



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI



IISPV ^{RS}
INSTITUT
D'INVESTIGACIÓ
SANITÀRIA
PERE VIRGILI

**CERCA DE BIOMARCADORS DE DIAGNÒSTIC EN SÈRUM DE
PACIENTS AMB ARTRITIS REUMATOIDE PRIMERENCA
MITJANÇANT UN ENFOCAMENT METABOLÒMIC**

Marina Mendieta Homs

TREBALL FINAL DE GRAU BIOTECNOLOGIA

Tutor acadèmic: Dra. Katherine Gil Cardoso, Departament de Bioquímica i Biotecnologia, Universitat Rovira i Virgili (URV) (katherine.gil@urv.cat)

En cooperació amb: Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV)

Tutora professional: Dra. Matilde Rodríguez Chacón, Departament de Medicina i Cirurgia i responsable del Grup d'Investigació en Biomarcadors de Malalties i Mecanismes Moleculars (DIBIOMEC) (matilde.rodriguez@urv.cat)

Tarragona, juny 2023

Jo, Marina Mendieta Homs , amb DNI 47483300F, sóc coneixedora de la guia de prevenció del plagi a la URV Prevenció, detecció i tractament del plagi en la docència: guia per a estudiants (aprovada el juliol 2017) (<http://www.urv.cat/ca/vidacampus/serveis/crai/que-us-oferim/formacio-competencies-nuclears/plagi/>) i afirmo que aquest TFG no constitueix cap de les conductes considerades com a plagi per la URV.

Tarragona, 7 de juny de 2023

(signatura)

ÍNDIX

1. DADES DEL CENTRE

2. ABSTRACT

3. RESUM

4. INTRODUCCIÓ

4.1. Artritis Reumatoide

4.2. Tractament de l'Artritis Reumatoide

4.3. Diagnosi i Biomarcadors de l'Artritis Reumatoide

4.4. Metabolòmica i Artritis Reumatoide

5. HIPÒTESIS DE TREBALL I OBJECTIU/S

6. MATERIALS I MÈTODES

6.1. Població d'Estudi

6.2. Avaluació de la Cohort d'Estudi

6.3. Anàlisi Metabolòmic de Sèrum

6.4. Estudi Estadístic

7. RESULTATS

7.1. Característiques dels Pacients

7.2. Metabolòmica Anàlisi en Sèrum

7.3. Anàlisi de Correlacions entre Variables

7.4. Metabòlits Associats a Artritis Reumatoide Primerenca

7.5. Identificació de les Vies Metabòliques Associades als Metabòlits Desregulats

8. DISCUSSIÓ

9. CONCLUSIONS

10. BIBLIOGRAFIA

11. AUTOAVALUACIÓ

12. AGRAÏMENTS

13. ANNEXOS

1. DADES DEL CENTRE

L'Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV) és una institució creada el 2005 que integra la investigació biomèdica als hospitals universitaris de dos regions sanitàries com són el Camp de Tarragona (Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, Hospital Universitari Sant Joan de Reus i Hospital Universitari Institut Pere Mata de Reus) i les Terres de l'Ebre (Hospital Verge de la Cinta de Tortosa) per traduir-la en una pràctica clínica de millor qualitat i així beneficiar als pacients i aconseguir una millor qualitat de vida.

Lligades a l'IISPV es fan investigacions que cobreixen una àmplia gamma de malalties combinant el coneixement fonamental de la ciència amb la investigació clínica. Entre els grups de l'IISPV hi ha el Grup d'Investigació en Biomarcadors de Malalties i Mecanismes Moleculars (DIBIOMECA), on he fet les pràctiques curriculars per obtenir els resultats que he utilitzat per realitzar el present Treball de Fi de Grau.

El grup DIBIOMECA, creat el 2016 pertany a l'IISPV i a l'Hospital Universitari Joan XXIII. És un grup multidisciplinari en el que col·laboren uròlegs, reumatòlegs, patòlegs i científics bàsics que a partir de preguntes clíniques rellevants busquen una resposta biològica.

El seu objectiu principal és la cerca de biomarcadors per al diagnòstic i/o pronòstic de malalties amb un component inflamatori de base. Més concretament, aquesta cerca es basa en microRNAs associats a exosomes i profunditza en els seus gens diana com a dianes terapèutiques. És un grup amb una sòlida experiència en l'estudi de l'eix inflamatori compost per la citocina inductora dèbil d'apoptosis similar al factor de necrosis tumoral (TWEAK) i el seu receptor Fn14 en ambients inflamatoris de baix grau com l'obesitat o microambients inflamatoris com el càncer o l'artritis reumatoide.

Relacionat amb aquest camp, tenen diverses publicacions sobre l'entorn inflamatori i metabòlic del càncer de pròstata així com també el teixit adipós peritumoral i el microambient i la seva relació amb l'agressivitat del càncer. També tenen una patent en un panell de biomarcadors d'agressivitat en càncer de pròstata.

Pel que fa al diagnòstic de l'artritis reumatoide primerenca han estat investigant un panell biomarcador en sèrum format per microRNAs derivats d'exosomes (exo-miRNAs) i la citocina TWEAK soluble (Rodríguez-Muguruza et al., 2021) i ara en aquest estudi es cerquen biomarcadors per aquesta malaltia mitjançant un enfocament metabòlic.

2. ABSTRACT

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by inflammation and degradation of peripheral joints. Early diagnosis is essential to avoid its evolution and to treat it correctly. Nowadays, available diagnostic tools aren't enough specific and sensible, thus the aim of this project is to search new biomarkers. With serum samples from a cohort formed by healthy controls and early rheumatoid arthritis patients and using a metabolomic approach, a panel of metabolites have been elected as early diagnostic tool by using statistic programs. This panel formed by 3 metabolites is able to diagnose early rheumatoid arthritis patients outperforming classic biomarkers such as rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated proteins (ACPA). Additional studies are needed prior to clinical used as validation in bigger cohorts.

Key words: Early Rheumatoid Arthritis, Metabolomics, Biomarkers, Diagnosis, Metabolomic Panel.

3. RESUM

L'artritis reumatoide (AR) és una malaltia autoimmune crònica caracteritzada per la inflamació i degradació de de les articulacions perifèriques. El seu diagnòstic en estats primerencs és fonamental per evitar la seva evolució i així tractar-la correctament. Actualment, les eines de diagnòstic disponibles no són suficientment específiques i sensibles, així que l'objectiu d'aquest treball és la cerca de nous biomarcadors per facilitar el seu diagnòstic en fases inicials de la malaltia. A partir de mostres de sèrum d'una cohort formada per un grup de controls sans i un grup amb artritis reumatoide primerenca (ARP) i utilitzant un enfocament metabolòmic, s'ha escollit un panell de metabòlits com a eina de diagnòstic primerenc utilitzant programes estadístics. Aquest panell format per 3 metabòlits és capaç de diagnosticar als pacients amb artritis reumatoide primerenca superant els biomarcadors clàssics com són el factor reumatoide (FR) i els anticossos anti-proteïnes citrul·linades (ACPA). No obstant, es requereix de nous estudis addicionals de validació en cohorts més grans per poder aplicar-ho a la pràctica clínica diària.

Paraules clau: Artritis Reumatoide Primerenca, Metabolòmica, Biomarcadors, Diagnòstic, Panell Metabolòmic.

Per més informació contactar amb la Dra. Matilde Rodríguez Chacón, responsable del Grup d'Investigació en Biomarcadors de Malalties i Mecanismes Moleculars (DIBIOMECA) (matilde.rodriguez@urv.cat).