

Anti-glycoprotein 2 (anti-GP2) IgA and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies to serine proteinase 3 (PR3-ANCA): antibodies to predict severe disease, poor survival and cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis

Ewa Wunsch, Gary L. Norman, Malgorzata Milkiewicz¹, Marcin Krawczyk, Chelsea Bentow, Zakera Shums, Michael Mahler, Steffi Lopens, Dirk Roggenbuck, Piotr Milkiewicz

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC) συσχετίζεται με προοδευτική ηπατοπάθεια και χολαγγειοκαρκίνωμα. Αν και η διαστρωμάτωση του κινδύνου είναι ζωτικής σημασίας για τη λήψη κλινικών αποφάσεων, παρεμποδίζεται από την έλλειψη αποδεδειγμένων προγνωστικών δεικτών. Στόχος της μελέτης είναι η αξιολόγηση των νέων αντισωμάτων έναντι της γλυκοπρωτεΐνης 2 (αντι-GP2) και των αντι-ουδετερόφιλων κυτταροπλασματικών αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης 3 της σερίνης (PR3-ANCA) σε συνδυασμό με ειδικούς για την PSC κλινικούς και εργαστηριακούς δείκτες ως προγνωστικούς δείκτες της ποιότητας ζωής, της σοβαρότητας της νόσου και το χολαγγειοκαρκίνωμα σε δύο μεγάλες, ανεξάρτητες ομάδες ασθενών με PSC.

Μέθοδοι

Αξιολογήθηκε μια ομάδα έρευνας (338 Πολωνοί ασθενείς) και μια ομάδα επαλήθευσης (178 Γερμανοί ασθενείς) με PSC. Τα anti-GP2 (ισομορφές 1/4) ανιχνεύθηκαν με ELISAs και τα PR3-ANCA με μέθοδο χημειοφωταύγειας. Συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα. Το αποτέλεσμα ορίστηκε ως η επιβίωση εκτός μεταμόσχευσης ήπατος και η εμφάνιση χολαγγειοκαρκινώματος κατά την διάρκεια της παρακολούθησης.

Αποτελέσματα

Στην ομάδα έρευνας, τα αντι-GP₂_{1/4} IgA και PR3-ANCA συσχετίστηκαν με ηπατική δυσλειτουργία, τα αντι-GP₂_{1/4} IgA με σκορ κινδύνου για PSC και τα αντι-GP₂₄ IgA με κίρρωση. Όλοι οι ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα είχαν θετικά PR3-ANCA και/ή αντι-GP₂₄ IgA. Η συσχέτιση μεταξύ των αντι-GP2 IgA και της ηπατικής βιοχημείας, τα σκορ κινδύνου,

την κίρρωση, τη μειωμένη επιβίωση και το χολαγγειοκαρκίνωμα επιβεβαιώθηκε στην ομάδα επαλήθευσης. Η παλινδρόμηση αναλογικών κινδύνων Cox κατέδειξε τα αντι-GP2₁ IgA ως μια ανεξάρτητη μεταβλητή κακής έκβασης και στις δύο ομάδες μελέτης. Η ανάλυση των συνδυασμένων δεδομένων έδειξε ότι τα αντι-GP2₄ IgA και τα PR3-ANCA ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για χολαγγειοκαρκίνωμα, ενώ τα αντι-GP2₁ IgA και τα PR3-ANCA ήταν δείκτες της κακής επιβίωσης.

Συμπέρασμα

Το anti-GP2 και τα PR3-ANCA είναι προγνωστικά αντισώματα στην PSC καθώς αναγνωρίζουν τους ασθενείς που έχουν κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρή νόσο, να έχουν κακή επιβίωση και να εμφανίσουν καρκίνο των χοληφόρων.

Σχόλιο άρθρου

Η PSC είναι ένα νόσημα των χοληφόρων που μπορεί να οδηγήσει σε ηπατοπάθεια τελικού σταδίου, συσχετίζεται με χολαγγειοκαρκίνωμα και αποτελεσματική αιτιολογική θεραπεία. Αν και ανιχνεύονται διάφορα αυτοαντισώματα τα οποία έχουν συσχετιστεί με τη νόσο (ANCA, ANA, ASMA) δεν φαίνεται να έχουν προγνωστική αξία, ενώ η ηπατική βιοχημεία και το Ca 19.9 έχουν χαμηλή ευαισθησία όσον αφορά τη διαστρωμάτωση του κινδύνου της εξέλιξης της νόσου και τη εμφάνιση κακοήθειας.

Η γλυκοπρωτεΐνη 2 (GP2) εκκρίνεται από το πάγκρεας και έχουν απομονωθεί 4 ισομορφές και αντισώματα IgA και IgG έναντι αυτής. Τα αντισώματα έναντι της GP2 (anti-GP2) αποτελούν μέλη της οικογένειας των παγκρεατικών αυτοαντισωμάτων που κατευθύνονται ενάντια πρωτεϊνών που εκφράζονται κυρίως στο εξωκρινές πάγκρεας, έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με IPNE και έχουν συσχετιστεί με κακή πρόγνωση στην PSC (ανάπτυξη χολαγγείο Ca). Από την άλλη πλευρά, τα PR3-ANCA ανιχνεύεται σε αγγειίτιδα

των μικρών αγγείων και σε ΙΦΝΕ (κυρίως ελκώδη κολίτιδα), ενώ έχει συσχετιστεί με συνυπάρχουσα της ΙΦΝΕ PSC και χειρότερο βιοχημικό προφίλ σε αυτούς τους ασθενείς.

Οι Wunch και συνεργάτες στο Alimentary Pharmacology & Therapeutics παρουσιάζουν τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης των anti-GP2 IgA (anti-GP2₄ ισομορφή), anti-GP2 IgG (anti-GP2₁ ισομορφή) και PR3-ANCA IgG στον ορό 516 ασθενών με σκοπό τη συσχέτιση των αυτοαντισωμάτων με τον κλινικό φαινότυπο, την έκβαση και την ποιότητα ζωής των ασθενών με PSC. Τα anti-GP-2 αντισώματα ανιχνεύθηκαν για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία με ποσοτική ELISA. Η ομάδα έρευνας παρακολούθησε 338 διαδοχικούς ασθενείς σε δύο πανεπιστημιακά νοσοκομεία της Πολωνίας με PSC (81%) και PSC/AIH variant (19%), αποτελούνταν από 65% άνδρες, με διάμεση ηλικία 31 έτη, 53% είχε ελκώδη κολίτιδα, 8% αδιαφοροποίητη κολίτιδα και 3% νόσο Crohn και είχε διάμεση παρακολούθηση 14 μήνες. Η ομάδα επαλήθευσης αποτελούνταν από 178 διαδοχικούς ασθενείς στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Αμβούργου (56% άνδρες, διάμεση ηλικία 44 έτη, 48,6% είχε ελκώδη κολίτιδα, 0,6% αδιαφοροποίητη κολίτιδα και 14,1% νόσο Crohn με διάμεση παρακολούθηση 47 μήνες). Οι δύο ομάδες είχαν παρόμοιο MELD score και Mayo Risk score, είχαν όμως σημαντικές δημογραφικές διαφορές. Τέλος, το PSC Risk Estimate Tool (PREsTo) υπολογίστηκε σε 203 ασθενείς της ομάδας έρευνας και 107 ασθενείς της ομάδας επιβεβαίωσης.

Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα anti-GP2_{1/4} IgA συσχετίζονται με προχωρημένη ηπατοπάθεια (υπολογιζόμενη με το MELD score και το Mayo Risk score) και με χειρότερη ηπατική βιοχημεία, αλλά δεν σχετιζόταν με την υποκείμενη ΙΦΝΕ. Επίσης, τα anti-GP2₄ IgA στην ομάδα έρευνας και τα anti-GP2₁ IgA στην ομάδα επαλήθευσης ήταν πιο συχνά σε ασθενείς με κίρρωση. Τα PR3-ANCA συσχετίστηκαν και στις δύο ομάδες με σημαντική διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας και με χειρότερη επιβίωση. Η παρουσία PR3-ANCA και anti-GP2 IgA είχε προγνωστική αξία για τον σχετιζόμενο με την PSC θάνατο και την μεταμόσχευση ήπατος (κυρίως λόγω επιπλοκών, **μη** σχετιζόμενων με κακοήθεια των χοληφόρων) αναγνωρίζοντας έναν μάλλον σοβαρότερο φαινότυπο νόσου. Η πολυπαραγοντική ανάλυση κατέδειξε ανεξάρτητη συσχέτιση και των δύο αυτοαντισωμάτων με κακοήθεια των χοληφόρων. Επιπλέον, η παρουσία anti-GP2 IgA είχε αρνητική επίπτωση στην ποιότητα ζωής, κυρίως αναφορικά με την αντίληψη της

σωματικής ευημερίας. Τέλος, οι υπολογιζόμενοι δείκτες κινδύνου PREsTo συσχετίστηκαν σημαντικά με την παρουσία anti-GP2₁ IgA και στις δύο ομάδες.

Στα μειονεκτήματα της μελέτης μπορεί να σημειωθεί ότι α) τα PR3-ANCA αντισώματα ανιχνεύθηκαν στο 54% της ομάδας έρευνας αλλά μόνο στο 5% της ομάδας επαλήθευσης. Οι ερευνητές υποθέτουν ότι ενδεχομένως οφείλεται στις δημογραφικές διαφορές των δύο ομάδων: η ομάδα έρευνας αποτελούνταν από ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας που είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νόσου, είχαν συχνότερα νόσο Crohn και λιγότερο συχνά στοιχεία αυτοάνοσης ηπατίτιδας και η ομάδα επαλήθευσης είχε λιγότερο συχνά χολαγγειοκαρκίνωμα και υποδεκαπλάσια συχνότητα θετικότητας των PR3-ANCA αντισωμάτων, β) τα ερευνητικά κέντρα της μελέτης διαχειρίζονται ασθενείς από διαφορετικές χώρες της Ευρώπης που παρακολουθούνται σε διαφορετικά μεταμοσχευτικά κέντρα (τα οποία ενδεχομένως καταρτίζουν με διαφορετικό τρόπο τις λίστες αναμονής), γ) η συχνότητα εμφάνισης χολαγγειοCa ήταν σχετικά χαμηλή.

Πάντως, τα anti-GP2 IgA και τα PR3-ANCA αντισώματα φαίνεται πως αντιπροσωπεύουν ένα εργαλείο που γεφυρώνει τη γνώση του μοριακού υπόβαθρου της νόσου και την κλινική χρησιμότητα. Μάλιστα, ενδεχομένως εκφράζουν δυσρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης στο μικροβίωμα των χοληφόρων και διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην παθοφυσιολογία της PSC. Ίσως αποτελούν τους πρώτους ορολογικούς βιοδείκτες κακής έκβασης και κακοήθειας των χοληφόρων στους ασθενείς με PSC, χρειάζεται όμως περαιτέρω έρευνα για να διαπιστωθεί εάν μπορούν να ενσωματωθούν σε προγνωστικά μοντέλα.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1111/apt.16153/>

Βιβλιογραφία

1. Eaton JE, Vesterhus M, McCauley BM, et al. Primary sclerosing cholangitis risk estimate tool (PREsTo) predicts outcomes of the disease: a derivation and validation study using machine learning. *Hepatology*. 2020;71:214-224.

2. Lopens S, Krawczyk M, Papp M, et al. The search for the Holy Grail: autoantigenic targets in primary sclerosing cholangitis associated with disease phenotype and neoplasia. *Auto Immun Highlights*. 2020;11:6

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονική Συνεργάτιδα

Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας