

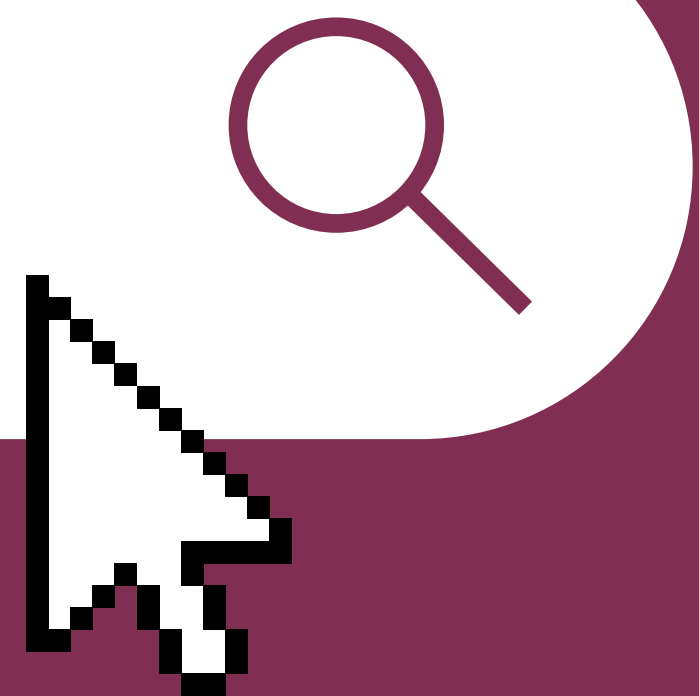
Identificación de diferentes fenotipos en esclerosis sistémica mediante algoritmo de clustering y análisis proteómico. Datos del estudio PRECISESADS.

Authors

Santiago Dans Caballero^{1,2}, Rafaela Ortega Castro^{1,2,3}, Chary López Pedrera^{2,3}, Alejandro Escudero Contreras^{1,2,3}, Carlos Pérez Sánchez^{2,3}, Clementina López Medina^{1,2,3} en representación del PRECISESADS Clinical Consortium.

Affiliations

¹Unidad de Gestión Clínica Reumatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España
²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)
³Universidad de Córdoba, España



Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune multiorgánica cuya fisiopatología se basa en tres pilares: vasculopatía, fibrosis y autoinmunidad. A pesar de los avances en el tratamiento y pronóstico, algunos pacientes desarrollan afectación orgánica temprana. La estratificación de pacientes es crucial para identificar a aquellos más susceptibles a desarrollar afectación orgánica y, potencialmente, anticipar su detección y evitar su desarrollo.

Objetivo

- Determinar la existencia de subgrupos clínicos diferenciados en ES mediante un algoritmo de clustering basado en variables clínicas y serológicas.
- Comparar el proteoma de los clusters clínicos identificados para explorar biomarcadores asociados al daño orgánico.

Métodos

Se realizó un estudio observacional transversal con 402 pacientes diagnosticados de ES, utilizando datos del estudio multicéntrico internacional PRECISESADS. Se recopilaron variables clínicas y serológicas. Se aplicó un algoritmo de clustering mediante la técnica de k-means, integrando diferentes variables clínicas/serológicas. El número óptimo de grupos se determinó utilizando el método silhouette width. Posteriormente, se realizó un análisis univariante para comparar los clusters.

Tras la identificación de los clusters clínicos, se seleccionó una muestra aleatoria de 144 pacientes (77 de cada cluster) para llevar a cabo un análisis proteómico de 92 proteínas asociadas al daño orgánico utilizando tecnología OLINK.

Resultados

Se identificaron dos grupos (Cluster 1 = 221 (55%) y Cluster 2 = 181 (45%)). Los resultados del análisis univariante se presentan en la Tabla 1. En el primer grupo, se observó una población ligeramente más joven (57,2 vs. 59,1 años) y con menor tiempo de evolución de la enfermedad (10,2 vs. 11,6 años), aunque estas diferencias no fueron significativas. Los pacientes del Cluster 2 presentaron mayor prevalencia de afectación orgánica, como EPID (14,48% vs. 59,67%), HAP (9,05% vs. 30,94%) o dismotilidad esofágica (34,84% vs. 67,96%).

Serológicamente, la positividad para anticuerpos anticentrómero fue más frecuente en el Cluster 1 (43,44% vs. 29,28%), mientras que la positividad para anti-Scl70 fue más común en el Cluster 2 (19,91% vs. 38,67%).

Finalmente, se realizó una comparación del proteoma entre ambos clusters (Figuras 1 y 2). Como diferencias significativas, se encontraron 7 proteínas elevadas en el Cluster 2 respecto al Cluster 1 (NOS3, PON2, MAP4K5, AIFM1, NUB1, STX8 y PDGFC) y 1 disminuida (HPGDS). Estas proteínas participan en diversas rutas metabólicas, siendo MAP4K5 relevante en la vía del interferón, mientras que PON2, AIFM1 o NUB1 están involucradas en la regulación de la apoptosis, un proceso desregulado en la ES.

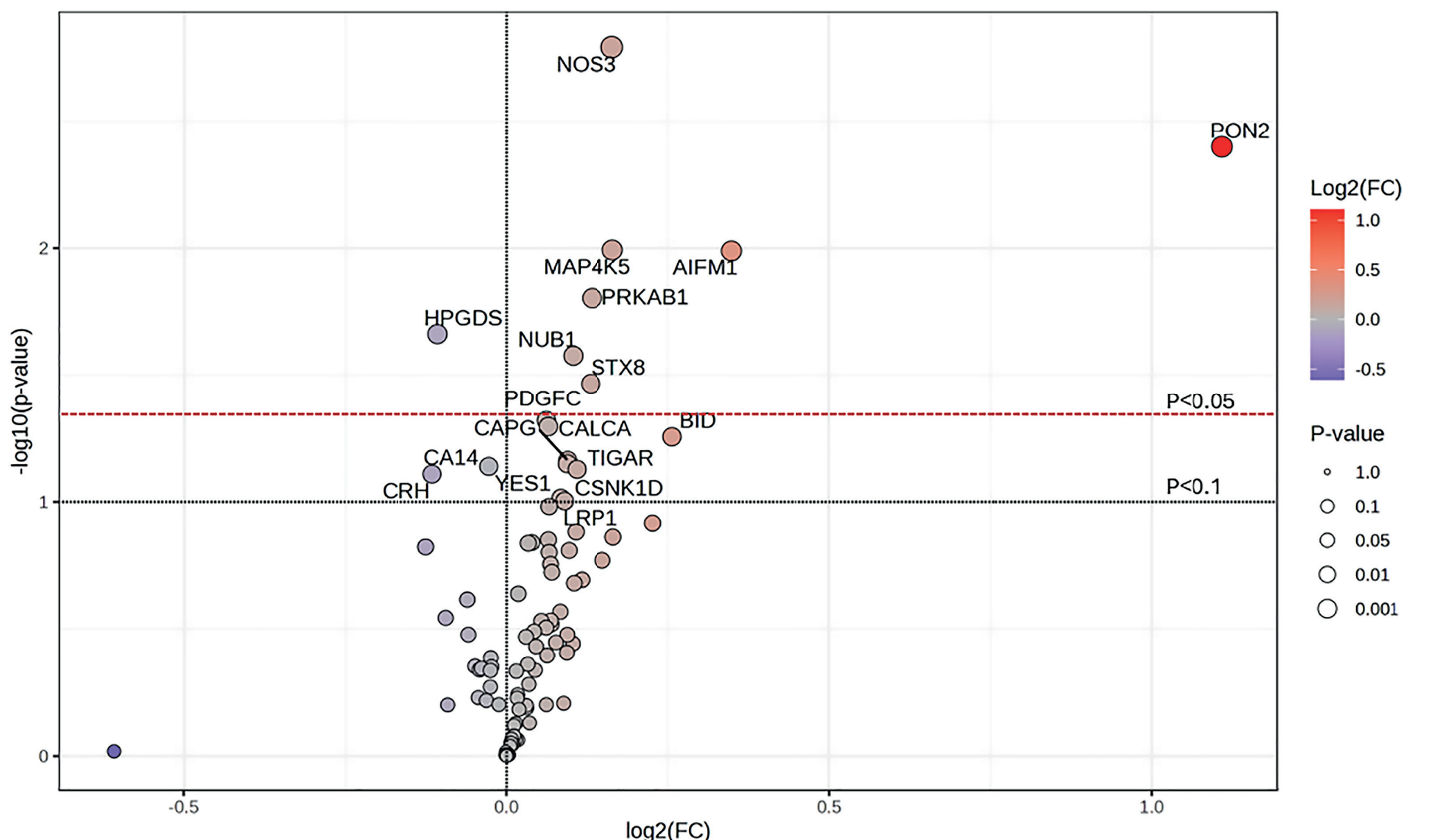


Figura 1. Volcano plot de los niveles proteicos diferencialmente expresados entre los clusters identificados. El color indica la magnitud del cambio y el tamaño de los puntos refleja el nivel de significancia.

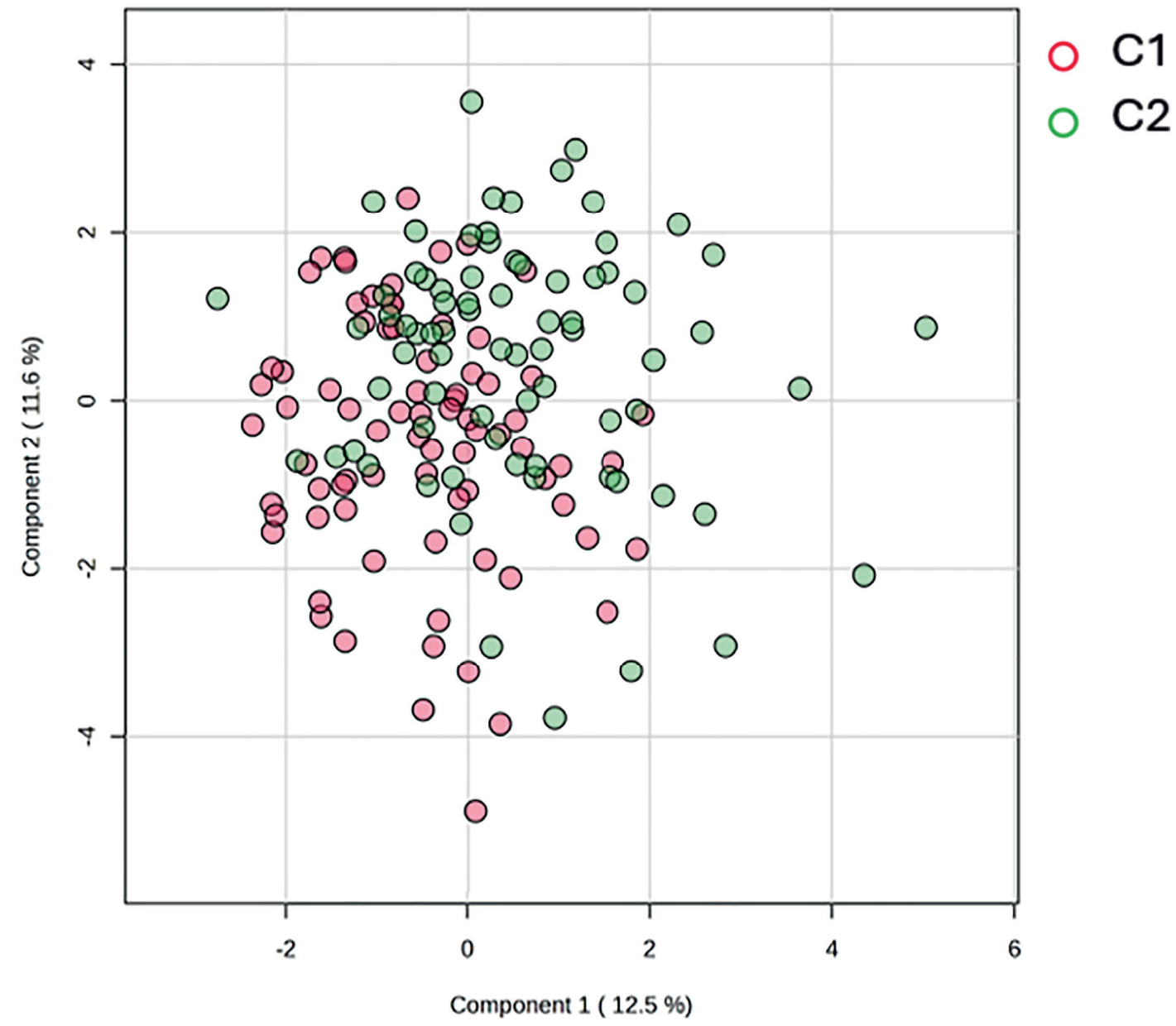


Figura 2. Análisis de componentes principales (PCA) basado en la expresión proteica según el cluster identificado.

Conclusiones

Estos resultados sugieren la presencia de clusters o perfiles clínicos, serológicos y proteómicos diferenciados, indicando la presencia de subgrupos heterogéneos en la ES. El análisis proteómico, además, revela la presencia de potenciales biomarcadores asociados al daño orgánico, proporcionando información clave para comprender los mecanismos subyacentes de la enfermedad.

Esta estratificación podría ser fundamental para personalizar el manejo de los pacientes, predecir la progresión de la enfermedad y guiar estrategias terapéuticas específicas.

Variable	Cluster 1 (n = 221)	Cluster 2 (n = 181)	p-valor
Edad (años), media (DE) [¶]	57,2 (13,2)	59,2 (12,4)	0,12
Tiempo evolución (años), media (DE)	10,2 (9,6)	11,6 (7,5)	0,10
Sexo(mujer), n (%) [¶]	188 (85,1)	151 (83,4)	0,75
EPID, n (%) [¶]	32 (14,5)	108 (59,7)	< 0,01
Esclerodactilia, n (%) [¶]	118 (53,4)	170 (93,9)	< 0,01
HAP, n (%) [¶]	20 (9)	56 (30,9)	< 0,01
Fenotipo cutáneo limitado, n (%)	133 (60,2)	83 (45,9)	< 0,01
Raynaud, n (%) [¶]	209 (94,6)	180 (99,4)	0,01
Tabaquismo alguna vez, n (%) [¶]	32 (14,5)	23 (12,7)	0,71
HTA, n (%)	72 (32,6)	57 (31,5)	0,90
Centrómero, n (%)	96 (43,4)	53 (29,3)	< 0,01
Scl-70, n (%)	44 (19,9)	70 (38,7)	< 0,01
Artritis, n (%) [¶]	46 (20,8)	72 (39,8)	< 0,01
Calcinosis, n (%) [¶]	15 (6,8)	78 (43,1)	< 0,01
Úlceras digitales, n (%) [¶]	11 (5)	28 (15,5)	< 0,01
Telangiectasias, n (%) [¶]	88 (39,8)	151 (83,4)	< 0,01
ERGE, n (%) [¶]	117 (52,9)	150 (82,9)	< 0,01
Dislipemia, n (%)	57 (25,8)	41 (22,6)	0,54
Pitting scars, n (%) [¶]	65 (29,4)	133 (73,5)	< 0,01
Biológico actual, n (%) [¶]	2 (0,9)	8 (4,4)	0,04
Inmunosupresor actual, n (%) [¶]	32 (14,5)	74 (40,9)	< 0,01
Obesidad, n (%)	23 (10,4)	16 (8,8)	0,72
Dismotilidad esofágica, n (%) [¶]	77 (63,6)	123 (68)	< 0,01
Estatinas, n (%)	42 (19)	42 (23,2)	0,36
Puffy fingers, n (%) [¶]	116 (52,5)	109 (60,2)	0,14
Enfermedad coronaria, n (%)	11 (5)	13 (7,2)	0,47
Debilidad muscular, n (%) [¶]	21 (9,5)	51 (28,2)	< 0,01

Tabla 1. Características clínicas y serológicas de los pacientes según cluster. [¶]: variables utilizadas en el algoritmo de clustering.