

Tomás Cerdó Ráez , Ismael Sanchez-Pareja, Carlos Perez-Sanchez, Daniel Toro, Mª Ángeles Aguirre, Elena Moreno-Caño, Laura Muñoz-Barrera, Sagrario Corrales, Rafaela Ortega-Castro, Concepción ArandaVarela, Lourdes Ladehesa, Jerusalén Calvo, Pilar Font, M Carmen Abalos-Aguilera, Desiree Ruiz-Vilchez, Christian Merlo, Nuria Barbarroja, Alejandro Escudero-Contreras, Marta E. Alarcón Riquelme, Chary Lopez-Pedraera IMIBIC/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba

Introducción y Objetivo

La artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES) y el lupus con síndrome antifosfolípido (LES+SAF) son enfermedades autoinmunes complejas con características clínicas superpuestas pero específicas y distintivas. Comprender sus bases moleculares es crucial para desarrollar terapias personalizadas.

El **objetivo** de este estudio ha sido identificar perfiles de expresión génica comunes y distintivos asociados a características clínicas específicas en pacientes AR, LES y LES+SAF mediante análisis transcriptómicos en células inmunes.

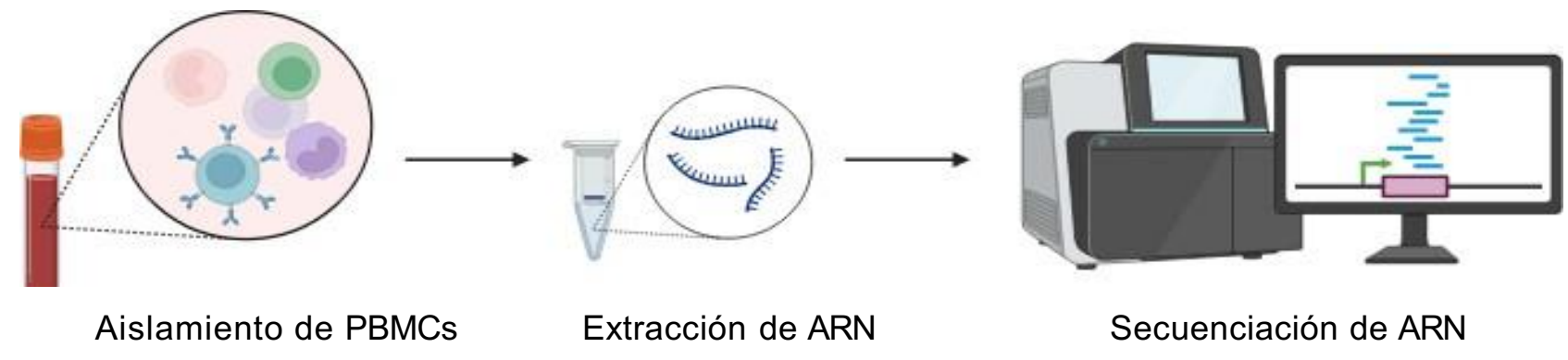
Métodos

1. Perfiles clínicos de los pacientes incluidos en el estudio



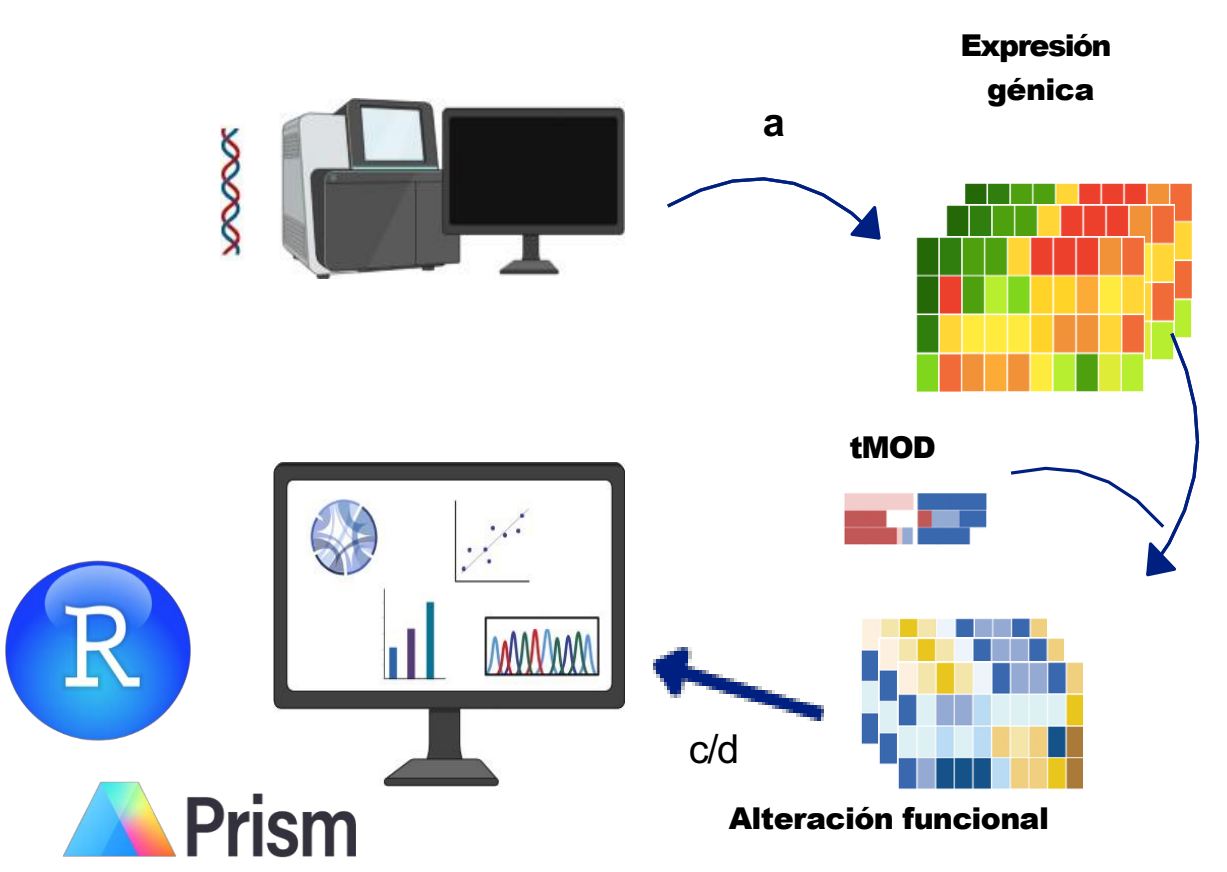
| Parámetros Clínicos | AR (n=257) | Parámetros Clínicos | LES (n=46) | SAF (n=20) |
|--|------------------------|--|-----------------------|----------------------|
| Mujer/Hombre, n (%) | 188 (73.2) / 69 (26.8) | Mujer/Hombre, n (%) | 34 (73.9) / 12 (26.1) | 18 (90.0) / 2 (10.0) |
| Duración de la enfermedad (media ± DS) | 8.78 ± 9.37 | Duración de la enfermedad (media ± DS) | 12.83 ± 9.64 | 12 ± 9.07 |
| Edad, años (media ± DS) | 53.97 ± 11.70 | Edad, años (media ± DS) | 43.41 ± 13.39 | 48 ± 10.77 |
| Fumador, n (%) | 85 (33.9) | Fumador, n (%) | 15 (35.7) | 6 (31.6) |
| Diabetes, n (%) | 11 (4.4) | Diabetes, n (%) | 3 (6.5) | 2 (10.0) |
| Obesidad, n (%) | 49 (23.2) | Obesidad, n (%) | 15 (37.5) | 6 (33.3) |
| Hipertensión, n (%) | 2.29 (0.46) | Hipertensión, n (%) | 20 (43.5) | 8 (40.0) |
| Índice aterogénico, (media ± DS) | 3.45 ± 1.07 | Complicaciones obstétricas, n (%) | 7 (20.0) | 7 (36.8) |
| Riesgo IAT, n (%) | 50 (20.1) | Dislipemia, n (%) | 11 (23.9) | 7 (35.0) |
| Enfermedad cardiovascular, n (%) | 32 (12.5) | Nefropatía, n (%) | 19 (41.3) | 5 (25.0) |
| Das28PCR, (media ± DS) | 4.24 ± 1.30 | Proteinuria, n (%) | 9 (19.6) | 3 (15.0) |
| AD, (media ± DS) | 6.07 ± 5.81 | SLEDAI, (media ± DS) | 3.00 ± 4.48 | 4.2 ± 6.87 |
| AI, (media ± DS) | 3.74 ± 4.42 | Parámetros de laboratorio | | |
| SDAI, (media ± DS) | 23.85 ± 13.07 | ApoB/ApoA, (media ± DS) | 0.46 ± 0.10 | 0.54 ± 0.17 |
| CDAI, (media ± DS) | 12.48 ± 12.40 | Índice aterogénico, (media ± DS) | 3.07 ± 0.85 | 3.7 ± 1.02 |
| Parámetros de Laboratorio | | PCR alterada, n (%) | 4 (8.9) | 6 (30.0) |
| PCR, n (%) | 93 (36.19) | VSG alterada, n (%) | 9 (26.5) | 9 (47.4) |
| VSG, n (%) | 55 (21.42) | ACAG, n (%) | 4 (10.8) | 7 (38.9) |
| Factor reumatoide, (media ± DS) | 210 ± 84.7 | ACAM, n (%) | 2 (5.6) | 2 (11.1) |
| Alteración ACPAs, (media ± DS) | 199 ± 81.2 | B2G, n (%) | 4 (10.8) | 10 (55.6) |
| Tratamientos | | B2M, n (%) | 1 (2.7) | 18 (100.0) |
| Corticoides, n (%) | Salazopirina, n (%) | ANTIDSDNA, n (%) | 19 (46.3) | 10 (52.6) |
| Metotrexato, n (%) | 130 (50.6) | ANA, n (%) | 34 (85.0) | 17 (89.5) |
| Leflunomida, n (%) | 80 (31.1) | Tratamientos | | |
| Salazopirina, n (%) | 7 (2.7) | Corticoides, n (%) | 26 (57.8) | 14 (70.0) |
| AINes, n (%) | 201 (78.2) | Hidroxicloroquina, n (%) | 39 (84.8) | 15 (75.0) |
| Estatinas, n (%) | 52 (20.2) | Estatinas, n (%) | 7 (15.2) | 7 (35.0) |
| Anticoagulantes, n (%) | 7 (2.7) | Inmunosupresores, n (%) | 42 (91.3) | 16 (80.0) |
| Biológicos, n (%) | 198 (77.0) | Anticoagulantes, n (%) | 14 (30.4) | 16 (80.0) |

2. Procesamiento de muestras



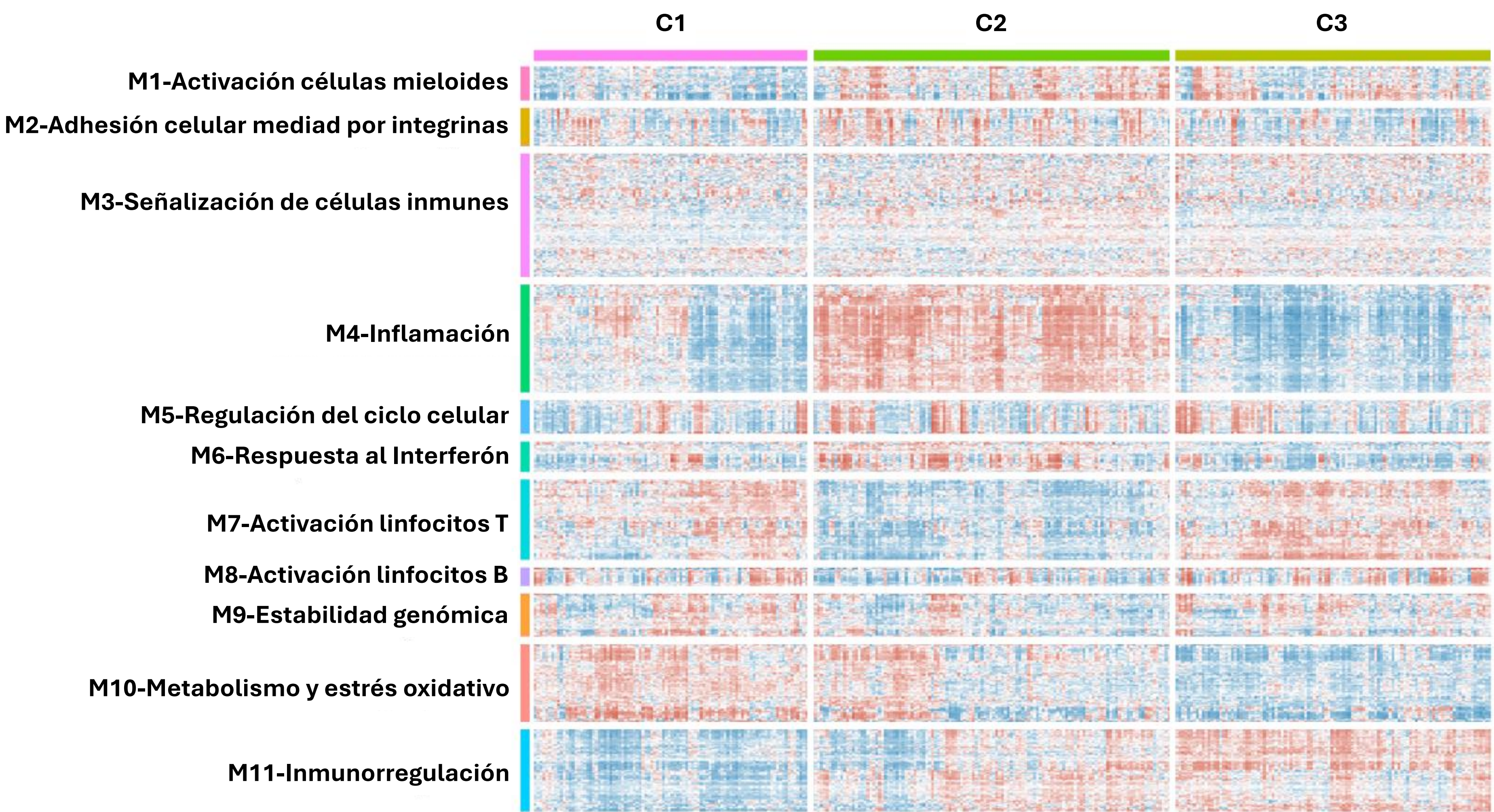
3. Análisis computacional avanzado

- a. Preparación de los datos de expresión génica: alineación con el genoma de referencia, normalización y anotación de genes en las tres patologías.
- b. Cálculo de la expresión alterada de los módulos de genes (análisis de variación de conjunto de genes –GSVA-, Toro- Dominguez et al., Brief. Bioinformatics 2022).
- c. Análisis jerárquico no supervisado del perfil transcriptómico alterado.
- d. Estudio estadístico mediante análisis de correlación y asociación.



Resultados

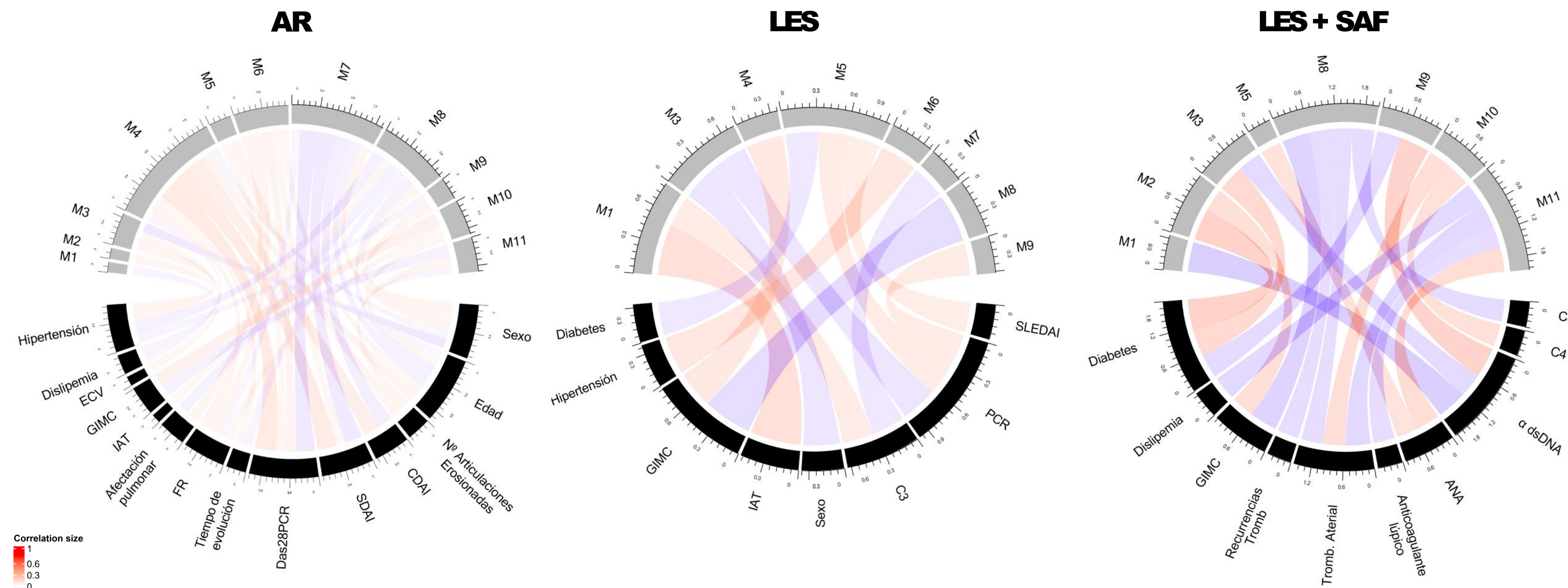
1. El análisis jerárquico no supervisado de alteraciones génicas en células mononucleadas permite identificar perfiles clínicos y transcriptómicos comunes y distintivos vinculados a la patogenia de dichas enfermedades



El agrupamiento no supervisado identificó tres grupos de pacientes (C1, C2, C3) con patrones únicos de expresión génica distribuidos en 11 módulos. Los pacientes de todas las condiciones clínicas se distribuyeron uniformemente entre los grupos. El análisis del perfil génico reveló que C2 mostró mayor expresión en módulos relacionados con activación de células mieloides, inflamación y respuestas a interferón, mientras que C1 y C3 mostraron prevalencia de módulos asociados a activación de linfocitos T y B; C1 además mostró mayor señalización plaquetaria y C3 aumento en módulos de inmunorregulación. Se observaron alteraciones comunes en la adhesión y señalización mediada por integrinas en todos los grupos.

En conjunto, estos resultados indican la presencia de un perfil transcriptómico distintivo en AR, LES y LES+SAF, pero con algunas alteraciones comunes entre las tres patologías, lo que permite identificar subgrupos de pacientes con perfiles de expresión génica idénticos a pesar de tener un diagnóstico diferente. La pertenencia a un clúster específico se asoció con características particulares de cada enfermedad autoinmune

2. Los módulos génicos funcionales identificados en células mononucleadas se asocian con perfiles clínicos específicos en pacientes con AR, LES y LES+APS.



La alteración en la expresión de varios módulos génicos correlacionó con perfiles clínicos comunes en dos de las tres patologías estudiadas:

M5-Regulación del ciclo celular: índices de actividad de la enfermedad en AR y LES.

M2, M3 y M10- Adhesión celular mediada por integrinas, señalización células inmunes y metabolismo y estrés oxidativo: riesgo CV en AR y LES+SAF.

M1-Activación de células mieloides: riesgo CV en LES y LES+SAF.

Sin embargo, la alteración de otros módulos génicos se halló vinculada de modo específico con distintos perfiles clínicos en dichas patologías:

M4 y M6- Inflamción y respuesta a IFN: Actividad de la enfermedad en AR (+) y riesgo CV en LES (+).

M7-Activación de linfocitos T: Actividad de la enfermedad (-) en AR y niveles de complemento C3(-) en LES.

M8-Activación de linfocitos B: Afectación pulmonar en AR (-)

M9-Estabilidad genómica: Riesgo CV en AR (-), positividad para anticuerpos (+) en LES+SAF e inflamación en LES (+)

M11-Inmunorregulación: Erosión articular en AR (+) y positividad de autoanticuerpos en LES+SAF (+)

Se han identificado alteraciones específicas en los módulos génicos de las células inmunes en las tres patologías, las cuales se asocian con la alteración de procesos inmunitarios e inflamatorios específicos en cada condición autoinmune, así como con la actividad de la enfermedad, sus manifestaciones clínicas y el desarrollo de daño orgánico de modo más específico en algunas de ellas.

Conclusiones

La identificación de clústeres transcriptómicos distintivos subraya la heterogeneidad molecular en AR, LES y LES+SAF, principalmente promovida por la inflamación y la disfunción inmunológica. Estos hallazgos revelan la presencia de perfiles genómicos comunes y distintivos asociados a distintas manifestaciones clínicas en cada enfermedad, ofreciendo nuevas perspectivas sobre los mecanismos patogénicos subyacentes y posibles objetivos terapéuticos.