

INTRODUCCIÓN

La evaluación radiográfica desempeña un papel crucial en el diagnóstico y la monitorización de la Espondiloartritis Axial (EspAax), proporcionando información sobre la severidad y el impacto en el esqueleto axial. Comprender los mecanismos moleculares que conducen a la progresión radiográfica es esencial para desarrollar terapias dirigidas y mejorar el pronóstico del paciente. La identificación de biomarcadores asociados a la progresión radiográfica puede ayudar a la detección temprana, a la estratificación del riesgo y al desarrollo de estrategias de medicina personalizada para los pacientes con EspAax.



OBJETIVOS

- 1) Determinar la progresión radiográfica en EspAax en un margen de cinco años.
- 2) Examinar los aspectos clínicos y moleculares asociados con la progresión radiográfica en EspAax.

MÉTODOS

1. Estudio longitudinal retrospectivo, observacional y descriptivo en una cohorte de 60 pacientes con EspAax del Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba, España).

→ Análisis de parámetros clínicos y de laboratorio.

→ Evaluación del daño radiográfico mediante el valor "Modified Stoke Ankylosing Spinal Score" (mSASSS) en la fecha de consulta y en los cinco años previos.

- La progresión radiográfica se cuantificó como Δ mSASSS (mSASSS en la visita - mSASSS en los 5 años previos).
- Los pacientes de EspAax con un cambio de mSASSS < 1 se clasificaron como progresores lentos y aquellos con un cambio de mSASSS > 1 como progresores moderados/rápidos.

2. Estudio del perfil proteómico.

→ Análisis de los niveles de 92 proteínas en suero utilizando la tecnología PEA (Proximity extension assay) (Olink® Target 96 Inflammation Panel, Cobiomic Biosciences).



COBIOMIC



Olink

1. Características clínicas-analíticas de pacientes según la velocidad de progresión radiográfica

Espondiloartritis axial	Progresión lenta	Progresión moderada/rápida
Mujer/Hombre (n/n)	16/24 (40)	6/14 (20)
Edad (años)	45.32 ± 8.57	46.60 ± 11.97
Tiempo de evolución (años)	23.25 ± 12.81	25.11 ± 12.40
Actividad de la enfermedad y marcadores de inflamación		
ASDAS	2.37 ± 1.03	2.45 ± 1.04
BASDAI	3.87 ± 2.39	3.14 ± 2.26
PCR (mg/L)	4.73 ± 5.44	8.74 ± 7.70*
VSG (mm/1h)	10.00 ± 10.62	11.55 ± 11.99
Movilidad y funcionalidad		
BASMI	2.85 ± 1.13	3.32 ± 1.52
BASFI	2.89 ± 2.34	3.80 ± 2.68
Daño estructural		
mSASSS total	6.40 ± 4.39	19.30 ± 13.17**
mSASSS lumbar	3.10 ± 2.77	11.15 ± 6.56**
mSASSS cervical	3.30 ± 3.12	8.15 ± 8.42**
Δ mSASSS por año	0.39 ± 0.32	1.90 ± 0.69**
Manifestaciones clínicas		
Entesitis (%)	7.5	10
Dactilitis (%)	0	0
Artritis (%)	5	0
Parámetros de laboratorio		
Glucosa (mg/dL)	83.27 ± 17.42	85.90 ± 16.11
Insulina (mU/mL)	6.72 ± 4.30	7.01 ± 4.40
Colesterol total (mg/dL)	194.50 ± 32.26	190.70 ± 34.19
Colesterol-HDL (mg/dL)	56.60 ± 12.33	57.75 ± 15.35
Colesterol-LDL (mg/dL)	118.02 ± 29.56	114.40 ± 24.13
Apolipoproteína A (mg/dL)	140.64 ± 17.51	144.66 ± 21.80
Apolipoproteína B (mg/dL)	81.41 ± 18.42	80.50 ± 12.75
Triglicéridos (mg/dL)	105.77 ± 79.04	91.25 ± 37.44
C3 (mg/dL)	128.29 ± 26.61	126.77 ± 17.40
C4 (mg/dL)	28.54 ± 7.63	31.34 ± 7.04
Tratamientos		
AINEs (n)	38	16
Corticoides (n)	0	0
Sulfasalazina (n)	6	3
Biológicos (n)	12	3

Los datos se representan como media ± desviación estándar. EspAax, espondiloartritis axial; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASMI, Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; mSASSS, modified Stoke Ankylosing Spinal Score; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; VSG, velocidad de sedimentación globular; PCR, proteína c-reactiva; C3, complemento 3; C4, complemento 4; AINEs, antiinflamatorios no esteroideos. * Diferencias significativas, p<0,05; ** Diferencias significativas, p<0,01.

De los 60 pacientes con EspAax, 20 mostraron un incremento anual de mSASSS mayor a 1 punto, clasificándolos como progresores moderados/rápidos, mientras que los 40 restantes se clasificaron como progresores lentos. Los niveles de PCR fueron significativamente elevados en el grupo de pacientes con progresión moderada/rápida.

Sin embargo, no hubo diferencias de edad, sexo, duración de la enfermedad, actividad de la enfermedad y positividad para HLA-B27 entre los grupos de progresores lentos y progresores moderados/rápidos.

CONCLUSIONES

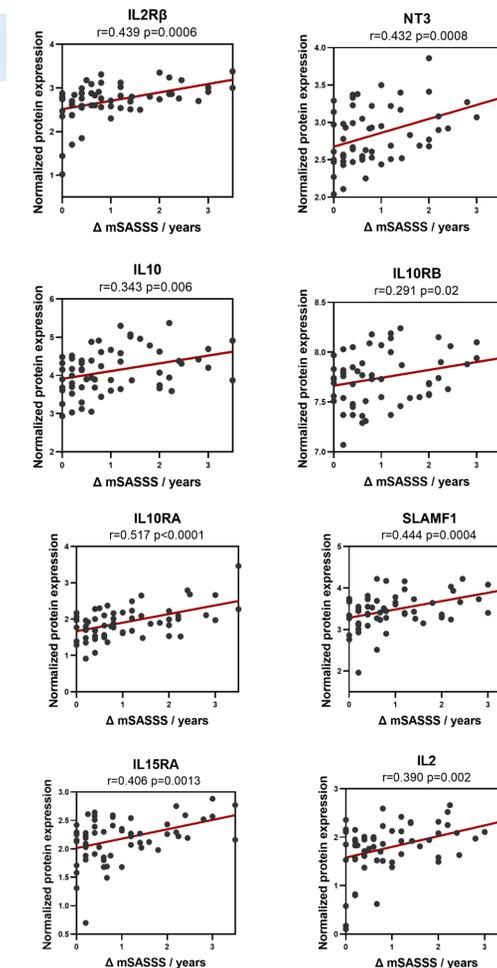
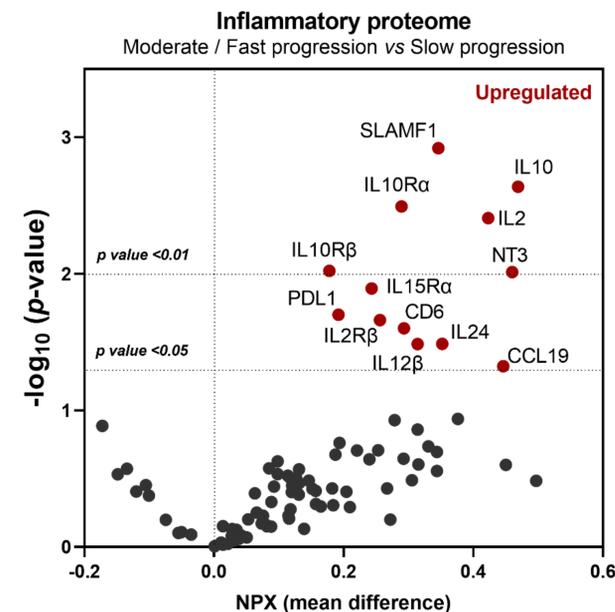
1. El análisis proteómico en suero reveló nuevas proteínas candidatas potencialmente implicadas en la evolución del daño estructural en EspAax.
2. Las proteínas identificadas sugieren la participación del sistema inmunológico en la progresión, concretamente las vías de las interleuquinas IL-10 e IL-2.

RESULTADOS

2. Análisis proteómico en suero de progresores moderados/rápidos vs progresores lentos

A nivel proteómico, se detectaron alteraciones en los niveles de SLAMF1, IL10, IL10R α , IL2, IL10R β , IL15R α , PDL1, IL2R β , CD6, IL12 β , IL24, CCL19 entre los dos grupos. Además, estas proteínas mostraron correlaciones significativas con el Δ mSASSS en los 5 años previos. Entre ellas, destacan la participación de las rutas de la IL-10 e IL-2.

* Diferencias significativas p<0.05; ns: no diferencias significativas.



3. Enriquecimiento funcional del proteoma alterado asociado a una progresión moderada/rápida

GO Biological Process					NCATS Bioplanet						
Index	Name	P-value	Adjusted p-value	Combined score	Index	Name	P-value	Adjusted p-value	Combined score		
1	Regulation Of Interleukin-12 Production (GO:0032655)	2,43E-05	0,00004162	192,67	3378,01	1	Cytokine-cytokine receptor interaction	7,50E-12	5,55E-10	173,42	5640,20
2	Positive Regulation Of Cytokine Production (GO:0001819)	2,50E-05	0,00004162	53,70	940,04	2	Jak-STAT signaling pathway	1,03E-10	3,81E-09	165,83	4959,25
3	Positive Regulation Of T Cell Proliferation (GO:0042102)	7,11E-05	0,00007886	145,18	2389,66	3	Interleukin-10 anti-inflammatory signaling pathway	1,20E-04	0,000002949	460,94	7347,19
4	Positive Regulation Of Lymphocyte Proliferation (GO:0050671)	1,20E-04	0,00009417	126,46	2014,82	4	Th1/Th2 differentiation pathway	3,77E-04	0,000006976	299,50	4429,94
5	Regulation Of T Cell Proliferation (GO:0042129)	1,41E-04	0,00009417	121,24	1912,19	5	Interleukin-7 interactions in immune response	0,000001269	0,00001522	193,12	2622,11
6	Cytokine-Mediated Signaling Pathway (GO:0019221)	3,99E-04	0,0002213	48,95	721,22	6	Cytokines and inflammatory response	0,000001387	0,00001522	187,08	2523,35
7	Regulation Of Tumor Necrosis Factor Production (GO:0032680)	0,000001061	0,00005045	71,78	987,41	7	Allograft rejection	0,000001646	0,00001522	176,06	2344,60
8	Positive Regulation Of Immune Effector Process (GO:0002699)	0,000001646	0,00005480	176,06	2344,60	8	Interleukin-23-mediated signaling events	0,000001646	0,00001522	176,06	2344,60
9	Positive Regulation Of Receptor Signaling Pathway Via JAK-STAT (GO:0046427)	0,000001646	0,00005480	176,06	2344,60	9	Intestinal immune network for IgA production	0,000003648	0,00003000	132,95	1664,66
10	Positive Regulation Of Receptor Signaling Pathway Via STAT (GO:1904894)	0,000001646	0,00005480	176,06	2344,60	10	Interleukin-2 signaling pathway	0,000007531	0,00005573	19,51	230,19

El análisis de enriquecimiento biológico de las proteínas alteradas en los progresores moderados/rápidos en comparación con los progresores lentos reveló un enriquecimiento significativo en procesos que incluyen la regulación positiva de la diferenciación de células plasmáticas, la regulación de la proliferación homeostática de las células T y la regulación de los procesos apoptóticos de las células B. Estos descubrimientos implican una exacerbación del sistema inmune, potencialmente relacionados con el daño estructural.

