

Valor clínico de las variantes del gen del receptor de *IL-6* como biomarcadores predictivos de toxicidad a tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide

Luis Sainz^{1,2,3}, Pau Riera^{3,4,5}, Patricia Moya^{1,3}, Sara Bernal^{3,5,6}, Jordi Casademont^{2,3,7}, Cesar Díaz-Torné^{1,2,3}, Ana Milena Millán^{1,3}, Hye Sang Park^{1,3}, Ana Laiz^{1,2,3}, Berta Magallares^{1,3}, Ivan Castellví^{1,2,3}, Jose Luis Tandaipan^{1,3}, Helena Codes^{1,2,3}, Asier García¹, Albert Casals¹, Sandra Ros^{1,3}, Susana Fernández¹, Adriana Lasa^{3,5,6} y Héctor Corominas^{1,2,3}

1. Servicio de Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
2. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona (UAB)
3. Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB SANT PAU)
4. Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
5. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III
6. Servicio de Genética. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
7. Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción y objetivos

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune caracterizada clínicamente por artritis crónica que puede producir daño articular irreversible y discapacidad. Actualmente existe un amplio arsenal terapéutico de fármacos para el tratamiento de la AR pero no existen biomarcadores útiles para dirigir el tratamiento de forma individualizada. Tocilizumab (TCZ) es un fármaco biológico antagonista del receptor de *IL-6* que se usa de forma habitual para el tratamiento de la AR y podría ser clave conocer marcadores farmacogenéticos de toxicidad para brindar un abordaje terapéutico personalizado.

El objetivo de nuestro trabajo fue estudiar si polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en el gen del receptor de *IL-6* pueden predecir la toxicidad farmacológica a TCZ en pacientes con AR.

Resultados

Se incluyeron 88 pacientes en el estudio. Los EAs más frecuentes fueron los hematológicos (n=27), entre los que destaca la neutropenia (n=23) y que no se registraron EAs severos, junto a la dislipidemia (n=27). Los portadores del genotipo CC de la SNP rs4845625 desarrollaron menos frecuentemente dislipidemia (16.7%) en comparación con los portadores del alelo T (TT+CT) (36.7%) (p=0.04). Por otra parte, los pacientes portadores del genotipo CC de la SNP rs11265618 mostraron una mayor aparición de EAs hematológicos en comparación con los portadores del alelo T (CT+TT) (36.7% vs 14.3%, p=0.032). De la misma forma, también tuvieron más EA hematológicos los portadores del alelo T en homocigosis en la SNP rs4329505 (36.1% vs 14.8%, p=0.044). Se detallan los resultados en la Tabla 1. No se encontraron otras diferencias estadísticamente significativas entre el resto de SNPs y EAs estudiados.

Conclusiones

Nuestros hallazgos indican el potencial valor clínico de SNPs en *IL6R* como biomarcadores predictivos de toxicidad de TCZ en pacientes con AR, con los polimorfismos de rs4845625 asociados con la aparición de dislipidemia y los de rs11265618 y rs4329505 con el desarrollo de EAs hematológicos.

Métodos

Hicimos un estudio de cohortes retrospectiva que incluyó a los pacientes con AR tratados con TCZ en el período entre enero de 2016 y enero de 2021 a partir de los registros de farmacia hospitalaria.

Se incluyeron las características sociodemográficas y clínicas basales y se recogieron los siguientes efectos adversos (EAs): hepatotoxicidad, gastrointestinales, hematológicos, infecciones, reacciones de hipersensibilidad y dislipidemia. Además, se incluyeron datos correspondientes a la severidad de los EAs siguiendo la terminología internacional *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAEs)* versión 6.0: leves (grado 1), moderados (grado 2), severos (grado 3). Se extrajeron muestras de ADN genómico a partir de sangre periférica y se analizaron mediante PCR a tiempo real 6 SNPs de *IL6R* que fueron incluidos considerando la evidencia previa en la literatura: rs12083537, rs11265618, rs4329505, rs2228145, rs4537545 y rs4845625.

Se usaron test paramétricos para evaluar la asociación entre los polimorfismos y la aparición de EAs. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución y también fue registrado en clinicaltrials.gov (*protocol code*: IIBSP-IIL-2020-148).

Tabla 1. Resultados de toxicidad a tocilizumab según genotipo de las SNPs.

SNPs	Genotipo (n)	Hepatotoxicidad				EAs hematológicos				Dislipidemia						
		%	Modelo genético	OR (95% CI)	p	%	Modelo genético	OR (95% CI)	p	%	Modelo genético	OR (95% CI)	p			
rs4845625	T/T (13)	7.7	Cod	-	0.048	38.5	Cod	-	0.712	23.1	Cod	-	0.051			
	C/T (45)	33.3	Dom	4.07 (0.49-33.42)		0.161	26.7	Rec		1.03 (0.39-2.71)	0.946	42.2		Rec	3.05 (1.02 -9.17)	0.04
	C/C (30)	13.3					30					16.7				
rs11265618	C/C (60)	16	Cod	-	0.603	36.7	Cod	-	0.075	33.3	Cod	-	0.447			
	C/T (25)	25	Dom	0.65 (0.21-2.02)		0.456	12	Dom		3.47 (1.07-11.36)	0.032	28		Dom	0.67 (0.24-1.83)	0.43
	T/T (3)	33.3					33.3					0				
rs4329505	T/T (61)	24.6	Cod	-	0.665	36.1	Cod	-	0.099	32.8	Cod	-	0.388			
	C/T (24)	16.7	Dom	0.69 (0.23-2.16)		0.531	12.5	Dom		3.25 (1-10.64)	0.044	29.2		Dom	0.72 (0.26-1.98)	0.52
	C/C (3)	33					33.3					0				

Cod: codominante; Dom: dominante; OR: odds ratio; Rec: recesivo; SNP: *single nucleotide polymorphism*