

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la artritis reumatoide (AR) ha experimentado avances importantes en la última década, gracias a la disponibilidad de nuevas herramientas terapéuticas, combinadas con un diagnóstico temprano y chequeos médicos más controlados.

A pesar de los avances terapéuticos realizados en la AR, un importante grupo de pacientes (20-40%) sigue sin responder adecuadamente a los tratamientos actuales, incluyendo los FAMES biológicos y sintéticos dirigidos. Una mejor comprensión de los efectos moleculares de estos fármacos podría favorecer el uso de estrategias terapéuticas personalizadas.

OBJETIVOS

- 1- Caracterizar los cambios moleculares promovidos por TNFi, IL6Ri y JAKinibs en células inmunes de pacientes AR mediante ensayos *ex vivo*.
- 2- Identificar subgrupos de pacientes con AR-activa que presenten firmas moleculares basales similares a las moduladas por estos fármacos.

MATERIALES Y MÉTODOS

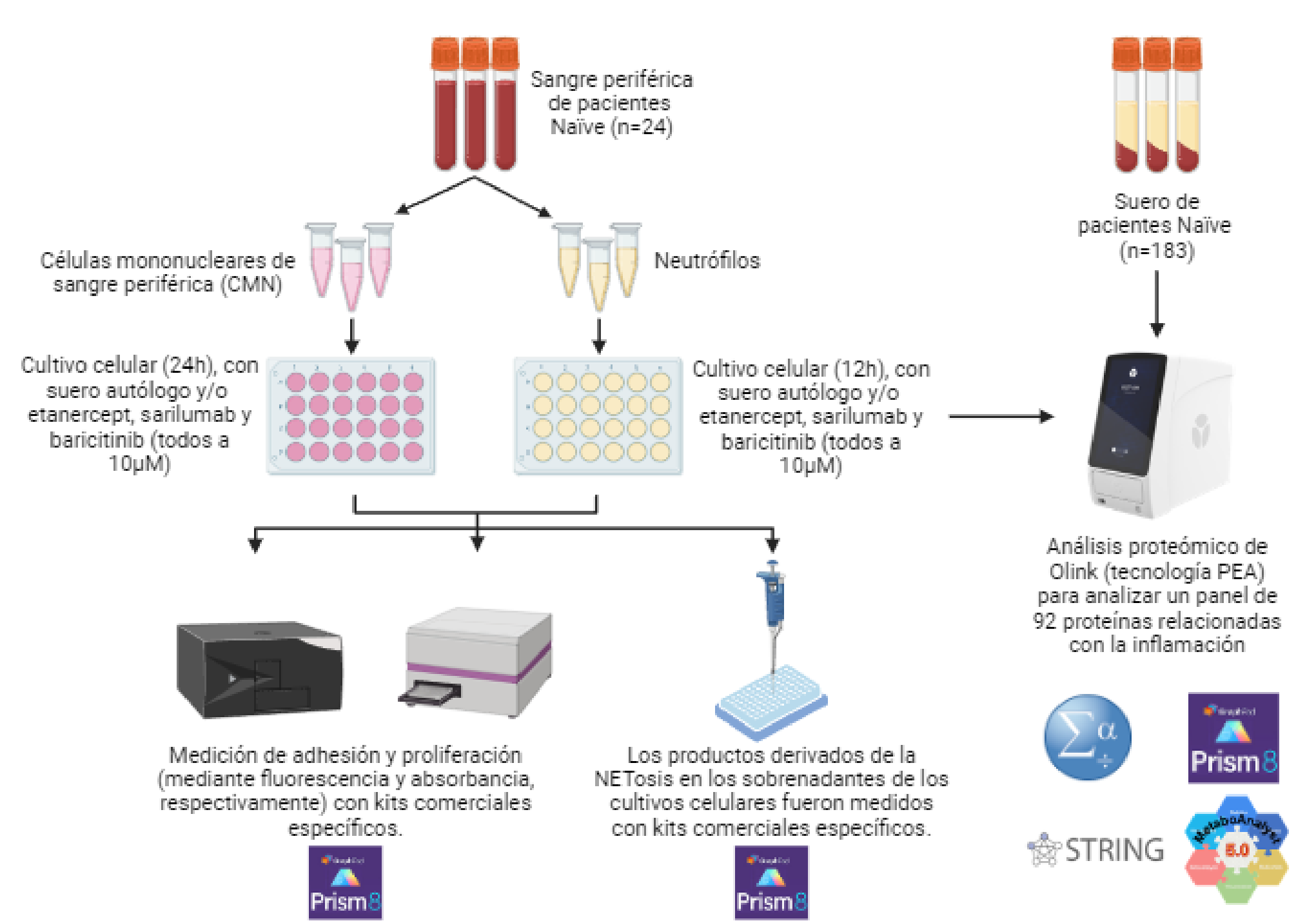


Figura 1. Esquema simplificado de la metodología experimental y análisis bioinformático seguido a lo largo del estudio.

CONCLUSIONES

Los cambios celulares y moleculares promovidos por TNFi, IL6Ri y JAKinibs en ensayos *ex vivo* en células inmunes de AR fueron consistentes con perfiles séricos hallados alterados *in vivo* en subgrupos de pacientes con AR activa. Estos hallazgos definen el potencial terapéutico de cada fármaco y podrían ser la base para la implementación de una medicina de precisión.

Financiado por el proyecto 3TR de IMI 2 JU UE/EFPIA; P121/0591 & 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@juntadeandalucia.es
b32pesac@uco.es

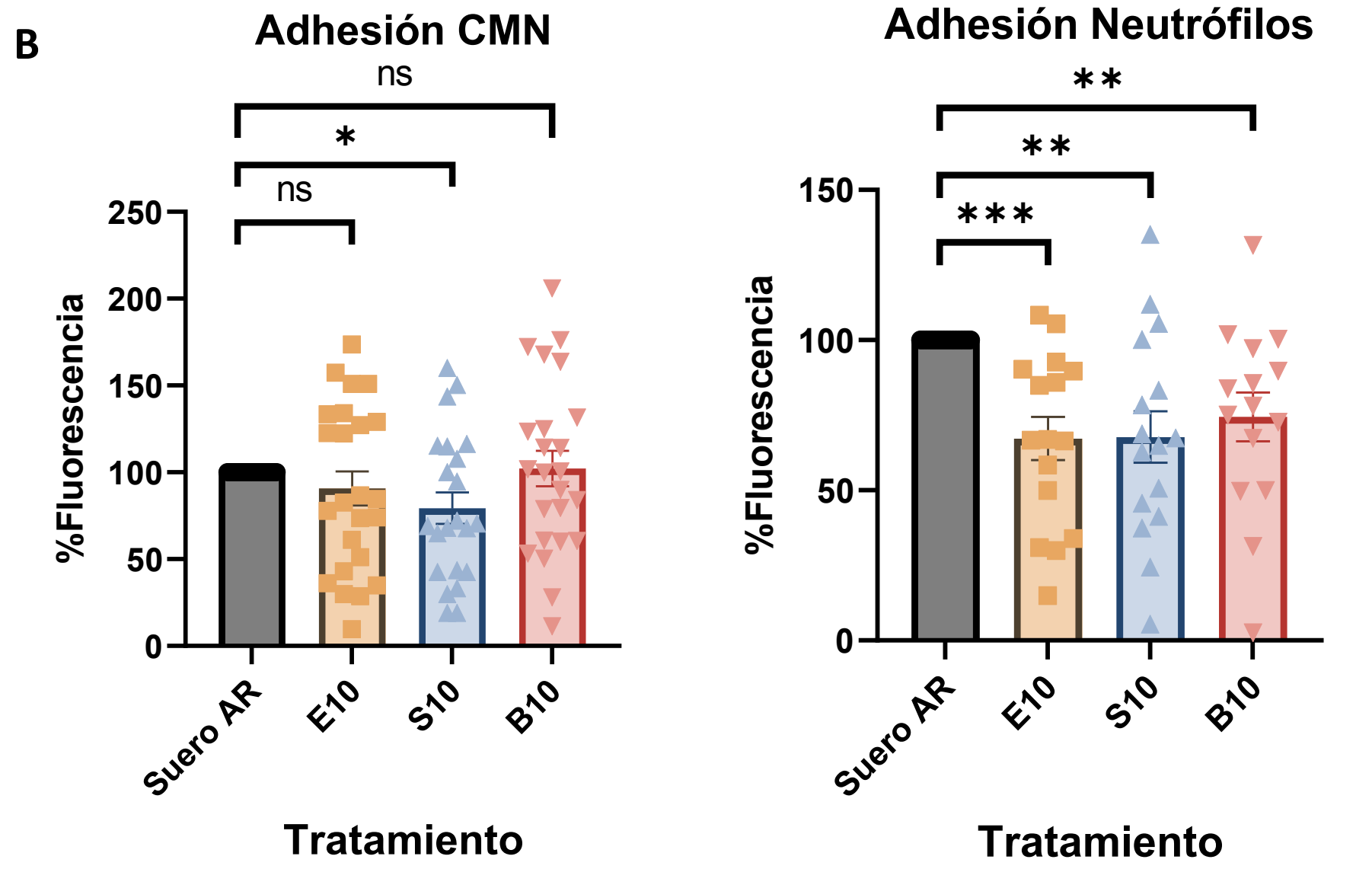
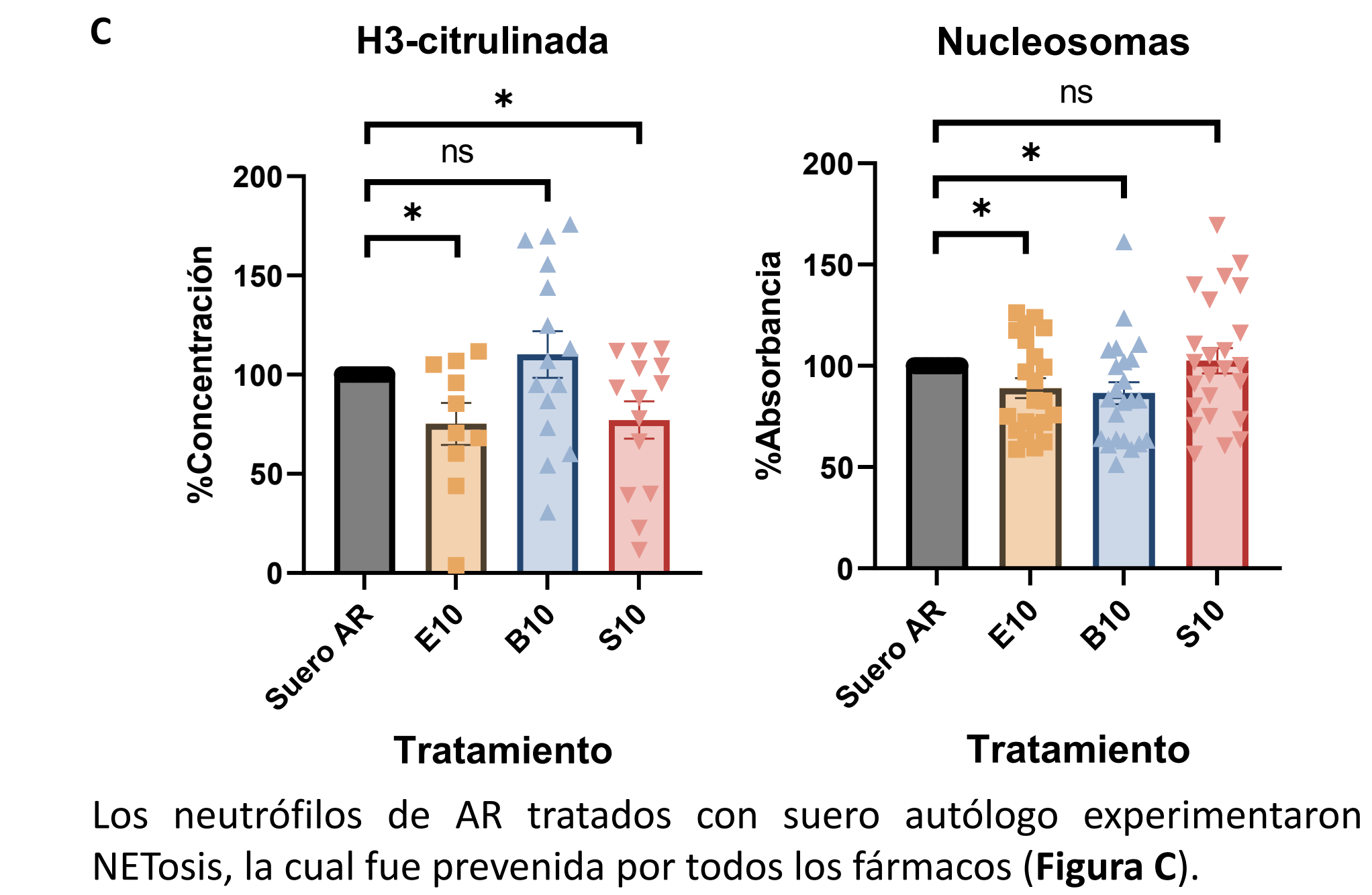
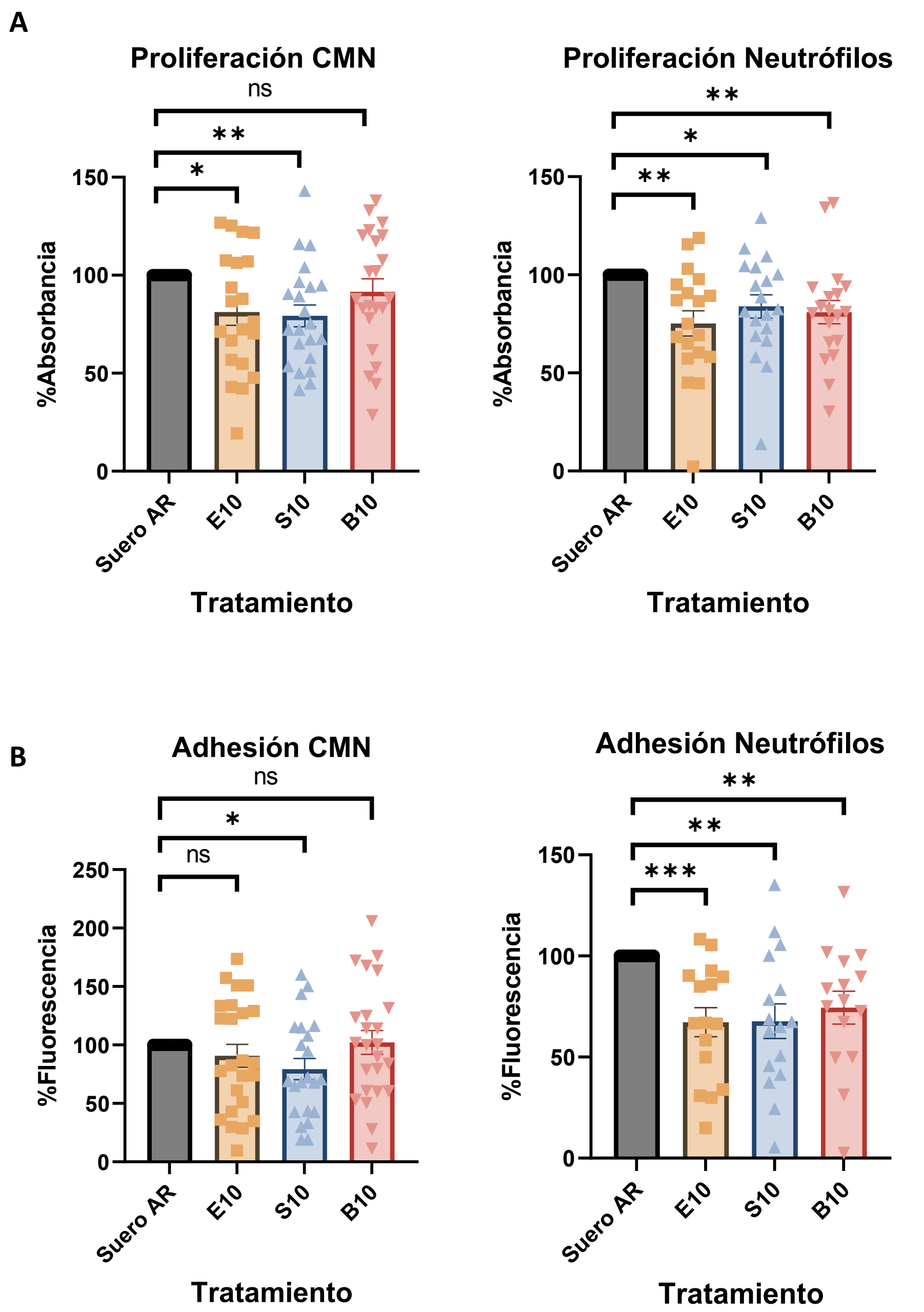
1. TNFi, IL6Ri y JAKinibs redujeron las capacidades de adhesión y proliferación de CMNs y neutrófilos de un 94% de los pacientes con AR.

Tabla 1. Perfil clínico y analítico de la cohorte de pacientes con AR naïve a tratamiento biológico incluidos en el estudio.

Parámetros clínicos	Pacientes AR naïve (n=25)
Hombre/Mujer (n/n)	9/16
Edad, años (media ± DS)	58,08 ± 10,31
Evolución de la enfermedad, años (media ± DS)	8,97 ± 9,74
AD (media ± DS)	7,28 ± 5,95
AI (media ± DS)	3,48 ± 3,87
DAS28 (media ± DS)	4,54 ± 1,15
SDAI (media ± DS)	26,29 ± 11,77
CDAI (media ± DS)	24,64 ± 11,06
HAQ (media ± DS)	1,16 ± 0,80
Tabaquismo (n, %)	8, 32%
Hipertensión (n, %)	10, 40%
Parámetros de laboratorio	
PCR, mg/mL (media ± DS)	24,03 ± 36,77
VSG, mm/h (media ± DS)	12,73 ± 18,07
ACPAs positivo (n, %)	13, 52%
FR positivo (n, %)	15, 60%
Tratamientos	
Corticosteroides (n, %)	24, 96%
Metotrexato (n, %)	22, 88%
Leflunomida (n, %)	19, 76%
Salazopyrina (n, %)	5, 20%
Hidroxicloroquina (n, %)	21, 84%

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)

Los resultados de proliferación mostraron que Etanercept (anti-TNF) y Sarilumab (anti-IL6R) tenían capacidades similares de inhibición en los CMNs, siendo todos efectivos en dicha inhibición en neutrófilos (Figura A). Etanercept fue el tratamiento que mejor inhibió la adhesión en neutrófilos, aunque también mostraron significación Sarilumab (anti-IL6R) y Baricitinib (JAKi). En CMNs sólo Sarilumab mostro una inhibición significativa (Figura B).



3. En una segunda cohorte incluyendo 183 pacientes con AR activa, el 60% mostraron al menos una firma proteómica alterada asociada con la modulada ex vivo por alguno de los medicamentos.

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)

