Machine learning y proteómica para la predicción de respuesta a anti-TNFα en artritis psoriásica: Identificación de proteínas moduladas por el tratamiento

Martín-Salazar J.E.[1], Arias-de la Rosa I.[1], Cuesta-López L.[1], Ladehesa-Pineda M. L.[1], Ruiz-Ponce M.[1], Barranco A.[1], Puche-Larrubia M. A.[1], Pérez-Sánchez C.[1, 2], Hanaee Y.[1], Ábalos Aguilera M.C.[1], Ruiz-Vilchez D.[1], Ortiz-Buitrago P.[1], López-Pedrera Ch.[1], Escudero-Contreras A.[1], Collantes-Estevez E.[1], López-Medina, C.[1], Barbarroja N.[1]

[1]*Servicio de Reumatología/Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)/Universidad de Córdoba/Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España*

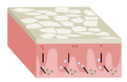
[2]*Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Córdoba, España*

51 Congreso Nacional de la SER, Madrid 13-16/05/25

Póster 044

INTRODUCCIÓN

La artritis psoriásica (APso) presenta desafíos en su tratamiento debido a la alta heterogeneidad clínica y de respuesta de los pacientes. La identificación de biomarcadores de respuesta terapéutica es esencial para optimizar y personalizar las estrategias a la hora de abordar estas dificultades. La proteómica de última generación se presenta como una herramienta muy útil para investigar los mecanismos moleculares de la APso e identificar proteínas moduladas por el tratamiento.



OBJETIVOS

1. Identificar potenciales biomarcadores proteómicos de respuesta a anti-TNFα en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) de pacientes con APso mediante una técnica proteómica avanzada y *machine learning*.

2. Explorar la modulación de proteínas específicas por la terapia anti-TNFα tras seis meses de tratamiento.

MÉTODOS

1. Estudio transversal de 71 pacientes diagnosticados con APso y tratados con anti-TNFα, del Hospital Reina Sofía de Córdoba, España.
   - 37 pacientes respondedores y 34 pacientes no respondedores. **CRITERIO DE RESPUESTA**: 50% disminución del DAPSA.
   - Se obtuvo sangre periférica de los pacientes y se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) utilizando un gradiente de densidad Ficoll-Hypaque.
   - Se aisló la proteína total de las muestras para su posterior análisis molecular.
   - Se empleó proteómica de nueva generación utilizando la tecnología Olink, midiendo un total de 384 proteínas en PBMCs.
2. El análisis de las vías de enriquecimiento se realizó utilizando la plataforma Enrich R para identificar los procesos biológicos y funciones moleculares y modelos de machine learning (selección de características y regresión logística) para integrar los datos clínicos y moleculares.
3. Estudio longitudinal con 20 pacientes APso. Análisis del perfil proteómico a tiempo basal y tras seis meses con tratamiento anti-TNFα.

RESULTADOS

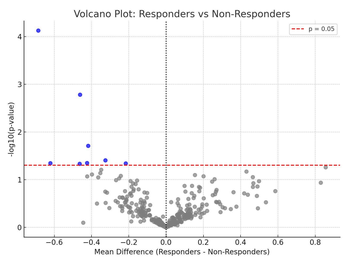
1. Características clínico-analíticas de los pacientes respondedores y no respondedores

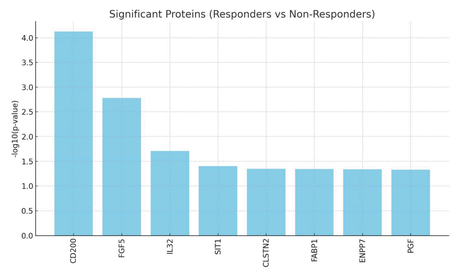
	Responder (n=37)	Non Responder (n=34)	*p*-value
Female/Male (n/n)	19/18	27/7	0.013*
Age (years)	46.03 ± 11.60	51.13 ± 11.51	Ns
Disease duration (years)	8.61 ± 6.26	8.78 ± 5.34	ns
Disease activity and inflammatory markers			
DAPSA	24.68 ± 12.95	21.39 ± 9.07	ns
CRP (mg/L)	16.94 ± 24.10	14.10 ± 26.68	ns
ESR (mm/1h)	20.63 ± 15.51	27.13 ± 23.50	ns
Clinical manifestations			
Psoriasis (%)	86.5	85.3	ns
Dactilyitis (%)	56.8	32.4	0.039*
Uveitis (%)	0	2.9	ns
Enthesitis (%)	13.5	32.4	0.058
Arthritis (%)	100	94.1	ns
EII (%)	2.7	5.9	ns
Onychopathy (%)	66.7	80	ns
Comorbidities			
Obesity (%)	38.7	38.5	ns
Smoking (%)	13.5	14.7	ns
Arterial hypertension (%)	13.5	20.6	ns
Type 2 diabetes mellitus (%)	10.8	11.8	ns
Laboratory parameters			
Glucose (mg/dL)	93.89 ± 40.95	94 ± 29.90	ns
Insulin (mU/mL)	13.06 ± 17.51	18.39 ± 35.74	ns
Total Cholesterol (mg/dL)	192.08 ± 36.09	177.47 ± 48.61	ns
HDL-Cholesterol (mg/dL)	56.32 ± 18.15	55.38 ± 15.06	ns
LDL-Cholesterol (mg/dL)	116.27 ± 31.72	107.41 ± 33.72	ns
Apolipoprotein A (mg/dL)	132.98 ± 27.75	139.55 ± 31.71	ns
Apolipoprotein B (mg/dL)	80 ± 18.23	80.58 ± 23.51	ns
Triglycerides (mg/dL)	98.11 ± 49.10	104.34 ± 51.05	ns
C3 (mg/dL)	147.88 ± 29.09	139.96 ± 29.21	ns
Treatments			
NSAIDs (n)	30	28	ns
Methotrexate (n)	20	16	ns
Leflunomide (n)	4	7	ns
Corticosteroids (n)	18	14	ns
Sulfasalazine (n)	1	1	ns

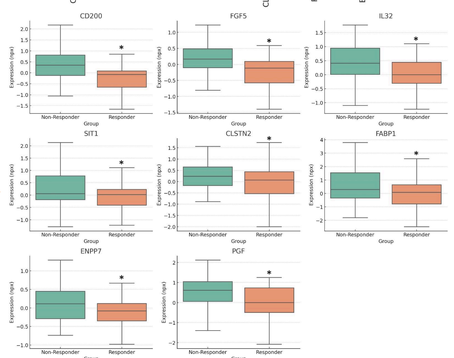
DAPSA: Disease Activity Score for Psoriatic Arthritis; CRP: C-Reactive Protein; ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; IBD: Inflammatory Bowel Disease; NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs

Los datos descriptivos de nuestra cohorte mostraron una mayor prevalencia de mujeres en el grupo de pacientes no respondedores. Además, en cuanto a las manifestaciones clínicas, el grupo de respondedores presentó de manera significativa una mayor prevalencia de dactilitis con respecto al grupo no respondedor.

2. Perfiles moleculares de los pacientes en base a la respuesta a terapia





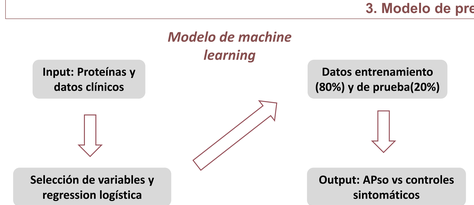


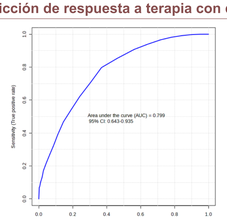
A nivel molecular, de las 384 proteínas analizadas, se identificaron 8 proteínas significativamente alteradas (p-valor < 0,05) al comparar pacientes que responden a terapia anti-TNFα frente a pacientes no respondedores.

La expresión de todas las proteínas alteradas estaba reducida.

Los análisis de enriquecimiento revelaron alteraciones en rutas relacionadas con procesos inflamatorios y activación del sistema inmune.

3. Modelo de predicción de respuesta a terapia con datos moleculares





El modelo óptimo, integrado por dos proteínas, logró un AUC de 0.80 y una precisión del 92 % en la clasificación de pacientes respondedores frente a no respondedores al tratamiento con anti-TNFα.

Accuracy: 0.92

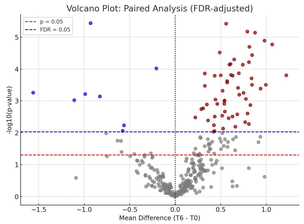
4. Características clínico-analíticas de los pacientes en el estudio longitudinal tras 6 meses de terapia

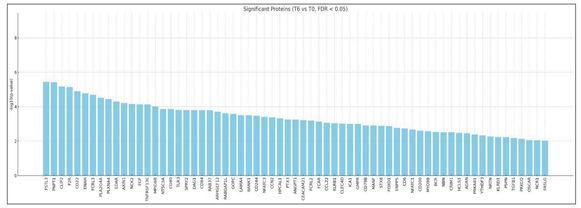
	T0 (n=20)	T6 (n=20)	*p*-value
Female/Male (n/n)	13/7		-
Age (years)	50.8 ± 10.76		-
Disease duration (years)	6.34 ± 5.07		-
Disease activity and inflammatory markers			
DAPSA	24.32 ± 10.66	7.64 ± 7.28	< 0.001*
CRP (mg/L)	17.87 ± 29.93	2.36 ± 2.87	0.17*
ESR (mm/1h)	20.00 ± 15.62	12.25 ± 11.10	0.38*
Laboratory parameters			
Glucose (mg/dL)	86.21 ± 10.53	86.95 ± 17.99	ns
Insulin (mU/mL)	9.42 ± 6.76	12.91 ± 17.69	ns
Total Cholesterol (mg/dL)	180.06 ± 60.46	200.44 ± 31.98	ns
HDL-Cholesterol (mg/dL)	56.78 ± 19.09	60.78 ± 17.25	0.048*
LDL-Cholesterol (mg/dL)	113.50 ± 34.89	119.33 ± 28.75	ns
Apolipoprotein A (mg/dL)	135.94 ± 24.35	143.41 ± 21.40	0.046*
Apolipoprotein B (mg/dL)	79.29 ± 22.16	82.59 ± 17.82	ns
Triglycerides (mg/dL)	105.00 ± 57.59	101.39 ± 43.76	ns

DAPSA: Disease Activity Score for Psoriatic Arthritis; CRP: C-Reactive Protein; ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate; NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs

Los datos descriptivos de nuestra cohorte revelaron una disminución significativa en los niveles del DAPSA, la PCR y la VSG, así como un incremento significativo en los niveles de HDL y ApoA tras los 6 meses de tratamiento.

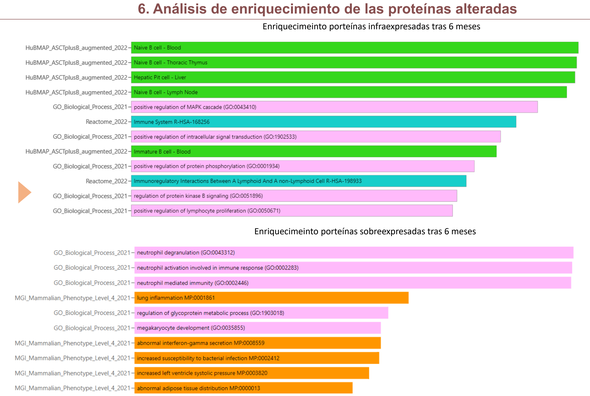
5. Alteración del perfil molecular de los pacientes tras seis meses de terapia

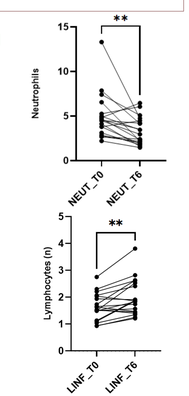




Al analizar los niveles de expresión de las 384 proteínas tras los 6 meses de tratamiento, observamos que 65 de ellas se encontraban alteradas de manera significativa tras ajustar por FDR. De las 65 proteínas alteradas, 8 de ellas se encontraban reducidas y 57 sobreexpresadas tras los 6 meses de tratamiento.

6. Análisis de enriquecimiento de las proteínas alteradas





Tras realizar un análisis de enriquecimiento de las proteínas específicamente alteradas tras los seis meses, se observó que las proteínas sobreexpresadas se enriquecieron en rutas relacionadas con células B, mientras que se observó un enriquecimiento en rutas relacionadas con la activación de neutrófilos en aquellas que estaban infraexpresadas.

Siguiendo esta línea, observamos un incremento significativo en el número de linfocitos tras los seis meses de terapia, así como una disminución significativa del número de neutrófilos.

CONCLUSIONES

1. La proteómica de alto rendimiento reveló firmas proteicas diferenciadas en PBMCs de pacientes con APso, en función de su respuesta clínica a la terapia anti-TNFα.
2. El estudio longitudinal reveló un perfil proteico alterado tras los seis meses de terapia, asociado a rutas relacionadas con la activación y regulación de linfocitos y neutrófilos.

FINANCIACIÓN

Financiado por el "Instituto de Salud Carlos III" (PI22/00539 y RICOR-RD21/0002/0033), cofinanciado por la Unión Europea, y por la "Junta de Andalucía" (PI-0243-2022).

Contacto: barbarrojan@gmail.com

N.º 044