

Οι αναστολείς JAK προκαλούν διακριτές μεταβολές στο φαινότυπο των περιφερικών μονοκυττάρων ασθενών με ενεργό ΡΑ σε σχέση με τους αντι-TNFα παράγοντες

ΜΙΑ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Ζιώγα Νικολέτα¹, Ριμπά Χριστίνα-Μαρία², Καίσαρη Νικολέττα²,

Μητρούλης Ιωάννης¹, Παπαγόρας Χαράλαμπος¹

1. Α΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

2. Εργαστήριο Αιματολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Ηράκλειο, 1 Οκτωβρίου 2023



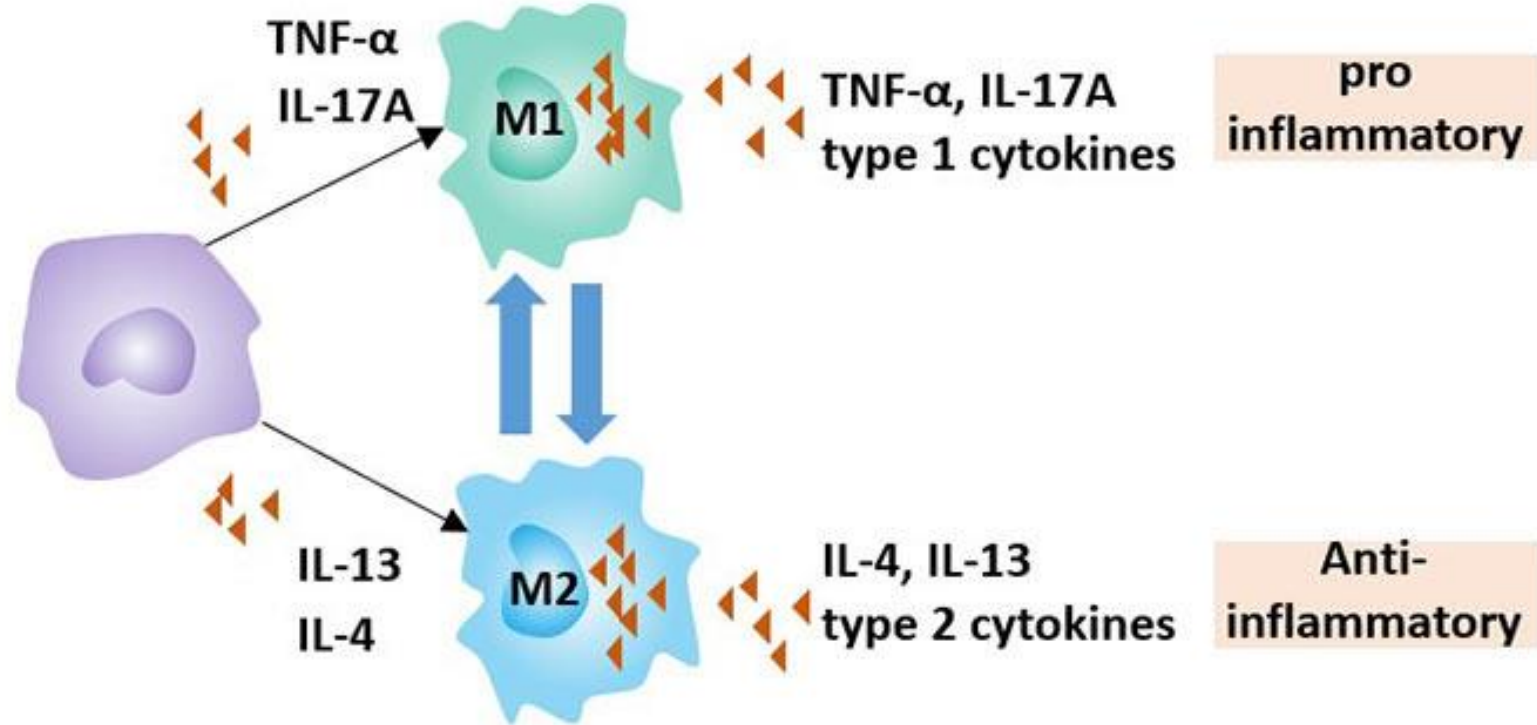
Υπόβαθρο

- Η αιτιοπαθογένεση της RA είναι πολυπαραγοντική → απρόσφορη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού → συμμετοχή ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων-μακροφάγων (κύτταρα της έμφυτης ανοσίας μυελικής προέλευσης) → η έμφυτη ανοσία συντελεί στην ενεργοποίηση της επίκτητης → έκπτυξη αυτοαντιδραστικών κλώνων T και B λεμφοκυττάρων → παραγωγή αυτοαντισωμάτων
- Καμιά θεραπεία δεν έχει σχεδιαστεί, για να στοχεύει την έμφυτη ανοσία ούτε είναι ιδιαίτερα γνωστές οι επιδράσεις των καθιερωμένων θεραπειών στα ουδετερόφιλα και στα μονοκύτταρα/μακροφάγα

1. Kronzer VL, Davis JM 3rd. Etiologies of Rheumatoid Arthritis: Update on Mucosal, Genetic, and Cellular Pathogenesis. Curr Rheumatol Rep. 2021 Mar 1;23(4):21.
2. Weyand CM, Goronzy JJ. The immunology of rheumatoid arthritis. Nat Immunol. 2021 Jan;22(1):10-18.

Τύποι μακροφάγων

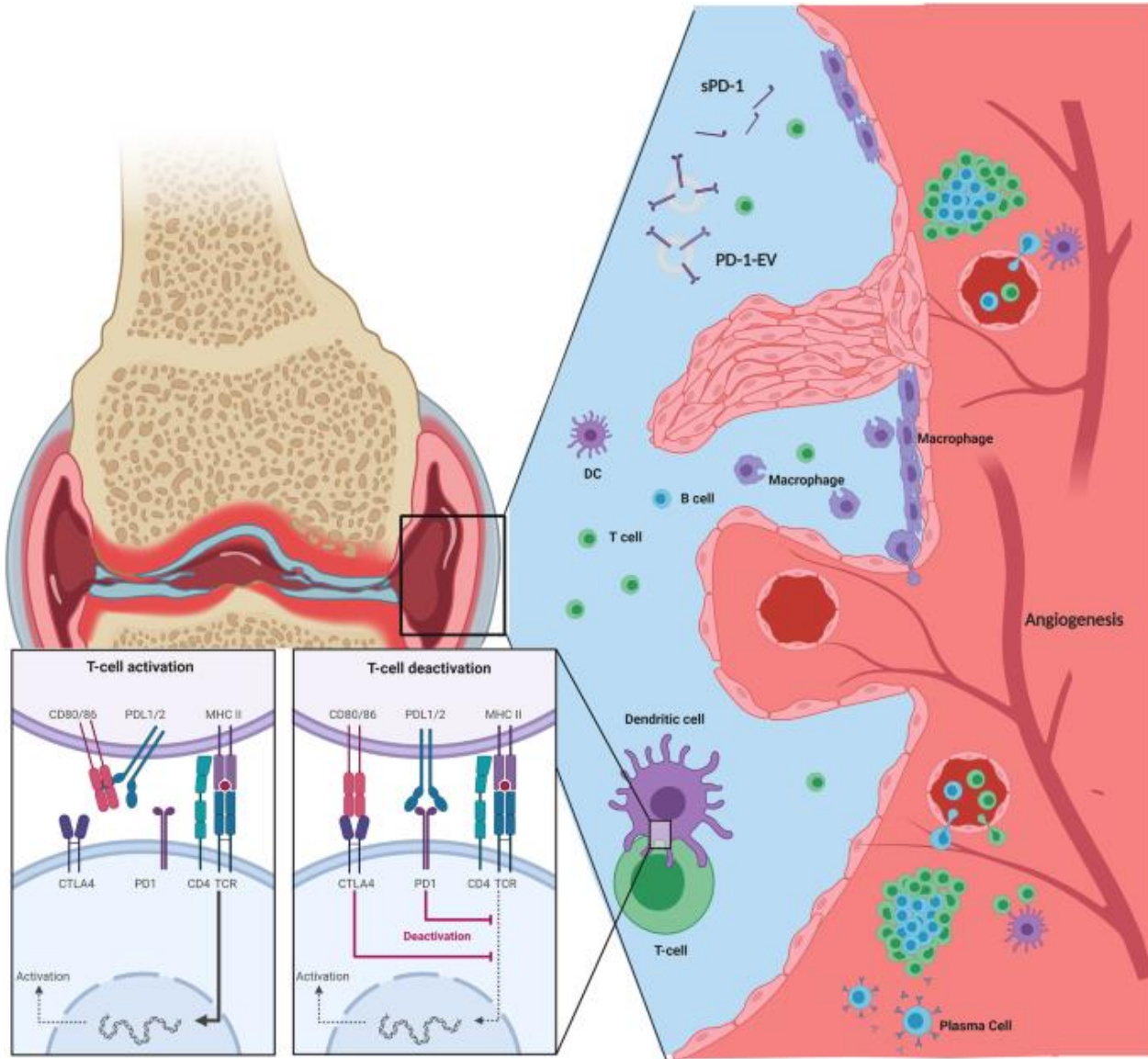
- **Μακροφάγα M1:** Έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών & χυμοκινών, αντιγονοπαρουσίαση, ανοσολογική διέγερση & επίβλεψη
- **Μακροφάγα M2:** έχουν υψηλή ικανότητα φαγοκυττάρωσης, κάθαρση αποπτωτικών κυττάρων, μετριασμός τη φλεγμονώδους απόκρισης, επούλωση
- **Επιφανειακοί δείκτες:**
- Mφ M1 → **CD80, CD86, CD64, CD16 & CD32**
- Mφ M2 → **CD163, CD206**



Διαφοροποίηση μονοκυττάρων

- **Classical monocytes** (CD14⁺ CD16⁻) → 80-95% των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων → ιδιαίτερα φαγοκυτταρικά και σημαντικά κύτταρα αποκομιδής (scavenger)
- **Non classical monocytes** (CD14^{dim} CD16⁺) → 2-11% των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων → περιπολούν το ενδοθήλιο αναζητώντας τραυματισμό → μπορούν να έχουν φλεγμονώδη συμπεριφορά: εκκρίνουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και εμπλέκονται στην αντιγονοπαρουσίαση και τη διέγερση των T κυττάρων
- **Intermediate monocytes** (CD14⁺ CD16⁺) → 2-8% των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων → παραγωγή αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (ROS), αντιγονοπαρουσίαση & συμμετοχή στον πολλαπλασιασμό και τη διέγερση των T κυττάρων, τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις και την αγγειογένεση

PD-L1



- **Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1):** διαμεμβρανική πρωτεΐνη, συν-ανασταλτικός παράγοντας της ανοσολογικής απόκρισης
- Εκφράζεται σε μονοκύτταρα, μερικά ενεργοποιημένα T και B κύτταρα, δενδριτικά και ορισμένα επιθηλιακά, ιδιαίτερα υπό φλεγμονώδεις συνθήκες
- Συνδεόμενο με το PD-1 μειώνει τον πολλαπλασιασμό PD-1+ κυττάρων, αναστέλλει την έκκριση των κυτταροκινών τους & επάγει την απόπτωση.

Σκοπός της μελέτης

- Να διερευνηθούν μεταβολές του φαινοτύπου των περιφερικών ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων ασθενών με RA μετά από θεραπεία με αντι-TNFα παράγοντες (TNFi) ή αναστολείς JAK (JAKi).

Σχεδιασμός μελέτης

- Προοπτική μελέτη
- Ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (DAS28 > 3.2), στους οποίους γίνεται έναρξη θεραπείας με:
 1. Αντι-TNFα παράγοντες (TNFi) ή
 2. Αναστολείς JAK (JAKi) ή
 3. Μεθοτρεξάτη (ομάδα ελέγχου)

Μέθοδοι

Καταγραφή των παρακάτω δεδομένων σε 2 στιγμιότυπα πριν την έναρξη της θεραπείας και 3 μήνες μετά

- ❖ Δημογραφικών στοιχείων
- ❖ Χαρακτηριστικών νόσου (διάρκεια, RF/anti-CCP θετικότητα)
- ❖ TJC, SJC, Global VAS, DAS28
- ❖ Συννοσηροτήτων
- ❖ Φαρμακευτικής αγωγής

Προσδιορισμός του φαινοτύπου των περιφερικών ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων με κυτταρομετρία ροής με τους δείκτες

1. *CD15*

2. *CD117*

3. *CD16*

4. *CXCR2*

5. *CXCR4*

6. *CD62L*

7. *CD66B-CD14*

8. *PD-L1*

9. *CD80*

10. *CD86*

11. *CD163*

12. *CD206*

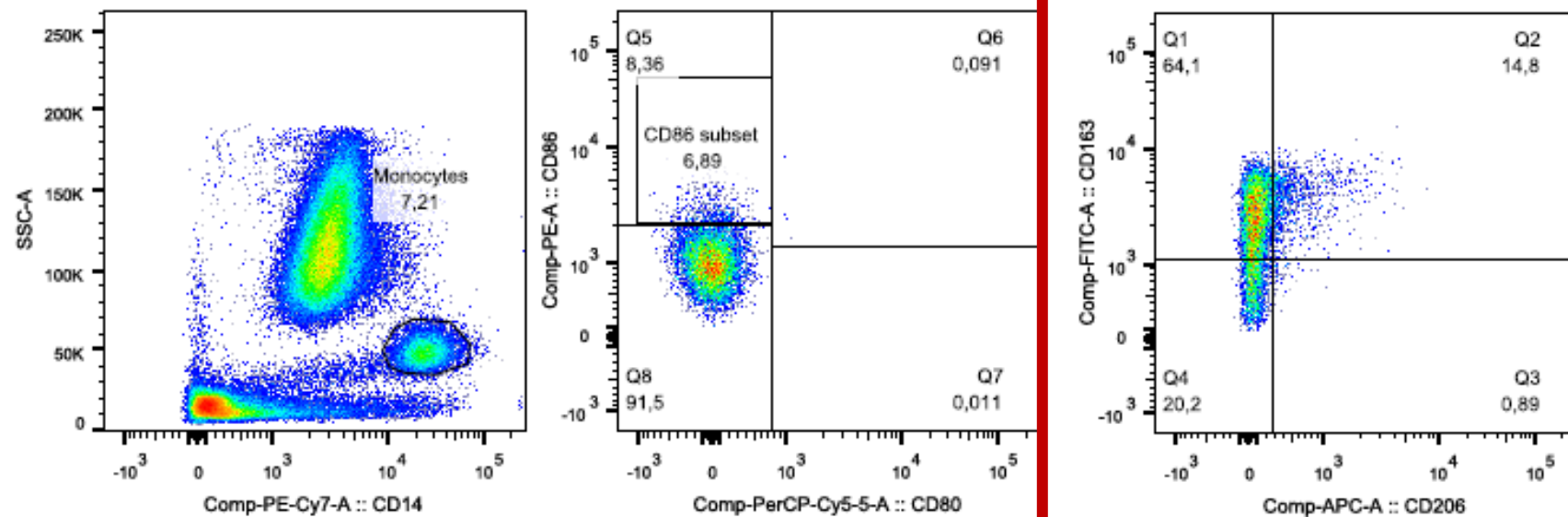
Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά ασθενών

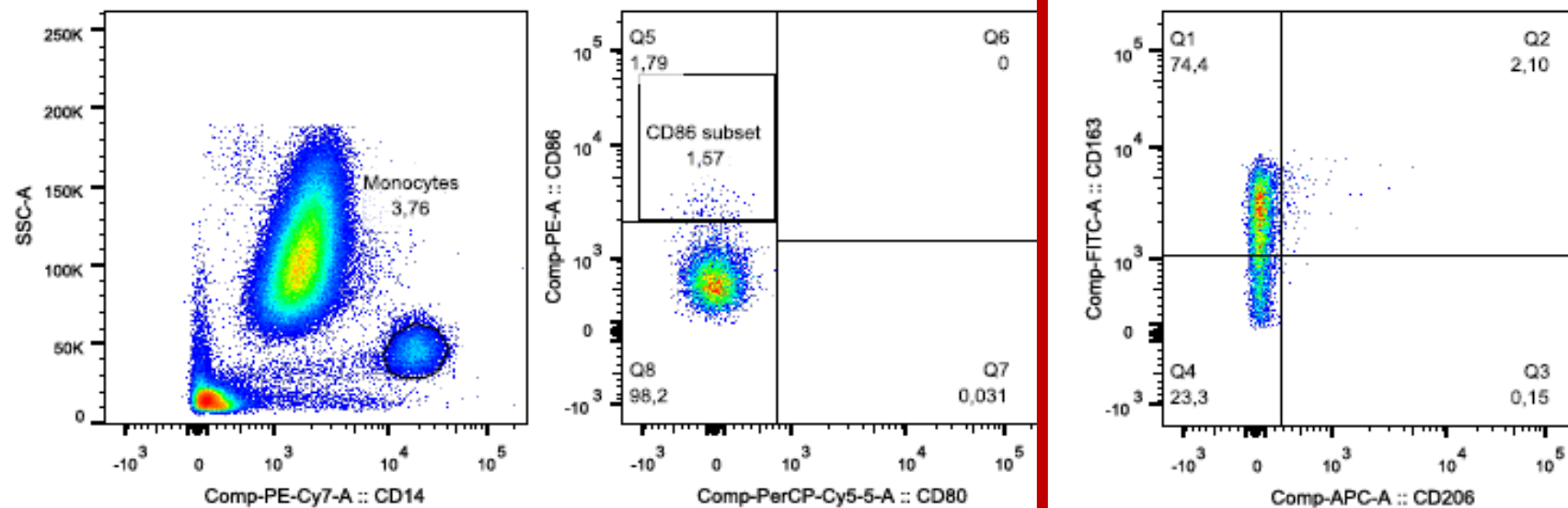
Ασθενής	Φύλο	Ηλικία (έτη)	Διάρκεια νόσου (έτη)	RF+	Anti-CCP+	DAS28 (baseline)	Θεραπεία	DAS28 (3 μήνες)
1	Θήλυ	53	4	+	+	5.72	JAKi	2.8
2	Θήλυ	46	3	+	+	6.06	JAKi	3.57
3	Θήλυ	63	25	+	+	4.99	JAKi	3.87
4	Άρρεν	77	11	-	-	5.31	TNFi	2.81
5	Άρρεν	73	0	+	+	5.6	MTX	5.57
6	Θήλυ	61	13	+	+	6.51	TNFi	5.04
7	Θήλυ	53	13	+	+	3.52	JAKi	2.26
8	Άρρεν	59	6	+	+	3.76	TNFi	2.9
9	Θήλυ	35	5	+	+	4.36	JAKi	3.3
	♀: 67%	Διάμεση: 59	Διάμεση: 6	89%	89%	Διάμεσο: 5,31	5JAKi, 3TNFi, 1MTX	Διάμεσο: 3.3

JAKi

Στιγμιότυπο 1

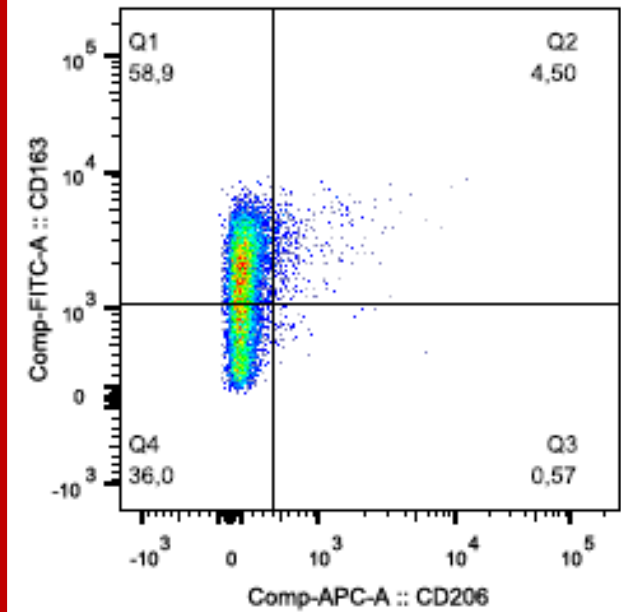
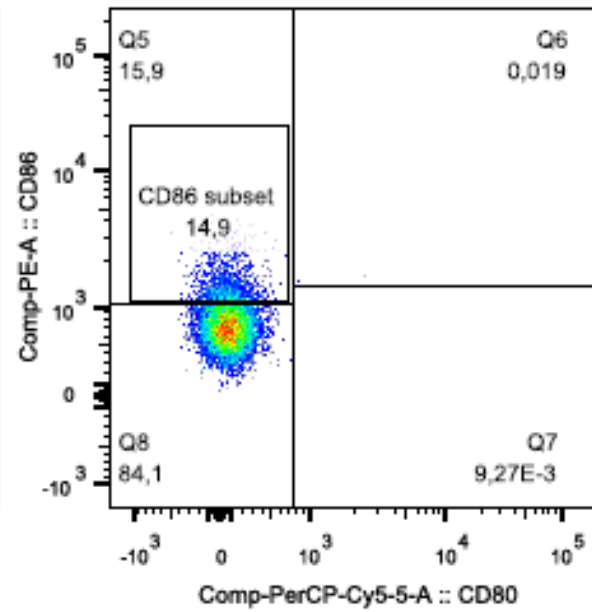
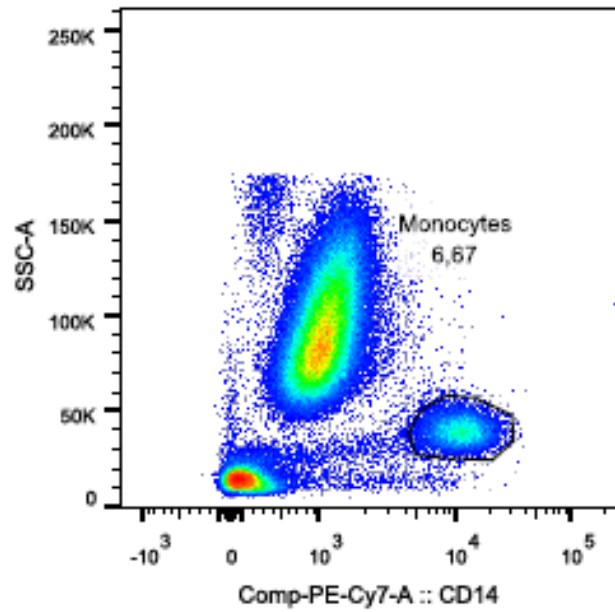


Στιγμιότυπο 2

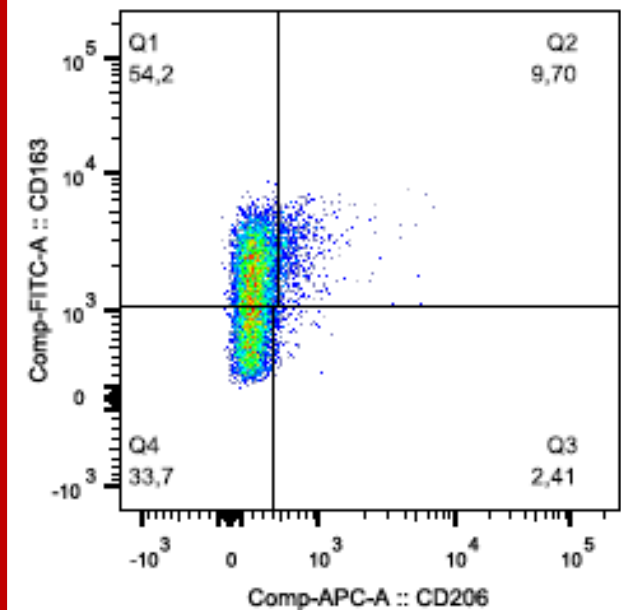
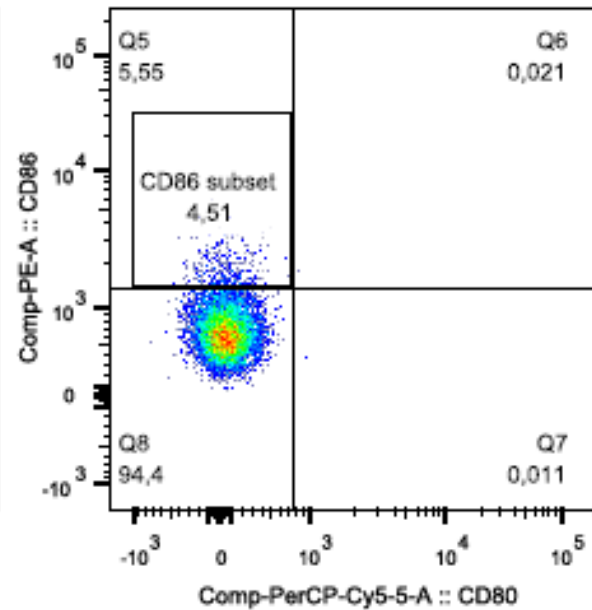
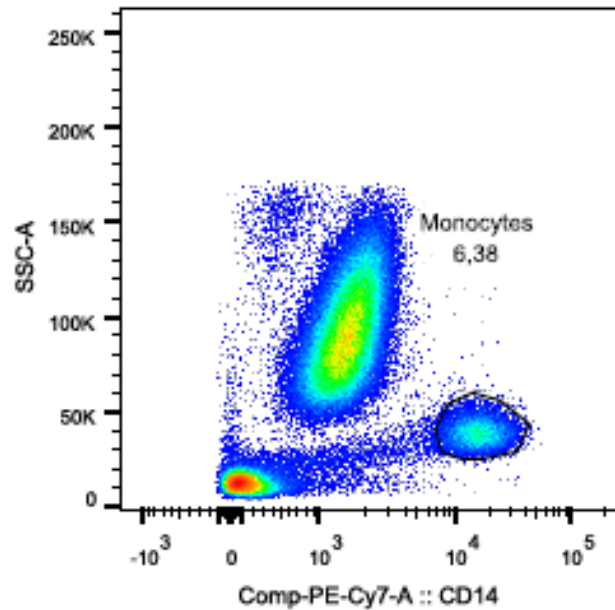


TNFi

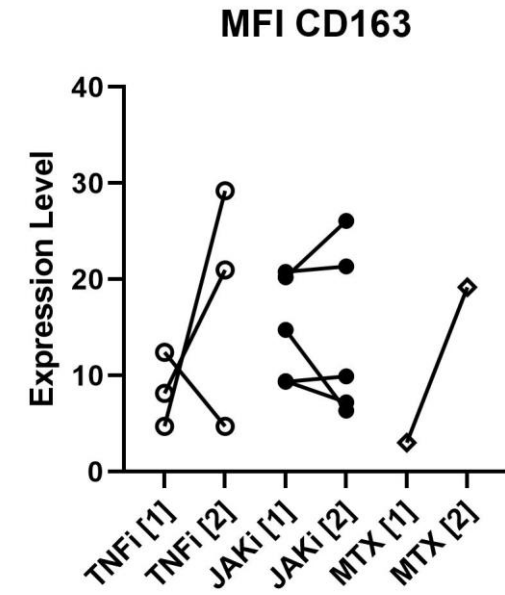
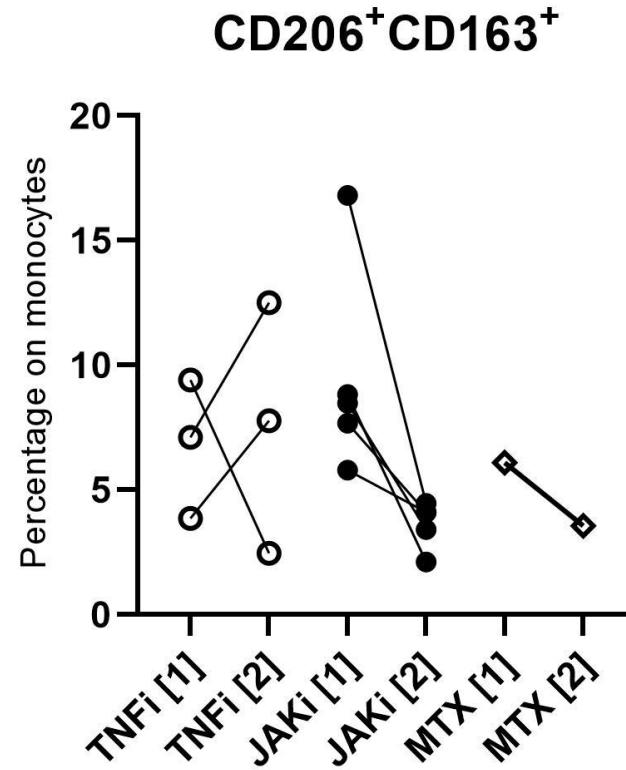
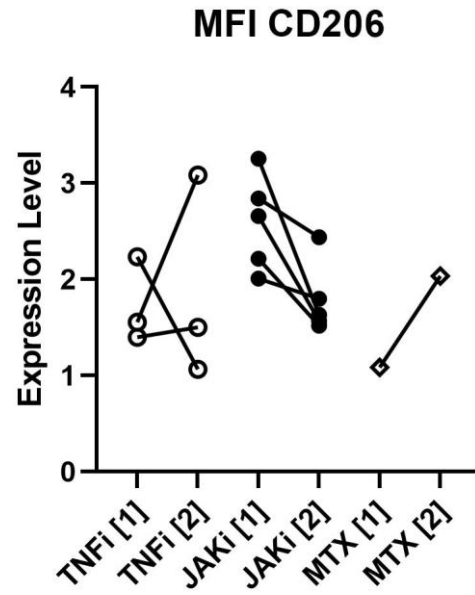
Στιγμιότυπο 1



Στιγμιότυπο 2



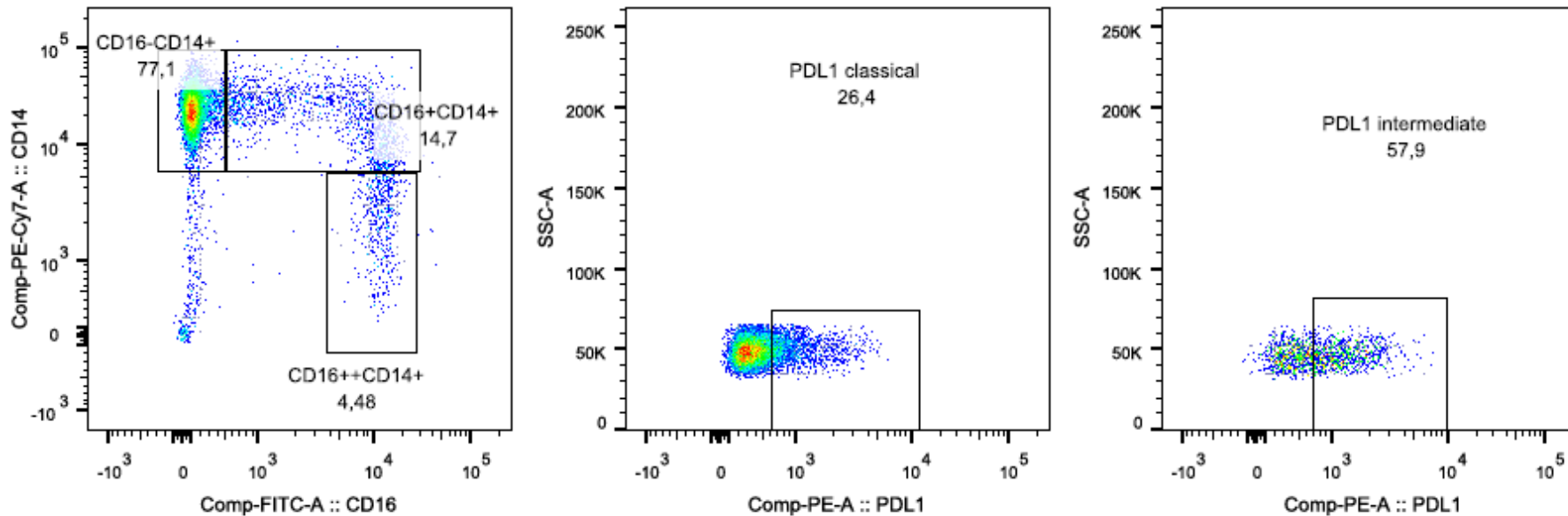
CD206-CD163



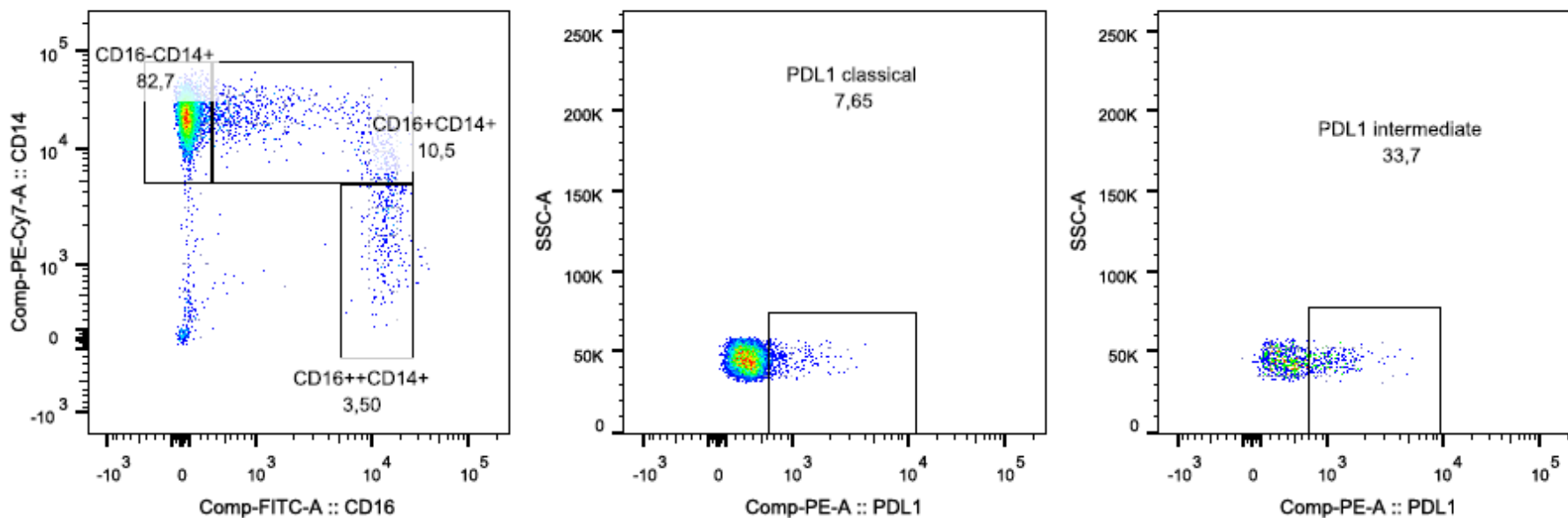
Classical- Non classical- Intermediate

JAKi

Στιγμιότυπο 1



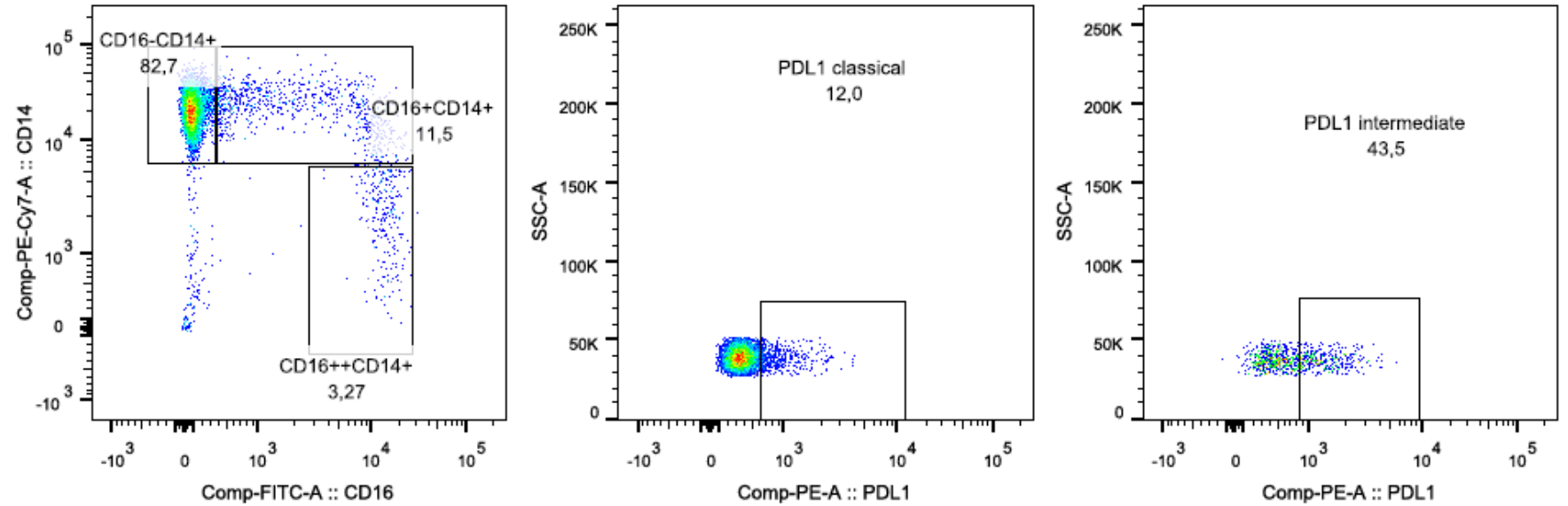
Στιγμιότυπο 2



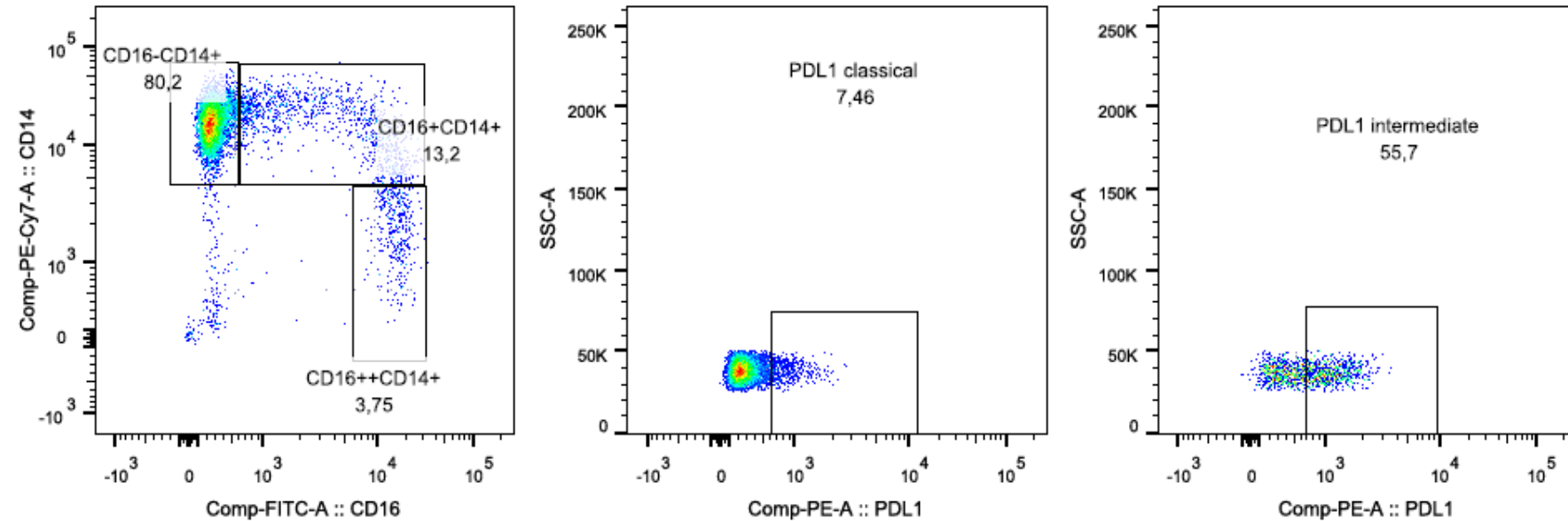
Classical- Non classical- Intermediate

TNFi

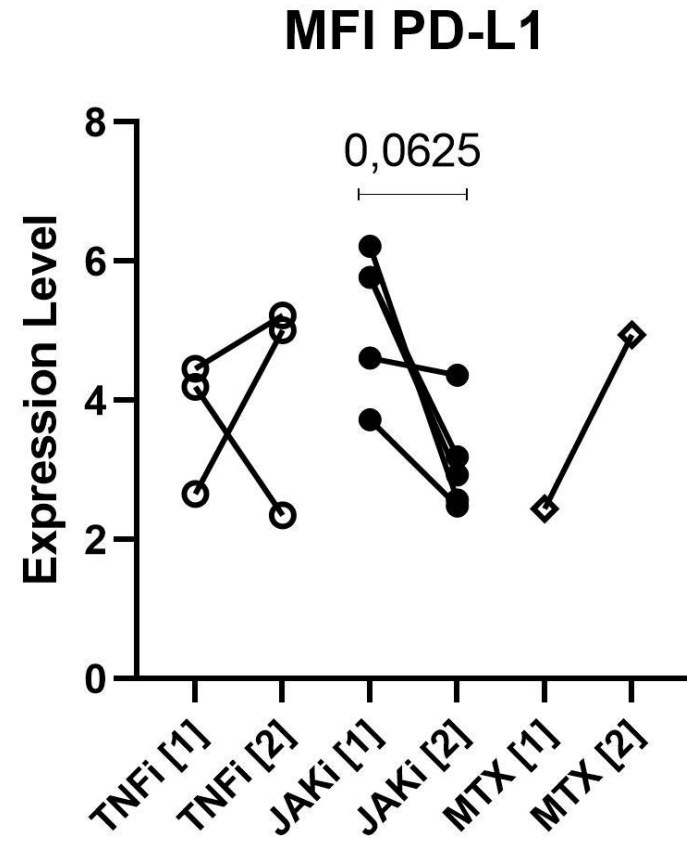
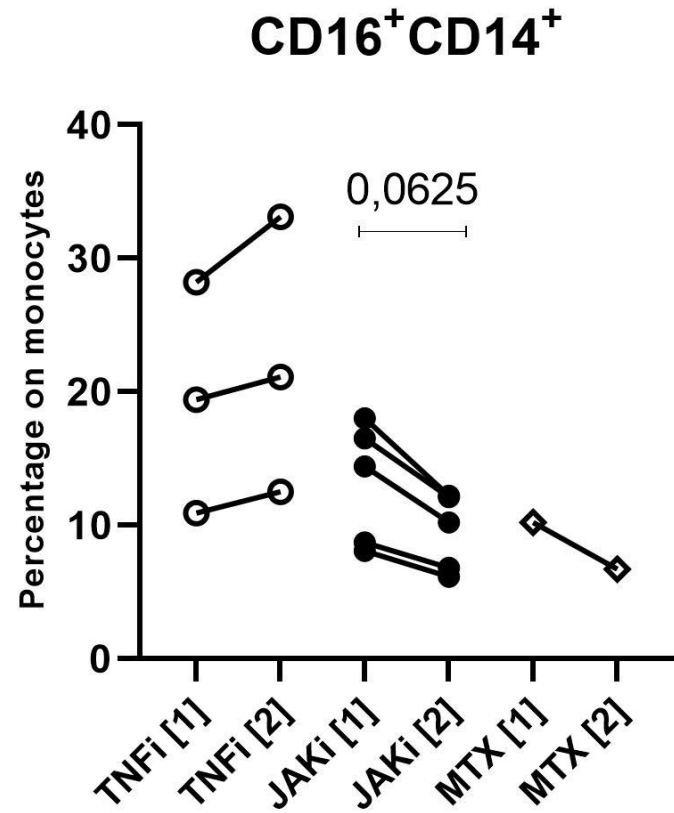
Στιγμιότυπο 1



Στιγμιότυπο 2



Intermediate Monocytes & Έκφραση PD-L1



Σύνοψη Αποτελεσμάτων

- Μείωση των μονοκυττάρων M2 (CD206+CD163+) από 8,35% σε 1,29% ($p=0,0625$) στους ασθενείς υπό JAKi
 - Δεν παρατηρήθηκε ιδιαίτερη μεταβολή σε αυτούς υπό TNFi (από 5,55% σε 5,50%, $p=0,875$).
- Μείωση των intermediate μονοκυττάρων (CD14+CD16+) από 13,13% σε 9,49 % ($p= 0.0625$) στους ασθενείς υπό JAKi
 - Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στους ασθενείς υπό TNFi (από 19,5 % σε 22,23%, $p=0.2500$)
- Μείωση της έκφρασης του PD-L1 στα μονοκύτταρα των ασθενών που έλαβαν JAKi (MFI στην έναρξη 5,14AU και 3,15AU μετά 3 μήνες, $p=0,0625$)
 - Δεν παρατηρήθηκε μείωση στους ασθενείς υπό TNFi (MFI στην έναρξη 3,64AU και 4,15AU μετά 3 μήνες, $p=0.375$).

Συμπεράσματα

- Οι TNFi παράγοντες και οι JAKi τείνουν να παράγουν διαφορετικές μεταβολές στο φαινότυπο και κατ' επέκταση στη λειτουργία των περιφερικών μονοκυττάρων σε ασθενείς με RA.
- Παρατηρείται μείωση των M2 μακροφάγων, των intermediate μονοκυττάρων και μειωμένη έκφραση του PDL1 στους ασθενείς που έλαβαν JAKi
- Η ανάλυση περισσότερων ασθενών θα επιβεβαιώσει τα προκαταρκτικά αυτά αποτελέσματα και θα αποκαλύψει περαιτέρω λεπτομέρειες για το μηχανισμό δράσης των φαρμάκων αυτών.

Ευχαριστώ για την προσοχή σας

*Thank
you*

