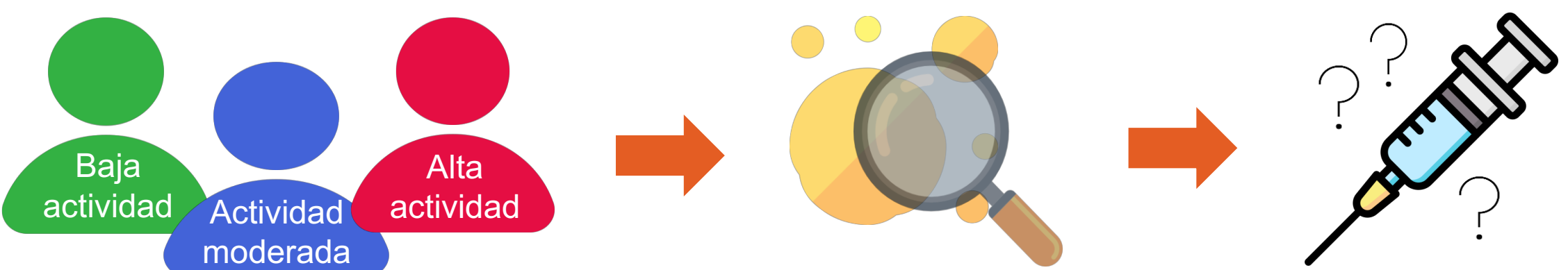


## ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

El metabolismo lipídico influye considerablemente en la plasticidad de las células inmunitarias, regulando su activación, diferenciación y funciones. Por lo tanto, el análisis exhaustivo del perfil lipídico mediante nuevas técnicas metabolómicas de alto rendimiento en enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide (AR) podría contribuir a una mejor caracterización de la patogénesis de la enfermedad.

Partiendo de estas premisas, en este estudio se propuso analizar el perfil lipídico completo en el suero de pacientes AR, su asociación con la actividad de la enfermedad y su modulación mediante terapias biológicas y sintéticas dirigidas.



## PACIENTES Y MÉTODOS

**Tabla 1.** Perfil clínico-molecular de los pacientes AR incluidos en el estudio

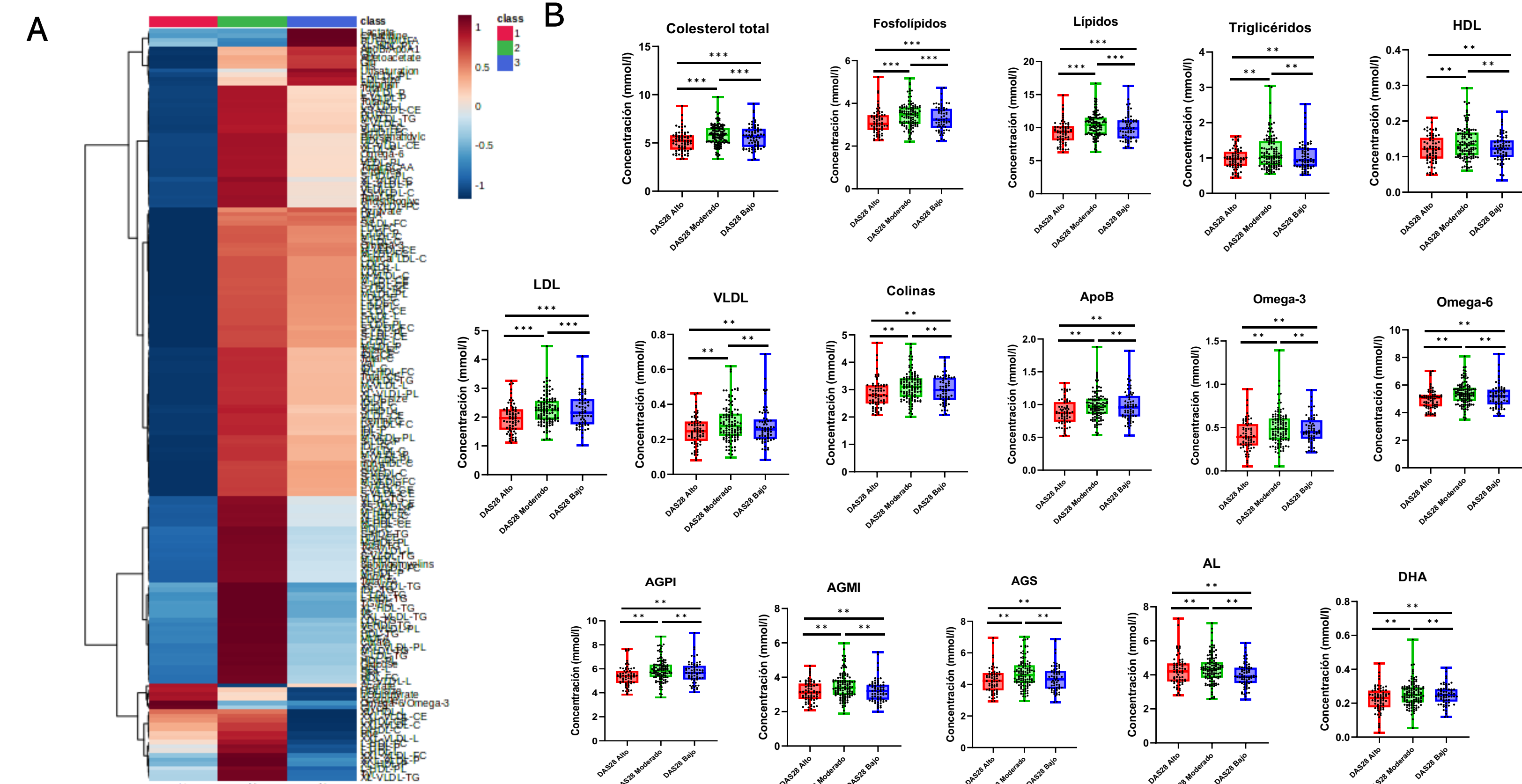
Parámetros clínicos	Pacientes AR (n=247)	COHORTE DEL ESTUDIO
Género (Femenino/masculino)	184/63	247 pacientes AR, estratificados por actividad de la enfermedad
Edad, años (media ± SD)	54,7 ± 11,9	
Evolución de la enfermedad, años (media ± SD)	10,12 ± 9,8	
DAS28 (media ± SD)	4,25 ± 1,5	
Parámetros de laboratorio		ANÁLISIS CLÍNICO
PCR, mg/mL (media ± SD)	14,8 ± 25,4	Características demográficas y parámetros de laboratorio. Índice de actividad de la enfermedad, Reactantes de fase aguda, perfil autoinmune.
VSG, mm/h (media ± SD)	22,8 ± 19,4	
Positividad ACPAs (n, %)	108 (78,3%)	Monitorización tras 6 meses de terapia con TNFi, IL6Ri o JAKiInibs.
Positividad RF (n, %)	115 (78,8%)	
Tratamientos		ANÁLISIS MOLECULAR
Corticosteroides (n,%)	132 (86,3%)	Perfil lipídico mediante Espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear (NMR, Nightingale LTD)
Metotrexato (n,%)	89 (59%)	
Leflunomida (n,%)	53 (39,2%)	
Salazopirina (n,%)	5 (4,4%)	
Hidroxicloroquina (n,%)	47 (37%)	
ENSAYOS IN VITRO		
Células hepáticas HEPG2 tratadas con suero de pacientes AR con alta (AR1) vs baja (AR2) actividad de la enfermedad. Evaluación de las alteraciones inducidas mediante:		
- Acumulación lipídica		
- Metabolismo lipídico		
- Secreción lipídica		

**ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO / ESTADÍSTICO**  
Clustering supervisado (Metaboanalyst). Análisis de correlación, evaluación de cambios tras la terapia (GraphPad8, SPSS v25).

## CONCLUSIONES

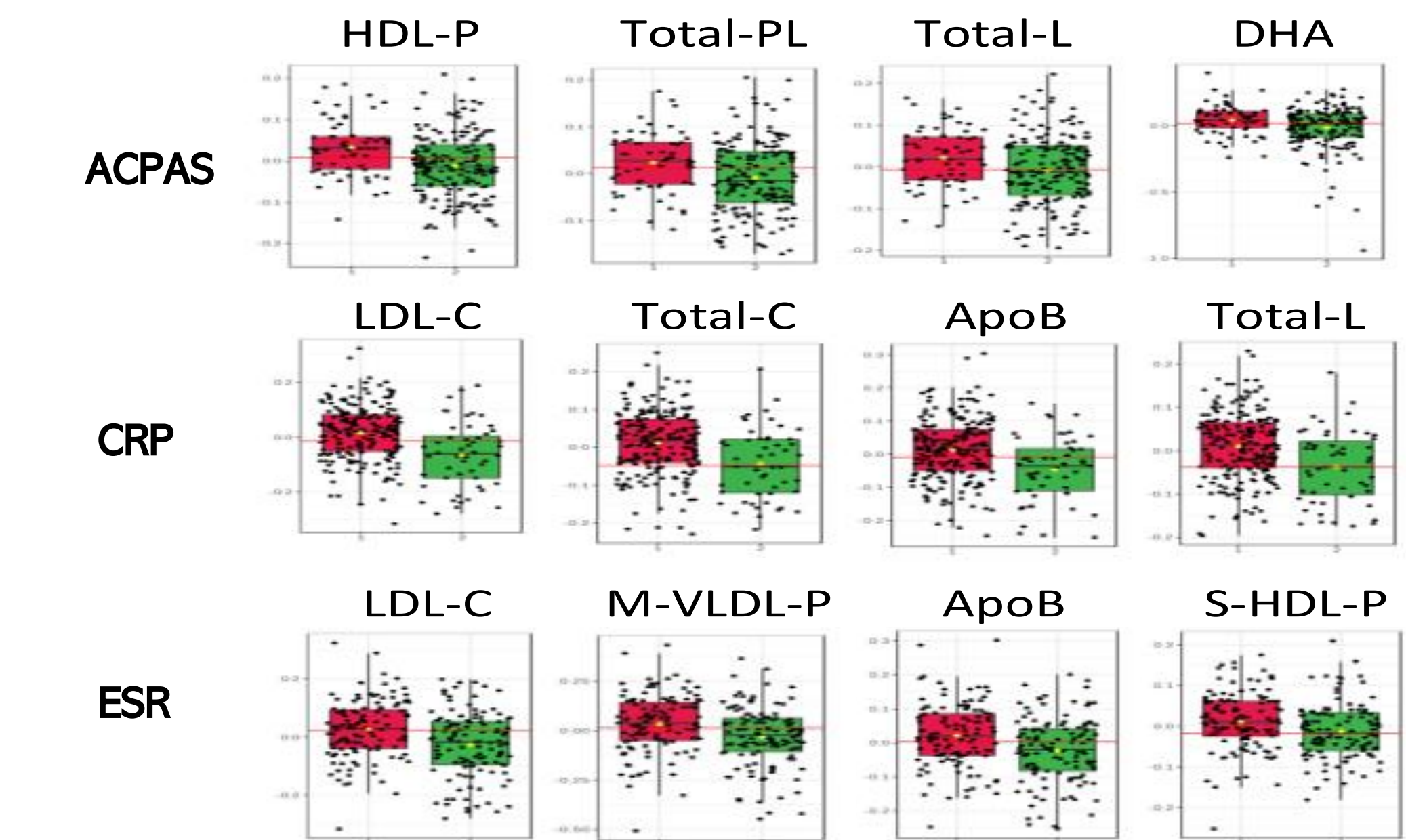
Los pacientes con AR activa presentan un perfil lipídico significativamente reducido directamente relacionado con la actividad de la enfermedad, marcadores inflamatorios y parámetros autoinmunes. Las terapias biológicas y los inhibidores de JAK restauran el metabolismo lipídico alterado, de forma simultánea a la mejoría clínica. Los estudios *in vitro* apoyan la hipótesis de que la acumulación de lípidos inducida por la inflamación en el hígado puede explicar en parte la reducción observada en el perfil lipídico circulante en los pacientes activos. Los estudios en curso pretenden descubrir los mecanismos subyacentes de estos efectos.

### 1. Aproximadamente 100 marcadores lipídicos se alteran de forma diferencial en el suero de los pacientes en función de su estado de actividad (DAS28-PCR: alto, medio y bajo).



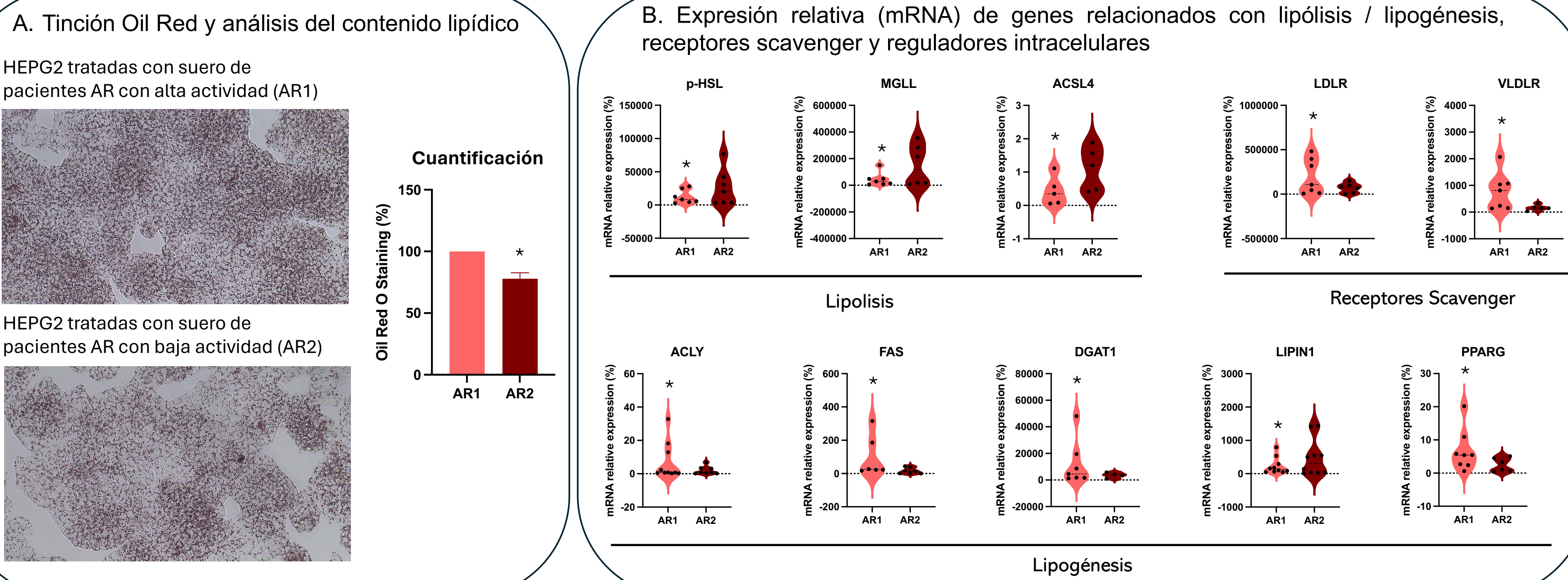
Se observó que la mayoría de los marcadores lipídicos estaban reducidos en el grupo de pacientes con alta actividad de la enfermedad (n=68) con respecto a los de actividad moderada (n=117) y baja (n=65) (*Figura A*), incluyendo apolipoproteínas, colesterol, ácidos grasos saturados (AGS), monoinsaturados (AGMI) y poliinsaturados (AGPI), omega 3 y 6, ácido linoleico (AL), ácido docosahexaenoico (DHA), triglicéridos, colinas, fosfolípidos, lipoproteínas de alta (HDL), baja (LDL) y muy baja densidad (VLDL) y el contenido total de lípidos presentes en estas lipoproteínas (*Figura B*).

### 2. Los marcadores lipídicos alterados correlacionan con parámetros inflamatorios y autoinmunes.



Los estudios de asociación mostraron una relación directa entre varios metabolitos alterados y parámetros del perfil autoinmune (positividad para ACPAs) e inflamatorio (niveles elevados de reactantes de fase aguda, PCR y VSG) de los pacientes con AR.

### 4. Los estudios *in vitro* mostraron acumulación de lípidos y alteración del metabolismo lipídico en células hepáticas HEPG2 tratadas con suero de pacientes AR con alta actividad de la enfermedad.



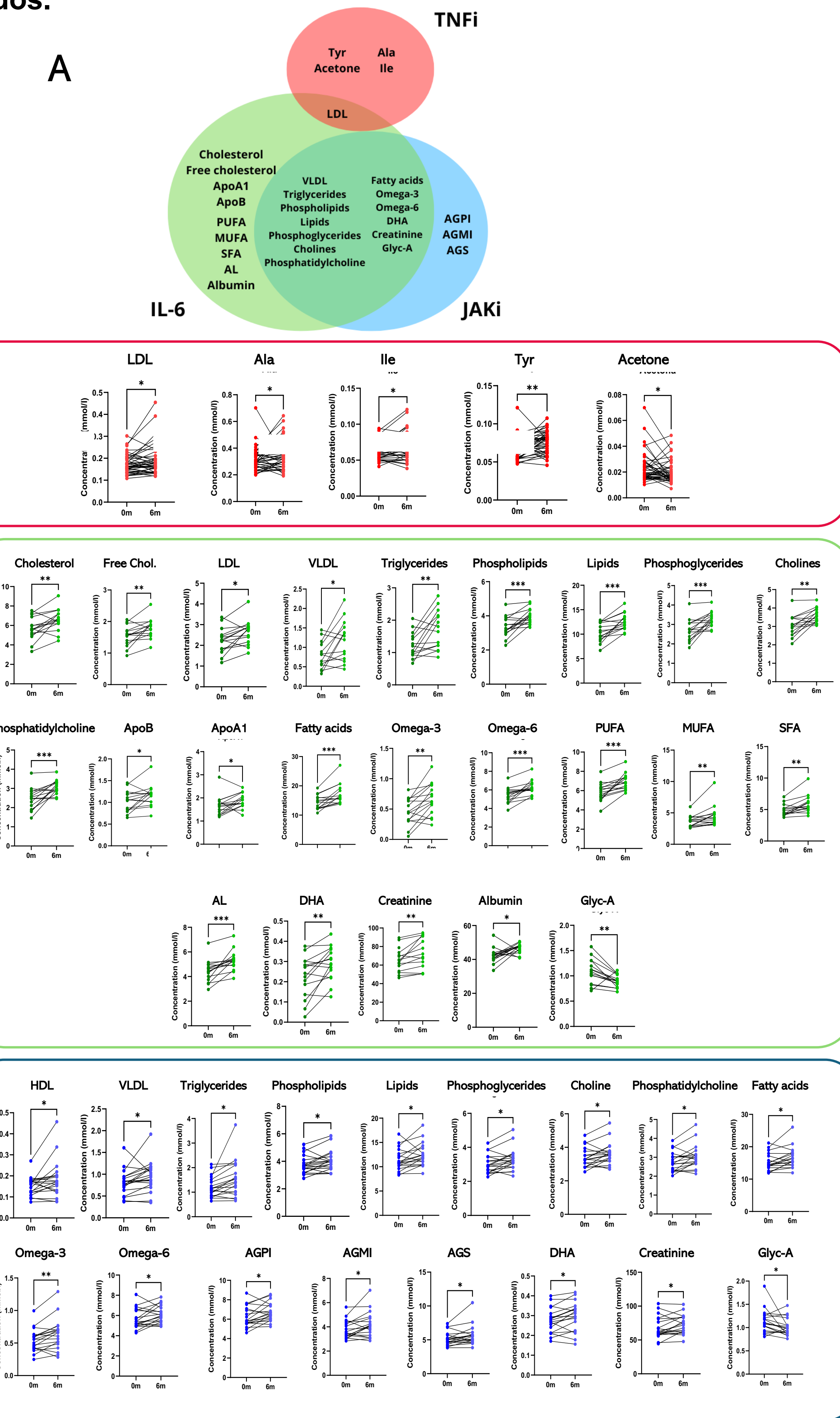
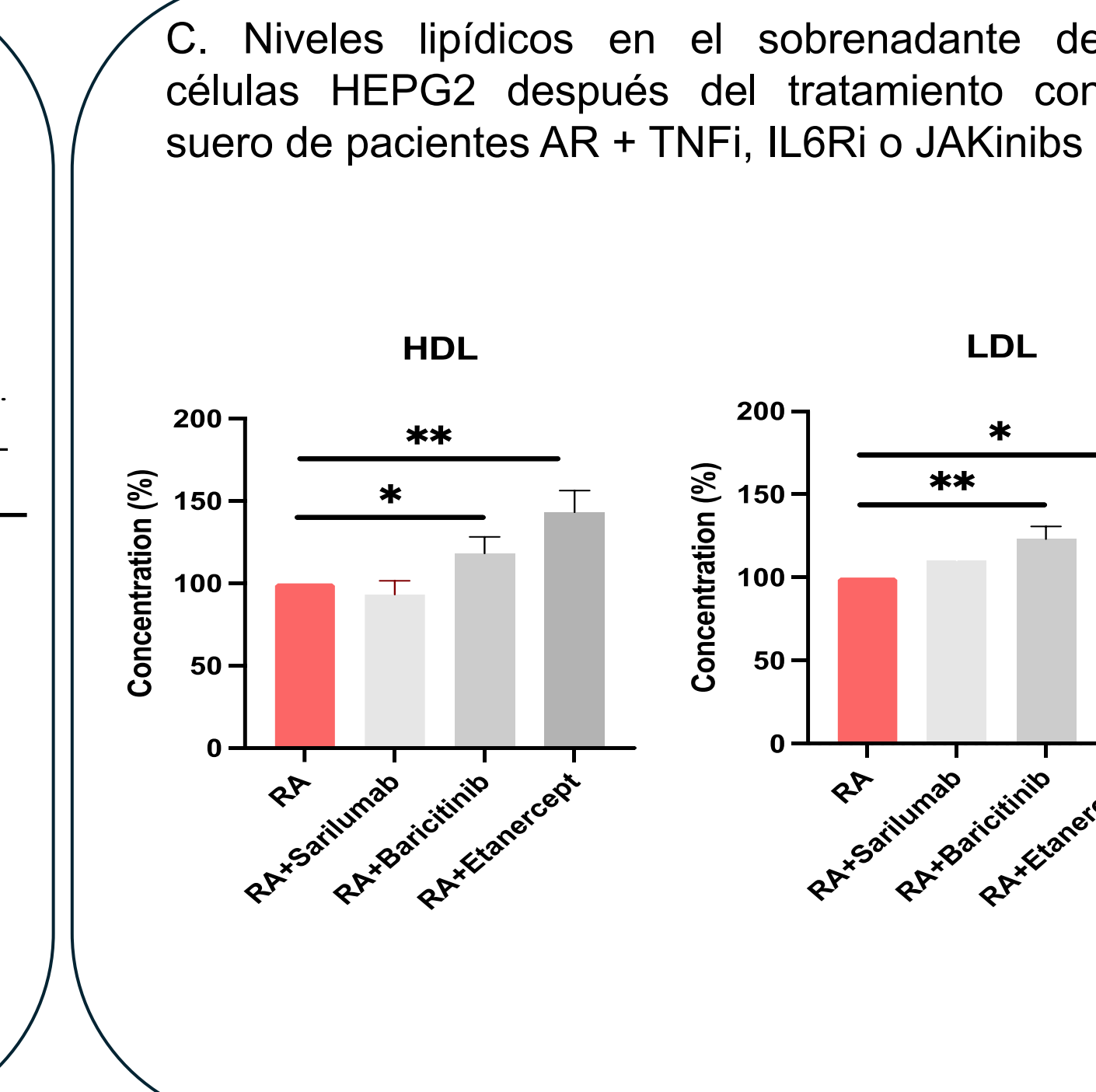
### 3. Tras 6 meses de tratamiento con TNFi, IL6Ri e inhibidores de JAK, se observó una modulación significativa de los marcadores lipídicos alterados.

Clinical parameters	TNFi-T0 (n=43)	TNFi-T6	p value
Gender (Female/male)	35/8	-	
Age, years (mean ± SD)	53,63 ± 10,2	-	
Disease evolution, years (mean ± SD)	11,2 ± 9,2	-	
DAS28 (mean ± SD)	4,41 ± 1,2	2,8 ± 1,3	0.05
Laboratory parameters			
CRP, mg/mL (mean ± SD)	9,73 ± 9,8	7,53 ± 13,8	0.023
ESR, mm/h (mean ± SD)	24,97 ± 17,6	23,5 ± 20,6	0.03
ACPAs positivity (n, %)	34 (79,1%)	27 (62,8%)	
RF positivity (n, %)	31 (72,1%)	29 (67,4%)	
Treatments			
Corticosteroids	29 (67,4%)	24 (55,8%)	
Methotrexate	26 (60,4%)	23 (53,5%)	
Leflunomide	12 (27,9%)	10 (23,3%)	
Salazopyrine	8 (18,6%)	5 (11,6%)	
Hidroxychloroquine	15 (34,9%)	11 (25,6%)	

Clinical parameters	IL-6Ri-T0 n=15	IL-6Ri-T6	p value
Gender (Female/male)	13, 2	-	
Age, years (mean ± SD)	54,2 ± 15,6	-	
Disease evolution, years (mean ± SD)	11,2 ± 14,8	-	
DAS28 (mean ± SD)	4,74 ± 1,3	2,3 ± 1	0.5
Laboratory parameters			
CRP, mg/mL (mean ± SD)	14,48 ± 26,6	1 ± 1,2	0.914
ESR, mm/h (mean ± SD)	18,83 ± 22,4	6,15 ± 5,2	0.087
ACPAs positivity (n, %)	8 (53,3%)	11 (73,3%)	
RF positivity (n, %)	8 (53,3%)	8 (53,3%)	
Treatments			
Corticosteroids	13 (86,7%)	11 (73,3%)	
Methotrexate	4 (26,6%)	4 (26,6%)	
Leflunomide	4 (26,6%)	5 (33,3%)	
Salazopyrine	2 (13,3%)	1 (6,7%)	
Hidroxychloroquine	2 (13,3%)	2 (13,3%)	

Clinical parameters	JAKi-T0 (n=19)	JAKi-T6	p value
Gender (Female/male)	14, 5	-	
Age, years (mean ± SD)	54,47 ± 12,3	-	
Disease evolution, years (mean ± SD)	13,71 ± 7,5	-	
DAS28 (mean ± SD)	4,4 ± 1,3	2,4 ± 1	0.174
Laboratory parameters			
CRP, mg/mL (mean ± SD)	9,57 ± 12,5	4,95 ± 7,6	0.94
ESR, mm/h (mean ± SD)	26,74 ± 17,7	22 ± 13,9	0.02
ACPAs positivity (n, %)	12 (62,2%)	13 (68,4%)	
RF positivity (n, %)	13 (68,4%)	13 (68,4%)	
Treatments			
Corticosteroids	15 (78,9%)	11 (57,9%)	
Methotrexate	5 (26,3%)	4 (21,1%)	
Leflunomide	5 (26,3%)	5 (26,3%)	
Salazopyrine	0 (0%)	1 (5,2%)	
Hidroxychloroquine	1 (5,2%)	0 (0%)	

Paralelamente a la mejora de los perfiles clínicos y analíticos de los pacientes con AR, se observó una modulación significativa de los marcadores lipídicos alterados (*Figura B*), incluyendo moléculas comunes y distintas revertidas por cada fármaco (*Figura A*)



La tinción con *Oil Red* mostró un aumento del contenido lipídico en las células hepáticas HEPG2 tratadas con suero de pacientes AR con alta actividad de la enfermedad en comparación con aquellos con baja actividad (*Figura A*). Paralelamente, se demostró un aumento en la lipogénesis y expresión de receptores *scavenger* - que favorecen la entrada de lípidos en estas células -, lo que apunta a un efecto de los mediadores inflamatorios presentes en el suero de los pacientes más activos sobre la producción y acumulación de lípidos (*Figura B*). Por último, el tratamiento de las células con suero AR en ausencia VS en presencia de TNFi o JAKiInibs potenció la producción de lípidos, tal y como se había observado en estudios *in vivo* (*Figura C*). Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la función hepática en el estado de la enfermedad y la respuesta terapéutica de los pacientes con AR.

