



# Impacto de las proteínas secretadas por el tejido sinovial sobre el perfil inflamatorio sérico, el estatus clínico y la respuesta terapéutica en Artritis Reumatoide.

Carlos Pérez Sanchez<sup>1,2,3</sup>, Sagrario Corrales Díaz Flores<sup>1</sup>, Laura Muñoz Barrera<sup>1</sup>, Rafaela Ortega Castro<sup>1</sup>, Jerusalem Calvo Gutierrez<sup>1</sup>, Pedro Seguí<sup>1</sup>, Concepción Aranda Valera<sup>1</sup>, Lourdes Ladehesa Pineda<sup>1</sup>, Ismael Sanchez Pareja<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Carmen Ábalos Aguilera<sup>1</sup>, Desiree Ruiz Vilchez<sup>1</sup>, Christian Merlo Ruiz<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Angeles Aguirre Zamorano<sup>1</sup>, Clementina López Medina<sup>1</sup>, Nuria Barbarroja<sup>1</sup>, Tomas Cerdó<sup>1</sup>, Marta Alarcon-Riquelme<sup>4,5</sup>, Alejandro Escudero-Contreras<sup>1</sup>, Chary Lopez-Pedrerá<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba/Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)/Universidad de Córdoba, España. <sup>2</sup>Departamento de Biología Celular, Inmunología y Fisiología, Universidad de Córdoba y Campus de excelencia internacional Agroalimentario (ceiA3). <sup>3</sup>Cobiomic Bioscience. EBT UCO/IMIBIC. <sup>4</sup>Centro de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO), Granada, España. <sup>5</sup>Instituto de Medicina Ambiental, Korolinska Institutet, Stockholm, Sweden.



Núm. P165

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria articular crónica, caracterizada por una inflamación persistente que conduce eventualmente a la deformidad y deterioro articular.

El tejido sinovial desempeña un papel crucial en la fisiopatología de la AR al secretar proteínas que contribuyen al perfil inflamatorio característico de la enfermedad. Debido a la estrecha relación entre los marcadores inflamatorios secretados por el tejido sinovial y los presentes en el suero sanguíneo, es importante evaluar ambos aspectos para comprender la gravedad y la progresión de la enfermedad.

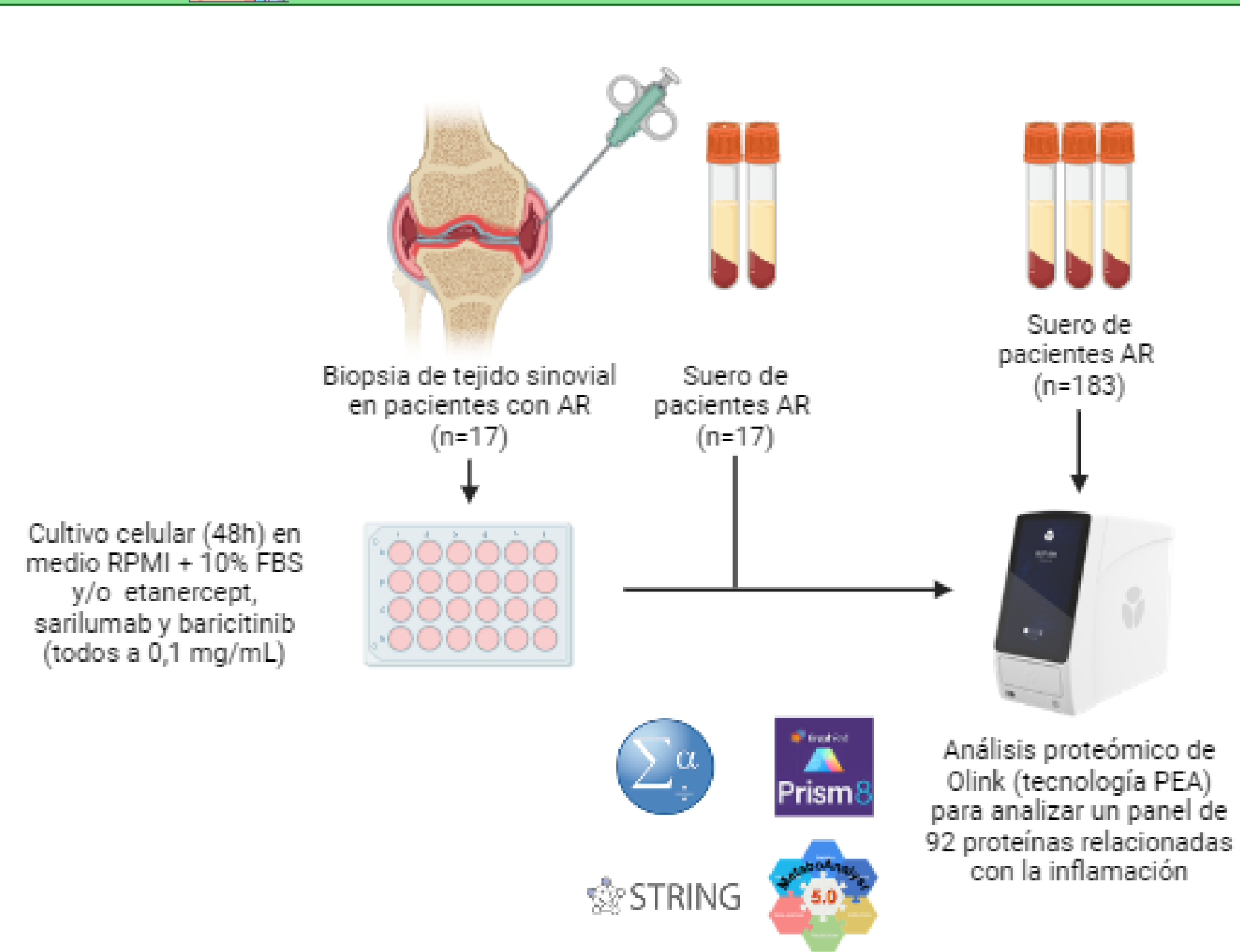
Además, una mejor comprensión de la interacción entre el tejido sinovial y la sangre periférica en pacientes con AR podría ser esencial para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

## OBJETIVOS

**1- Identificar en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) las proteínas secretadas por el tejido sinovial que pueden contribuir al perfil inflamatorio presente en suero.**

**2- Analizar su asociación con las manifestaciones clínicas de la enfermedad y la respuesta a FAMES biológicos y sintéticos dirigidos.**

## MATERIALES Y MÉTODOS



**Figura 1.** Esquema simplificado de la metodología experimental y análisis bioinformático seguido a lo largo del estudio.

## CONCLUSIONES

1- Se ha identificado una firma de diez proteínas secretadas por el tejido sinovial que parecen contribuir al perfil inflamatorio circulante presente en pacientes AR.

2- Esta firma correlaciona además con características clínicas relevantes de la AR e influye en las respuestas a FAMES biológicos y sintéticos dirigidos.

La identificación de biomarcadores circulantes que reflejen características moleculares del tejido sinovial podría favorecer el desarrollo de una **medicina personalizada** en AR.

Financiado por el proyecto 3TR de IMI 2 JU UE/EFPiA; PI21/0591 & CD21/00187 financiados por el ISCIII y cofinanciados por la UE. RD21/0002/0033 financiado por ISCIII y cofinanciado por NextGenerationEU, vía Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia y MINECO (RYC2021-033828-I, y PID2022-141500OA-I00).

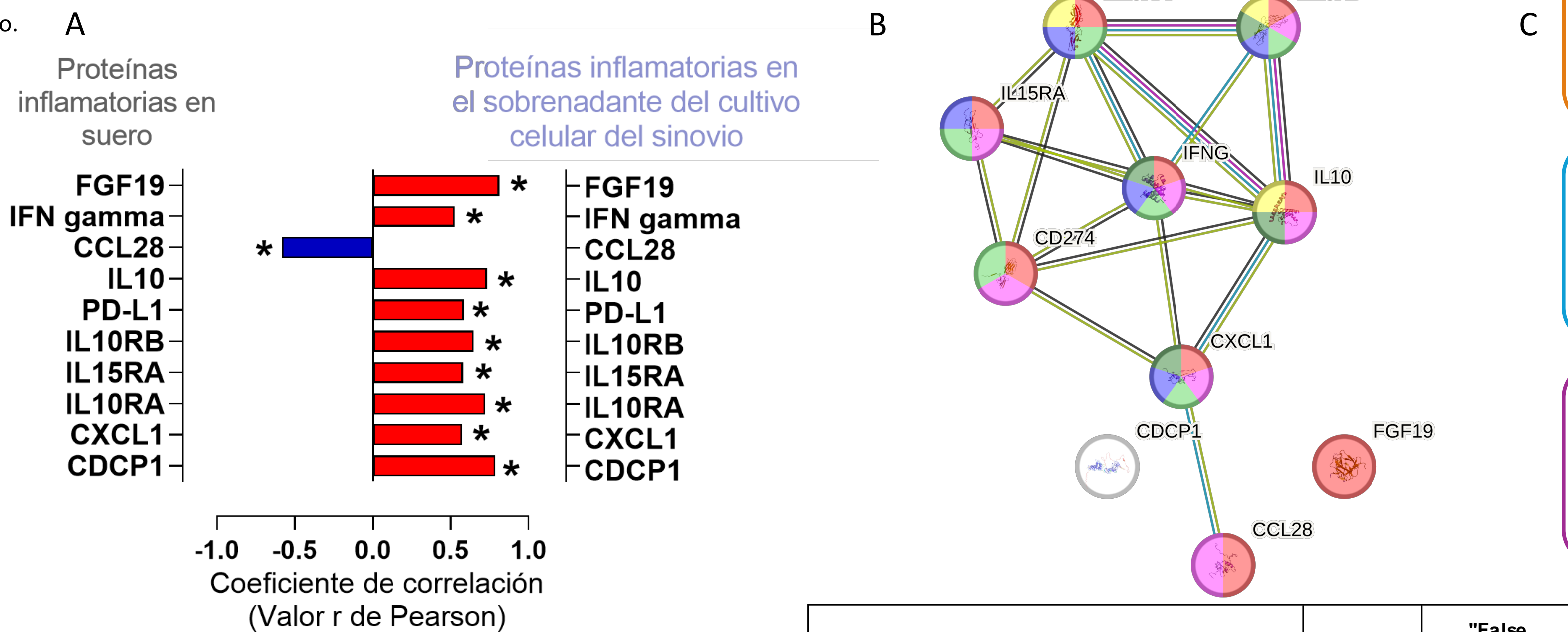
rosario.lopez.exts@unidadeandalucia.es  
b32pesac@uco.es

## 1 Los niveles de diez proteínas secretadas por el tejido sinovial de pacientes AR correlacionaron con los presentes en sus sueros.

**Tabla 1.** Perfil clínico y analítico de la cohorte de pacientes con AR inscritos en el estudio.

| Parámetros clínicos                           | Pacientes AR (n=17) |
|---|---------------------|
| Hombre/Mujer (n/n)                            | 7/10                |
| Edad, años (media ± DS)                       | 54,29 ± 8,64        |
| Evolución de la enfermedad, años (media ± DS) | 5,31 ± 5,60         |
| AD (media ± DS)                               | 3,53 ± 4,53         |
| AI (media ± DS)                               | 2,06 ± 2,56         |
| DAS28 (media ± DS)                            | 3,57 ± 1,26         |
| SDAI (media ± DS)                             | 17,00 ± 10,01       |
| CDAI (media ± DS)                             | 16,09 ± 9,78        |
| HAQ (media ± DS)                              | 0,13 ± 0,00         |
| Tabaquismo (n; %)                             | 5; 29,41%           |
| Hipertensión (n; %)                           | 4; 23,53%           |
| Parámetros de laboratorio                     |                     |
| PCR, mg/mL (media ± DS)                       | 16,51 ± 20,99       |
| VSG, mm/h (media ± DS)                        | 20,94 ± 20,05       |
| ACPAs positivo (n; %)                         | 11; 64,71%          |
| FR positivo (n; %)                            | 12; 70,59%          |
| Tratamientos                                  |                     |
| Corticosteroides (n; %)                       | 7; 41,18%           |
| Metotrexato (n; %)                            | 8; 47,06%           |
| Leflunomida (n; %)                            | 6; 35,29%           |
| Salazopyrina (n; %)                           | 2; 11,76%           |
| Hidroxicloroquina (n; %)                      | 7; 41,18%           |

AD (Articulaciones dolorosas); AI (Articulaciones inflamadas); DAS28 (Índice de Actividad de la Enfermedad); SDAI (Índice de Actividad de la Enfermedad Simplificado); CDAI (Índice de Actividad de la Enfermedad Clínica); HAQ (Cuestionario de Evaluación de la Salud); PCR (Proteína C reactiva); VSG (Velocidad de sedimentación globular)



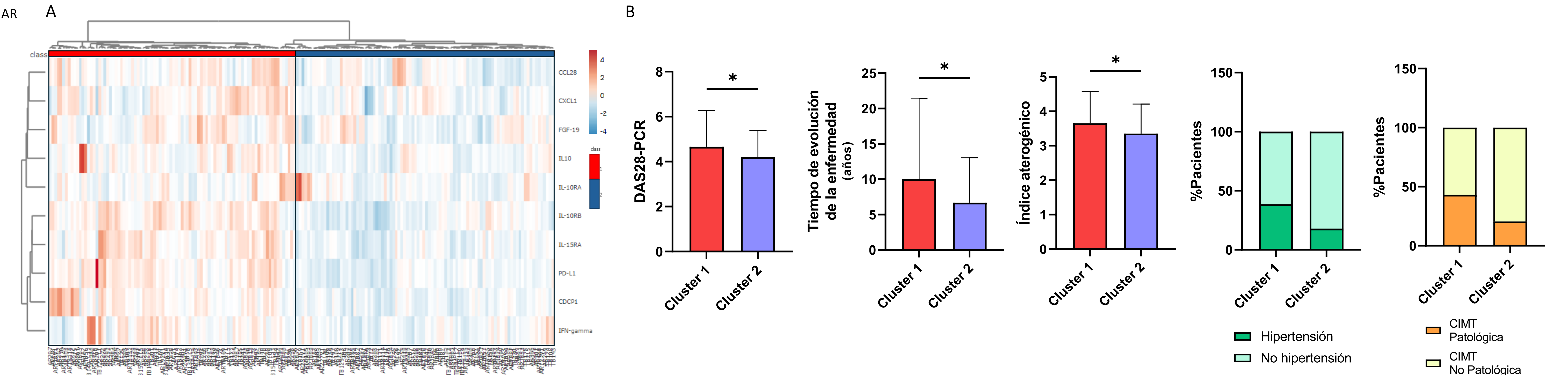
Se observaron correlaciones de 10 proteínas relacionadas con la inflamación, principalmente citocinas y quimioquinas, entre el suero y la secreción *in vitro* del tejido sinovial de pacientes con AR (FGF19, IFN gamma, CCL28, IL10, PD-L1, IL10RB, IL15RA, IL10RA, CXCL1 y CDCP1) (Figura A).

## 2 En una segunda cohorte de 183 pacientes con AR establecida, se evaluaron los niveles séricos de esta firma proteica. Se observó una asociación significativa entre un perfil inflamatorio elevado y una mayor actividad de la enfermedad.

**Tabla 2.** Perfil clínico y analítico de la cohorte multicéntrica de pacientes con AR incluidos en el estudio.

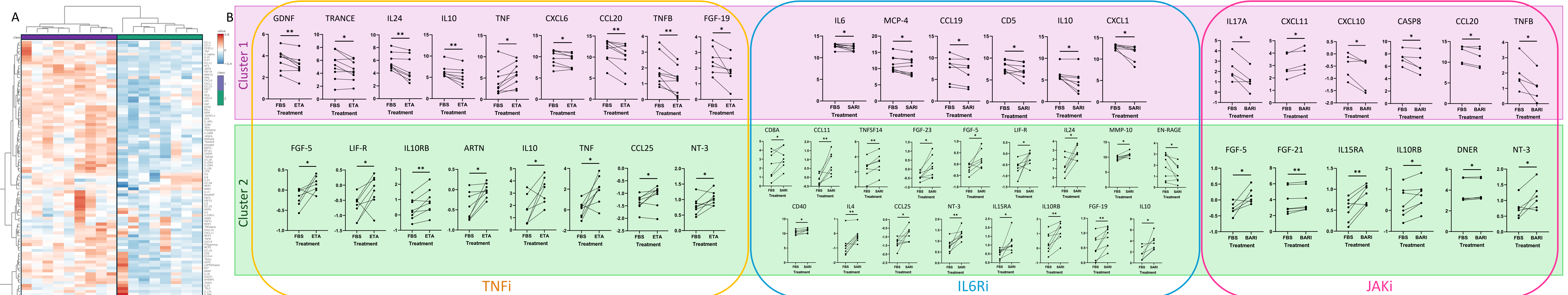
| Parámetros clínicos                           | Pacientes AR (n=183) |
|---|----------------------|
| Hombre/Mujer (n/n)                            | 47/136               |
| Edad, años (media ± DS)                       | 53,72 ± 12,71        |
| Evolución de la enfermedad, años (media ± DS) | 8,61 ± 9,99          |
| AD (media ± DS)                               | 7,18 ± 6,52          |
| AI (media ± DS)                               | 4,92 ± 5,51          |
| DAS28 (media ± DS)                            | 4,39 ± 1,46          |
| SDAI (media ± DS)                             | 25,90 ± 15,19        |
| CDAI (media ± DS)                             | 24,19 ± 13,99        |
| HAQ (media ± DS)                              | 1,19 ± 0,75          |
| Tabaquismo (n; %)                             | 40; 30,5%            |
| Hipertensión (n; %)                           | 34; 18,6%            |
| Parámetros de laboratorio                     |                      |
| PCR, mg/mL (media ± DS)                       | 16,01 ± 27,83        |
| VSG, mm/h (media ± DS)                        | 21,76 ± 19,62        |
| ACPAs positivo (n; %)                         | 109; 66,5%           |
| FR positivo (n; %)                            | 79; 76,8%            |
| Tratamientos                                  |                      |
| Corticosteroides (n; %)                       | 99; 70,7%            |
| Metotrexato (n; %)                            | 81; 57,4%            |
| Leflunomida (n; %)                            | 35; 25,5%            |
| Salazopyrina (n; %)                           | 4; 3,0%              |
| Hidroxicloroquina (n; %)                      | 41; 30,4%            |

AD (Articulaciones dolorosas); AI (Articulaciones inflamadas); DAS28 (Índice de Actividad de la Enfermedad); SDAI (Índice de Actividad de la Enfermedad Simplificado); CDAI (Índice de Actividad de la Enfermedad Clínica); HAQ (Cuestionario de Evaluación de la Salud); PCR (Proteína C reactiva); VSG (Velocidad de sedimentación globular)



Mediante clustering no supervisado se identificaron dos grupos de pacientes con expresión proteica distintiva (Figura A). El grupo de pacientes con perfiles inflamatorios más elevados mostraron mayor actividad de la enfermedad, mayor duración de la misma y mayor riesgo cardiovascular (mayor índice aterogénico, mayor prevalencia de hipertensión y mayor presencia de CIMT patológica en estos pacientes) (Figura B).

## 3 Estos resultados se validaron en estudios *in vitro*, donde se observó una respuesta distintiva en la modulación de mediadores inflamatorios por efecto del tratamiento con TNFi, IL6Ri o JAKinibs, entre dos grupos de pacientes con expresión proteica diferencial.



Mediante clustering no supervisado se identificaron dos grupos de pacientes con expresión proteica distintiva en la primera cohorte de pacientes (n=17) (Figura A). En el grupo de pacientes con perfiles inflamatorios más elevados, se observó una regulación negativa por parte de todos los fármacos; siendo Etanercept (anti-TNF) el inhibidor que moduló mayor cantidad de proteínas. Sin embargo, en el grupo de baja expresión proteica, se demostró el efecto contrario, siendo Sarilumab (anti-IL6R) aquel que up-reguló más proteínas (Figura B).

