



P149 - Relevancia de la persistencia de positividad para anticuerpos anti-dsDNA en el establecimiento de un estado aterotrombótico en pacientes con lupus eritematoso sistémico

A.M. Patiño Trives¹, M.Á. Aguirre Zamorano¹, C. Pérez-Sánchez¹, L. Pérez-Sánchez¹, M. Luque Tevar¹, I. Arias de la Rosa¹, R. Ortega-Castro¹, M.C. Ábalos-Aguilera¹, M. Espinosa¹, P. Seguí¹, J.O. Pers², the PRECISESADS clinical consortium, N. Barbarroja¹, M. Alarcón-Riquelme³, E. Collantes-Estévez¹ y R. López-Pedreira

¹IMIBIC/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba. ²Université de Brest. Bres (Francia). ³Center for Genomics and Oncological Research (GENYO). Granada.

Resumen

Objetivos: Este estudio, desarrollado en el ámbito del proyecto europeo PRECISESADS, tiene como objetivo identificar perfiles moleculares asociados al riesgo CV presente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y analizar la relevancia de la persistencia de positividad para anti-dsDNA en el establecimiento de su estado aterotrombótico.

Métodos: En una primera cohorte, constituida por 124 pacientes LES (sin síndrome antifosfolípido secundario asociado) pertenecientes al proyecto PRECISESADS, se evaluó la presencia de ECV y su asociación con la positividad para Ac anti-dsDNA. En base a los resultados obtenidos, se reclutó una segunda cohorte de 62 pacientes LES, en los cuales se evaluó la disfunción endotelial, el perfil lipídico, la presencia de placas de ateroma (identificadas por un aumento patológico en el grosor de la íntima carótida media -GIMC-) y la frecuencia de positividad para anti-dsDNA en los últimos 7 años. Se evaluaron en plasma los perfiles de expresión de mediadores inflamatorios, biomoléculas de estrés oxidativo y productos de NETosis, mediante un ensayo multiplex y kits comerciales específico. El perfil de expresión de microRNAs en plasma se identificó mediante secuenciación masiva de última generación. Mediante estudios de correlación/asociación se evaluó la relación entre las biomoléculas analizadas y las características clínicas e inmunológicas de riesgo CV.

Resultados: En la primera cohorte de LES se observó una asociación significativa entre la incidencia de ECV (trombosis o compromiso cardíaco) y la positividad para los Ac anti-dsDNA. En consonancia con dicho perfil clínico CV, en la segunda cohorte estudiada se identificó una disfunción en el endotelio microvascular (identificada por una reducción del área de hiperemia post-oclusión), un aumento del índice aterogénico y el incremento patológico de la GIMC, asociados a la presencia y títulos de Ac anti-dsDNA. Aproximadamente un 65% de los pacientes con LES mostraron una positividad sostenida para Ac anti-dsDNA durante más de 7 años. Dichos pacientes mostraron un perfil molecular distintivo y específico en comparación con los pacientes que habían permanecido negativos para anti-dsDNA, demostrado por un aumento en la expresión de numerosos mediadores inflamatorios (IL1B, IL2, IL6, IL17, EOTAXIN, FGF, GMCSF, IFN γ , IP10, RANTES, TNF) y oxidativos (lipoperóxidos) y niveles incrementados de productos de NETosis (nucleosomas, elastasa). Los

niveles de dichas biomoléculas se hallaron estrechamente interconectados y asociados con sus microRNA reguladores, los cuales, en consonancia, mostraron una expresión diferencial en pacientes LES positivos para anti-dsDNA frente a los anti-dsDNA negativos. Finalmente, la persistencia en la positividad para anti-dsDNA correlacionó significativamente tanto con la disfunción endotelial microvascular como con la presencia de placas de ateroma en pacientes LES, lo que sugiere la participación directa de los Ac anti-dsDNA en el desarrollo de estos procesos.

Conclusiones: La positividad para los Ac anti-dsDNA en pacientes con LES confiere un perfil molecular específico relacionado con un mayor riesgo CV. 2. La persistencia de positividad para los Ac anti-dsDNA favorece el establecimiento de un estado aterotrombótico en estos pacientes autoinmunes.

Financiado por EU/EFPIA -IMI-JU PRECISESADS (n° 115565) e ISCIII (PI18/0837 y RIER RD16/0012/0015), cofinanciado con FEDER.