

# Panel de biomarcadores para el diagnósticos de artritis reumatoide temprana mediante estudio metabolómico en suero

HJ23

Hospital Universitari Joan XXIII  
ICS Camp de Tarragona

Samantha Rodríguez-Muguruza<sup>1,2</sup>, Sonia Castro-Oreiro<sup>1</sup>, María José Poveda-Elices<sup>1</sup>, Nuria del Castillo<sup>1</sup>, Antonio Altuna-Coy<sup>2</sup>, Marina Mendieta Oms<sup>2</sup>, Verónica Arreaza-Gil<sup>2</sup>, Matilde R. Chacón<sup>2</sup>, Ramon Fontova-Garrofé<sup>1,2</sup>



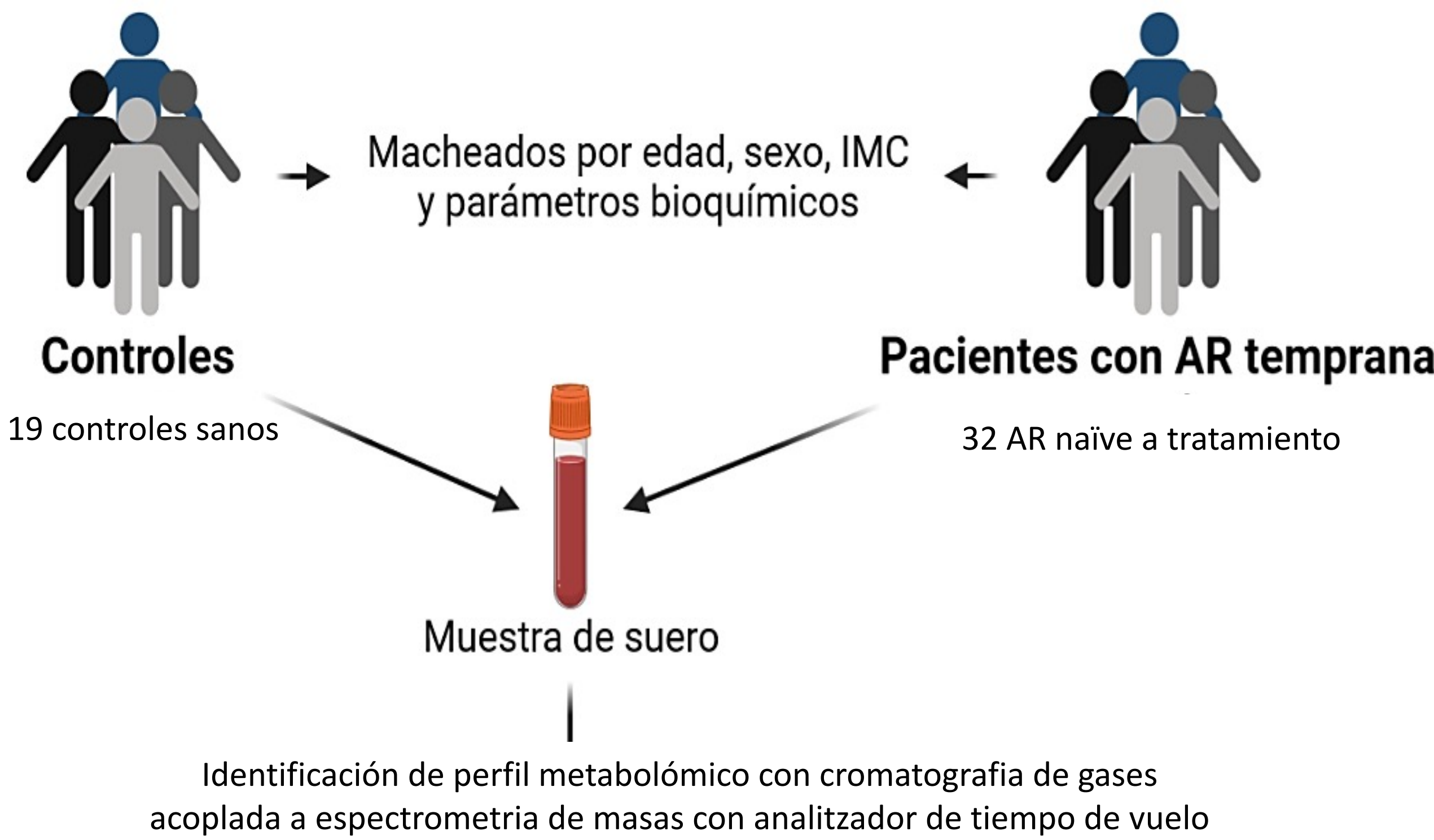
## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico precoz de la artritis reumatoide (AR) es fundamental para evitar el proceso destructivo articular que se inicia en las fases tempranas de la enfermedad. Actualmente el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (ACPA) son ampliamente utilizados para el diagnóstico de la AR, sin embargo existe la necesidad de encontrar nuevos biomarcadores más sensibles y específicos.

## OBJETIVO

Identificar un panel de biomarcadores de diagnóstico mediante el análisis metabolómico del suero de pacientes con AR temprana.

## METODOLOGÍA



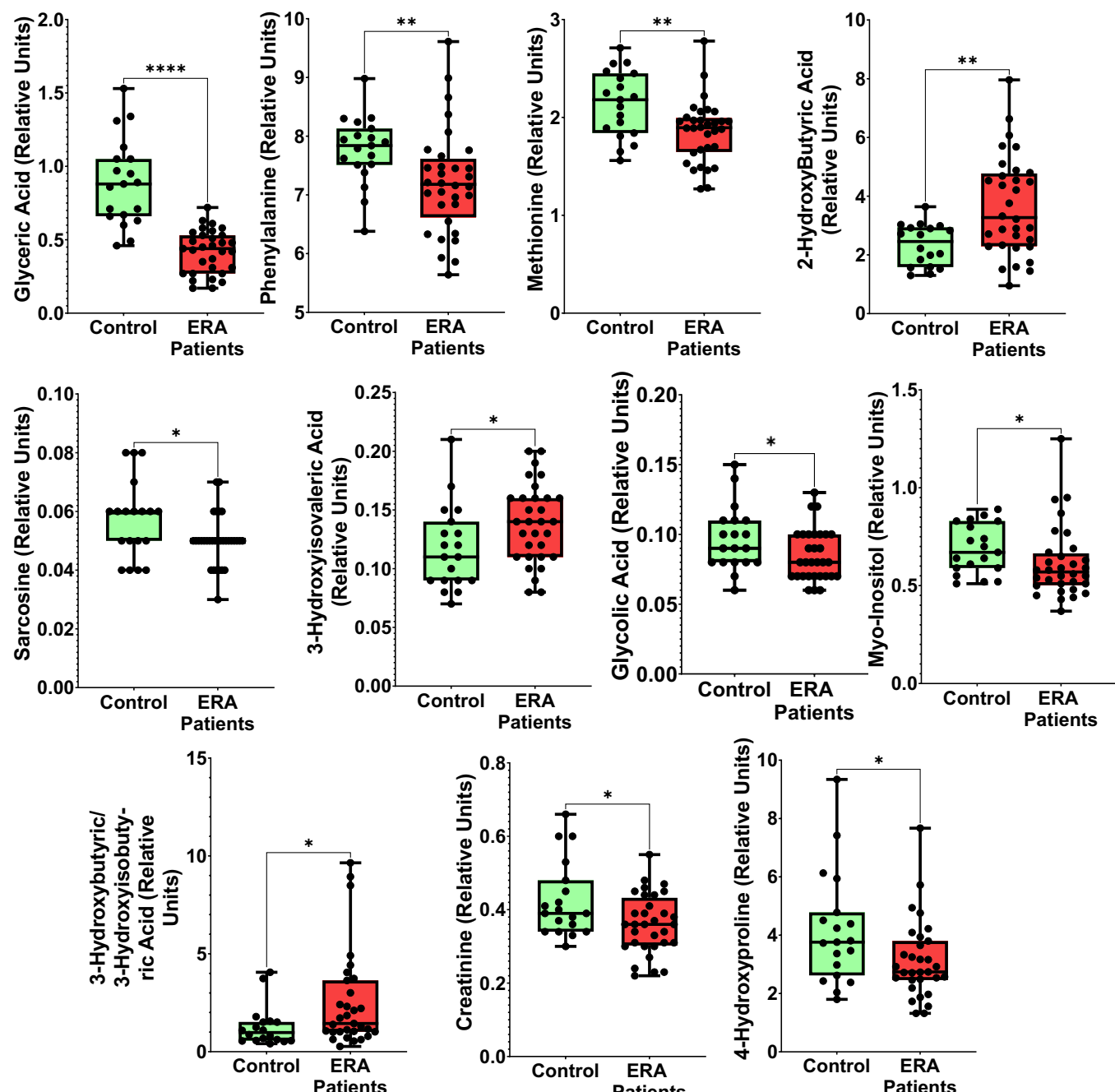
-Se utilizó el software R y el paquete MetaboAnalystR para obtener el mejor modelo discriminatorio entre ambos grupos mediante el análisis VIP (importancia de la variable para la proyección) y PLSDA (análisis de regresión de mínimos cuadrados parciales).  
-Se calculó las curvas ROC correspondientes para cada modelo a partir de la comparación del área bajo la curva de este y se obtuvo el mejor modelo predictivo.  
-El MetaboAnalyst software se usó para descifrar las posibles vías metabólica implicadas en la síntesis de los metabolitos desregulados en la librería metabólica de la Enciclopedia Kyoto de genes y genomas.

## FINANCIACIÓN

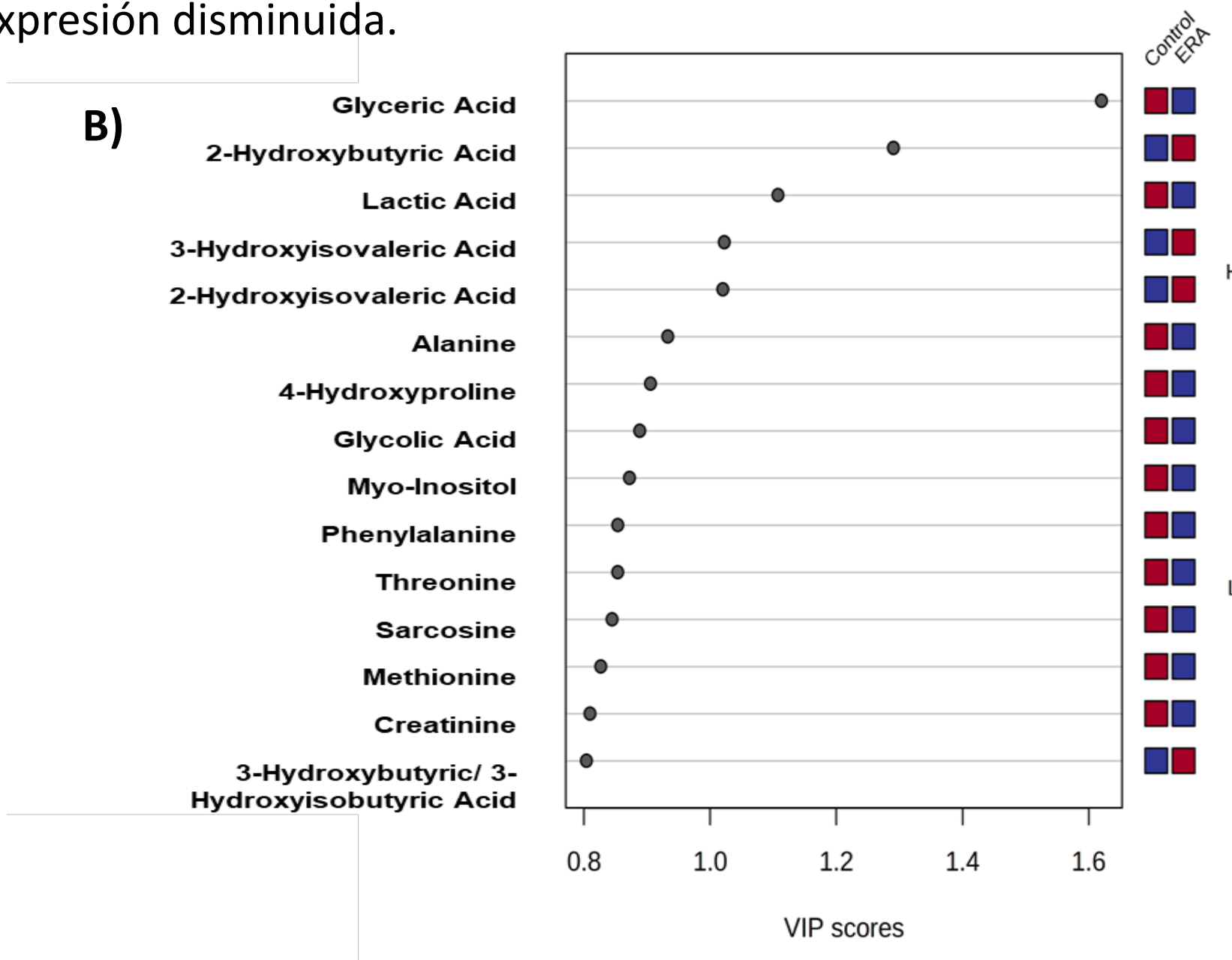
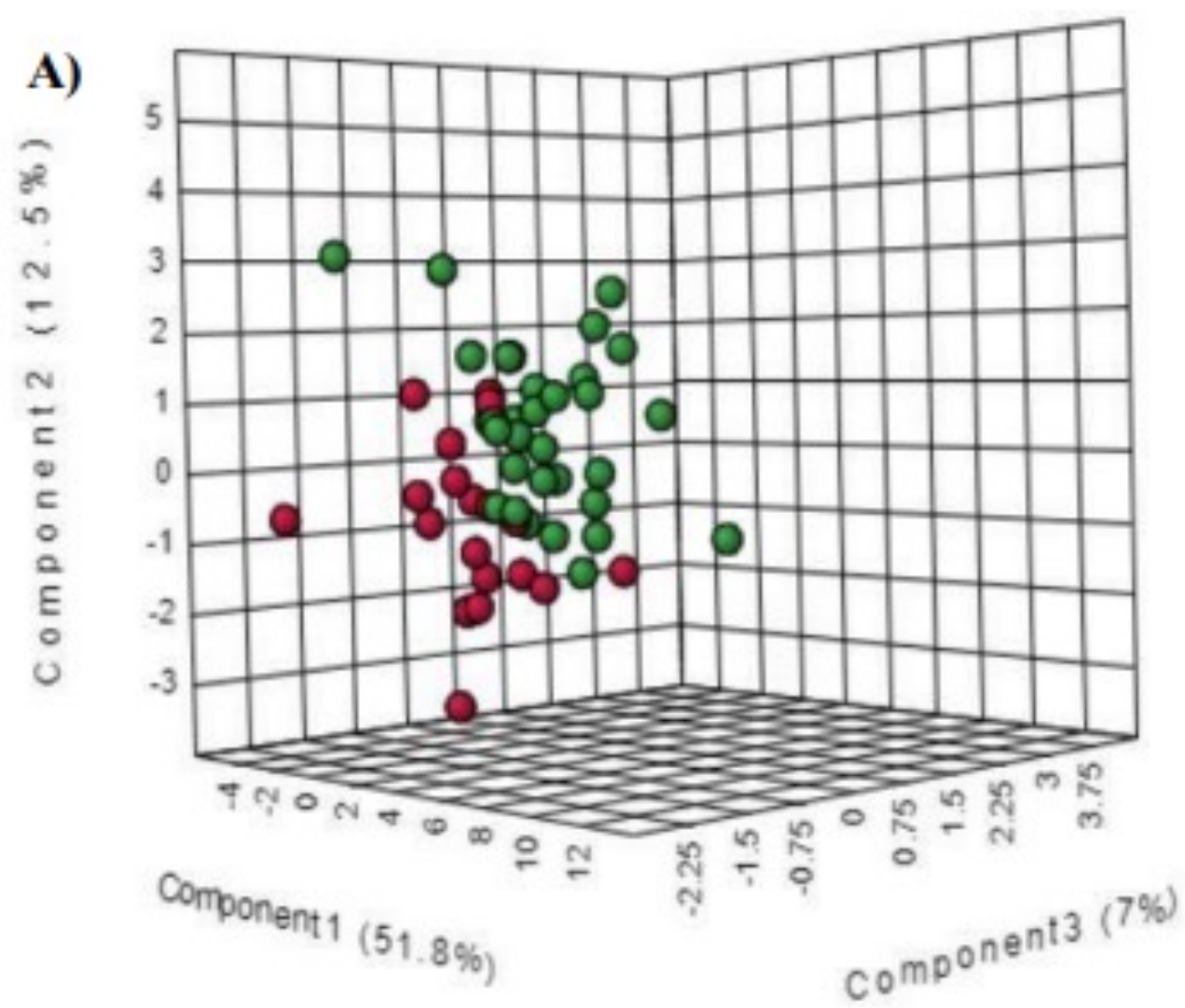


## RESULTADOS

1) **Estudio metabolómico del suero:** Metabolitos significativamente desregulados (11 de 81) entre suero de pacientes con artritis reumatoide de inicio y suero de controles sanos.\*p<0,05 \*\* p<0,01 \*\*\*p<0,001



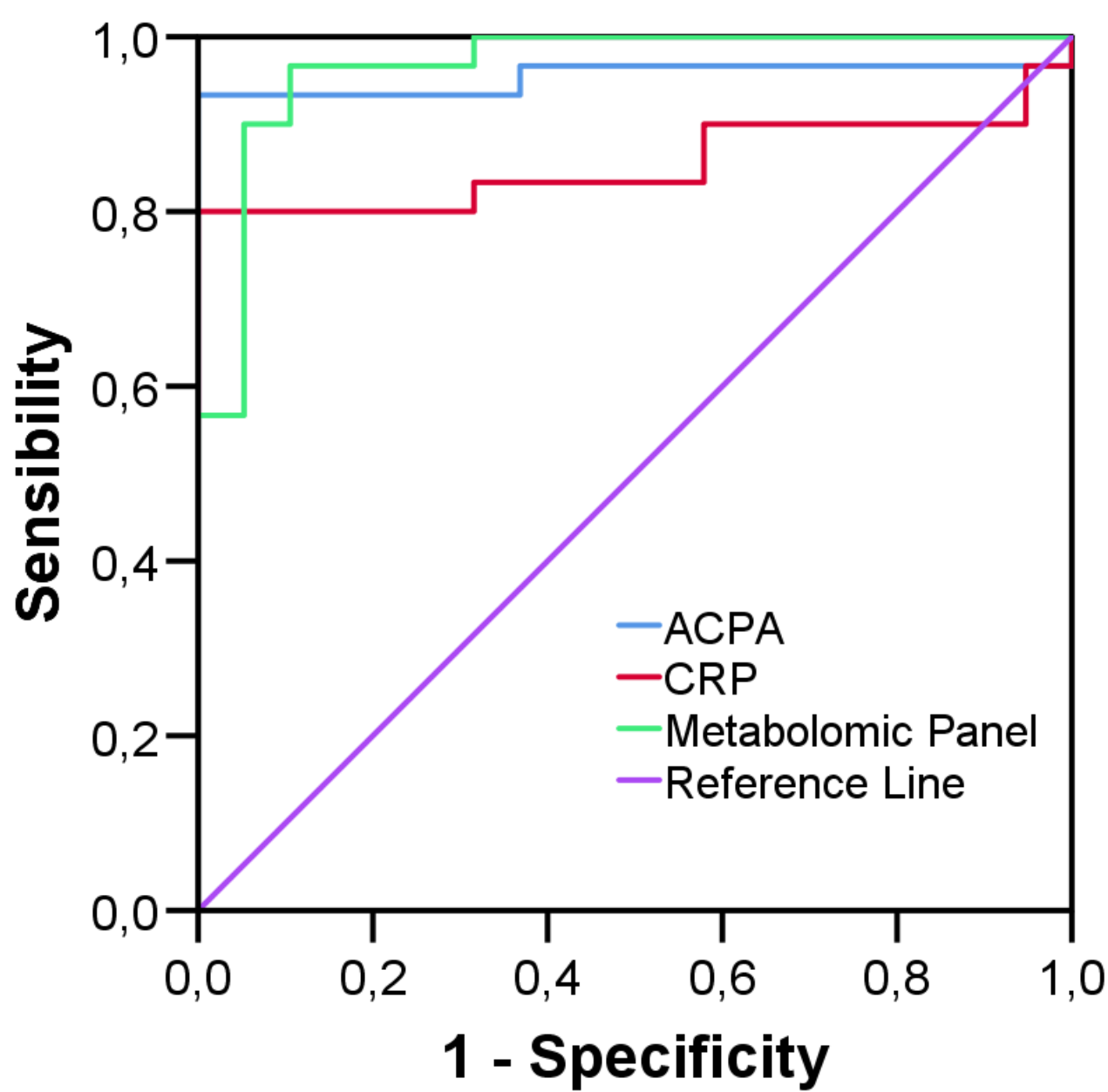
2) **Obtención del mejor modelo discriminatorio entre ambos grupos.** A) Separación de los clústeres de pacientes mediante análisis discriminante mínimos cuadrados parciales (PLS-DA) de los metabolitos más desregulados. B) Análisis del *VIP Score*, que muestra la importancia de cada biomarcador seleccionado en la discriminación entre cohortes. Los cuadrados rojos indican expresión elevada y los cuadrados azules expresión disminuida.



3) **Panel de metabolitos con valor predictivo de AR temprana.** Combinaciones de metabolitos y los valores de las curvas ROC muestran la eficiencia predictiva de cada combinación para distinguir los pacientes AR temprana de los controles sanos. El porcentaje de diagnósticos correcto global por cohorte se obtuvo mediante regresión logística binaria. AUC, área bajo la curva; IC 95% (intervalo de confianza)

Metabolito	AUC	Error	Sig	95% CI		Specicity (%)	Sensibility (%)	% Overall Correct Diagnosis	% Correct ERA Diagnosis	% Correct Control Diagnosis
				Inf	Sup					
Glyceric Acid + Lactic Acid + 3-Hydroxyisovaleric Acid ( <b>PANEL METABOLÓMICO</b> )	0.963	0.026	<0.001	0.912	1	94.4	93.5	93.9	96.7	89.5
Glyceric Acid + Lactic Acid + 3-Hydroxyisovaleric Acid + 2-Hydroxyisovaleric Acid	0.965	0.026	<0.001	0.913	1	94.4	93.5	93.9	96.7	89.5
Glyceric Acid + 3-Hydroxyisovaleric Acid + 2-Hydroxyisovaleric Acid	0.952	0.032	<0.001	0.88	1	85	93.1	89.8	90	89.5
Glyceric Acid + 2-Hydroxybutyric Acid	0.948	0.033	<0.001	0.883	1	94.1	93.8	93.9	96.8	88.9
C Reactive Protein	0.852	0.059	<0.001	0.736	1	73.9	92.9	84.3	81.3	89.5
ACPA	0.957	0.033	<0.001	0.893	1	100	93.8	96.1	93.8	100

3) **Comparacion de áreas ROC.** El área ROC de **ACPA** se comparó con la ROC del **PANEL METABOLÓMICO**



5) **Estudio de las vías metabólica implicades mediante Metabolic set enrichment analysis.** Las rutas metabólicas que se ven afectadas por lo metabolitos alterados en AR temprana són, la de biosíntesis del aminoacil-tRNA y el metabolismo de la serina, glicina y fenilalanina, entre otras.

Metabolite Set	Total Hits	<i>p</i> -value	Holm <i>P</i>	FDR	Metabolites	
Aminoacyl-tRNA biosynthesis	48	4	< 0.001	0,030	0,030	L-Phenylalanine, L-Methionine, L-Alanine, L-Threonine
Glycine, serine and threonine metabolism	33	3	0,002	0,145	0,073	Sarcosine, L-Threonine
Glyoxylate and dicarboxylate metabolism	32	2	0,024	1,000	0,649	Glycolic Acid, Glyceric Acid

## CONCLUSIÓN

Según este estudio el panel de 3 biomarcadores en SUERO compuesto por :

ácido glicérico, ácido láctico y ácido 3-hidroxisovalerico sería capaz de mejorar al ACPA en un 2.9% en el diagnóstico de la AR temprana.

