



## CO08 - ESTUDIO DE ASOCIACIÓN GENÓMICO DE LAS EROSIONES EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: EVIDENCIA DE MECANISMOS BIOLÓGICOS DIFERENTES SEGÚN ESTATUS ANTI-CCP

A. Julià Cano<sup>1</sup>, F. Blanco<sup>2</sup>, B. Fernández-Gutiérrez<sup>3</sup>, A. González<sup>4</sup>, J.D. Cañete<sup>5</sup>, J. Maymó<sup>6</sup>, M. Alperi-López<sup>7</sup>, Á. Olivè<sup>8</sup>, H. Corominas<sup>9</sup>, V. Martínez-Taboada<sup>10</sup>, I. González<sup>11</sup>, A. Fernández-Nebro<sup>12</sup>, A. Erra<sup>13</sup>, S. Sánchez-Fernández<sup>14</sup>, N. Palau<sup>1</sup>, M. López-Lasanta<sup>1</sup>, A. Aterido<sup>1</sup>, J. Tornero<sup>15</sup> y S. Marsal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Research Group. Vall d'Hebron Hospital Research Institute. Barcelona. <sup>2</sup>Departamento de Reumatología. INIBIC-Hospital Universitario A Coruña. A Coruña. <sup>3</sup>Departamento de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. <sup>4</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. <sup>5</sup>Departamento de Reumatología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. <sup>6</sup>Departamento de Reumatología. Hospital del Mar. Barcelona. <sup>7</sup>Departamento de Reumatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. <sup>8</sup>Departamento de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Barcelona. <sup>9</sup>Departamento de Reumatología. Hospital Moisès Broggi. Barcelona. <sup>10</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. <sup>11</sup>Departamento de Reumatología. Hospital Universitario La Princesa. IIS Princesa. Madrid. <sup>12</sup>UGC Reumatología. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Hospital Regional Universitario de Málaga. Universidad de Málaga. <sup>13</sup>Departamento de Reumatología. Hospital Sant Rafael. Barcelona. <sup>14</sup>Hospital General La Mancha Centro. Ciudad Real. <sup>15</sup>Departamento de Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara.

### Resumen

**Introducción:** Las erosiones articulares son patognomónicas de la artritis reumatoide (AR). Hasta la fecha, no ha sido posible la identificación de las bases genéticas de este fenotipo clínico.

**Objetivos:** El objetivo del presente estudio fue llevar a cabo un estudio de asociación de genoma completo en las erosiones en la AR. El primer objetivo fue llevar a cabo una validación independiente de variantes genéticas previamente reportadas y, en segundo lugar, identificar nuevos genes de riesgo. A su vez, se llevó a cabo un análisis de asociación estratificado por la presencia de anticuerpos anti-CCP.

**Métodos:** Un total de 1.135 pacientes diagnosticados como AR mediante los criterios ACR-EULAR reclutados por el IMID Consortium fueron genotipados utilizando un array de 550,00 polimorfismos SNP. SNPs adicionales fueron imputadas utilizando los datos de referencia del proyecto 1KG. El daño articular se cuantificó utilizando el "S-score", un índice de destrucción articular simplificado y que tiene una muy alta correlación con el índice Sharp-van der Hejde. La asociación entre los SNPs con el daño articular se realizó mediante la regresión lineal ajustando por los años de evolución de la enfermedad. El posible efecto confusor de la ancestría genética se controló añadiendo los dos componentes principales de variación genética. Un total de 50 SNPs candidatos previamente asociados con el daño articular fueron seleccionados. La asociación genética a nivel de vías biológicas se realizó mediante el método Pascal.

**Resultados:** 45 de las 50 SNPs representando 31 loci previamente asociados con daño articular fueron imputados satisfactoriamente y pudieron ser testada su asociación con el grado de erosión articular. El análisis de la cohorte global de pacientes replicó las asociaciones de los genes *IL2RA* y *TRAF1*. Sin embargo, después de la estratificación por anti-CCP, se replicaron cinco loci adicionales: *KIF5A* y *SOST* en la RA anti-CCP positiva, y *CD40*, *DKK1* y *TNF* en la RA anti-CCP negativa. La asociación con *IL2RA* solo se replicó en el grupo anti-CCP positivo, mientras que *TRAF1* no fue significativo en ninguno de los dos grupos. El estudio de asociación de genoma completo en la cohorte antiCCP-positiva y en el grupo antiCCP-negativo identificaron  $n = 7$  y  $n = 18$  loci con alta significación estadística ( $p < 1 \times 10^{-5}$ ), respectivamente. De éstos, solo 1 SNP mostró asociación significativa nominal ( $p < 0,05$ ) en el otro grupo de pacientes. En base a esta evidencia, realizamos un análisis a nivel de vías genéticas para comprender los mecanismos biológicos subyacentes a esta diferencia. El análisis de vías mostró 52 procesos biológicos asociados con el daño articular en la AR anti-CCP negativa y 32 vías en el grupo anti-CCP positivo, con solo dos procesos biológicos compartidos entre los dos grupos. La fagocitosis mediada por el receptor Fc Gamma fue el proceso biológico más importante asociado con erosiones específicamente en la AR anti-CCP negativa y la señalización por factor de crecimiento de fibroblastos fue el proceso específico para pacientes con anti-CCP positivo.

**Conclusiones:** Los resultados de nuestro estudio sugieren que la base genética responsable del daño articular es diferente en base a la presencia de anticuerpos anti-CCP. La replicación de los nuevos genes candidatos está actualmente en curso.

## Bibliografía

1. López-Lasanta, et al. Variation at interleukin-6 receptor gene is associated to joint damage in rheumatoid arthritis. *Arth Res Ther*, 2015;17(1):242.