



www.neurobiomarcadores.com

MÓDULO 1

Aspectos generales de los biomarcadores

Dr. Manuel Comabella López

Servicio de Neuro-Inmunología. Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat). Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR). Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

En Medicina, un biomarcador se define como una característica que puede medirse de forma objetiva, que proporciona información sobre procesos biológicos normales o patológicos, y también sobre la respuesta farmacológica a una intervención terapéutica. Un criterio de valoración clínico (en inglés 'clinical endpoint') corresponde a una característica o variable que refleja cómo se encuentra un paciente, su funcionamiento o su supervivencia.

Los criterios de valoración clínicos hacen referencia a mediciones de diferente índole sobre las características de la enfermedad observadas en un estudio o en un ensayo clínico, y que reflejan el efecto de una intervención terapéutica. Un criterio de valoración indirecto (en inglés 'surrogate endpoint'), también denominado marcador subrogado, es un subtipo de biomarcador que pretende sustituir a un criterio de valoración clínico, y permite predecir un beneficio clínico en función de una evidencia científica de tipo epidemiológico, terapéutico, fisiopatológico, o de otro tipo ⁽¹⁾. Aunque todos los criterios de valoración indirectos se pueden considerar biomarcadores, tan solo unos pocos biomarcadores alcanzarán la condición de criterio de valoración indirecto.

Los biomarcadores pueden ser útiles en diferentes aspectos de las enfermedades neurodegenerativas, como por ejemplo en el diagnóstico y la estratificación de la enfermedad; en la predicción del curso evolutivo y supervivencia de la enfermedad; en la identificación de nuevos tratamientos beneficiosos para la enfermedad; y en el desarrollo de un tratamiento más personalizado basado en la predicción de la respuesta y la identificación de pacientes con elevado riesgo de efectos adversos. Grosso modo, los biomarcadores pueden dividirse en tres grandes grupos: biomarcadores clínicos, de imagen, y moleculares. Para cada enfermedad neurodegenerativa en particular, los biomarcadores se pueden agrupar en cuatro categorías principales: biomarcadores con valor predictivo, biomarcadores con valor diagnóstico, biomarcadores con valor pronóstico, y biomarcadores de respuesta **(Figura 1)**.



Figura 1. Categorías de biomarcadores en las enfermedades neurodegenerativas

En un escenario teórico, los **biomarcadores con valor predictivo** responden a la siguiente pregunta: ¿podemos identificar los individuos que tienen un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa? Estos biomarcadores se van a medir principalmente en los individuos asintomáticos desde un punto de vista neurológico, o en familiares de personas que padecen una enfermedad neurodegenerativa determinada.

Los **biomarcadores con valor diagnóstico** responden a la siguiente pregunta: ¿podemos diferenciar a los pacientes con una enfermedad neurodegenerativa determinada de los pacientes que presentan otras enfermedades neurodegenerativas o de los individuos sanos? Estos biomarcadores también podrían ayudar en la estratificación de una misma enfermedad neurodegenerativa en diferentes subtipos clínicos.

Los **biomarcadores con valor pronóstico** responderán a la siguiente pregunta: ¿cuál es la evolución clínica que va a tener el paciente con una enfermedad neurodegenerativa? Estos biomarcadores se van a determinar en individuos que padecen una enfermedad neurodegenerativa determinada y van a informar sobre la rapidez en la evolución de la misma, y principalmente sobre su supervivencia.

Finalmente, los **biomarcadores de respuesta** van a responder a la siguiente pregunta: ¿el tratamiento administrado a un paciente con una enfermedad neurodegenerativa es el óptimo? Estos biomarcadores, como su nombre indica, se van a determinar en pacientes que reciben tratamientos específicos para una enfermedad neurodegenerativa y permite clasificar los individuos en función de su respuesta al fármaco. Este tipo de biomarcadores también permite identificar los individuos con un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos en relación al tratamiento administrado.

Los **biomarcadores clínicos** corresponden tanto a variables clínicas que pueden ser comunes a diferentes enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, la edad al inicio de la enfermedad, como variables clínicas que son más específicas de una enfermedad neurodegenerativa en particular, por ejemplo, escalas que valoran la inestabilidad postural y el trastorno de la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Los **biomarcadores de imagen** pueden incluir tanto los biomarcadores de resonancia magnética (RM) como los biomarcadores de tomografía por emisión de positrones (PET). Ejemplos de biomarcadores de RM serían, entre otros, la volumetría cerebral, el adelgazamiento cortical, la RM funcional, la RM de tensor de difusión, las imágenes en FLAIR (recuperación de la inversión atenuada de fluido)/T2, o la RM sensible a la neuromelanina. Ejemplos de biomarcadores de PET incluirían, entre otros, el PET de ^{18}F -2-deoxyglucosa (^{18}F -FDG), el PET tau con el trazador ^{18}F -MK6240, o el PET amiloide con el trazador ^{11}C -PiB, empleados en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.

Los **biomarcadores moleculares** van a poder determinarse en diferentes fluidos corporales, siendo los más habituales el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la sangre periférica. Aunque cada uno de ellos va a tener sus ventajas e inconvenientes, es obvio pensar que el LCR va a ser el fluido corporal más empleado para la determinación de biomarcadores asociados con el proceso de neurodegeneración. Por su proximidad al órgano diana, los biomarcadores cuantificados en LCR se espera que tengan 'a priori' una mayor sensibilidad y especificidad para detectar los cambios patológicos que tienen lugar en el sistema nervioso central de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, la obtención de dichos biomarcadores necesita de un procedimiento invasivo, la punción lumbar, que limita el uso del LCR más allá de intenciones diagnósticas.

Este problema se ha solucionado con el desarrollo en los últimos años de nuevas tecnologías que permiten detectar biomarcadores de naturaleza proteica en muestras biológicas con una elevada sensibilidad. Una de estas tecnologías es el Simoa (acrónimo del inglés 'Single Molecule Array'), que consiste en un sistema de detección parecido al ELISA, pero digitalizado y basado en 'beads' o bolas magnéticas recubiertas de un anticuerpo de captura específico que reconocerá la proteína que queremos medir.

Dicha tecnología ha permitido detectar en sangre periférica, ya sea plasma o suero, niveles de biomarcadores que antes no podían cuantificarse por las técnicas habituales, en su mayoría por ELISA, a causa de su baja concentración comparado con el LCR. Un claro ejemplo es la cadena ligera de los neurofilamentos (NfL), que se emplea en la actualidad como biomarcador pronóstico en varias enfermedades neurodegenerativas.

La técnica de Simoa permite su detección en sangre, y además los niveles de NfL en sangre y LCR correlacionan de forma muy significativa, de tal forma que se puede evitar la realización de una punción lumbar y emplear la sangre como marcador subrogado del LCR para medir los NfL. Otros ejemplos de biomarcadores moleculares en enfermedades neurodegenerativas cuyos niveles se pueden determinar tanto en sangre como en LCR mediante la tecnología de Simoa son la proteína tau y la ratio α -amiloide 42/40. Además de los biomarcadores moleculares de naturaleza proteica, en las enfermedades neurodegenerativas también van a tener una especial importancia los biomarcadores genéticos. Ejemplos de biomarcadores genéticos serían, entre otros, los genes de la proteína precursora de amiloide (APP) o de la presenilina 1 (PSEN1) en la enfermedad de Alzheimer, el gen de la superóxido dismutasa 1 (SOD1) en la esclerosis lateral amiotrófica, o el gen de la huntingtina (HTT) en la enfermedad de Huntington.

El número de biomarcadores que se han propuesto en los últimos años como candidatos para las enfermedades neurodegenerativas ha aumentado de una forma sustancial, en parte potenciado por el desarrollo de las tecnologías 'ómicas', principalmente la transcriptómica y la proteómica, que permiten explorar sin hipótesis previa varios miles de moléculas candidatas en un único experimento. Sin embargo, a pesar del elevado número de moléculas candidatas propuestas como biomarcadores para las diferentes enfermedades neurodegenerativas, el número de biomarcadores que finalmente tienen una aplicación en la práctica clínica es muy reducido. Por desgracia, la literatura médica en el campo de los biomarcadores

aún continúa repleta de resultados discrepantes, en los que la tónica es la falta de validación de los hallazgos para un determinado biomarcador en diferentes cohortes de pacientes con una enfermedad neurodegenerativa determinada. Algunos de los obstáculos y limitaciones que han tenido los estudios de biomarcadores en las enfermedades neurodegenerativas pueden resumirse de la siguiente forma:

- **La variabilidad pre-analítica** es un factor importante para considerar en la falta de replicación de los hallazgos con los biomarcadores candidatos en diferentes cohortes de pacientes. Los factores pre-analíticos abarcan varios aspectos como las condiciones de recogida de las muestras (por ejemplo, biomarcadores que puedan afectarse por los ritmos circadianos; el uso de plasma recogido con diferentes anticoagulantes como heparina, citrato, o EDTA; el material del tubo de recogida del LCR); el tiempo transcurrido entre la extracción de la muestra y su procesamiento; y las condiciones de almacenamiento y conservación de la muestra (por ejemplo, 4 °C versus temperatura ambiente; -20 versus -80 °C).
- **Otros factores sustanciales** que pueden restringir la generalización de los resultados obtenidos con los biomarcadores candidatos son los relacionados propiamente con el **diseño del estudio**. Dichos factores abarcan un mal diseño, heterogeneidad en la inclusión de pacientes, selección inadecuada de los correspondientes controles para comparar los resultados, escasez de estudios empleando cohortes prospectivas y de validación, tamaños muestrales insuficientes para demostrar efectos robustos, y falta de confirmación de los resultados con diferentes técnicas analíticas. Muchos de estos obstáculos se podrían evitar, controlar o reducir mediante un diseño experimental apropiado del estudio.
- **Otro factor estaría relacionado con el análisis**, particularmente con la rigurosidad del análisis estadístico llevado a cabo en los estudios de biomarcadores. En este contexto, la combinación de criterios estadísticos estrictos (por ejemplo, p-valores ajustados por comparaciones múltiples) con criterios biológicos (por ejemplo, necesidad de un umbral mínimo de efecto por encima del cual los hallazgos con los biomarcadores se pueden considerar biológicamente relevantes) podría ayudar a los neurólogos en la selección de aquellos biomarcadores candidatos que tienen un mayor potencial de validación.

- Otro factor que puede limitar la implementación de los biomarcadores validados en la práctica clínica es la **falta de especificidad de algunos biomarcadores**. Por ejemplo, los NfL, aunque es un biomarcador específico de daño neuronal, no es específico de enfermedad, y se encuentra aumentado en un amplio número de enfermedades neurodegenerativas independientemente de la etiopatogenia de estas.
- A pesar de los numerosos estudios de biomarcadores llevados a cabo en las enfermedades neurodegenerativas, existe una **escasez importante de criterios de valoración indirectos** ('surrogate endpoints'). La ausencia de criterios de valoración indirectos puede atribuirse en parte a los requisitos estrictos que son necesarios para que un biomarcador pueda considerarse como subrogado. Otro aspecto importante para tener en cuenta es si los neurólogos disponen de los criterios de valoración clínicos ('clinical endpoints') adecuados que puedan correlacionarse de forma fiable y reproducible con los biomarcadores validados y finalmente puedan ser sustituidos por estos últimos.

Aunque las discrepancias en la literatura en el campo de los biomarcadores son notables, en los últimos años se ha avanzado de forma considerable en la identificación de biomarcadores prometedores para las enfermedades neurodegenerativas. Dicho avance ha caminado de forma paralela al desarrollo de nuevas tecnologías para la determinación de biomarcadores, y vislumbra un horizonte prometedor en la implementación de los biomarcadores en la práctica clínica.

Bibliografía

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther 2001;69:89-95. [\[Pubmed\]](#)