

INTRODUCCIÓN

La identificación temprana y precisa de la artritis psoriásica (APs) presenta desafíos, y la búsqueda de biomarcadores mediante enfoques proteómicos puede ser crucial. La inclusión de individuos con manifestaciones musculoesqueléticas relacionadas, pero sin diagnóstico de APs, sería esencial para identificar biomarcadores específicos. Además, el uso de clusters basados en patrones moleculares puede arrojar luz sobre la heterogeneidad de la enfermedad y orientar a estrategias terapéuticas personalizadas.

OBJETIVOS

- Identificar nuevas proteínas implicadas en la patogénesis de la APs.
- Descubrir posibles biomarcadores candidatos para el diagnóstico de la APs.
- Revelar fenotipos moleculares asociados a características clínicas en pacientes con APs mediante análisis no supervisado.

MÉTODOS

Estudio **transversal, descriptivo y observacional** en 128 individuos:

Grupo de estudio

78 pacientes diagnosticados de APs de acuerdo a criterios CASPAR.

50 individuos con manifestaciones musculo-esqueléticas pero sin diagnóstico de enfermedad reumática.

→ Se obtuvo sangre periférica de los pacientes y controles y se aislaron las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) mediante gradiente de densidad Ficoll-Hypaque.

→ Se llevo a cabo la extracción de proteína total de las PBMCs.

→ Se realizó un análisis de los niveles de **384 proteínas** en PBMCs utilizando tecnología Olink (**Olink explore 384 inflammation**).

→ Se exploraron las **funciones biológicas** asociadas a las **proteínas alteradas** empleando la plataforma “Enriched R”.

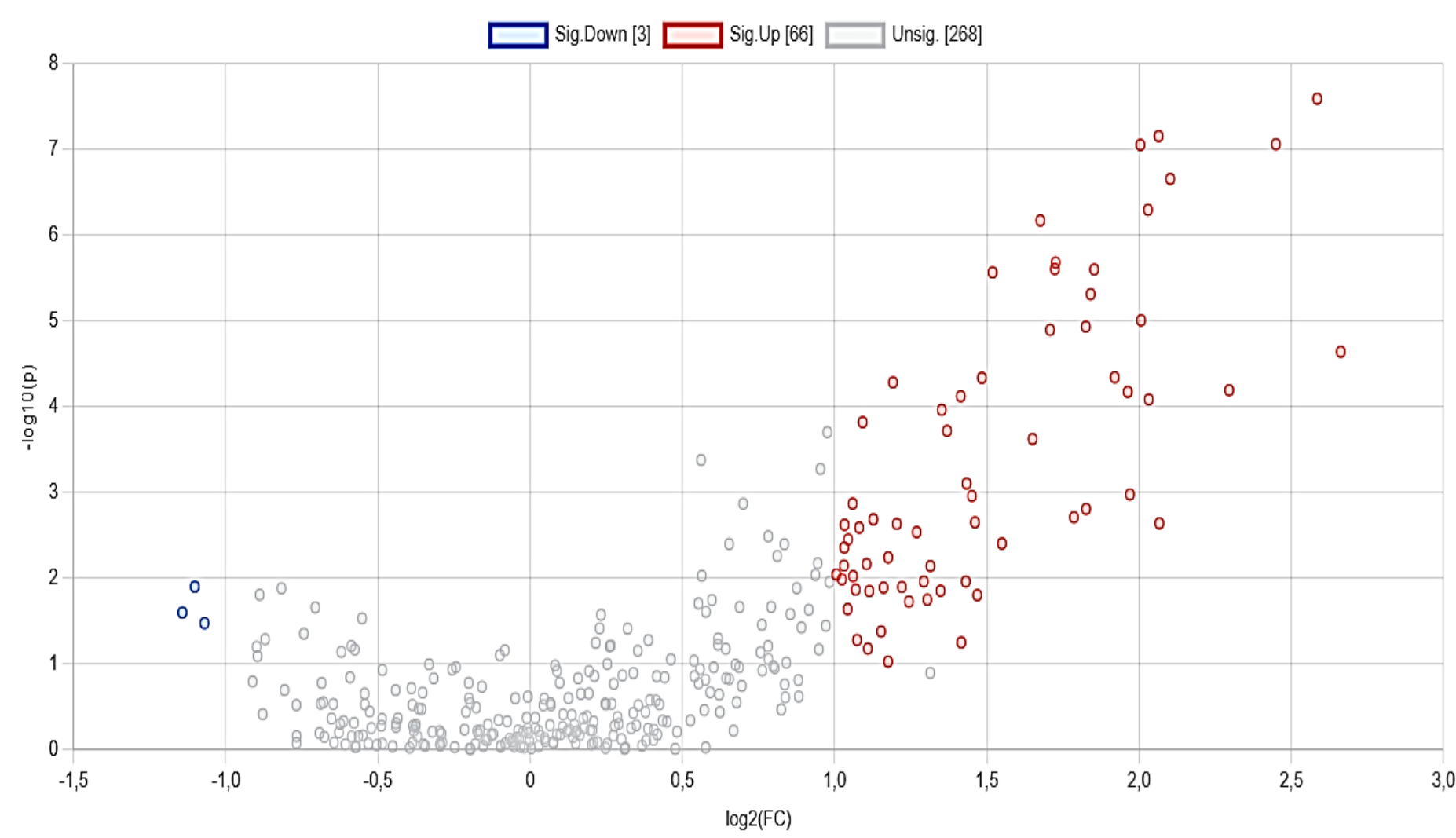
→ Se empleó el algoritmo de “self-organizing map” para elucidar "**clusters**" moleculares no supervisados , controlando la tasa de descubrimiento falso mediante el procedimiento de Benjamini-Hochberg.

1. Características clínicas-analíticas de pacientes APs y controles

	APs (n=78)	C2 (n=50)	p-valor
Mujeres/Hombres (n/n)	56/48	32/18	0.233
Edad (años)	43.50 ± 9.38	39.39 ± 14.25	0.052
Tiempo de evolución (años)	6.44 ± 5	-	
Actividad de la enfermedad y marcadores de inflamación			
DAPSA	22.72 ± 11.90	-	
BASDAI	5.74 ± 2.08	-	
BASFI	11.26 ± 17.03	-	
PCR (mg/L)	14.26 ± 23.97	4.07 ± 5.33	0.004*
VSG (mm/1h)	23.34 ± 23.69	8.17 ± 7.72	0.000*
Dolor lumbar previo (%)	19.5	90	0.000*
Manifestaciones clínicas			
Psoriasis (%)	81.8	8	0.000*
Dactilitis (%)	50.6	2	0.000*
Uveitis (%)	1.3	8	0.125
Entesitis (%)	29.9	2	0.000*
Artritis (%)	97.4	8	0.000*
EII (%)	3.9	8	0.322
Onicopatía (%)	48.8	0	0.000*
Comorbilidades			
Obesidad (%)	32.8	30.6	0.816
Tabaquismo (%)	16.9	24	0.000*
Hipertensión arterial (%)	11.7	8	0.042*
Diabetes mellitus tipo 2 (%)	7.8	6	0.054
Parámetros de laboratorio			
Glucosa (mg/dL)	92.57 ± 34.33	89.37 ± 29.57	0.593
Log2 Insulina (mU/mL)	3.30	2.92	0.071
Colesterol total (mg/dL)	186.14 ± 37.68	180.33 ± 33.55	0.381
Colesterol-HDL(mg/dL)	53.25 ± 16.33	57.10 ± 12.86	0.167
Colesterol-LDL (mg/dL)	112.05 ± 33.20	107.15 ± 29.75	0.407
Apolipoproteína A (mg/dL)	131.92 ± 29.44	138.20 ± 17.03	0.214
Apolipoproteína B (mg/dL)	79.69 ± 22.39	77.83 ± 17.56	0.651
Triglicéridos (mg/dL)	116.08 ± 164.51	91.61 ± 38.46	0.309
Complemento C3 (mg/dL)	145.70 ± 28.58	123.34 ± 20.00	0.000*
Tratamientos			
AINes (n)	64	24	0.000*
Metotrexato (n)	38	1	0.000*
Leflunomida (n)	13	0	0.000*
Corticosteroides (n)	35	3	0.000*
Sulfasalazina (n)	2	1	0.702

Los pacientes con APs mostraron niveles significativamente elevados de PCR, VSG y C3, mayor prevalencia de hipertensión arterial y mayor prevalencia de manifestaciones clínicas respecto al grupo control de enfermedad.

2. Proteínas diferencialmente expresadas en pacientes con APs



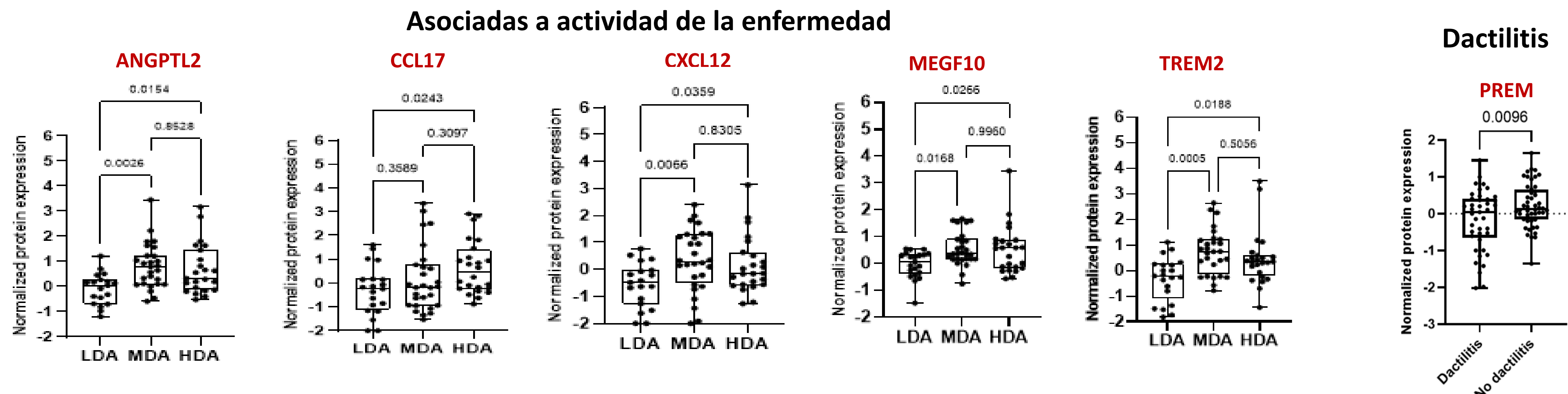
TOP 10 proteínas más significativas

Proteína	p-valor
ADGRE2	2,54E-08
LAI1	6,94E-08
LILRB4	8,63E-08
LTBR	8,79E-08
SIRPB1	2,19E-07
CLEC4A	2,08E-06
NCLN	2,47E-06
OSCAR	2,50E-06
SIGLEC10	8,26E-05
TNFSF10	1,96E-03

GO Biological Process 2023				
Index	Name	P-value	Adjusted p-value	Combined score
1	Inflammatory Response (GO:0006954)	1.402e-8	0.00001249	13.84
2	Positive Regulation Of NF-kappaB Transcription Factor Activity (GO:0051092)	8.186e-8	0.00003647	16.91
3	Regulation Of I-kappaB kinase/NF-kappaB Signaling (GO:0043122)	1.659e-7	0.00004927	12.43
4	Positive Regulation Of Cytokine Production (GO:0001819)	2.434e-7	0.00005421	10.04
5	Cytokine-Mediated Signaling Pathway (GO:0019231)	3.937e-7	0.00007015	11.16
6	Regulation Of Cytokine Production (GO:0001817)	0.000002558	0.0003598	13.10
7	Positive Regulation Of DNA-binding Transcription Factor Activity (GO:0051091)	0.000003155	0.0003598	10.18
8	Positive Regulation Of I-kappaB kinase/NF-kappaB Signaling (GO:0043123)	0.000003489	0.0003598	12.47
9	Cellular Response To Virus (GO:0006958)	0.000003635	0.0003598	24.76
10	Cellular Response To Type II Interferon (GO:0071346)	0.000004236	0.0003775	23.95

Se identificaron un total de **69 proteínas** diferencialmente expresadas entre pacientes con APs y controles, **66 de ellas sobreexpresadas** y **3 de ellas reducidas**. ADGRE2 fue la proteína más significativa entre los grupos. Asimismo, el principal proceso biológico enriquecido de las proteínas halladas alteradas fue la respuesta inflamatoria.

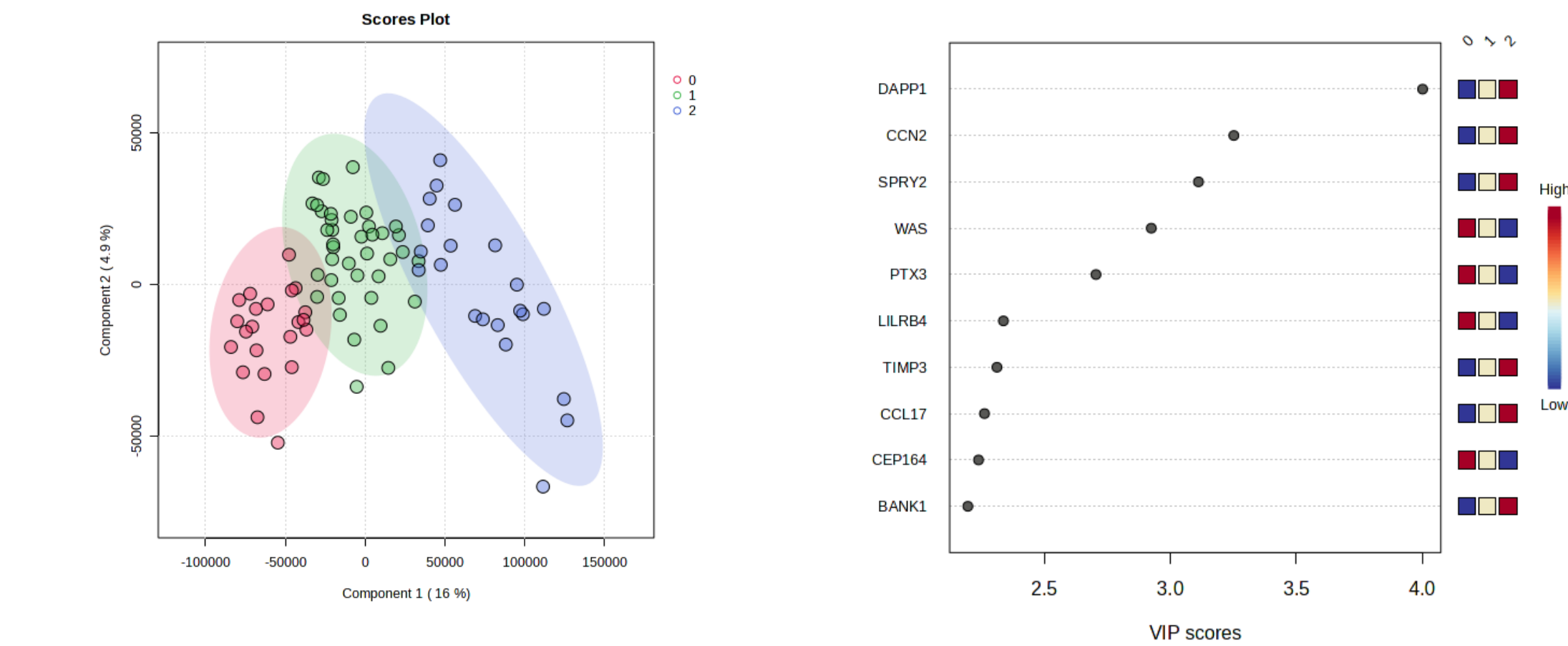
3. Proteínas asociadas a la actividad de la enfermedad y dactilitis



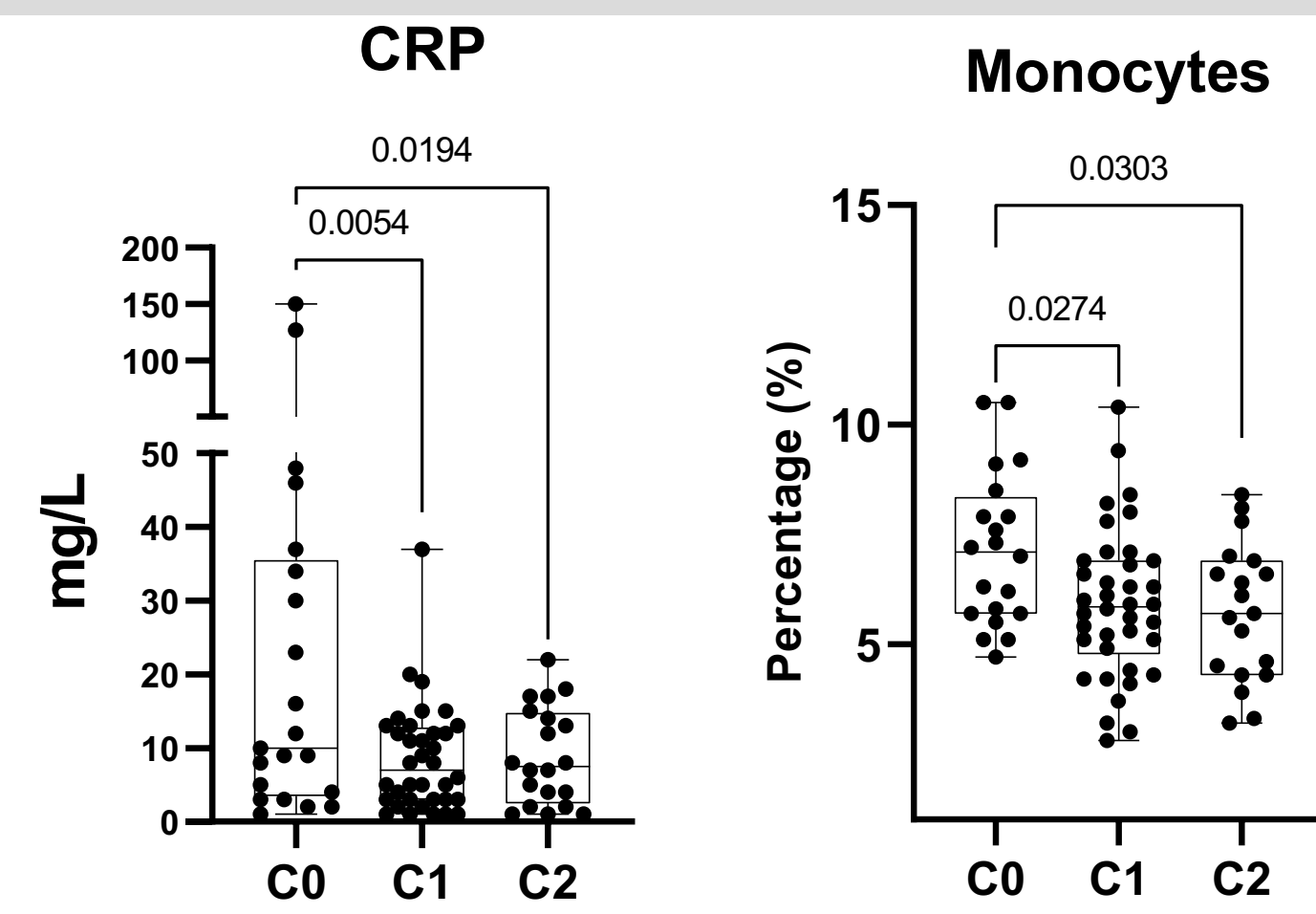
Por un lado, los niveles de las proteínas **ANGTPL2, CCL17, CXCL12, MEGF10 Y TREM2** mostraban una asociación significativa con el grado de **actividad de la enfermedad (bajo, medio y alto)**.

Los niveles de **PREM** mostraron una asociación significativa con la presencia de **dactilitis**.

4. Análisis de cluster molecular no supervisado



El análisis de clusters no supervisado reveló tres grupos de pacientes APs con patrones moleculares distintivos definidos por los niveles de proteínas como DAPP-1, CCN2, SPRY2, WAS, PTX3, LILRB4, TIMP3, CLL17, CEP164 y BANK1.



Los pacientes con APs pertenecientes al cluster 0 mostraron niveles significativamente más elevados de proteína c-reactiva y monocitos en comparación con los otros grupos.

CONCLUSIONES

- 1) El análisis proteómico de PBMCs identificó nuevas proteínas posiblemente asociadas a la patogénesis de la APs relacionadas con la respuesta inflamatoria, modulación del sistema inmune y la función de los osteoclastos en APs.
- 2) Se identificaron proteínas asociadas con la actividad de la enfermedad y la presencia de dactilitis.
- 3) El análisis molecular no supervisado reveló grupos con fenotipos proteómicos distintivos caracterizados, a nivel clínico, por diferentes niveles de PCR y número de monocitos.

barbarrojan@gmail.com | ivan.arias.delarosa@gmail.com