



# IDENTIFICACIÓN DE MICROARNS COMO POTENCIALES BIOMARCADORES DE DIAGNÓSTICO Y RESPUESTA A TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE



Arkaitz Mucientes<sup>1,2</sup>, Patricia Ruiz Limón<sup>1,4,5</sup>, José Manuel Lisbona Montañez<sup>1,2,3</sup>, Aimara García Studer<sup>1,2,3</sup>, Fernando Ortiz Márquez<sup>1,2,3</sup>, Sara Manrique Arija<sup>1,2,3</sup>, Laura Cano García<sup>1,2</sup>, Natalia Mena Vázquez<sup>1,2</sup>, Antonio Fernández Nebro<sup>1,2,3</sup>

1. IBIMA Plataforma Bionand. 2. UGC de Reumatología, Hospital Regional de Málaga. 3. Departamento de Medicina y Dermatología, Universidad de Málaga. 4. UGC de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria. 5. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III

## Introducción

- La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica caracterizada por la inflamación, daño articular e incapacidad funcional. Los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) han supuesto un gran avance en el manejo de pacientes y consecución del remisión; pese a ello, el 15-30% de los pacientes tratados con FAME no alcanzan la remisión.
- Los microARN (miARN) son ARN no codificantes, monocatenarios, muy conservados y de 20-22 nucleótidos de longitud. Los miARN han sido asociados y propuestos como biomarcadores en diversas patologías, entre ellas la AR.

### Objetivo:

- Analizar las diferencias en las firmas de miARN:
  - Entre controles y pacientes con AR.
  - Pacientes con AR respondedores y no respondedores a terapia anti-TNF.
- Identificar miARN como potenciales biomarcadores.

## Métodos

- Pacientes con AR (ACR2010) y actividad inflamatoria moderada-alta (DAS28≥3,2) vs Controles.
- Sangre periférica a inicio y tras 6 meses de tratamiento anti-TNF.
- Respondedores: respuesta EULAR y DAS28<3,2.
- Aislamiento de miRNA y estudio de expresión del miRNoma en los grupos.
- Análisis bioinformático: FastQC, Fastp, Bowtie2, Sam2counts, DESeq2.

## Conclusiones

Nuestros resultados han identificado varios miARN candidatos como biomarcadores de diagnóstico y predictores de respuesta a tratamiento para pacientes con AR. Futuros trabajos serán necesarios para confirmar estos resultados y validar su uso como biomarcadores.

## Resultados

Tabla 1: Características de la cohorte			
Variable	Pacientes AR (n=70)	Controles (n=70)	p-valor
Sexo, mujer, n (%)	57 (81,4)	57 (81,4)	1,000
Edad años, media (DE)	56,2 (12,3)	56,4 (11,3)	0,947
Raza caucásica, n (%)	70 (100)	71 (100)	1,000
Nivel académico:			0,980
Escolarización básica, n (%)	20 (28,6)	19 (27,1)	
Estudios superiores no universitarios, n (%)	34 (48,6)	35 (50,0)	
Estudios universitarios, n (%)	16 (22,9)	16 (22,9)	
Hábito tabáquico			0,037
No fumador, n (%)	31 (44,3)	46 (65,7)	
Ex-fumador, n (%)	21 (30,0)	12 (17,1)	
Fumador, n (%)	18 (25,7)	12 (17,1)	
Obesidad, n (%)	20 (28,6)	14 (20,0)	0,237
Diabetes mellitus, n (%)	8 (11,4)	5 (7,1)	0,382
IMC, Kg/m², media (DE)	27,4 (4,4)	26,9 (4,4)	0,515
Actividad física y dieta mediterránea			
Actividad IPAQ (METs), mediana (RIC)	594,0 (231,0-1386,0)	990,0 (561,0-1993,5)	0,033
MEDAS (>9), n (%)	50 (71,4)	60 (85,7)	0,039

Tabla 3: miARNs expresados diferencialmente en pacientes respondedores en comparación con pacientes no respondedores a inicio de tratamiento		
miARN	Fold-change	p-valor (ajustado)
hsa-miR-3184-3p	-1,1211	0,03644
hsa-miR-423-5p	-1,0949	0,04051
hsa-miR-378c	-4,7019	0,00152
hsa-miR-370-3p	-1,8704	0,01836
hsa-miR-1307-3p	-1,4778	0,04051
hsa-miR-320b	-1,9942	0,01836
hsa-miR-3168	-5,1928	0,00012
hsa-miR-193a-5p	-2,4260	0,00039
hsa-miR-483-5p	-3,8457	0,00012

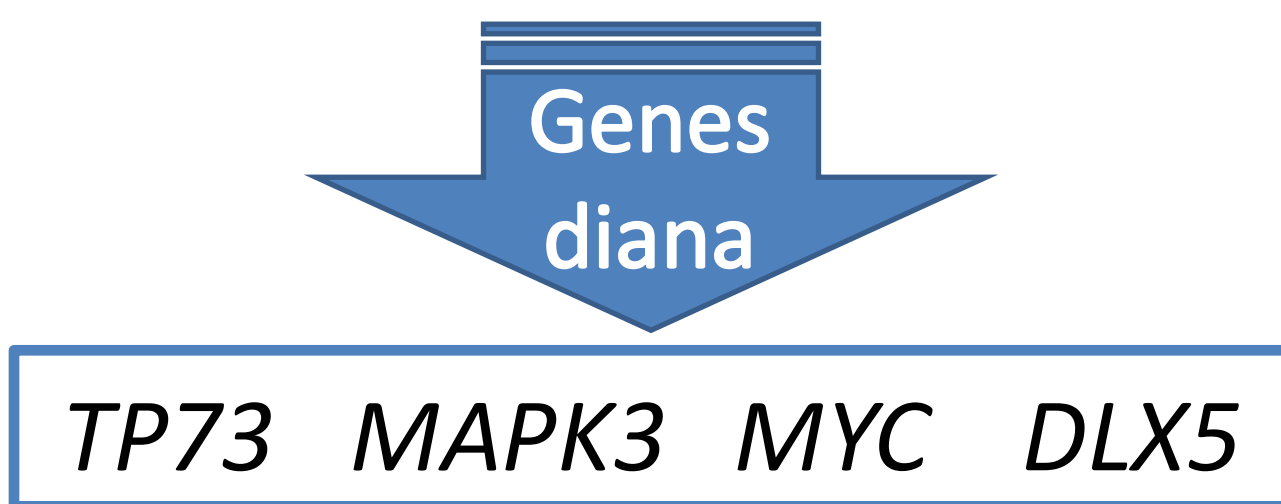


Tabla 2: miRNAs expresados diferencialmente (AR vs Control)		
miARN	Fold-change	p-valor (ajustado)
hsa-miR-379-5p	2,1872	0,00509
hsa-miR-3184-3p	1,2001	0,00069
hsa-miR-409-3p	1,8975	0,00248
hsa-miR-657	2,6221	0,01358
hsa-miR-493-3p	1,7847	0,04214
hsa-miR-574-5p	1,2382	0,01025
hsa-miR-423-5p	1,1771	0,00075
hsa-miR-378c	3,9702	0,00075
hsa-miR-320c	2,0078	0,00047
hsa-miR-7704	4,0672	0,02876
hsa-miR-134-5p	2,2453	0,00730
hsa-miR-370-3p	2,4570	1,71823E-06
hsa-miR-378a-3p	1,1270	0,01834
hsa-miR-485-5p	2,1472	0,01166
hsa-miR-4446-3p	1,6180	0,01370
hsa-miR-433-3p	3,5927	0,01326
hsa-miR-320a-3p	1,2204	0,04214
hsa-miR-1307-3p	1,7332	0,00024
hsa-miR-1908-5p	1,7373	0,01794
hsa-miR-320b	1,9899	0,00069
hsa-miR-193b-5p	1,7581	0,02847
hsa-miR-744-5p	1,0372	0,00171
hsa-miR-320d	1,9956	0,00837
hsa-miR-3168	4,2128	0,00023
hsa-miR-127-3p	1,5138	0,01089
hsa-miR-193a-5p	2,5292	1,71823E-06
hsa-miR-142-3p	2,6033	0,00730
hsa-miR-483-5p	4,4043	4,0191E-09
hsa-miR-30a-5p	-1,7601	0,00661
hsa-miR-30e-5p	-1,4350	0,00509
hsa-miR-26b-5p	-1,1032	0,00216
hsa-miR-328-3p	-1,2537	0,01703
hsa-miR-182-5p	-1,9987	0,01470
hsa-miR-144-3p	-2,3825	0,03275
hsa-miR-486-3p	-1,1664	0,01025
hsa-miR-92a-3p	-1,1481	0,00069
hsa-miR-186-5p	-1,5364	0,00087
hsa-miR-16-5p	-2,1032	0,00216
hsa-let-7b-3p	-3,1449	0,01703
hsa-miR-363-3p	-1,8524	7,5162E-06
hsa-miR-3173-5p	-4,1702	0,03248
hsa-miR-20a-5p	-3,4120	0,01171
hsa-miR-1275	-4,0017	0,03343
hsa-miR-223-3p	-2,8607	0,00198
hsa-miR-486-5p	-1,0942	0,02876

