

Medicina de Precisión para la alergia: el nuevo paradigma del siglo XXI

Precision medicine for allergy: the new paradigm of the 21st century

Ryan dos Santos Costa¹ , Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho² 

1. Universidad Federal da Bahia, Brasil, Instituto de Ciencias de la Salud

2. Universidad Federal da Bahia, Brasil, Facultad de medicina.

Correspondencia: Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho. email: cruz.proar@gmail.com

Resumen

Individuos con manifestaciones alérgicas similares puede tener subtipos de la enfermedad como consecuencia de la activación de diferentes vías moleculares. En este contexto surge la medicina de precisión, un campo de la ciencia que integra big data a través de algoritmos de inteligencia artificial. Aquí repasamos las principales estrategias y limitaciones de la Medicina de Precisión para lograr manejo personalizado del paciente alérgico. En este contexto, se destaca la importancia de caracterizar los endotipos de las alergias, mediante el análisis ómicos (Genómica, proteómica, metabolómica, etc.) integrados con datos de exposición ambiental, como polución, dieta y el estrés. Se espera que esta ciencia pueda contribuir a un diagnóstico más preciso, al desarrollo de nuevos fármacos e individualización efectiva del tratamiento.

Palabras claves: Alergia, Medicina de Precisión, manejo personalizado.

Abstract

Individuals with similar allergic manifestations may have disease subtypes as a consequence of activation of different molecular pathways. In this context, precision medicine emerges as a field of science that integrates big data through artificial intelligence algorithms. Here we review the main strategies and limitations for Precision Medicine of allergic diseases to achieve personalized patient management. In this context, highlight the importance of characterizing allergy endotypes using -omic analysis (genomics, proteomics, metabolomics, etc.) integrated with environmental exposure data, such as pollution, diet, and stress. Such science is expected to contribute to a more accurate diagnosis, to the development of new drugs and effective individualization of treatment.

Keywords: Allergy, Precision Medicine, personalized management.

Introducción

Las alergias se caracterizan por respuesta exacerbada a exposiciones no dañinas y son responsables por alta demanda en los servicios de salud. Distintas condiciones alérgicas, como el

asma, las alergias alimentarias, la rinitis alérgica y el eczema atópico, comparten mecanismos inmunológicos, lo que puede dificultar su diagnóstico específico. Además, se ha

demostrado que enfermedades que presentan manifestaciones clínicas alérgicas similares (fenotipo) pueden presentar diferentes subtipos de la enfermedad con la activación de diferentes vías moleculares (endotipos)¹. Por lo tanto, el avance de la investigación en esta área puede contribuir a una mejor caracterización de los endotipos de alergia y, en consecuencia, al desarrollo de enfoques terapéuticos más específicos para cada condición.

Un ejemplo de la importancia y el desafío de personalizar el manejo clínico de las alergias es el uso de inmunobiológicos para el tratamiento de pacientes con asma. Estos medicamentos son caros y han mostrado una eficacia variable en los grupos de pacientes con asma evaluados. Los anticuerpos monoclonales anti-interleucina-5 (reslizumab y mepolizumab) y anti-receptor de IL-5 (benralizumab) están indicados para un subgrupo específico de pacientes con asma eosinofílica grave, no demostrando eficacia en pacientes con asma grave que no presentan eosinofilia.

En este contexto surge la medicina de precisión, un campo de la ciencia que evalúa múltiples datos específicos del paciente para auxiliar en el diagnóstico y elección terapéutica, contribuyendo a la reducción de riesgos, morbilidad, mortalidad y costo. Dicha estrategia ha crecido exponencialmente en los últimos años en diferentes áreas de la medicina, impulsada especialmente por el Proyecto Genoma Humano (1990-2003) y, más recientemente, por UK BioBank y AllofUs².

El principal objetivo de esta ciencia es el manejo personalizado del paciente, que incluye el diagnóstico precoz, el cribado y la predicción de la respuesta terapéutica. Para ello se utilizan algoritmos de Machine Learning (Naive Bayes, Neural Network, etc.), bien como datos clínicos, de laboratorio y de imagen con el fin de definir e implementar nuevos biomarcadores de salud con alta sensibilidad y especificidad. Alternativamente, se han utilizado algoritmos de Deep Learning (redes neuronales artificiales (ANN)), que tienen mayor capacidad para integrar datos de diferentes ómicas de manera no supervisada³.

Varios grupos, incluyendo iniciativas multicéntricas a gran escala como U-BIOPRED, SARP y UK clusters, se han dedicado a definir subtipos de enfermedades alérgicas, especialmente asma. Hasta la fecha, se han caracterizado bien cuatro fenotipos distintos de asma: (a) asma alérgica de aparición temprana, (b) asma alérgica de aparición temprana moderada a grave con volumen espiratorio forzado reducido en 1 s (FEV1), (c) asma con

aparición tardía asma eosinofílica no alérgica y (d) asma no eosinofílica no alérgica de inicio tardío⁴. La caracterización fenotípica ha impulsado la producción de fármacos que han sido aprobados para el manejo clínico de grupos específicos de pacientes. Sin embargo, ha habido un enfoque en fármacos que modulan el perfil de respuesta eosinofílica, destacando la necesidad de esfuerzos para desarrollar nuevas alternativas terapéuticas más específicas para otros fenotipos de asma, con énfasis en el asma no eosinofílica, así como para sus endotipos.

Se sabe que definir los endotipos de alergia tiene numerosas limitaciones, ya que varios factores ambientales interfieren en el estado de salud del individuo y pueden afectar los análisis. Por lo tanto, los estudios de exposomas merecen atención ya que buscan evaluar el impacto de las exposiciones externas en la respuesta biológica al largo de la vida, incluida la contaminación ambiental, la actividad física, la dieta y el estrés psicológico. Los nuevos estudios, especialmente los de cohortes, deberían incorporar datos de exposomas en sus análisis integradores que permitan establecer modelos de riesgo más objetivos y precisos. Los dispositivos personales para registro de informaciones, como los wearables, representan una estrategia nueva y eficiente, sin embargo, su incorporación en los estudios aún se da de manera restringida⁵.

Con el avance de las técnicas de biología molecular, como las tecnologías de genotipado y secuenciación del genoma completo, las pruebas genéticas son cada vez más rápidas, económicas, robustas y están disponibles en aplicaciones directas al consumidor. Si, por un lado, esto amplía el acceso para el paciente, por otro lado, la cantidad de big data supera nuestra capacidad para manejar y analizar la información de manera significativa y precisa, lo que representa una limitación importante para su implementación clínica.

De hecho, a pesar de los amplios esfuerzos de la comunidad científica, los estudios ómicos aún no han logrado generar muchos nuevos biomarcadores para el manejo clínico de las alergias, al contrario de lo que sucede con otras enfermedades como el cáncer, que ya cuentan con varias pruebas genéticas que ayudan en el diagnóstico, la estadificación y/o la elección del tratamiento. Las pruebas genéticas en pacientes con asma se pueden realizar en casos específicos para ayudar a excluir enfermedades pulmonares obstructivas monogénicas que pueden confundirse erróneamente con asma, como la fibrosis quística y la discinesia ciliar o la deficiencia de alfa-1 antitripsina⁶.

Para minimizar esta limitación, es necesario desarrollar nuevas herramientas computacionales y estadísticas para la integración de datos multiómicos; llevar a cabo colaboraciones internacionales para obtener un tamaño de muestra grande de pacientes bien caracterizados; así como realizar estudios bien diseñados (ensayos clínicos o cohortes) adecuadamente planeados para asegurar una mejor endotipificación de las enfermedades alérgicas.

Finalmente, las tecnologías de secuenciación del genoma completo han generado una gran cantidad de variantes genéticas de significado biológico y clínico incierto, que a pesar de no tener valor diagnóstico/predictivo, pueden ser incluidas en las pruebas que ofrecen los laboratorios, creando falsas expectativas en el paciente y una presión sobre el profesional de la salud⁷. Por lo tanto, las cuestiones éticas y legales también deben discutirse para orientar la correcta implementación de tales herramientas en la práctica clínica.

Bibliografía

1. Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int* 2016;65(3):243-52.
2. Pelter MN, Druz RS. Precision medicine: Hype or hope? *Trends Cardiovasc Med.* 2022; 22:00139-6
3. Wang et al. A Comparative analysis of novel Deep Learning and Ensemble Learning models to predict the allergenicity of food proteins. *Food* 2021; 10:809.
4. Papapostolou N, Makris M. Allergic asthma in the era of personalized medicine. *J Pers Med* 2022;12:1162.
5. Proper SP, Azouz NP and Mersha TB. Achieving precision medicine in allergic disease: progress and challenges. *Front Immunol* 2021; 12:720746.
6. Barnes KC 2022. Genetics of asthma. *UptoDate*. www.uptodate.com/contents/genetics-of-asthma
7. Lohse S. Mapping uncertainty in precision medicine: A systematic scoping review. *J Eval Clin Pract.* 2022 Nov 13 (Online ahead of print).

