DESREGULACIÓN DE LA VÍA DEL NAD⁺ EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS COMO NUEVA DIANA TERAPÉUTICA

Núm. P290

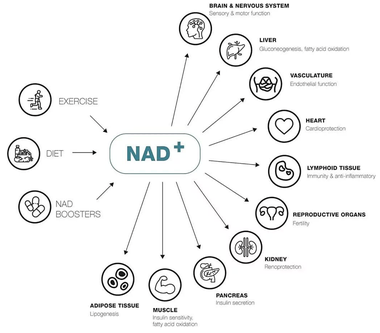
Beatriz Vellón-García[1,2], Miguel Pérez-Rodríguez[1], María Llamas López[1], Álvaro Alfonso Puerto-Nuñez[1], Luz Marina Sánchez Mendoza[1], José Antonio González-Reyes[1], Juan Antonio Moreno[1], María Isabel Burón[1], Adrián Llamas Urbano[2,3], Julio M. Martínez-Moreno[3], Yas Hanaee[2,3], Iván Arias-de la Rosa[2], Clementina López-Medina[2], Eduardo Collantes-Estevez[2], Nuria Barbarroja[2,3], Alejandro Escudero-Contreras[2], Chary Lopez-Pedrera[2], José Manuel Villalba[1] y Carlos Pérez-Sánchez[1,2,3]

Hospital Universitario Reina Sofia / IMIBIC / Universidad de Córdoba

INTRODUCCIÓN

Estudios recientes sugieren que los componentes de la **vía del NAD⁺** pueden desempeñar un papel crucial en los procesos patogénicos asociados con las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas (ERIC), las cuales presentan un envejecimiento acelerado.

Por lo tanto, explorar los elementos involucrados en el metabolismo del NAD⁺ podría desvelar **nuevas dianas terapéuticas** para estas patologías, las cuales incluyen un alto porcentaje de pacientes no respondedores a las terapias disponibles.



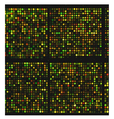
OBJETIVOS

1. Identificar los elementos clave en las vías de síntesis y degradación del NAD⁺
2. Analizar la expresión diferencial de mediadores clave de la vía del NAD⁺ mediante herramientas computacionales y análisis transcriptómicos entre pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas (ERIC) y donantes sanos (DS)
3. Realizar un análisis comparativo para identificar alteraciones comunes y distintivas entre las distintas patologías

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Bases de datos

GEO Gene Expression Omnibus · ArrayExpress · NIH National Institutes of Health → • RNAseq • Microarray



2. Selección de genes

PubMed — **Metabolismo de NAD⁺:** síntesis, degradación, transporte

3. Análisis de datos transcriptómicos

- Células mononucleares de sangre periférica (PBMCs)
- Sangre total

- Donantes sanos (DS)
- ERIC:
  - Artritis reumatoide (AR)
  - Espondiloartritis (EspA)
  - Lupus eritematoso sistémico (LES)
  - Esclerosis sistémica (ES)

	Artritis Reumatoide		Espodiloartritis		Lupus Eritematoso Sistémico		Esclerosis Sistémica	
Muestra	Sangre Total	PBMC	Sangre Total	Sangre Total	PBMC	Sangre Total	PBMC	PBMC
n (DS)	20	15	16	11	9	18	41	10
n (Patología)	127	18	16	11	17	99	19	10

n = 460 pacientes → R Programming

Tabla 1. Datos transcriptómicos disponibles de enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas

Beatriz Vellón García, bea.vellon@gmail.com; b82vegab@uco.es

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. IDENTIFICACIÓN DE GENES RELACIONADOS CON EL METABOLISMO DEL NAD⁺

Función	Nombre completo	Abreviación
Consumidoras	bone marrow stromal cell antigen 1	CD157
	CD38 molecule	CD38
	poly(ADP-ribose) polymerase 1	PARP1
	poly(ADP-ribose) polymerase 2	PARP2
	poly(ADP-ribose) polymerase 3	PARP3
	poly(ADP-ribose) polymerase 4	PARP4
	poly(ADP-ribose) polymerase 5	PARP5
	poly(ADP-ribose) polymerase 6	PARP6
	poly(ADP-ribose) polymerase 7	PARP7
	poly(ADP-ribose) polymerase 8	PARP8
	poly(ADP-ribose) polymerase 9	PARP9
	poly(ADP-ribose) polymerase 10	PARP10
	poly(ADP-ribose) polymerase 11	PARP11
	poly(ADP-ribose) polymerase 12	PARP12
	poly(ADP-ribose) polymerase 13	PARP13
	poly(ADP-ribose) polymerase 14	PARP14
	poly(ADP-ribose) polymerase 15	PARP15
	poly(ADP-ribose) polymerase 16	PARP16
	poly(ADP-ribose) polymerase 17	PARP17
	poly(ADP-ribose) polymerase 18	PARP18
	poly(ADP-ribose) polymerase 19	PARP19
	sirtuin 1	SIRT1
	sirtuin 2	SIRT2
	sirtuin 3	SIRT3
	sirtuin 4	SIRT4
	sirtuin 5	SIRT5
	sirtuin 6	SIRT6
	sirtuin 7	SIRT7
	nudix hydrolase 15	NUDT15
	sterile alpha and TIR motif containing 1	SARM1
Metabolismo Redox	NAD kinase	NADK

Función	Nombre completo	Abreviación
Canales	gap junction protein alpha 1	CX43
	equilibrative nucleoside transporter	ENT
Síntesis	nicotinate phosphoribosyltransferase	NAPRT
	nicotinamide riboside kinase 1	NMRK1
	nicotinamide riboside kinase 2	NMRK2
	indoleamine 2,3-dioxygenase	IDO
	tryptophan 2,3-dioxygenase	TDO
	quinolinate phosphoribosyltransferase	QAPRT
	nicotinamide phosphoribosyltransferase	NAMPT
	purine nucleoside phosphorylase	PNP
	5'-nucleotidase ecto	CD73
	nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase 1	NMNAT1
	nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase 2	NMNAT2
	nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase 3	NMNAT3
	NAD synthetase 1	NADSYN1

Tabla 2. Genes relacionados con NAD⁺: nombre, abreviación y función

Se identificaron **45 genes** con un papel relevante en el metabolismo del NAD⁺

Destaca la presencia de genes involucrados en su trasporte como CX43 y ENT, enzimas reguladoras de su biosíntesis como NAMPT, NMNATs, o NMRKS, y genes involucrados en su consumo como CD38, CD157, Sirtuinas y PARPs

2. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS GENES DEL METABOLISMO DE NAD⁺ DIFERENCIALMENTE EXPRESADOS EN CADA ENFERMEDAD REUMÁTICA INFLAMATORIA CRÓNICA (ERIC)

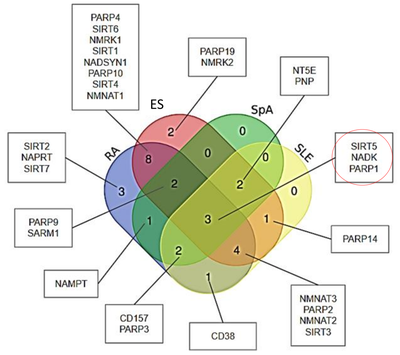


Figura 1. Diagrama de Venn. Expresión de genes comúnmente alterada entre las patologías

El análisis de expresión diferencial identificó una serie de genes alterados en los sets de datos para cada ERIC respecto a DS.

Entre las ERIC analizadas destacan **Artritis Reumatoide y Esclerodermia** como aquellas con mayor alteración de genes asociados al metabolismo del NAD⁺ (compartiendo 17 genes).

En cuanto a los genes analizados, destaca la alteración simultánea en todas las ERIC de **SIRT5, NADK** y **PARP1,** los cuales podrían evidenciar un papel clave en el desarrollo de patologías reumáticas inflamatorias crónicas

3. ANÁLISIS DE GENES ASOCIADOS CON EL **CONSUMO DE NAD⁺** ALTERADOS EN CADA ENFERMEDAD REUMÁTICA

Un análisis más detallado de la función de estos genes permitió la identificación de una alteración relevante de genes asociados al consumo de NAD⁺ en cada patología, como las poli (ADP-ribosa) polimerasas (PARPs) y las sirtuinas (SIRTs).

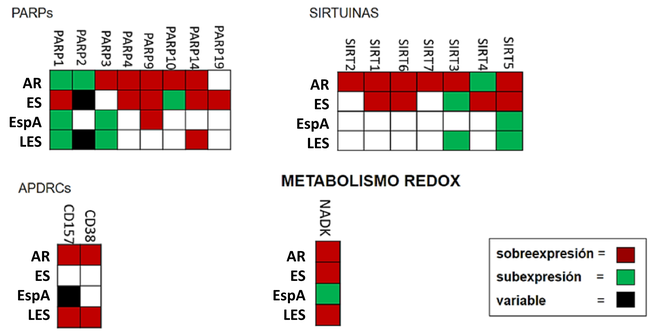


Figura 2. Pseudoheatmap. Genes relacionados con el consumo de NAD⁺ y metabolismo Redox

Se observa una tendencia general a un incremento en los genes asociados al **consumo de NAD⁺** en **Artritis Reumatoide** y **Esclerodermia**. Este resultado podría estar relacionado con un proceso de inflamación crónica y envejecimiento acelerado en este tipo de patologías, requiriendo así la actuación de enzimas reparadoras que agotarían el NAD⁺ disponible.

4. ANÁLISIS DE GENES ASOCIADOS CON LA **SÍNTESIS DE NAD⁺** ALTERADOS EN CADA ENFERMEDAD REUMÁTICA

En cuanto a los genes relacionados con la **biosíntesis de NAD⁺**, destaca igualmente una alteración más pronunciada tanto en **Artritis Reumatoide (AR)** como en **Esclerodermia (ES)**

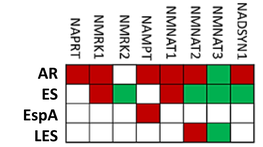


Figura 3. Pseudoheatmap. Genes relacionados con la síntesis de NAD⁺

En el caso de **AR**, los resultados sugieren que este incremento de la biosíntesis de NAD⁺ podría suponer un mecanismo de compensación del consumo visto anteriormente

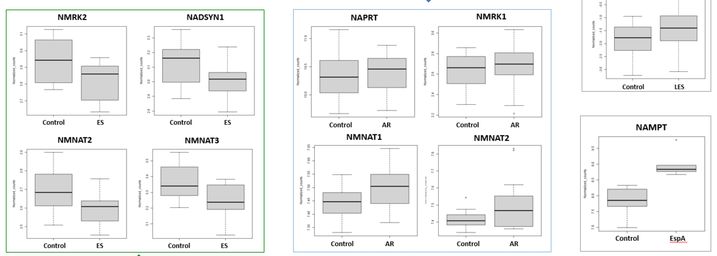


Figura 4. Diagramas de caja y bigotes. Genes relacionados con la síntesis de NAD⁺

En **ES**, observamos una tendencia a la disminución de la biosíntesis de NAD⁺ que, junto con el aumento del consumo evidenciado en el resultado anterior, podría contribuir a reducir aún más los niveles de NAD⁺ intracelulares y las complicaciones que esto podría llevar asociado

CONCLUSIONES

- **Los pacientes con Artritis Reumatoide y Esclerodermia parecen ser aquellos que presentan un mayor número de genes alterados asociados con el metabolismo del NAD⁺, existiendo ciertas alteraciones comunes y distintivas entre las patologías analizadas.**
- **La alteración más pronunciada de genes asociados al consumo y síntesis de NAD⁺ en Artritis Reumatoide y Esclerodermia podría redundar en una alteración de los niveles de esta molécula clave reguladora de múltiples procesos biológicos como la inflamación y la respuesta inmune. Un análisis más detallado de estos mecanismos moleculares y su modulación podría contribuir a identificar nuevas dianas terapéuticas en estas y otras enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas.**

Financiado por ISCIII (PI21/0591 & CD21/00187), y cofinanciado por la Unión Europea. RD21/0002/0033 financiado por ISCIII y financiado por "NextGeneration EU", vía Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia (PRTR) y MINECO (RYC2021-033828-I, y PID2022-141500OA-I00). JMV: RTI2018-100695-B-I00, PID2021-126280OB-I00, JA, P18-RT-4264, 1263735-R y BIO-276, PRE2019-08743, P18-RT-4264, BIO-276 y PID2021-126280OB-I00.

N.º 290