

Nuevos y futuros biomarcadores en neurología

La ciencia médica está mostrando una sorprendente plasticidad en las últimas décadas. Desde la irrupción de la medicina basada en la evidencia (o basada en pruebas) en la década de 1960 hasta el concepto de medicina personalizada o de precisión hemos asistido a la generación de varias corrientes que reflejan el intento de eliminar o reducir el alto grado de incertidumbre que lleva asociada la práctica clínica habitual. La variabilidad interindividual nos asegura una maravillosa unicidad como seres humanos, pero, al mismo tiempo, dificulta la capacidad predictiva de los procesos diagnósticos, pronósticos e intervenciones terapéuticas que se realizan habitualmente en el ejercicio de la medicina. En este escenario, la identificación y el desarrollo de biomarcadores ha cobrado una especial relevancia, fundamentalmente su uso como herramientas accesorias que permiten mejorar la capacidad diagnóstica, así como predecir la evolución y la respuesta a los tratamientos aplicados.

Este efecto «ansiolítico» de los biomarcadores contrasta con el ingente esfuerzo que representa su investigación, desde la fase de descubrimiento inicial pasando por los procesos de validación técnica, biológica y clínica, hasta su aprobación por las agencias sanitarias para su comercialización y uso asistencial. Un ejemplo reciente es el uso de la procalcitonina, cuyos niveles séricos se utilizan actualmente como un marcador sensible y específico de infección bacteriana y sirven para predecir el riesgo de sepsis y guiar el tratamiento antibiótico. Desde que el grupo liderado por Claude Bohoun publicase en 1993 en *Lancet* la asociación de este péptido con la infección bacteriana grave¹ hasta su introducción en las Guías Internacionales de 2016 para el manejo de la sepsis y el shock séptico², tuvo que pasar casi un cuarto de siglo y todavía hoy existen aspectos controvertidos en relación con su uso. Este largo intervalo explica, al menos en parte, por qué los biomarcadores todavía no han sido incorporados ampliamente a la práctica de la neurología clínica.

Además, este campo se expande continuamente y trasciende al concepto de biomarcador clásico, definido como una medida biológica objetiva, precisa y reproducible, que aporta información sobre un estado médico determinado. Así, el desarrollo de las nuevas tecnologías, las ingenierías y la bioinformática se conjugan para identificar nuevos biomarcadores, los llamados biomarcadores «digitales», que permiten la obtención y monitorización de datos en tiempo real, a diferencia de los biomarcadores tradicionales, en los que predomina la medición transversal. Los monitores *wearable* o vestibles, en forma de pulsera o camiseta, se están comercializando con furia en los últimos años, principalmente con un uso deportivo y para promover la actividad física. En paralelo, se vislumbra su potencial aplicación en el terreno médico, como predictores de la aparición de enfermedades y su evolución³, ya que facilitan el registro de datos biométricos como la frecuencia cardíaca, la tensión arterial o la temperatura corporal. Los más avanzados permiten realizar monitorización electrocardiográfica o polisomnográfica e incluso se está explorando su capacidad para la detección de ciertos compuestos bioquímicos presentes en el sudor⁴. Su estudio en relación con las ciencias de la salud está ya en marcha: uno de los primeros dispositivos comercializados por la compañía Fitbit aparece en al menos 457 publicaciones registradas en PubMed a fecha de 15 de julio de 2019.

En el campo de las neurociencias, también se otean interesantes innovaciones en el campo de los biomarcadores, como es el uso de la voz, una tarea que entraña una extraordinaria complejidad, como biomarcador de enfermedades neurológicas. Así, un grupo de investigación de la Universidad de Columbia (NY, EE.UU.) junto con la empresa IBM desarrolló en 2015 una serie de algoritmos capaces de predecir la aparición de un cuadro psicótico. Ahora se explora si los biomarcadores de voz pueden detectar las etapas más tempranas de la enfermedad de Parkinson o de Alzheimer. Y se aboga por la creación de un banco

de «muestras de voz» que las personas podrían donar desde sus domicilios mediante dispositivos como el asistente de voz Alexa, creado por la compañía Amazon. Pensemos en cuantas ocasiones los pacientes nos relatan síntomas posibles y signos que no somos capaces de observar en el breve tiempo de consulta. La recogida de datos de forma continua y en el hogar, junto con las adecuadas herramientas de análisis e interpretación, podrían aportar información interesante en campos como la epilepsia o los trastornos del movimiento, entre otros. En cualquier caso, y como cada vez que surgen innovaciones tecnológicas, está claro que los aspectos éticos en relación con su uso deberán debatirse y consensuarse ampliamente.

Pero todo lo anterior no implica que lo bioquímico y lo molecular se hayan quedado atrás en la expansión de los biomarcadores. En estas áreas se están produciendo interesantes cambios de la mano de los avances tecnológicos, en este caso las tecnologías de secuenciación masiva o *next generation sequencing*, capaces de producir un exoma, transcriptoma o genoma completo con una cada vez más adecuada relación coste-efectividad. Estas tecnologías están facilitando las aproximaciones «ómicas» en sus múltiples vertientes, incluyendo la genómica, la epigenómica, la proteómica, la transcriptómica o la metabolómica que, junto con la integración de varias capas de conocimiento en la conocida como «integrómica», representan herramientas extraordinariamente útiles en la fase de descubrimiento de nuevos biomarcadores. Como contrapartida, estas aproximaciones requieren un esfuerzo colaborativo enorme de la comunidad científica, puesto que su óptimo rendimiento precisa del reclutamiento de cohortes de tamaño ciclópeo; uno de los últimos estudios de asociación del genoma completo (GWAS) de la enfermedad cerebrovascular fue publicado en abril de 2018 e incluyó 520.000 sujetos⁵.

A lo anterior se suma el reciente desarrollo de la tecnología *single-cell* que, por el momento, permite identificar la expresión génica completa de células individuales y que avanza vertiginosamente hacia el siguiente escalón, la tecnología *single-molecule*. Los avances *single-cell* están facilitando la identificación de biomarcadores específicos de subtipos celulares y sus modificaciones en diferentes situaciones patológicas. En línea con el estudio de células individuales, el desarrollo de la biopsia líquida permite aislar fragmentos de ADN, procedentes de células individuales necróticas o apoptóticas, que viajan libres en el torrente sanguíneo: el llamado ADN libre circulante o cfDNA (*cell-free DNA*, en inglés). Estos fragmentos ya se utilizan para identificar mutaciones somáticas en diferentes tipos de cáncer o alteraciones cromosómicas en el ADN fetal que circula en la sangre materna para hacer el diagnóstico prenatal. En el área de la neurología es un campo que apenas está despuntando, pero resulta muy prometedor para identificar diferentes tipos de sufrimiento y muerte celular, como los que suceden en el ictus, la epilepsia o las enfermedades neurodegenerativas.

Finalmente, la investigación de diferentes biomarcadores en neurología no solo tiene una utilidad traslacional. Este estudio, especialmente cuando se realiza con un enfoque molecular y «ómico» no apriorístico, permite descubrir nuevos mecanismos (o confirmar antiguos) implicados en la fisiopatología de las diferentes enfermedades, como el papel de la glía en el desarrollo de la epilepsia farmacorresistente⁶ o de la disfunción vascular en la migraña⁷.

Este número de la revista *Kranion* es el segundo dedicado a los biomarcadores en neurología y en él se revisan los últimos avances en los campos de la enfermedad cerebrovascular, la epilepsia y la neurooncología, así como en la migraña y otras cefaleas. Esperamos que se lea con agrado, provoque reflexiones sobre nuestro modo de utilizar los biomarcadores y nos inicie en nuevos caminos para construir la medicina del futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341(8844):515-8.
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77.
3. Li X, Dunn J, Salins D, Zhou G, Zhou W, Schüssler-Fiorenza Rose SM, et al. Digital health: Tracking physiomes and activity using wearable biosensors reveals useful health-related information. *PLoS Biol*. 2017;15(1):e2001402.
4. Bandodkar AJ, Jeang WJ, Ghaffari R, Rogers JA. Wearable sensors for biochemical sweat analysis. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif)*. 2019;12(1):1-22.
5. Malik R, Chauhan G, Traylor M, Sargurupremraj M, Okada Y, Mishra A, et al. Multiethnic genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. *Nat Genet*. 2018;50(4):524-37.
6. Guelfi S, Botia JA, Thom M, Ramasamy A, Perona M, Stanyer L, et al. Transcriptomic and genetic analyses reveal potential causal drivers for intractable partial epilepsy. *Brain*. 2019;142(6):1616-30.
7. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*. 2016;48(8):856-66.

Maite Mendióroz Iriarte

Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Navarra
Laboratorio de Neuroepigenética, Navarrabiomed, IdiSNA
Universidad Pública de Navarra (UPN)
Pamplona