EFECTO INMUNOMODULADOR DE COMPUESTOS POLIFENÓLICOS DERIVADOS DE LA HOJA DE OLIVO EN LINFOCITOS T Y NEUTRÓFILOS DE PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS AXIAL

Antonio Manuel Barranco[1], Iván Arias-de la Rosa[1], Laura Cuesta-López[1], Jesús Eduardo Martín-Salazar[1], María Lourdes Ladehesa-Pineda[1], Miriam Ruiz-Ponce[1], Mari Ángeles Puche-Larrubia[1], Adrián Llamas-Urbano[2], García-Jurado G[3], Carrasco-Carmona A[3], Carlos Pérez-Sánchez[1,2,4], María del Carmen Ábalos-Aguilera[1], Desirée Ruiz-Vilchez[1], Pedro Ortiz[1], Rosario López-Pedrera[1], Alejandro Escudero-Contreras[1], Eduardo Collantes-Estévez[1], Clementina López-Medina[1,2], Marina Sánchez-Hidalgo[5], y Nuria Barbarroja[1,2]

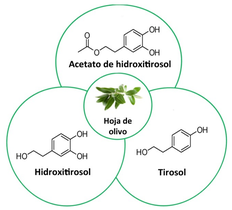
[1]Servicio de Reumatología, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)/ /Universidad de Córdoba/ Hospital Universitario Reina Sofia, Córdoba, España; [2]Cobiomic Bioscience S.L, Córdoba, España; [3]Unidad de Microscopía Óptica Avanzada, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC); [4]Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)/ /Universidad de Córdoba/ Hospital Universitario Reina Sofia, Córdoba, España ; [5]Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla; Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBiS (Universidad de Sevilla, HUVR, Junta de Andalucía, CSIC), Sevilla, España

P202

INTRODUCCIÓN

La espondiloartritis axial (EspAax) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la respuesta anómala del sistema inmune innato y adaptativo, con el papel fundamental de linfocitos T y neutrófilos.

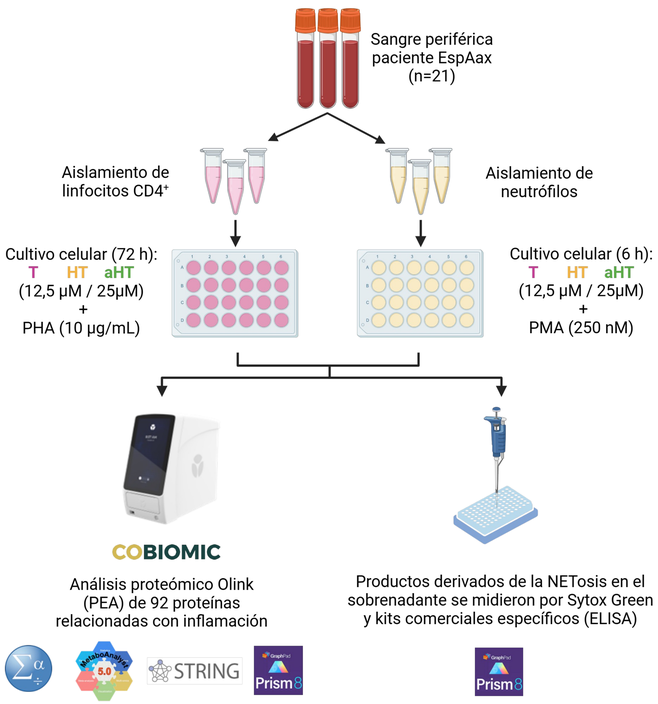
Aún existe una proporción significativa de pacientes que fallan a las terapias actuales, resaltando la necesidad de nuevos abordajes terapéuticos. Los **compuestos fenólicos** en la **hoja del olivo** podrían tener propiedades antiinflamatorias y antioxidantes en las células inmunes de los pacientes EspAax, pudiendo complementar el efecto de las terapias existentes.



OBJETIVOS

1. Evaluar el **efecto *in vitro*** de compuestos polifenólicos derivados de hojas de olivo (tirosol; **T**, hidroxitirosol; **HT** y acetato de hidroxitirosol; **aHT**) en el proteoma inflamatorio de linfocitos T CD4+
2. Analizar el impacto de los compuestos en la **reducción de NETs** (*neutrophil extracelular traps*) en neutrófilos de pacientes EspAax.

MÉTODOS



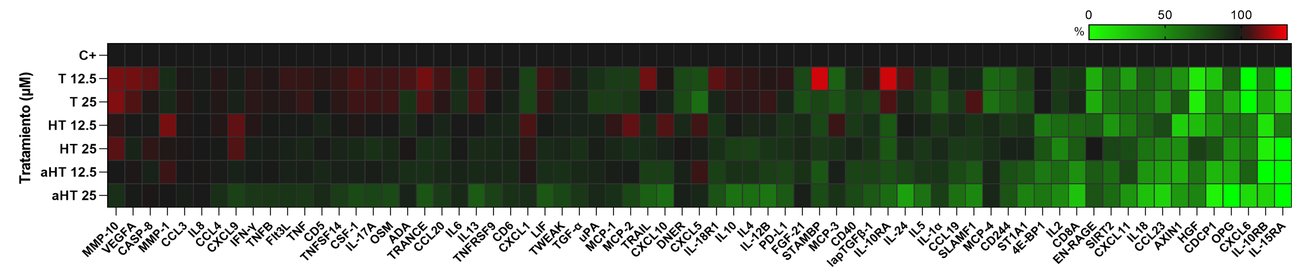
RESULTADOS

1. Características clínicas-analíticas de pacientes con EspAax

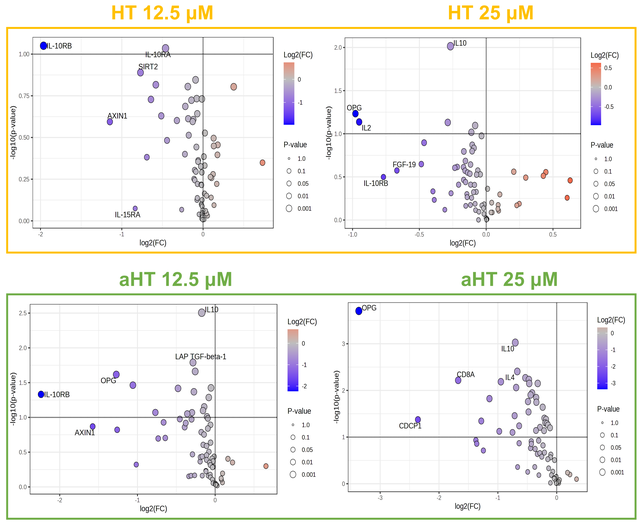
Pacientes EspAax	
Tamaño de población (n)	21
Sexo (hombre/mujer)	15/6
Edad (años)	46.09 ± 12.14
Duración de la enfermedad (años)	22.42 ± 12.75
ASDAS-PCR	2.95 ± 0.97
BASDAI	4.78 ± 2.45
PCR (mg/L)	7.16 ± 5.81
VSG (mm/1h)	9.40 ± 10.92
mSASSS total	10.62 ± 10.35
Comorbilidades	
Obesidad (%)	25.00
Hipertensión arterial (%)	38.80
Diabetes Mellitus Tipo 2 (%)	0
Resistencia a Insulina (%)	21.10
Riesgo aterogénico (%)	14.30
Parámetros de laboratorio	
Glucosa (mg/dL)	89.65 ± 20.49
Insulina mg/dL	6.77 ± 4.05
HbA1c (%)	5.50 ± 1.11
Colesterol total (mg/dL)	193.33 ± 38.85
HDL-colesterol (mg/dL)	53.33 ± 13.35
LDL-colesterol (mg/dL)	123.10 ± 28.45
Apolipoproteína A (mg/dL)	134.35 ± 27.44
Apolipoproteína B (mg/dL)	87.52 ± 22.53
Triglicéridos (mg/dL)	100.48 ± 50.60
Tratamiento	
AINEs (%)	95.20
Estatinas (%)	9.50
Corticosteroides (%)	0
Sulfasalazina (%)	29.40

Los datos están representados por media ± desviación estándar para variables cuantitativas o porcentaje para variables cualitativas. mSASSS: Stoke Ankylosing Spinal Score; ASDAS-PCR: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; PCR: proteína C-reactiva; VSG: velocidad de sedimentación glomerular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; AINEs: medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

2. Análisis proteómico de linfocitos T CD4+



El análisis proteómico de los sobrenadantes de linfocitos T CD4+ activados con PHA (C+) mostró que los tratamientos T, HT y aHT, en ambas dosis, modulaban la secreción de proteínas inflamatorias. En general, se observó una **reducción en la expresión proteica** (color verde), indicando un efecto inhibidor sobre la activación inducida por PHA, especialmente con las dosis altas (25 µM) de HT y aHT.

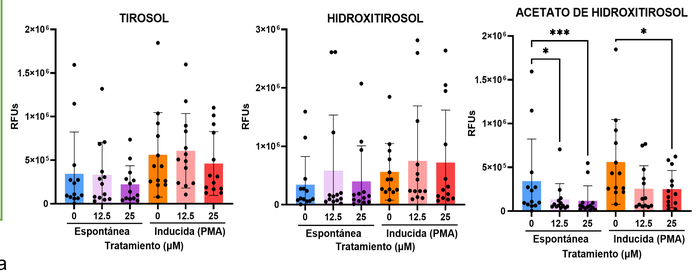


Concretamente, HT disminuyó la expresión de 2 y 6 proteínas a 12,5 µM y 25 µM, respectivamente. El aHT tuvo un efecto más pronunciado, disminuyendo los niveles de 16 proteínas a 12.5 µM y 33 proteínas a 25 µM. Las 10 proteínas más alteradas con aHT 12.5 µM incluyeron IL-10, TGFB-1, TRAIL, OPG, CD8A, TNFSF14, SLAMF-1, IL-18R1, IL-10RB y OSM, mientras que a 25 µM fueron OPG, IL-10, IL-4, TRAIL, TGFB-1, CD8A, SLAMF-1, TWEAK, LIF y CCL19.

Biological Process (Gene Ontology)		
term description	**strength**	**false discovery rate**
Immune response	1.94	7.29e-19
Positive regulation of cytokine production	1.27	5.33e-13
Signal transduction	0.58	5.41e-13

El análisis de enriquecimiento realizado a través de la plataforma STRING reveló que las proteínas encontradas alteradas por estos compuestos polifénolicos estaban asociadas con vías de señalización mediadas por citoquinas y regulación positiva de su liberación.

3. Cuantificación de NETosis de neutrófilos



En neutrófilos, el aHT redujo significativamente los niveles de ADN libre durante la NETosis espontánea para ambas dosis. Además, aHT 25 µM también logró reducir la NETosis inducida.

CONCLUSIONES

1. Los compuestos HT y aHT demostraron un potencial significativo como terapias complementarias para EspAax debido a su pronunciado efecto antiinflamatorio e inmunomodulador *in vitro*.
2. Los hallazgos muestran una modulación dosis-dependiente de proteínas inflamatorias en las células inmunes T CD4+, con aHT destacando por sus efectos más notables a concentraciones altas, posicionándolo como un prometedor candidato antiinflamatorio para estudios clínicos futuros
3. El compuesto aHT muestra capacidad para reducir la NETosis espontánea e inducida, subrayando su potencial para mitigar la inflamación en EspAax, lo que podría contribuir a limitar el daño tisular y la progresión de la enfermedad.

N.º 202

FINANCIACIÓN: Proyectos “PID2023-152503OB-I00” y “DIN2022-012766”. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (cofinanciados por la Unión Europea)

barbarrojan@gmail.com | ivan.arias.delarosa@gmail.com