



# Gastroenterología y Hepatología



<https://www.elsevier.es/gastroenterologia>

## LAS SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS CIRCULANTES T DE MEMORIA CD8 $\alpha\beta$ <sup>+</sup> Y CD8 $\beta\gamma$ <sup>+</sup> COMO BIOMARCADORES PRECOCES DE RESPUESTA CLÍNICA A VEDOLIZUMAB EN COLITIS ULCEROSA

M. González-Vivo<sup>1</sup>, M.K. Lund Tiirikainen<sup>2</sup>, C.J. Gi<sup>2</sup>, E. Ruiz-Romeu<sup>2</sup>, L. Sans<sup>2</sup>, L. Canillas-Alves<sup>1</sup>, M. Andreu<sup>1</sup>, L.F. Santamaria-Babi<sup>2</sup> y L. Márquez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona. IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute). <sup>2</sup>Immunología Traslacional Parc Científic de Barcelona (PCB/UB). Universidad de Barcelona.

### Resumen

**Introducción:** Vedolizumab (VDZ) es un anticuerpo monoclonal anti-integrina  $\alpha4\beta7$  utilizado como tratamiento en la colitis ulcerosa (CU). Hasta el momento, no se han identificado marcadores que ayuden a predecir la respuesta clínica al fármaco.

**Objetivos:** Identificar si las subpoblaciones linfocitarias circulantes T de memoria CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> son predictivas de respuesta clínica a VDZ en pacientes con CU.

**Métodos:** Estudio prospectivo, 15 pacientes con CU activa (Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI) > 3, sub-score endoscópico de Mayo > 1, calprotectina fecal > 250  $\mu$ g/g), fracaso previo a tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ , que inician tratamiento con vedolizumab 300 mg i.v. (pauta de inducción estándar). Se realizó extracción de sangre antes del inicio del tratamiento con VDZ para la purificación de las células circulantes T de memoria (CD45RO<sup>+</sup>) y determinación simultánea de las poblaciones linfocitarias CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> ( $\alpha4\beta7$ <sup>+</sup>/-, HLA-DR<sup>+</sup>/-, CD25<sup>+</sup>/-, IL23R<sup>+</sup>/-, CCR9<sup>+</sup>/-, IL17A<sup>+</sup>/-, IL-23R<sup>+</sup>/-, IL-9<sup>+</sup>/-,  $\beta7$  +/-) mediante citometría de flujo. Se evaluó la respuesta y remisión clínica a las semanas 6 y 14 del inicio de VDZ mediante el UCDAI clínico y los niveles de calprotectina fecal.

**Resultados:** 15 pacientes, 8 de ellos mujeres, edad media de  $46 \pm 16$  años, extensión (Montreal E1: 2 pacientes, E2: 8 pacientes, E3: 5 pacientes). En la semana 6: 9 pacientes con respuesta clínica, 7 en remisión clínica y 8 con niveles de calprotectina fecal < 250  $\mu$ g/g. En la semana 14: 10 pacientes mantenían la respuesta clínica, 8 la remisión clínica y 10 niveles de calprotectina fecal < 250  $\mu$ g/g. Los pacientes con respuesta clínica, en remisión clínica y con niveles de calprotectina fecal < 250  $\mu$ g/g en la semana 6; y los pacientes en remisión clínica y con niveles de calprotectina fecal < 250  $\mu$ g/g en la semana 14, presentaban unos valores absolutos basales de linfocitos T de memoria CD8  $\alpha4\beta7$ <sup>+</sup> y CD8  $\beta7$ <sup>+</sup> significativamente más altos comparados con los pacientes sin respuesta al tratamiento con VDZ (tabla). No se identificaron diferencias según la gravedad del brote o la extensión de la enfermedad. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las subpoblaciones linfocitarias estudiadas.

CD8 $\alpha4\beta7$ <sup>+</sup>	p	IC95%	CD8 $\beta7$ <sup>+</sup>	p	IC95%
----------------------------------	---	-------	---------------------------	---	-------

## Sem 6

Respuesta clínica (sí/no)	23,10/9,63	0,005	6,80-20,16	21,57/12,8	0,11	3,10-14,40
Remisión clínica (sí/no)	23,10/10,01	0,006	7,99-17,59	21,56/13,64	0,017	2,41-13,45
Calprotectina fecal < 250 µg/g (sí/no)	22,9/12,04	0,036	3,25-18,47	21,12/14,91	0,09	-0,23-12,65

## Sem 14

Respuesta clínica (sí/no)	19,91/10,31	0,18	3,37-15,80	19,75/13,38	0,05	-0,36-13,10
Remisión clínica (sí/no)	21,86/9,63	0,004	5,84-18,62	21,16/12,80	0,008	3,09-13,63
Calprotectina fecal < 250 µg/g (sí/no)	22,50/12,20	0,042	2,68-17,90	22,30/13,98	0,029	2,64-14

**Conclusiones:** Los valores absolutos de linfocitos circulantes T de memoria CD8  $\gamma\delta$  y CD8  $\alpha\beta$  antes de iniciar VDZ podrían ser un factor predictivo que permitiría identificar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de presentar respuesta al fármaco.