

Inflamación Sistémica y Desregulación Ósea en la Espondiloartritis Axial: Mecanismos Moleculares Clave en el Daño Estructural



P204

INTRODUCCIÓN

La inflamación en la espondiloartritis axial (axSpA) puede dañar el esqueleto axial y limitar la movilidad espinal, con una progresión impredecible en diferentes etapas de la enfermedad. La axSpA presenta un metabolismo óseo desregulado, donde el desequilibrio entre formación y resorción ósea impulsa los cambios estructurales. Entender los mecanismos moleculares subyacentes es esencial para mejorar los resultados en los pacientes.

OBJETIVOS

- 1) Identificar pacientes con axSpA y un fenotipo de inflamación sistémica persistente y su asociación con daño estructural, progresión radiográfica y parámetros relacionados con metabolismo óseo
- 2) Caracterizar el perfil proteómico asociado con este fenotipo y los posibles reguladores óseos implicados
- 3) Analizar el impacto de la axSpA en una línea celular de osteoblastos, inducido por fenotipos de inflamación sistémica.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo longitudinal con **250 pacientes con axSpA**.



La **inflamación sistémica** se evaluó mediante niveles elevados de **proteína C reactiva (PCR)** durante un periodo de cinco años previo a la consulta reumatológica. Se definieron niveles de PCR >5 mg/L como inflamación activa, clasificando a los pacientes en **tres grupos**:

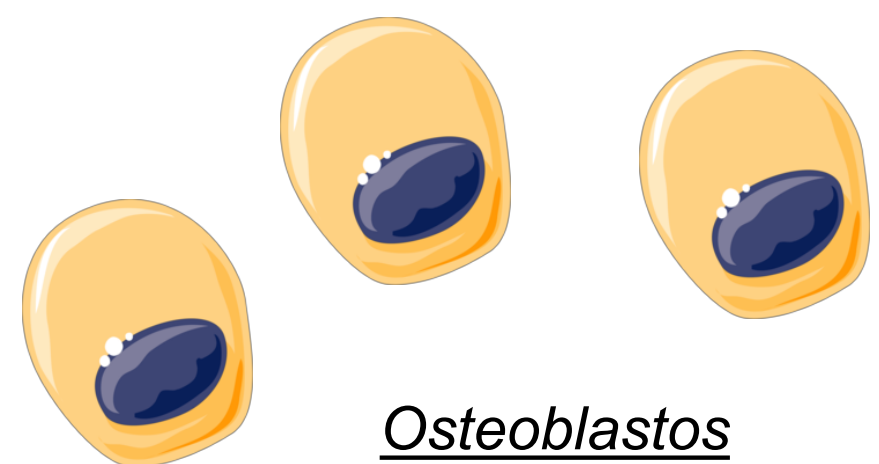
- 1) Inflamación sistémica persistente (>85% de PCR >5 mg/L) (*Sustained High CRP*).
- 2) Inflamación intermitente (25-85% de PCR >5 mg/L) (*Intermittently High CRP*);
- 3) Sin inflamación persistente (<5 mg/L) (*No Sustained High CRP*).

Se registraron parámetros clínicos y de laboratorio, el daño estructural se evaluó mediante mSASSS, y la progresión se calculó como el cambio en mSASSS durante el seguimiento de cinco años. Se analizaron 184 proteínas usando tecnología Olink.



Se trató una línea celular de osteoblastos (UMR-106) con suero de pacientes con diferentes fenotipos de inflamación sistémica.

Experimentos in vitro



Osteoblastos

Iván Arias-de la Rosa¹, Laura Cuesta López¹, Eduardo Martín Salazar¹, María Lourdes Ladehesa Pineda¹, Miriam Ruiz Ponce¹, Antonio Barranco¹, María Ángeles Puche Larrubia¹, Carlos Pérez Sánchez^{1, 2, 3}, María Carmen Ábalos Aguilera¹, Desirée Ruiz Vilchez¹, Pedro Ortiz Buitrago¹, Chary Lopez Pedrera¹, Alejandro Escudero Contreras¹, Eduardo Collantes Estévez¹, Clementina López Medina¹, Nuria Barbarroja^{1,2}

¹Servicio de Reumatología/ Hospital Universitario Reina Sofía/ Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)/Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas/Universidad de Córdoba ²Cobiomic Bioscience S.L, Córdoba, Spain, ³Departamento de Biología Celular. Fisiología e Inmunología/ Universidad de Cordoba /Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)/Hospital Universitario Reina Sofía

RESULTADOS

1. Cohorte de pacientes axSpA clasificados por fenotipo inflamatorio

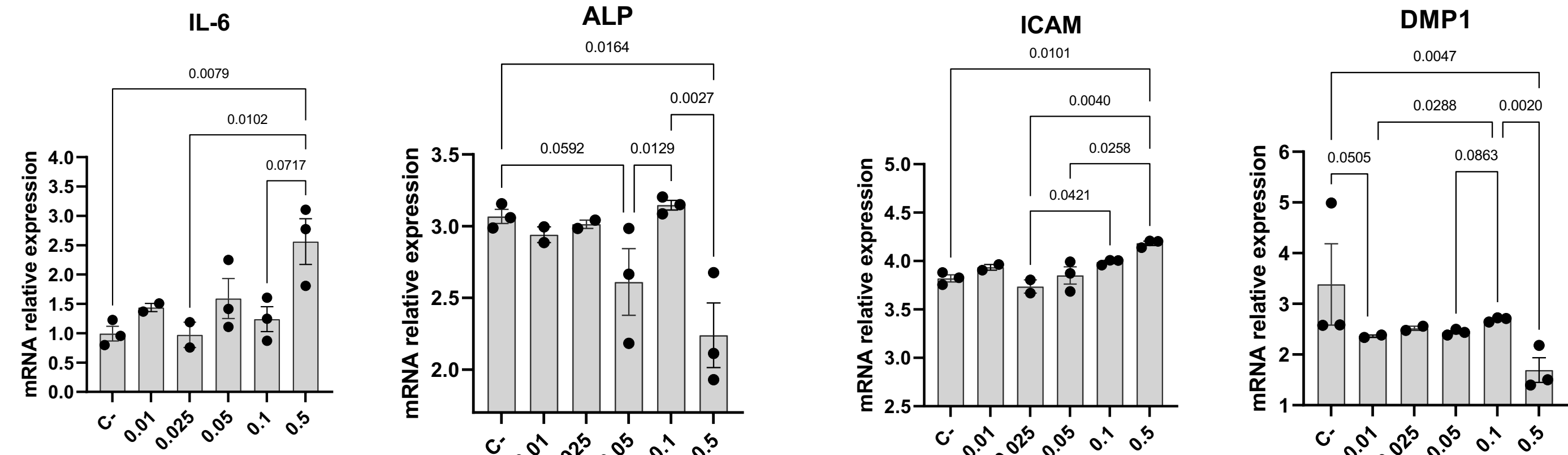
SpA patients	No Sustained High CRP	Intermittently High CRP	Sustained High CRP
Size population n/n (%)	120/250 (49)	70/250 (28)	60/250 (24)
Positive CRP for 5 years (%)	≤ 25	25 - 85	≥ 85
Mean CRP for 5 years (mg/L)	2.44 ± 2.49	6.55 ± 4.44	15.21 ± 8.50
Sex (female/male) n/n	43/77	29/41	13/47 ^{a,b}
Age (years)	49.49 ± 12.48	51.29 ± 15.19	51.28 ± 14.17
Disease duration (years)	22.85 ± 14.11	22.37 ± 14.50	24.28 ± 12.94
HLA-B27 + n/n (%)	91/120 (75.83)	56/70 (80.00)	54/60 (90.00) ^a
ASDAS	2.24 ± 0.84	2.58 ± 0.91	2.73 ± 1.10 ^a
CRP (mg/L)	2.69 ± 2.50	6.16 ± 5.01	15.73 ± 19.78 ^{a,b}
ESR (mm/1h)	8.28 ± 8.72	15.50 ± 16.10	13.66 ± 12.59 ^a
Form of clinical affection			
Axial n/n (%)	113/120 (94.16)	65/70 (92.85)	55/60 (91.66)
Mixed n/n (%)	7/120 (5.83)	5/70 (7.14)	5/60 (8.33)
Structural damage			
Total mSASSS	9.01 ± 7.99	10.26 ± 8.48	14.87 ± 10.17 ^{a,b}
Cervical mSASSS	4.06 ± 4.38	5.02 ± 5.34	5.43 ± 4.39
Lumbar mSASSS	4.95 ± 5.20	5.26 ± 4.90	9.43 ± 7.69 ^{a,b}
Number of Syndesmophytes	0.76 ± 1.20	1.28 ± 1.90	1.64 ± 2.19 ^a
Radiographic sacroiliitis n/n (%)	88/120 (73.33)	58/70 (82.85)	56/60 (93.33) ^a
Complement system			
C3 (mg/L)	120.68 ± 26.59	133.85 ± 25.78 ^a	138.85 ± 31.86 ^{a,b}
C4 (mg/L)	27.10 ± 8.43	29.53 ± 8.60	31.39 ± 11.07 ^a
Treatments			
NSAIDs (n/n) (%)	104/120 (86.66)	63/70 (90.00)	56/60 (93.33)
Sulfasalazine (n/n) (%)	12/120 (10.00)	11/70 (15.71)	13/60 (21.66) ^a
Biologicals (n/n) (%)	7/120 (5.83)	6/70 (8.57)	7/60 (11.66)

Bone metabolism			
ALP (U/L)	65.00 ± 15.16	67.47 ± 18.42 ^a	82.13 ± 22.02 ^{a,b}
PTH (pg/mL)	40.66 ± 17.43	53.95 ± 26.57 ^a	48.73 ± 23.01 ^a
Osteocalcin (pg/mL)	14.16 ± 3.14	14.16 ± 4.104	14.50 ± 3.29
Vitamin D (pg/mL)	16.68 ± 8.80	18.15 ± 11.05	18.22 ± 10.15
Calcium (pg/mL)	9.38 ± 0.33	9.44 ± 0.38	9.61 ± 0.58 ^a
Phosphorus (pg/mL)	3.34 ± 1.06	3.31 ± 0.54	3.04 ± 0.51 ^a
Magnesium (pg/mL)	2.08 ± 0.17	2.04 ± 0.20	2.08 ± 0.21
b CrossLap (pg/mL)	0.33 ± 0.13	0.35 ± 0.17	0.31 ± 0.11

Data a represented by mean ± standard deviation for quantitative variables or percentage for qualitative variables. SpA: Spondyloarthritis; HLA: human leukocyte antigen; ASDAs: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate; mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; ALP: alkaline phosphatase; PTH: parathyroid hormone; C3: complement component 3; C4: complement component 4; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs. ^asignificant differences respect to non-persistent inflammation group; ^bsignificant differences respect to intermediate inflammation group.

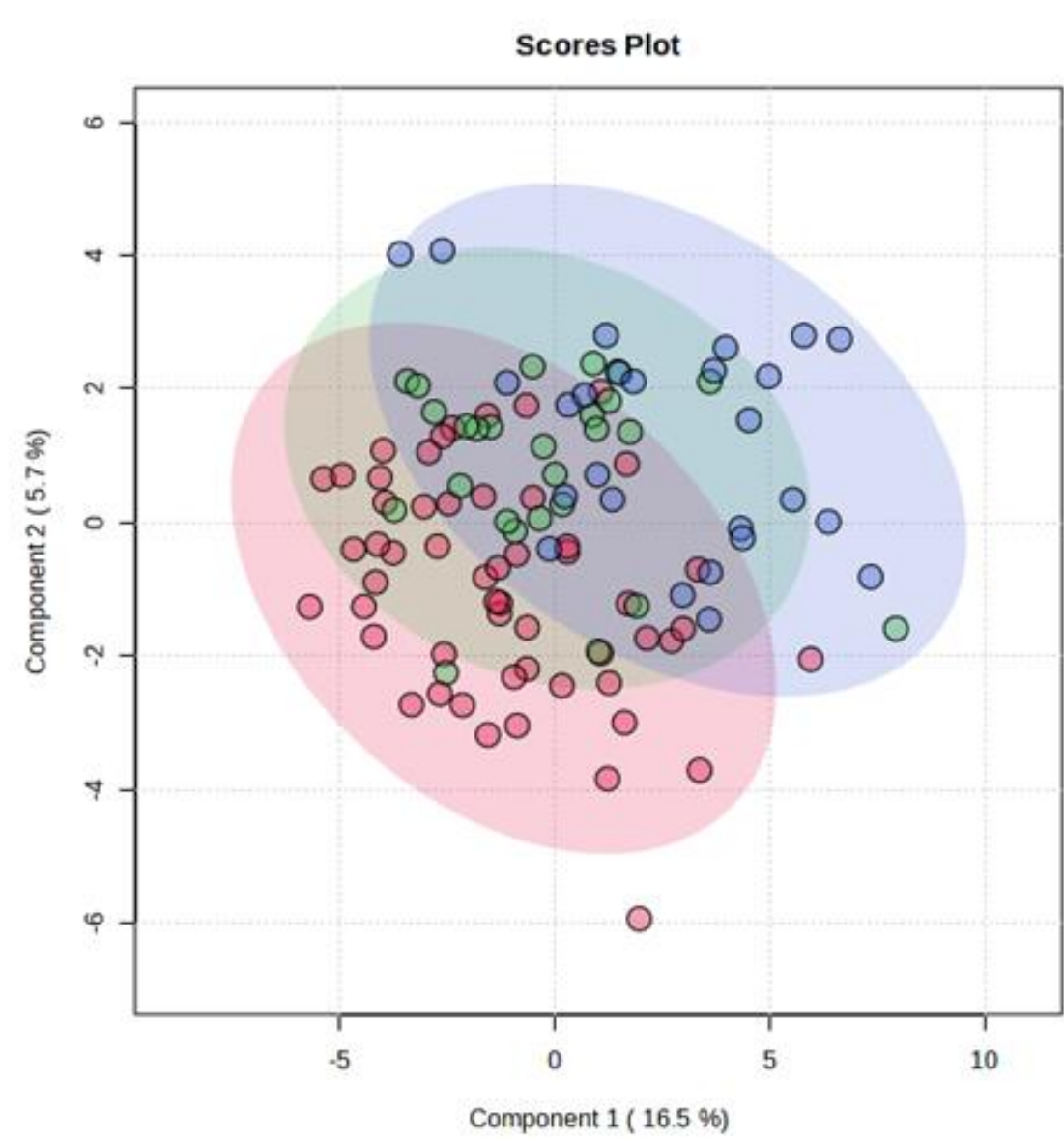
Se observó un **incremento progresivo en los niveles de ALP**, alcanzando su valor más elevado en el grupo con **inflamación persistente**, con diferencias estadísticamente significativas tanto respecto al grupo sin inflamación persistente como al intermitente. Los niveles de **PTH** también fueron más elevados en los grupos con inflamación, especialmente en el intermitente, aunque sin diferencias significativas entre estos dos últimos grupos. En cuanto a los minerales, los niveles de **calcio** aumentaron significativamente en el grupo con inflamación persistente. Por el contrario, los niveles de **fósforo** disminuyeron significativamente en este.

3.1 Estudios mecanísticos: impacto de CDCP1 sobre osteoblastos



La proteína **CDCP-1** impacta directamente sobre los osteoblastos sugiriendo disfunción osteoblástica mediada por vías inflamatorias.

2. Caracterización molecular de los grupos

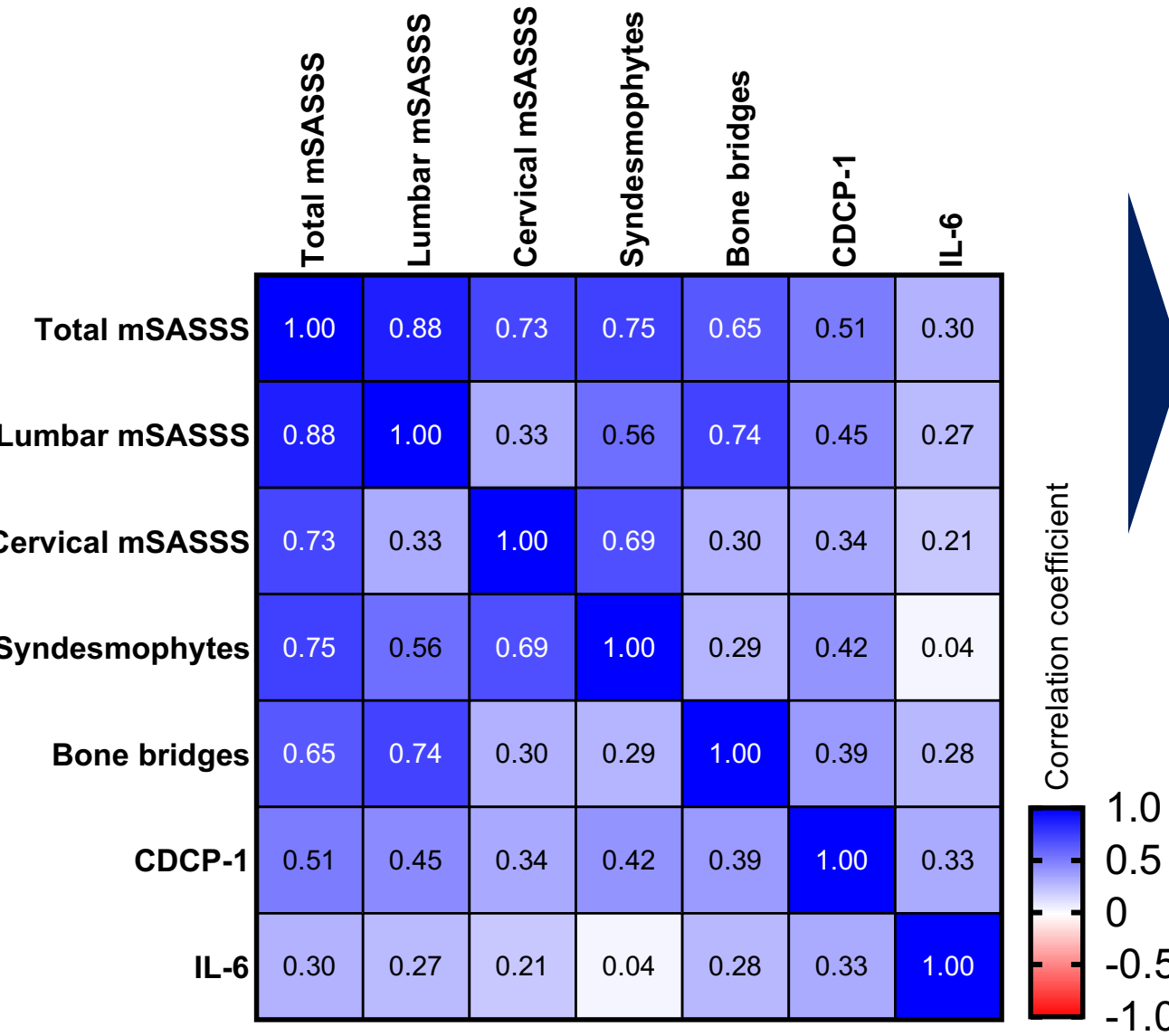


0: Sin inflamación persistente; 1: Inflamación intermitente; 2: Inflamación persistente

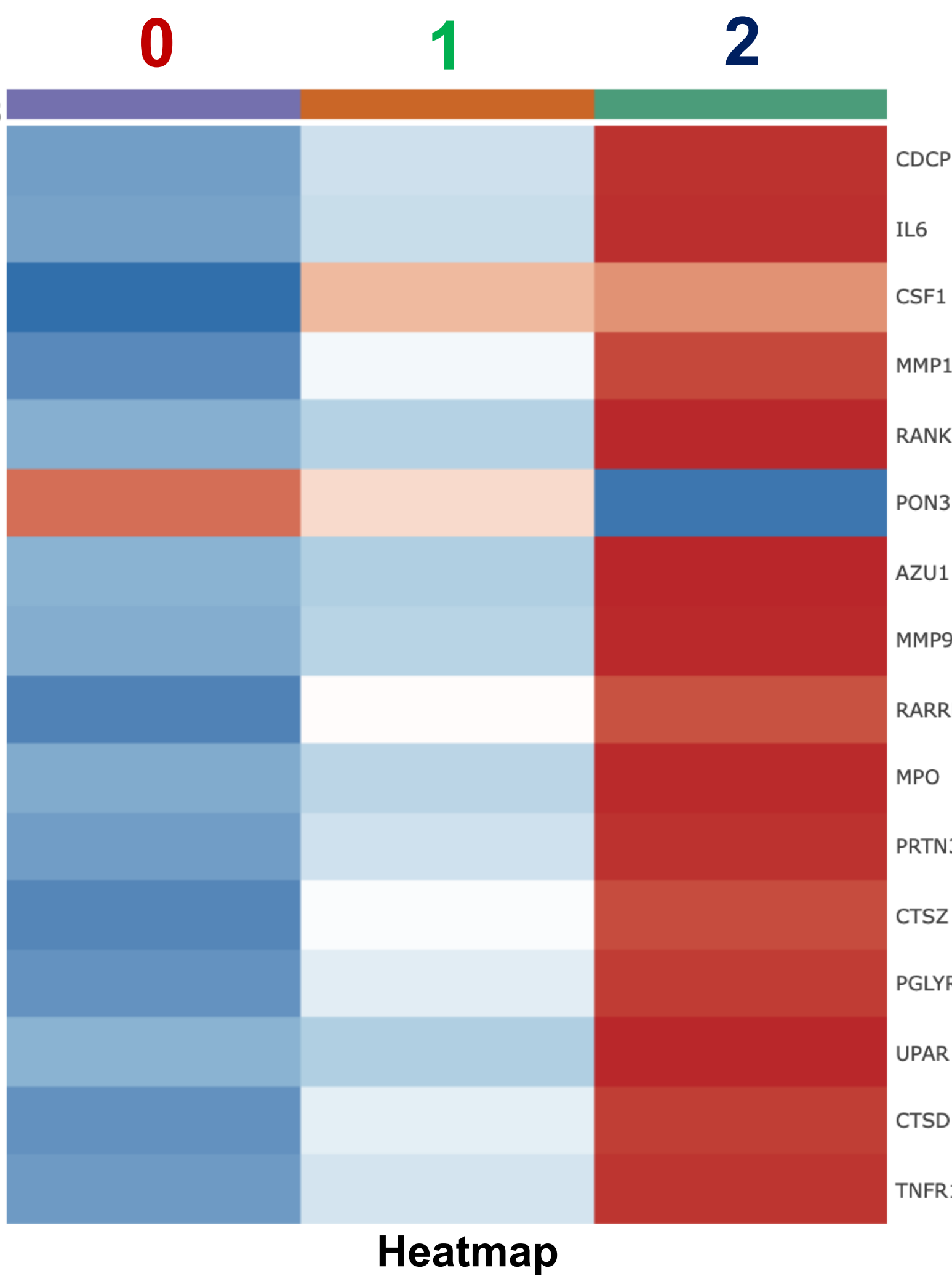
El grupo **0 (rojo)** tiende a concentrarse hacia la izquierda, mostrando una distribución molecular relativamente distinta. El grupo **2 (azul)** se desplaza hacia la derecha, lo que sugiere que los pacientes con inflamación sistémica persistente tienen un **perfil proteico diferente**. El grupo **1 (verde)** ocupa una posición **intermedia**, tanto en el espacio como en el solapamiento entre los otros dos grupos, lo cual es coherente con su naturaleza intermedia desde el punto de vista clínico.

Este patrón sugiere la existencia de una **gradiente molecular** entre los estados de inflamación, apoyando la clasificación en tres grupos basada en la persistencia de la inflamación sistémica. Aunque el grado de separación no es absoluto, el análisis permite vislumbrar una **firma molecular** asociada al estado inflamatorio.

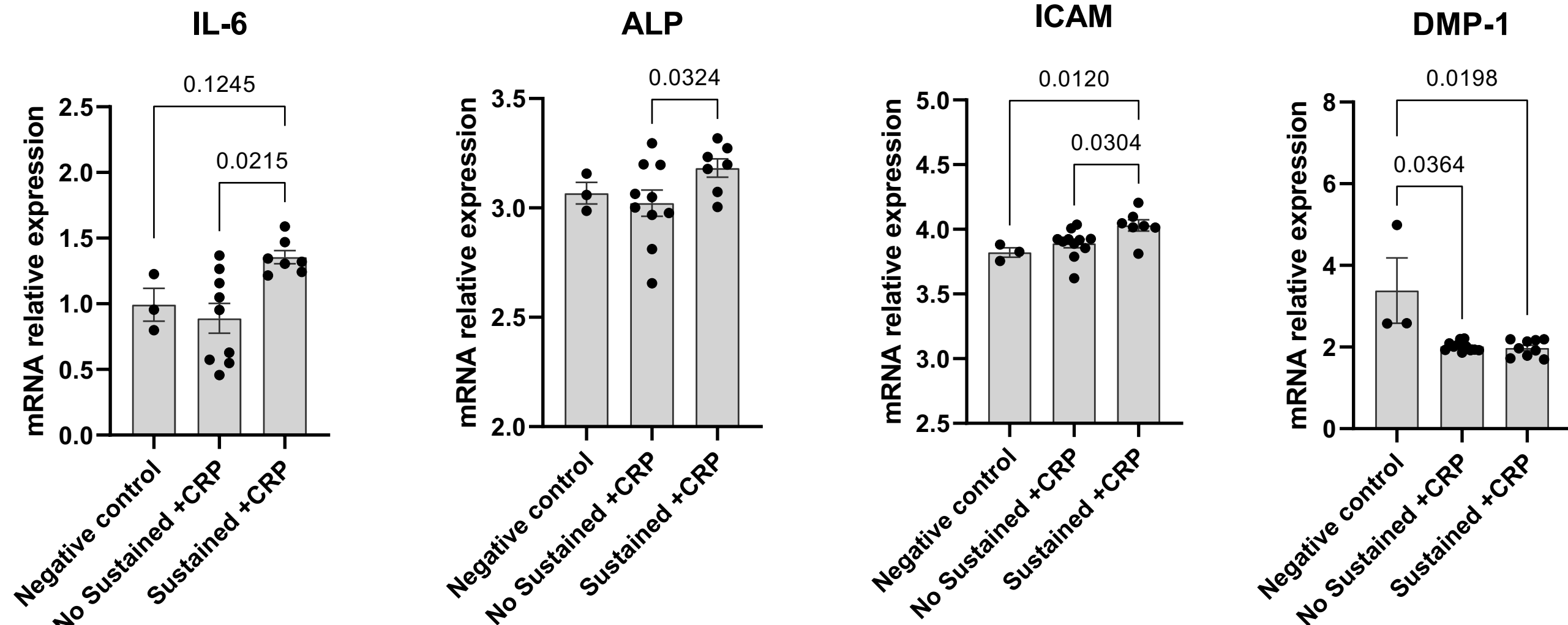
Los pacientes con inflamación sistémica persistente muestran una clara **sobreexpresión de proteínas asociadas con activación osteoclastogénica y resorción ósea**, como: **•RANKL**: clave en la activación de osteoclastos, se encuentra marcadamente elevada, reflejando una señal osteoclastogénica activa. **•MMP1, MMP9, CTSZ, CTSD**: metaloproteinasas y catepsinas implicadas en la degradación de matriz extracelular y hueso. **•CSF1 (M-CSF)**: esencial para la supervivencia y diferenciación de osteoclastos. **•IL6 y TNFR1**: citoquinas proinflamatorias que potencian indirectamente la actividad osteoclástica y la pérdida ósea. **•CDCP1 y UPAR**: asociadas con migración celular y potencialmente con remodelado del microambiente óseo.



CDCP1 e IL6 presentaron una estrecha asociación, lo que sugiere que **podrían formar parte de una misma vía inflamatoria activa** en los pacientes con inflamación sistémica persistente. Este eje común podría ser clave en la promoción de **resorción ósea, invasión celular** y progresión del daño estructural.



3.2 Estudios mecanísticos: impacto del suero sobre osteoblastos



CONCLUSIONES

- 1) Los pacientes con inflamación sistémica persistente presentan mayor actividad de la enfermedad, desregulación del metabolismo óseo y mayor progresión estructural;
- 2) El perfil proteómico refleja desequilibrios en formación y resorción ósea asociados con fenotipos de inflamación;
- 3) CDCP-1 impacta negativamente en la función osteoblástica y contribuye al daño estructural;
- 4) El ambiente inflamatorio en axSpA podría perpetuar un remodelado óseo alterado, destacando posibles dianas terapéuticas.

