



P046 - Influencia de la desregulación de la maquinaria de splicing en la patogénesis del lupus y la afectación renal

R. López-Pedrerá¹, M. Luque-Tévar¹, A. Ibáñez-Costa², A.M. Patiño-Trives¹, M.Á. Aguirre-Zamorano¹, L. Pérez-Sánchez¹, M.C. Abalos-Aguilera¹, I. Arias de la Rosa¹, P. Seguí¹, M. Espinosa¹, N. Barbarroja¹, E. Collantes-Estévez¹, J.P. Castaño², R.M. Luque² y C. Pérez-Sánchez¹

¹IMIBIC/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba. ²Departamento de Biología Celular. Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba.

Resumen

Objetivos: Evaluar las alteraciones presentes en la maquinaria de splicing de células inmunes de pacientes LES y su influencia tanto en el desarrollo de la enfermedad como en la afectación renal de estos pacientes.

Métodos: El estudio se realizó en 41 pacientes LES y 34 donantes sanos (DS). A partir de ARN purificado de monocitos, linfocitos y neutrófilos aislados mediante selección inmunomagnética, se evaluaron elementos seleccionados de la maquinaria de splicing, así como un conjunto de genes relacionados con inflamación y enfermedades renales y cardiovasculares (CV) utilizando qPCR microfluídica (Fluidigm). Se evaluó el perfil inflamatorio en plasma a través del análisis de 27 proteínas mediante ensayo Bioplex. En paralelo, se realizó una evaluación clínica/serológica extensa y se desarrollaron estudios de correlación y asociación y modelos logísticos entre los parámetros clínicos y analíticos. Se realizaron estudios mecanísticos *in vitro* mediante incubación de leucocitos purificados de DS con anti-dsDNA-IgG purificada de pacientes LES y evaluación de los cambios promovidos en la maquinaria de splicing y el perfil inflamatorio de leucocitos.

Resultados: Se encontró una expresión significativamente alterada de los componentes del espliceosoma en todos los subtipos leucocitarios: 27, 12 y 11 componentes se hallaron diferencialmente expresados en monocitos, linfocitos y neutrófilos, respectivamente, en pacientes LES frente a DS. En paralelo, se observaron alterados y correlacionados con los componentes del espliceosoma diversos genes que codifican proteínas involucradas en inflamación, metabolismo de ácidos grasos, estrés oxidativo y migración. Los estudios de asociación demostraron interrelación entre dichos componentes del espliceosoma y el perfil clínico de estos pacientes, incluyendo la actividad de la enfermedad (SLEDAI), la aparición de complicaciones obstétricas y la presencia de hipertensión arterial. Los estudios de regresión logística y los análisis de curvas ROC identificaron una firma en cada tipo leucocitario constituida por 3 componentes del espliceosoma alterados que permitían distinguir pacientes LES de DS. Adicionalmente, los niveles de un alto número de componentes del espliceosoma se asociaron a la presencia de nefritis lúpica (NL). En dichos pacientes con a NL también pudimos identificar un perfil inflamatorio distintivo en plasma en relación con pacientes sin afectación renal, que correlacionó asimismo con la expresión alterada de diversos componentes del espliceosoma en cada subtipo leucocitario. Por último, el tratamiento *in*

vitro de leucocitos de DS con anti-dsDNA promovió la alteración de varios componentes del espliceosoma encontrados alterados *in vivo* en leucocitos de pacientes LES.

Conclusiones: 1) La maquinaria de splicing se halla alterada en los leucocitos de pacientes LES, regulada, al menos parcialmente, por anticuerpos anti-dsDNA y estrechamente relacionada con la actividad de la enfermedad, así como con comorbilidades asociadas como las complicaciones obstétricas, la hipertensión y la NL. 2) Diversos componentes del espliceosoma, alterados en su expresión en leucocitos de pacientes LES, podrían servir como potenciales biomarcadores para la caracterización clínica de la enfermedad y, particularmente, de la afectación renal.

Financiado por ISCIII (PI18/00837 y RIER RD16/0012/0015) co-financiado con FEDER.