Reumatol Clin. 2020;16(Espec Cong):76

Reumatología Clínica

https://www.reumatologiaclinica.org

P033 - Identificación de perfiles de metilación aberrante en monocitos de pacientes con Síndrome Antifosfolípido Primario asociados con su fenotipo aterotrombótico

C. Pérez Sánchez[1], A.M. Patiño-Trives[1], M.Á. Aguirre[1], L. Pérez-Sánchez[1], M. Luque-Tevar[1], I. Arias de la Rosa[1], C. Torres-Granados[1], M.C. Ábalos[1], P. Seguí[1], J. Rodríguez-Ubreva[2], E. Ballestar[2], N. Barbarroja[1], E. Collantes[1] y R. López-Pedrera[1]

[1]IMIBIC/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba. [2]Grupo de Epigenética y Enfermedades Inmunes. Instituto de Investigación Josep Carreras (IJC). Barcelona.

Resumen

Objetivos: 1. Analizar el perfil de metilación del ADN en monocitos de pacientes con síndrome antifosfolípido primario (SAF) y su relación con la patología cardiovascular (CV). 2. Evaluar el papel de los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) en la regulación de este proceso.

Métodos: Los perfiles de metilación del ADN en monocitos de 33 pacientes SAF y 15 donantes sanos (DS), purificados mediante selección inmunomagnética positiva, se identificaron utilizando el array Illumina Infinium Methylation EPIC Beadchip, que permitía obtener perfiles de metilación del ADN en aproximadamente 850.000 CpG. Se obtuvieron en cada sitio CpG los valores beta (?), que estiman los niveles de metilación, y se identificaron genes diferencialmente metilados (DMG) entre pacientes SAF y DS. La clasificación funcional de dichos genes se realizó mediante análisis de ontología génica (PANTHER). La expresión génica de genes DMG seleccionados se evaluó mediante RT-PCR. En paralelo, se analizaron parámetros de riesgo CV, incluido el grosor de la íntima-media de la carótida (GIMC) y la función endotelial microvascular y se desarrollaron estudios de correlación/asociación con variables clínicas y analíticas. Finalmente, se realizaron estudios *in vitro* para evaluar el papel de los aPL en estos procesos.

Resultados: El análisis de metilación del ADN identificó 813 DMG, incluyendo 279 hipometilados y 534 hipermetilados, cuya clasificación funcional reveló firmas asociadas con procesos biológicos y rutas moleculares implicadas en la respuesta inmune, la adhesión, el estrés oxidativo y la señalización vascular. Los niveles de metilación de los genes implicados en la respuesta inmune se asociaron con el score de riesgo CV, aGAPSS (CCR2, TXLNB, GLIPR), el tipo de trombosis (SIGLEC11, COLEC11, LRRC16A, AHSA1, TRIL) y los títulos de aPL (CLEC4G, RGS4, HLA-DPA1, GBP6, RAET1E, HLA-G, HLA-DPA1, HLA-H, TXLNB). Además, los niveles de metilación de DMG relacionados con la señalización vascular y los procesos de adhesión se asociaron con la presencia de recurrencias trombóticas (VEGFA, MAPK14, ITGA8, EPCAM, PCDHA6, DLG1), así como con factores de riesgo CV tradicionales como la hipertensión y la dislipidemia (ITGA11, DSCAM, CLEC4F, CDH4, LTBP2, PCDHB14). Por último, los niveles de metilación de los genes DMG relacionados con estrés oxidativo (GP2, PGD, ADH1) se asociaron con disfunción endotelial microvascular. Paralelamente se identificó una expresión alterada en el ARNm de algunos de estos genes con metilación aberrante, estrechamente asociada con un mayor riesgo CV y recurrencias trombóticas. Tanto la metilación aberrante como los niveles de transcripción de varios genes se asociaron con un GIMC patológico. Finalmente, los estudios *in vitro* evidenciaron el papel clave de los aPL en la modificación de la metilación y los perfiles transcriptómicos de pacientes SAF.

Conclusiones: Los pacientes SAF muestran un perfil aberrante de metilación génica en monocitos asociado con caracteres clínicos e inmunológicos de la enfermedad como los títulos de autoanticuerpos, el riesgo CV, las recurrencias trombóticas, la disfunción endotelial y la aterosclerosis temprana. Estos resultados proporcionan nueva información del genoma de monocitos, facilitando la compresión de la fisiopatología del SAF y el descubrimiento de potenciales biomarcadores para el desarrollo de terapias más efectivas.

Financiado por ISCIII (PI18/0837 y RIER RD16/0012/0015) co-financiado con FEDER.

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