



CO19 - Alteración en los niveles de metilación y expresión génica asociados al riesgo cardiometabólico y la inmunidad en células T CD4⁺ de pacientes con Artritis Psoriásica

N. Barbarroja Puerto¹, I. Arias de la Rosa¹, M.D. López-Montilla¹, J. Rodríguez-Ubreva², E. Ballestar², C. Torres-Granados¹, C. Pérez-Sánchez^{1,3}, M.C. Ábalos-Aguilera¹, I. Gómez-García¹, D. Ruiz¹, A. Patiño-Trives¹, M. Luque-Tevar¹, E. Collantes-Estévez¹, R. López-Pedrerá¹ y A. Escudero-Contreras¹

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba. ²Grupo de Epigenética y Enfermedades Inmunes. Instituto de Investigación Josep Carreras (IJC). Badalona. ³Department of Medicine. University of Cambridge. School of Clinical Medicine. Addenbroke's Hospital. Cambridge Institute for Medical Research. Cambridge. Reino Unido.

Resumen

Introducción: La artritis psoriásica (PsA) está asociada a una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Así, alrededor de un 60% de los pacientes con PsA muestran resistencia a insulina (IR), uno de los principales componentes del síndrome metabólico. Los últimos estudios sugieren que las enfermedades inflamatorias y metabólicas podrían estar reguladas epigenéticamente a través de mecanismos como la metilación de ADN, área inexplorada dentro del campo de la PsA.

Objetivos: Estudiar las alteraciones en el perfil de metilación del genoma completo de linfocitos T CD4⁺ y su relación tanto con la patogénesis de la PsA como con la comorbilidad de riesgo cardiovascular.

Métodos: El estudio se realizó en una cohorte de 20 donantes sanos (DS) y 20 pacientes con PsA. Los pacientes con PsA se clasificaron en IR y no IR de acuerdo al índice HOMA-IR. Los linfocitos T CD4⁺ se aislaron de sangre periférica mediante selección inmunomagnética positiva. Los perfiles de metilación de ADN se obtuvieron mediante el equipo Illumina Infinium MethylationEPIC Beadchip a través de 850.000 CpGs. Los valores beta (β) estimaron niveles de metilación obtenidos en cada sitio CpG, y se identificaron genes diferencialmente metilados (GDM) entre pacientes con PsA y DS. La clasificación funcional de estos genes se llevó a cabo mediante un análisis de ontología de los mismos (base de datos *PANTHER*). Asimismo, el análisis de la expresión génica se evaluó mediante RT-PCR. Parámetros vasculares, incluyendo el grosor de la íntima-media carotídea (CIMT) y función endotelial se analizaron mediante ecodoppler y períflux, respectivamente.

Resultados: El análisis de la metilación identificó 112 GDMs, de los cuales 41 se encontraron hipometilados y 71 hipermetilados. Las funciones de estos GDMs se clasificaron principalmente en vías de señalización y enfermedad, tales como respuesta inmune, procesos metabólicos, estrés oxidativo y rutas vasculares e inflamatorias. También se validó la alteración de la expresión de los genes seleccionados de acuerdo a los niveles alterados de metilación en pacientes con PsA. Los

análisis de correlación y asociación entre estos GDMs y variables clínicas y analíticas, factores de riesgo cardiovascular y función microvascular endotelial revelaron que el grado de metilación de estos genes se encontraba significativamente asociado con la CIMT (IGF1R, NDRG3, SMYD3, HLA-DRB1, WDR70), la tensión (METT5D1, NRDG3, ADAM17, SMYD3, WNK1, CBX1), resistencia a insulina (AKAP13, SEMA6D, PLCB1), perfil lipídico alterado e índice aterogénico (MYBL1, METT5D1, MAN2A1, SLC1A7, SEMA6D, PLCB1, TLK1, SDK1, CBX1), inflamación (MYBL1, NDUFA5, METT5D1, SEMA6D, PLCB1, TLK1), y disfunción endotelial (ADAMST10, GPCPD1, CCDC88A). Adicionalmente, este análisis también identificó 435 GDMs, incluyendo 280 hipometilaciones y 155 hipermetilaciones, en células T CD4⁺ de pacientes PsA IR respecto a pacientes PsA no IR. Entre estos dos grupos de pacientes con PsA, CHUK, SERINC1, RUNX1, TTYH2, TXNDC11, FAF1, BICD1, SCD5, PDE5A, FAS, NFIA y GRP75 mostraron las mayores diferencias significativas en las alteraciones de la metilación, sugiriendo el papel de estos genes en las complicaciones metabólicas asociadas a la PsA.

Conclusiones: Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de las alteraciones epigenéticas en determinados genes en la patogénesis de la PsA y sus comorbilidades cardiometabólicas.

Funded by ISCIII (PI17/01316 and RIER RD16/0012/0015) co-funded with FEDER.