



Biomarcadores predictivos de respuesta terapéutica en pacientes con Artritis Reumatoide. ¿Tenemos algún dato fiable? ¿Tienen utilidad en la práctica clínica?

Dra. Rosario López Pedrera

Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)
GRUPO GC-05: *'Patologías autoinmunes sistémicas e inflamatorias crónicas'*

Hospital Universitario Reina Sofía / Universidad de Córdoba

De la Medicina clásica o de los fenotipos a la Medicina del endotipo o molecular

Medicina clásica o de fenotipos

Paciente Reumatológico



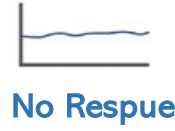
Información clínica
y analítica



Terapia
única



Respuesta



No Respuesta



Efectos adversos



Cada persona
es única

- Las enfermedades se desarrollan mucho antes de que aparezcan los síntomas
- El riesgo de enfermedad y la probabilidad de respuesta a terapias está condicionada por los genes y el medio ambiente.

Medicina del endotipo o molecular

Paciente Reumatológico



Multiómicas,
Bioinformática y
Bioestadística



Blood, DNA,
Urine and Tissue Analysis



Terapia
personalizada



Respuesta

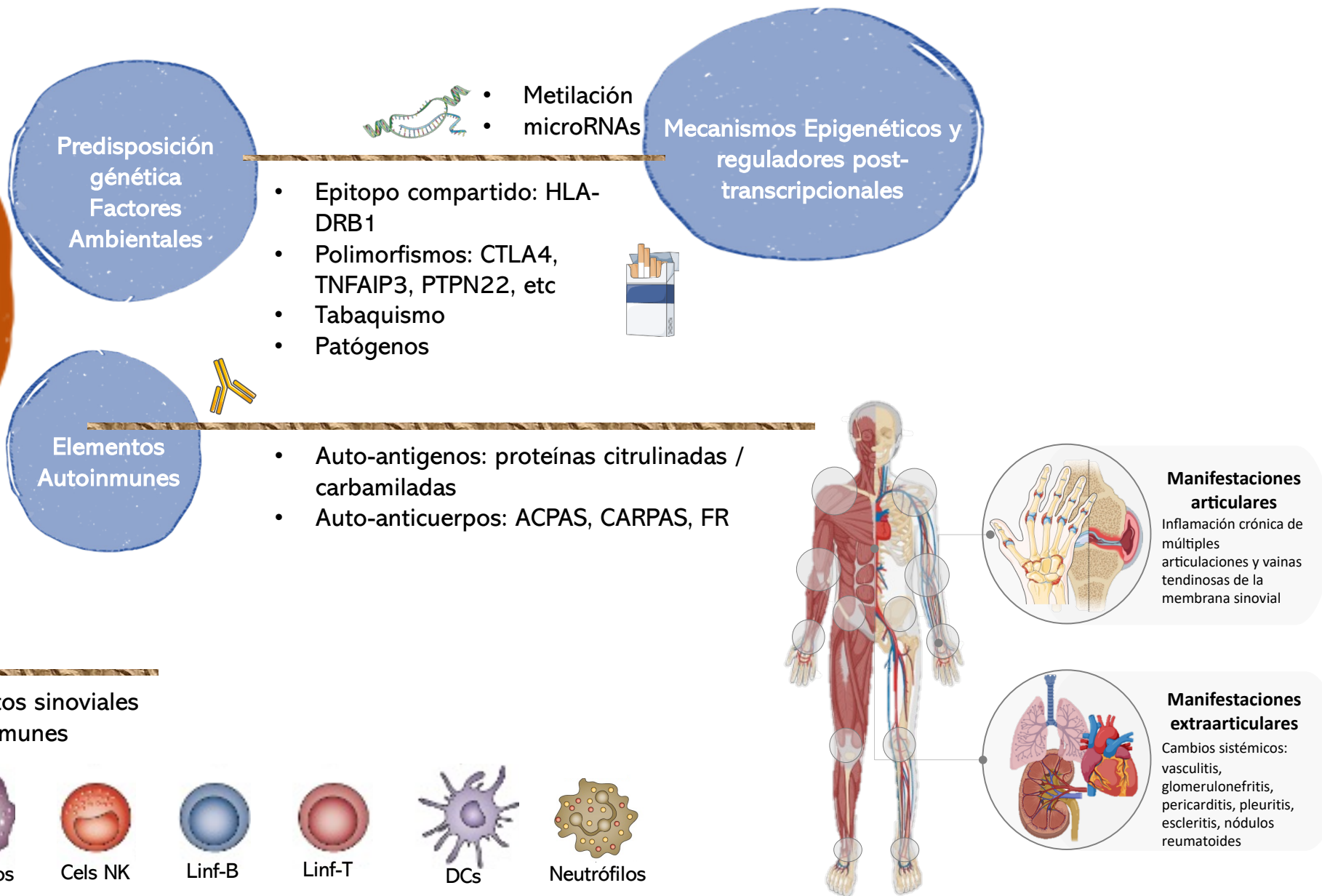


Medicina personalizada de predicción y pronóstico

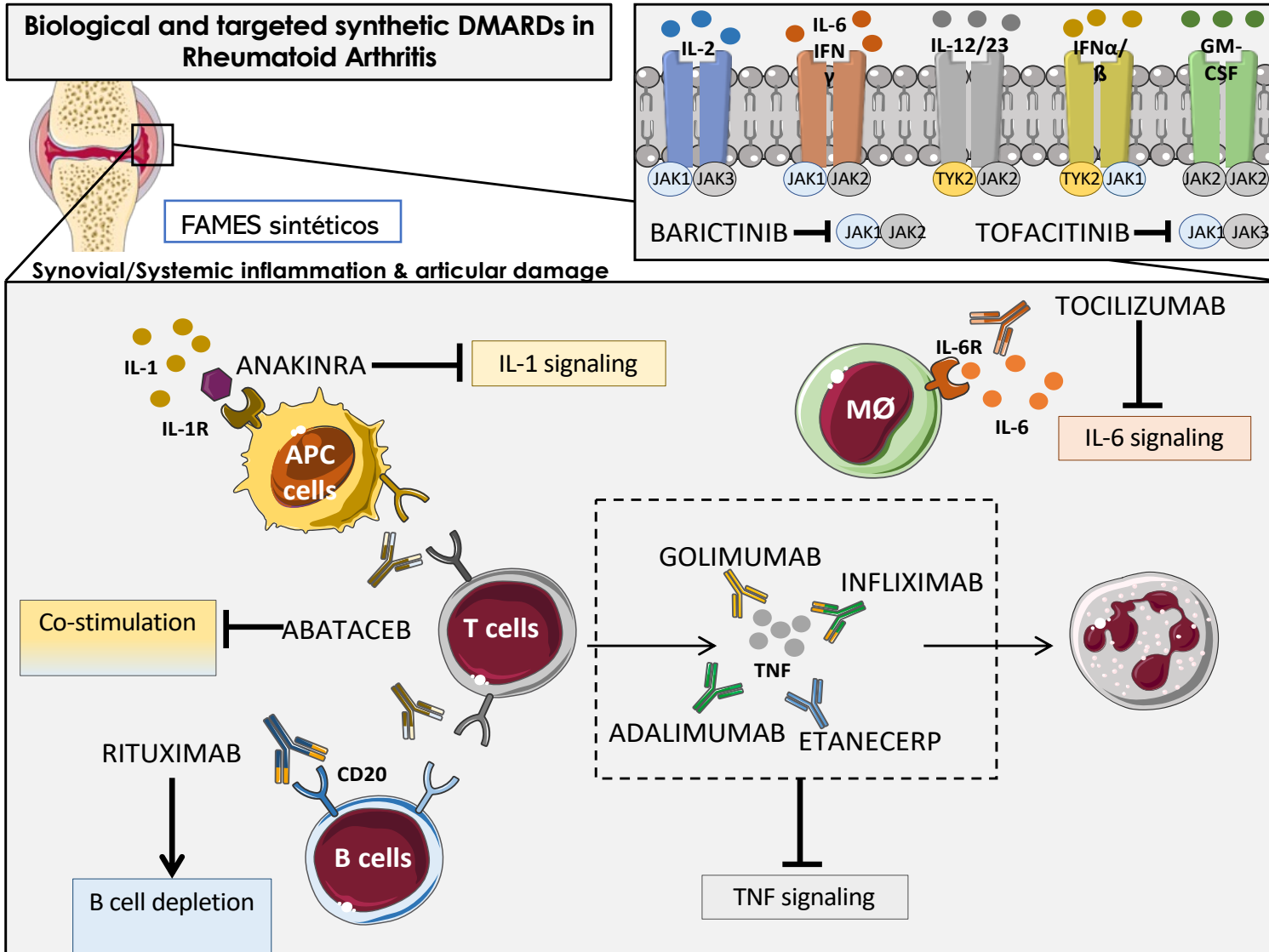
Práctica clínica que integra el conocimiento molecular con datos clínicos del paciente y su entorno y que permite realizar un diagnóstico más temprano y un tratamiento adaptado a las características individuales del paciente

La Artritis Reumatoide, una enfermedad compleja

Mecanismos celulares y moleculares implicados en el inicio y la progresión de la Artritis Reumatoide



Principales vías inmunológicas reguladas por terapias biológicas y sintéticas en AR



- Control de la actividad
- Inducción de remisión
- Prevención de la progresión



Un alto porcentaje de pacientes no responde a estas terapias, desarrolla resistencias o muestra recaídas

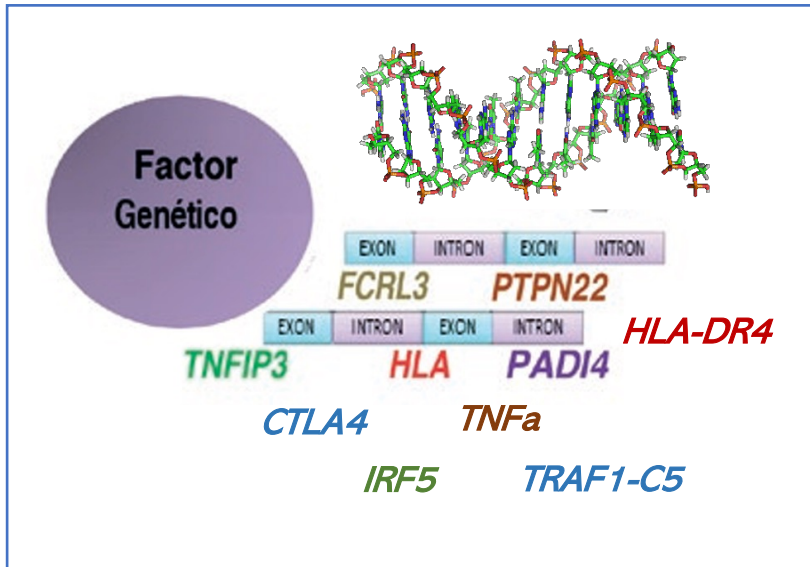


Biomarcadores
Parámetro clínico, serológico, genético, etc, útil para el diagnóstico, pronóstico, o predicción de respuesta a terapias.

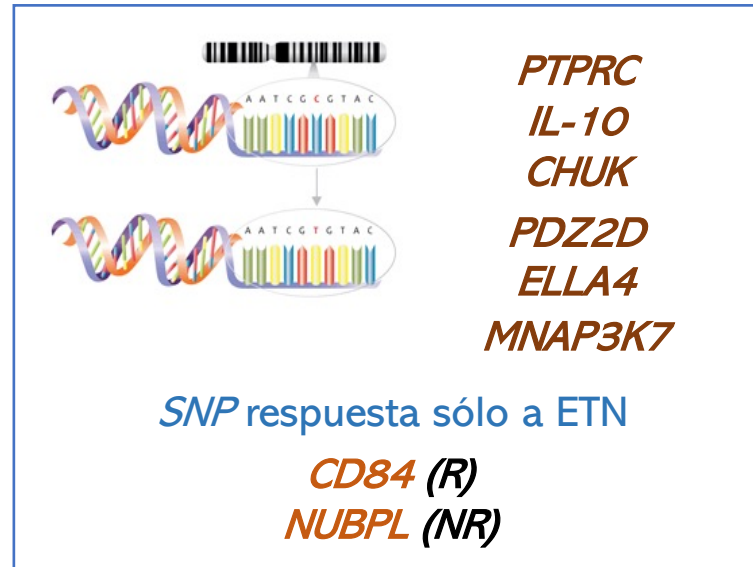
Biomarcadores de enfermedad susceptibles de ser regulados por Terapias Biológicas:

Factores genéticos

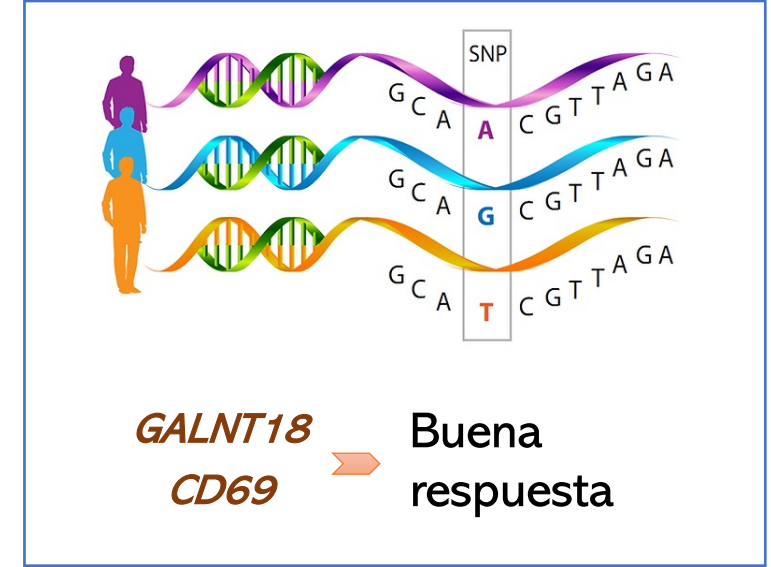
Loci de susceptibilidad (SNP) implicados en la patogénesis de AR



SNP en genes asociados a respuesta a TNFi (ADA, ETN, IFX)

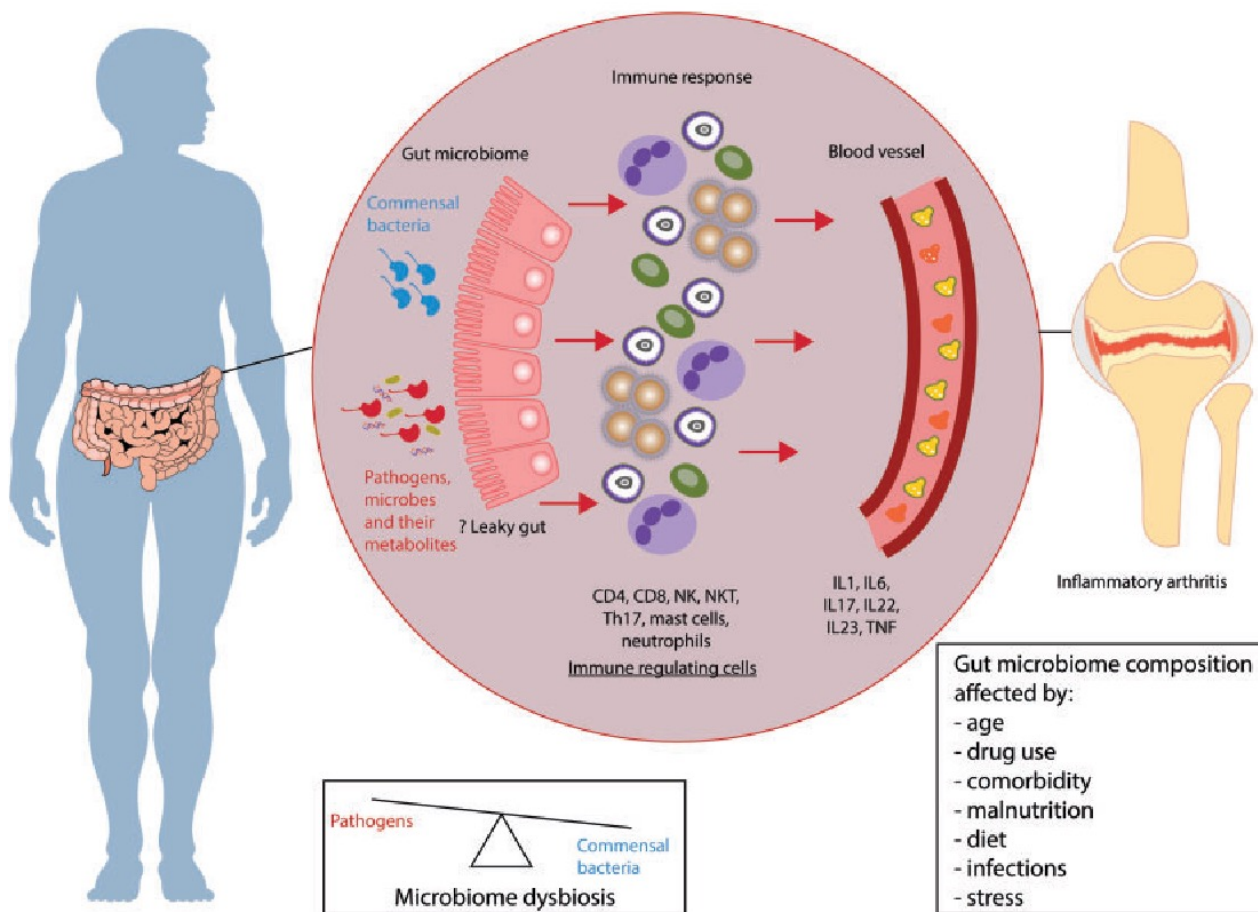
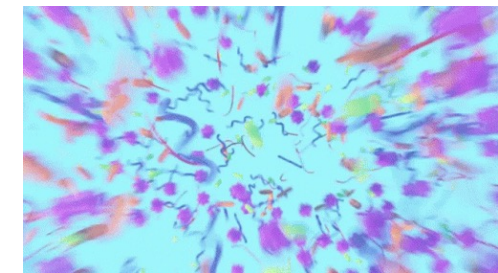


SNP en genes asociados a respuesta a anti-IL6R (TCZ)



Los estudios de replicación en nuevas cohortes y/o Metaanálisis NO han conseguido validar los resultados

Biomarcadores de enfermedad susceptibles de ser regulados por Terapias Biológicas: **Microbiota intestinal**



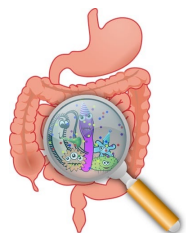
En AR ocurre un aumento en la permeabilidad de la pared intestinal: exposición de células del sistema inmune a diversos microorganismos



Inducción de una respuesta inmune que se extiende por vía hemática y promueve procesos inflamatorios locales a nivel articular.

Proposed mechanism for the Gut Joint Axis in inflammatory arthritis

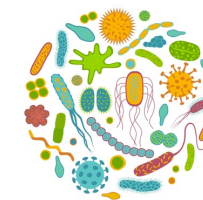
Biomarcadores de enfermedad susceptibles de ser regulados por Terapias Biológicas: **Microbiota intestinal**



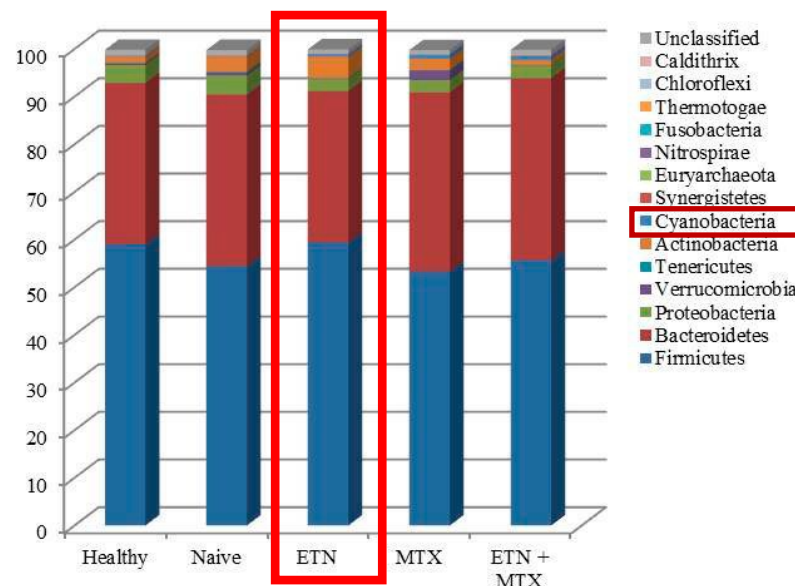
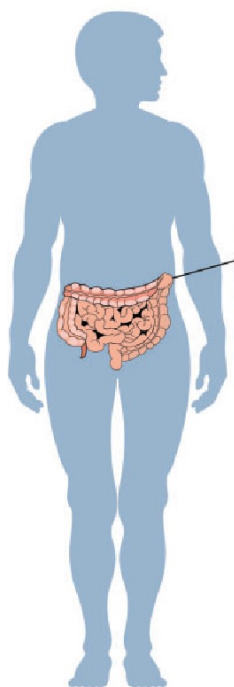
El microbioma intestinal puede interactuar con diversos fármacos, modificando su metabolismo



Diversos fármacos pueden promover cambios específicos en el microbioma intestinal.



Paciente AR

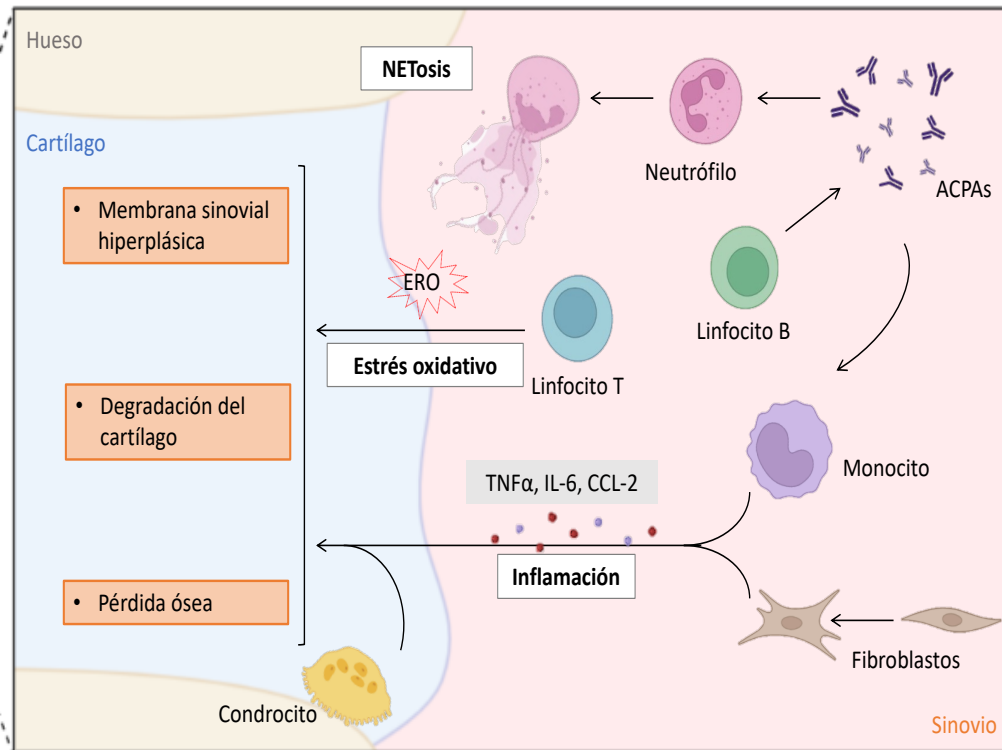


Enriquecimiento en Cyanobacterias

Las **Cianobacterias** producen metabolitos bioactivos que modulan el sistema inmunitario, atenuando así la actividad de la enfermedad.

La identificación de firmas individuales de microbioma intestinal podrían facilitar la elección del tratamiento más apropiado para el paciente con Artritis Reumatoide

Biomarcadores de enfermedad susceptibles de ser regulados por Terapias Biológicas: Respuesta Inmune y mediadores proinflamatorios



Mediadores inmunes e inflamatorios

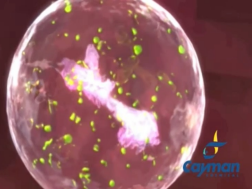
Activación monocitos, linfocitos y neutrófilos
 Citoquinas y quimioquinas inflamatorias, metaloproteinasas, factores de crecimiento, etc.
 NETosis
 Mecanismos de regulación posttranscriptional (miRNAs, Splicing)



Autoanticuerpos

Factor Reumatoide (FR)
 Abs-anti-péptidos citrulinados (ACPAs)
 Abs anti-péptidos carbamilados
 Abs anti-malondialdehido acetaldeido
 Abs anti-PAD4
 Abs anti-BRAF
 Abs anti-RA-33
 Anti hnRNP A2

Terapias Biológicas

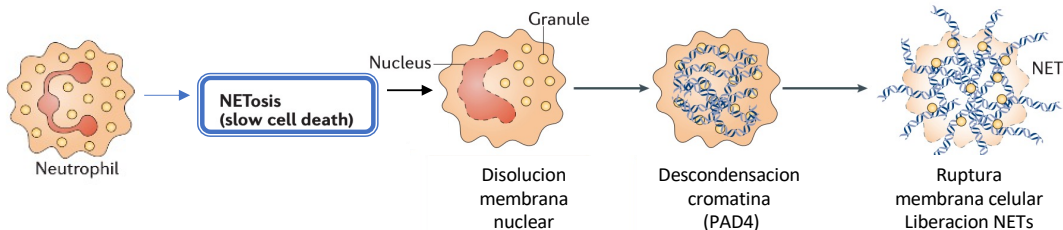


Biomarcadores de enfermedad susceptibles de ser regulados por Terapias Biológicas: NETosis



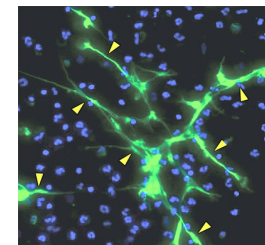
Definición: Proceso celular sufrido por el neutrófilo caracterizada por la liberación al espacio extracelular de la cromatina descondensada (ADN) y de su contenido granular, rico en enzimas líticas, generando las denominadas trampas extracelulares de neutrófilos (Neutrophil Extracellular Traps, NETs), destinadas a capturar y eliminar microrganismos patógenos.

Mecanismo:

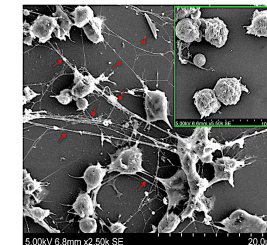


Nucleosomas (DNA+histonas)
Elastasa
Mieloperoxidasa
PADI4
...

DAPI (azul):
Nucleos neutrófilos
N-Elastase-
Fluorescein (verde):
NETs



MO-Fluorescencia



ME-Barrido



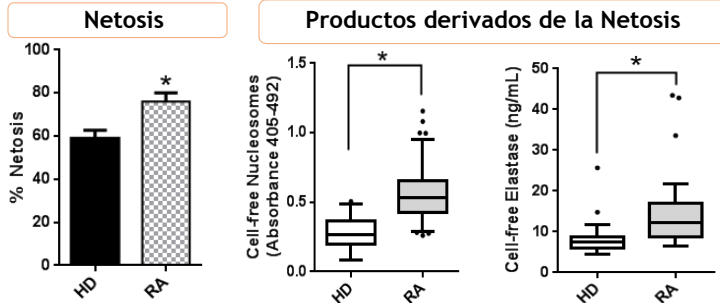
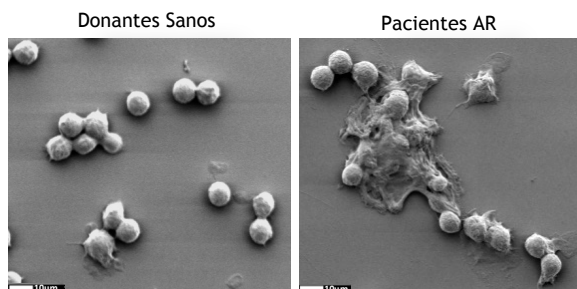
Diagnostic potential of NETosis-derived products for disease activity, atherosclerosis and therapeutic effectiveness in Rheumatoid Arthritis patients

C. Pérez-Sánchez ^{a,1}, P. Ruiz-Limón ^{a,c,1}, M.A. Aguirre ^{a,b,c}, Y. Jiménez-Gómez ^{a,c}, I. Arias-de la Rosa ^a, M.C. Ábalos-Aguilera ^a, A. Rodríguez-Ariza ^a, M.C. Castro-Villegas ^{a,b}, R. Ortega-Castro ^{a,b}, P. Seguí ^a, C. Martínez ^d, R. González-Conejero ^d, S. Rodríguez-López ^e, J.A. González-Reyes ^e, J.M. Villalba ^e, E. Collantes-Estévez ^{a,b,c}, A. Escudero ^{a,b}, N. Barbarroja ^{a,2}, Ch. López-Pedreira, MSc, PhD. ^{a,b,*}

Regulación de la NETosis por Terapias Biológicas

INFLIXIMAB Y TOCILIZUMAB reducen la NETOSIS en pacientes con AR tras 6 meses de tratamiento

RITUXIMAB reduce la NETosis en pacientes con AR tras 3 meses de tratamiento



Autoinmunidad

Aterosclerosis Temprana

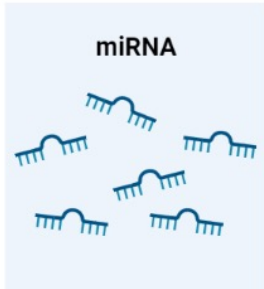
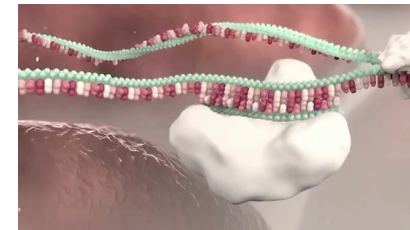
Actividad de la Enfermedad

La NETosis es un biomarcador diagnóstico, actividad de la enfermedad y de respuesta a terapias en AR



Perez-Sanchez et al JCMM 2019

Biomarcadores de enfermedad susceptibles de ser regulados por Terapias Biológicas: Reguladores post-transcripcionales – microRNAs



- ❑ Son ARN no codificantes Compuestos aprox. por de 17-25 nt.
- ❑ Desempeñan un papel clave en la regulación génica a nivel postranscripcional:

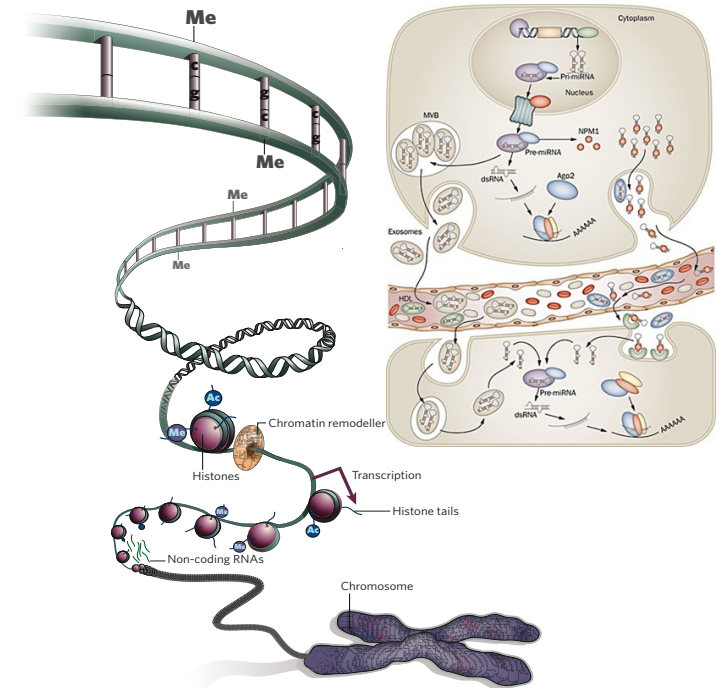


- ✓ Union a promotor ARNm
- ✓ promueve su degradación
- ✓ inhibe su traducción a proteína.

- ❑ Participan en multitud de procesos celulares: inflamación, proliferación, metabolismo y mantenimiento homeostático.
- ❑ miRNAs circulantes: se transportan de manera estable en fluidos corporales (suero, plasma, orina, saliva, líquido sinovial).



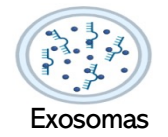
Cínicamente: herramienta potencialmente útil para el diagnóstico, pronóstico, y tratamiento de enfermedades



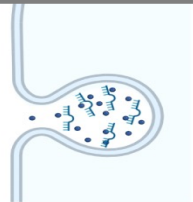
Fuente de miRNAs



Líquidos corporales



Célula diana



Importante desregulación de la expresión de miRNAs claves de la patogenia de la AR.

Biomarcadores de enfermedad susceptibles de ser regulados por Terapias Biológicas: Reguladores post-transcripcionales – microRNAs



Circulating miRNAs as potential biomarkers of therapy effectiveness in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNFa

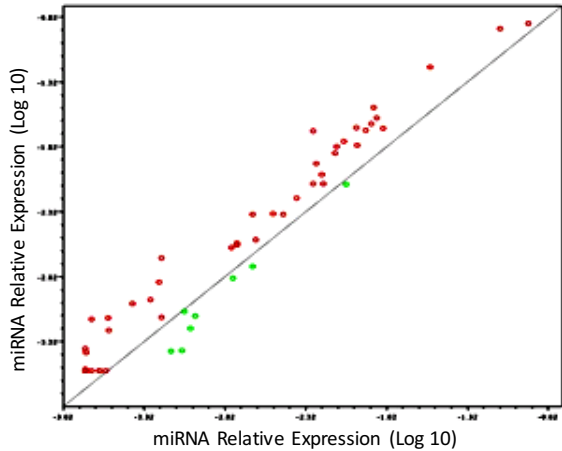
Arthritis Research & Therapy 2015 17:49

Carmen Castro-Villegas^{1†}, Carlos Pérez-Sánchez^{1†}, Alejandro Escudero¹, Ileana Filipescu², Miriam Verdu¹, Patricia Ruiz-Limón¹, Ma Angeles Aguirre¹, Yolanda Jiménez-Gomez¹, Pilar Font¹, Antonio Rodríguez-Ariza¹, Juan Ramon Peinado³, Eduardo Collantes-Estévez¹, Rocío González-Conejero⁴, Constantino Martínez⁴, Nuria Barbarroja^{1†} and Chary López-Pedraza^{1†}

95 Pacientes AR

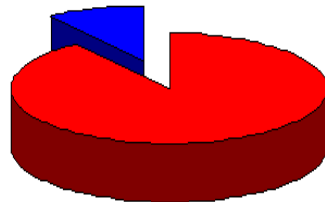
miRNAs en el Suero
Antes y tras 6 meses de
la terapia con Anti-TNF

Tiempo 2
(6 meses tras la terapia Anti-TNF)



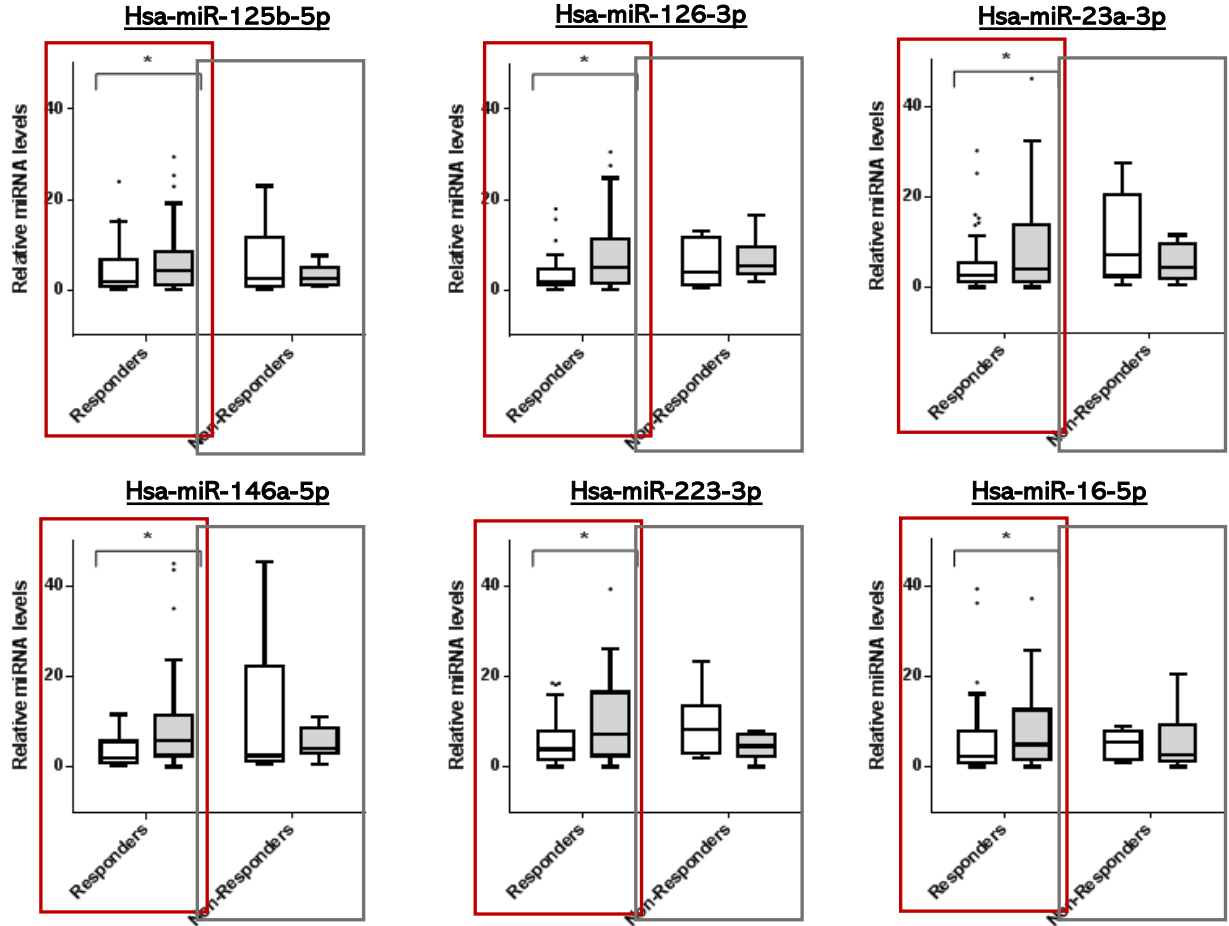
Tiempo 1 (Antes de la terapia Anti-TNF)

Expresión Reducida (9.9%)



Expresión incrementada (91.1%)

□ Before TNF-Therapy ■ After TNF-Therapy



Biomarcadores de enfermedad susceptibles de ser regulados por Terapias Biológicas: Reguladores post-transcripcionales – microRNAs



Circulating miRNAs as potential biomarkers of therapy effectiveness in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF α

Arthritis Research & Therapy 2015 17:49

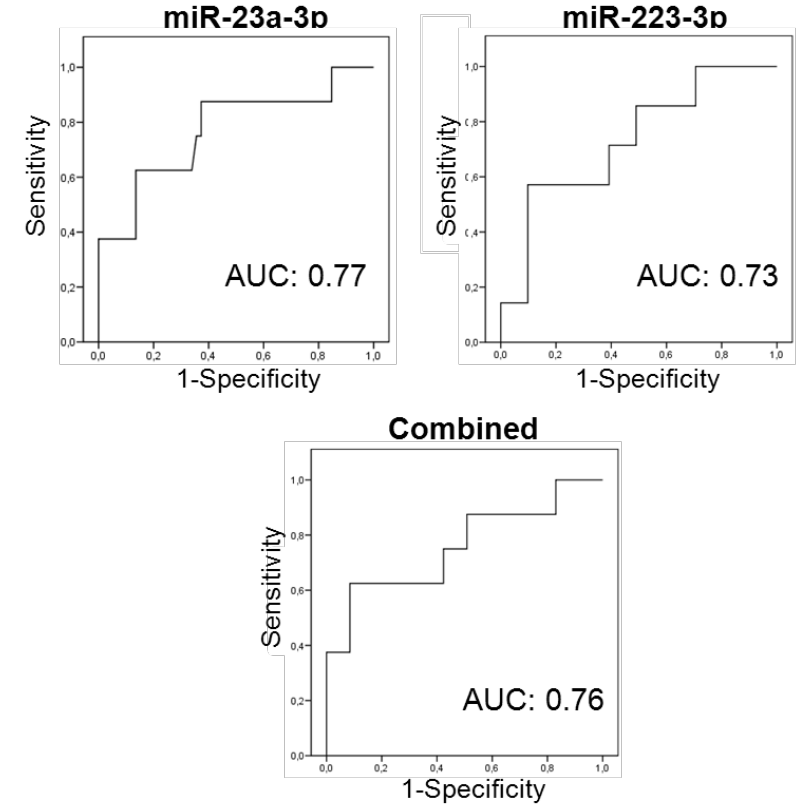
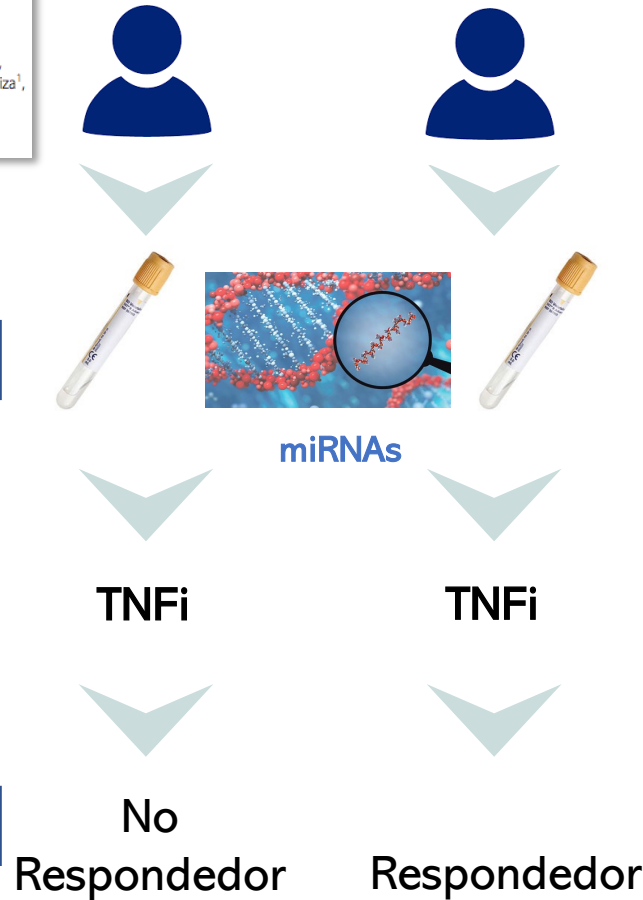
Carmen Castro-Villegas^{1†}, Carlos Pérez-Sánchez^{1†}, Alejandro Escudero¹, Ileana Filipescu², Miriam Verdu¹, Patricia Ruiz-Limón¹, Ma Angeles Aguirre¹, Yolanda Jiménez-Gomez¹, Pilar Font¹, Antonio Rodríguez-Ariza¹, Juan Ramon Peinado³, Eduardo Collantes-Estévez², Rocío González-Conejero⁴, Constantino Martínez⁴, Nuria Barbarroja^{1†} and Chary López-Pedreira^{1†*}

Los niveles basales de miR-23 y miR-223 en el suero de los pacientes AR antes de la terapia, podrían actuar como **predictores de respuesta** indicando qué pacientes no se beneficiarían del tratamiento anti-TNF.

Los miRNAs circulantes podrían considerarse biomarcadores predictores de respuesta a terapias en pacientes AR

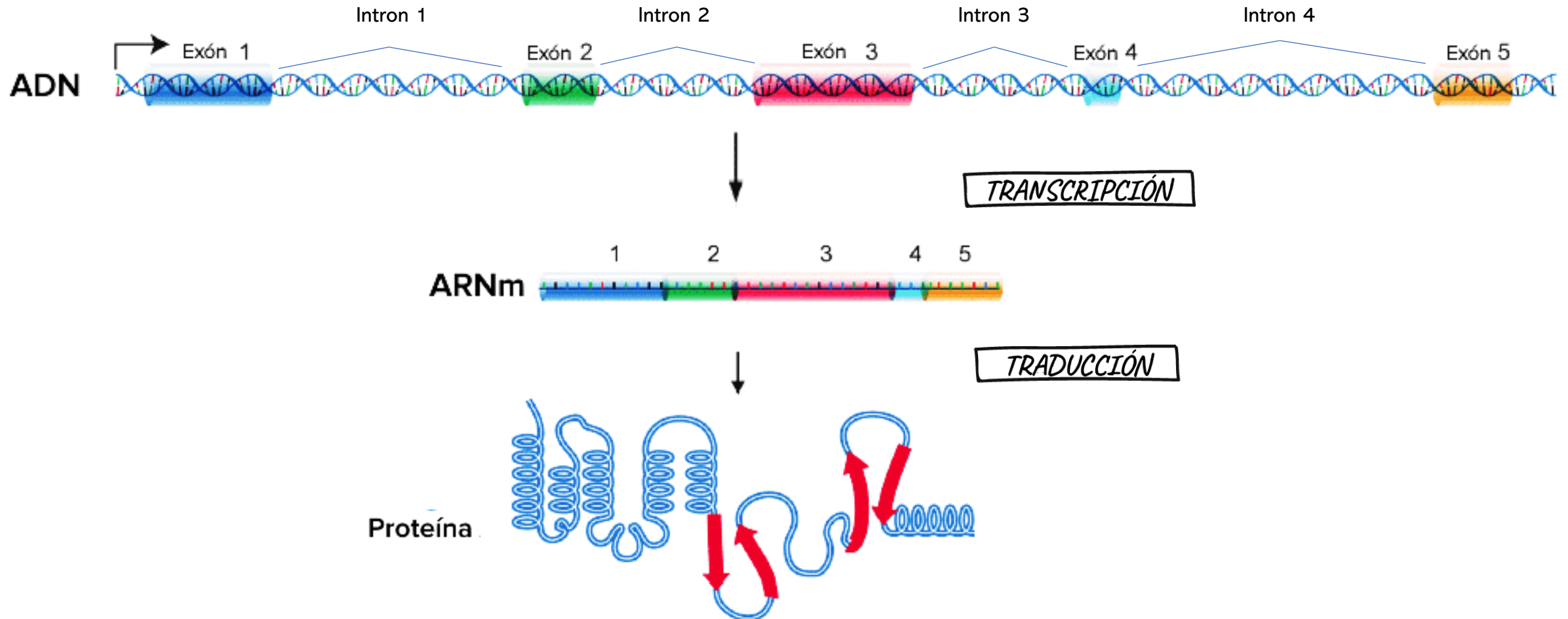
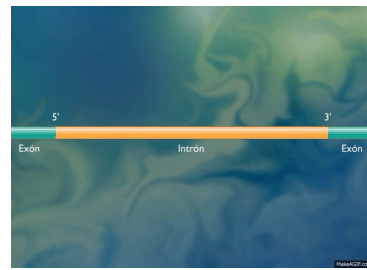
T=0

T=6



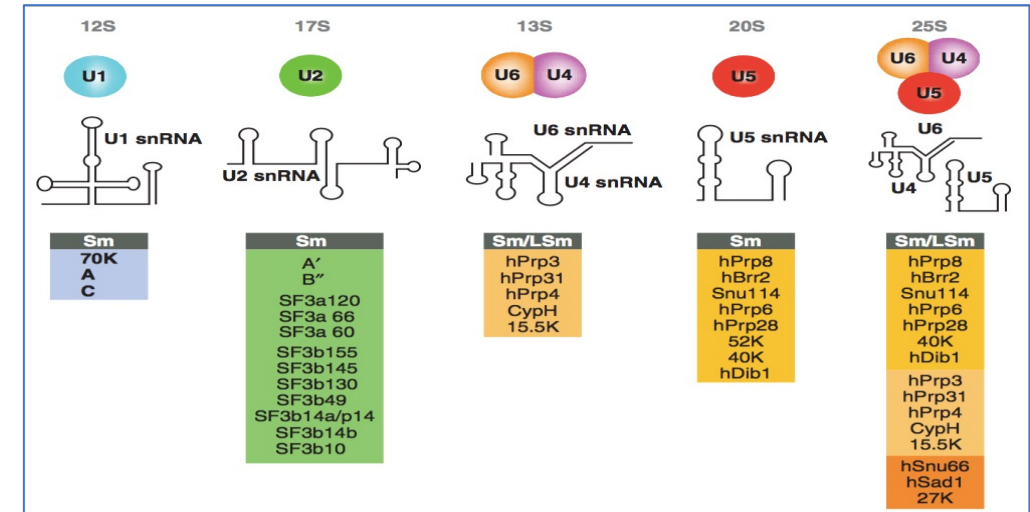
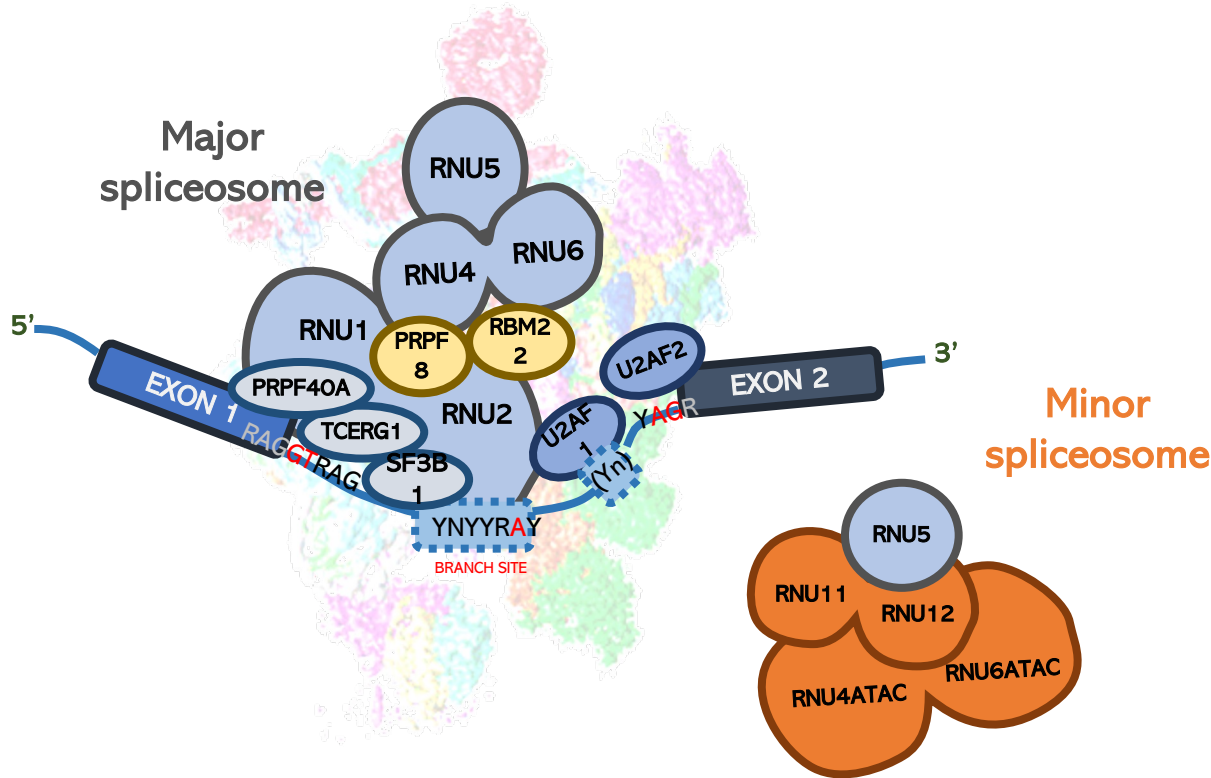
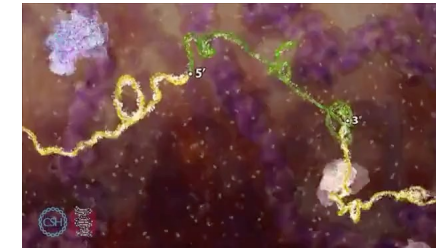
	Cutoff value	Sensitivity (%)	Specificity (%)
miR-23a-3p	6.9	62.5	86.4
miR-223-3p	11.2	57.1	90.2
Combined	9.3	62.5	91.5

Biomarcadores de enfermedad susceptibles de ser regulados por Terapias Biológicas: **Splicing**



Splicing es el proceso de eliminación de los intrones y unión de los exones

Biomarcadores de enfermedad susceptibles de ser regulados por Terapias Biológicas: Spliceosoma



Complejo Macromolecular formado por:

- Ribonucleoproteínas nucleares (snRNPs)
 - *Mayor* (5: RNU1, -2, -4, -5, -6)
-Participa en el 99% de los procesos Splicing-
 - *Minor* (5: RNU-5, -11, -12, -4ATAC, -6ATAC)
- Proteínas asociadas (>150 *splicing factors*)

Mínimas alteraciones en la composición del spliceosoma promueven modificaciones en el proceso de splicing vinculadas al desarrollo de patologías tumorales e inflamatorias.

KHDRSB1							SFPQ
SRSF1	SRSF5				MAGOH		SNW1
SRSF2	SRSF6	CELF1		RBM3	TIA1		SND1
SRSF3	SRSF9	CELF4	ESRP1	PTBP1	RBM17	TRA2A	SRRM4
SRSF4	SRSF10	RAVER1	ESRP2	NOVA1	RBM45	TRA2B	SRRM1

Biomarcadores de enfermedad susceptibles de ser regulados por Terapias Biológicas: Reguladores post-transcripcionales – Splicing

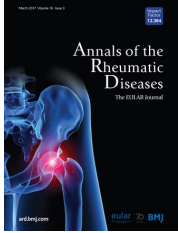
Rheumatoid arthritis



OPEN ACCESS

TRANSLATIONAL SCIENCE

Splicing machinery is impaired in rheumatoid arthritis, associated with disease activity and modulated by anti-TNF therapy



Alejandro Ibáñez-Costa ¹, Carlos Perez-Sanchez, ¹ Alejandra María Patiño-Trives, ¹ María Luque-Tevar, ¹ Pilar Font, ¹ Ivan Arias de la Rosa, ¹ Cristobal Roman-Rodriguez, ¹ M^a Carmen Abalos-Aguilera, ¹ Carmen Conde, ² Antonio Gonzalez ³, Sergio Pedraza-Arevalo, ⁴ Mercedes del Rio-Moreno, ⁴ Ricardo Blazquez-Encinas, ⁴ Pedro Seguí, ⁵ Jerusalem Calvo, ¹ Rafaela Ortega Castro, ¹ Alejandro Escudero-Contreras ¹, Nuria Barbarroja, ¹ M^a Angeles Aguirre, ¹ Justo P Castaño ⁴, Raul M Luque, ⁴ Eduardo Collantes-Estevez, ¹ Chary Lopez-Pedraza ¹

Identificada una firma de **8** components de la maquinaria de splicing alterados en leucocitos pacientes AR

SNRNP70 - Down *KHDRBS1* - Down
SNRNP200 - Down *RBM3* - Down
U2AF2 - Down *RBM17* - Down
RNU4ATAC - Up *SRSF10* - Down

ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

APECTACION RADIOLOGICA

AUTOINMUNIDAD

ATEROSCLEROSIS TEMPRANA

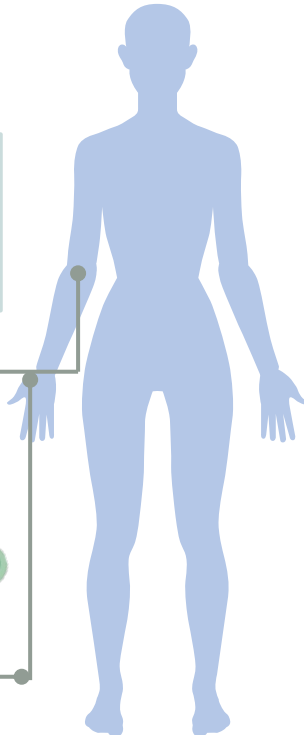
Estudio clínico

100 pac AR / 29 DS

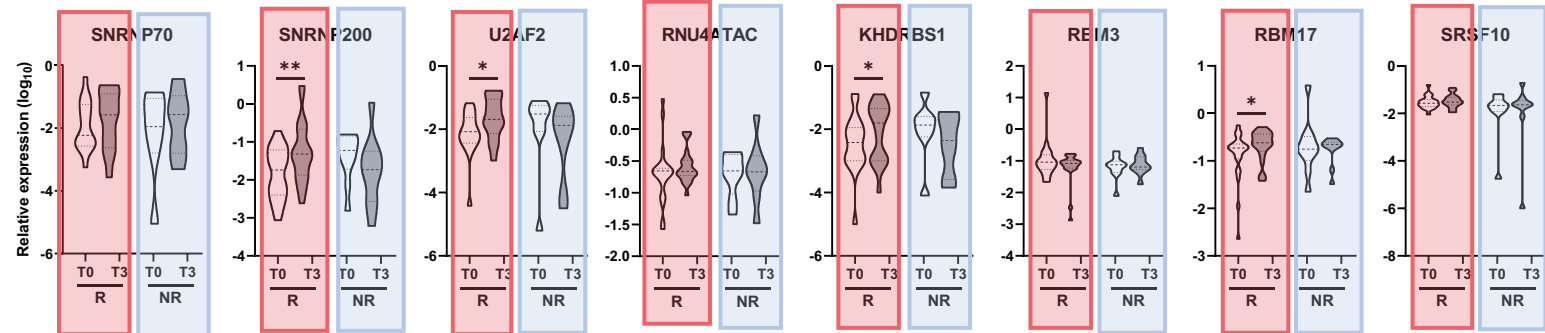
- Asociación con patología
- Respuesta a terapia TNFi (3m).

Estudio molecular

- Splicesoma (sangre periférica y líquido sinovial)
- Inflamación en suero



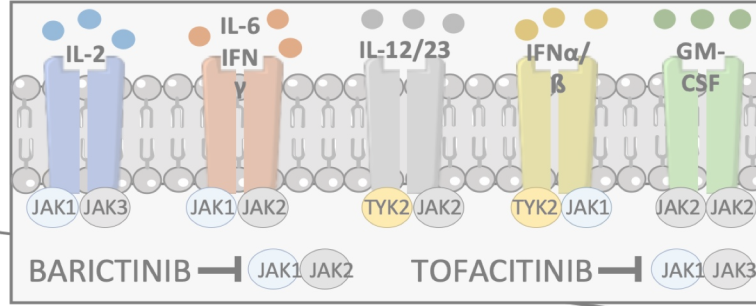
Spliceosoma y respuesta a terapia TNFi a 3 meses



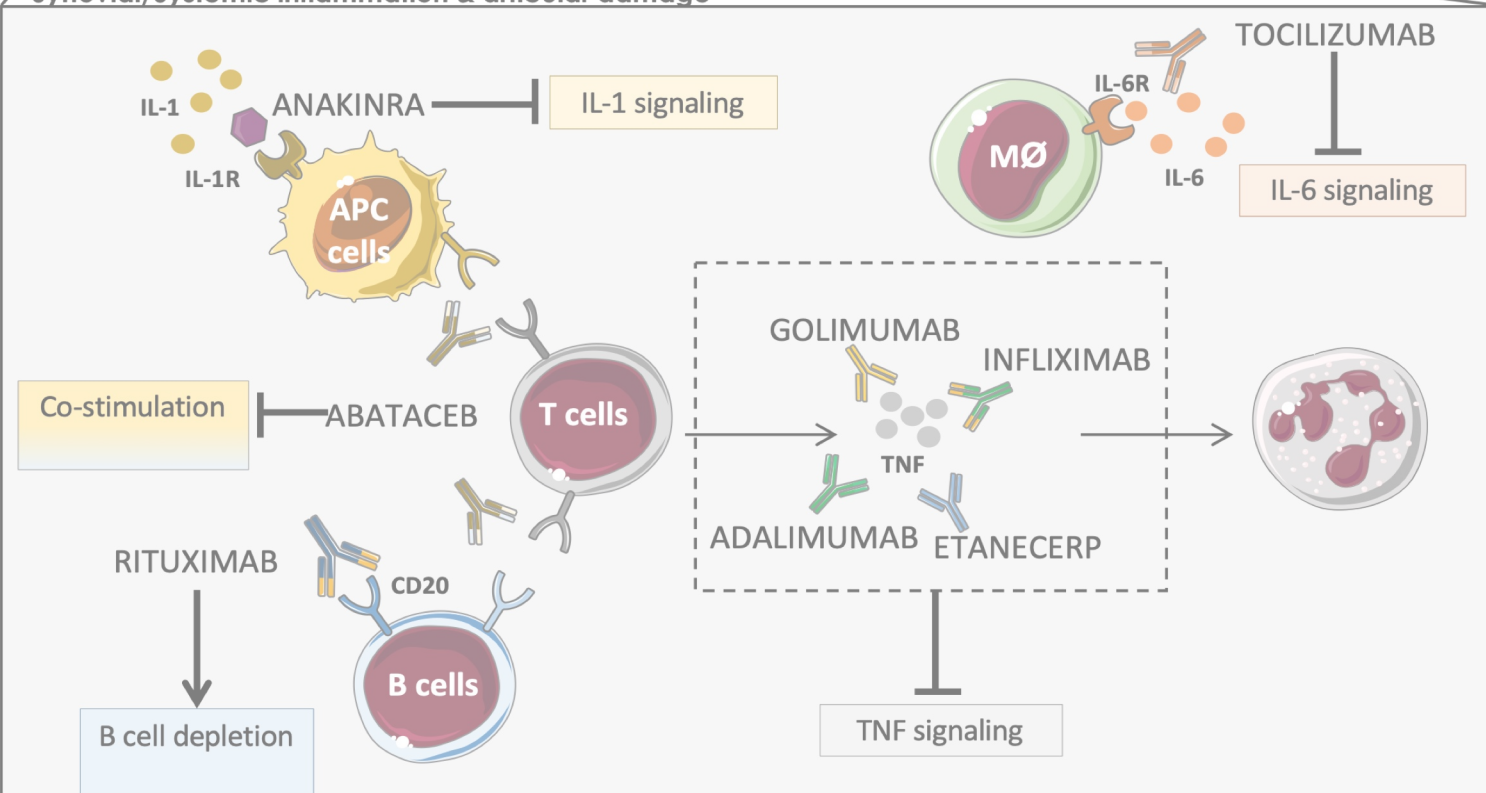
Las alteraciones presentes en el espliceosoma podrían considerarse biomarcadores de diagnóstico y actividad de la enfermedad, así como de la eficacia de terapias anti-TNF

La Artritis Reumatoide conforma un grupo heterogéneo de patologías

Biological and targeted synthetic DMARDs in Rheumatoid Arthritis



Synovial/Systemic inflammation & articular damage



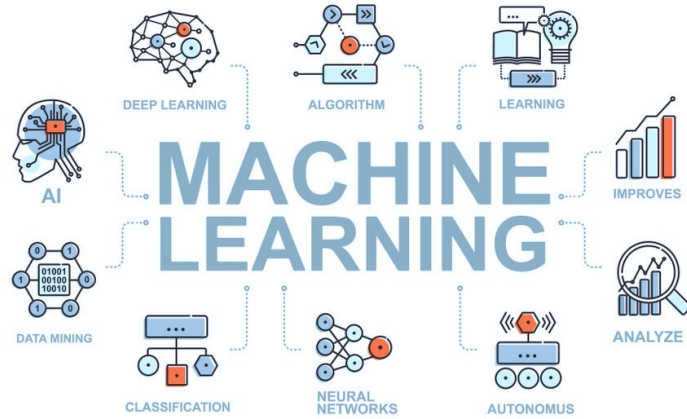
Un alto porcentaje de pacientes AR no responde a estas terapias, desarrolla resistencias o muestra recaídas

La falta de respuesta a un fármaco es multifactorial

La AR conforma un grupo heterogéneo de patologías.

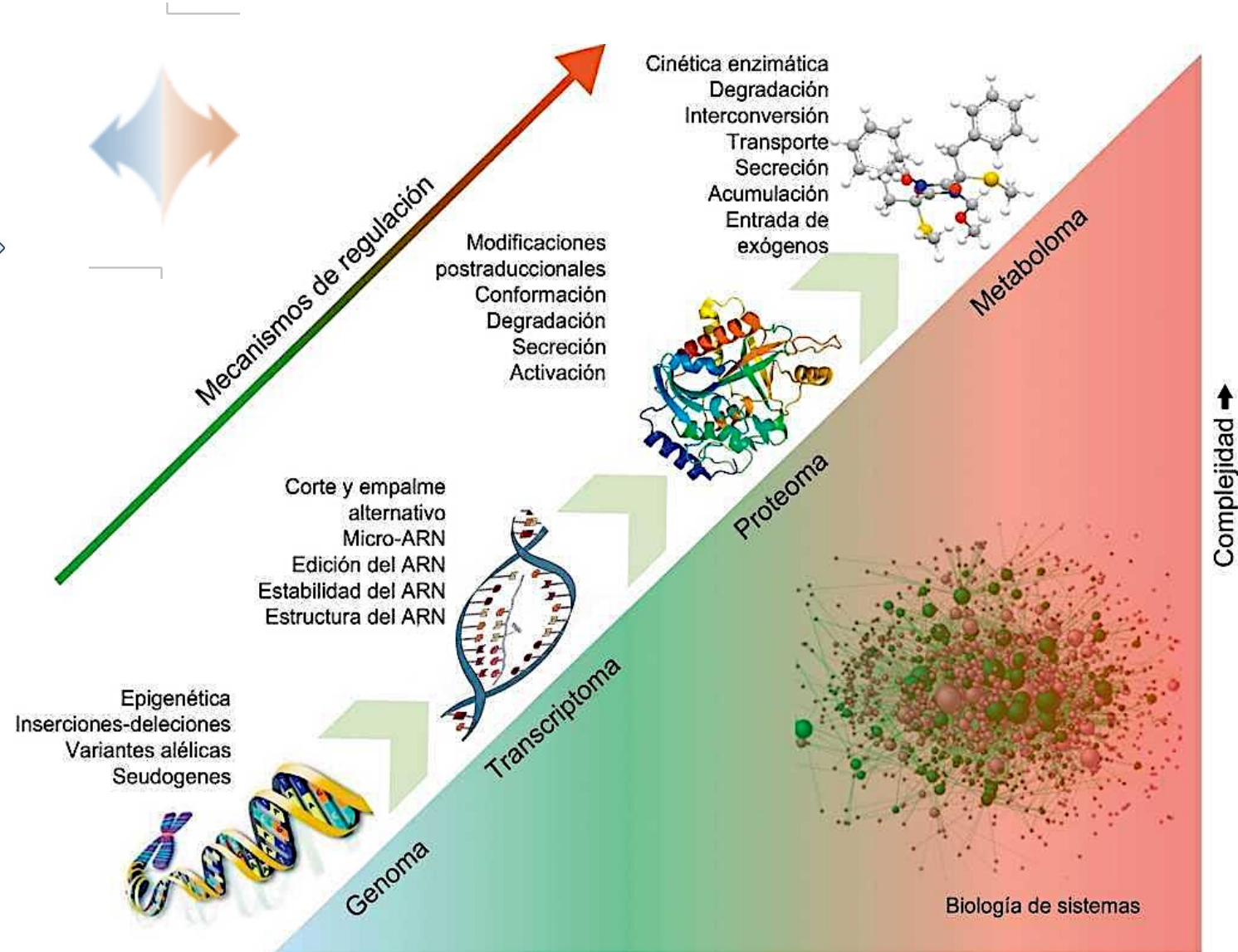
Es necesario un estudio personalizado de cada paciente para identificar sus peculiaridades clínicas y moleculares

Biomarcadores predictores de respuesta a Terapias Biológicas en AR: Biología de sistemas y análisis multiómicos mediante Machine Learning



La **Medicina personalizada** se basa en la integración de perfiles clínicos y moleculares

La aplicación de la **Biología de sistemas** permite ofrecer una visión holística de procesos biológicos y alteraciones patológicas e identificar la terapia más adecuada.



Biomarcadores predictores de respuesta a Terapias Biológicas en AR: Biología de sistemas y análisis multiómicos mediante Machine Learning

Arthritis & Rheumatology
 Vol. 71, No. 12, December 2019, pp 1987–1996
 DOI 10.1002/art.41056
 © 2019, American College of Rheumatology

AMERICAN COLLEGE
 of RHEUMATOLOGY
 Empowering Rheumatology Professionals

Machine Learning to Predict Anti-Tumor Necrosis Factor Drug Responses of Rheumatoid Arthritis Patients by Integrating Clinical and Genetic Markers

Yuanfang Guan,¹ Hongjiu Zhang,¹ Daniel Quang,¹ Ziyang Wang,¹ Stephen C. J. Parker,¹ Dimitrios A. Pappas,² Joel M. Kremer,³ and Fan Zhu⁴

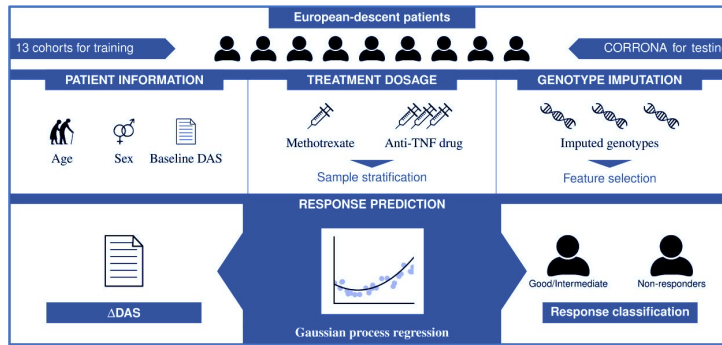
RHEUMATOLOGY

Original article

Rheumatology 2022;61:1680–1689
 doi:10.1093/rheumatology/keab521
 Advance Access publication 27 June 2021

Early prediction of clinical response to anti-TNF treatment using multi-omics and machine learning in rheumatoid arthritis

Niyaz Yoosuf^{1,2}, Mateusz Maciejewski³, Daniel Ziemek³, Scott A. Jelinsky³, Lasse Folkersen⁴, Malin Müller¹, Peter Sahlström¹, Nancy Vivar¹, Anca Catrina¹, Louise Berg¹, Lars Klareskog¹, Leonid Padyukov¹ and Boel Brynedal²



Arthritis & Rheumatology
 Vol. 73, No. 2, February 2021, pp 212–222
 DOI 10.1002/art.41516

© 2020 The Authors. *Arthritis & Rheumatology* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Rheumatology. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

AMERICAN COLLEGE
 of RHEUMATOLOGY
 Empowering Rheumatology Professionals

Multiomics and Machine Learning Accurately Predict Clinical Response to Adalimumab and Etanercept Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis

Weiyang Tao, Arno N. Concepcion, Marieke Vianen, Anne C. A. Marijnissen, Floris P. G. J. Lafeber, Timothy R. D. J. Radstake, and Aridaman Pandit

Podemos predecir con bastante precisión la respuesta clínica antes del tratamiento con fármacos anti-TNF utilizando modelos de aprendizaje automático basados en firmas moleculares, aunque la exactitud de la predicción difiere entre tipos celulares, perfiles moleculares y tratamientos.

Biomarcadores predictores de respuesta a Terapias Biológicas en AR: Biología de sistemas y análisis multiómicos mediante Machine Learning



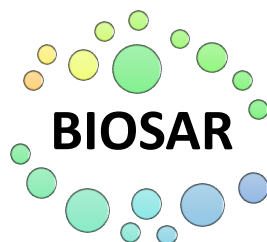
Integrative Clinical, Molecular, and Computational Analysis Identify Novel Biomarkers and Differential Profiles of Anti-TNF Response in Rheumatoid Arthritis

Maria Luque-Tévar^{1†}, Carlos Perez-Sanchez^{1†}, Alejandra M^a Patiño-Trives^{1†}, Nuria Barbarroja¹, Ivan Arias de la Rosa¹, M^a Carmen Abalos-Aguilera¹, Juan Antonio Marin-Sanz¹, Desiree Ruiz-Vilchez¹, Rafaela Ortega-Castro¹, Pilar Font¹, Clementina Lopez-Medina, Montserrat Romero-Gomez¹, Carlos Rodriguez-Escalera², Jose Perez-Venegas³, M^a Dolores Ruiz-Montesinos³, Carmen Dominguez³, Carmen Romero-Barco⁴, Antonio Fernandez-Nebro⁵, Natalia Mena-Vazquez⁵, Jose Luis Marenco⁶, Julia Uceda-Montañez⁶, M^a Dolores Toledo-Coello⁷, M. Angeles Aguirre¹, Alejandro Escudero-Contreras^{1‡}, Eduardo Collantes-Estevez^{1‡} and Chary Lopez-Pedreira^{1‡}*

Análisis integrado perfiles clínicos y expresión sérica de proteínas inflamatorias, microRNAs, marcadores de estrés oxidativo (lipoperoxidos) y bioproductos de NETosis en pacientes AR.

- ✓ Identificación de **predictores de respuesta a TNFi a 3 y 6m.**
- ✓ **Pacientes naive para FAMES biológicos**
- ✓ Cohortes de estudio (AR n=104; DS n=29) y validación (AR n= 25)
- ✓ Identificación **predictores de respuesta** Machine Learning (regularized logistic regressions)

Estudio multicéntrico:

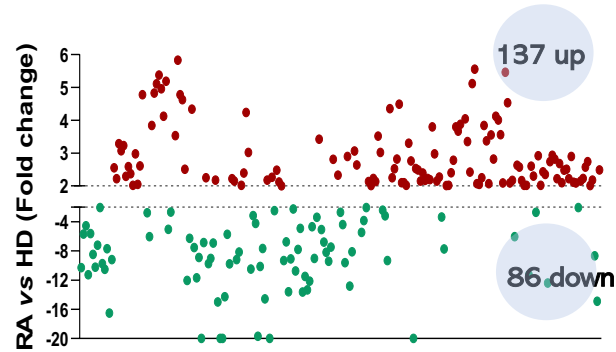


- ✓ Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba
- ✓ Hospital Virgen Macarena de Sevilla
- ✓ Hospital Virgen del Valme de Sevilla
- ✓ Hospital Civil
- ✓ Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga
- ✓ Hospital Universitario de Jaén

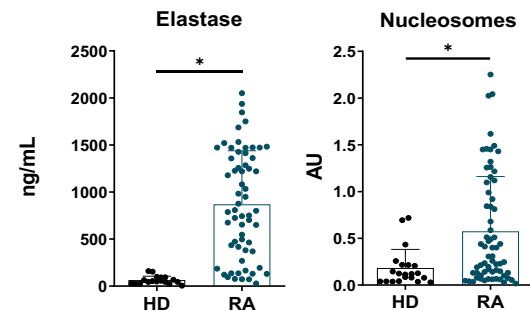
Biomarcadores predictores de respuesta a Terapias Biológicas en AR: Biología de sistemas y análisis multiómicos mediante Machine Learning

Alteración perfiles moleculares séricos en pacientes con Artritis Reumatoide

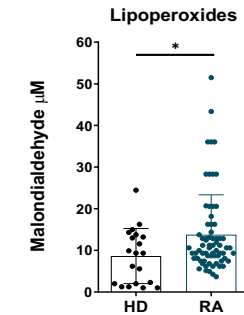
microRNAs



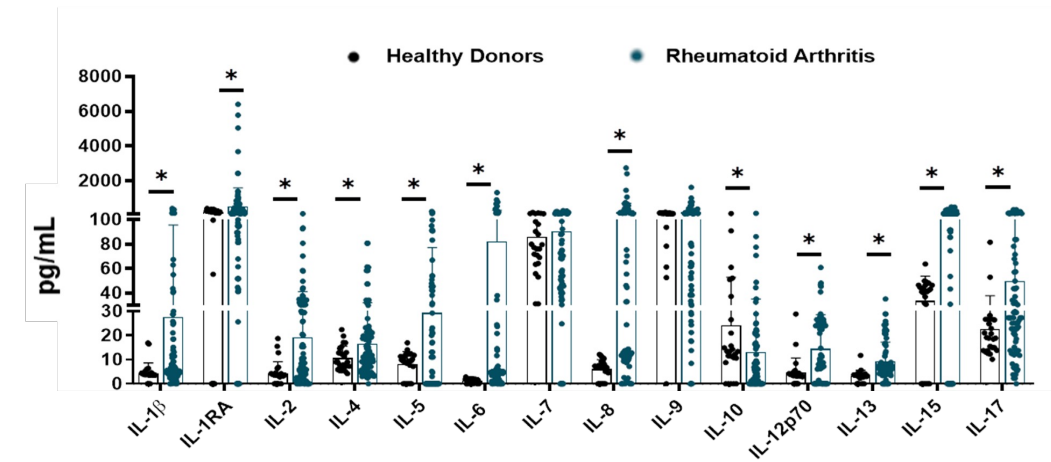
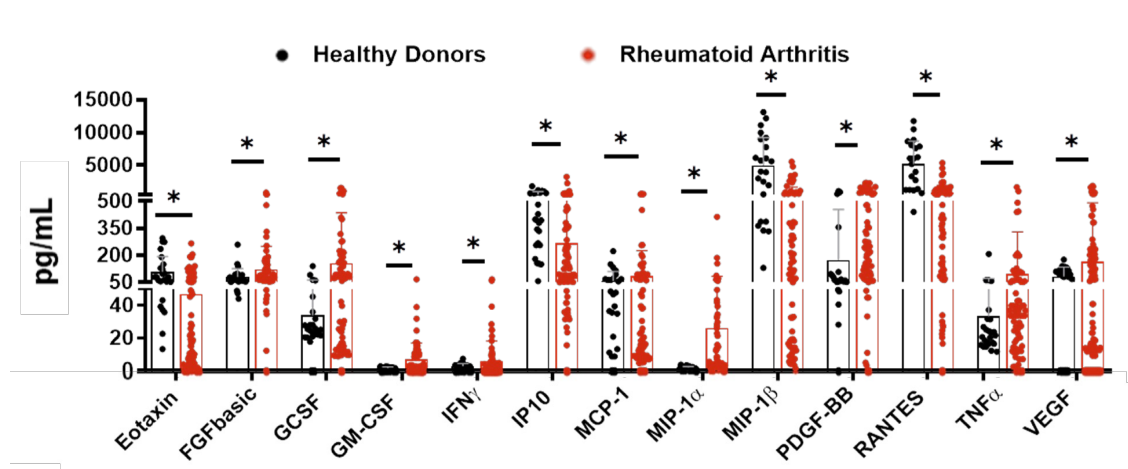
Productos de NETosis



Estrés oxidativo

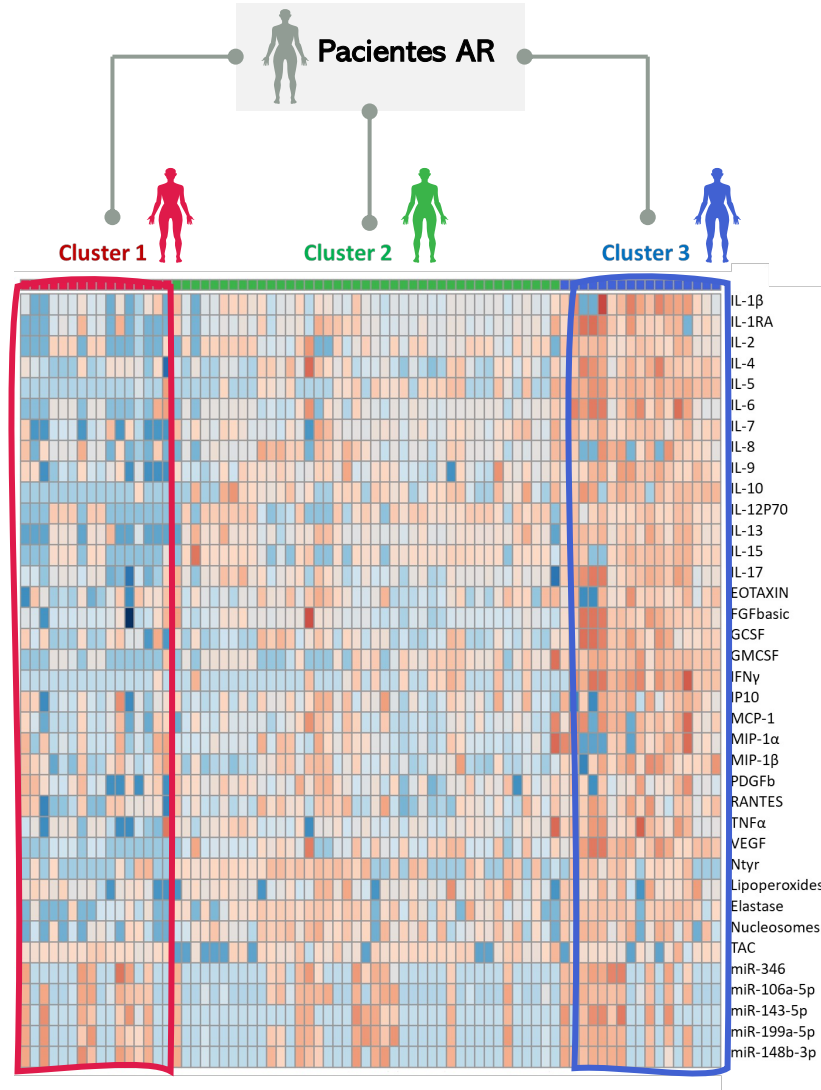
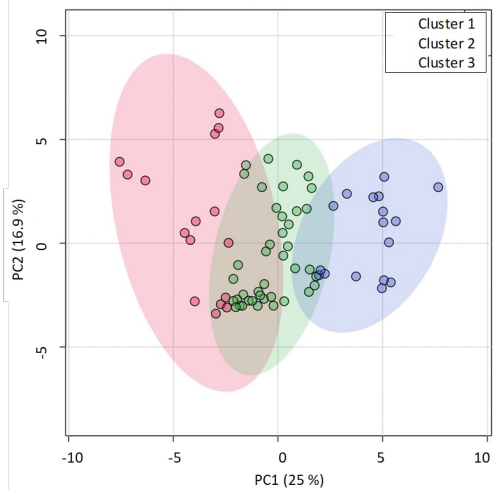
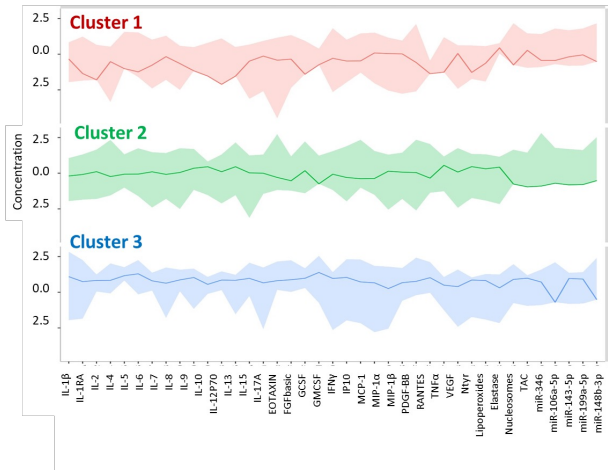


Interleucinas, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento



Biomarcadores predictores de respuesta a Terapias Biológicas en AR: Biología de sistemas y análisis multiómicos mediante Machine Learning

Análisis de clustering molecular no supervisado



- ✓ Los pacientes AR fueron clasificados en tres clústeres, atendiendo a sus diferentes perfiles moleculares séricos de mediadores inflamatorios, oxidativos, netóticos y microARN validados.
- ✓ Los pacientes pertenecientes a los clústeres 1 y 3 mostraron los patrones de expresión más distintivos

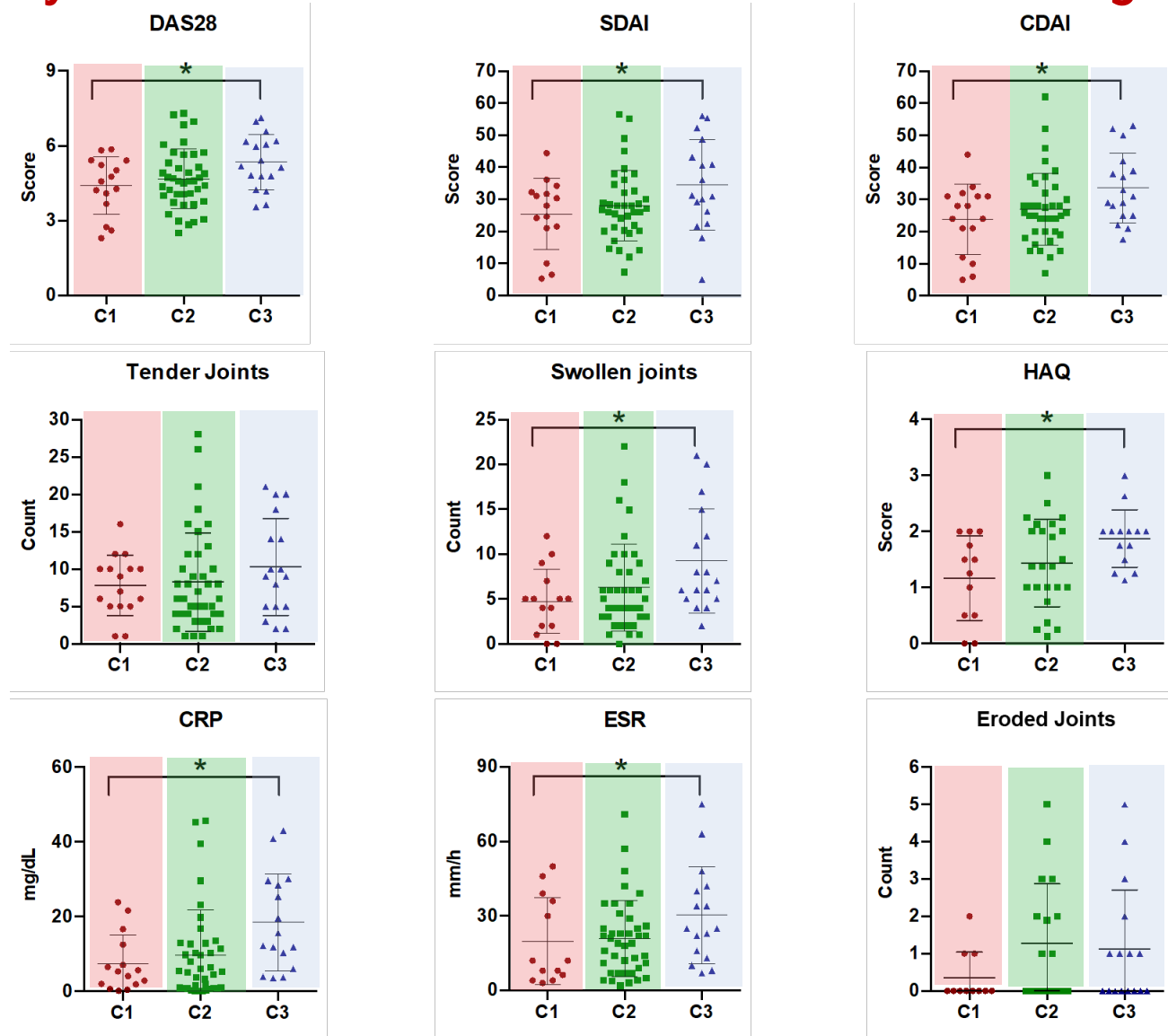
Biomarcadores predictores de respuesta a Terapias Biológicas en AR: Biología de sistemas y análisis multiómicos mediante Machine Learning

Análisis de clustering molecular: perfil clínico

	Cluster 1 (22 %)	Cluster 2 (55 %)	Cluster 3 (23 %)
Age (mean ±SD)	52 ± 11	52 ± 10	50 ± 10
Disease duration (mean ±SD)	12 ± 8	11 ± 7	9 ± 7
Females/males (%)	69 ± 31	86 ± 14	94 ± 6
Positivity for ACPAs (%)	75	82	69
Positivity for RF (%)	46	69	56
Smoking (%)	19	26	29
Hypercholesterolemia (%)	6	47	41

✓ Clínicamente, el **clúster 3** se caracterizó por poseer índices de actividad de la enfermedad más altos, con mayor compromiso radiológico, y mayores niveles de reactantes de fase aguda que el **clúster 1**.

✓ Los pacientes del **clúster 2** representaron un fenotipo clínico intermedio.



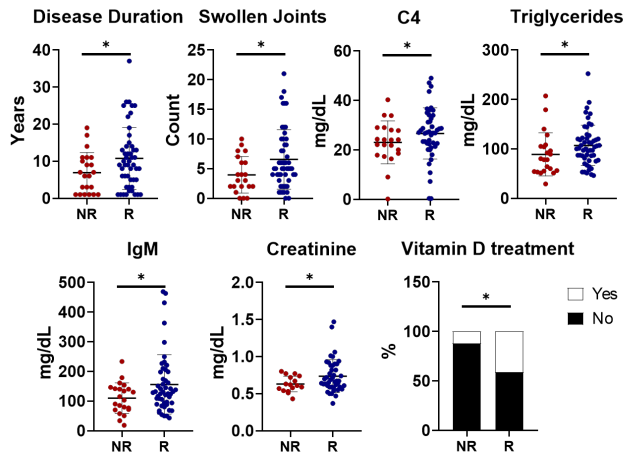
Luque-Tervar et al., Front Immunol 2021

Los pacientes de cada cluster mostraron respuesta diferencial a la terapia anti-TNF: cambios más significativos en pacientes con mayor alteración molecular

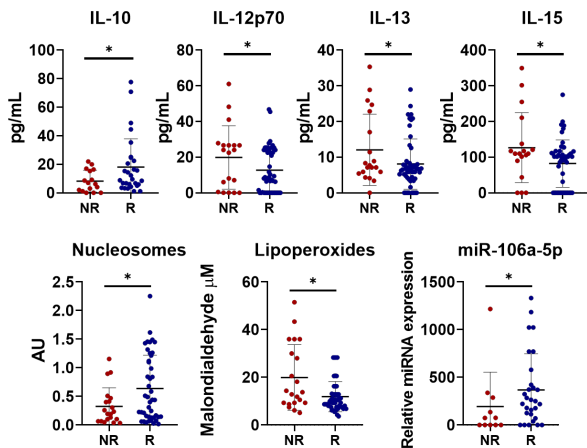
Biomarcadores predictores de respuesta a Terapias Biológicas en AR: Biología de sistemas y análisis multiómicos mediante Machine Learning

Análisis de machine learning: posibles predictores de la respuesta TNFi

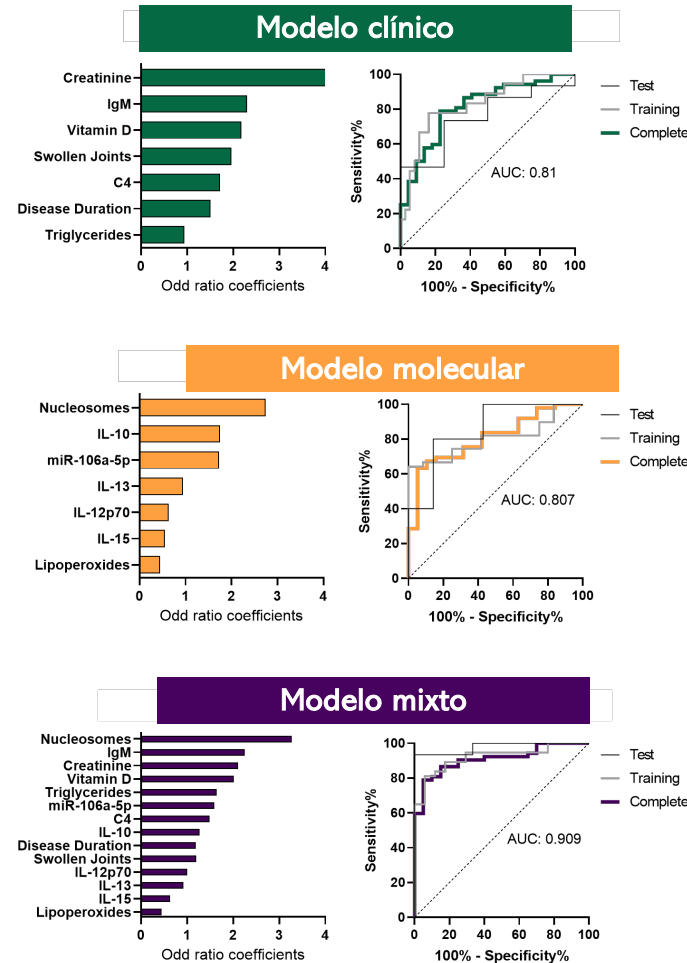
A Parámetros clínicos



B Parámetros moleculares



C Modelos logísticos



(A) y (B) Identificación de parámetros clínicos y moleculares asociados diferencialmente a la respuesta a terapia con TNFi (algoritmos de aprendizaje automático).

(C) Modelos logísticos capaces de identificar entre pacientes respondedores y no respondedores a terapia TNFi.

El modelo mixto mostró una mejor capacidad de discriminación que cada modelo por separado.

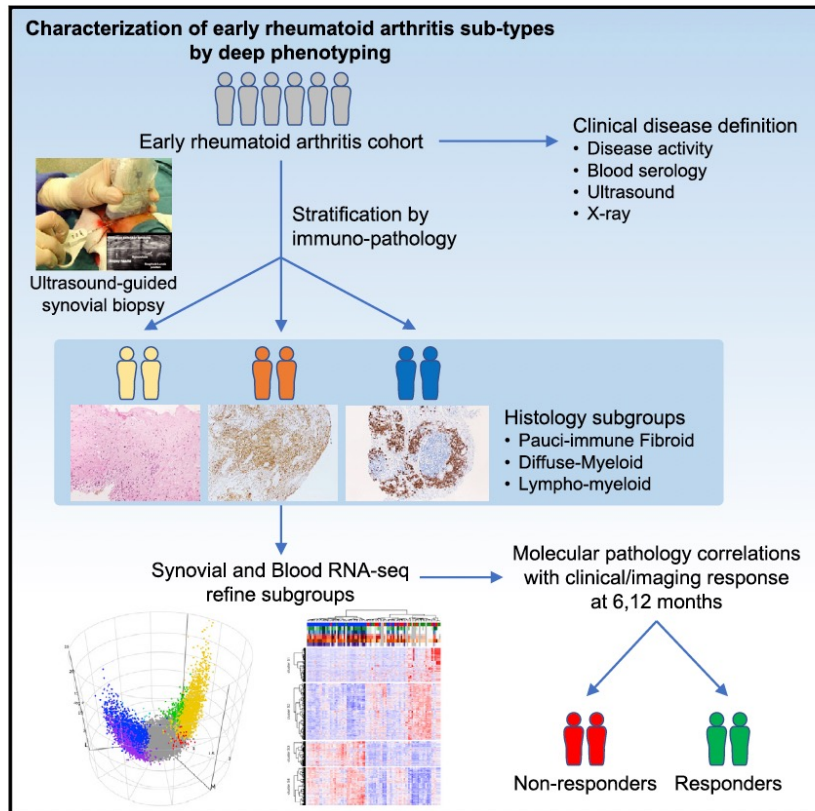
La combinación de datos moleculares y clínicos presenta una mayor capacidad para predecir la respuesta clínica a la terapia con TNFi en pacientes con Artritis Reumatoide

Biomarcadores predictores de respuesta a Terapias Biológicas en AR:

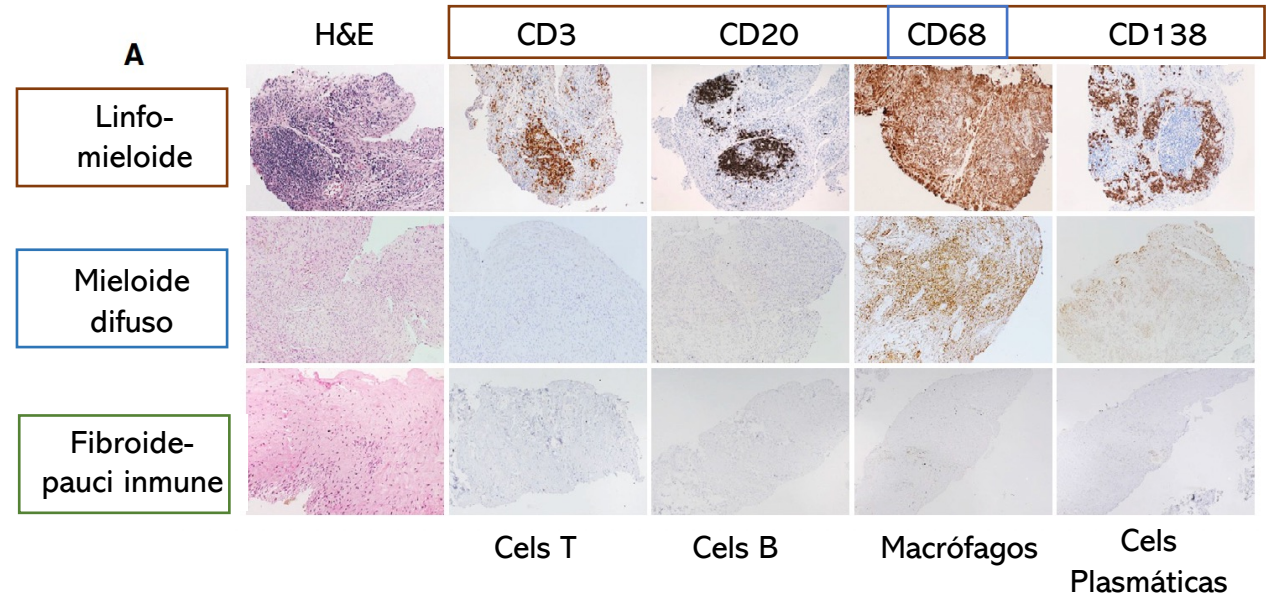
Alteraciones morfológicas y moleculares en el tejido sinovial

Molecular Portraits of Early Rheumatoid Arthritis Identify Clinical and Treatment Response Phenotypes

Myles J. Lewis,¹ Michael R. Barnes,^{2,3} Kevin Blighe,¹ Katriona Goldmann,¹ Sharmila Rana,^{1,2} Jason A. Hackney,⁴ Nandhini Ramamoorthi,⁵ Christopher R. John,¹ David S. Watson,^{2,3,6} Sarah K. Kummerfeld,⁴ Rebecca Hands,¹ Sudeh Riahi,¹ Vidalba Rocher-Ros,¹ Felice Rivellese,¹ Frances Humby,¹ Stephen Kelly,¹ Michele Bombardieri,¹ Nora Ng,¹ Maria DiCicco,¹ Désirée van der Heijde,⁷ Robert Landewé,⁸ Annette van der Helm-van Mil,⁷ Alberto Cauli,⁹ Iain B. McInnes,¹⁰ Christopher D. Buckley,^{11,12} Ernest Choy,¹³ Peter C. Taylor,¹² Michael J. Townsend,^{5,*} and Costantino Pitzalis^{1,14,*}

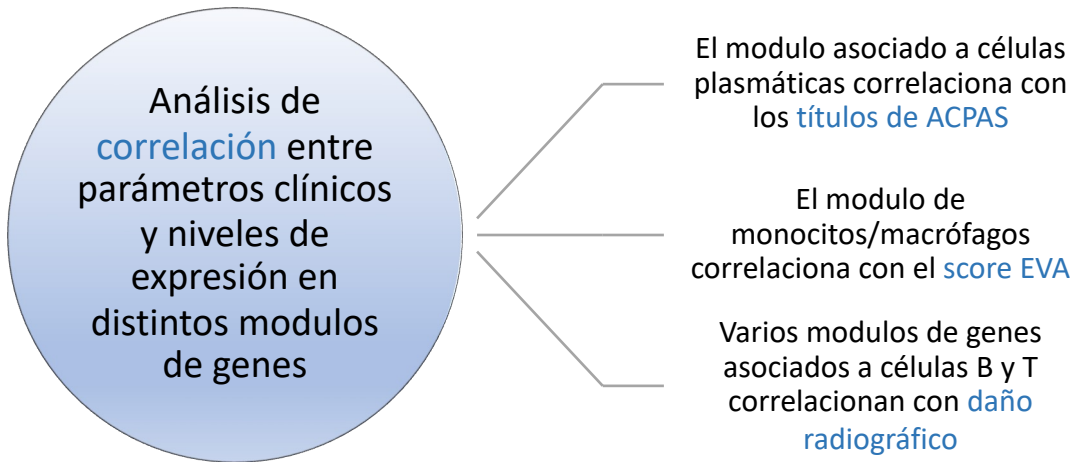
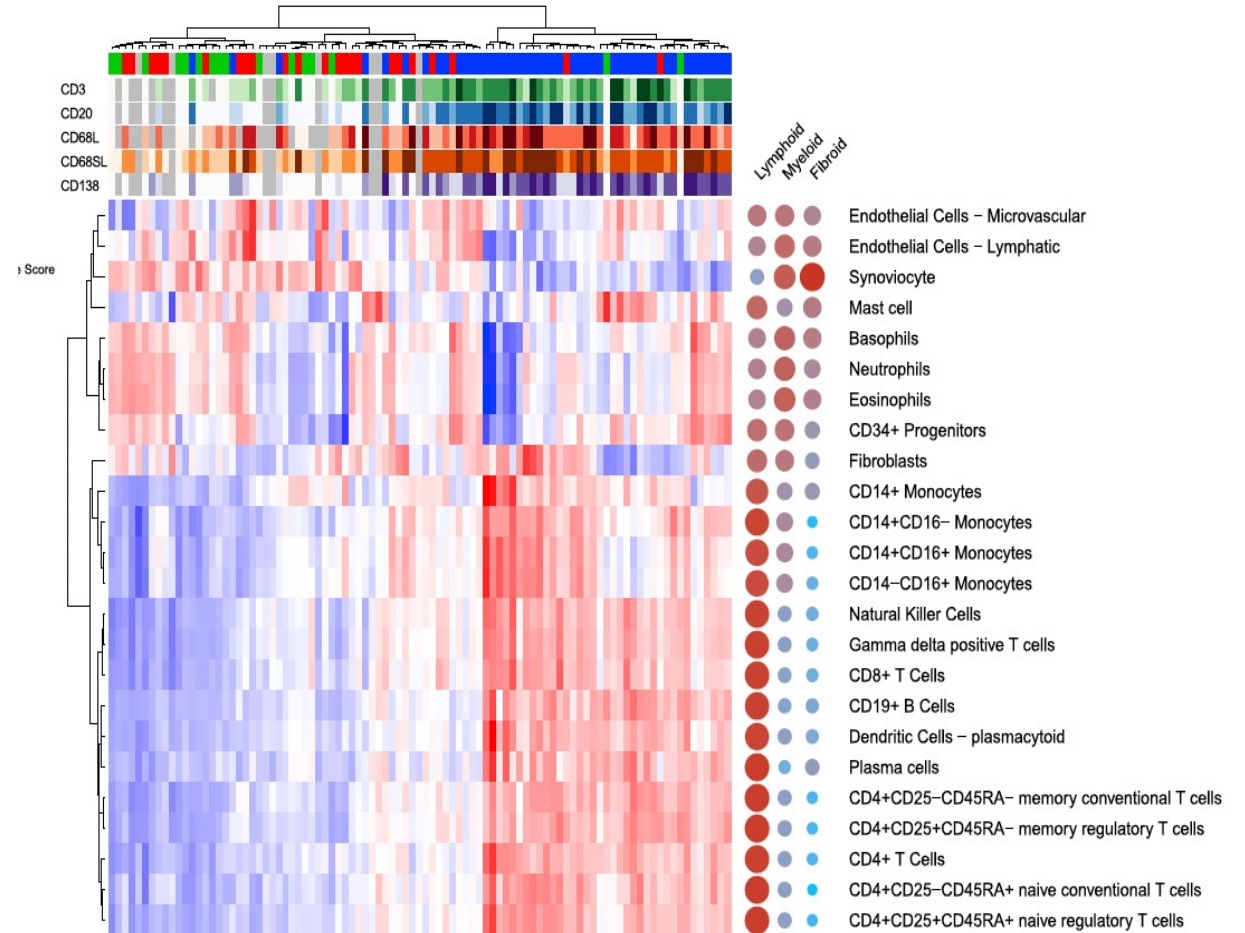
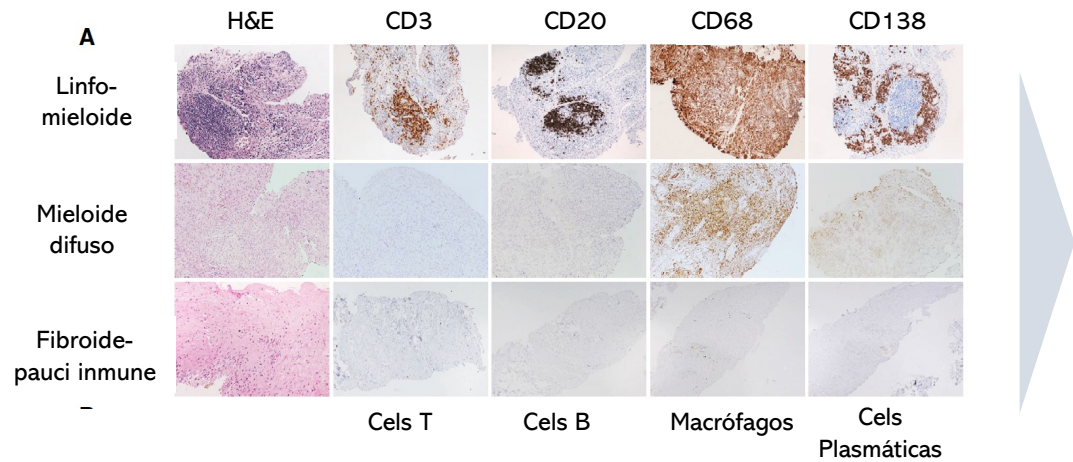


El análisis histológico permite identificar tres patotipos específicos en base a la abundancia en el sinovio de distintos tipos de células inmunes y fibroblastos

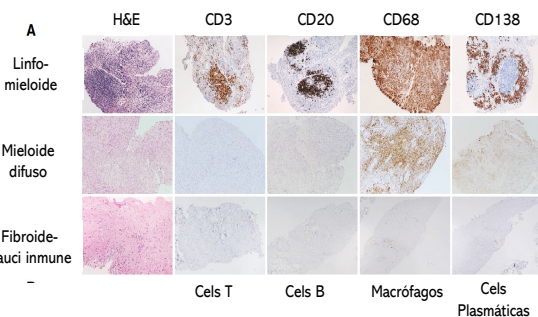


Biomarcadores predictores de respuesta a Terapias Biológicas en AR: Alteraciones morfológicas y moleculares en el tejido sinovial

El análisis de RNAseq en biopsias sinoviales permite identificar niveles de expresión distintivos de módulos de genes específicos de células inmunes y fibroblastos en la sinovial. Dichos módulos correlacionan con fenotipos clínicos de la enfermedad

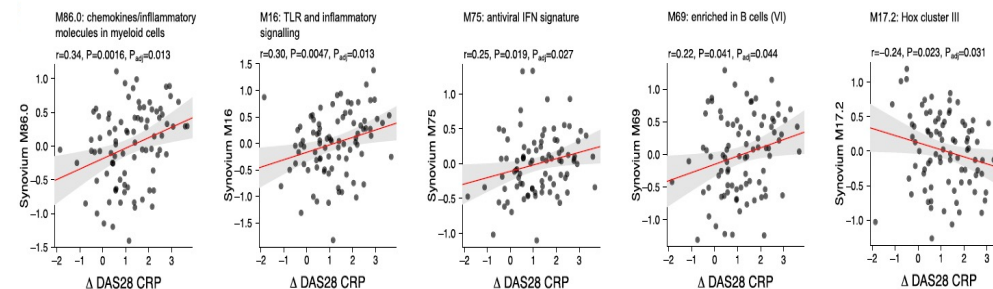


Biomarcadores predictores de respuesta a Terapias en AR: Alteraciones morfológicas y moleculares en el tejido sinovial



Numerosos módulos sinoviales correlacionan con respuesta a FAMES tras 6 meses (cambio DAS28-PCR)

- IFN tipo I
- Monocitos /quimiocinas
- Células dendríticas
- Células B

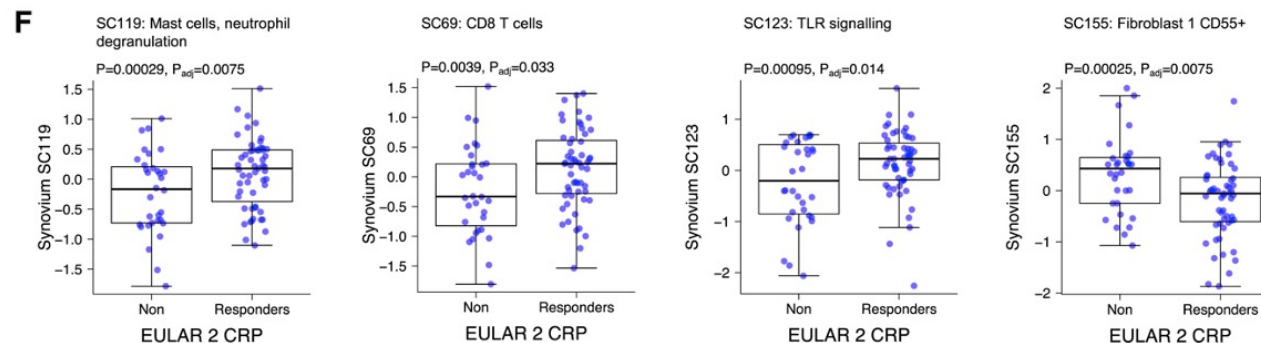


Asociación con eficacia terapéutica: Un fenotipo sinovial más inflamatorio al inicio del estudio correlaciona con un mayor descenso de la PCR-DAS28 tras 6 meses de tratamiento con FAMES sintéticos en pacientes AR de reciente inicio

Al agrupar a los pacientes según la respuesta EULAR (DAS28-PCR):

- Linfocitos T CD8+, mastocitos y señalización TLR superior en respuesta EULAR buena y moderada

- Fibroblastos CD55+ tipo 1 inferior en los respondedores.



Predictores de respuesta terapéutica: Módulos de células inmunes en sinovio asociados a una respuesta diferencial al tratamiento con FAMES

La caracterización de la infiltración de células inmunes en el sinovio permite identificar a los individuos con mayor riesgo de progresión de la enfermedad y permite predecir la eficacia de las terapias administradas.

Biomarcadores predictores de respuesta a Terapias Biológicas en AR: Alteraciones morfológicas y moleculares en el tejido sinovial

TRANSLATIONAL SCIENCE

Annals of the
**Rheumatic
Diseases**

Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients

Frances Humby,¹ Myles Lewis,¹ Nandhini Ramamoorthi,² Jason A Hackney,³ Michael R Barnes,^{1,4} Michele Bombardieri,¹ A. Francesca Setiadi,² Stephen Kelly,¹ Fabiola Bene,¹ Maria DiCicco,¹ Sudeh Riahi,¹ Vidalba Rocher,¹ Nora Ng,¹ Ilias Lazarou,¹ Rebecca Hands,¹ Désirée van der Heijde,⁵ Robert B M Landewé,⁶ Annette van der Helm-van Mil,⁵ Alberto Cauli,⁸ Iain McInnes,⁹ Christopher Dominic Buckley,¹⁰ Ernest H Choy,¹¹ Peter C Taylor,¹² Michael J Townsend,² Costantino Pitzalis¹

 **frontiers**
in Immunology

A Pauci-Immune Synovial Pathotype Predicts Inadequate Response to TNF α -Blockade in Rheumatoid Arthritis Patients

Alessandra Nerviani*, Maria Di Cicco, Arti Mahto, Gloria Lliso-Ribera, Felice Rivellese, Georgina Thorborn, Rebecca Hands, Mattia Bellan, Daniele Mauro, Marie-Astrid Boutet, Giovanni Giorli, Myles Lewis, Stephen Kelly, Michele Bombardieri, Frances Humby and Costantino Pitzalis*

THE LANCET

Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial

Frances Humby, Patrick Durez, Maya H Buch, Myles J Lewis, Hasan Rizvi, Felice Rivellese, Alessandra Nerviani, Giovanni Giorli, Arti Mahto, Carlomaurizio Montecucco, Bernard Lauwerys, Nora Ng, Pauline Ho, Michele Bombardieri, Vasco C Romão, Patrick Verschueren, Stephen Kelly, Pier Paolo Sainaghi, Nagui Gendi, Bhaskar Dasgupta, Alberto Cauli, Piero Reynolds, Juan D Cañete, Robert Moots, Peter C Taylor, Christopher J Edwards, John Isaacs, Peter Sasieni, Ernest Choy, Costantino Pitzalis, on behalf of the R4RA collaborative group





Take home messages

- ✓ La búsqueda y descubrimiento de nuevos biomarcadores en los últimos años ha permitido un mejor conocimiento de la patogenia de la Artritis Reumatoide en términos clínicos y moleculares, entender su funcionamiento y su desarrollo, y realizar una detección precoz de la enfermedad, demostrando así la importancia de aplicar un tratamiento adecuado desde las etapas iniciales de la enfermedad.
- ✓ La integración de perfiles clínicos y moleculares aplicando la biología de sistemas y su análisis mediante machine learning, muestra una mayor capacidad de predicción de respuesta a terapias biológicas que el análisis de cada biomarcador por separado.
- ✓ El análisis de la infiltración de células inmunes en el sinovio permite identificar a los individuos con mayor riesgo de progresión rápida de la enfermedad y permite identificar biomarcadores para definir la terapia más eficaz en el tratamiento de los pacientes AR.

Aunque las nuevas tecnologías moleculares en conjunción con tecnologías de inteligencia artificial indican que es posible predecir la respuesta clínica antes del tratamiento con distintos fármacos, en el ámbito de la AR aún no se han identificado y validado predictores de evolución clínica o respuesta a terapia con aplicación a la práctica clínica habitual.

No obstante, **el camino iniciado es prometedor y no tardaremos en conseguirlo.**

CORDOBA



Muchas gracias por vuestra atención



Complejo Hospitalario de Jaen
Dr. Javier Godoy



Hospital V. Macarena (Sevilla)
Dr. José Pérez Venegas
M^a Dolores Ruiz Montesinos
Carmen Domínguez

Hospital V. del Valme (Sevilla)
José Luis Marengo
Julia Uceda Montañez



H Regional (Málaga)
Dr. Antonio Fernández Nebro
Natalia Mena Vázquez

H V. de la Victoria (Málaga)
Dr. Carlos Rodríguez Escalera
Carmen Romero Barco

<p>IMIBIC / Hospital Reina Sofía (Córdoba)</p> <p>Eduardo Collantes Estevez Rosario López Pedrera Alejandro Escudero Contreras Pilar Font Ugalde Rafaela Ortega Castro Jerusalem Calvo Gutierrez</p>	<p>Montserrat Romero Gomez Nuria Barbarroja Puerto Carlos Perez Sánchez Ivan Arias de la Rosa Tomás Cerdó Ráez Laura Muñoz Barrera Ismael Sanchez Pareja</p>
---	--



IMIBIC
INSTITUTO MAIMÓNIDES DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE CORDOBA

@05Enf

HURS Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS
Hospital Universitario Reina Sofía



www.uco.es/pasic

PASIC
Patologías Autoinmunes Sistémicas e Inflamatorias Crónicas

