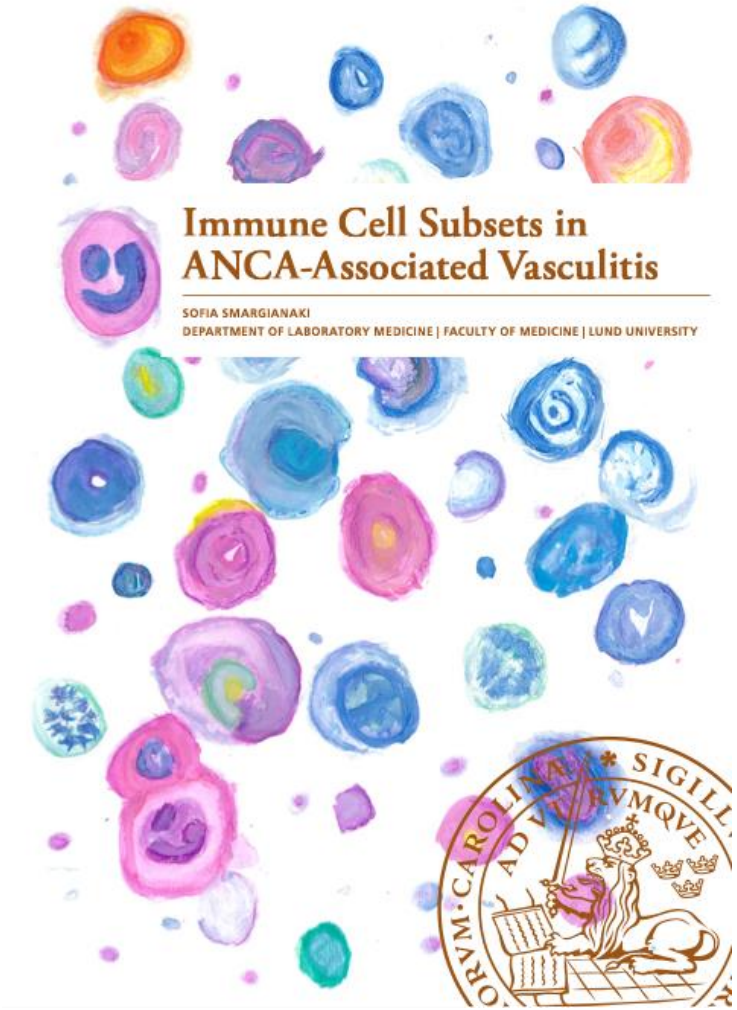
Immune Cell Subsets in ANCA-Associated Vasculitis

SOFIA SMARGIANAKI, SPECIALISTLÄKARE, KIT, LUND
DEPARTMENT OF LABORATORY MEDICINE, LUND UNIVERSITY
SKÅNEDAGARNA 2026-09-04



Research Article

Increased Frequencies of Switched Memory B Cells and Plasmablasts in Peripheral Blood from Patients with ANCA-Associated Vasculitis

Evelina Elmér,[1] Sofia Smargianaki,[1] Åsa Pettersson,[2] Lillemor Skattum,[3] Sophie Ohlsson,[2] Thomas Hellmark,[2] and Åsa C. M. Johansson[4]

Research Article

Disease Activity and Tendency to Relapse in ANCA-Associated Vasculitis Are Reflected in Neutrophil and Intermediate Monocyte Frequencies

Sofia Smargianaki,[1] Evelina Elmér,[1] Sandra Lilliebladh,[2] Sophie Ohlsson,[2] Åsa Pettersson,[2] Thomas Hellmark,[2] and Åsa CM Johansson[3]

Monocyte and granulocyte function and susceptibility to infections in AAV patients under rituximab treatment.

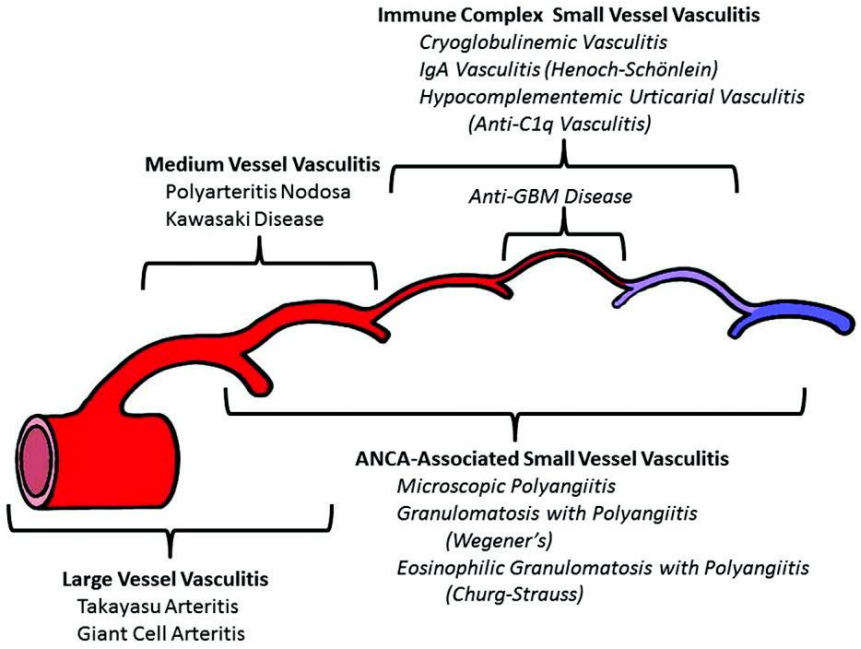
Sofia Smargianaki[a], Sandra Lilliebladh[b], Sophie Ohlsson[b], Åsa Pettersson[b], Thomas Hellmark[b], Åsa CM Johansson[c]

REGION SKÅNE

LUNDS UNIVERSITET

Antineutrofil Cytoplasmatiska Antikroppar associerade vaskuliter (AAV)

- Antineutrophil Cytoplastatiska Antikroppar (ANCA): autoantikroppar mot neutrofilrenas granula-proteiner
  - myeloperoxidas (MPO)
  - proteinas 3 (PR3)
- Vaskulit: kärl inflammation
- Grupp av kroniska sällsynta autoimmuna sjukdomar med nekrotiserande inflammation i små blodkärl
  - Granulomatös polyangit (GPA)
  - Mikroskopisk polyangit (MPA)
  - Eosinofil granulomatös polyangit (EGPA)

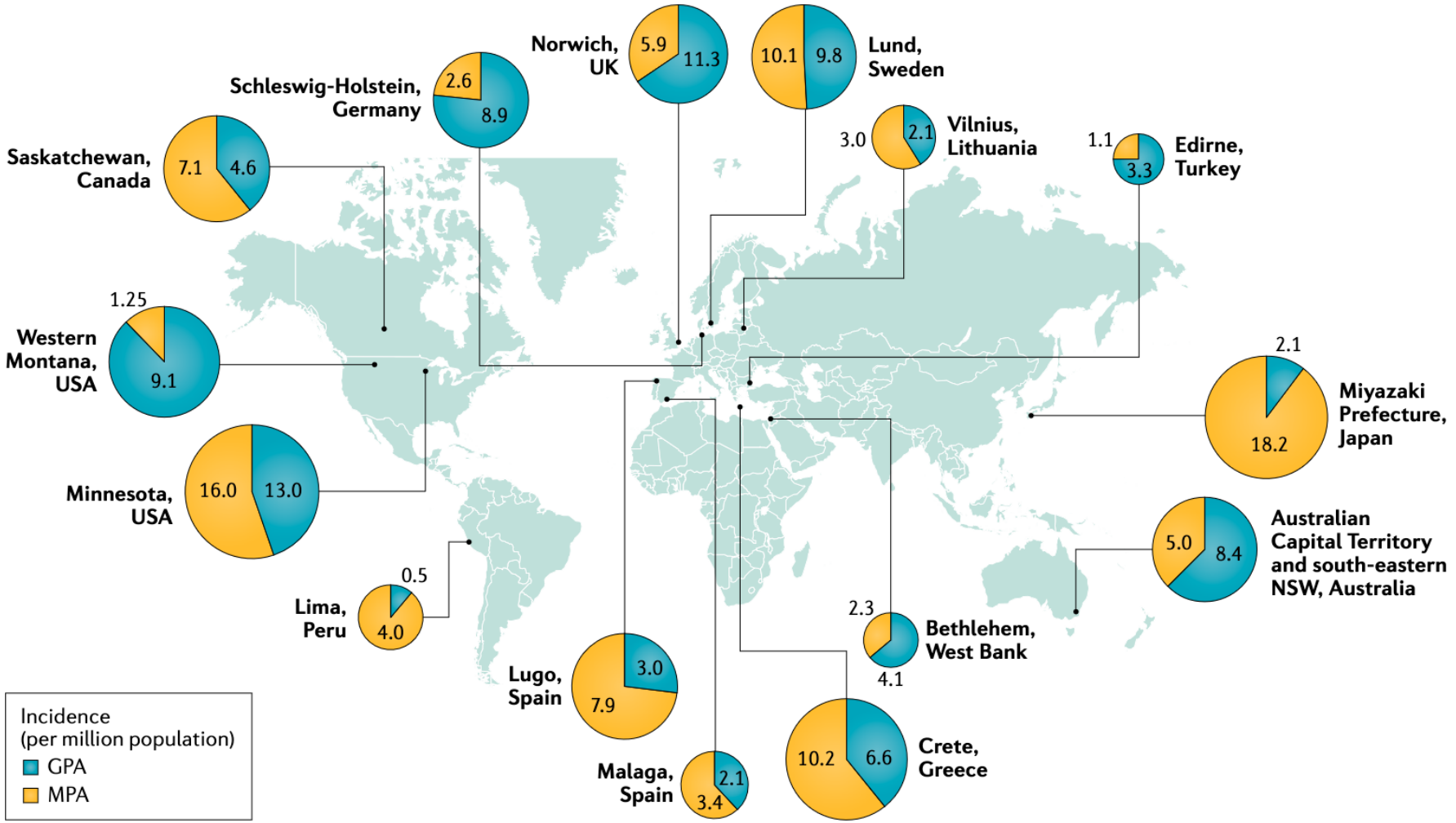


Jennette, J.C. et al, 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis & Rheumatism, 65: 1-11

ANCA-associerade vaskuliter

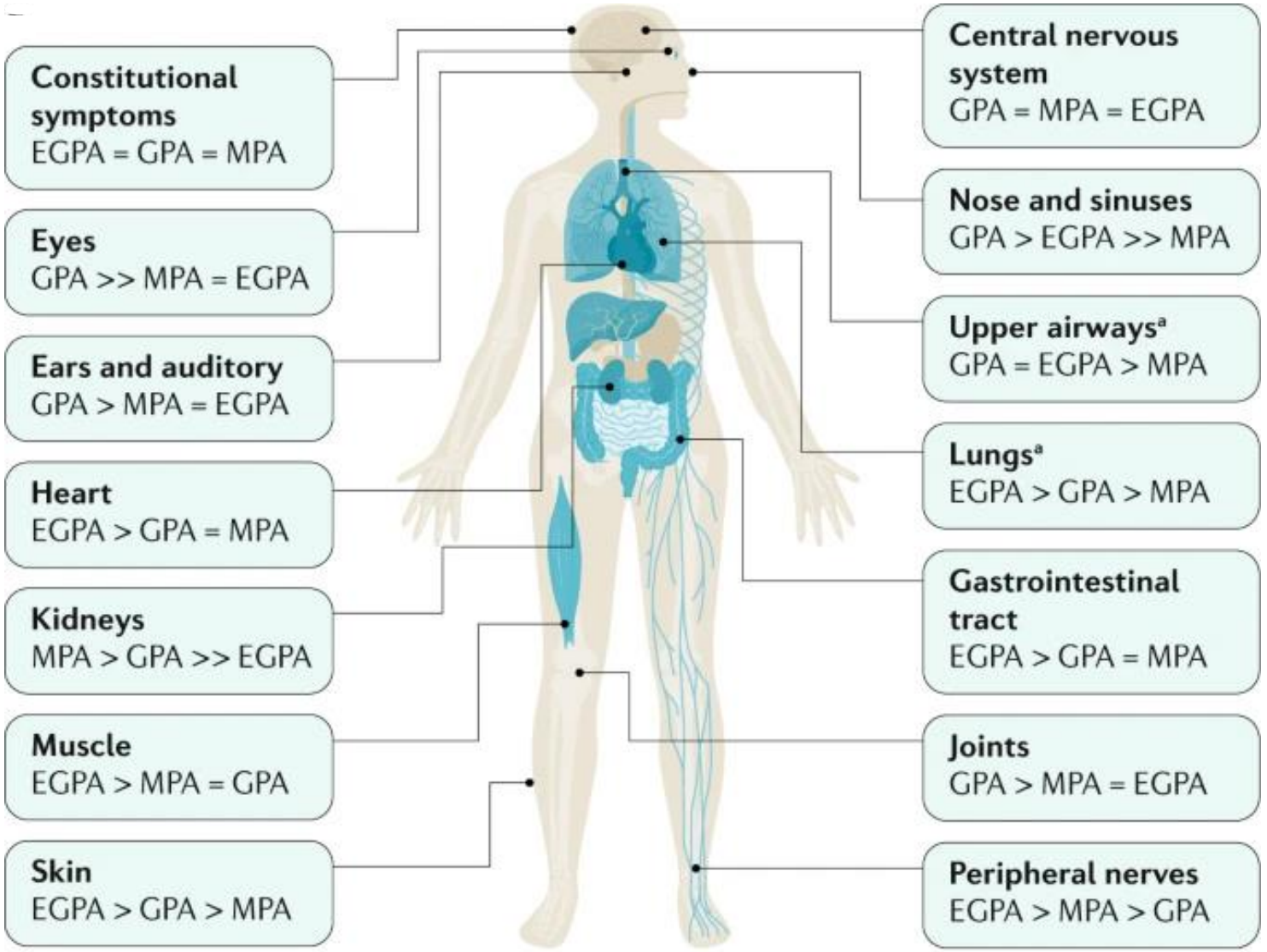
- Livshotande tillstånd, om ej behandlat
- Risk för återfall
- Ålder vid diagnos ca 45-75 år
- Multifaktoriell patogenes
  - Immundysreglering
  - Förlust av immunologisk tolerans
  - Genetisk koppling med visa loci av HLA klass II
  - Miljöfaktorer, t.ex virala och bakteriella infektioner, silica exponering
  - Läkemedel, t.ex propyltiouracil (PTU), TNF-hämmare, sulfasalazin och annat
  - Kokain

LUNDS UNIVERSITET



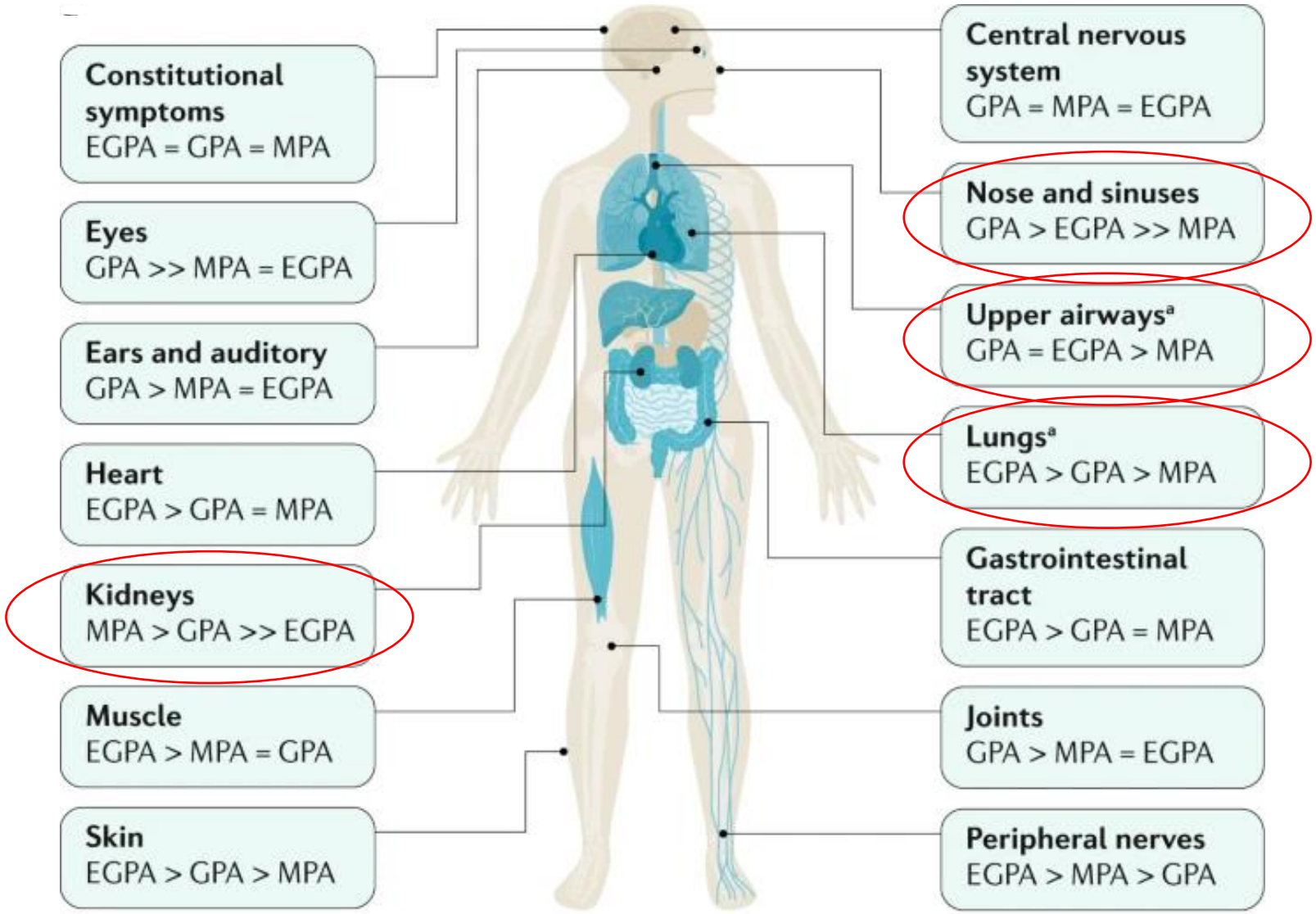
Kitching, A.R., *et al.* ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* **6**, 71 (2020).

AAV involverade organ

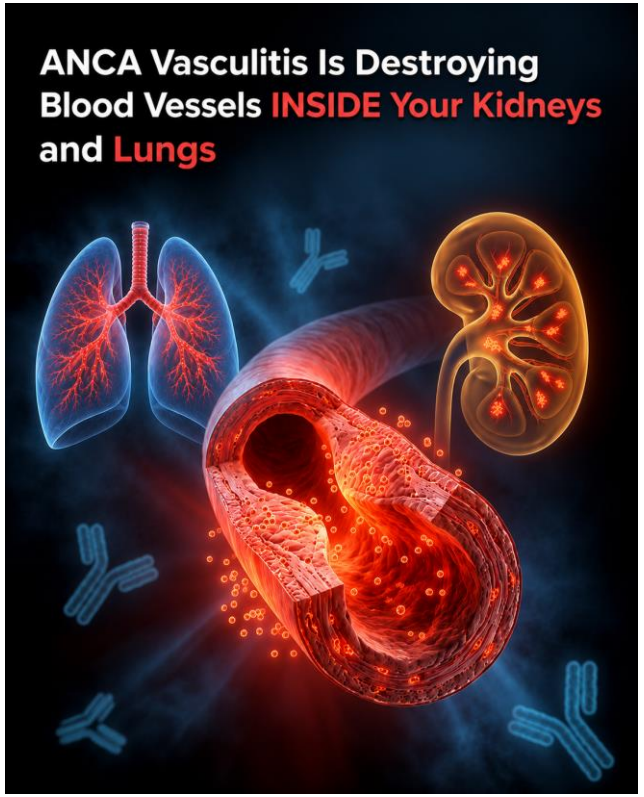


Kitching, A.R., *et al.* ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* **6**, 71 (2020).

AAV involverade organ



Kitching, A.R., *et al.* ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* **6**, 71 (2020).



Padoan R, et al. Ear, nose, and throat in ANCA-associated vasculitis: a comprehensive review. *Vessel Plus*. 2021;5:41.

Abdel-Halim M,. Cutaneous manifestations of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Vessel Plus*. 2022;6:8.

Mills, J. Vasculitis and the dental team. *BDJ Team* **3**, 16100 (2016).

Behandling

- Syfte
  - blockera inflammationen
  - minska permanenta organskador
  - minska incidens för skov och hålla sjukdomen i remission
  - förlänga patientöverlevnaden och ge bra livskvalitet
- Immunsoppression
  - glukokortikoider
  - cyklofosfamid, methotrexate, azathioprin, mykofenolat-mofetil
  - monoklonala antikroppar mot B-celler, som rituximab

- Ev. plasma exchange

Immunsystemet

Kroppens försvar mot sjukdom (infektioner, cancer) eller skada

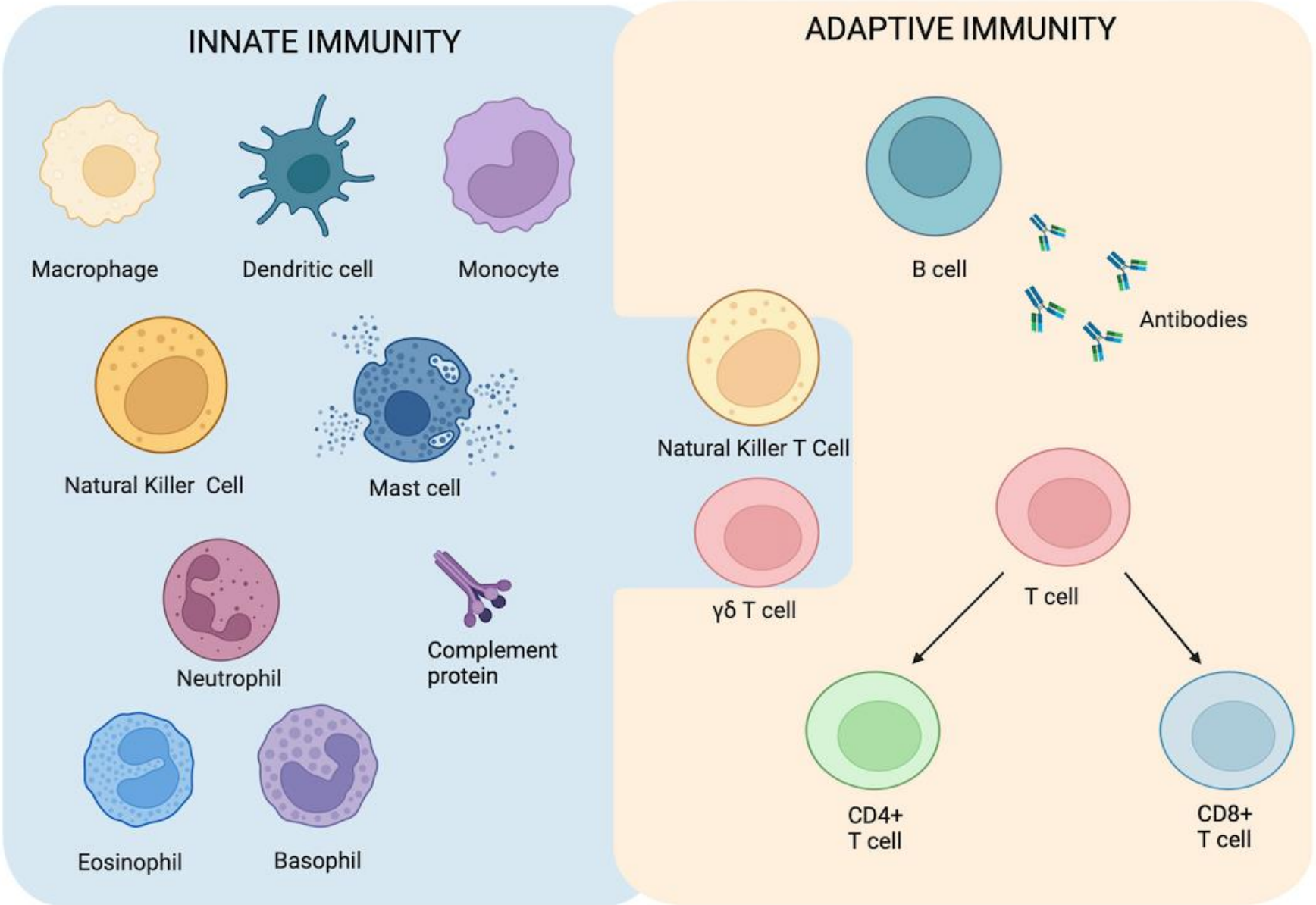
Involverat i sjukdomar som autoimmunitet och allergier

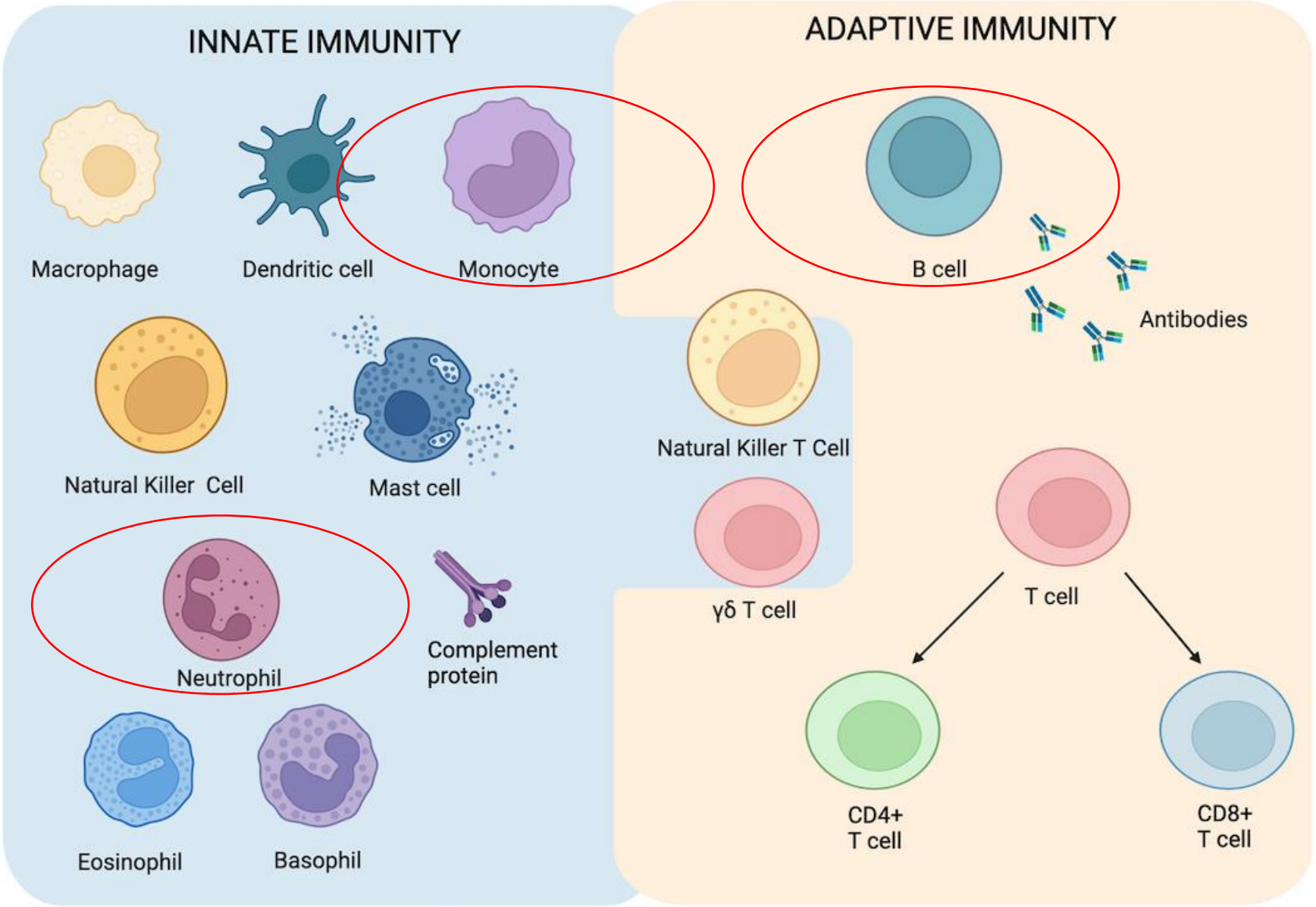
Behandlings target vid t.ex tranplantationer

Allvarliga genetiska defekter kan leda till död, t. ex Severe Combined Immune Defficiency (SCID)

Består av organ, celler och molekyler

- Medfött eller icke specifikt immunförsvar
- Förvärvad eller specifikt immunförsvar


INNATE IMMUNITY
Macrophage
Dendritic cell
Monocyte
Natural Killer Cell
Mast cell
Neutrophil
Complement protein
Eosinophil
Basophil
ADAPTIVE IMMUNITY
B cell
Antibodies
Natural Killer T Cell
γδ T cell
T cell
CD4+ T cell
CD8+ T cell


INNATE IMMUNITY
ADAPTIVE IMMUNITY
Macrophage
Dendritic cell
Monocyte
B cell
Antibodies
Natural Killer Cell
Mast cell
Natural Killer T Cell
γδ T cell
T cell
Neutrophil
Complement protein
Eosinophil
Basophil
CD4+ T cell
CD8+ T cell

Neutrofiler

Cirka 70% av totala vita blodkroppar

Del av det medfödda immunförsvaret

Direkt och snabb effekt

Fagocyter

Producerar syreradikaler och ”neutrophil extracellular traps” (NETs)

Orsak till kärlinflammation pga ANCA

Tre subtyper: omogna, mogna och $CD177^{+}$

Monocyter

Del av det medfödda immunförsvaret

Fagocyter

Cirkulerar i blodet men agerar i vävnader

Antigen presentation: kommunicerar med det adaptiva immunförsvaret

Tre subtyper: klassiska, intermediära och icke-klassiska

B-celler

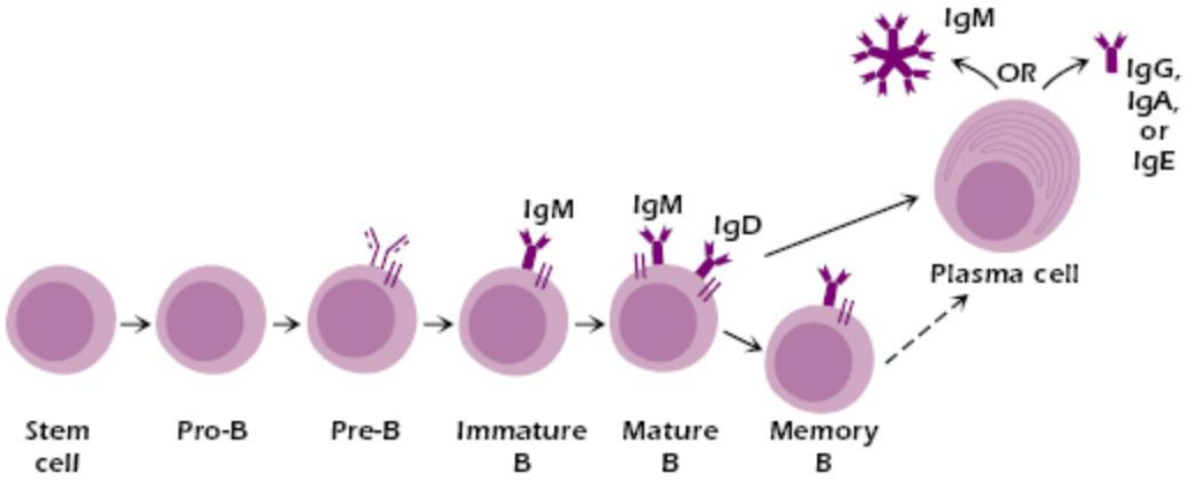
Del av det adaptiva immunförsvare

Producerar antikroppar

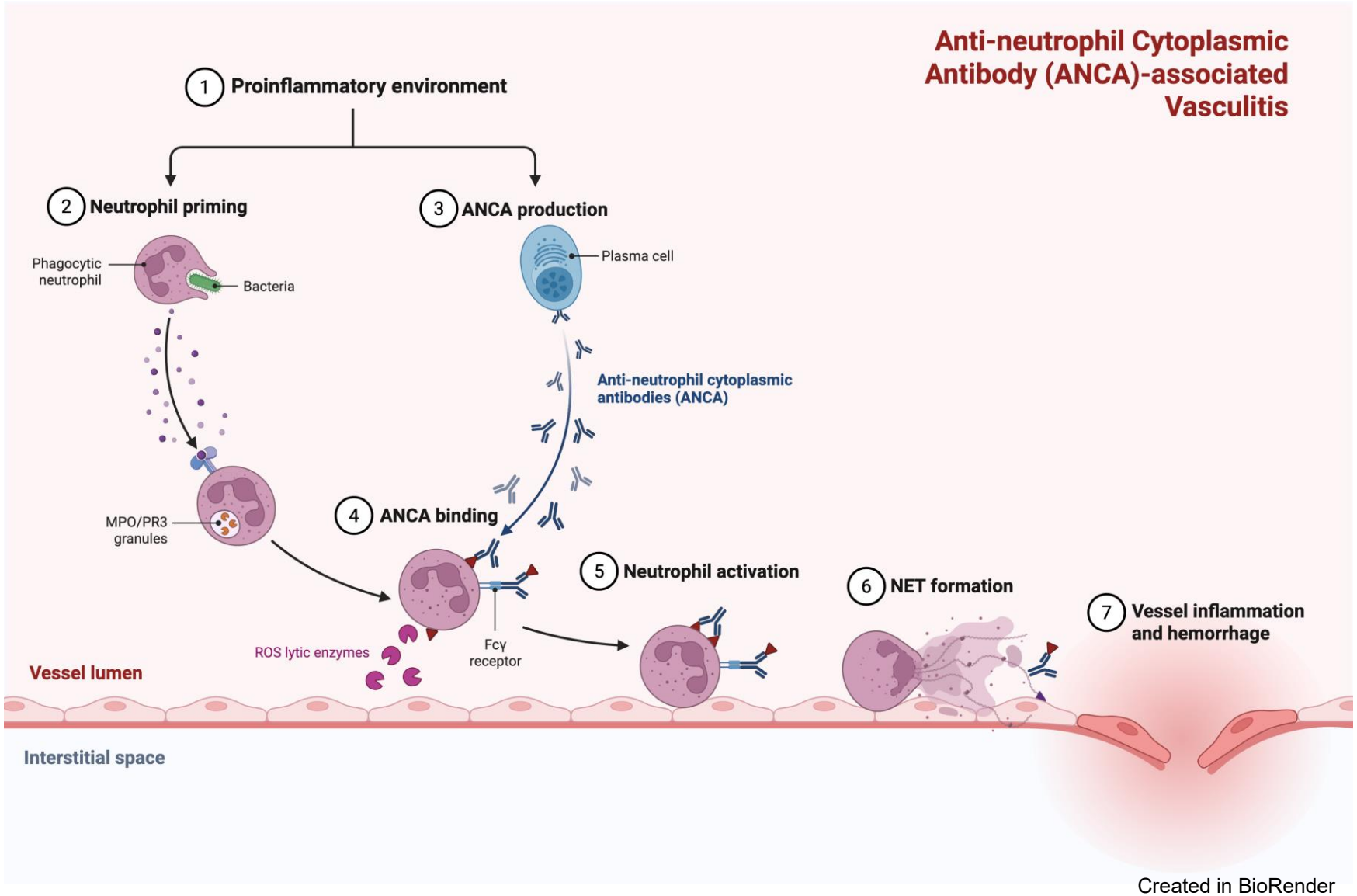
Reglerar immunsystemet

Antigenpresentation

Olika subtyper av B-celler



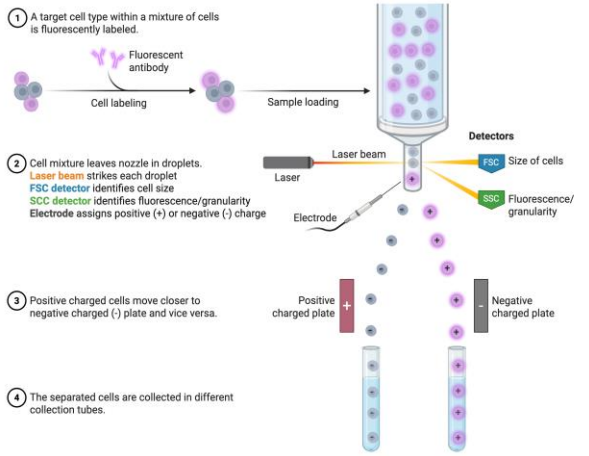
AAV mekanism



Created in BioRender

Metod

- Flödescytometriska analyser
- Arbete I och II: immunfenotypning av B-celler, granulocyter och monocyter
- Arbete III: granulocyt och monocyt funktion, stimulering med
  - *Escherichia Coli*
  - Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)



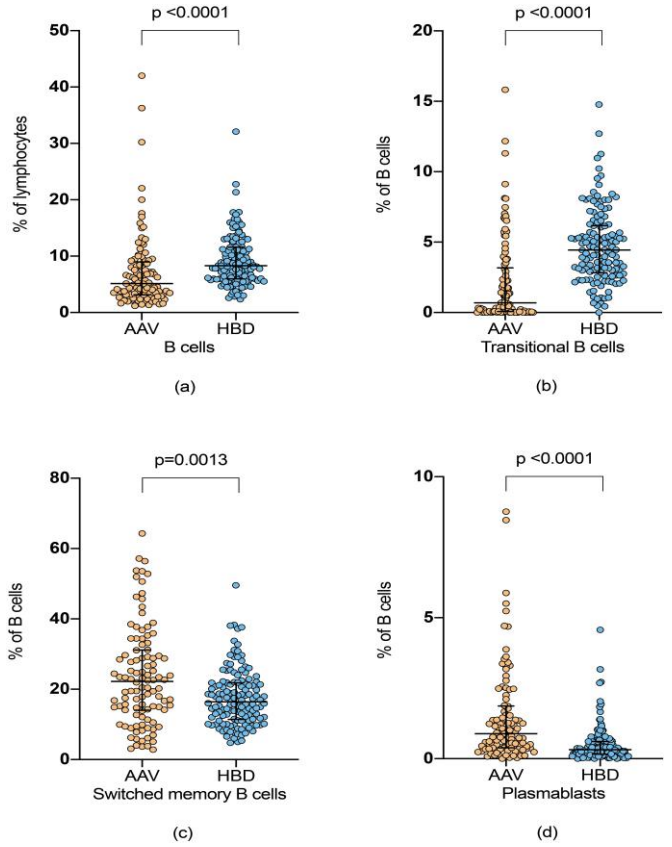
Created in BioRender

Arbete I-B celler

Patienter med ANCA-associerade vaskuliter:

- Har sänkt andel av totala B-celler
- Har sänkt andel transitionella B-celler
- Ökat andel av “Switchade” minnes B-celler och plasmablaster, dvs ökad produktion av antikroppar och kraftigare antikroppssvar.

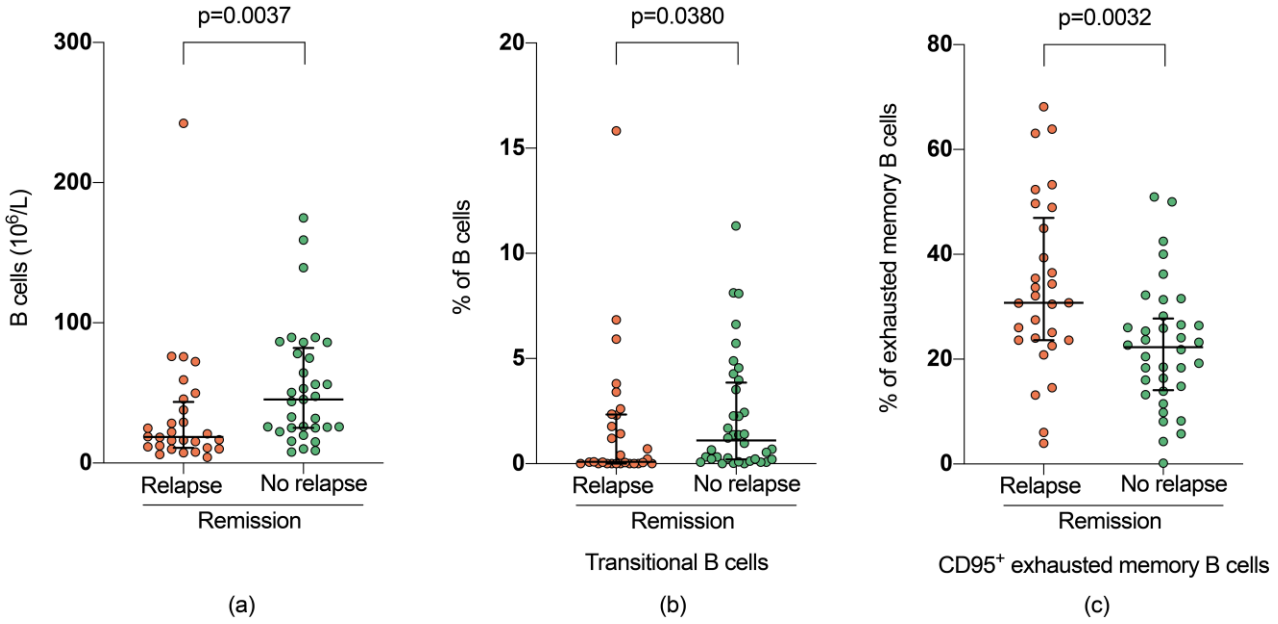
- Immunoglobulin nivå (IgA, IgG, IgM) inom referensområde, men patienter med skovbenägenhet och patienter med medicinering har sänkt IgG nivå.



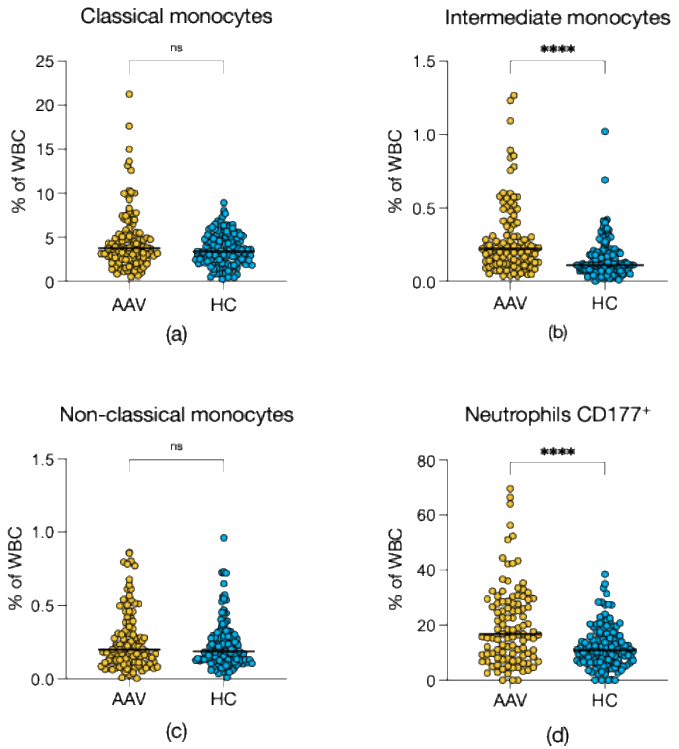
Arbete I-B celler

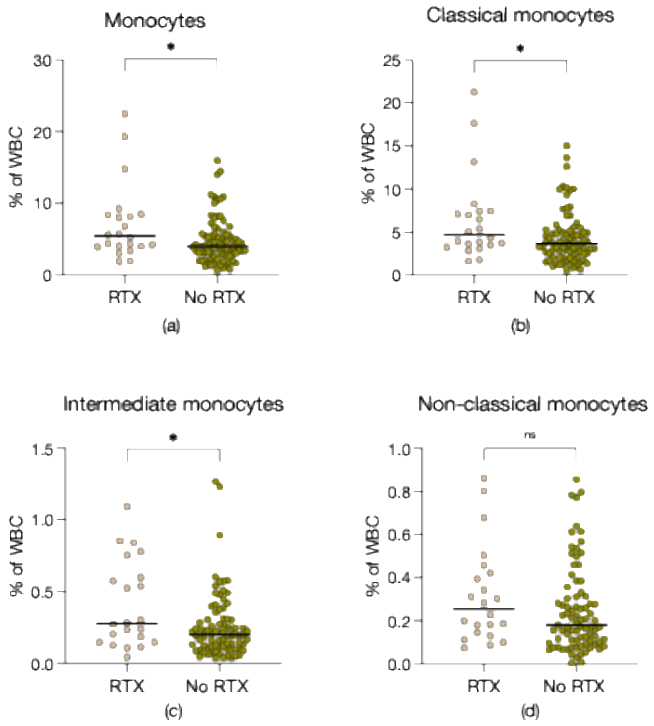
Patienter med skovbenägenhet har:

- sänkt andel av totala B-celler
- ökat andel “exhausted” minnes B-celler, vilket tolkas som ökad stimulering av B-celler



Arbete II-granulocyter och monocyter

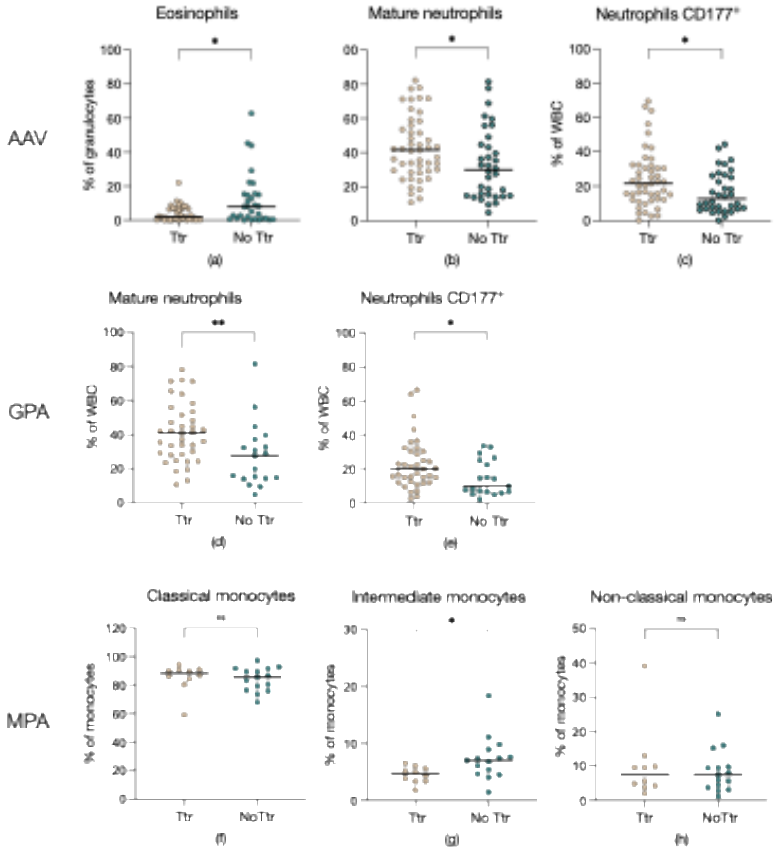




Patienter med ANCA-associerade vaskuliter har ökad andel av CD177+ neutrofiler och intermediära monocyter

Rituximabbehandling är associerad med förändringar i monocytpopulationen: ökad andel av klassiska och intermediära monocyter

Arbete II-granulocyter och monocyter



Skovbenägna patienter:

- ökad andel av mogna neutrofiler och CD177⁺ neutrofiler.
- individer med GPA har ökad andel av mogna neutrofiler och CD177⁺ neutrofiler
- MPA patienter har minskad andel intermediära monocyter

Ändringar av neutrofil- och monocytprofil är associerade med sjukdomstyp, sjukdomsaktivitet och skovbenägenhet

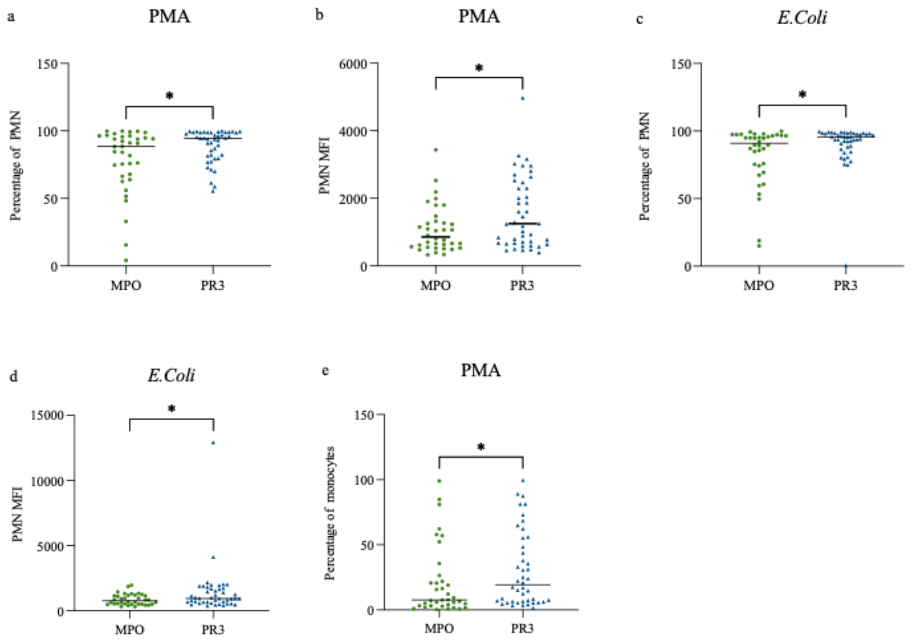
Arbete III-granulocyt och monocyt funktion

- Neutrofiler och monocyter skyddar mot infektioner
- Infektioner är relaterade till ANCA vaskuliter:
  - delvis som orsak till sjukdomen, pga neutrofilaktivering
  - som komplikationer, pga behandling
- Syfte: undersöka neutrofil- och monocytfunktion i samband med rituximabbehandling och infektionskänslighet

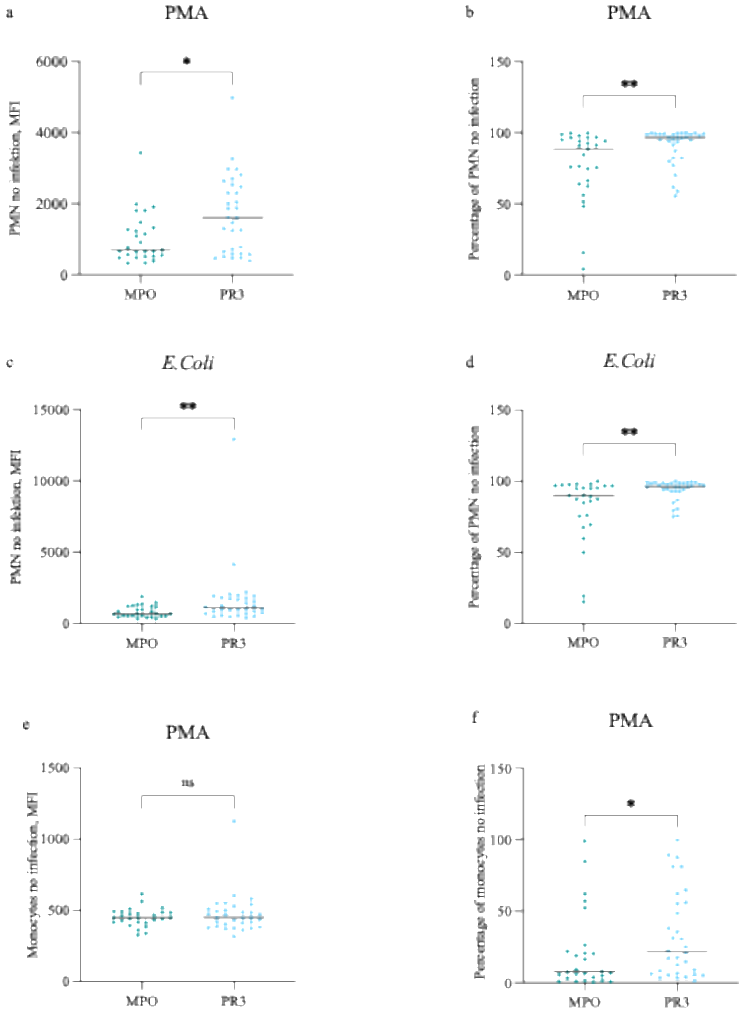
REGION SKÅNE

LUNDS UNIVERSITET

Arbete III



Neutrofiler och monocyter från patienter med MPO-ANCA producerar mindre mängd av syreradikaler



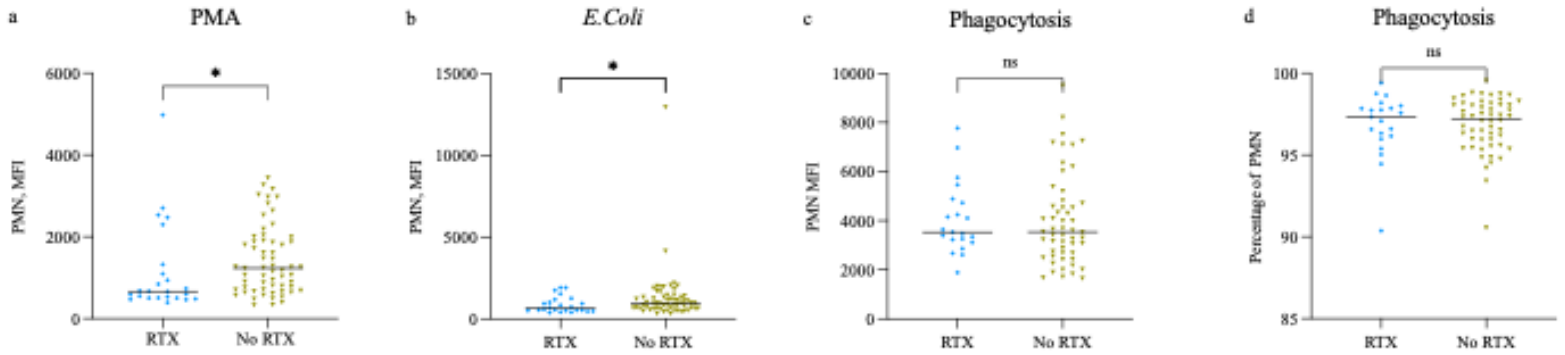
Patienter med MPO-ANCA utan infektion har sänkt andel neutrofiler och sänkt syreradikalproduktion

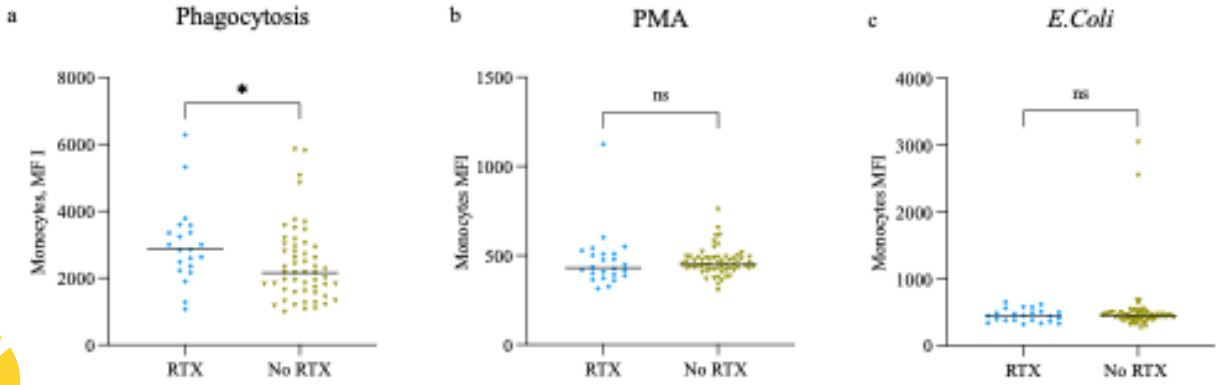
REGION SKÅNE

LUNDS UNIVERSITET

Arbete III-granulocyt och monocyt funktion

Neutrofiler från patienter med rituximabbehandling producerar mindre mängd av syreradikaler





Monocyter från patienter med rituximabbehandling har ökad fagocytos

Konklusioner

- Patienter med ANCA-vaskulit har
  - förändrade andel av B-celler, vilket kan påverka sjukdomsaktivitet och risk för återfall
  - förändrade subtyper av neutrofiler och monocyter är kopplade till diagnostyp, sjukdomsaktivitet och skovbenägenhet. Fyndet kan potentiellt användas som biomarkör
  - förändrad fagocytfunktion som är relaterad till infektionskänslighet och kan påverkas av rituximabbehandling