

# Asociación entre microbiota intestinal, inflamación y epigenética en pacientes con artritis reumatoide

P166

Patricia Ruiz Limón<sup>1,2,3</sup>, Gracia María Martín Núñez<sup>1,4,5</sup>, José Manuel Lisbona<sup>1,4,5</sup>, Arkaitz Mucientes<sup>1,4</sup>, Isabel Moreno Indias<sup>1,2,3</sup>, Sara Manrique Arija<sup>1,4</sup>, Laura Cano García<sup>1,4</sup>, Rocío Redondo Rodríguez<sup>1,4</sup>, Antonio Fernández Nebro<sup>1,4,5</sup>, Natalia Mena Vázquez<sup>1,4</sup>.

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)-Plataforma BIONAND, Málaga; <sup>2</sup>Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga; <sup>3</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid;

<sup>4</sup>UGC Reumatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga; <sup>5</sup>Departamento de Medicina y Dermatología, Universidad de Málaga, Málaga



## 1. INTRODUCCIÓN

La etiología de la artritis reumatoide (AR) aún no es del todo conocida. Estudios han demostrado que la AR resulta de una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales. En los últimos años, la microbiota intestinal se ha destacado como un factor importante relacionado con la AR y la inflamación. Asimismo, las modificaciones epigenéticas podrían ser el nexo entre los factores genéticos y ambientales relacionados con la aparición y evolución de la AR.

## 2. OBJETIVO

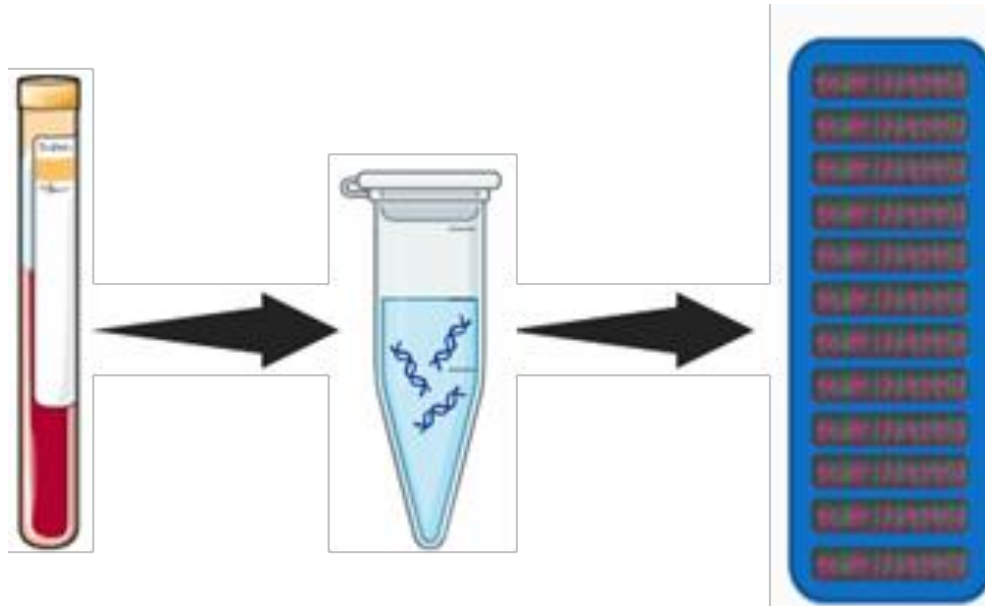
Analizar la relación entre la microbiota intestinal, la inflamación y las modificaciones epigenéticas de pacientes con artritis reumatoide.

## 3. MÉTODOS

- Estudio observacional transversal de 110 AR y 110 controles.
- Recogida de muestras (heces y sangre) y variables clínico-analíticas.
- Análisis de la microbiota intestinal mediante secuenciación del gen 16S ARN ribosómico y análisis bioinformático mediante QIIME2, **en todos sujetos**.



- Estudio metilación del ADN mediante Infinium Methylation EPIC BeadChip (Illumina, San Diego, CA, USA) y posterior validación de los CpGs seleccionados de la matriz HM850k mediante pirosecuenciación (PyroMark Q48).



32 controles  
32 pacientes AR  
FR: positivo  
ACPA: positivo

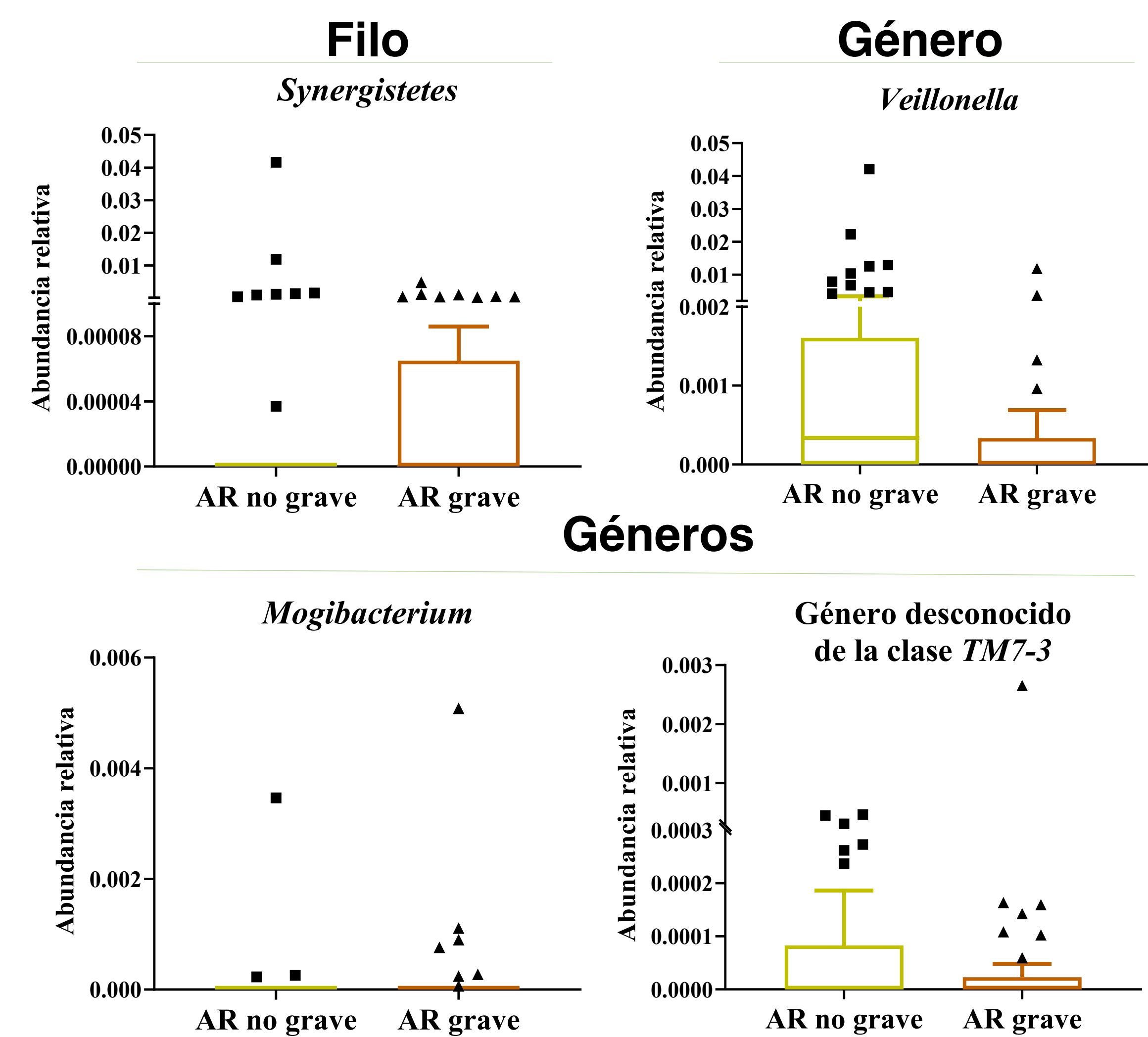
- ✓ 16 pacientes AR no graves  
-DAS-VSG<3,2  
-*Collinsella aerofaciens* < 0,15
- ✓ 16 pacientes AR graves  
-DAS-VSG≥3,2  
-*Collinsella aerofaciens* ≥ 0,15

## 4. RESULTADOS

### 4. 1. Características basales de la población de estudio.

Variable	Cohorte descubrimiento			Cohorte Validación		
	AR	Controles	p-valor	AR	Controles	p-valor
	N= 32	N=32		N= 78	N=78	
Edad en años, media (DE)	58,1 (9,6)	57,2 (9,4)	0,690	54,9 (11,5)	54,2 (17,8)	0,771
Sexo, mujer, n (%)	24 (75,0)	24 (75,0)	1,000	65 (83,3)	64 (82,1)	0,560
Tabaco			0,015			0,036
Nunca fumador, n (%)	12 (37,5)	19 (59,4)		34 (43,6)	49 (62,8)	
Exfumador, n (%)	13 (40,6)	3 (9,4)		20 (25,6)	10 (12,8)	
Fumador activo, n (%)	7 (21,9)	10 (31,3)		24 (30,8)	19 (24,4)	
Obesidad OMS, n (%)	17 (53,1)	9 (28,1)	0,042	23 (29,5)	16 (20,5)	0,339
Tiempo de evolución AR, meses, mediana (RIC)	84,5 (77,5-100,5)	-	-	91,2 (77,6-120,0)	-	-
Retraso diagnóstico, meses, mediana (RIC)	8,3 (4,0-12,3)	-	-	8,1 (4,5-14,2)	-	-
Erosiones, n (%)	23 (71,9)	-	-	49 (62,8)	-	-
FR >10, n (%)	29 (90,6)	0 (0,0)	<0,001	63 (80,8)	0 (0,0)	<0,001
ACPA >20 U/ml, n (%)	23 (71,9)	0 (0,0)	<0,001	66 (84,6)	0 (0,0)	<0,001
DAS28-ESR promedio, media (DE)	3,6 (0,5)	-	-	2,8 (0,6)	-	-
Remisión-baja actividad, n (%)	16 (50,0)	-	-	55 (70,5)	-	-
Moderada-alta actividad, n (%)	16 (50,0)	-	-	23 (29,5)	-	-
HAQ promedio, mediana (RIC)	0,8 (0,6)	-	-	0,7 (0,6)	-	-
FAME sintético, n (%)	30 (93,8)	0 (0,0)	<0,001	71 (91,0)	0 (0,0)	<0,001
FAME biológico, n (%)	11 (34,4)	0 (0,0)	<0,001	31 (39,7)	0 (0,0)	<0,001
Glucocorticoides al protocolo, n (%)	5 (15,6)	0 (0,0)	0,020	14 (17,9)	0 (0,0)	<0,001
<i>Collinsella aerofaciens</i> frecuencia relativa, mediana (RIC)	0,005 (0,0009-0,01)	0,003 (0,0008-0,005)	0,035	0,007 (0,002, 0,01)	0,002 (0,0005,0,08)	<0,001
<i>Collinsella aerofaciens</i> frecuencia relativa (ASVs ≥0,010), n (%)	11 (34,4)	3 (9,4)	0,016	31 (39,7)	14 (18,7)	0,004

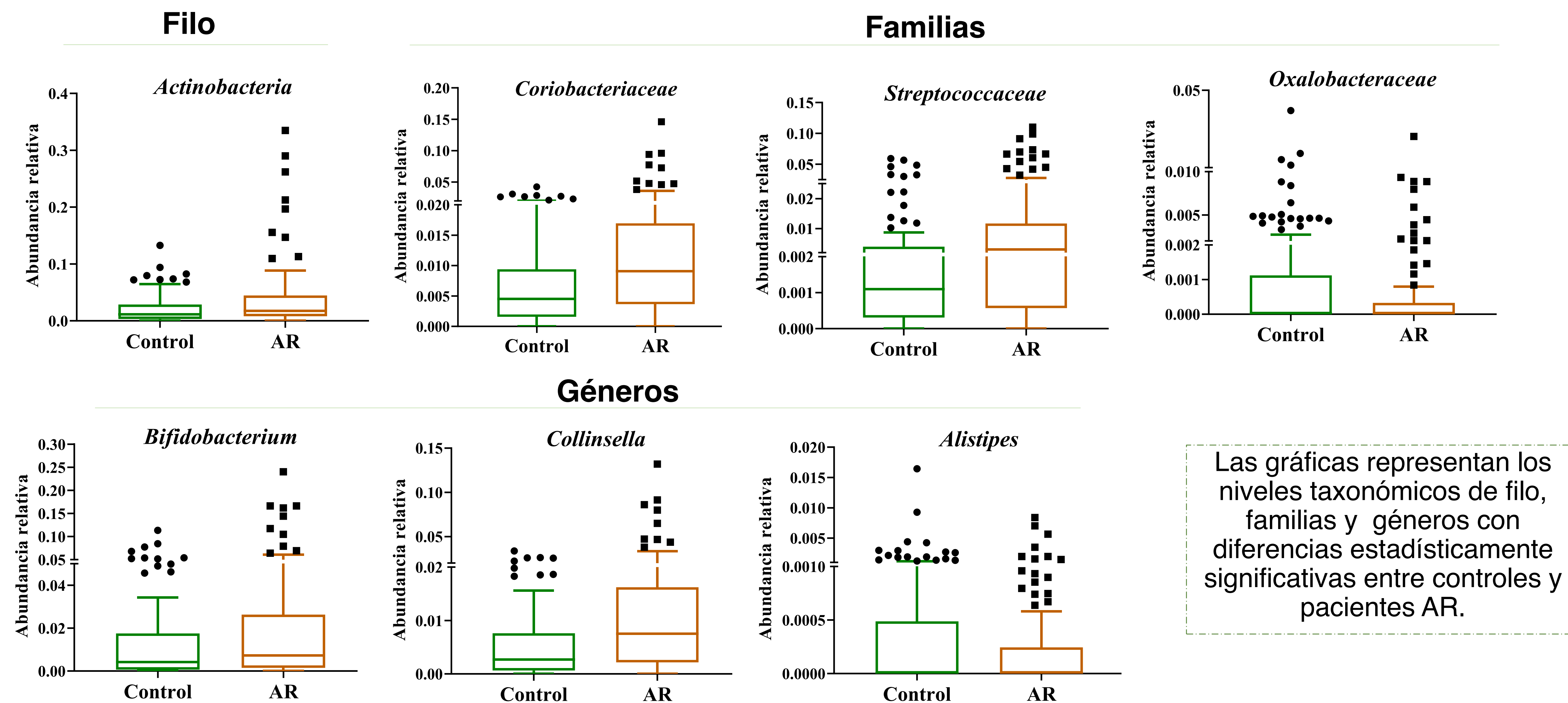
### 4. 3. Diferencias en la abundancia de la microbiota intestinal según la gravedad de la enfermedad.



## 5. CONCLUSIÓN

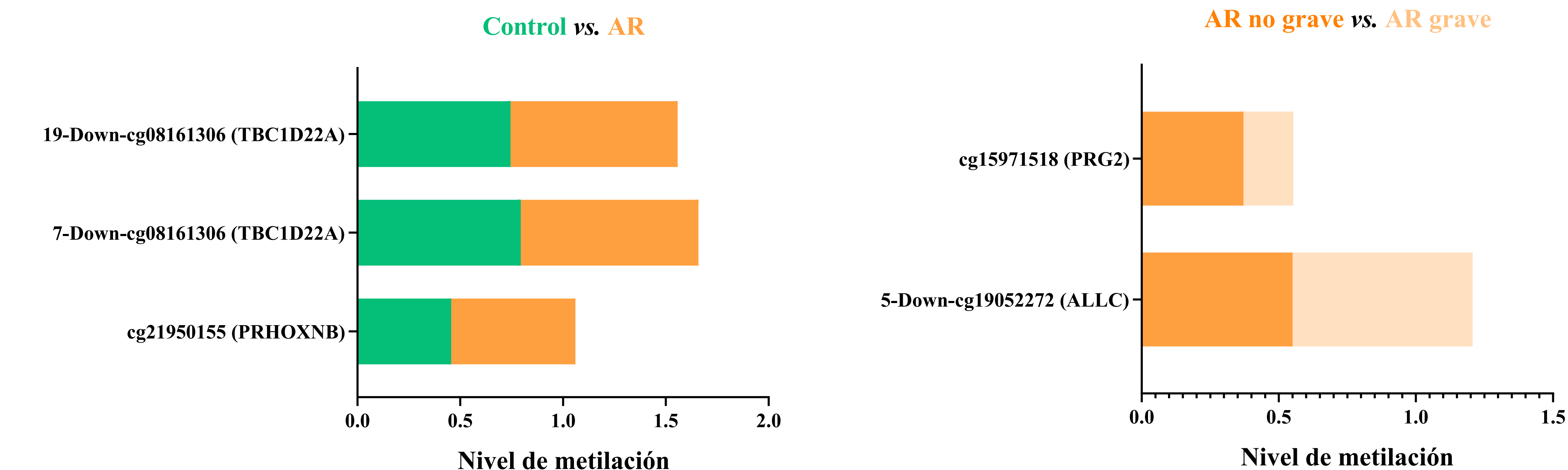
La microbiota intestinal, especialmente el género *Collinsella*, podría estar relacionada en los patrones de metilación y la actividad inflamatoria en pacientes con AR.

### 4. 2. Diferencias en la abundancia de la microbiota intestinal.



Las gráficas representan los niveles taxonómicos de filo, familias y géneros con diferencias estadísticamente significativas entre controles y pacientes AR.

### 4. 4. Sitios CpGs metilados diferencialmente entre pacientes con AR y controles, y según la gravedad de la enfermedad: CpGs relacionados con genes o pseudogenes, $\beta$ valor >0.10 y p valor $\leq$ 0.01.



### 4. 5. Estudios de correlación entre la microbiota intestinal y la metilación.

	5-Down-cg19052272 (ALLC)	19-Down-cg08161306 (TBC1D22A)
<i>Actinobacteria</i>	r=-0,434*	r=0,223
<i>Coriobacteriaceae</i>	r=-0,469**	r=0,223
<i>Bifidobacterium</i>	r=-0,384**	r=0,204
<i>Collinsella</i>	r=-0,398*	r=0,267*
<i>Alistipes</i>	r=-0,404*	r=0,117

Valores r de Pearson; \*p<0,05, \*\*p<0,01.

### 4. 6. Modelo de regresión lineal para factores asociados con 5-Down-cg19052272 (ALLC).

Variable	95% intervalo confianza para B	p-valor
<i>Actinobacteria</i>	-0,434 (-126,728; -16,197)	0,013
<i>Coriobacteriaceae</i>	-0,469 (-290,698; -50,709)	0,007
<i>Collinsella</i>	-0,398 (-268,224; -20,327)	0,024
<i>Alistipes</i>	-0,404 (-4294,451; -364,271)	0,022
<i>Bifidobacterium</i>	-0,384 (-206,659; -11,299)	0,030

N.º 166

