

# Caracterización de firmas transcriptómicas comunes y distintivas en la Artritis Reumatoide y el Lupus Eritematoso Sistémico mediante análisis transcriptómico integrado

Ismael Sanchez-Pareja<sup>1</sup>, Carlos Perez-Sanchez, Daniel Toro-Domínguez, María Ángeles Aguirre-Zamorano, Laura Muñoz-Barrera, Tomas Cerdó, Sagrario Corrales, Rafaela Ortega-Castro, Concepción Aranda-Valera, María Lourdes Ladehesa-Pineda, Jerusalem Calvo Gutiérrez, Font Ugalde Pilar, María Carmen Ábalos-Aguilera, Desirée Ruiz-Vilchez, Christian Merlo-Ruiz, Clementina López-Medina, Nuria Barbarroja, Alejandro Escudero-Contreras, Marta Alarcon-Riquelme, Chary Lopez-Pedrerá\*

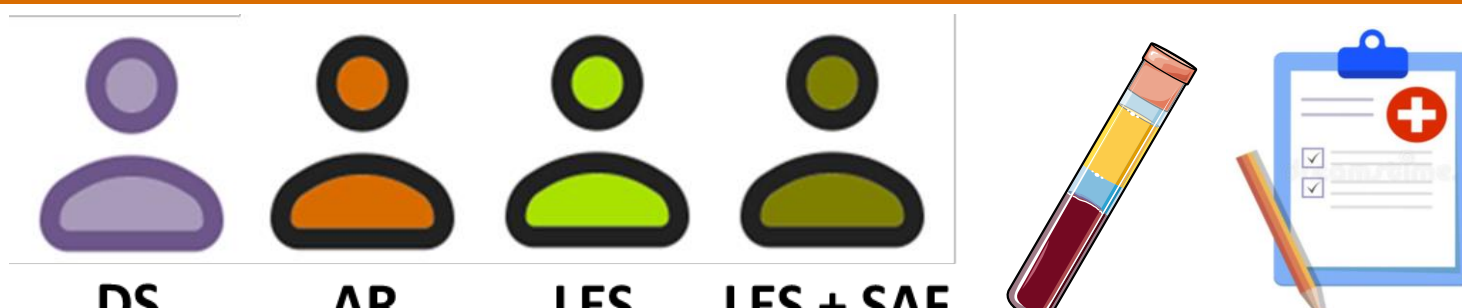
## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES) son dos enfermedades autoinmunes inflamatorias sistémicas muy prevalentes y debilitantes cuya etiología y patogénesis están interconectadas, pero el conocimiento sobre los mecanismos moleculares subyacentes es limitado. El objetivo es caracterizar mecanismos moleculares comunes y distintivos subyacentes a la fisiopatología de AR y LES mediante un análisis transcriptómico integrado de células mononucleadas (CMNs).

## PACIENTES Y MÉTODOS

### 1. Reclutamiento de pacientes:

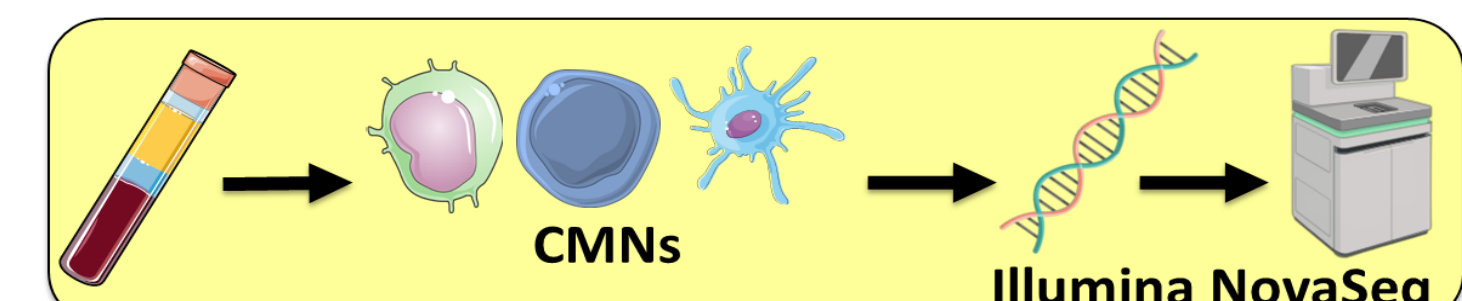
- Muestras sanguíneas
- Seguimiento clínico



Parámetros clínicos	Pacientes AR (n=87)	Parámetros clínicos	Pacientes LES (n=16)	Pacientes LES+SAF (n=11)
Mujeres/Hombres, n	68/19 (78%)	Mujeres/Hombres, n	12/4 (75%)	10/1 (91%)
Edad, años (media ± DS)	54.5 ± 12.1	Edad, años (media ± DS)	38.8 ± 12.9	53.6 ± 7
Tiempo de evolución, años (media ± DS)	10.4 ± 9.5	Tiempo de evolución, años (media ± DS)	11.6 ± 7.5	13.5 ± 8.8
DAS28PCR (media ± DS)	4.2 ± 1.5	SLEDAI (media ± DS)	1.1 ± 1.6	1 ± 1.1
AD (media ± DS)	6.5 ± 6.8	Trombosis, n	0/16 (0%)	8/11 (72.7%)
AI (media ± DS)	4.2 ± 5.5	Hipertensión, n	4/15 (26.7%)	6/11 (54.5%)
SDAI (media ± DS)	24 ± 15.3	Obesidad, n	4/14 (28.6%)	6/11 (54.5%)
CDAI (media ± DS)	22.3 ± 14.8	Tabaco, n	5/13 (38.5%)	4/11 (36.4%)
EVAp (media ± DS)	61.6 ± 23.9	Comp. Obstétricas, n	2/16 (12.5%)	6/11 (54.5%)
EVAm (media ± DS)	59.2 ± 22.9	Dislipidemia, n	1/16 (6.3%)	3/11 (27.3%)
ECV, n	7/75 (9.3%)	Nefropatía lúpica, n	8/16 (50%)	1/11 (9.1%)
Hipertensión, n	37/83 (44.6%)	Proteinuria, n	2/14 (14.3%)	0/11 (0%)
Obesidad, n	21/73 (28.8%)	<b>Parámetros de laboratorio</b>		
Tabaco, n	24/79 (30.4%)	ApoA/ApoB (media ± DS)	2.3 ± 0.5	2 ± 0.7
<b>Parámetros de laboratorio</b>		Índice Aterogénico (media ± DS)	3.1 ± 0.7	4 ± 1
PCR alterada, n	34/86 (39.5%)	PCR alterada, n	1/11 (9.1%)	8/11 (72.7%)
VSG alterada, n	34/86 (39.5%)	VSG alterada, n	2/12 (16.7%)	7/11 (63.6%)
FR alterado, n	63/76 (82.9%)	Ac aCL IgG, n	1/7 (14.3%)	3/8 (37.5%)
ACPAs alterados, n	59/77 (76.6%)	Ac aCL IgM, n	0/7 (0%)	2/8 (25%)
<b>Tratamientos</b>		Ac Anti-β2GP IgG, n	0/7 (0%)	5/8 (62.5%)
Corticosteroides, n	61/76 (80.3%)	Ac Anti-β2GP IgM, n	0/7 (0%)	0/8 (0%)
Metotrexato, n	47/77 (61%)	Ac Anti-dsDNA, n	5/15 (33.3%)	2/10 (20%)
Leflunomida, n	29/54 (53.7%)	ANA, n	10/14 (71.4%)	9/11 (81.8%)
Hidroxicloroquina, n	29/54 (53.7%)	<b>Tratamientos</b>		
Salazopirina, n	2/79 (2.5%)	Corticosteroides, n	9/13 (69.2%)	7/10 (70%)
AINES, n	58/84 (69%)	Hidroxicloroquina, n	12/13 (92.3%)	7/10 (70%)
Estatinas, n	10/79 (12.7%)	Estatinas, n	0/16 (0%)	6/10 (60%)
Anticoagulantes, n	3/77 (3.9%)	Immunosupresores, n	13/13 (100%)	7/10 (70%)
Biologicos, n	2/74 (2.7%)	Anticoagulantes, n	9/13 (69.2%)	10/10 (100%)

### 2. Procesamiento de muestras:

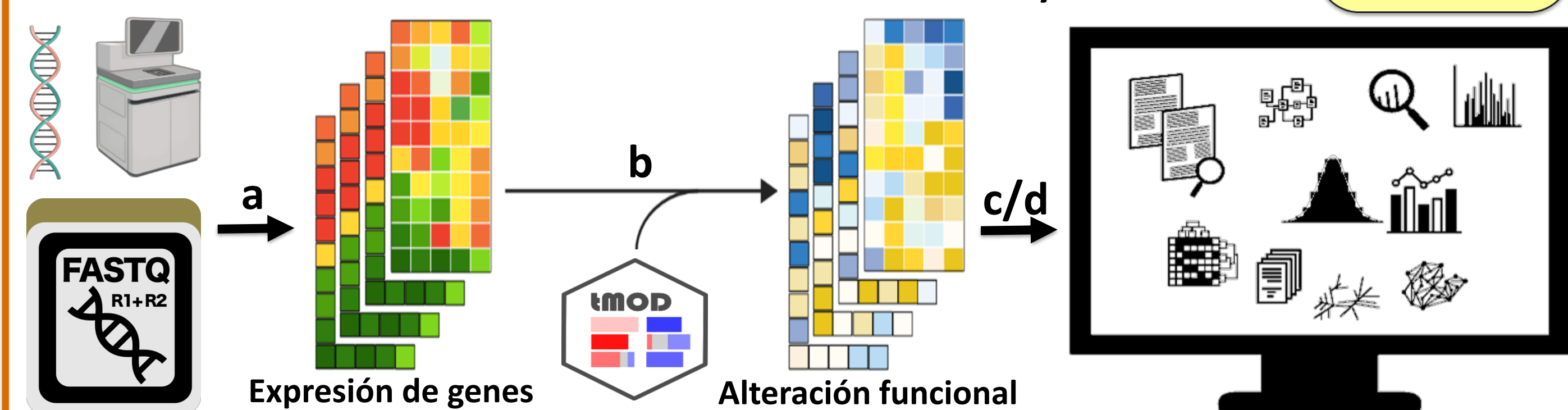
- Aislamiento PMBCs y extracción ARN
- Secuenciación masiva de ARN



### 3. Análisis computacionales avanzados:

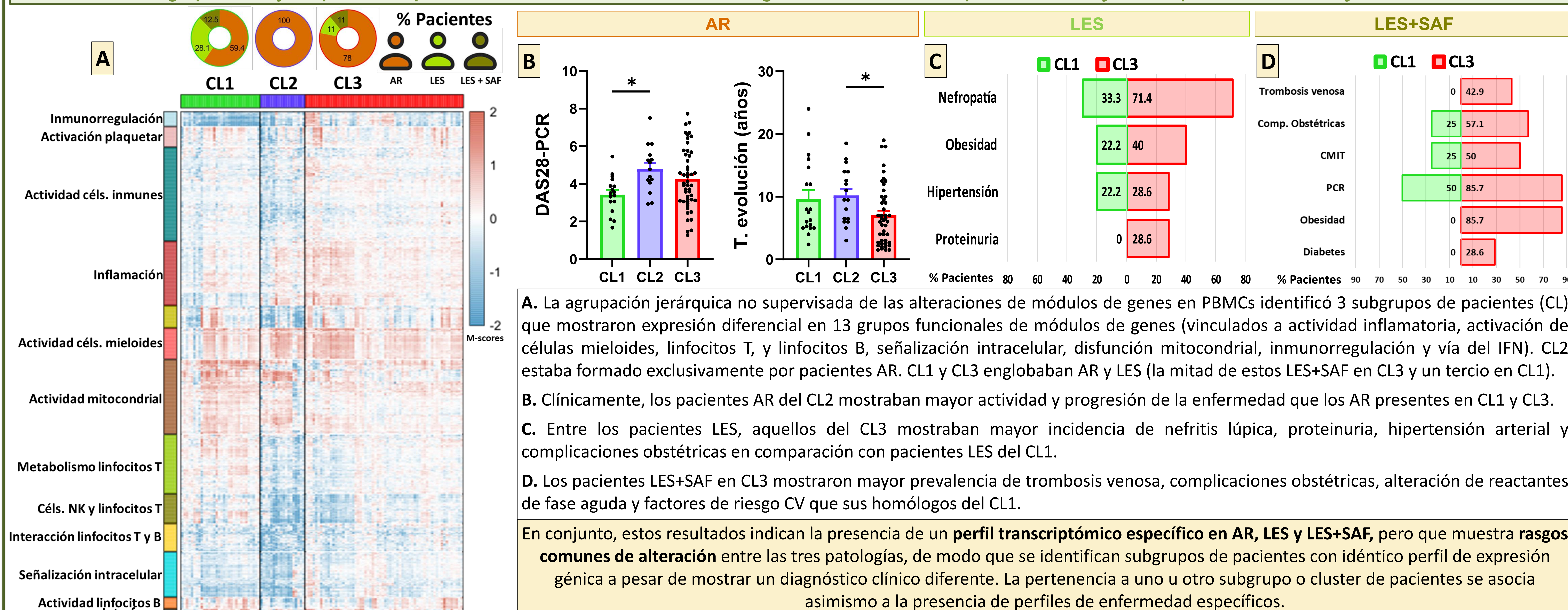
- Preparación de datos de expresión génica: alineamiento al genoma de referencia, normalización y anotación de los genes
- Cálculo de alteración en la expresión de módulos de genes (Toro-Domínguez et al., Brief. Bioinformatics 2022)

- Análisis jerárquico no supervisado del perfil transcriptómico alterado
- Estudio estadístico mediante análisis de correlaciones y asociaciones



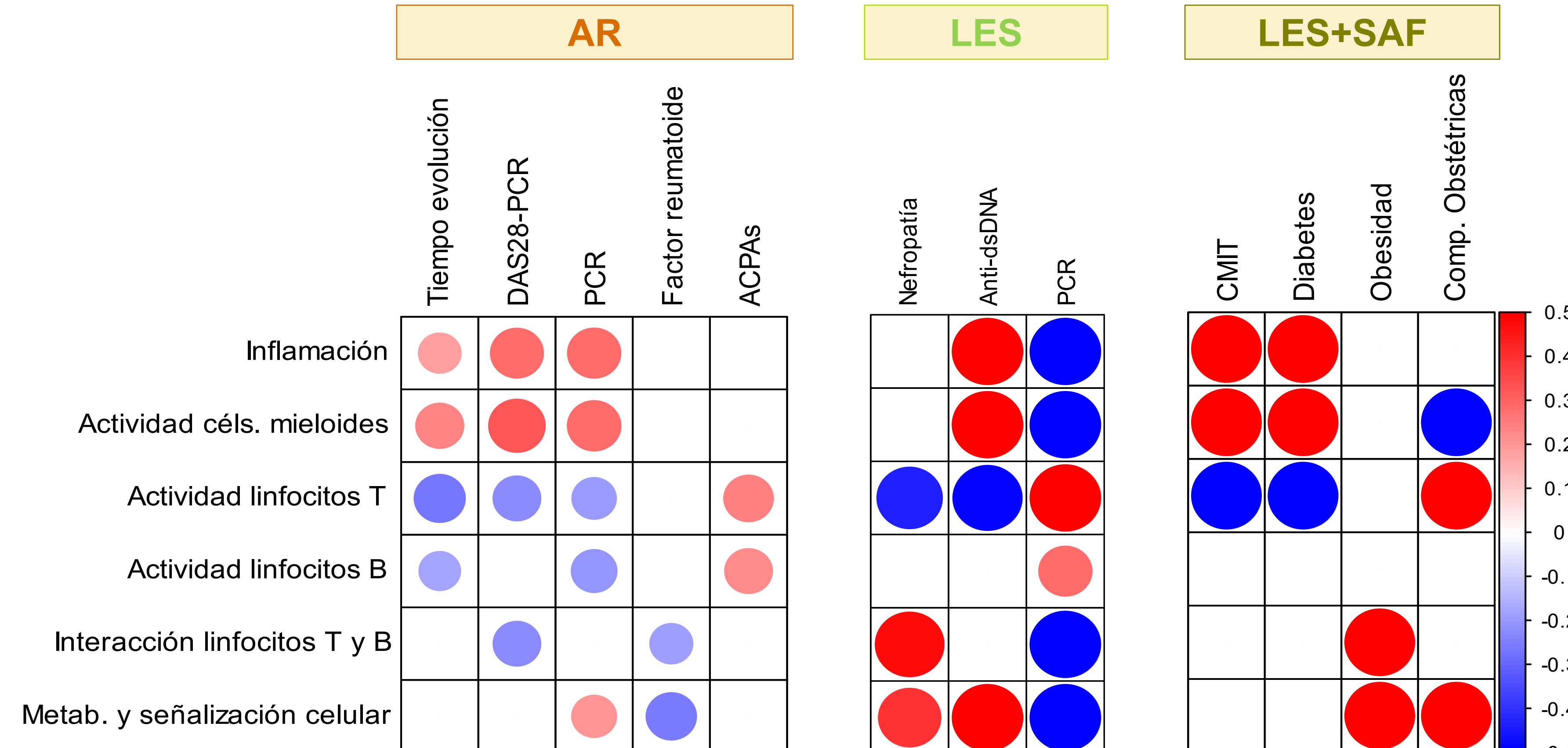
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El agrupamiento jerárquico no supervisado de alteraciones de módulos de genes en PBMCs reveló perfiles clínicos y transcriptómicos comunes y distintivos



Los grupos funcionales de genes en PBMCs que caracterizan los clústeres se asociaron con perfiles clínicos específicos en pacientes de AR, LES y LES+SAF

- Niveles elevados de módulos de genes vinculados a inflamación y actividad de monocitos/céls mieloides correlacionaron con mayor actividad y evolución de AR, anti-dsDNA(+) en LES y riesgo CV en LES+SAF.
  - La expresión alterada de módulos de genes de linfocitos T se asoció con positividad para ACPAS en AR, niveles elevados de PCR en AR y LES, nefropatía en LES y complicaciones obstétricas en LES+SAF.
  - La alteración de módulos de genes asociados a la actividad de linfocitos B se vincularon con altos niveles de ACPAS en AR y PCR elevada en LES.
  - Niveles alterados de módulos de genes vinculados a de actividad inmune, inmunorregulación, señalización celular y disfunción mitocondrial correlacionaron simultáneamente con PCR elevada, autoanticuerpos positivos, nefropatía y complicaciones obstétricas en las tres enfermedades.
- En suma, se han identificado **alteraciones en módulos de genes** asociados a distintos perfiles de actividad de células inmunes en las tres patologías, que de forma simultánea están asociados con la alteración de **procesos autoinmunes e inflamatorios específicos en cada condición autoinmune**, así como con la actividad de la enfermedad, sus manifestaciones clínicas o el desarrollo de daño orgánico.



## CONCLUSIONES

Las CMNs de pacientes AR, LES y LES muestran perfiles génicos comunes y distintivos, vinculados a características clínicas y serológicas específicas. El análisis transcriptómico integrado proporciona la base para entender estos mecanismos, validando estudios previos [Barturen et al., Arthritis&Rheumatology 2021].

Estudios en curso abordarán la estabilidad de estas firmas génicas y su relevancia para predecir la progresión clínica y la respuesta a diferentes enfoques terapéuticos.