

## Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2024

Artrita juvenilă idiopatică (AJI) reprezintă o patologie cronică cu afectarea articulară severă și complicații extraarticulare, cea mai devastatoare fiind uveita asociată AJI (AJI-U). Astfel, identificarea biomarkerilor pentru detectarea precoce și monitorizarea inflamației oculare a devenit o prioritate. Datele din literatura de specialitate analizată ne-au permis identificarea biomarkerilor de laborator asociați cu afectarea oculară, cele mai sensibile fiind concentrația de IL-8 și proteina S100A12 în lichid lacrimal. La prima etapă a studiului au fost incluși 24 de pacienți diagnosticați cu AJI, dintre care 11 copii cu AJI-U și 13 copii - fără uveită. A predominat sexul feminin (66.7% fete vs 33.3% băieți), la fel fetele au predominat în grup cu uveita (25% fete vs 20.8% băieți) și în grup fără uveita (41.7% fete vs 12.5% băieți). Media vârstei copiilor a fost de  $13.0 \pm 2.68$  ani pentru pacienții cu AJI-U și  $12.38 \pm 4.03$  ani pentru cei fără uveită. Media vârstei la stabilirea diagnosticului clinic a fost mai mică în grupul cu AJI-U (6.63 vs 8.23 ani). Durata mediană a bolii a fost de 4,83 ani (Q1-Q3: 2.83-7.54). Forma oligoarticulară a fost diagnosticată la majoritatea pacienților (54.2%), fiind urmată de forma AJI asociată cu entezite (25% de cazuri), iar subtipurile poliarticulare RF negativ și RF pozitiv au fost întâlnite în 16.6% și 4.2% de cazuri respectiv. Analiza activității bolii la pacienții cu AJI, utilizând scorul JADAS-71, a evidențiat în 37.5% de cazuri activitate ușoară, în 25% - activitatea moderată și în 37.5% - activitate severă a bolii. Tratament sistemic al AJI a fost aplicat la 87.5% de pacienți, dintre care la 83.3% s-a administrat Metotrexat, la 37.5% - tratament biologic cu Golimumab, la 25% - Metipred. Copii afectați de AJI-U au constituit 45.8% din copii examinați. Vârsta medie a stabilirii diagnosticului de uveita a fost de  $7.84 \pm 4.0$  ani. Durata medie a prezenței uveitei a constituit  $5.59 \pm 2.33$  ani, reflectând natura cronică a bolii și necesitatea unui management terapeutic pe termen lung. La 81.8% din copii incluși în studiul s-a constatat prezența complicațiilor oculare asociate uveitei, precum cataractă complicată la 63.6% de cazuri, sinechii- 63.6%, edemul macular - 27.3%, distrucția corpului vitros - 27.3%, keratopatie în banda - 18.2%, distrofia corneană -18.2%, iar glaucomul, decolare de retina, atrofia parțială a nervului optic, leucomul cornean și cecitate monoculara au constituit câte 9.1%. La următoarea etapă au fost colectate lichidul lacrimal din ambii ochi și serul pacientului pentru a efectua analiza nivelului proteinei S100A12 și IL-8. Concentrația medie a proteinei S100A12 în lichidul lacrimal a constituit 54.288,8 pg/mL, depășind concentrația medie a proteinei S100A12 în ser - 46.917,4 pg/mL. Aceleași rezultate au fost obținute, analizând concentrațiile IL-8 în lichid lacrimal și ser, care au constituit 170,0 pg/mL (SD 132,2) și 11.2 pg/mL (SD 13,1) respectiv. Rezultatul sugerează că la pacienții cu AJI inflamația oculară este mai pronunțată comparativ cu inflamația sistemică, indicând faptul că răspunsul inflamator ocular este predominant local. Analiza statistică primară a evidențiat o corelație pozitivă moderată între concentrațiile de proteina S100A12 și IL-8 în lichidul lacrimal ( $r=0.69$ ,  $I\hat{I}95\%: 0.39-0.85$ ,  $p<0.002$ ). Aceste rezultate sugerează o relație strânsă între cei doi biomarkeri în lichidul lacrimal, indicând potențialul lor de a fi utilizați împreună în evaluarea proceselor inflamatorii oculare. Totodată, nu s-a depistat corelații statistice semnificative între nivelurile de proteina S100A12 în lichidul lacrimal și cele din ser ( $r=0,29$ ,  $I\hat{I}95\%:-0.127-0.621$ ,  $p=0.168$ ), la fel ca și pentru IL-8 în lichidul lacrimal și ser ( $r=-0,145$ ,  $I\hat{I}95\%:-0.51-0.27$ ,  $p>0.05$ ). Lipsa corelației între datele din ser și lichidul lacrimal sugerează faptul că inflamația oculară nu este reflectată prin analiza markerilor serici și necesită o evaluare suplimentară la nivel ocular. Analiza finală a datelor va fi posibilă în etapele următoare, după obținerea rezultatelor pentru toți pacienții preconizați pentru studiu.



Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic condition characterized by severe articular involvement and extraarticular complications, the most severe being JIA-associated uveitis (JIA-U). Consequently, identifying biomarkers for early detection and monitoring of ocular inflammation has become a research priority. Data from the reviewed literature identified laboratory biomarkers associated with ocular involvement, with IL-8 and S100A12 concentrations in tear fluid being the most sensitive.

In the first phase of the study, 24 patients diagnosed with JIA were included, 11 with JIA-U and 13 without uveitis. Female sex predominated (66.7% females vs. 33.3% males), with a higher prevalence of females in both the JIA-U group (25% females vs. 20.8% males) and the non-uveitis group (41.7% females vs. 12.5% males). The mean age was  $13.0 \pm 2.68$  years for the JIA-U group and  $12.38 \pm 4.03$  years for the non-uveitis group. The mean age at clinical diagnosis was lower in the JIA-U group (6.63 years vs. 8.23 years). The median disease duration was 4.83 years (Q1–Q3: 2.83–7.54). The oligoarticular subtype was the most frequent (54.2%), followed by enthesitis-related arthritis (25%), while the RF-negative and RF-positive polyarticular subtypes were identified in 16.6% and 4.2% of cases, respectively.

Analysis of disease activity using the JADAS-71 score revealed mild activity in 37.5% of cases, moderate activity in 25%, and severe activity in 37.5%. Systemic treatment was administered to 87.5% of patients, with Methotrexate used in 83.3%, Golimumab in 37.5%, and Methylprednisolone in 25% of cases. Children with JIA-U accounted for 45.8% of the cohort. The mean age at uveitis diagnosis was  $7.84 \pm 4.0$  years, with an average uveitis duration of  $5.59 \pm 2.33$  years, highlighting the chronic nature of the condition and the need for long-term therapeutic management.

Ocular complications were present in 81.8% of JIA-U patients, including complicated cataract (63.6%), synechiae (63.6%), macular edema (27.3%), vitreous destruction (27.3%), band keratopathy (18.2%), corneal dystrophy (18.2%), with glaucoma, retinal detachment, partial optic nerve atrophy, corneal leukoma, and monocular blindness each accounting for 9.1%.

Tear fluid and serum samples were collected for S100A12 and IL-8 analysis. The mean concentration of S100A12 in tear fluid was 54,288.8 pg/mL, exceeding the mean serum concentration of 46,917.4 pg/mL. Similarly, IL-8 levels were significantly higher in tear fluid (170.0 pg/mL, SD 132.2) compared to serum (11.2 pg/mL, SD 13.1). These findings indicate that ocular inflammation in JIA patients is more pronounced than systemic inflammation, emphasizing the localized nature of the ocular inflammatory response.

A moderate positive correlation was observed between S100A12 and IL-8 concentrations in tear fluid ( $r = 0.69$ , 95% CI: 0.39–0.85,  $p < 0.002$ ). However, no significant correlations were found between S100A12 or IL-8 levels in tear fluid and serum ( $p > 0.05$ ). The lack of correlation between serum and tear fluid biomarkers suggests that ocular inflammation is not adequately reflected in systemic marker analysis and requires further localized ocular evaluation.

Final data analysis will be conducted in subsequent phases following the completion of sample collection for all anticipated study participants.

Conducătorul de proiect DOLAPCIU Elena / *Bucur*

Data: 9.12.2024

