

## Frühe rheumatoide Arthritis: IGS als prognostischer Biomarker

Cooles FAH et al. Interferon- $\alpha$ -mediated therapeutic resistance in early rheumatoid arthritis implicates epigenetic reprogramming. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81: 1214–1223

**Eine Interferon-Gensignatur (IGS) ist bei etwa 50 % der therapienaiven Patienten mit einer frühen rheumatoiden Arthritis (eRA) vorhanden und wirkt sich nachweislich negativ auf das initiale Ansprechen auf die Behandlung aus. Das Ziel der vorliegenden Studie von F. A. H. Cooles und Kollegen war es nun, diese Wirkung zu validieren und mögliche Wirkmechanismen zu erforschen.**

In einer multizentrischen Inzeptionskohorte von eRA-Patienten (N = 191) untersuchte die britische Forschergruppe Interferon-Gensignaturen (*MxA*, *IFI44L*, *OAS1*, *IFI6*, *ISG15*) von Vollblutproben in Bezug auf zirkulierende Interferon-Proteine, klinische Ergebnisse und epigenetische Einflüsse auf zirkulierende CD19 + B- und CD4 + T-Lymphozyten.

Im Rahmen der Studie war es möglich, frühere Ergebnisse zu reproduzieren, die einen erhöhten Ausgangswert der IGS bestätigten. Darüber hinaus konnte zum ersten Mal nachgewiesen werden, dass die IGS bei einer eRA das zirkulierende IFN- $\alpha$ -Protein widerspiegelt.

Anhand einer gepaarten Längsschnittanalyse konnte im Vergleich der Ausgangswerte und der Ergebnisse nach 6 Monaten ein signifikanter Rückgang der IGS- und IFN- $\alpha$ -Spiegel nachgewiesen werden ( $P < 0,0001$  für beide). Trotz dieses Rückgangs war ein erhöhter Ausgangswert der IGS jedoch ein Prädiktor für schlechtere klinische Ergebnisse nach 6 Monaten, was z. B. in einem erhöhten Score der Krankheitsaktivität (DAS-28,  $P = 0,025$ ) und einer geringeren Wahrscheinlichkeit für ein gutes klinisches Ansprechen nach EULAR-Kriterien ( $P = 0,034$ ) zum Ausdruck kam. Dies erwies sich als unabhängig von anderen konventionellen Prädiktoren für die Krankheitsaktivität und das klinische Ansprechen.

Eine molekulare Analyse von CD4 + T-Zellen und CD19 + B-Zellen zeigte differentiell methylierte CPG-Stellen und eine dysregulierte Expression krankheitsrelevanter Gene, einschließlich *PARP9*, *STAT1* und *EPST11*, die negativ mit den Ausgangsspiegeln von IGS/IFN $\alpha$  assoziiert waren. Diese erhöhte Expression des CD4 + STAT1-Transkripts bei Patienten mit hoher IGS zu Studienbeginn und nach 6 Monaten konnte ebenfalls in einer unabhängigen Kohorte nachgewiesen werden ( $P = 0,003$  bzw.  $P = 0,02$ ). Die Untersuchung von *PARP9* und *EPST11* der peripheren mononukleären Blutzellen anstelle des CD19 + B-Zell-spezifischen Transkriptoms bestätigte eine signifikante Gen-Hochregulierung in der Kohorte mit hohem IGS zu Studienbeginn ( $P = 0,0002$  bzw.  $P < 0,0001$ ), die auch nach 6 Monaten noch präsent war ( $P < 0,0001$  für beide). Von den differentiell methylierten CPG-Stellen kann somit auf eine veränderte Bindung von Transkriptionsfaktoren in B-Zellen (*GATA3*, *ETS1*, *NFATC2*, *EZH2*) und T-Zellen (*p300*, *HIF1 $\alpha$* ) geschlossen werden.

### FAZIT

IFN- $\alpha$  kann bei eRA einen anhaltenden, epigenetisch vermittelten, pathogenen Anstieg der Lymphozytenaktivierung und -proliferation bewirken. Die IGS ist somit ein aussagekräftiger prognostischer Biomarker. Bei ausgewählten Patienten rechtfertigt dies die anfängliche Ausrichtung der Therapie auf IFN- $\alpha$ . Diese Erkenntnisse haben auch Auswirkungen auf die Behandlung anderer Erkrankungen mit hohen IFN- $\alpha$ -Spiegeln, wie z. B. Covid-19, und deren Potential für persistierende Spätfolgen.

Britta Bruderemanns, Köln