

Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. Część III – cytokiny i procesy destrukcyjne

Pathogenesis of rheumatoid arthritis. Part III: cytokines and joint destruction

Ewa Kontny

Zakład Patofizjologii i Immunologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

Słowa kluczowe: cytokiny, degradacja chrząstki, resorpcja kości, nowe cele terapeutyczne.

Key words: cytokines, cartilage degradation, bone resorption, new therapeutic targets.

Streszczenie

Cytokiny, białka wydzielane przez różne typy komórek, regulują przebieg wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej, wpływają również na metabolizm chrząstki i kości. W reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) cytokiny o właściwościach prozapalnych i prodestrukcyjnych są wytwarzane w nadmiarze, stymulują syntezę enzymów degradujących chrząstkę, powstawanie osteoklastów resorbujących kość, a niektóre z nich hamują tworzenie osteoblastów – komórek odbudowujących tkankę kostną. Z tych powodów pierwsze leki biologiczne zastosowane w terapii chorych na RZS miały na celu selektywne blokowanie aktywności wybranych cytokin. Dotychczasowe obserwacje wskazują jednak, że neutralizacja cytokin hamuje odpowiedź immunologiczno-zapalną i spowalnia progresję radiologiczną tylko u części chorych. Dlatego prowadzone są intensywne badania zmierzające do opracowania nowych sposobów terapeutycznych. Postęp badań nad biologią cytokin i mechanizmami regulującymi homeostazę chrząstki i kości sprawia, że wyłanianych jest wiele nowych cząsteczek, które mogą stać się celem terapii biologicznych, a liczne nowe leki biologiczne są oceniane w badaniach klinicznych. W pracy omówiono te zagadnienia, a schemat ilustrujący charakterystyczne dla RZS procesy destrukcyjne zamieszczono na rycinie 1.

Summary

Cytokines, proteins secreted by various cell types, regulate innate and acquired immunity as well as cartilage and bone metabolism. In rheumatoid arthritis (RA), cytokines exerting proinflammatory and prodestructive effects are overproduced, stimulate synthesis of cartilage degrading enzymes, generation of bone-resorbing osteoclasts and some of them inhibit the development of bone-forming osteoblasts. Due to these activities, cytokines became the first targets of biological therapies applied in RA. However, neutralization of select cytokines has been revealed to restrain immune and inflammatory responses and to slow radiological progression in some patients only. Therefore, intensive researches aimed at new therapy development are in progress. The improvement of knowledge on cytokine biology and cartilage and bone homeostatic mechanisms allows many new molecules to be proposed as potential therapeutic targets, and numerous new biological drugs are tested in clinical trials. These topics are reviewed and a scheme illustrating destruction of joint cartilage and bone in RA is shown in the figure 1.

Wstęp

Cytokiny, białka o małym ciężarze cząsteczkowym wydzielane przez różne komórki, modulują szerokie spektrum zjawisk biologicznych [1]. Wiele z nich reguluje przebieg wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicz-

nej, a także bezpośrednio lub pośrednio wpływa na procesy destrukcyjne charakterystyczne dla reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Udokumentowanie w tej chorobie ilościowej dominacji klasycznych cytokin prozapalnych – czynnika martwicy nowotworu (TNF), interleukiny 1 β (IL-1 β), interleukiny 6 (IL-6) – oraz poznanie ich roli

Adres do korespondencji:

prof. nadzw., dr hab. med. Ewa Kontny, Zakład Patofizjologii i Immunologii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 25 40

Praca wpłynęła: 8.02.2011 r.

w podtrzymywaniu zapalenia i destrukcji stawów stało się podstawą wprowadzenia biologicznych leków neutralizujących działanie wymienionych cytokin. Skuteczność terapeutyczna tych leków jest jednak ograniczona [2]. Przykładowo, leki anti-TNF przynoszą bardzo dobrą poprawę u ok. 1/3 chorych, umiarkowana poprawa występuje z podobną częstością, ale pozostali chorzy nie reagują na ten rodzaj terapii. Przyczyny zróżnicowanej skuteczności leków antycytokinowych są niejasne. Przypuszcza się, że mogą wynikać z heterogenności RZS – choroby obejmującej kilka podtypów różniących się przebiegiem klinicznym, uwarunkowaniami genetycznymi i środowiskowymi [3]. Wskazują również, iż zrozumienie zaburzeń sieci cytokinowej w RZS jest wciąż niepełne. Należy podkreślić, że wpływ cytokin na odpowiedź immunologiczną *in vivo* jest wypadkową złożonych, wzajemnych oddziaływań synergistycznych i antagonistycznych. Co więcej, cytokiny cechuje także redundancja (nadmiarowość), polegająca na tym, że różne cytokiny wywierają podobne efekty biologiczne, np. wiele cytokin wspomaga destrukcję kości (p. Procesy destrukcyjne), dlatego normalizacja tego typu zaburzeń jest trudno osiągalna.

W RZS postępujące niszczenie struktur stawu jest spowodowane degradacją chrząstki i resorpcją kości, przy znikomej aktywności procesów naprawczych. Przeważa opinia, że procesy destrukcyjne są odpowiedzią na reakcję zapalną, gdyż często stwierdza się korelację pomiędzy wskaźnikami zapalenia i destrukcji, a obrzęk szpiku kostnego w nadgarstkach i stawach śródrečno-paliczkowych, będący odzwierciedleniem toczącej się odpowiedzi zapalnej, jest wczesnym i najbardziej czułym wskaźnikiem prognozującym postęp zmian destrukcyjnych [4]. Niemniej jednak progresję radiologiczną stwierdza się również w przypadku wyciszenia odpowiedzi zapalnej [5], co sugeruje przynajmniej częściową niezależność tych procesów.

Cytokiny

Obecnie znanych jest ponad 200 cytokin. Wiedza o ich właściwościach biologicznych jest ciągle pogłębianą, odkrywane są nowe cytokiny, a wiele z nich jest sprawdzanych jako potencjalny cel w terapii chorych na RZS. Poniżej omówiono najważniejsze informacje dotyczące cytokin, których neutralizację ocenia się w badaniach klinicznych, oraz cytokin, które są rozważane jako cel terapeutyczny.

Do nadrodziny TNF należą m.in. czynniki wzrostu limfocytów B – APRIL (*a proliferation inducing ligand*) i BAFF (*B cell activating factor belonging to TNF family*), limfotoksyny, biorące udział w tworzeniu ektopowej tkanki limfatycznej, oraz RANKL (*receptor activator of NFκB ligand*) – główna cytokina indukująca osteoklastogenezę.

Patogenne znaczenie tych cytokin udokumentowano w doświadczalnych zapaleniach stawów u zwierząt, a leki neutralizujące ich działanie są oceniane w badaniach klinicznych [6, 7]. Dotychczasowe wyniki dokumentują małą skuteczność terapeutyczną leku blokującego receptor limfotoksyny β (baminercept), a znacznie lepszą przeciwciała anti-BAFF (belimumab) i rozpuszczalnego receptora wiążącego BAFF i APRIL (atacept) [6]. W RZS blokowanie aktywności APRIL wydaje się bardziej uzasadnione, ponieważ stężenie tej cytokiny w surowicy jest większe niż BAFF [8], a *in situ* podtrzymuje ona przeżycie komórek plazmatycznych [9].

Rodzinę IL-1 tworzy 11 cytokin. Spośród nich IL-1β i IL-18 biorą udział w patogenezie RZS, podtrzymując odpowiedź zapalną, destrukcję chrząstki i kości stawowej, a antagoniście receptora IL-1 (IL-1Ra) przypisuje się działanie protekcyjne [1]. W badaniach klinicznych jest oceniane białko wiążące IL-18 (IL-18BP), a IL-1Ra (anakinra), została zarejestrowana w Stanach Zjednoczonych i krajach UE do leczenia chorych na RZS [1]. Najnowsze badania wskazują, że IL-1β jest cytokiną działającą homeostatycznie na tkankę kostną. Podczas przetrwałego zapalenia IL-1β działa prodestrukcyjnie, zwiększając wytwarzanie i aktywność osteoklastów resorbujących kość, ale w warunkach fizjologicznych może zapobiegać destrukcji, gdyż hamuje wczesne etapy osteoklastogenezy [10]. Interleukiny 1β i 18 są magazynowane wewnątrz komórek jako prointerleukiny, a wydzielane w formie aktywnej biologicznie dopiero po częściowej degradacji przez tzw. enzymy konwertujące [1]. Do tych enzymów należy kaspaza 1, znana także jako ICE (*interleukin 1β converting enzyme*) i aktywowana przez kompleks białek, zwany inflamasomem, oraz proteaza 3 neutrofilów i chymaza komórek tucznych [1, 11]. Ze względu na małą skuteczność terapeutyczną IL-1Ra, rozważa się terapeutyczne zastosowanie selektywnych inhibitorów enzymów konwertujących [11, 12]. Z tej rodziny cytokin potencjalnym celem terapeutycznym jest IL-33, aktywująca przede wszystkim komórki tuczne, gdyż u myszy z kolagenowym zapaleniem stawów (*collagen induced arthritis* – CIA) jej blokowanie łagodzi aktywność choroby i procesy destrukcyjne [13].

Interleukina 6 należy do rodziny cytokin wykorzystujących receptory zbudowane z 2 podjednostek: wspólnego dla całej rodziny białka gp130, które przekazuje komórce sygnał aktywacyjny, oraz łańcucha α, wiążącego swoiście daną cytokinę. Członkami tej rodziny są m.in. IL-11, LIF, onkostatyna i IL-27, a wiele obserwacji przemawia za tym, że cytokiny te biorą także udział w odpowiedzi zapalnej i w homeostazie kości [14, 15]. Nowe doniesienia wskazują jednak, że biologia tych cytokin nie jest w pełni poznana. Interleukina 27 przejawia również właściwości przeciwzapalne – stymuluje

wytwarzanie IL-10 i zapobiega konwersji odpowiedzi zapalnej w fazę przetrwałą. W chorobach autoimmunizacyjnych u zwierząt działanie tej cytokiny jest natomiast różne – protekcyjne lub nasilające chorobę [16]. Podobne różnice zauważono, oceniając wpływ IL-27 na osteoklastogenezę – hamuje ona powstawanie osteoklastów z monocytów krwi osób zdrowych, ale nie wpływa na przekształcanie się makrofagów płynu stawowego chorych na RZS w komórki kościogubne [17]. Lekiem blokującym efekty biologiczne IL-6 jest tocilizumab, przeciwciało wiążące łańcuch α receptora tej cytokiny (IL-6R α). Skonstruowano również leki hamujące funkcje białka gp130, z których część jest testowana w badaniach przedklinicznych [15]. Można zakładać, że leki anty-gp130 będą wyłączały aktywność całej rodziny cytokin, co w świetle nowych informacji budzi wątpliwości.

Od kilku lat istotną rolę w patogenezie RZS przypisuje się IL-17 i cytokinom, które biorą udział w powstawaniu limfocytów Th17, m.in. IL-23 i IL-21 [1]. Obecnie wiadomo, że IL-17 wytwarzają nie tylko limfocyty Th17, ale także inne typy komórek, w tym makrofagi, neutrofile i komórki tuczne [7]. Interleukina 17 ma właściwości prodestrukcyjne, stymuluje również komórki nabłonkowe, śródbłonka i fibroblastyczne do wytwarzania cytokin prozapalnych (np. IL-6, IL-8) i metaloproteaz (MMPs) degradujących tkankę łączną. U myszy z CIA neutralizacja IL-17 lub wyłączenie jej ekspresji metodami inżynierii genetycznej łagodzi przebieg choroby, a badania kliniczne u chorych na RZS z użyciem przeciwciała neutralizującego tę cytokinę są obecnie prowadzone [7].

W surowicy chorych na RZS stężenia IL-23 i IL-21 są zwiększone i korelują z aktywnością choroby [18]. Patogenną rolę tych cytokin udowodniono w doświadczalnych zapaleniach stawów u zwierząt [19, 20]. Interleukina 23 zwiększa pulę limfocytów Th17, wpływa też na homeostazę kości, zwiększając ekspresję RANKL. Aktywna biologicznie IL-23 składa się z podjednostek p19 i p40, ale łańcuch p40 współtworzy też IL-12 (p35/p40). Przeciwciało anty-p40 (ustekinumab), neutralizujące IL-23 i IL-12, zarejestrowano w Stanach Zjednoczonych i krajach Unii Europejskiej do leczenia chorych na łuszczycę. W RZS bardziej uzasadnione jest wybiórcze blokowanie IL-23, co się obecnie rozważa [7], natomiast IL-21 wpływa zarówno na odpowiedź nabytą – promuje m.in. powstawanie limfocytów Th17 i limfocytów B pamięci immunologicznej, jak i zapalną – stymuluje komórki nabłonkowe i fibroblasty do syntezy różnych mediatorów zapalenia [21].

Interleukina 21 należy do rodziny cytokin, które przekazują sygnał przez wspólną podjednostkę receptora (łańcuch γ). Tak jak IL-21, także inne cytokiny z tej grupy (IL-15, IL-7) mają działanie pleiotropowe [1]. Interleukina 15 podtrzymuje m.in. proliferację i przeżycie różnych

typów komórek, odpowiedź humoralną, wytwarzanie wielu cytokin prozapalnych i angiogenezę, a u myszy neutralizacja tej cytokiny lub wyłączenie ekspresji jej receptora metodami genetycznymi hamuje rozwój CIA i osteoporozy [1, 22]. Interleukina 7 utrzymuje homeostazę limfocytów T, stymuluje monocyty i limfocyty T do syntezy cytokin prozapalnych, bierze również udział w procesach destrukcyjnych, indukując wytwarzanie MMPs i RANKL [1, 23]. Co ciekawe, wysoka ekspresja IL-7 w błonie maziowej i duże stężenie rozpuszczalnego receptora tej cytokiny (sIL-7R) w surowicy chorych na RZS są wskaźnikami prognozującymi gorszą odpowiedź na terapię anty-TNF [24]. Z uwagi na właściwości tych cytokin w badaniach klinicznych w RZS oceniane jest przeciwciało neutralizujące IL-15 [25], a IL-7 jest potencjalnym celem terapeutycznym [23].

Odpowiedź immunologiczną kontrolują cytokiny immunosupresyjne – czynnik transformujący β (TGF- β) i IL-10, wytwarzane m.in. przez limfocyty regulatorowe [1, 26]. Do rodziny IL-10 należy też kilka nowo odkrytych cytokin, których właściwości biologiczne są słabo poznane. Jedną z nich jest IL-20, wykazująca głównie właściwości prozapalne i prodestrukcyjne. Neutralizacja IL-20 łagodzi objawy CIA u myszy [27]. Większość cytokin rodziny IL-10 występuje w komórkach płynu stawowego i błonie maziowej chorych na RZS, a ilościowo dominuje IL-19 [28]. Dalsze badania nad biologią cytokin z rodziny IL-10 powinny wyjaśnić ich rolę w patogenezie RZS oraz to, czy można je rozważać jako cel terapeutyczny.

Procesy destrukcyjne

W destrukcji stawu kluczową rolę odgrywają trzy zjawiska: przekształcenie błony maziowej w rozrastającą się i inwazyjną łuszczkę stawową [29], zmiany w metabolizmie chondrocytów i nieprawidłowa przebudowa tkanki kostnej.

Chrzęstkę stawową tworzy macierz pozakomórkowa (*extracellular matrix* – ECM), której głównymi komponentami są kolagen typu II i agrekan, oraz wytwarzające ją chondrocyty. W reumatoidalnych chondrocytach, aktywowanych przez środowisko zapalne (IL-1, TNF, IL-6, IL-17 i inne cząsteczki uwalniane przede wszystkim przez FLS), przeważają procesy kataboliczne [30, 31]. Agrekan jest degradowany przez agrekanazy z rodziny ADAMTS i niektóre metaloproteazy. Ostatnio wykazano, że wytwarzanie i aktywność enzymatyczną agrekanaz hamuje endogenna, wydzielnicza glikoproteina GEP, zwana progranuliną. To białko stymuluje również podziały chondrocytów [32], może zatem znaleźć zastosowanie w leczeniu chorych na RZS i chorobę zwyrodnieniową stawów. Metaloproteazy – kolagenazy, żelatynazy, stromielizyny i MMPs związane z błoną komórkową

(MT1-MMP) – mogą łącznie trawić wszystkie składowe ECM, a w RZS ilość naturalnych, tkankowych inhibitorów tych enzymów jest niewystarczająca do zrównoważenia procesów degradacji [30, 33]. Wcześniejsze badania kliniczne nie wykazały działania leczniczego syntetycznych inhibitorów MMP. Obecnie otwierają się nowe możliwości terapeutyczne. Z jednej strony wykazano, że selektywny inhibitor MMP-13 skutecznie hamuje degradację chrząstki u zwierząt [34]. Z drugiej, potencjalnym celem może być hamowanie aktywności MT1-MMP, ponieważ enzym ten nie tylko degradowuje różne składniki macierzy, ale również aktywuje inne MMP i ułatwia inwazję FLS na chrząstkę [35].

Macierz kostna zawiera część organiczną – osteoid, zbudowany z kolagenu typu I i białek niekolagenowych, oraz część nieorganiczną – hydroksyapatyt. Kość jest stale przebudowywana przez kościogubne osteoklasty i tworzące kość osteoblasty. Osteoblasty wytwarzają osteoid, który jest następnie mineralizowany, a osteoklasty demineralizują kość, wydzielając jony zakwaszające środowisko, degradowując także macierz kostną, wytwarzając enzymy lityczne (MMPs, katepsynę K, kwaśną fosfatazę TRAP). Osteoblasty powstają z mezenchymalnych komórek macierzystych (*mesenchymal stem cells* – MSC), a ten proces jest regulowany przez białka morfogeniczne kości (*bone morphogenic proteins* – BMP) i kanoniczną drogę sygnałową zależną od białek Wnt i β -kateniny. Osteoklasty wywodzą się natomiast z prekursorów linii mieloidalnej, a ich wytwarzanie inicjują przede wszystkim cytokiny – czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów (M-CSF) i RANKL. Ligand RANK występuje w formie rozpuszczalnej oraz w postaci związanej z błoną komórek, a fizjologicznym czynnikiem wiążącym i neutralizującym RANKL jest osteoprotegeryna (OPG) [36].

W RZS obserwuje się wzmożoną osteoklastogenezę i aktywność osteoklastów oraz upośledzoną odnowę kości [37–39]. Erozja tkanki kostnej zachodzi dwiema drogami: od strony jamy szpikowej, powodując osteoporozę okołostawową i powstawanie geod, oraz od strony jamy stawowej, czego konsekwencją jest tworzenie nadżerek kostnych. W warunkach prawidłowych RANKL występuje na osteoblastach, a w RZS jego źródłem są przede wszystkim FLS i naciekające limfocyty T [38]. Główną przyczyną resorpcji kości jest nadmiar cytokin, które promują osteoklastogenezę przez indukowanie RANKL (IL-1 β , TNF, IL-6, IL-7, IL-17), przy niedoborze cytokin hamujących ten proces (IFN- γ , IFN- α , IL-4) [40]. Ostatnio udowodniono, że *in vitro* również czynnik wzrostu tkanki łącznej (*connective tissue growth factor* – CTGF), wytwarzany przez FLS i chondrocyty, indukuje osteoklastogenezę synergistycznie z M-CSF i RANKL. Stężenie CTGF w surowicy chorych na RZS jest zwiększone, zwłaszcza w aktywnym okresie choroby, i normalizuje się po lekach neutralizujących TNF [41].

Z kolei IL-17 nie tylko zwiększa wytwarzanie osteoklastów inicjowane przez RANKL, ale ma również zdolność indukowania tego procesu w sposób niezależny [42]. Obecnie prowadzone są badania kliniczne oceniające skuteczność przeciwciała anty-RANKL (denosumab). Ten lek zarejestrowano już w Stanach Zjednoczonych i Europie do leczenia osteoporozy postmenopauzalnej z wysokim ryzykiem złamań i w chorobach nowotworowych zagrożonych utratą tkanki kostnej. Dotychczasowe dane wskazują, że u chorych na RZS denosumab zwiększa gęstość mineralną kości i zmniejsza stężenie markerów obrotu kostnego [43]. Badania u zwierząt dokumentują natomiast, że destrukcję kości hamuje także peptyd blokujący receptor cytokiny RANKL (RANK) i inhibitor katepsyny K [44, 45].

W środowisku zapalnym różnicowanie MSC w osteoblasty jest poważnie zakłócone – powstają komórki niedojrzałe, niezdolne do mineralizacji kości, które z powodu wysokiej ekspresji RANKL stymulują osteoklastogenezę [46–48]. Naturalnym inhibitorem drogi Wnt/ β -katenina jest białko DKK-1 (*Dickkopf-1*), wytwarzane przez FLS pod wpływem cytokin prozapalnych (TNF, IL-1 β). Stężenie DKK-1 w surowicy chorych z ustalonym RZS jest zwiększone, koreluje z nasileniem resorpcji kości i wskaźnikami klinicznej aktywności choroby [49]. Jednak doniesienia oceniające przydatność rokowniczą DKK-1 są niespójne i sugerują, że duże stężenie DKK-1 w surowicy może być predyktorem progresji radiologicznej raczej w krótkim (rok) niż w dłuższym (10 lat) przedziale czasowym [50, 51]. Innym endogennym inhibitorem osteoblastogenezy jest sklerostyna, wytwarzana przez osteocyty – osteoblasty zatopione w kości zmineralizowanej. Sklerostyna nie tylko blokuje receptory białek Wnt, ale także wiąże i neutralizuje białka BMP, dlatego jej zdolność do hamowania osteoblastogenezy może być większa niż białka DKK-1. U zwierząt neutralizacja sklerostyny zwiększa kościotworzenie, masę, gęstość oraz mechaniczną wytrzymałość kości [52]. W RZS ekspresja sklerostyny w osteocytach jest większa niż u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, u których obserwuje się patologiczną odbudowę kości [38]. Opierając się na tych nowych obserwacjach, postuluje się, że w terapii chorych na RZS powinny być stosowane leki przywracające odnowę kości, ale konieczne są dalsze badania dotyczące tego zagadnienia.

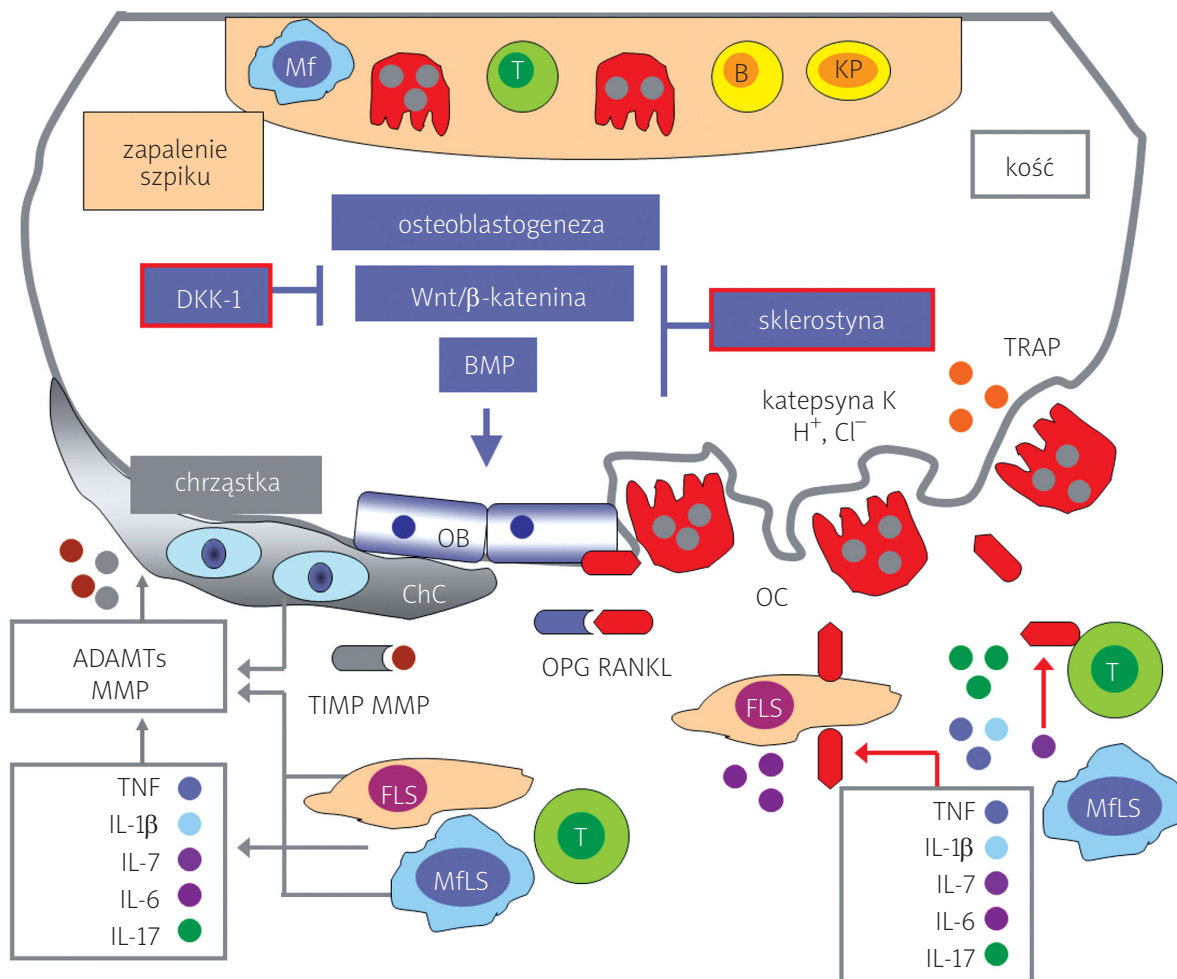
Jest to sprawa kluczowej wagi, gdyż najnowsze doniesienia dokumentują, że zaledwie u 7% chorych na RZS, leczonych metodami konwencjonalnymi przez 10 lat, ubytki kostne są odbudowywane [53]. Z tych powodów poszukuje się wskaźników predykcyjnych, które ułatwiłyby dobór skutecznej terapii [54]. Spośród licznych nowych publikacji na uwagę zasługują doniesienia wskazujące, że u chorych na RZS biomarkerami prognozującymi progresję zmian destrukcyjnych są zwiększone stę-

żenia w surowicy: rozpuszczalnych form C-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha α kolagenu typu I i II (CTX I i CTX II), kalprotektyny z rodziny białek S-100 i czynnika wzrostu hepatocytów [51, 55, 56]. Z leków biologicznych destrukcję kości u części chorych hamują inhibitory TNF, a ostatnie doniesienia wskazują na podobne działanie rituksymabu, eliminującego limfocyty B, oraz tocilizumabu, który neutralizuje działanie IL-6 [57, 58].

Podsumowanie

W RZS destrukcja struktur stawu ma charakter postępujący i nie jest równoważona odbudową uszkodzonych tkanek (ryc. 1). Enzymy degradujące chrząstkę, agrekanazy (ADAMTs) i metaloproteazy (MMPs), są wytwarzane przez synowioocyty (FLS, MfLS) i komórki chrząstki – chondrocyty (ChC), które cechuje przewaga procesów katabolicznych. Produkcję enzymów degradujących indukują cytokiny prozapalne, a niedobór tkanko-

wych inhibitorów metaloproteaz (TIMP) sprzyja degradacji. Kość jest niszczona przez komórki kościogubne – osteoklasty (OC), które demineralizują kość, wydzielając jony zakwaszające środowisko, oraz degradują macierz kostną za pośrednictwem enzymów. Powstawanie OC z prekursorów mieloidalnych (osteoklastogeneza) zależy przede wszystkim od cytokiny RANKL, która występuje w formie rozpuszczalnej i związanej z błoną komórek. W warunkach fizjologicznych RANKL występuje na komórkach tworzących kość – osteoblastach (OB), a w RZS głównie na FLS i naciekających limfocytach T. Fizjologicznym inhibitorem RANKL jest osteoprotegereyna (OPG). Wytwarzanie RANKL jest zależne od synergistycznego działania cytokin prozapalnych. W RZS komórki zapalne, gromadzące się w błonie maziowej i szpiku kostnym, wytwarzają w nadmiarze cytokiny promujące osteoklastogenezę, co jest główną przyczyną resorpcji kości. Z tych też powodów kość jest uszkodzana z dwóch stron – od jamy szpikowej i od jamy stawowej. Cytokiny



Ryc. 1. Destrukcja chrząstki i kości stawowej. Objaśnienia i skróty w Podsumowaniu.

Fig. 1. Destruction of joint cartilage and bone. Explanations and abbreviations in Recapitulation.

prozapalne (TNF, IL-1 β) zaburzają także powstawanie OB (osteoblastogenezę), gdyż powodują wytwarzanie inhibitorów tego procesu – DKK-1, który hamuje drogę aktywności zależną od białek Wnt i β -kateniny, oraz sklerostyny, hamującej nie tylko ten szlak aktywności, ale również neutralizującej białka morfogeniczne kości (BMP). Przeważa opinia, że procesy destrukcyjne są inicjowane przez przetrwały proces zapalny.

Należy podkreślić, że niszczenie chrząstki i kości stawowej, z towarzyszącym uwalnianiem autoantygenów i produktów degradacji tkanki łącznej, może zwrócić uwagę na odpowiedź immunologiczno-zapalną, nadając procesom patologicznym charakter samopodtrzymujący. Leki neutralizujące działanie cytokin prozapalnych spowalniają procesy destrukcyjne, ale ich skuteczność terapeutyczna jest ograniczona. Wytworzono już leki biologiczne hamujące osteoklastogenezę, a niektóre z nich (przeciwcało anti-RANKL) są oceniane w badaniach klinicznych. Podkreśla się również konieczność wprowadzenia leków normalizujących odbudowę kości – to zagadnienie jest jeszcze przedmiotem badań.

Piśmiennictwo

1. Kontny E, Maśliński W. Sieć cytokin i implikacje terapeutyczne w chorobach reumatycznych. W: Leczenie biologiczne chorób reumatycznych. Wiland P (red.). Termedia, Poznań 2009; 9-36.
2. Nowak B, Wiland P. Skuteczność leczenia biologicznego w reumatoidalnym zapaleniu stawów. W: Leczenie biologiczne chorób reumatycznych. Wiland P (red.). Termedia, Poznań 2009; 57-89.
3. Kontny E, Maśliński W. Nowe spojrzenie na patogenezę reumatoidalnego zapalenia stawów. *Medycyna po Dyplomie* 2008; 10: 10-14.
4. Hetland ML, Ejbjerg B, Hørslev-Petersen K, et al. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomized controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 384-390.
5. Smolen JS, Aletaha D, Steiner G. Does damage cause inflammation? Revisiting the link between joint damage and inflammation. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 159-162.
6. Carelo I, Nieto JA, Sanz I. B cell therapies for rheumatoid arthritis: beyond B cell depletion. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 325-343.
7. Hueber AJ, Asquith DL, McInnes IB, et al. Embracing novel cytokines in RA – complexity grows as does opportunity. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 479-487.
8. Dillon SR, Harder B, Lewis KB, et al. B-lymphocyte stimulator/ a proliferation-inducing ligand heterodimers are elevated in the sera of patients with autoimmune disease and are neutralized by ataccept and B-cell maturation antigen-immunoglobulin. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R48 (doi: 10.1186/ar2950).
9. Dong W, Li X, Zhu P. Infiltrations of plasma cells in synovium are highly associated with synovial fluid levels of APRIL in inflamed peripheral joints of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2009; 29: 801-806.
10. Lee B, Kim TH, Jun JB, et al. Direct inhibition of human RANK+ osteoclast precursors identifies a homeostatic function of IL-1 β . *J Immunol* 2010; 185: 5926-5934.
11. Guma M, Ronacher L, Liu-Bryan R, et al. Caspase-1-independent activation of interleukin-1beta in neutrophil-predominant inflammation. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3642-3650.
12. Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biological therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 39-51.
13. Murphy GE, Xu D, Liew FY, et al. Role of interleukin 33 in human pathology. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (suppl. I): i43-i47.
14. Kontny E, Maśliński W. Interleukina 6: znaczenie biologiczne i rola w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2009; 47: 24-33.
15. Sims NA, Walsh NC. Gp130 cytokines and bone remodelling in health and disease. *BMB Rep* 2010; 43: 513-523.
16. Yoshida H, Nakaya M, Miyazaki Y. Interleukin 27: a double-edged sword for offense and defense. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 1295-1303.
17. Kalliolias GD, Zhao B, Triantafyllou A, et al. Interleukin-27 inhibits human osteoclastogenesis by abrogating RANKL-mediated induction of nuclear factor of activated T cells c1 and suppressing proximal RANK signaling. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 402-413.
18. Rasmussen TK, Andersen T, Hvid T, et al. Increased interleukin 21 (IL-21) and IL-23 are associated with increased disease activity and with radiographic status in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37: 2014-2020.
19. Young DA, Hegen M, Ma HL, et al. Blockade of the interleukin-21/interleukin-21 receptor pathway ameliorates disease in animal model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1152-1163.
20. Yago T, Nanke Y, Kawamoto M, et al. IL-23 induces human osteoclastogenesis via IL-17 in vitro, and anti-IL-23 antibody attenuates collagen-induced arthritis in rats. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: R96 (doi: 10.1186/ar2297).
21. Monteleone G, Palone F, Macdonald TT. Interleukin-21 as a new therapeutic target for immune-mediated disease. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30: 441-447.
22. Djaafar S, Pierrot DD, Chicheportiche R, et al. Inhibition of T cell-dependent and RANKL-dependent osteoclastogenic processes associated with high levels of bone mass in interleukin-15 receptor-deficient mice. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3300-3310.
23. Churchman SM, Ponchel F. Interleukin-7 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 753-759.
24. Badot V, Durez P, Van den Eynde B, et al. Rheumatoid arthritis synovial fibroblasts produce a soluble form of the interleukin-7 receptor in response to pro-inflammatory cytokines. *J Cell Med* 2010; (doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01228.x).
25. Senolt L, Vencovsky J, Patelka K, et al. Prospective new biological therapies for rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2009; 9: 102-107.
26. Gray D, Gray M. What are regulatory B cells? *Eur J Immunol* 2010; 40: 2677-2679.
27. Hsu YH, Chang MS. Interleukin-20 antibody is a potential therapeutic agent for experimental arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3311-3321.

28. Alanrää T, Karstila K, Moilanen T, et al. Expression of IL-10 family cytokines in rheumatoid arthritis: elevated levels of IL-19 in the joints. *Scan J Rheumatol* 2010; 39: 118-126.
29. Kontny E. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. Część II – odpowiedź wrodzona, nowe cele terapeutyczne. *Reumatologia* 2011; 2: 115-121.
30. Goldring MB, Marcu KB. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 224 (doi: 10.1186/ar25920).
31. Andreas K, Häupl T, Lübke C, et al. Antirheumatic drug response signatures in human chondrocytes: potential molecular targets to stimulate cartilage regeneration. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R15 (doi:10.1186/ar2605).
32. Guo F, Lai Y, Tian Q, et al. Granulin-epithelin precursor binds directly to ADAMTS-7 and ADAMTS-12 and inhibits their degradation of cartilage oligomeric matrix protein. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2023-2036.
33. Kontny E, Maśliński W. Zaburzenia immunologiczne w patogenezie chorób reumatycznych. W: *Reumatologia kliniczna, Zimmermann-Górska I (red.)*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 101-131.
34. Jüngel A, Ospelt C, Lesch M, et al. Effect of the oral application of a highly selective MMP-13 inhibitor in three different animal models of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 898-902.
35. Miller MC, Manning HB, Jain A, et al. Membrane type matrix metalloproteinase is a crucial promoter of synovial invasion in human rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 686-687.
36. Kontny E, Maśliński W. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. W: *Reumatologia 2009/2010 – nowe trendy*. Wiland P (red.). Termedia, Poznań 2010; 13-36.
37. Choi Y, Argon JR, Rownsend MJ. Promising bone-related therapeutic targets for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2009; 5: 543-548.
38. Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 667-676.
39. Bayer C, Schett G. Novel targets in bone and cartilage. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 489-496.
40. Zhao B, Takami M, Yamada A, et al. Interferon regulatory factor-8 regulates bone metabolism by suppressing osteoclastogenesis. *Nat Med* 2009; 15: 1066-1071.
41. Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, et al. Connective tissue growth factor promotes articular damage by increased osteoclastogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R174 (doi: 10.1186/ar2863).
42. Yago T, Nanke Y, Ichikawa N, et al. IL-17 induces osteoclastogenesis from human monocytes alone in the absence of osteoblasts, which is potently inhibited by anti-TNF-alpha antibody: a novel mechanism of osteoclastogenesis by IL-17. *J Cell Biochem* 2009; 108: 947-955.
43. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticosteroids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 2009; 69: 872-875.
44. Kim H, Choi HK, Shin JH, et al. Selective inhibition of RANK blocks osteoclast maturation and function and prevents bone loss in mice. *J Clin Invest* 2009; 119: 813-825.
45. Svelander L, Erlandsson-Harris H, Astner L, et al. Inhibition of cathepsin K reduces bone erosion, cartilage degradation and inflammation evoked by collagen-induced arthritis in mice. *Eur J Pharmacol* 2009; 613: 155-162.
46. Walsh NC, Reinwald S, Manning CA, et al. Osteoblast function is compromised at sites of focal bone erosion in inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1572-1585.
47. Morimoto D, Kuroda S, Kizawa T, et al. Equivalent osteoblastic differentiation function of mesenchymal stem cells from rheumatoid arthritis in comparison with osteoarthritis. *Rheumatol* 2009; 48: 643-649.
48. Ding J, Ghali O, Lencel P, et al. TNF-alpha and IL-1beta inhibit RUNX2 and collagen expression but increase alkaline phosphatase activity and mineralization in human mesenchymal stem cells. *Life Sci* 2009; 84: 499-504.
49. Liu Y, Long L, Wang S, et al. Circulating Dickkopf-1 and osteoprotegerin in patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. *Clin Med J* 2010; 123: 1407-1412.
50. Garnero P, Tabassi NC, Voorzanger-Rousselot N. Circulating dickkopf-1 and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol* 2008; 35: 2313-2315.
51. Grandaunet B, Syversen SW, Hoff M, et al. High levels of hepatocyte growth factor (HGF) are associated with progression in radiological joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; (doi: 10.1002/art.301630).
52. Lin Ch, Jiang X, Dai Z, et al. Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/ β -catenin signaling. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1651-1661.
53. Van den Linden MP, Boja R, Klarenbeek NB, et al. Repair of joint erosions in rheumatoid arthritis: prevalence and patient characteristics in a large inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 727-729.
54. Wiland P. Czynniki prognostyczne progresji radiologicznej w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Reumatologia* 2010; 48: 213-218.
55. Syversen SW, Haavardsholm EA, Bøyesen P, et al. Biomarkers in early rheumatoid arthritis: longitudinal associations with inflammation and joint destruction measured by magnetic resonance imaging and conventional radiographs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 845-850.
56. Hammer HB, Ødegård S, Syversen SW, et al. Calprotectin (a major S100 leucocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 150-154.
57. Hein G, Eidner T, Oelzner P, et al. Influence of Rituximab on markers of bone remodeling in patients with rheumatoid arthritis: a prospective open-label pilot study. *Rheumatol Int* 2011; 31: 269-272.
58. Garnero P, Thompson E, Woodworth T, et al. Rapid and sustained improvement of bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin 6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 33-34.