

RESÚMENES BIBLIOGRÁFICOS

TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

El receptor de interleucina-33 (ST2) es un nuevo objetivo terapéutico para atenuar la progresión de la artropatía hemofílica

Heike C. Hawerkamp, 1 Aoife Yeow, 1 Ciara M. Byrne, 1 Anne Chevalier, 1 Laura Matarazzo, 1 Alexander Lawrence, 1 Daniel Ivers, 1 Tatenda Murangi, 1 Niamh O'Dowd, 1 Anne-Marije Hulshof, 2 Ferdows Atiq, 2 Jamie M. O'Sullivan, 2 Vincent P. Kelly, 3 Conor M. Finlay, 4 Henry J. McSorley, 5 Bagirath Gangadharan, 6 Birgit M. Reipert, 6,7 James S. O'Donnell, 2,8 Peter L. Turecek, 6 y Padraic G. Fallon 1,4

Afiliaciones:

1. Medicina Clínica, Escuela de Medicina, Trinity Biomedical Sciences Institute, Trinity College Dublín, Dublín, Irlanda;
2. Centro Irlandés de Biología Vascular, Escuela de Farmacia y Ciencias Biomoleculares, Royal College of Surgeons de Irlanda, Dublín, Irlanda;
3. Escuela de Bioquímica e Inmunología, Trinity Biomedical Sciences Institute, Trinity College Dublín, Dublín, Irlanda;
4. Trinity Translational Medicine Institute, Trinity College Dublín, Irlanda;
5. División de Señalización Celular e Inmunología, Escuela de Ciencias de la Vida, Universidad de Dundee, Dundee, Reino Unido;
6. Baxalta Innovations GmbH, miembro del Grupo de Empresas Takeda, Viena, Austria;
7. Instituto Krems Bioanalytics, Universidad de Ciencias Aplicadas IMC Krems, Krems, Austria;
8. Centro Nacional de Coagulación, Hospital St James, Dublín, Irlanda.

Puntos Clave:

- Un modelo de ratón con hemofilia A generado mediante el sistema CRISPR/Cas9 desarrolla hemorragias espontáneas en las articulaciones y artropatía.
- El receptor de IL-33, ST2, es un objetivo terapéutico para la artropatía hemofílica.

Resumen:

La hemofilia A es un trastorno hemorrágico ligado al cromosoma X causado por la deficiencia del factor VIII. Los pacientes desarrollan episodios hemorrágicos recurrentes, y cuando estos ocurren en las articulaciones, puede desarrollarse artropatía hemofílica (AH), resultando en hemartrosis y deformidad

articular.

Se generó un nuevo modelo de ratón consanguíneo con hemofilia A grave mediante la edición del gen *F8* (exón 1) con el sistema CRISPR/Cas9 (*F8* em1-/-) para estudiar los cambios hemorrágicos e inflamatorios en la hemofilia A. Los ratones *F8* em1-/- presentan una alta presencia de sangrado espontáneo, con hemorragias articulares que progresan a artropatía. Para evaluar el sangrado articular sincrónico, se indujo una lesión por aguja en la rodilla de estos ratones, evaluándose el desarrollo de AH y la inflamación sinovial. La sinovia de las articulaciones lesionadas mostró una expresión génica inflamatoria diferencial y temporal tras la agresión. El análisis de vías identificó una regulación positiva de las citocinas de la familia de la interleucina-1 (IL-1), IL-1 β e IL-33, y sus respectivos receptores [proteína accesoria del receptor de IL-1 y T1/ST2 (ST2)], en la sinovia de los ratones después de la AH inducida por aguja. Los niveles de ST2 soluble e IL-33 estaban elevados en el plasma de los ratones *F8* em1-/- en las fases agudas posteriores a la lesión articular.

Se generaron ratones *F8* em1-/- con doble deficiencia de ST2. Estos ratones hemofílicos deficientes en ST2 desarrollaron una reducción significativa del daño articular tras una lesión por aguja, en comparación con los controles *F8* em1-/- . Mediante una intervención terapéutica, se demostró que el bloqueo de ST2 tras la lesión articular mejoró significativamente el daño articular durante la AH en ratones hemofílicos. Estos estudios, en un nuevo modelo murino de AH, identifican un papel crucial de ST2 en la patogénesis de la AH y destacan su potencial como un nuevo objetivo terapéutico.

Referencia:

Blood. 16 de octubre de 2025; Volumen 146, Número 16.