

# Bases moleculares de la asociación entre niveles de PCR elevados sostenidos en el tiempo y el riesgo cardiovascular en la espondiloartritis axial: efectos de la terapia anti-TNF $\alpha$

P055

**Laura Cuesta-López<sup>1</sup>**, Iván Arias-de la Rosa<sup>1</sup>, Jesús Martín Martín-Salazar<sup>1</sup>, Antonio Manuel Barranco<sup>1</sup>, María Lourdes Ladehesa-Pineda<sup>1</sup>, Miriam Ruiz-Ponce<sup>1</sup>, María Ángeles Puche-Larrubia<sup>1</sup>, Carlos Pérez-Sánchez<sup>1,2,3</sup>, Pedro Seguí<sup>4</sup>, Mari Carmen Ábalos-Aguilera<sup>1</sup>, Desirée Ruiz-Vilchez<sup>1</sup>, Rafaela Ortega-Castro<sup>1</sup>, Jerusalem Calvo-Gutierrez<sup>1</sup>, Pedro Ortiz<sup>1</sup>, Chary López-Pedrerá<sup>1</sup>, Alejandro Escudero-Contreras<sup>1</sup>, Eduardo Collantes-Estévez<sup>1</sup>, Clementina López-Medina<sup>1,2</sup> y Nuria Barbarroja<sup>1,2</sup>

## INTRODUCCIÓN

La espondiloartritis axial (EspAax) se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), influido en parte por mediadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR). El tratamiento con anti-TNF $\alpha$  ha demostrado beneficios potenciales en la modulación de los factores de riesgo de ECV. Sin embargo, los mecanismos moleculares que vinculan a la inflamación crónica con la patología vascular siguen siendo poco conocidos.

## OBJETIVOS

- 1) Explorar la relación entre los niveles elevados de PCR sostenidos y los factores de riesgo cardiovascular, en concreto, la disfunción endotelial y la presencia de placas ateroscleróticas en la EspAax.
- 2) Investigar los mecanismos moleculares subyacentes a estos cambios patológicos.
- 3) Evaluar el impacto de la terapia anti-TNF $\alpha$  en los factores de riesgo cardiovascular y los niveles de las proteínas clave IL-6, CDCP-1 y PON-3.

## MÉTODOS

Estudio descriptivo, longitudinal retrospectivo: **n=145 pacientes EspAax**

> Datos clínicos analíticos: niveles de **PCR (mg/l)** durante los 5 años previos

> **Eco-Doppler**: placas ateroscleróticas y grosor de la íntima media carotídea (CIMT)

> **Periflux System 500**: función endotelial microvascular

> Aislamiento de suero



Análisis de **184 proteínas**: panel inflamatorio 96 y panel CVDIII 96

**COBIOMIC**

**Olink**

> **Estudios in vitro**: tratamiento de células endoteliales HUVECs con una curva de PON-3 + TNF $\alpha$

Estudio descriptivo, longitudinal prospectivo **n=100 pacientes EspAax**

> Tratamiento **anti-TNF $\alpha$** : datos clínicos y analíticos a tiempo **basal y tras 6 meses**

> Ensayo ELISA: niveles en suero de IL-6, CDCP-1 and PON-3

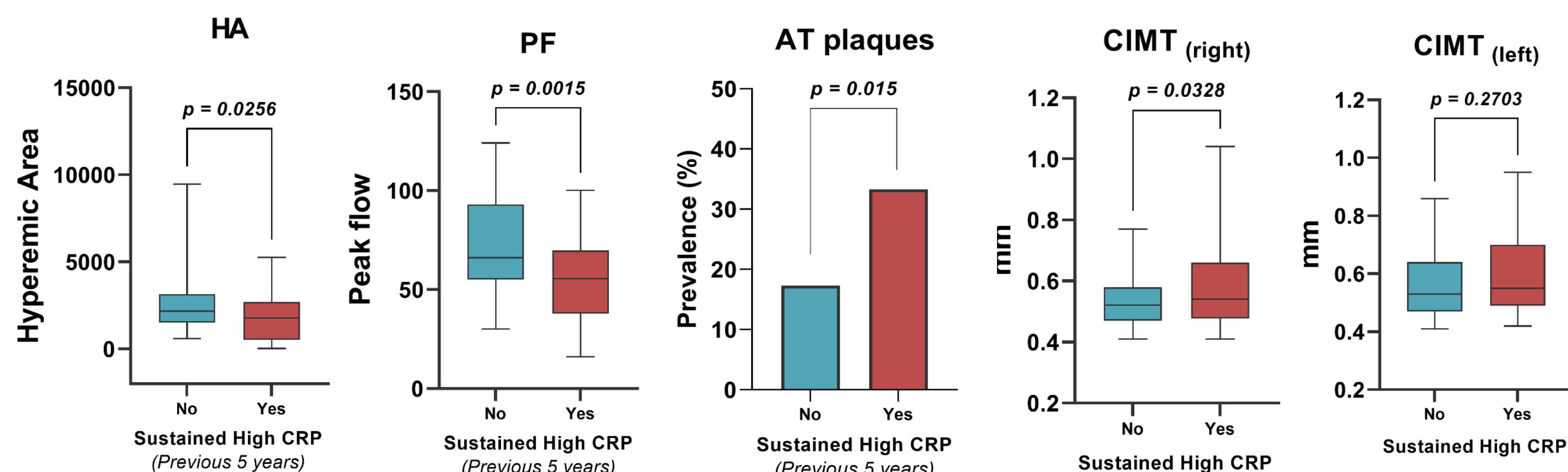
### 1. Relación clínica entre los niveles de PCR elevados sostenidos en el tiempo y factores de riesgo ECV

Los pacientes fueron clasificados en dos grupos, en función de si presentaban niveles persistentemente elevados de PCR o no, esto es, si en los últimos 5 años tuvieron más de 50% de las medidas de PCR elevadas, superiores a 5mg/dl, o menos del 50%.

Axial SpA patients	C-reactive protein groups	
Positive CRP (%)	< 50	≥ 50
Size population (n)	87	58
Mean CRP (mg/L) (Previous 5 years)	3.19 ± 3.29	<b>11.11 ± 8.53*</b>
Clinical demographic variables		
Sex (female/male)	34/53	18/40
Age (years)	47.42 ± 11.76	47.33 ± 11.84
Disease duration (years)	22.92 ± 14.37	21.86 ± 12.07
HLA-B27 + (%)	74.7	<b>87.9*</b>
At present, acute phase reactants and disease activity		
CRP (mg/L)	3.04 ± 4.53	<b>9.89 ± 8.54*</b>
ESR (mm/1h)	9.36 ± 13.50	<b>14.96 ± 20.64*</b>
ASDAS	2.34 ± 0.89	2.58 ± 1.04*
Metabolic profile		
Glucose (mg/dL)	81.38 ± 16.07	<b>91.29 ± 15.77*</b>
Insulin (mU/L)	5.81 ± 3.10	<b>7.98 ± 5.32*</b>
Glycated hemoglobin A1c (%)	5.45 ± 0.39	<b>5.68 ± 0.74*</b>
Total-cholesterol (mg/dL)	197.18 ± 33.42	191.65 ± 30.12
HDL-cholesterol (mg/dL)	56.88 ± 14.79	<b>51.96 ± 11.56*</b>
LDL-cholesterol (mg/dL)	120.20 ± 30.10	117.29 ± 26.97
Tryglicerides (mg/dL)	104.04 ± 64.51	107.36 ± 68.71
Apolipoprotein A (mg/dL)	143.67 ± 23.02	<b>134.66 ± 21.01*</b>
Apolipoprotein B (mg/dL)	81.16 ± 18.67	83.26 ± 16.68
C3 (mg/dL)	124.21 ± 27.41	<b>140.65 ± 27.41*</b>
C4 (mg/dL)	28.65 ± 7.51	<b>32.33 ± 7.78*</b>
BMI (Kg/m²)	25.63 ± 3.89	<b>28.50 ± 4.47*</b>
HOMA-IR	1.24 ± 0.81	<b>1.85 ± 1.30*</b>
Atherogenic index	3.65 ± 0.98	3.84 ± 0.98
Treatments		
NSAIDs (n/n)	76/87	55/58
Sulfasalazine (n/n)	<b>4/80</b>	<b>10/58*</b>
Corticosteroids (n/n)	0/87	1/87
Statins (n/n)	14/87	7/58
Biologicals (n/n)	6/87	5/58

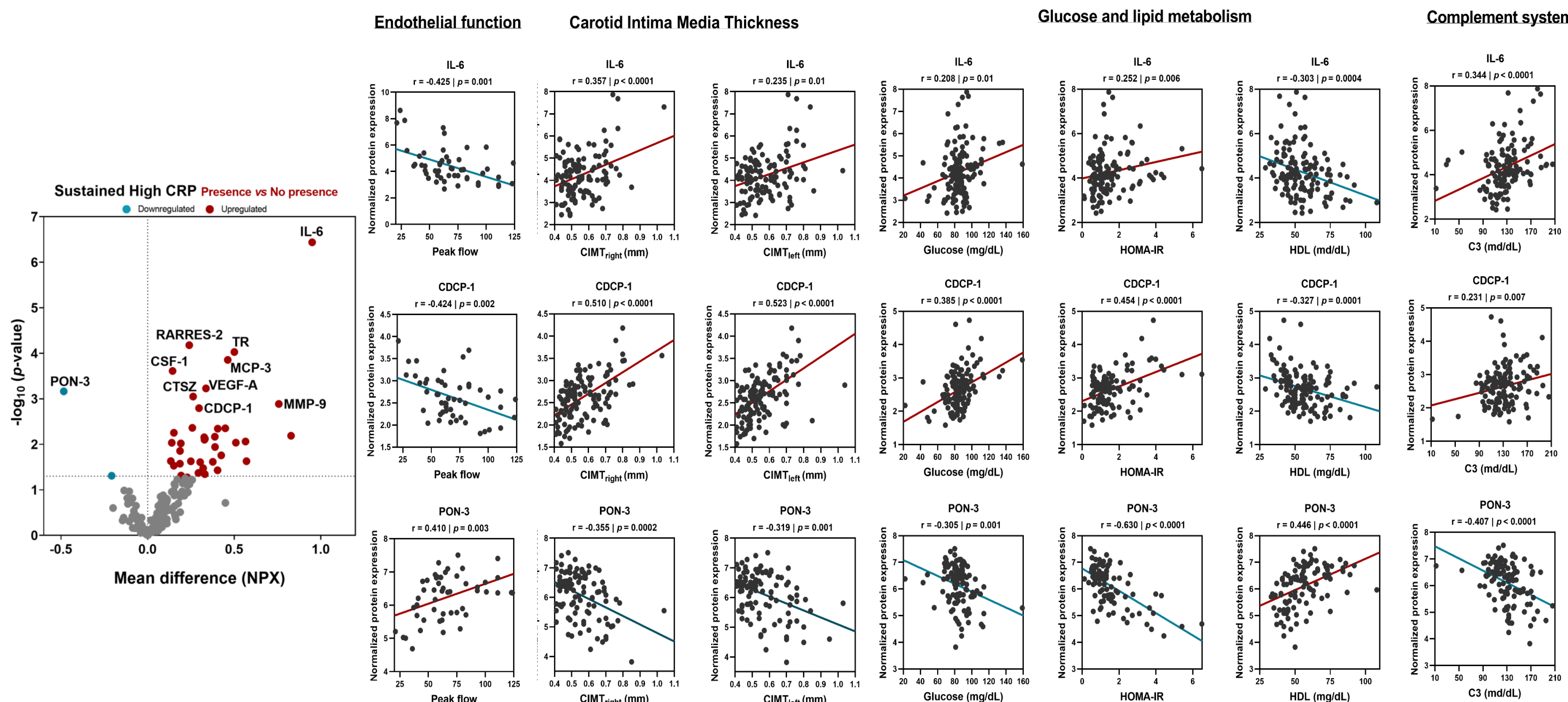
No hubo diferencias de edad, sexo y tiempo de evolución entre ambos grupos. El grupo con niveles elevados de PCR sostenidos mostraron mayor porcentaje de HLA-B27%, mayores niveles de PCR y VSG y presentaban un perfil metabólico alterado

### 2. Relación entre los niveles de PCR elevados sostenidos en el tiempo y la disfunción endotelial y la aterosclerosis



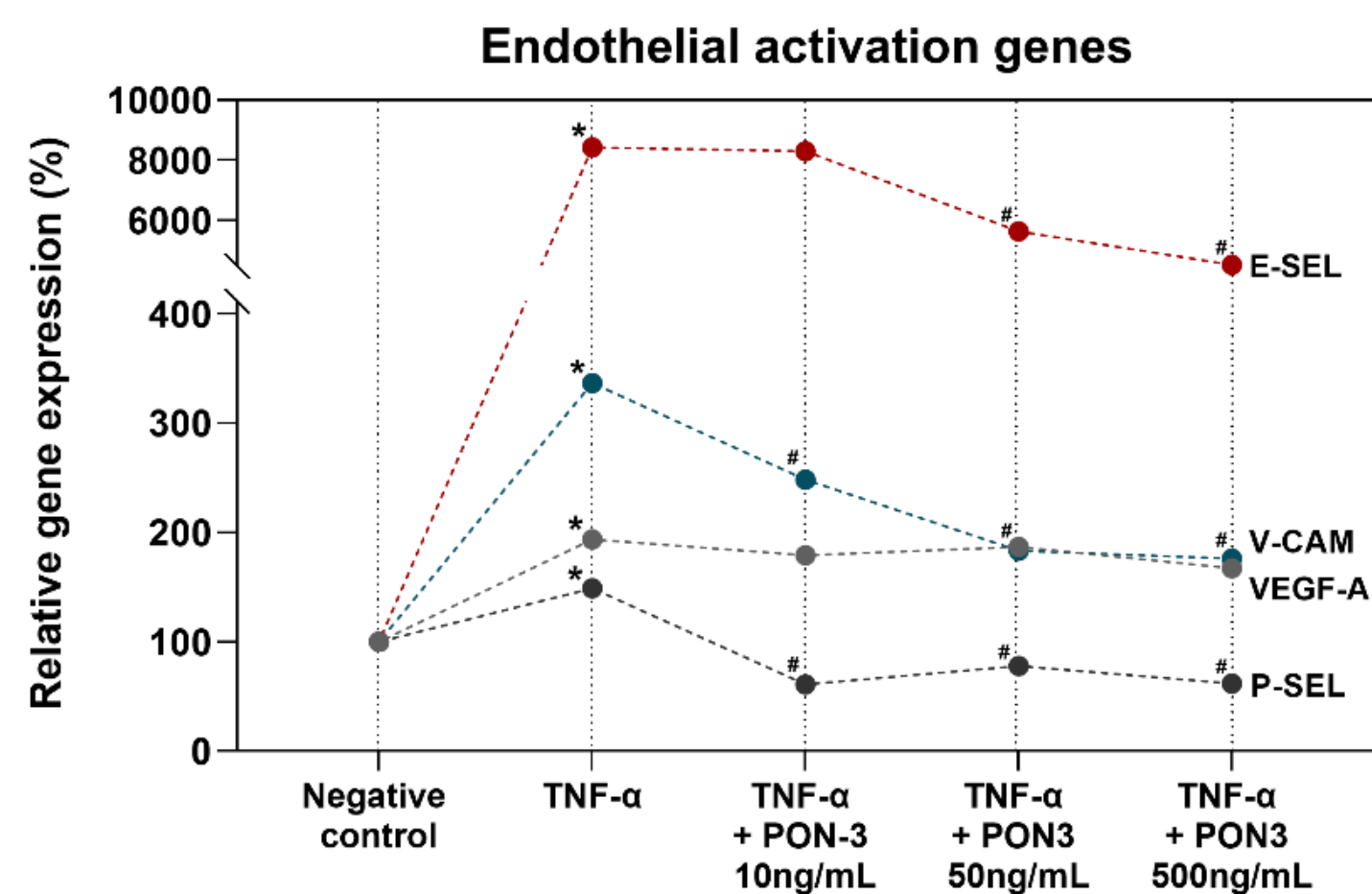
Los pacientes con niveles de PCR elevados sostenidos tenían valores significativamente menores del área de hiperemia y de flujo máximo. Además, presentaban una mayor prevalencia de placas ateroscleróticas y mayor grosor de la CIMT.

### 3. Perfil proteómico asociado a niveles elevados de PCR sostenidos en el tiempo



El análisis proteómico identificó 9 proteínas significativamente elevadas: IL-6, RARRES-2, TR, MCP-3, CSF-1, VEGF-A, CTSZ, MMP-9 Y CDCP-1 y solo PON-3 reducida. Destacaron IL-6, CDCP-1 y PON-3 por su asociación con la disfunción endotelial, aumento del CIMT y anomalías metabólicas.

### 4. Efecto de PON-3 sobre células endoteliales activadas con TNF-a

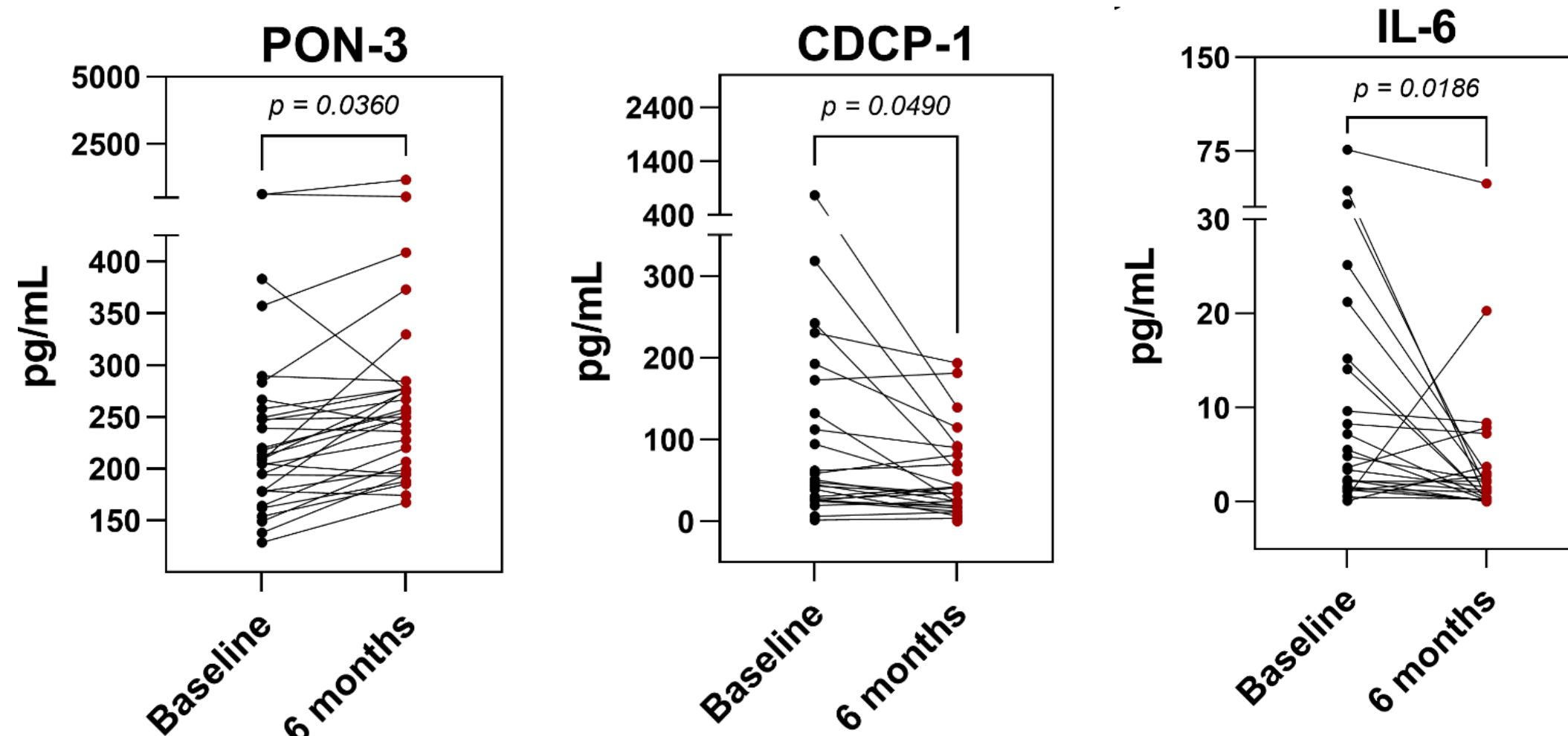


El tratamiento *in vitro* con PON-3 redujo de forma parcial, de manera dosis dependiente, la elevación de la expresión de moléculas de adhesión inducida por TNF $\alpha$ , sugiriendo su posible papel clave en el sistema vascular.

### 5. Efectos *in vivo* de las terapias anti-TNF $\alpha$ sobre parámetros CVD y niveles de IL-6, PON-3 and CDCP-1

Axial SpA patients	Anti-TNF- $\alpha$ treatment	
Timepoint	Basal	6 months
Size population (n)	100	
Sex (female/male)	41/59	
Age (years)	46.82 ± 12.45	
CRP (mg/L)	<b>14.05 ± 23.35</b>	<b>5.99 ± 10.80*</b>
ESR (mm/1h)	<b>19.89 ± 22.81</b>	<b>9.97 ± 8.54*</b>
Analytical variables		
Glucose (mg/dL)	83.50 ± 11.12	85.38 ± 11.63
Insulin (mU/L)	9.56 ± 9.34	9.28 ± 7.05
Glycated hemoglobin A1c (%)	5.47 ± 0.48	5.44 ± 0.51
Total-cholesterol (mg/dL)	191.78 ± 40.51	191.39 ± 33.99
HDL-cholesterol (mg/dL)	<b>51.32 ± 13.29</b>	<b>56.32 ± 15.08*</b>
LDL-cholesterol (mg/dL)	117.00 ± 32.70	112.80 ± 30.81
Tryglicerides (mg/dL)	108.80 ± 63.83	112.59 ± 61.25
Apolipoprotein A (mg/dL)	<b>128.9 ± 21.89</b>	<b>133.1 ± 20.60*</b>
Apolipoprotein B (mg/dL)	86.92 ± 20.26	86.35 ± 20.41
C3 (mg/dL)	<b>134.00 ± 23.58</b>	<b>124.40 ± 26.33*</b>
C4 (mg/dL)	<b>33.75 ± 10.06</b>	<b>29.48 ± 7.64*</b>
Metabolic indexes		
BMI (Kg/m²)	27.32 ± 5.55	27.07 ± 6.38
HOMA-IR	2.13 ± 2.52	1.95 ± 1.52
Atherogenic index	<b>3.91 ± 1.04</b>	<b>3.50 ± 0.91*</b>

La terapia con anti-TNF $\alpha$  redujo los marcadores inflamatorios, los componentes del complemento y el índice aterogénico y aumentó los niveles de HDL y ApoA.



Además, el tratamiento *in vivo* con terapia anti-TNF $\alpha$  redujo los niveles de IL6 y CDCP-1 y aumentó PON-3, moléculas que podrían tener un tener relevante en la mejor función endotelial, perfil lipídico y CIMT.

## CONCLUSIONES

- 1) Los pacientes con EspAax con niveles elevados de PCR sostenidos en el tiempo mostraron un aumento de factores de riesgo cardiovascular, incluyendo el deterioro de la función endotelial y la aterosclerosis subclínica.
- 2) Además estos pacientes también mostraban un perfil proteómico distintivo asociado a la persistencia de PCR. Entre las proteínas alteradas, IL-6, CDCP-1 y PON-3 destacaron como posible nexa molecular entre la inflamación sistémica y la patología vascular en la EspAax.
- 3) La terapia anti-TNF $\alpha$  moduló la inflamación a nivel clínico junto con la reducción de los niveles de IL6, CDCP-1 y la PON-3, proteínas que podrían tener un tener relevante en la función endotelial, perfil lipídico y CIMT. Estos hallazgos subrayan el potencial terapéutico del tratamiento anti- TNF $\alpha$  para reducir el riesgo cardiovascular en la EspAax.