



Universidad  
Francisco de Vitoria  
**UFV** Madrid  
*Escuela Internacional  
de Doctorado*

**Título de la tesis:** MULTI-PARAMETRIC MODEL FOR THE IMPROVED DIAGNOSIS AND STRATIFICATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS. Advancing precision medicine in rheumatoid arthritis

**Autora:** Laura Martínez Prat

**Directores:** Michael Mahler, Ph.D. (Inova Diagnostics) y Cruz Santos, Ph.D. (Universidad Francisco de Vitoria).

**Resumen:**

**Introducción** La artritis reumatoide (AR) es una de las enfermedades autoinmunes más prevalentes en la población. A pesar de que se conocen varios marcadores serológicos para esta enfermedad y de que dos de ellos, el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti-proteínas citrulinadas (ACPA), están incluidos en los criterios de clasificación de AR, existen todavía un gran número de pacientes que son negativos para estos dos autoanticuerpos. Por ello, se necesitan identificar nuevos marcadores que ayuden a cerrar esta brecha serológica, además de a mejorar la estratificación de pacientes, la predicción de pronóstico y respuesta a tratamiento y monitorización de la enfermedad.

**Objetivos** El objetivo principal de esta tesis fue el desarrollo de un modelo multiparamétrico que ayude a mejorar el diagnóstico de AR, la estratificación de pacientes y la predicción del pronóstico de la enfermedad. Los objetivos específicos incluyeron, en primer lugar, la valoración de la práctica actual, la evaluación de inmunoensayos para la detección de los marcadores de AR incluidos en los criterios de clasificación y el análisis de combinaciones de estos marcadores. En segundo lugar, de entre los nuevos marcadores de AR, se escogieron los anticuerpos anti-proteína-arginina deiminasa (PAD) para el estudio de su relevancia clínica e inmunológica en AR. Los objetivos fueron entonces caracterizar las enzimas PAD, desarrollar inmunoensayos para la detección de anticuerpos frente a estas proteínas y determinar su significado y



utilidad clínica en AR en varias cohortes caracterizados. Métodos Se utilizaron varias metodologías para alcanzar los objetivos de esta tesis. Estas incluyeron el cribado de literatura científica; estudios de viabilidad, desarrollo temprano y optimización de inmunoensayos para la detección de autoanticuerpos en muestras humanas; caracterización bioquímica de los antígenos y anticuerpos; cuantificación de biomarcadores en diversas cohortes clínicas utilizando estos inmunoensayos; análisis de datos y diseño de aproximaciones basados en combinaciones de resultados. Resultados Combinaciones de FR y ACPA demostraron un rendimiento diagnóstico superior a los marcadores individuales y una utilidad para clasificar correctamente a un número mayor de pacientes. Durante el estudio de las enzimas PAD y anticuerpos frente a ellas, se identificaron varios epítomos lineales en los cinco miembros de esta familia de proteínas. Nuestros datos sugirieron la presencia de epítomos únicos de PAD3 o de PAD4, además del epítomo de reacción cruzada. Se confirmó la presencia de anticuerpos anti-PAD4 del isotipo IgA en AR y se identificó una asociación con enfermedad erosiva, algo que también se vio con anti-PAD3 IgG. Por primera vez, se identificaron anti-PAD4 IgM y anticuerpos frente a PAD1 y PAD2 en AR y se confirmó que anti-PAD4 IgG es un marcador útil para identificar pacientes seronegativos para FR y ACPA, y su asociación con un fenotipo de enfermedad más severa. Confirmamos que los anticuerpos frente a PAD2 están presentes en el suero de pacientes con RA, sin embargo, no pudimos reproducir la asociación de este marcador con un fenotipo más leve, como se había indicado en literatura previamente. Conclusiones Un modelo basado en la combinación de ACPA y FR IgM representa una herramienta prometedora para mejorar el diagnóstico de AR. Los anticuerpos anti-PAD3 y 4 son biomarcadores útiles para la estratificación de pacientes. Se ha propuesto un modelo multiparamétrico basado en estos anticuerpos y otras características para la mejora del diagnóstico y la estratificación de pacientes con AR.