

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-Teja¹, Juan José Fernández-Cabero², Alejandra Comins-Boo², David San Segundo², Virginia Portilla González¹, Montserrat Santos-Gomez³, J.Luis Martin Varillas⁴, Marcos López-Hoyos² y Ricardo Blanco¹

1. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Servicio de Reumatología. 2. Hospital Universitario 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 el 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 *** $p < 0.001$.

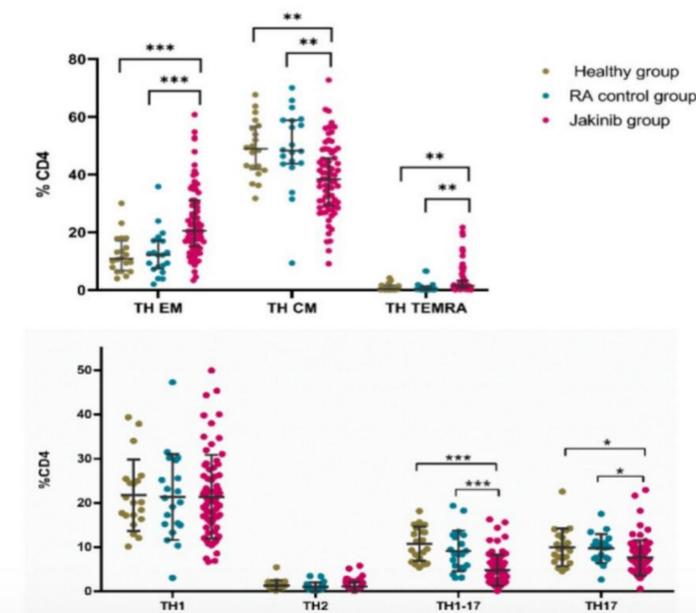


Figure 2. Differentiation status of B cells. Dot-plots depicting the percentage of B cells according to their differentiation status, categorized as Naïve (CD19+ IgD+ CD27-), Switched memory B cells (CD19+ IgD- CD27+), Unswitched memory B cells (CD19+ IgD+ CD27+) and Double negative B cells (CD19+ CD27-IgD-)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

