Análisis integrado de perfiles metabólicos e inflamatorios en Artritis Reumatoide: Actividad de la enfermedad, modulación terapéutica y mecanismos hepáticos subyacentes

Laura Muñoz-Barrera[1], Carlos Perez-Sanchez[1], Rafaela Ortega-Castro[1], Sagrario Corrales[1], Tomás Cerdó[1], Ismael Sanchez-Pareja[1], Pilar Font[1], Jerusalem Calvo[1], M.Carmen Abalos-Aguilera[1], Desiree Ruiz Vilchez[1], Pedro Segui[2], Christian Merlo[1], José Perez-Venegas[3], Ma Dolores Ruiz Montesinos[3], Carmen Romero Barco[4], Antonio Fernandez-Nebro[5], Natalia Mena Vazquez[5], Javier Godoy-Navarrete[6], Alba Ma Cabezas-Lucena[6], Ma Ángeles Aguirre[1], Nuria Barbarroja[1], Alejandro Escudero-Contreras[1], Chary Lopez- Pedrera[1].

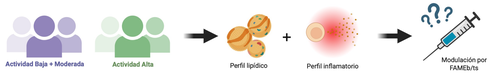
1) Servicio de Reumatología / Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) / Hospital Universitario Reina Sofía / Universidad de Córdoba, España. 2) Servicio de Radiología, Hospital Reina Sofía / Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba / Universidad de Córdoba, España. 3) Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. 4) Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España. 5) Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España. 6) Hospital Universitario de Jaén, España

P348

ANTECEDENTES

El metabolismo lipídico influye considerablemente en la plasticidad de las células del sistema inmune, regulando su activación, diferenciación y funciones. Por lo tanto, el análisis exhaustivo del perfil lipídico mediante nuevas técnicas metabolómicas de alto rendimiento en enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide (AR) podría contribuir a una mejor caracterización de la patogénesis de la enfermedad.

Partiendo de estas premisas, en este estudio se propuso analizar el perfil lipídico e inflamatorio circulante de pacientes AR, su asociación con la actividad de la enfermedad, su modulación mediante terapias biológicas/sintéticas dirigidas y los mecanismos subyacentes de la alteración metabólica.



MÉTODOS

Tabla 1. Parámetros clínicos/analíticos de la cohorte de pacientes AR y DS

Parámetros clínicos	Pacientes AR (n=247)
Género (Femenino/masculino)	184/63
Edad, años (media ± SD)	54,7 ± 11,9
Evolución de la enfermedad, años (media ± SD)	10,12 ± 9,8
DAS28 (media ± SD)	4,25 ± 1,5
Parámetros de laboratorio	
PCR, mg/mL (media ± SD)	14,8 ± 25,4
VSG, mm/h (media ± SD)	22,8 ± 19,4
Positividad ACPAs (n, %)	108 (78,3%)
Positividad RF (n,%)	115 (78,8%)
Tratamientos	
Corticosteroides (n,%)	132 (86,3%)
Metotrexato (n,%)	89 (59%)
Leflunomida (n,%)	53 (39,2%)
Salazopirina (n,%)	5 (4,4%)
Hidroxicloroquina (n,%)	47 (37%)

Prism

MetaboAnalyst 5.0

IBM SPSS

COHORTE DEL ESTUDIO

247 pacientes AR, estratificados por actividad de la enfermedad

ANÁLISIS CLÍNICO

Características demográficas y parámetros de laboratorio. Índice de actividad de la enfermedad, Reactantes de fase aguda, perfil autoinmune.

Monitorización tras 6 meses de terapia con TNFi, IL6Ri o JAKinibs.

ANÁLISIS MOLECULAR

Perfil lipídico mediante Espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear (NMR, Nightingale LTD)

ENSAYOS *IN VITRO*

Células hepáticas HEPG2 tratadas con suero de pacientes AR con alta (AR1) vs baja (AR2) actividad de la enfermedad. Evaluación de las alteraciones inducidas mediante:
- Acumulación lipídica
- Metabolismo lipídico
- Secreción lipídica

ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO / ESTADÍSTICO

Clustering supervisado (Metaboanalyst). Análisis de correlación, evaluación de cambios tras la terapia (GraphPad9, SPSS v25).

CONCLUSIONES

1. La AR activa se asocia a un perfil lipídico reducido, correlacionado negativamente con marcadores inflamatorios y autoanticuerpos y positivamente con parámetros de daño hepático y riesgo cardiovascular, lo que indica que la inflamación sistémica y la autoinmunidad impactan directamente en la regulación del metabolismo lipídico.

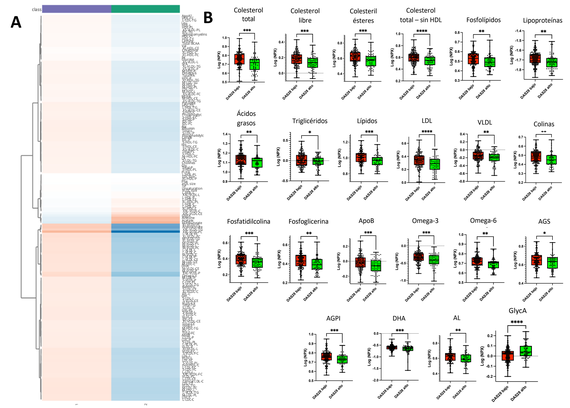
2. In vivo, los FAMESb y -st, revierten estos cambios tras 6 meses de terapia, normalizando progresivamente los niveles lipídicos en paralelo a la mejoría clínica.

3. In vitro, el tratamiento con suero de pacientes con alta actividad de la enfermedad combinado con fármacos TNFi, IL6Ri y JAKinibs restaura la acumulación lipídica hepática y modula la expresión de genes clave implicados en lipólisis, lipogénesis, captación de lípidos e inflamación.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la inflamación crónica en AR induce una respuesta metabólica hepática adaptativa, probablemente destinada a aumentar la disponibilidad energética a través de la movilización de lípidos (lipólisis y β-oxidación), a expensas de la síntesis de nuevos lípidos. Esta desregulación podría contribuir a una disfunción metabólica sostenida y a un mayor riesgo cardiovascular, que se revierte por efecto de FAMESb y –st.

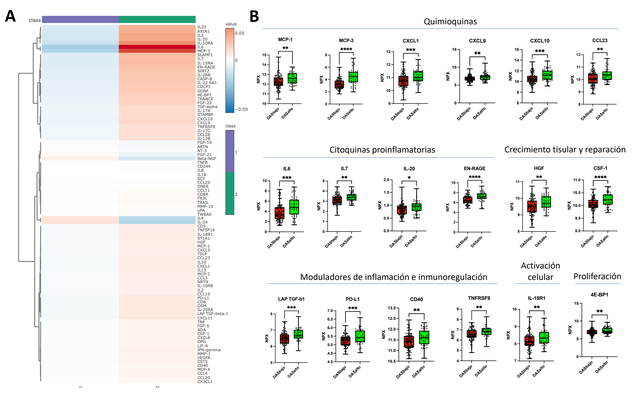
RESULTADOS

1. Aproximadamente 100 marcadores lipídicos se alteran de forma diferencial en el suero de los pacientes en función de su estado de actividad (DAS28-PCR: Bajo + moderado Vs. Alto)



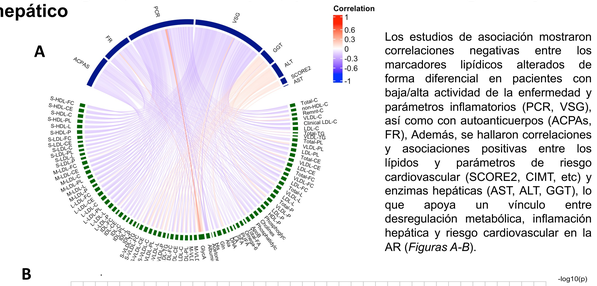
Se observó que la mayoría de marcadores lipídicos se encontraban reducidos en el grupo de pacientes con alta actividad de la enfermedad (n=68) respecto a los de actividad moderada y baja (n=182) *(en la Figura A se representan los mas representativos, incluyendo colesterol y derivados, ácidos grasos y lipoproteínas, así como metabolitos asociados a la inflamación (GlycA)* Curiosamente, se observó una reducción de marcadores pro-aterogénicos (relacionados con LDL/VLDL) *(Figura B)*.

2. El análisis del perfil inflamatorio ha permitido identificar 18 proteínas proinflamatorias elevadas en pacientes con alta actividad de la enfermedad

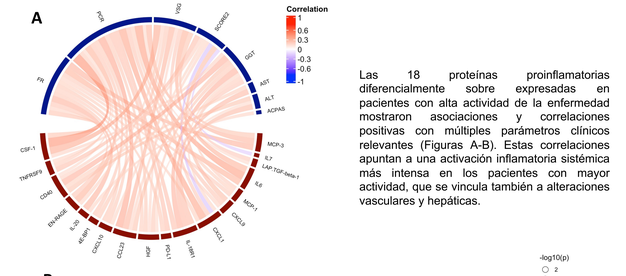


Se identificó un conjunto de 18 proteínas elevadas en pacientes con alta actividad (*Figura A*), destacado quimioquinas, citoquinas y otros mediadores de activación de linfocitos T y alteraciones en vías metabólicas intracelulares (*Figura B*). En conjunto, este perfil sugiere un entorno inflamatorio sistémico complejo, vinculado a autoinmunidad activa, estrés hepático y desregulación metabólica en pacientes con AR activa.

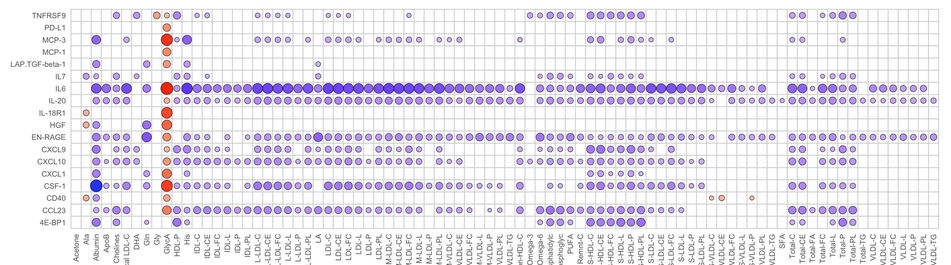
3. Los marcadores lipídicos alterados correlacionan con reactantes de fase aguda, autoanticuerpos, parámetros de riesgo CV y daño hepático



4. Las proteínas alteradas correlacionan con parámetros de autoinmunidad, riesgo CV y daño hepático



5. Las proteínas alteradas muestran correlaciones negativas con los lípidos alterados, sugiriendo una desregulación común en pacientes con alta actividad



El gráfico de correlación entre proteínas inflamatorias y marcadores lipídicos revela una tendencia generalizada a correlaciones negativas significativas en pacientes con alta actividad de la enfermedad.

Estas correlaciones negativas son más intensas y significativas en IL6 e IL20, cuyas asociaciones abarcan la mayoría de las clases lipídicas evaluadas, sugiriendo que estas proteínas inflamatorias podrían estar directamente implicadas en la supresión del metabolismo lipídico hepático o en la redistribución de lípidos durante inflamación sistémica intensa. Además, GlycA correlaciona positivamente con muchas de estas proteínas, reforzando la existencia de un eje inflamación-desregulación metabólica.

6. Tras 6 meses de tratamiento con TNFi, IL6Ri y JAKinibs, se observa una modulación significativa de los marcadores lipídicos alterados

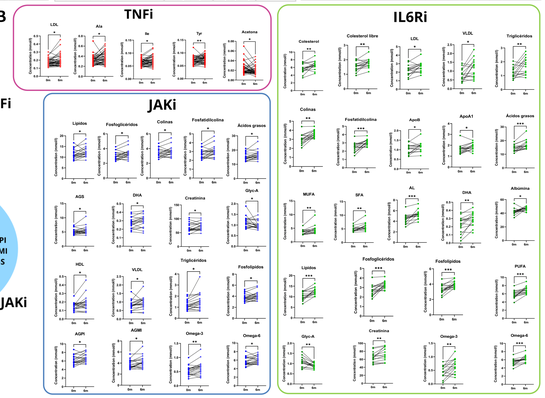
A

Parámetros clínicos	TNFi-T0 (n=43)	TNFi-T6	p value
Sexo (F/M)	35/8	-	
Edad, años (media ± SD)	53,63 ± 10,2	-	
T. evolución, años (media ± SD)	11,2 ± 9,2	-	
DAS28 (media ± SD)	4,41 ± 1,2	2,8 ± 1,3	0.05
Parámetros de laboratorio			
PCR, mg/mL (media ± SD)	9,73 ± 9,8	7,53 ± 13,8	0.023
VSG, mm/h (media ± SD)	24,97 ± 17,6	23,5 ± 20,6	0.03
Positividad ACPAs (n, %)	34 (89,5%)	27 (77,1%)	
Positividad FR (n,%)	31 (77,5%)	29 (72,5%)	
Tratamiento			
Corticosteroides	29 (72,5%)	24 (64,9%)	
Metotrexato	26 (60,5%)	23 (59%)	
Leflunomida	12 (31,6%)	10 (30,3%)	
Salazopirina	8 (22,9%)	5 (35,7%)	
Hidroxicloroquina	15 (39,5%)	11 (37,9%)	

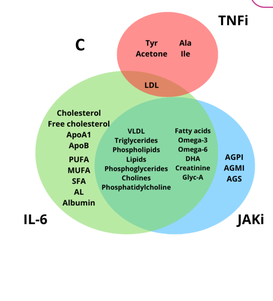
Parámetros clínicos	IL6Ri-T0 n=15	IL&Ri-T6	p value
Sexo (F/M)	13, 2	-	
Edad, años (media ± SD)	54,2 ± 15,6	-	
T. evolución, años (media ± SD)	11,2 ± 14,8	-	
DAS28 (media ± SD)	4,74 ± 1,3	2,3 ± 1	0.5
Parámetros de laboratorio			
PCR, mg/mL (media ± SD)	14,48 ± 26,6	1 ± 1,2	0.914
VSG, mm/h (media ± SD)	18,83 ± 22,4	6,15 ± 5,2	0.087
Positividad ACPAs (n, %)	8 (66,7%)	11 (84,6%)	
Positividad FR (n,%)	8 (72,7%)	8 (66,7%)	
Tratamiento			
Corticosteroides	13 (92,9%)	11 (78,6%)	
Metotrexato	4 (28,6%)	4 (28,6%)	
Leflunomida	4 (33,3%)	5 (38,5%)	
Salazopirina	2 (20%)	1 (11,1%)	
Hidroxicloroquina	2 (20%)	2 (22,2%)	

Parámetros clínicos	JAKi-T0 (n=19)	JAKi-T6	p value
Sexo (F/M)	14.5	-	
Edad, años (media ± SD)	54,47 ± 12,3	-	
T. evolución, años (media ± SD)	13,71 ± 7,5	-	
DAS28 (media ± SD)	4,4 ± 1,3	2,4 ± 1	0.174
Parámetros de laboratorio			
PCR, mg/mL (media ± SD)	9,57 ± 12,5	4,95 ± 7,6	0.94
VSG, mm/h (media ± SD)	26,74 ± 17,7	22 ± 13,9	0.02
Positividad ACPAs (n, %)	12 (100%)	13 (92,9%)	
Positividad FR (n,%)	13 (81,3%)	13 (86%)	
Tratamiento			
Corticosteroides	15 (93,8%)	11 (73,3%)	
Metotrexato	5 (33,3%)	4 (30,8%)	
Leflunomida	5 (35,7%)	5 (26,3%)	
Salazopirina	0 (0%)	1 (14,3%)	
Hidroxicloroquina	1 (11,1%)	0 (0%)	

B

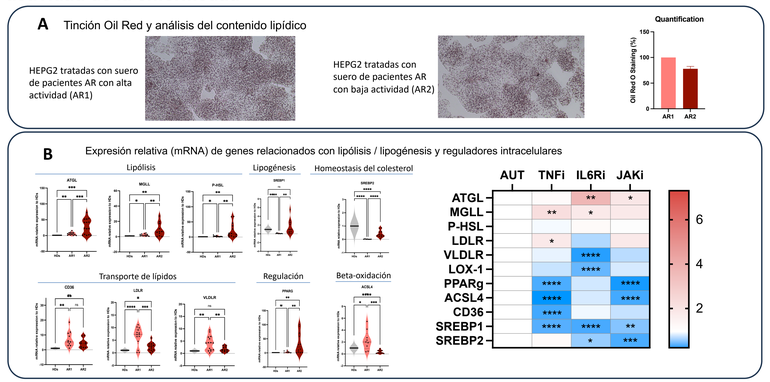


C



Paralelamente a la mejora de los perfiles clínicos y analíticos de los pacientes con AR tras 6 meses de tratamiento con FAMESs, TNFi o Baricitinib (*Figura A*), se observó una modulación significativa de los marcadores lipídicos alterados (*Figura B*), incluyendo moléculas comunes y distintas revertidas por cada fármaco (*Figura C*)

7. Los estudios *in vitro* muestran acumulación de lípidos y alteración del metabolismo lipídico en células hepáticas HEPG2 tratadas con suero de pacientes AR con alta actividad de la enfermedad



Los estudios *in vitro* pusieron de manifiesto un impacto directo de los mediadores circulantes sobre el metabolismo lipídico hepático. Se observó una reducción significativa en la acumulación intracelular de lípidos, evaluada mediante tinción con Oil Red, en comparación con células tratadas con suero de pacientes con baja actividad (*Figura A*). A nivel molecular, el análisis de expresión génica mostró una activación de rutas catabólicas, con sobreexpresión de genes implicados en la lipólisis, β-oxidación de ácidos grasos, y en el transporte y captación de lípidos a través de receptores tipo scavenger.

En paralelo, se observó una represión de genes clave en la lipogénesis de novo y la síntesis de colesterol, lo que sugiere una inhibición del anabolismo lipídico en estas condiciones inflamatorias. Este patrón es coherente con una estrategia fisiológica adaptativa orientada a movilizar reservas energéticas frente a un entorno proinflamatorio. El tratamiento *in vitro* con suero de estos mismos pacientes tras 6 meses de terapia con FAMESs, TNFi o Baricitinib revirtió parcialmente estos efectos, restaurando la acumulación lipídica y modulando la expresión de los genes alterados.

N.º 348

ISCIII (PI21/0591,CD21/00187,RICOR-RD21/0002/0033), RYC2021-033828-I, Junta de Andalucía (P20_01367). Co-financiado por FEDER; Fundación Andaluza de Reumatología (FAR).
rosario.lopez.exts@juntadeandalucia.es / b32pesac@uco.es / laura.munoz@imibic.org