

Con la colaboración de:



EULAR
#EULAREVIEW18

ÁMSTERDAM JUNIO 2018

REVIEW

Annual European Congress
of Rheumatology

Investigación Básica
Día 14

Dra. Olga Sánchez Pernaute



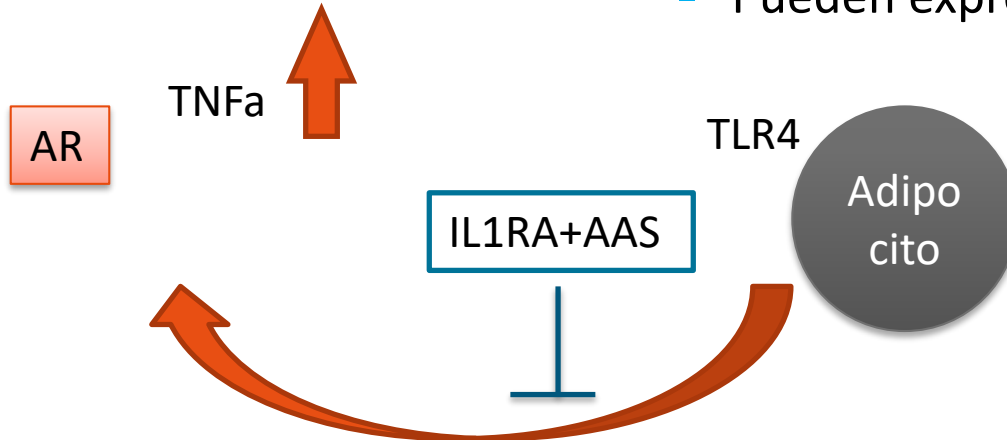


ÍNDICE

- El protagonismo de la grasa en la inflamación
- Las células B como perpetuadoras de la lesión en las enfermedades autoinmunes
- Aportaciones de los análisis a gran escala al conocimiento de las enfermedades reumáticas

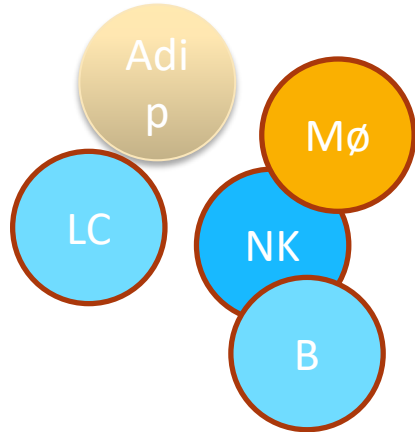
EL CÍRCULO VICIOSO ENTRE LA OBESIDAD Y LA INFLAMACIÓN

- TNF genera insulino-resistencia
- Las citoquinas proinflamatorias aumentan la producción de adipocinas y vice versa
- Los adipocitos expresan TLRs a lo largo de su diferenciación
- Actúan como CPA
- Interaccionan con iNK
- Pueden expresar HLA-II



EL TEJIDO ADIPOSO COMO NICHOS PARA ALOJAR AL SISTEMA INMUNE

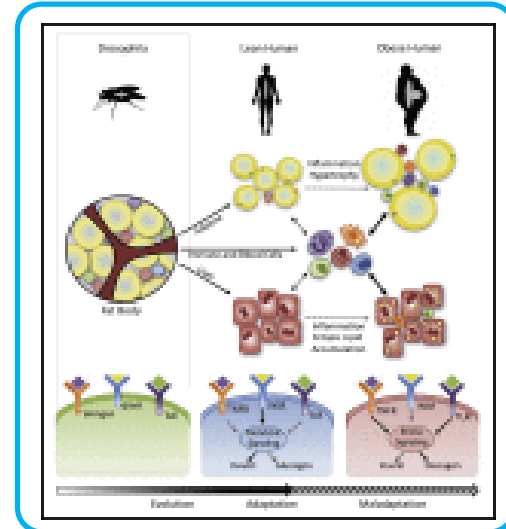
- El omento o el mediastino constituyen lugares típicos de FALCs (Fat associated lymphoid clusters)
- La obesidad representa una maladaptación de este sistema y lleva a la activación de cascadas proinflamatorias. La ausencia de leptina provoca infiltración macrofágica en el tejido adiposo



TNFR

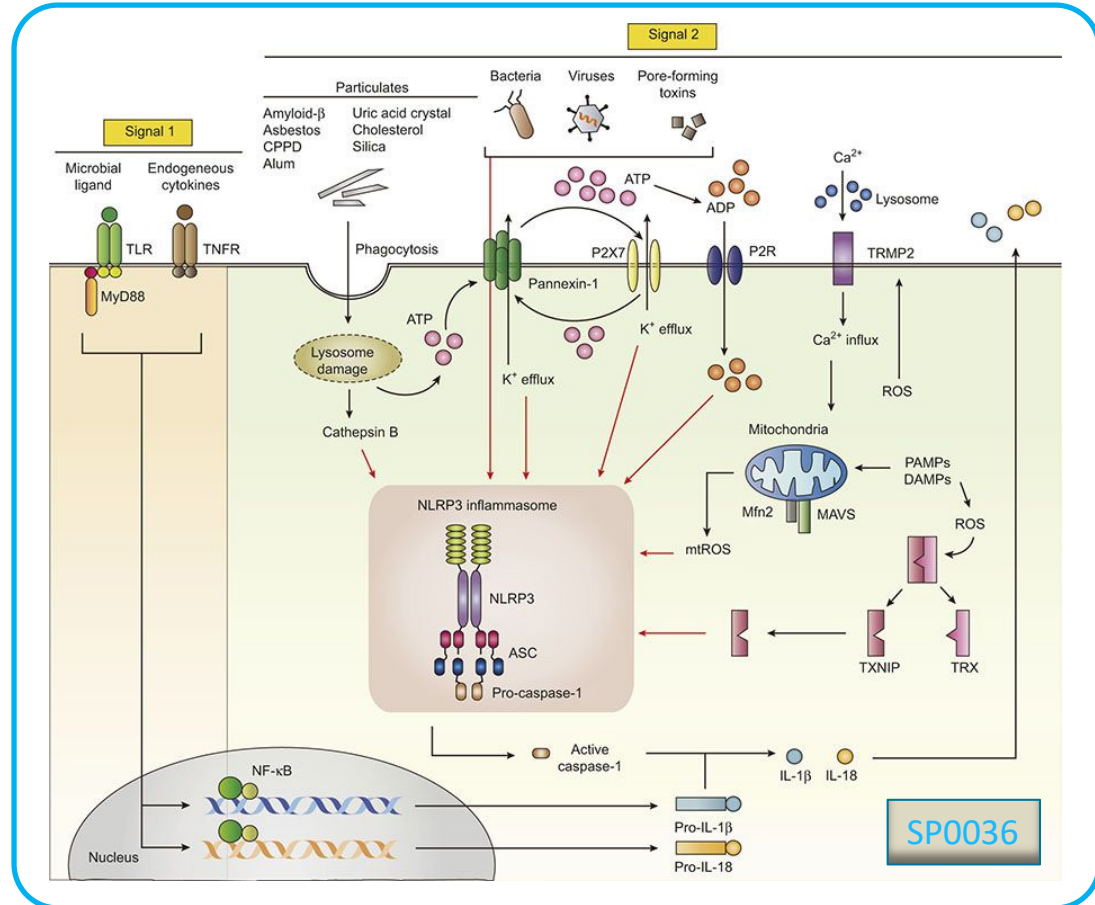
TH2

- Núcleos adiposos que crecen rápidamente en respuesta a inductores
 - Actúan como estroma de las células linfoides
- B, T y LC, reclutan macrófagos
- Ante estímulos antigénicos pueden desarrollar respuestas adaptativas



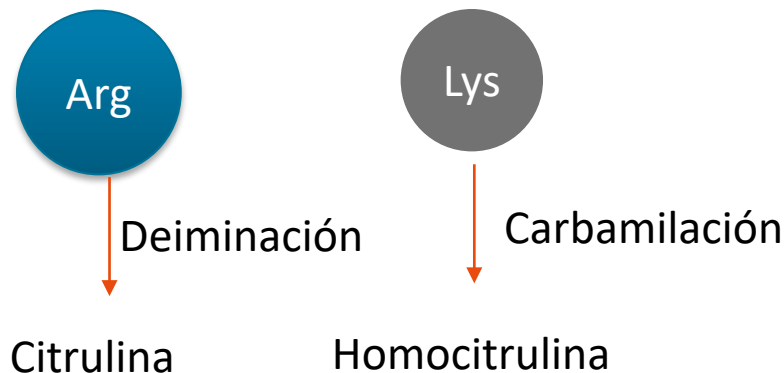
ACIDOS GRASOS E INFLAMACIÓN: GOOD OR BAD

- UMS per se no artrítico
- UMS + AGL artritis y aumento de mRNA IL1b
- Los ataques de gota se asocian a aumento de AGL:
 - comidas copiosas, ingesta de alcohol y ayuno
 - AG cadena larga se unen a TLR2
 - Palmítico (cadena media, saturado) proinflamatorio
 - Oleico (cadena larga, insaturado) antiinflamatorio
- Butirato (cadena corta) inhibidor de HDACs:
 - Inhibe IL1b e IL6 — antiinflamatorio



LOS AC ANTI CARP: EL 3ER FACTOR EN LA AR

- Altamente específicos de AR
 - Fibrinógeno, glucosa, colágeno, fibronectina, IgG
- Identifican a grupo de pacientes
- Detectables en fase preclínica
- Aumentan títulos progresivamente
- Asociados a enfermedad agresiva
- 3 positividad (FR, ACPA, ACarPA) estrechamente asociada a evolución a AR





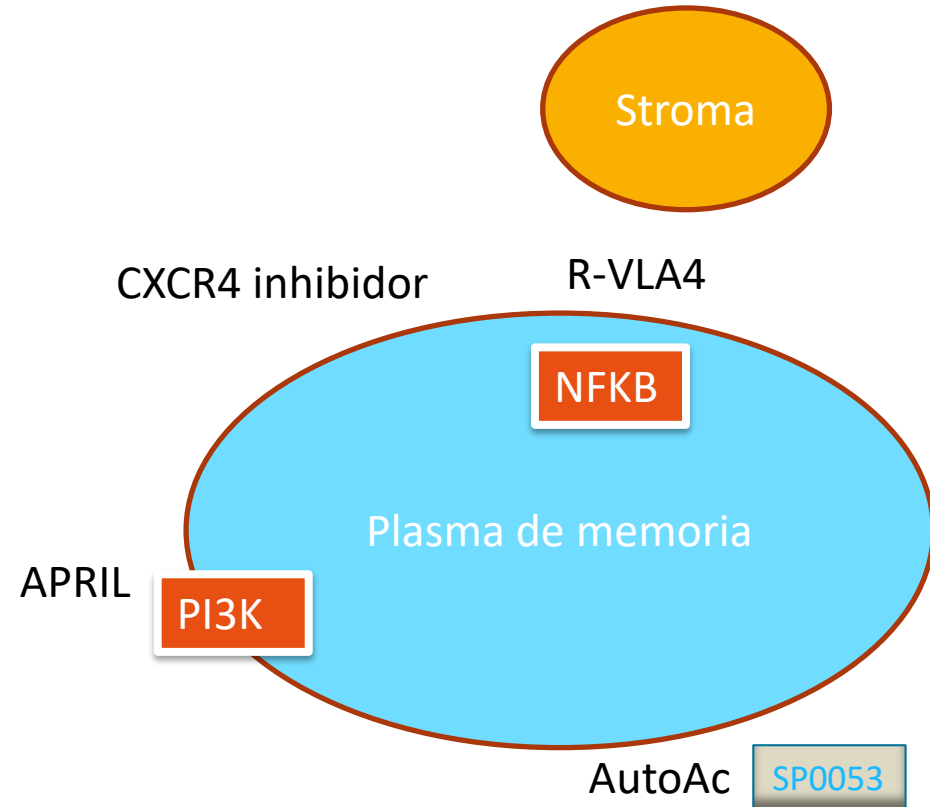
EL BCR TEST PREDICE AR

- Estudios transcriptómicos de células B en pacientes con ACPA y artralgias
 - Patrón diferencial de expresión entre los que progreden y los que no
 - Expansión de clones dominantes identifican los pacientes que progresan a AR
 - Alto valor predictivo positivo y negativo
 - Replicación en varias cohorte
 - "BCR test" para valorar tratamiento en fase preclínica

Existen ya células B circulantes activadas por antígenos específicos años antes del desarrollo de la enfermedad

LA DEPLECIÓN DE LAS CÉLULAS PLASMÁTICAS DE MEMORIA, OBJETIVO EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

- Recientemente caracterizadas, vida larga
 - CXCR4, CXCR3
 - Interaccionan en mo con células estromales CXCL12+VCAM1+
 - Se apoptosan en la periferia en ausencia de factores de supervivencia (estroma+APRIL)
- Carácter patogénico
 - autoAc
 - LN experimental
- No capturadas por el tratamiento IS
 - 30% del título de Ac antiDNA

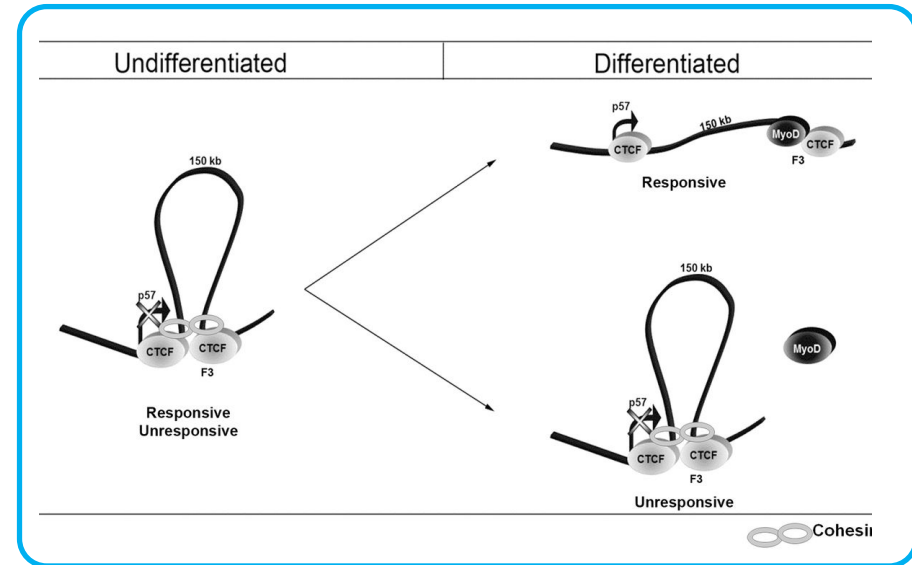


APORTACIONES DE BIG DATA ANALYSIS EN EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES COMPLEJAS

- Estudios transcriptómicos
 - Patrones de expresión molecular en poblaciones celulares puras / tejidos concretos
 - Riesgo de recaída en vasculitis ANCA+, lupus, etc
 - Fenotipo T CD8
 - Diferenciación entre GPA (HLA DP, serpina1, PRTN3) y PAM (HLA DQ)
 - Diferenciación entre GEPA ANCA+ (HLA) y GEPA ANCA- (BCL6, Th2 signature)

APORTACIONES DE BIG DATA ANALYSIS EN EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES COMPLEJAS

- Estudios genómicos funcionales
 - Los GWAS proporcionan asociaciones de variantes genéticas
 - Mayoritariamente en regiones no codificantes
 - Difícil de traducir su resultado in vivo y sobre qué genes influye
 - Importancia de las modificaciones epigenéticas
 - Efecto célula específico
 - Estado de activación específico
 - Interacciones entre histonas que asocian regiones genómicas distantes



APORTACIONES DE BIG DATA ANALYSIS EN EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES COMPLEJAS

■ CRISP

- Enzima con actividad sobre el DNA
- Dirigida y diseñada a demanda
- Permite activar/inactivar genes, transportar moléculas, alterar los pares de bases, producir deleciones...
- Información sobre genes diana
- Efecto de los SNPs sobre la transcripción
- Estudio de mutaciones en enfermedades monogénicas
- Diferenciación de células progenitoras

