

# CAMBIOS EN LAS CÉLULAS NK Y EN EL FENOTIPO DE LAS CÉLULAS TH EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON INHIBIDORES DE LA JANUS QUINASA: LA IMPLICACIÓN EN LOS EFECTOS ADVERSOS

Carmen Lasa-Teja<sup>1</sup>, Juan José Fernández-Cabero<sup>2</sup>, Alejandra Comins-Boo<sup>2</sup>, David San Segundo<sup>2</sup>, Virginia Portilla González<sup>1</sup>, Montserrat Santos-Gomez<sup>3</sup>, J.Luis Martin Varillas<sup>4</sup>, Marcos López-Hoyos <sup>2</sup> y Ricardo Blanco<sup>1</sup>

1. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Servicio de Reumatología. 2. Hospital Univresitario Marqués de Valdecilla, Servicio de Inmunología. 3 Departamento de Reumatología, Hospital Sierrallana, Cantabria. 4 Departamento de Reumatología, Hospital de Laredo, Cantabria.

## Introducción

Los inhibidores de la Janus quinasa (JAKi) han suscitado recientemente preocupación en cuanto a su seguridad. Nuestro objetivo es determinar el impacto de los JAKi en los subconjuntos celulares del sistema inmune en pacientes con artritis reumatoide (AR) mediante citometría de flujo.

## Métodos

Se incluyeron 78 pacientes con AR según los criterios ACR/EULAR 2010 tratados con JAKi (Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib y Filgotinib), 20 donantes sanos y 20 pacientes con AR tratados con fármacos biológicos modificadores de la enfermedad (bDMARD) como el Tocilizumab o el Abatacept. Las células mononucleares de sangre periférica se analizaron mediante citometría de flujo multiparamétrica para caracterizar el inmunofenotipo de diferentes subconjuntos del sistema inmunitario.

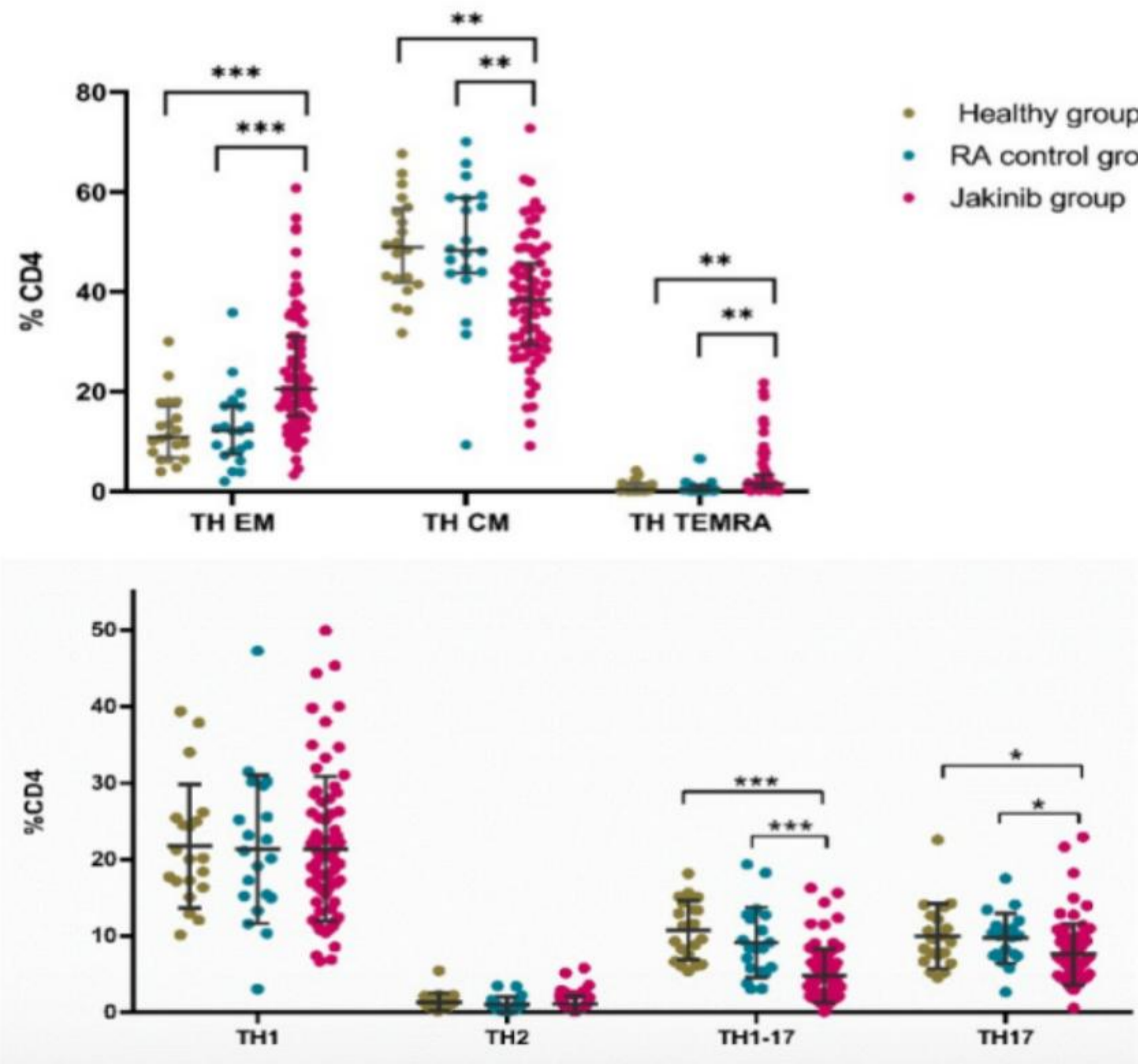
## Resultados

En cuanto a las células Natural Killer (NK) en los pacientes en tratamiento con JAKi, se observa una disminución significativa en el porcentaje de NK Dim citotóxicas en comparación con el grupo AR y en el porcentaje de las mismas que expresan Nkp30 en comparación con los pacientes sanos y con wl grupo control con AR. Además, se detectan diferencias entre las células T CD4 positivas al comparar el subconjunto de células T colaboradoras EM y CM en el grupo JAKi con el grupo de controles sanos y el de AR [20,47 (14,77-30. 69), 10,79 (7,16-16,25) y 12,12 (7,62-17,05); p<0,0001 en ambos casos; y 38,40 (29,26-45,66), 48,87 (42,07-56,52) y 48,32 (43,82-58,8), p=0,002 y p=0,001 respectivamente]. Los Linfocitos T colaboradores aumentaron en los pacientes tratados con JAKi en comparación con los controles sanos y con el grupo control con AR [1,50 (0,66-3,13), 0,38 (0,14-1,55) y 0,33 (0,14-1,18), p=0,005 y p=0,003]. Al comparar los subconjuntos de células T helper (Th), el porcentaje de Th17 y Th1+17 disminuyó en el grupo JAKi en comparación con los controles sanos y AR (**Figura 1**). Encontramos diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de células B doblemente negativas entre los pacientes JAKi y los grupos de control sanos y controles con AR. El porcentaje de Linfocitos B memoria con cambio de isotipo está aumentado en los pacientes JAKi en comparación con el grupo sano [20,25 (11,18-29,08) y 12,24 (8,31-18,82), p=0,018]. Los linfocitos B CD21 bajos están aumentados en los pacientes JAKi en comparación con el grupo control de AR [4,44 (3,05-7,97) y 3,16 (1,42-4,75), p=0,045] (**Figura 2**).

## Conclusiones

Los JAKi afectan a las células innatas de forma diferente a como lo hacen los DMARD biológicos. La disminución tanto de los NK activados citotóxicos como de los monocitos intermedios podría explicar algunos efectos secundarios como infecciones víricas o posibles neoplasias. El efecto de los JAKi sobre los linfocitos T y B apunta a la inducción de un fenotipo agotado, aunque deberían desarrollarse más estudios funcionales para comprender mejor el impacto del JAKi.

**Figure 1.** Differentiation status and percentage of T-Helper subsets in the three groups studied. A) Dot-plots depicting the percentage of T-helper according to their differentiation status categorized as Effector Memory T helper (TH EM, CD3+ CD4+ CD62L- CD45RA-), Central Memory T helper (TH CM, CD3+ CD4+ CD62L+ CD45RA-) and Effector memory re-expressing RA T helper cells (TH TEMRA, CD3+ CD4+ CD62L- CD45RA+) among healthy (green), rheumatoid arthritis control group (blue) and jakinib group (pink). B) Dot-plots depicting the percentage of T-helper subsets categorized as T helper 1 (TH1, CD3+ CD4+ CD45RA- CXCR3+ CCR6-), T helper 17 (TH17, CD3+ CD4+ CD45RA- CXCR3- CCR6+), T helper 1-17 (TH1-17, CD3+ CD4+ CD45RA- CXCR3+ CCR6+) and T helper 2 ( TH2, CD3+ CD4+ CD45RA- CXCR3- CCR6- CD294+) among healthy (green), rheumatoid arthritis control group (blue) and jakinib group (pink).\*p<0.05, \*\*p<0.01 and \*\*\*p<0.001.



**Figure 2.** Differentiation status of B cells. Dot-plots depicting the percentage of B cells according to their differentiation status, categorized as Naïve (CD19+ IgD+ CD27-), Switched memory B cells (CD19+ IgD- CD27+), Unswitched memory B cells (CD19+ IgD+ CD27+) and Double negative B cells (CD19+ CD27-IgD-) among healthy (green), rheumatoid arthritis control group (blue) and jakinib group (pink).\*p<0.05, \*\*p<0.01 and \*\*\*p<0.001.

