

Beatriz Vellón-García¹, Gema Dolores García Delgado¹, Adrián Llamas Urbano², Yas Hanaee², Pedro Ortiz Buitrago³, Christian Merlo³, María del Carmen Abalos Aguilera³, Julio M. Martínez², María Ángeles Puche Larrubia³, Iván Arias-de la Rosa³, María Dolores López Montilla³, Rafaela Ortega Castro³, Jerusalem Calvo³, Lourdes Ladehesa³, Clementina López-Medina^{2,3}, Nuria Barbarroja^{2,3}, Eduardo Collantes-Estevéz³, Alejandro Escudero-Contreras³, Chary Lopez-Pedrerá³, José Manuel Villalba Montoro¹ y Carlos Pérez-Sánchez^{1,2,3}

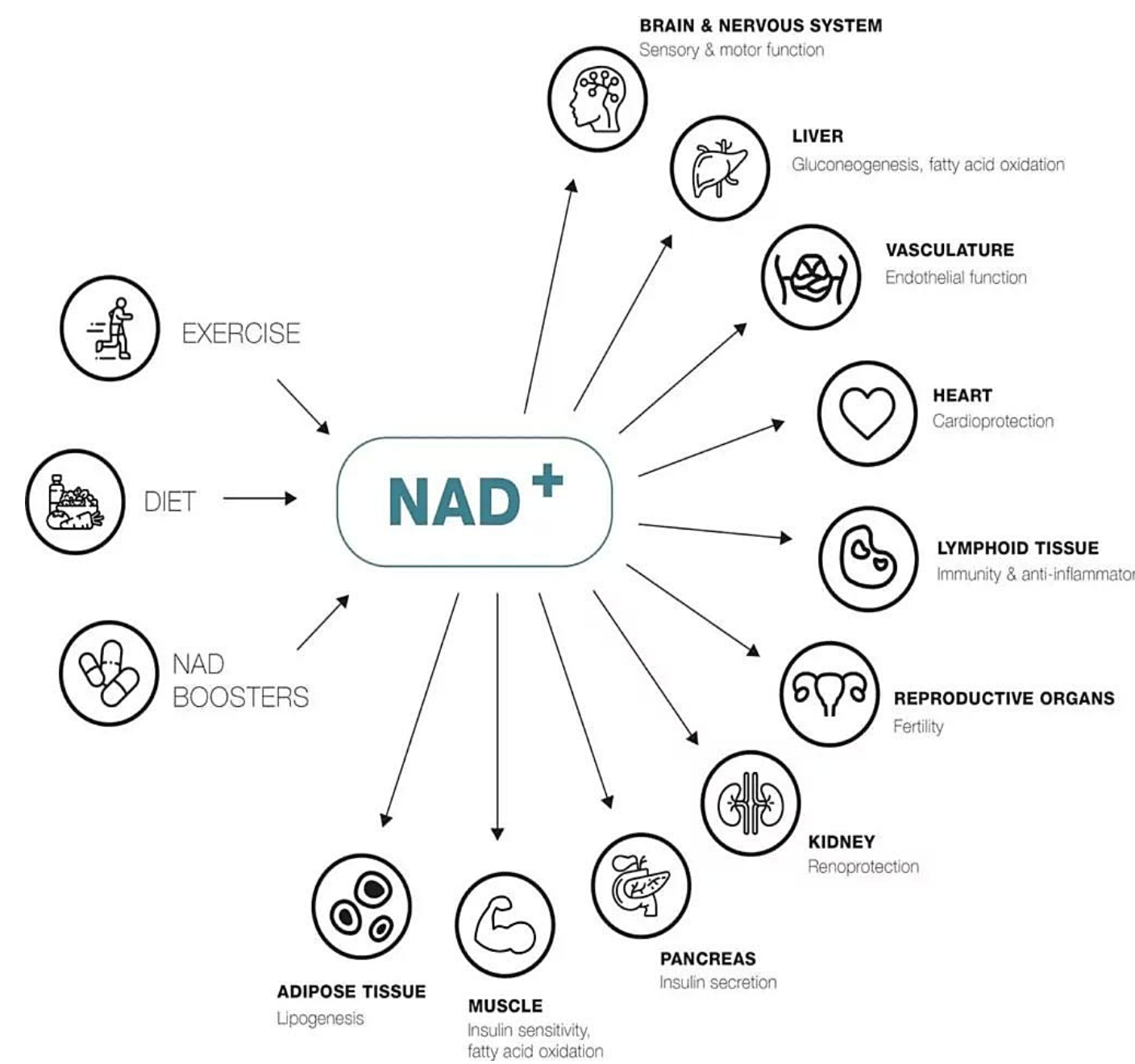
¹Departamento de Biología Celular de la Universidad de Córdoba; ²COBIOMIC, EBT UCO/IMIBIC; ³Hospital Universitario Reina Sofia / IMIBIC / Universidad de Córdoba

INTRODUCCIÓN

El **NAD⁺** es un regulador en procesos como la inflamación y el estrés oxidativo, claves en la fisiopatología de las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas (**ERIC**), las cuales presentan un envejecimiento acelerado.

Su síntesis depende de diferentes formas de la **vitamina B3**, conocidas como potenciadores de NAD⁺, que han mostrado potencial terapéutico en diversas patologías; sin embargo, su eficacia en ERIC aún no ha sido plenamente evaluada.

Explorar los elementos involucrados en el metabolismo del NAD⁺ podría desvelar nuevas **dianas terapéuticas** para estas enfermedades, que presentan una alta tasa de pacientes no respondedores



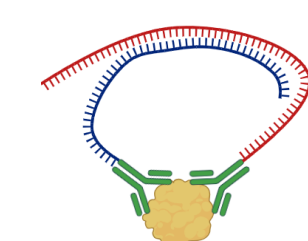
OBJETIVOS

1. Caracterizar molecularmente la vía del NAD⁺ en las ERIC y su asociación con características clínicas.
2. Evaluar el impacto de terapia anti-TNF en las alteraciones identificadas.
3. Explorar el potencial preclínico de potenciadores de NAD⁺, derivados de la vitamina B3, en leucocitos de pacientes con ERIC.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Pacientes: 310 sujetos
 - 70 donantes sanos
 - 80 artritis psoriásica
 - 80 artritis reumatoide
 - 80 espondiloartritis
2. Análisis en sangre de de la vía del NAD⁺ mediante Resonancia Magnética Nuclear (DOSY-NmetabolitosMR).
 - Sangre total
3. Análisis de datos metabolómicos y estudios de correlación y asociación con perfiles clínicos (SPSS v.29 y GraphPad
 -
4. Tratamiento *in vitro* de PBMCs de 45 pacientes con ERIC con potenciadores de NAD⁺ (NAM, NR, NMN, NRH, NAR y NRT)
 - Células mononucleares de sangre periférica (PBMCs)
 - ERIC:
 - Artritis reumatoide (AR)
 - Artritis Psoriásica (APs)
 - Espondiloartritis (EspA)
5. Análisis se la secreción de proteínas inflamatorias en PBMCs de 12 pacientes con ERIC con potenciadores de NAD⁺ (NAM, NR, NMN, NRH, NAR y NRT)

Olink Target 96 Inflammation



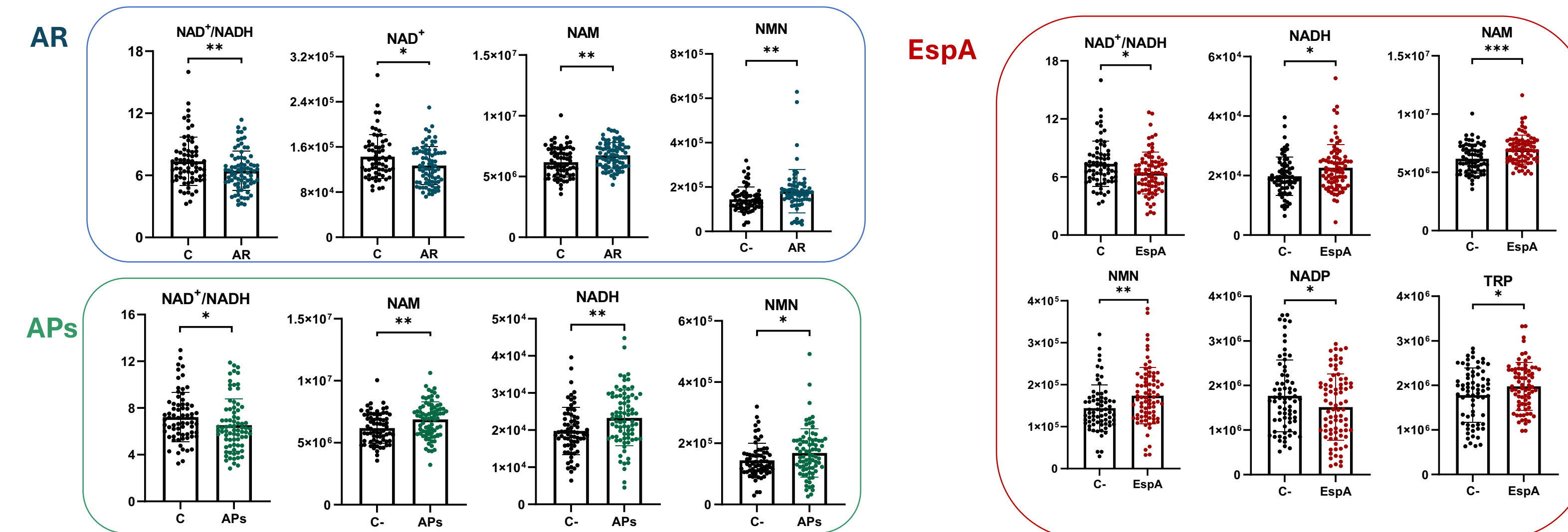
Proximity Extension Assay (PEA-Olink)

COBIOMIC

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

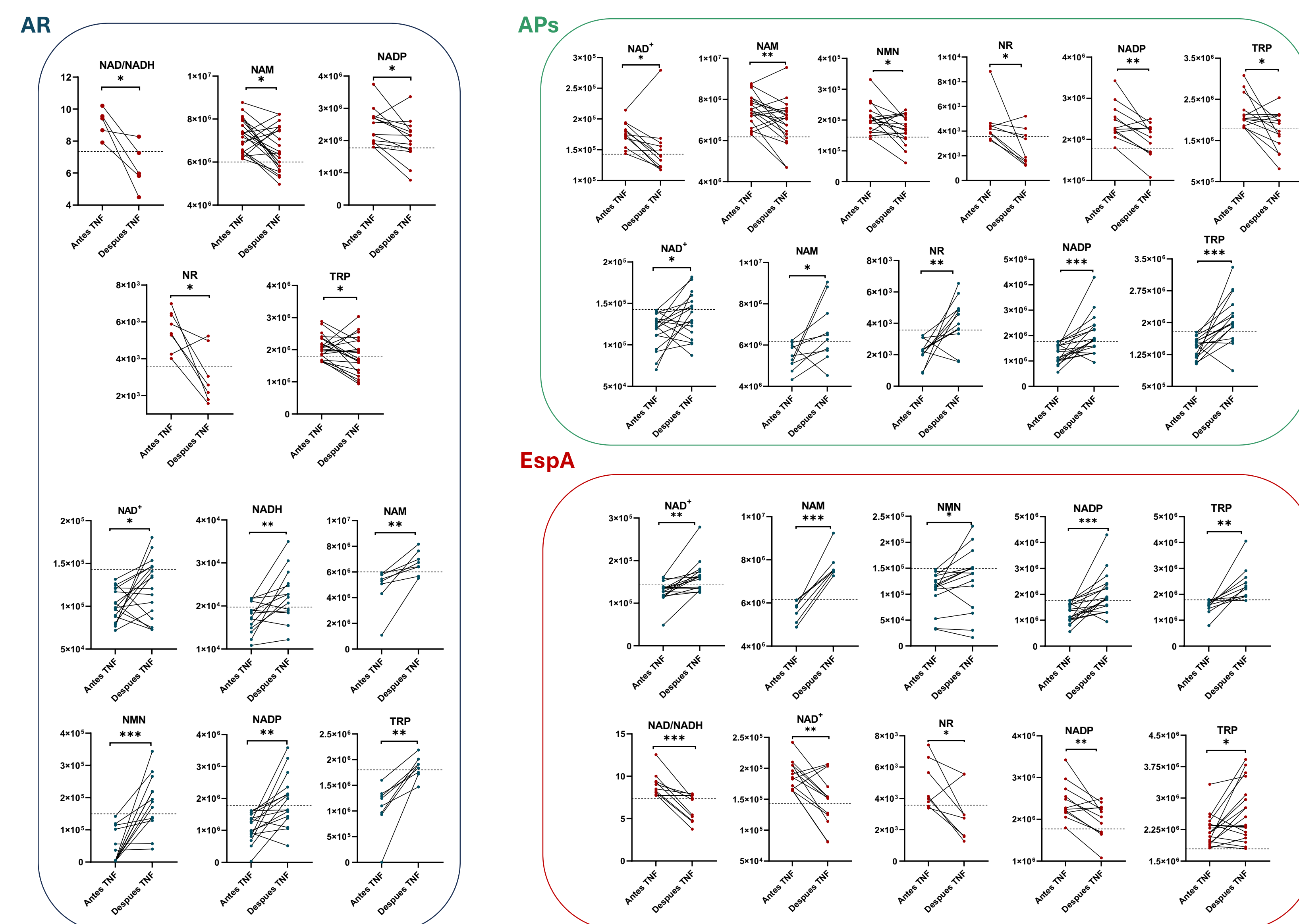
1. ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DEL NAD⁺ EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS FRENTE A CONTROLES

En AR, EspA y APs se observó una **reducción significativa del ratio NAD⁺/NADH**, y un aumento en los niveles de NAM y NMN comparados con los DS. Los niveles de NAD⁺ disminuyeron en AR, mientras que los de NADH aumentaron en EspA y APs. En EspA se observó una disminución en los niveles de NADP y un aumento en los de triptófano. En su conjunto reflejan una alteración global de la vía en ERIC.



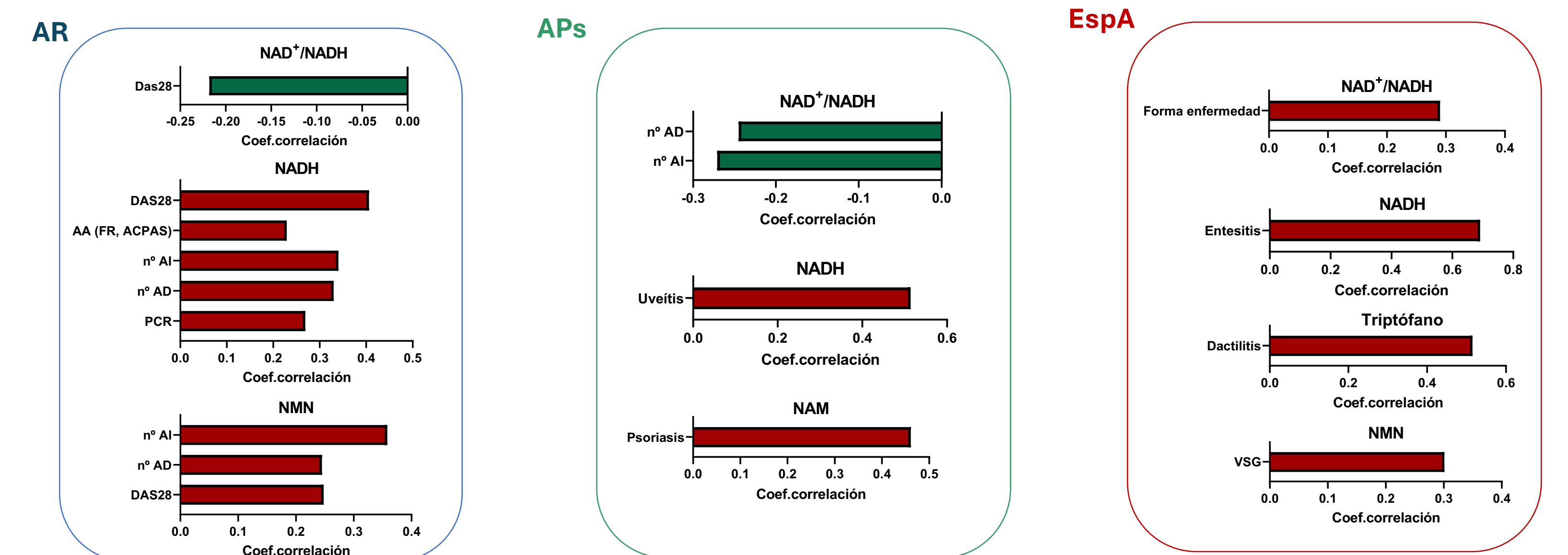
3. RESTURACION DEL METABOLISMO DEL NAD⁺ INDUCIDA POR TERAPIA ANTI-TNF

La terapia con **anti-TNF restauró los niveles alterados de los metabolitos de NAD⁺ hacia niveles más cercanos a los de los Donantes Sanos**, en línea con la respuesta clínica. En aquellos pacientes con niveles basales de los metabolitos superiores a donantes sanos, la terapia los reducía significativamente. Por otro lado, en aquellos pacientes que mostraban niveles basales de los metabolitos inferiores a los donantes sanos, la terapia los incrementaba significativamente.



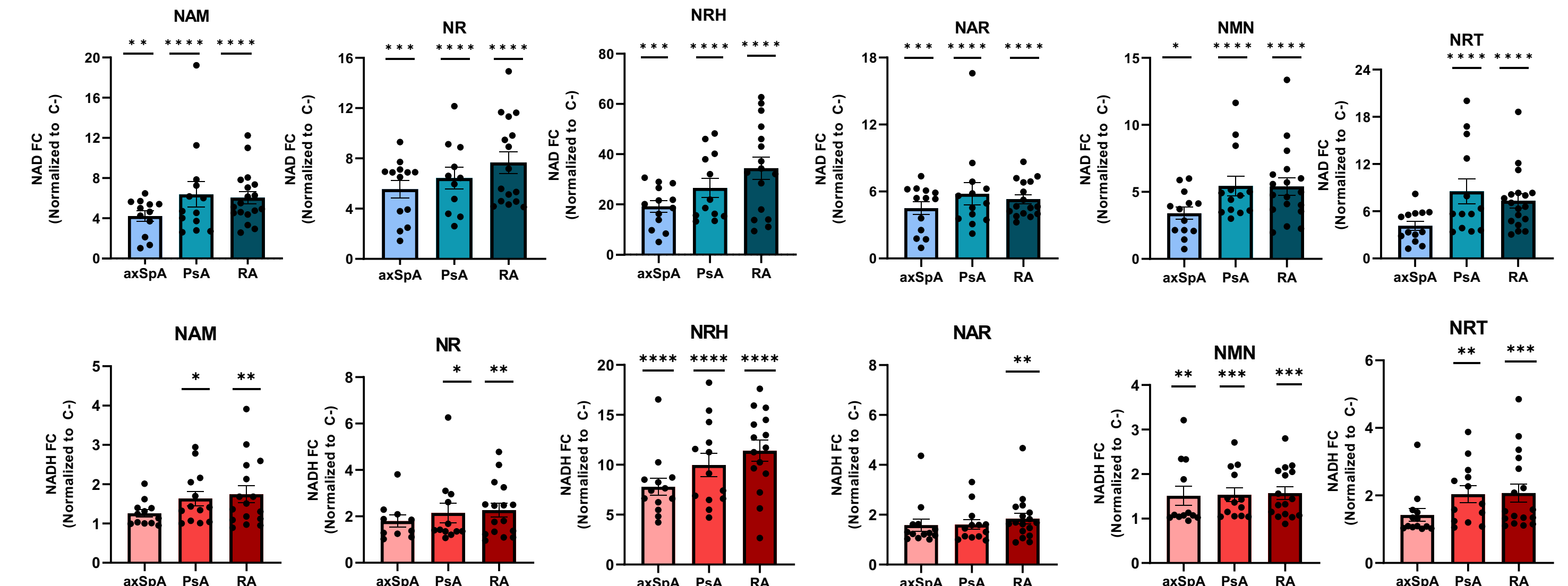
2. ASOCIACIÓN DEL METABOLISMO DEL NAD⁺ CON EL PERFIL CLÍNICO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS

Los niveles alterados de los metabolitos de la vía del NAD⁺ **correlacionaron significativamente con características clínicas específicas** asociados a la severidad de cada enfermedad reumática.



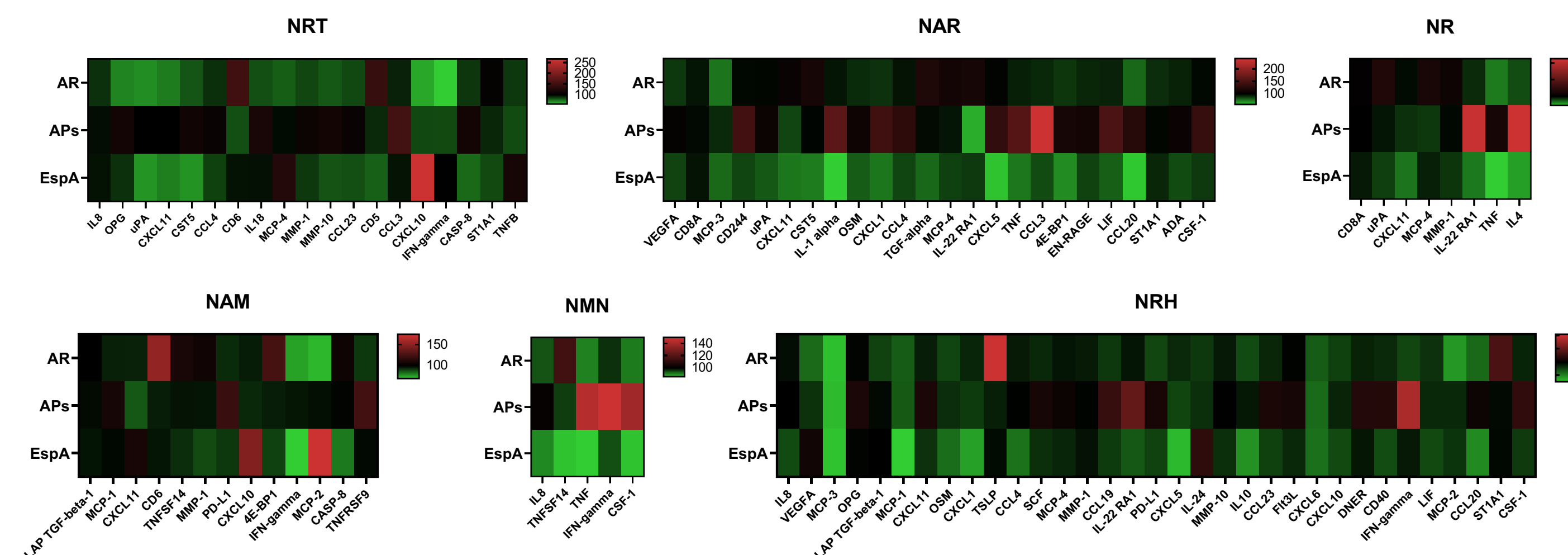
4. EFECTO INMUNOMODULADOR DE LOS POTENCIADORES DE NAD⁺ EN PBMCs DE PACIENTES CON ERIC

Los **potenciadores de NAD⁺** aumentaron significativamente los niveles intracelulares de NAD⁺, así como, en menor medida, los de NADH en los PBMCs, siendo el **NRH** el más potente. Estos resultados sugieren una mejora potencial en la **capacidad metabólica y funcional** de las células inmunitarias.



5. LOS POTENCIADORES DE NAD⁺ REDUJERON LA SECRECIÓN DE MEDIADORES INFLAMATORIOS

Los potenciadores de NAD⁺ **redujeron la secreción de mediadores inflamatorios** en las PBMCs, mostrando efectos específicos según la patología y el potenciador de NAD⁺ utilizado.



CONCLUSIONES

- 1- El metaboloma del NAD⁺ está profundamente alterado en las ERIC y asociado a características clínicas clave.
- 2- La terapia anti-TNF restauró parcialmente las alteraciones de los metabolitos del NAD⁺.
- 3- Los potenciadores de NAD⁺ aumentaron los niveles de NAD⁺ y NADH intracelulares, disminuyeron la secreción de mediadores inflamatorios en leucocitos de pacientes con ERIC resaltando su potencial terapéutico.

