Reumatol Clin. 2020;16(Espec Cong):51

Reumatología Clínica

https://www.reumatologiaclinica.org

P008 - Análisis epigenómico de pacientes con artritis reumatoide identifica procesos biológicos asociados con la respuesta a terapias anti-TNF

A. Julià Cano[1], A. Gómez[1], A. Fernández-Nebro[2], F. Blanco[3], A. Erra[4], S. Sánchez[5], J. Monfort[6], M. Alperi-López[7], I. González[8], M.L. García Vicuña[8], R. San-Martí[9], C. Díaz[10], C. Marras[11], J. Tornero[12], N. Palau[1], R. Lastra[1], J. Lladós[1], M. López-Lasanta[1] y S. Marsal[1]

[1]Rheumatology Research Group. Vall d'Hebron Research Institute. Barcelona. [2]Departamento de Reumatología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Universidad de Málaga. [3]Departamento de Reumatología. INIBIC-Hospital Universitario A Coruña. [4]Departamento de Reumatología. Hospital San Rafael. Barcelona. [5]Departamento de Reumatología. Hospital General La Mancha Centro. Ciudad Real. [6]Departamento de Reumatología. Hospital del Mar. Barcelona. [7]Departamento de Reumatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. [8]Departamento de Reumatología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid. [9]Departamento de Reumatología. Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica. Barcelona. [10]Departamento de Reumatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. [11]Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia[12]. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara.

Resumen

Introducción: El bloqueo de la actividad factor de necrosis tumoral (TNF) es una terapia eficaz en aproximadamente el 60% de pacientes con artritis reumatoide. En la actualidad, las bases biológicas de la falta de respuesta a los agentes anti-TNF es aún desconocida.

Objetivos: El objetivo principal del estudio es la caracterización de las bases biológicas de la falta de respuesta a la terapia antiTNF en la AR utilizando datos epigenómicos. Este objetivo consta de dos etapas: primero, analizar los cambios de metilación diferencial entre respondedores y no respondedores, y segundo, utilizar este perfil de metilación diferencial en una aproximación de biología de sistemas para inferir módulos biológicos diferencialmente metilados según la respuesta a agente anti-TNF.

Métodos: Un total de n = 68 pacientes diagnosticados con artritis reumatoide según los criterios ACR-EULAR fueron incluidos en este estudio de 16 centros hospitalarios en España. Todos los pacientes tenían > 18 años, más 6 meses de evolución de la enfermedad y un índice de actividad DAS28 superior a 3,2. La respuesta primaria al tratamiento se definió en base a la los criterios EULAR en la semana 12 de tratamiento. Los pacientes con respuesta buena y moderada se agregaron en un solo grupo respondedor. En la semana basal se obtuvo una muestra de DNA genómico de todos los pacientes. La determinación de los niveles de metilación génica se realizó mediante el array Illumina Infinium EPIC (Human Methylation 850K) capaz de analizar 850,000 sitios CpG en todo el genoma. El análisis de metilación diferencial, asociación de vías biológicas y la aproximación a biología de sistemas utilizando redes de interacción de proteínas fueron realizados mediante el lenguaje estadístico R y las librerías del repositorio Bioconductor.

Resultados: Del total de 68 pacientes tratados con anti-TNF n = 27 (39,7%) fueron buenos respondedores, n = 26 (38,2%) respondedores moderados y n = 15 (22,05%) no respondedores a la semana 12 de tratamiento. El análisis de metilación diferencial identificó dos perfiles biológicos asociados con respuesta clínica: mientras que en los pacientes respondedores se observó una asociación a la producción de citoquinas e interleuquinas, en los no respondedores se halló una fuerte asociación con la producción de TGF-Beta y la regulación de los linfocitos T. Utilizando estos perfiles de metilación diferencial se hallaron módulos epigenéticos con nodos diferencialmente metilados entre respondedores y no respondedores. Dos módulos enriquecidos en procesos de producción y regulación de citoquinas fueron validados en una cohorte independiente de pacientes con AR tratados con anti-TNF.

Conclusiones: El análisis epigenético de sangre total de pacientes con AR utilizando un modelo basado en módulos de redes biológicas permite inferir mecanismos biológicos asociados con la respuesta a la terapia anti-TNF de forma reproducible.

1699-258X © 2020. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados