**Le cellule T doppio negative sono aumentate nel sangue periferico dei bambini con AIG e la loro espansione si associa con la remissione clinica della malattia.**

**Angela Aquilani\*, Emiliano Marasco\*, Simona Cascioli, Ivan Caiello, Gian Marco Moneta, Denise Pires-Marafon, Silvia Magni-Manzoni, Rita Carsetti, Fabrizio De Benedetti**

*UOC di Reumatologia, Dipartimento di Pediatria Specialistica,Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma Italia*

\*Questi autori hanno ugualmente contribuito al lavoro.

**Razionale.** L’Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) è una forma cronica di artrite autoimmune che insorge prima dei 16 anni d’età, rappresentando la più comune patologia reumatologica cronica dell’infanzia. Sebbene l'eziologia dell’AIG sia ancora sconosciuta, sia il braccio dell’immunità innata che quello dell’immunità adattativa sembrano essere coinvolti nella patogenesi della AIG. In particolare, si ritiene che le cellule T rivestano un ruolo chiave nello sviluppo della malattia.

**Obiettivi**: Lo scopo del nostro studio è analizzare le sottopopolazioni di linfociti T, il loro come cambiamento nel tempo ed in risposta alla terapia in una coorte selezionata di pazienti con AIG.

**Metodi.** 109 pazienti con AIG oligo e poliarticolare sono stati arruolati nello studio. All’arruolamento, è stato eseguito un prelievo venoso per l’analisi delle sottopopolazioni T cellulari nel sangue periferico. Dopo un anno di follow-up, 54 pazienti hanno effettuato un secondo prelievo. I dati dei pazienti con AIG sono stati comparati con 20 controlli adulti sani e 10 controlli sani pediatrici.

**Risultati.** Nessuna differenza statisticamente significativa nella frequenza delle cellule T CD3+ totali, T helper CD4+, T citotossiche CD8+ e T reg si evidenzia tra i pazienti con AIG e i controlli sani. Al contrario, la frequenza delle cellule T CD3+ CD4-CD8- doppio negative (Tdn) nei pazienti con AIG risulta significativamente più alta rispetto ai controlli sani. Degno di nota, queste cellule Tdn esprimono il marker CD56, caratteristico delle cellule Natural Killer. Per quanto riguarda le due popolazioni di cellule Natural Killer, mature CD56dim e immature CD56bright,  non si osserva alcuna differenza tra pazienti con AIG e controlli sani.

Considerando lo stato di malattia, le cellule Tdn risultano significativamente espanse nei pazienti con AIG in fase di remissione mentre non sembrano correlare con il tipo di trattamento utilizzato.

Per valutare l’andamento delle cellule Tdn nel tempo in relazione all’attività di malattia, abbiamo analizzato 54 pazienti dopo un anno di follow-up. Nei pazienti in remissione che hanno mantenuto lo stato di remissione e nei pazienti in fase attiva che hanno presentato diverse riacutizzazioni di malattia durante il follow-up, le cellule Tdn non hanno subito variazioni significative tra i due prelievi. Al contrario, nei pazienti con malattia attiva che hanno successivamente raggiunto lo stato di remissione, il numero di cellule Tdn appare significativamente aumentato durante il periodo di follow-up (rispettivamente 12.5% vs 16.1%, p=0.02). Infine, nei pazienti in remissione in cui si è assistito ad una riacutizzazione della malattia, la frequenza delle cellule Tdn si è ridotta nel tempo, tuttavia la differenza non ha raggiunto la significatività statistica (rispettivamente 16.3% vs 12.7%, p=0.08).

**Conclusioni.** Nei pazienti con AIG oligoarticolare e poliarticolare le cellule Tdn sono espanse rispetto ai controlli sani. L’incremento delle cellule Tdn nel sangue periferico è significativo nei pazienti che rispondono al trattamento raggiungendo lo stato di remissione clinica. Al contrario risultano ridotte nei pazienti che presentano riacutizzazioni della malattia. Ulteriori studi sono necessari per indagare l’eventuale utilizzo delle cellule Tdn nella pratica clinica, come biomarcatori di risposta al trattamento nei pazienti con AIG.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Popolazioni | Controlli | AIG | P. value |
| Cellule T CD3 (%±S.D.) | 79.1±14 | 79±8 | 0.73 |
| Cellule T CD4 (%±S.D.) | 55.9 ±17 | 51.7 ±13 | 0.31 |
| Cellule T CD8 (%±S.D.) | 32.1 ±11 | 31.5 ±9 | 0.57 |
| Cellule Treg(%±S.D.) | 5.5 ±1.8 | 5.7±2.17 | 0.57 |
| Cellule T doppio negative(%±S.D.) | 6.6 ±6 | 13.7 ±9 | *0.0003* |
| Cellule NK CD56dim (%±S.D.) | 8.7 ±7 | 10.2 ±6 | 0.61 |
| Cellule NK CD56bright (%±S.D.) | 1.2 ±1.5 | 1.2 ±0.8 | 0.92 |