción de las articulaciones de los pacientes con artritis reumatoide. Por último, el Dr. Álvaro-Gracia se ha acercado a una de las áreas que más expectación ha levantado de cara al futuro: la posibilidad de utilizar pequeñas moléculas que se pueden utilizar por vía oral. “los tratamientos biológicos actuales son proteínas que se tienen que administrar por vía parenteral, por eso hay un enorme interés en desarrollar nuevas terapias biológicas que se puedan administrar por vía oral”.

Lo que más desarrollado está es la posibilidad de inhibir moléculas como JAK3 que están implicadas en la señalización intracelular que se produce desde que una proteína como una citoquina se une a una célula, hasta que se ven las consecuencias de la acción de esa citoquina. Estas proteínas ejercen acciones muy importantes desde el punto de vista de la inflamación. Por ejemplo, favorecer la producción de citoquinas o de moléculas de adhesión o de otro tipo de enzimas pro-inflamatorias. “La principal ventaja de estas pequeñas moléculas es que, primero, se puede administrar por vía oral, son más baratas, por lo menos su fabricación con respecto a los biológicos tradicionales, y además, desde el punto de vista de mecanismos de acción, pueden actuar sobre varios mecanismos que pueden ser importantes en artritis reumatoide. Por el contrario, el problema que ha habido con alguna de estas dianas terapéuticas que son estas kinasas, es que algunas de ellas estaban asociadas a mayores problemas de toxicidad”.

La AR está mucho mejor controlada ahora que hace 10 años, pero todavía el 50% de los pacientes no tiene una respuesta suficientemente buena, por eso se siguen necesitando nuevos avances, nuevos fármacos y nuevas estrategias para el control de esta enfermedad.

Sociedad Española de Reumatología (SER) - www.ser.es

La Sociedad Española de Reumatología (SER) es una asociación científica que tiene por objeto fomentar el estudio de las enfermedades reumáticas -enfermedades del sistema músculoesquelético y del tejido conjuntivo- en beneficio de los pacientes y atender los problemas relacionados con la especialidad. Actualmente, la SER representa a cerca de 1.200 profesionales en España y mantiene contacto con las sociedades autonómicas de reumatología de todo el país. La SER desarrolla trabajos, estudios y proyectos de investigación en reumatología a través de la Fundación Española de Reumatología (FER) y brinda apoyo a los pacientes de enfermedades reumáticas a través de su relación con asociaciones que integran fundamentalmente a pacientes como la LIRE (Liga Reumatológica Española), CONFEPAR (Confederación de Pacientes Reumáticos) o el Foro Español de Pacientes.

Para más información o gestión de entrevistas:

Dpto. de Comunicación de la SER

María José Rodríguez Chamizo

915 767 799 / 679 282 409

mjose.rodriguez@ser.es

McCann Healthcare

Carmen Carral / Miguel Valero / Ángela Prieto

91 567 96 33 / 92 28 / 91 88

649 81 77 86 / 618 80 83 42 / 618 45 91 77

carmen.carral@mccann.es / miguel.valero@mccann.es / angela.prieto@mccann.es