

Effect of treatment with tumor necrosis factor inhibitors on the kynurenine pathway in patients with rheumatoid arthritis

Wpływ leczenia inhibitorami czynnika martwicy nowotworów na szlak kinureninowy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Dorota Sikorska, Włodzimierz Samborski

Department of Rheumatology, Rehabilitation and Internal Medicine in Poznań, Poznań University of Medical Sciences, Poland

*Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych w Poznaniu,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska*

Key words: kynurenine pathway, rheumatoid arthritis, biologic treatment

Słowa kluczowe: szlak kinureninowy, reumatoidalne zapalenie stawów, leczenie biologiczne

Introduction: The importance of the kynurenine pathway in normal immune system function has led to an appreciation of its possible contribution to autoimmune disorders such as rheumatoid arthritis (RA). The aim of the study was to evaluate the effect of treatment with tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors on the activity of the kynurenine pathway in patients with RA.

Material and methods: This was prospective, observational study. The study was performed on 30 RA patients (11 male, 19 female; mean age 45 \pm 16 years) treated with TNF- α inhibitors. All patients were assessed before and after 6 months of therapy. As a control group, age- and sex-matched, 20 healthy volunteers were recruited. Disease activity was evaluated by the Modified Disease Activity Score-28 (DAS28). Inflammatory markers were assessed routinely by the hospital central laboratory. Serum concentrations of kynurenine, serotonin and tryptophan were measured with specific immunoassays. To estimate indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) activity, kynurenine-to-tryptophan ratio was calculated.

Results: The results of study showed changes in tryptophan metabolism in RA patients, compared with healthy controls. Surprisingly, RA patients had statistically significant decreased kynurenine-to-tryptophan ratio ($p = 0.003$) which could indicate diminished IDO activation in RA. Moreover, we found no significant changes in kynurenine-to-tryptophan ratio after treated with TNF- α inhibitors ($p = 0.490$), despite disease remission. Additionally, tryptophan metabolism activity did not correlate with objective markers of inflammation.

Conclusions: RA patients had altered tryptophan metabolism, compared with healthy controls. The mechanisms affecting tryptophan metabolism in RA may be complex and not directly dependent on inflammatory activity.

The study was approved by the Bioethics Committee (No. of approval: 623/20).

Wprowadzenie: Znaczenie szlaku kinureninowego w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego doprowadziło do docenienia jego możliwego udziału w chorobach autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Celem pracy była ocena wpływu leczenia inhibitorami czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α) na aktywność szlaku kinureninowego u chorych na RZS.

Materiał i metody: Było to badanie prospektywne, obserwacyjne, przeprowadzone u 30 chorych na RZS (11 mężczyzn, 19 kobiet; średni wiek 45 \pm 16 roku) leczonych inhibitorami TNF- α . Wszyscy pacjenci byli oceniani przed i po 6 miesiącach terapii. Jako grupę kontrolną włączono dobranych pod względem wieku i płci 20 zdrowych ochotników. Aktywność choroby oceniano za pomocą zmodyfikowanej skali aktywności choroby 28 (DAS28). Markery stanu zapalnego były rutynowo oceniane przez centralne laboratorium szpitala. Stężenie kinureny, serotoniny i tryptofanu w surowicy mierzono za pomocą specyficznych testów immunologicznych. Aby oszacować aktywność 2,3-dioksygenazy indoloaminowej (IDO), obliczono stosunek kinureny do tryptofanu.

Wyniki: Wyniki badania wykazały zmiany w metabolizmie tryptofanu u pacjentów z RZS w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Co zaskakujące, u pacjentów z RZS stwierdzono statystycznie istotny obniżony stosunek kinureny do tryptofanu ($p = 0,003$), co mogło wskazywać na zmniejszoną aktywację IDO w RZS. Co więcej, nie stwierdziliśmy istotnych zmian w stosunku kinureny do tryptofanu po leczeniu inhibitorami TNF- α ($p = 0,490$), pomimo remisji choroby. Ponadto aktywność metabolizmu tryptofanu nie korelowała z obiektywnymi markerami stanu zapalnego.

Wnioski: Pacjenci z RZS mieli zmieniony metabolizm tryptofanu w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Mechanizmy wpływające na metabolizm tryptofanu w RZS mogą być złożone i niezależne wprost od aktywności zapalnej.

Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej na badanie (nr zgody: 623/20).