

## Día 1 - Artritis Reumatoide

**Dra. Roxana González Mazario**

Consortio Hospital General Universitario de Valencia



## Predicting RA Risk, Progression and treatment

He et al. Progression to rheumatoid arthritis in at-risk individuals is defined by systemic inflammation and by T and B cell dysregulation *Sci. Transl. Med.* **17**, eadt7214 (2025)

Lewis et al. Deep molecular profiling of synovial biopsies in the STRAP trial identifies signatures predictive of treatment response to biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Nature Communications* (2025) 16:5374

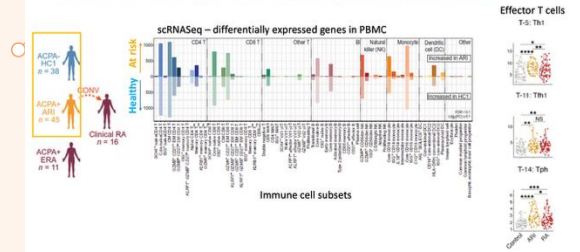
Inamo et al. Deep immunophenotyping reveals circulating activated lymphocytes in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2025;135(6):e185217

Prideaux et al. Epigenetic trajectory predicts development of clinical rheumatoid arthritis in ACPA+ individuals: Targeting Immune Responses for Prevention of Rheumatoid Arthritis (TIP-RA). *BioRxiv* 2025 Jan 29:2024.10.15.618490.

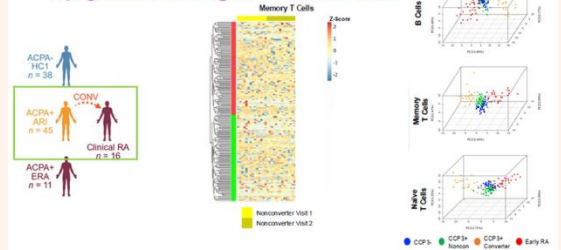
### Mensajes clave

- Los individuos ACPA+ en riesgo de AR muestran activación inmune y expansión de células T efectoras.
- Los cambios epigenéticos en c. B y T predicen progresión a AR.
- El inicio de AR se caracteriza por expansión de TFH y monocitos activados.
- La firma de activación T se revierte con abatacept, pero no con anti-TNF.
- Combinar expresión génica con características clínicas permitirá predecir mejor la respuesta terapéutica.

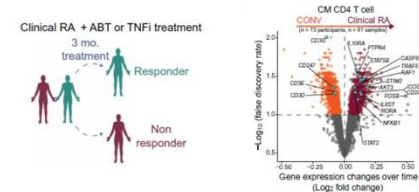
### ACPA+ “at risk” have immune activation



### Epigenetic changes in converters



### Are these features reversed with treatment?



# Básica: Fase preclínica de la AR

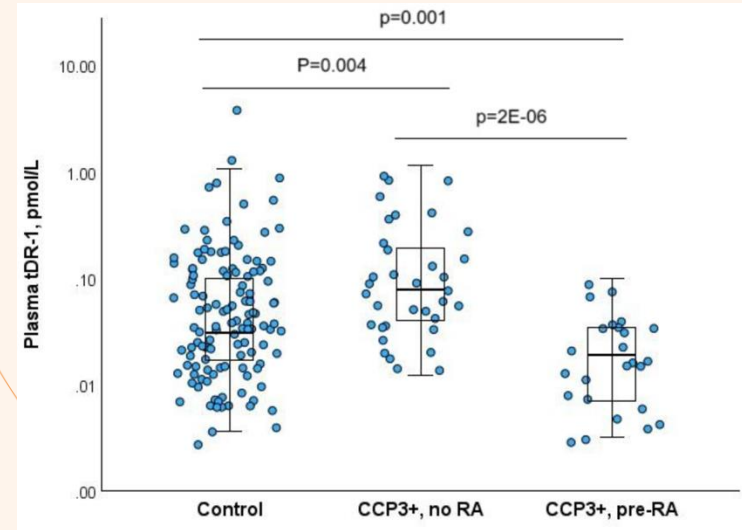
ABSTRACT NUMBER: 0775

## Increased Circulating Microbial Small RNA tDR-1 is Associated with Decreased Progression to Future Clinical Rheumatoid Arthritis In High Risk Individuals and Reduces In Vitro Type 1 Interferon Response Gene Expression

Anastasiia Phothisane<sup>1</sup>, Tulsi Joishy<sup>2</sup>, Carolina Ramirez-Becerra<sup>1</sup>, Zuofei Wang<sup>2</sup>, Qiong Wu<sup>3</sup>, Jennifer Seifert<sup>4</sup>, Marie Feser<sup>5</sup>, Jill Norris<sup>6</sup>, Kristen Demoruelle<sup>7</sup>, LauraKay Moss<sup>5</sup>, Kevin Deane<sup>8</sup>, V. Michael Holers<sup>9</sup> and Michelle Ormseth<sup>2</sup>, <sup>1</sup>Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, <sup>2</sup>Vanderbilt University Medical Center, Nashville, <sup>3</sup>University of Virginia, Charlottesville, VA, <sup>4</sup>University of Colorado and Oklahoma Medical Research Foundation, Aurora, CO, <sup>5</sup>University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, CO, <sup>6</sup>Colorado School of Public Health, Denver, CO, <sup>7</sup>University of Colorado Anschutz Medical Campus, Golden, CO, <sup>8</sup>University of Colorado Denver Anschutz Medical Campus, Aurora, CO, <sup>9</sup>University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora

- ↑ tDR-1 en individuos anti-CCP3+ que **NO desarrollan AR**.
- Reducción del riesgo independiente de otros autoanticuerpos, epítipo compartido y tabaco.
- AUC 0.856 para predecir ausencia de AR.
- Inhibe genes de respuesta al **interferón tipo I** (p. ej., MX1).
- Sugiere rol protector del microbioma vía pequeños ARN antiinflamatorios.

## MicroARN microbiano tDR-1: nuevo modulador del riesgo de AR



# Básica: Fase preclínica de la AR

ABSTRACT NUMBER: 0774

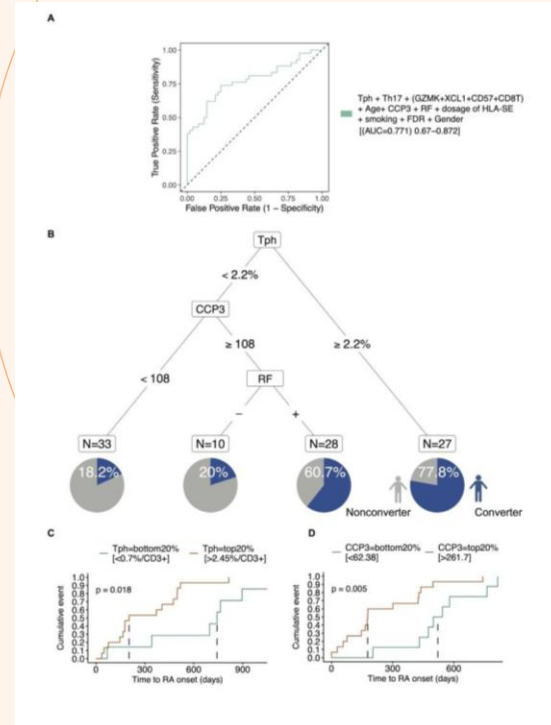
## Longitudinal peripheral blood multi-omic profiling in at-risk individuals uncovers immune signatures and predictive models for future rheumatoid arthritis conversion

Jun Inamo<sup>1</sup>, Aleksandra Bylinska<sup>2</sup>, Miles Smith<sup>2</sup>, Lauren Vanderlinden<sup>3</sup>, Christian Wright<sup>4</sup>, Tayte Stephens<sup>5</sup>, Marie Feser<sup>6</sup>, Christopher Striebich<sup>7</sup>, James O'Dell<sup>8</sup>, Jeffrey Sparks<sup>9</sup>, John Davis<sup>10</sup>, Jonathan Graf<sup>11</sup>, Maureen McMahon<sup>12</sup>, Elizabeth Solow<sup>13</sup>, Lindsay Forbess<sup>14</sup>, Athan Tiliakos<sup>15</sup>, David Fox<sup>16</sup>, Maria I. Danila<sup>17</sup>, Diane Lewis Horowitz<sup>18</sup>, Jonathan Kay<sup>19</sup>, Judith James<sup>2</sup>, V. Michael Holers<sup>20</sup>, Kevin Deane<sup>21</sup>, Joel Guthridge<sup>2</sup> and Fan Zhang<sup>22</sup>,  
<sup>1</sup>University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, <sup>2</sup>Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, OK, <sup>3</sup>University of Colorado Anschutz Medical Campus, Monument, CO, <sup>4</sup>University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK, <sup>5</sup>University of Oklahoma Health Science Center, Oklahoma City, OK, <sup>6</sup>University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, CO, <sup>7</sup>University of Colorado, Aurora, CO, <sup>8</sup>University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, <sup>9</sup>Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, <sup>10</sup>Mayo Clinic, Rochester, MN, <sup>11</sup>UCSF, San Francisco, CA, <sup>12</sup>UCLA David Geffen School of Medicine, Los Angeles, CA, <sup>13</sup>UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, <sup>14</sup>Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, <sup>15</sup>Emory University, Roswell, GA, <sup>16</sup>University of Michigan, Dexter, MI, <sup>17</sup>University of Alabama at Birmingham, Birmingham, <sup>18</sup>Northwell Health, New Hyde Park, <sup>19</sup>UMass Chan Medical School, Worcester, MA, <sup>20</sup>University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, <sup>21</sup>University of Colorado Denver Anschutz Medical Campus, Aurora, CO, <sup>22</sup>The University of Colorado, Aurora, CO

Los individuos anti-CCP3+ “convertores a AR” presentaban mayores expansiones de células T helper periféricas (Tph) y CD8+ citotóxicas, alteraciones en los perfiles génicos y de cromatina, mayor accesibilidad locus PTPN22.

Modelo predictivo: **AUC 0.771** combinando Tph, anti-CCP3 y FR

## Perfil multi-ómico para predecir riesgo de conversión a AR



# Lo mejor del año: ciencia clínica

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

## Long-Term Routine Laboratory Toxicity Monitoring of Immunomodulatory Drugs in Rheumatoid Arthritis

A Retrospective Cohort Study

By Ulijn, MD, MSc; Nathan den Broeder, PhD; Karen Bevers, MD, PhD; Rosalie Pruijs, MSc; Bram van Es, PhD; Tjebbe Tauber, MSc; Robert Landewe, MD, PhD; Noortje van Herwaarden, MD, PhD; and Alfons A. den Broeder, MD, PhD

- Cohort study of 4,774 RA patients on csDMARDs or bDMARDs  $\geq 6$  months from 2008-2020 at 8 rheumatology sites in the Netherlands
- Lab test sets: ALT, eGFR, Hgb, WBC, Pit
- Mean age 60 years, 67% female, 60% anti-CCP positive

Cumulative 5-year incidence % of abnormal / very abnormal test results

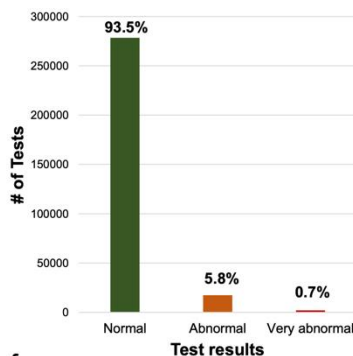
Overall cohort	Hgb	eGFR	Pit	WBC	ALT
Abnormal	61	39	12	11	7.5
Very abnormal	5.7	11	2.3	0.3	0.6

Medical record review of n=449 new very abnormal results

- 3% not already known, occurred previously, other indications to perform
- 12% DMARD believed to be cause of abnormality



297,775 tests / 18,383 PY follow-up  
Avg 3.2 test sets per year



Cohorte retrospectiva de **4.774** pacientes



Casi 300 000 test =  
18 383 pacientes/año ( $\approx 3,2$  pruebas/año)



**Más del 93%** de los resultados fueron **normales** y solo el 0,7% muy anormales, de los cuales apenas un 12% se relacionaron con el fármaco.

**Conclusión:** las alteraciones graves son infrecuentes, lo que sugiere que podríamos **revisar la necesidad y frecuencia del control analítico rutinario** en pacientes con AR estables.

# Biomarcadores en AR

ABSTRACT NUMBER: 0431

## Calprotectin Serum levels: a potential neutrophil activation biomarker to monitor treatment response in Rheumatoid Arthritis

Sangeeta Kumari<sup>1</sup>, Eric meldrum<sup>1</sup>, Josephine Stein<sup>1</sup>, Tirza Bruurmijn<sup>1</sup>, Robin de Jong<sup>2</sup>, Katerina Pardali<sup>1</sup>, Maarten Kraan<sup>1</sup>, Renato Chirivi<sup>1</sup>, Rogier Thurlings<sup>3</sup> and Michael Nurmohamed<sup>2</sup>, <sup>1</sup>Citryll BV, Oss, Netherlands, <sup>2</sup>Reade, Amsterdam, Netherlands, <sup>3</sup>Radboudumc, Nijmegen, Netherlands

Este estudio evaluó la **utilidad de la calprotectina sérica como biomarcador de actividad y respuesta terapéutica** en dos cohortes longitudinales de AR.

La **calprotectina sérica** desciende de forma paralela a la mejoría clínica y de reactantes inflamatorios en dos cohortes longitudinales de AR.

Su caída es mucho más pronunciada en los **respondedores**, y correlaciona con los cambios en PCR, VSG y DAS28-PCR.

Podría consolidarse como **biomarcador dinámico de actividad y respuesta**, especialmente vinculado a **activación neutrofílica**, y será integrado como endpoint en ensayos clínicos en AR futuros.

La **calprotectina (S100A8/A9)** es una proteína abundante en células mieloides.

En la AR, los niveles elevados de calprotectina reflejan **activación neutrofílica excesiva**, que contribuye a la progresión de la enfermedad.

# Tratamientos en AR

ABSTRACT NUMBER: 0502

## Real-World Comparative Safety of Tocilizumab and Sarilumab in Rheumatoid Arthritis: A Multi-Center Observational Study

Satani Sharkas<sup>1</sup>, Saeed Abughazaleh<sup>2</sup> and Dariush Jahandideh<sup>3</sup>, <sup>1</sup>Boston Medical Center - Brighton, Brighton, MA, <sup>2</sup>Boston Medical Center - Brighton, Brighton, <sup>3</sup>Boston Medical Center - Brighton, Boston

Outcome	Tocilizumab (n)	Events (%)	Sarilumab (n)	Events (%)	Risk Difference (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Overall Mortality	1,986	112 (5.6%)	1,985	74 (3.7%)	+0.019 (0.006-0.032)	1.51 (1.14-2.02)	1.61 (1.20-2.16)	0.001
Myocardial Infarction	1,936	31 (1.6%)	1,942	24 (1.2%)	+0.004 (-0.004-0.011)	1.30 (0.76-2.20)	1.37 (0.81-2.34)	0.242
Stroke	1,941	24 (1.2%)	1,952	37 (1.9%)	-0.007 (-0.014-0.001)	0.65 (0.39-1.09)	0.69 (0.41-1.16)	0.159
Heart Failure	1,834	86 (4.7%)	1,843	68 (3.7%)	+0.010 (-0.003-0.023)	1.27 (0.93-1.74)	1.38 (1.00-1.89)	0.049
Venous Thromboembolism	1,895	46 (2.4%)	1,908	42 (2.2%)	+0.002 (-0.007-0.012)	1.10 (0.73-1.67)	1.18 (0.78-1.80)	0.428

**Sarilumab se asocia con menor mortalidad global que Tocilizumab**, una diferencia especialmente evidente en hombres, mientras que los eventos cardiovasculares fueron similares.

Esto sugiere que dentro de los inhibidores de IL-6 podría haber **diferencias de seguridad sutiles**, posiblemente influenciadas por sexo o exposición acumulada, lo que refuerza la importancia de individualizar la elección del fármaco.

Estudio de cohorte retrospectivo → *TriNetX*

*Cohortes emparejadas (propensity score matching)*

- 17 958 pacientes por grupo (No-IL6 vs Tocilizumab)
- 1 855 por grupo (No-IL6 vs Sarilumab)
- 1 992 por grupo (Tocilizumab vs Sarilumab)
- Seguimiento: 5 años

# Nuevas fronteras inmunomoduladoras en AR

ABSTRACT NUMBER: 0482

## R-2487, a Synthetic Biology-Based Oral Immunotherapy, Promotes Treg-Mediated Immune Rebalancing and Reduces Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients

Christian Furlan Freguía<sup>1</sup>, Janet Stephens<sup>1</sup>, Sathya Janardhanan<sup>1</sup>, Chuck Bourne<sup>1</sup>, Kaitlyn Skeie<sup>1</sup>, Hudson Lowe<sup>1</sup>, David Pascual<sup>2</sup> and Gary Fanger<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Rise Therapeutics, Rockville, MD, <sup>2</sup>University of Wyoming, Laramie, WY

**Estudio abierto, Fase I: R-2487**, una bacteria modificada (oral, *L. lactis*-CFA/I) que induce tolerancia inmunológica al promover expansión de LTreg y restaurar el equilibrio inmunológico intestinal, con mejorías clínicas rápidas y seguras.

ABSTRACT NUMBER: 0493

## Phase I Trial in Participants with Rheumatoid Arthritis and Healthy Volunteers with CIT-013, a First in Class NETosis Inhibitor

Maarten Kraan<sup>1</sup>, Salah Hadi<sup>2</sup>, Leonie Middelink<sup>3</sup>, Renato Chirivi<sup>3</sup>, Eric Meldrum<sup>3</sup>, Naomi Klarenbeek<sup>4</sup> and Patrick Round<sup>3</sup>, <sup>1</sup>Citryll BV, Den Dolder, Netherlands, <sup>2</sup>ICON Netherlands BV, Groningen, Netherlands, <sup>3</sup>Citryll BV, Oss, Netherlands, <sup>4</sup>CHDR, Leiden, Netherlands

**Ensayo Fase I, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo: CIT-013**, Ac. monoclonal humanizado que se une a **histonas citrulinadas H2A y H4**, inhibiendo la formación de **trampas extracelulares de neutrófilos (NETs)** y acelerando su eliminación, muestra seguridad y primeros signos de eficacia clínica.

Terapia	Mecanismo	Diseño	Resultados clave
<b>R-2487</b> (oral, <i>L. lactis</i> -CFA/I)	Expande <b>Treg</b> vía c. dendríticas intestinales → tolerancia inmunológica	Estudio abierto Fase I, 12 pacientes con AR activa	Seguro, ↑ Treg, 11/12 con baja actividad o remisión
<b>CIT-013</b> (anti-histonas citrulinadas)	Inhibe <b>NETosis</b> y elimina NETs	Ensayo Fase I, 9 RA + 3 sanos, 25/50 mg SC	Seguro, ↓ DAS28-CRP, ↓ CIT-H3, 50 mg más eficaz

# Envejecimiento y fragilidad en AR

ABSTRACT NUMBER: 0835

## IgG Glycome In Early Rheumatoid Arthritis Differs From Matched Controls and Links Less Lean Mass to an Early Aging Phenotype

Sidra Hashmi<sup>1</sup>, Brian Andonian<sup>2</sup>, Mary Ahern<sup>3</sup>, William Bennett<sup>4</sup>, Alyssa Sudnick<sup>5</sup>, Johanna Johnson<sup>5</sup>, Sridevi Krishnan<sup>3</sup> and Kim Huffman<sup>5</sup>, <sup>1</sup>Duke Molecular Physiology Institute, Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA, Morrisville, NC, <sup>2</sup>Duke Molecular Physiology Institute, Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA, morrisville, <sup>3</sup>University of Arizona, ARIZONA, <sup>4</sup>Duke Molecular Physiology Institute, Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA, DURHAM, NC, <sup>5</sup>Duke Molecular Physiology Institute, Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA, Durham

Este estudio muestra que, incluso en la AR de reciente inicio, el patrón de glicosilación de IgG ya refleja **un envejecimiento biológico acelerado de casi 20 años**. Cuanto menor es la masa muscular y la capacidad cardiorrespiratoria, mayor es la edad glicánica (GlycAge) y la inflamación.

Además, el grado de galactosilación de IgG se asocia positivamente con fuerza y masa magra, y negativamente con PCR y VSG.

La mejora de la composición corporal podría, por tanto, **revertir parcialmente el envejecimiento inmunológico asociado a la AR**.

ABSTRACT NUMBER: 0836

## Growth Differentiation Factor-15 Predicts Frailty and Death in Rheumatoid Arthritis

Katherine Wysham<sup>1</sup>, Hannah Brubeck<sup>2</sup>, Aaron Baraff<sup>2</sup>, Christian Lood<sup>3</sup>, Punyasha Roul<sup>4</sup>, Bryant England<sup>5</sup>, Beth Wallace<sup>6</sup>, Grant Cannon<sup>7</sup>, Gary Kunkel<sup>8</sup>, Ted Mikuls<sup>5</sup>, Patti Katz<sup>9</sup>, Dolores Shoback<sup>10</sup>, Jose Garcia<sup>11</sup>, Ariela Orkaby<sup>12</sup>, Joshua Baker<sup>13</sup> and Tate Johnson<sup>5</sup>, <sup>1</sup>VA PUGET SOUND/UNIVERSITY OF WASHINGTON, Seattle, WA, <sup>2</sup>VA Puget Sound Health Care System, Seattle, WA, <sup>3</sup>University of Washington, Seattle, WA, <sup>4</sup>UNMC, Omaha, NE, <sup>5</sup>University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, <sup>6</sup>Michigan Medicine, VA Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, MI, <sup>7</sup>University of Utah and Salt Lake City VA, Salt Lake City, UT, <sup>8</sup>University of Utah and George E Wahlen VAMC, Salt Lake City, UT, <sup>9</sup>UCSF, San Rafael, CA, <sup>10</sup>San Francisco VA Medical Center & University of California San Francisco, San Francisco, CA, <sup>11</sup>VA Puget Sound Health Care System, VA GRECC, and University of Washington, Seattle, WA, <sup>12</sup>VA Boston Healthcare System & Division of Aging, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School & VA Geriatrics Research Education and Clinical Center, Boston, MA, <sup>13</sup>University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

El **GDF-15 elevado** se asocia de forma independiente con **fragilidad basal y mayor riesgo futuro de fragilidad o muerte** en pacientes con AR.

Refuerza la idea de la AR como **modelo de envejecimiento inflamatorio sistémico**.

En el futuro, podría utilizarse para **estratificar riesgo, guiar intervenciones de fragilidad o incluso modularse terapéuticamente**.