

EFECTO DE LOS JAKINIBs EN CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE INNATO.

Juan José Fernandez-Cabero¹, Carmen Lasa-Teja², Alejandra Comins-Boo¹, David San Segundo¹, Marcos López-Hoyos¹, Ricardo Blanco².

1. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL. Departamento de Inmunología. Grupo de Inmunopatología, Santander. 2. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL. Departamento de Reumatología. Grupo de Inmunopatología, Santander.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica causada por factores genéticos y ambientales que se caracteriza por la inflamación de las articulaciones. Los inhibidores de JAK-STAT (jakinibs) se encuentran entre las opciones terapéuticas junto con los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) convencionales y biológicos.

OBJETIVOS

Determinar el impacto de los jakinibs en los subconjuntos de monocitos y células Natural Killer (NK) en pacientes con AR mediante citometría de flujo.

MÉTODOS

Se reclutaron 51 pacientes tratados con jakinibs, 20 donantes sanos y 20 pacientes con AR tratados con DMARDs biológicos, ambos emparejados por sexo y edad con el grupo de jakinibs, como controles. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se aislaron mediante gradiente de densidad utilizando Ficoll. Se realizó citometría de flujo multiparamétrica para la caracterización inmunofenotípica de diferentes subconjuntos de células NK adquiridos en citómetro DX Flex (Beckman Coulter).

RESULTADOS

Dentro del grupo de jakinib, 22 (43,14%) pacientes fueron tratados con baricitinib (Bari), (27,45%) 14 con tofacitinib (Tofa), 11 (21,57%) con filgotinib (Filgo) y 4 (7,84%) con upadacitinib (Upa); mientras que en el grupo de control de AR: 11 pacientes fueron tratados con tocilizumab y 9 con abatacept. Se observó una disminución significativa del porcentaje del subconjunto de células NK Dim citotóxicas (CD56+CD16+) en el grupo de jakinib en comparación con el grupo de control de AR (92,18 (89,18-96,59) frente a 87,28 (81,29-90,93) $p=0,001$). Hubo diferencias significativas entre el grupo de jakinib y los grupos sanos y de control de AR en el porcentaje de NK Dim activadas que expresaban Nkp30 (59,51 (32,19-80,34), 89,74 (84,81-95,81) y 85,28 (67,08-93,16), respectivamente; valores de $p: <0,0001$).

CONCLUSIÓN

La inhibición JAK-STAT por los jakinibs afecta a las células innatas de forma diferente a como lo hacen los DMARD biológicos. La disminución tanto del subconjunto NK activado citotóxico como de los monocitos intermedios podría explicar algunos de los efectos secundarios causados por estos fármacos relacionados con amenazas intracelulares como infecciones víricas o posibles neoplasias. Deberán abordarse nuevos estudios funcionales para comprender mejor el impacto de los jakinibs en los subconjuntos de células innatas y su relación con los efectos adversos en los pacientes con AR.

Figura 1. Dotplots que representan el porcentaje de células NK Dim (a), células NK Dim Nkp30 (b) y monocitos intermedios (c) en los tres grupos estudiados (controles sanos en puntos verdes, controles de AR en cuadrados grises y pacientes con JAKINIB en rombos beige). Los bigotes representan la mediana, el primer y el tercer cuartil. Los valores p se representan de la siguiente manera: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$, **** $P < 0,0001$. NS: diferencias no significativas.

