



# Reumatología Clínica

<https://www.reumatologiaclinica.org>



## P011 - Identificación de biomoléculas séricas como potenciales biomarcadores de eficacia clínica y predictores de respuesta a terapias biológicas en pacientes con artritis reumatoide

M. Luque-Tévar<sup>1</sup>, C. Pérez-Sánchez<sup>1</sup>, P. Font<sup>1</sup>, M. Romero-Gómez<sup>1</sup>, A.M. Patiño-Trives<sup>1</sup>, D. Ruiz Vilchez<sup>1</sup>, I. Arias de la Rosa<sup>1</sup>, M.C. Ábalos-Aguilera<sup>1</sup>, R. Ortega-Castro<sup>1</sup>, A. Escudero-Contreras<sup>1</sup>, C. Rodríguez-Escalera<sup>2</sup>, J. Pérez-Venegas<sup>3</sup>, M.D. Ruiz Montesinos<sup>3</sup>, C. Domínguez<sup>3</sup>, C. Romero Barco<sup>4</sup>, A. Fernández-Nebro<sup>5</sup>, N. Mena Vázquez<sup>5</sup>, J.L. Marengo<sup>6</sup>, J. Uceda Montañez<sup>6</sup>, M.D. Toledo Coello<sup>7</sup>, N. Barbarroja<sup>1</sup>, M.Á. Aguirre<sup>1</sup>, R.López-Pedrerá<sup>1</sup> y E. Collantes-Estévez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IMIBIC/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba. <sup>2</sup>Hospital Universitario de Jaén. <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario de Málaga. <sup>5</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga. <sup>6</sup>Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla. <sup>7</sup>Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.

### Resumen

**Objetivos:** Evaluar la expresión de mediadores inflamatorios circulantes en pacientes AR y su modulación por terapias anti-TNF- $\alpha$  (TNFi) y anti-CD20 (RTX), con el fin de identificar potenciales biomarcadores de eficacia clínica y predictores de respuesta terapéutica a dichos fármacos.

**Métodos:** Estudio prospectivo multicéntrico, desarrollado en dos cohortes de pacientes AR, la primera constituida por 85 pacientes que iniciaron terapia con fármacos anti-TNF y la segunda por 26 pacientes tratados con RTX. En ambas cohortes se evaluaron los niveles séricos basales y tras 6 meses de tratamiento de 27 proteínas que conforman una red de mediadores inflamatorios relacionados con activación, proliferación, migración leucocitaria y angiogénesis, junto a diversos factores de crecimiento de fibroblastos y células hematopoyéticas. La eficacia clínica se evaluó según criterios EULAR (respuesta DAS28 buena, moderada o no respuesta). Utilizando herramientas estadísticas y bioinformáticas se realizaron estudios comparativos de expresión sérica entre grupos de respuesta clínica y se analizó su capacidad discriminativa. Se crearon modelos de predicción logística (curvas ROC) para evaluar el valor de estas moléculas como potenciales predictores de respuesta.

**Resultados:** Una alta proporción de pacientes mostraron buena respuesta clínica tanto a terapias con TNFi (59%) como con RTX (69%) tras 6 meses de tratamiento. Los scores basales de actividad (DAS28, SDAI), y títulos de autoanticuerpos (RF o ACPA) no mostraron capacidad predictora de respuesta a ningún tratamiento. Sin embargo, tanto el hábito de tabáquico como la hiperlipidemia al inicio del estudio fueron predictores de una peor respuesta a ambos FAMES-biológicos. Los niveles de expresión de 14 mediadores inflamatorios se redujeron de forma significativa en pacientes respondedores a TNFi, 7 de los cuales se relacionaron con una bajada de DAS28. El tratamiento con RTX promovió reducción en los niveles de 15 mediadores inflamatorios en pacientes respondedores; 4 de ellos correlacionaron con bajada de DAS28. El análisis de los niveles basales de expresión de estas biomoléculas permitió segregar grupos de pacientes con respuesta terapéutica diferencial. Así,

los pacientes respondedores a TNFi mostraron una expresión basal menor de numerosas biomoléculas inflamatorias en relación a pacientes no respondedores o con respuesta moderada. Dicho perfil fue también específico y distintivo entre pacientes con distinta respuesta clínica a RTX. Los análisis de curvas ROC permitieron identificar firmas específicas de biomoléculas inflamatorias alteradas que podrían servir como predictores de respuesta a cada terapia con alta sensibilidad y especificidad, identificándose una firma de cinco moléculas como potenciales predictores de respuesta a TNFi [VEGF, eotaxina, RANTES, IL7 e IL-17]. En el grupo de RTX se identificó una firma conformada por tres citocinas/quimiocinas altamente expresadas en suero como predictores de respuesta a dicho fármaco [proteína 10 inducible por interferón (IP10), eotaxina y MCP-1].

**Conclusiones:** El análisis extensivo del perfil inflamatorio presente en el suero de pacientes AR permite identificar biomarcadores específicos y distintivos como predictores de respuesta a terapias anti-TNF y anti-CD20.

Financiado por Junta de Andalucía (PI-0285-2017) e ISCIII (PI18/00837 y RIER RD16/0012/0015) co-financiado con FEDER.