

## Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. Część II – odpowiedź wrodzona, nowe cele terapeutyczne

*Pathogenesis of rheumatoid arthritis. Part II – innate immunity, new therapeutic targets*

Ewa Kontny

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

**Słowa kluczowe:** synowioocyty, komórki odporności wrodzonej, cząsteczki aktywujące, nowe cele terapeutyczne.

**Key words:** synoviocytes, innate immunity cells, activating molecules, new therapeutic targets.

### Streszczenie

Charakterystyczną cechą reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) jest przetrwałe zapalenie błony maziowej i przerost jej warstwy wyściółkowej, która tworzy inwazyjną łuszczkę stawową. W warstwie wyściółkowej występują synowioocyty o fenotypie fibroblastów (FLS) i makrofagów (MfLS), a za jej przestrzenną organizację odpowiedzialne są FLS. Oba typy synowioocytów tworzą nisze dla naciekających komórek, są też głównym źródłem wytwarzanych lokalnie czynników prozapalnych i enzymów degradujących tkankę łączną. W błonie maziowej utrzymuje się stan niedotlenienia, spowodowany nieprawidłowym tworzeniem naczyń krwionośnych i naciekaniem warstwy podwyściółkowej przez komórki odporności nabytej i wrodzonej. Liczne czynniki stymulujące utrzymują synowioocyty i komórki odporności wrodzonej w stanie aktywacji, co stale pobudza odpowiedź zapalną i procesy destrukcyjne. W pracy omówiono i przedstawiono na załączonej rycinie najważniejsze informacje dotyczące roli komórek odporności wrodzonej w patogenezie RZS. Postęp badań nad tym zagadnieniem stał się podstawą opracowania nowych metod terapeutycznych. Niektóre z nich są już oceniane w badaniach klinicznych. Praca podsumowuje również tę kwestię. Rola cytokin, niszczenie chrząstki i kości stawowej będą omówione w następnej pracy przeglądowej, kończącej serię dotyczącą patogenezy RZS.

### Summary

Chronic inflammation of synovial membrane and hyperplasia of intimal lining, which transforms into the invasive tissue – pannus, are characteristic features of rheumatoid arthritis (RA). Fibroblast-like (FLS) and macrophage-like (MfLS) synoviocytes are cellular components of intimal lining. The architecture of this layer is established by FLS, while both types of synoviocytes form niches for infiltrating cells as well as represent the major source of locally synthesized proinflammatory factors and connective tissue degrading enzymes. Abnormal blood vessels' formation and massive infiltration of subsynovium by acquired and innate immune cells results in synovial hypoxia. Due to the action of numerous stimulating factors, synoviocytes and innate immune cells are kept in the activation state, and continuously support inflammatory response and tissue destructive processes. The most important reports on the role of these cells in RA pathogenesis are discussed, summarized and illustrated on the figure. Progress in the research on this subject allows for new therapeutic procedures to be developed and some of them are currently tested in clinical trials. This issue is also reviewed in the paper. The role of cytokines and destruction of joint cartilage and bone will be described in the next review article (the last article in the series concerning pathogenesis of RA).

### Wstęp

Układ odporności wrodzonej jest pierwszą linią obrony przed atakiem mikroorganizmów patogennych. Komórki tego układu rozpoznają charakterystyczne

struktury patogenów za pomocą receptorów PRR (*pattern recognition receptors*), do których należą m.in. receptory aktywujące komórki z rodzin TLR (Toll-podobne), NLR (NOD-podobne) i RLR (RIG-podobne). Cytopla-

---

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med., prof. nadzw. 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: 26.01.2011 r.

zmatyczne receptory NLR i RLR kontrolują zakażenia wewnątrzkomórkowe, odpowiednio bakteryjne lub wirusowe, a TLR, występujące na powierzchni i wewnątrz komórek, rozpoznają oba typy patogenów [1]. Aktywowane komórki odporności wrodzonej wytwarzają chemokiny, cytokiny, biorą udział w odpowiedzi zapalnej, a niektóre (komórki dendrytyczne, monocyty/makrofagi) prezentują antygeny limfocytom T, inicjując odpowiedź nabytą. Z kolei limfocyty podtrzymują lub wygaszają czynność komórek zapalnych, odpowiednio przez wytwarzane cytokiny (np. interferon  $\gamma$  – IFN- $\gamma$ , interleukinę 17 – IL-17) lub aktywność supresyjną regulatorowych limfocytów T (Treg) [2]. Receptory PRR rozpoznają także endogenne cząsteczki – alarminy – uwalniane z uszkodzonych lub poddanych stresowi komórek i tkanek, co zapoczątkowuje fizjologiczne procesy naprawy [3].

W reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) odpowiedź nabyta o podłożu autoreaktywnym rozwija się wcześniej, może inicjować i podtrzymywać zapalenie oraz procesy destrukcyjne, co omówiono w poprzedniej pracy [4]. Komórki odporności wrodzonej przyczyniają się natomiast do konwersji zapalenia w fazę przetrwałą – charakterystyczną dla tej choroby. Ostatnie doniesienia dostarczają informacji wyjaśniających przyczyny stałej aktywacji i akumulacji tych komórek w zajętych chorobowo stawach, wskazują również nowe cele terapeutyczne, co omówiono dalej. Komórki naciekające staw są także źródłem cytokin prozapalnych i czynników powodujących degradację chrząstki i kości stawowej. Te zagadnienia będą przedmiotem ostatniej pracy przeglądowej z serii dotyczącej patogenezy RZS.

## Zmiany w błonie maziowej i synowioocyty

W zdrowym stawie błona maziowa, zaopatrująca chrząstkę w elementy odżywcze i wytwarzająca płyn stawowy, jest słabo unaczyniona, jej warstwa wyściółkowa jest cienka, a warstwę podwyściółkową naciekają nieliczne komórki. Warstwa wyściółkowa, zbudowana z białek macierzy pozakomórkowej (*extracellular matrix* – ECM) i synowioocytów, zastępuje czynnościowo błonę podstawną, której w sensie anatomicznym brak. Mezenchymalne synowioocyty o fenotypie fibroblastów (FLS) dominują liczebnie, a mniej jest komórek mieloidalnych o fenotypie makrofagów (MfLS) [5].

U chorych na RZS obserwuje się wzmożoną waskularyzację błony maziowej, jej naciekanie przez leukocyty, a także hiperplazję warstwy wyściółkowej, która tworzy inwazyjną łuszczkę stawową. Łuszcзка penetruje chrząstkę i wnika do kości podchrzęstnej, a jej komórkowymi komponentami są FLS i MfLS. Oba typy synowioocytów, aktywowane przez liczne wytwarzane lokalnie cząsteczki, są głównym źródłem czynników podtrzymu-

jących proces zapalny i destrukcję stawu, m.in. czynników wzrostu, chemokin, cytokin, bioaktywnych lipidów i enzymów degradujących tkankę łączną [5]. Oprócz tego synowioocyty podtrzymują aktywację, przeżycie i różnicowanie komórek naciekających.

Fizjologiczną funkcją FLS jest wytwarzanie białek ECM i składników płynu stawowego. Reumatoidalne FLS są również odpowiedzialne za przestrzenną organizację warstwy wyściółkowej, którą formują, łącząc się ze sobą poprzez cząsteczkę adhezyjną, zwaną kadheryną 11 [6]. Co więcej, w warunkach *in vitro* FLS tworzą nisze zasiedlane przez MfLS i dostarczają tym komórkom sygnały przeżycia [7]. Te właściwości są unikatowe dla FLS (nie mają ich inne typy fibroblastów). Komórki mieloidalne o fenotypie makrofagów podtrzymują natomiast różnicowanie limfocytów Th17 [8], a dzięki gromadzeniu na powierzchni czynnika wzrostu APRIL (*a proliferation inducing ligand*), wytwarzają nisze dla komórek plazmatycznych [9].

Reumatoidalne FLS są populacją heterogenną. U zwierząt wywodzą się one z prekursorów mezenchymalnych (*mesenchymal stem cells* – MSC), migrujących do stawu ze szpiku [10]. W warunkach prawidłowych z MSC powstają różne komórki (fibroblasty, chondrocyty, osteoblasty, mioblasty, adipocyty), dzięki czemu możliwa jest fizjologiczna odnowa uszkodzonych tkanek. W przetrwałym zapaleniu różnicowanie MSC może być upośledzone, a procesy naprawcze zaburzone. Za słusnością tego przypuszczenia przemawia fakt, że wśród reumatoidalnych FLS można wyodrębnić komórki o cechach fibroblastów i chondrocytów (tzw. pannocyty) lub fibroblastów i miocytów (tzw. miofibroblasty), którym przypisuje się udział w patologicznych procesach naprawczych, charakteryzujących się brakiem odbudowy tkanki kostnej [11–13]. Konwersja FLS w miofibroblasty może być cechą wrodzoną, spowodowaną niedoborem wydzielniczego białka NPC-2, ale powoduje ją również czynnik transformujący  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), cytokina obecna w płynie stawowym [14, 15].

Przerost warstwy wyściółkowej jest spowodowany proliferacją FLS i ich opornością na apoptozę oraz maszyną akumulacją MfLS [5]. Gromadzenie MfLS *in situ* zależy od środowiska zapalnego, gdyż leki biologiczne neutralizujące cytokinę prozapalną – czynnik martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor* – TNF) redukują liczbę tych komórek w błonie maziowej [16]. Przyczyny anormalnych właściwości FLS mogą być natomiast złożone, zarówno wrodzone, jak i podtrzymywane przez przetrwały proces zapalny, mogą powstawać m.in. na skutek zaburzeń epigenetycznej regulacji genów, pobudzenia szlaków sygnałowych związanych z transformacją nowotworową, niedoboru białka NPC2, długotrwałego działania cytokin i czynników wzrostu [11, 14, 17–19]. Z tych

powodów nie ma dotąd skutecznych leków normalizujących czynność tych komórek. U zwierząt działanie terapeutyczne ma przeciwciało neutralizujące kadherynę 11, które dezorganizuje warstwę wyściółkową [6]. Nadziej budzą także inhibitory kinaz tyrozynowych – enzymów pośredniczących w przekazywaniu wewnątrzkomórkowych sygnałów aktywacyjnych. Na skutek stałej aktywacji w reumatoidalnych FLS aktywność kinaz tyrozynowych (PTK) jest zwiększona [14]. Badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo i skuteczność inhibitorów PTK u chorych na RZS już się rozpoczęły.

### Angiogeneza, waskularyzacja i wynaczynianie komórek

Warstwę podwyściółkową błony maziowej naciekają masywnie leukocyty, a ich wynaczynianie regulują cząsteczki adhezyjne i chemokiny. Te ostatnie wpływają także na angiogenezę, podtrzymują odpowiedź zapalną i procesy destrukcyjne [20]. Ekspresja chemokin i ich receptorów zmienia się wraz z przebiegiem RZS. Niektórym chemokinom (CCL-2, CCL-3) i ich receptorom (CCR3) przypisuje się udział w fazie inicjującej migrację leukocytów, innym (CXCL-9, CXCL-10 i CCR5) w jej przetrwaniu podtrzymywaniu [20, 21], a CXCL-9 i CXCL-10 są również czułymi wskaźnikami klinicznej aktywności choroby [22].

Pomimo wzmożonej angiogenezy, tworzenia nowych kapilar z już istniejących naczyń krwionośnych, w hipertroficznej i aktywnej metabolicznie błonie maziowej utrzymuje się stan niedotlenienia. Niedotlenienie podtrzymuje dalsze naciekanie komórek, wytwarzanie chemokin i cytokin prozapalnych [23]. Zaburza także waskulogenezę – powstawanie nowych naczyń krwionośnych z komórek prekursorowych śródbłonna (*epithelial precursor cells* – EPC), które są uwalniane ze szpiku kostnego do krwi. Chociaż EPC akumulują się w reumatoidalnej błonie maziowej, to powstające naczynia krwionośne są morfologicznie „niedojrzałe” i przepuszczalne, w wyniku czego niedotlenienie, wynaczynianie leukocytów i obrzęk tej tkanki są stale podtrzymywane [24, 25].

Zaburzenie czynności śródbłonna zwiększa ryzyko rozwoju miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych, schorzeń, które są przyczyną przedwczesnej śmierci ok. 50% chorych na RZS. Dlatego prowadzone są liczne badania zmierzające do normalizacji tych zaburzeń. Dotychczas u chorych na RZS nie udowodniono terapeutycznego działania małych cząsteczkowych inhibitorów receptorów chemokinowych, natomiast leki biologiczne neutralizujące TNF normalizują waskulogenezę w błonie maziowej [24], a liczne badania przedkliniczne wskazują na potencjalne zastosowanie nowych, selektywnych inhibitorów angiogenezy (np. inhibitorów cytokin i chemokin proangiogennych).

### Granulocyty i komórki dendrytyczne

Neutrofile (Nf) gromadzą się w płynie stawowym, gdzie są dominującą populacją leukocytów. Migracja Nf z naczyń krwionośnych do stawu jest skoordynowana z naciekaniem limfocytów Th17 [26]. Co ciekawe, Nf przemieszczają się przez charakterystyczne dla RZS obszary błony maziowej, zawierające małą ilość białka macierzy pozakomórkowej – lamininy  $\alpha 5$  [27]. W stawie czas przeżycia Nf jest wydłużony na skutek zwiększonej ekspresji czynnika transkrypcyjnego FoxO3 [28]. Neutrofile biorą udział w odpowiedzi zapalnej, wytwarzając cytokiny, proteazy, reaktywne metabolity tlenu, białka o funkcji „alarmin”, składowe dopełniacza itd.

W błonie maziowej licznie występują komórki tuczne (*mast cells* – MC), które po aktywacji mogą uwalniać wiele mediatorów zapalnych. Rola tych komórek w patogenezie RZS była niedoceniana. Ostatnio udowodniono, że aktywację synowialnych MC powodują kompleksy immunologiczne, zawierające cytrulinowane białka i swoiste dla nich autoprzeciwciała (ACPA), a także cytokiny (np. IL-33) [29, 30]. Ponadto MC wydzielają tryptazę – enzym, który chroni sąsiadujące komórki przed śmiercią apoptotyczną, są bogatym źródłem IL-17 i syntetyzują enzymy przekształcające IL-1 $\beta$  w formę aktywną biologicznie [31–33]. W RZS MC są zatem aktywnymi uczestnikami procesów patogennych.

Komórki dendrytyczne (*dendritic cells* – DC) są „profesjonalnymi” komórkami prezentującymi antygen. W zależności od stopnia dojrzałości i podtypu mogą indukować nabytą odpowiedź immunologiczną albo stan tolerancji. We krwi obwodowej chorych z aktywnym klinicznie RZS liczba DC jest bardzo mała, gdyż akumulują się one w błonie maziowej. Synowialnym DC przypisuje się udział w podtrzymywaniu migracji innych komórek, tworzeniu ektopowej tkanki limfatycznej i uczynianiu autoreaktywnych limfocytów T. W okresie remisji we krwi zwiększa się liczba DC, które mają właściwości tolerogenne (tDC) [34–36]. Ostatnio opublikowano wiele prac opisujących badania, których celem było wytworzenie tDC z myślą o ich zastosowaniu w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych [37]. Dwa lata temu ogłoszono rozpoczęcie prób klinicznych polegających na leczeniu chorych na RZS za pomocą tDC, ale wyników jeszcze nie ogłoszono.

### Aktywacja komórek przez cząsteczki endogenne

Komórki akumulujące się w stawie otrzymują wiele sygnałów aktywacyjnych. Ważną rolę odgrywają ligandy receptorów PRR, zarówno pochodzące z mikroorganizmów, np. bakteryjny dipeptyd muramylowy [38], jak i cząsteczki endogenne. Do endogennych ligandów PRR

należą składowe ECM (fragmenty fibronektyny, oligosacharydy hialuronanu, tenascyna C), cząsteczki uwalniane z komórek nekrotycznych lub aktywowanych przez cytokiny (białka szoku cieplnego, RNA, kompleksy DNA z białkiem jądrowym HMGB1), a także osteopontyna – główne białko macierzy kostnej, które występuje również na komórkach, umożliwia im wzajemny kontakt i przyleganie do ECM [39–44]. W błonie maziowej i/lub płynie stawowym chorych na RZS stężenie tych cząsteczek jest znaczne, a *in vitro* stymulują one komórki, głównie synowioocyty, do wytwarzania chemokin, cytokin prozapalnych i enzymów degradujących [39–44]. Wyłączenie ekspresji tenascyny C i osteopontyny metodami inżynierii genetycznej zapobiega lub łagodzi objawy indukowanego doświadczalnie zapalenia stawów u zwierząt [41, 43], obie cząsteczki są zatem potencjalnym celem terapeutycznym. Inną możliwością jest selektywne blokowanie PRR. U chorych na RZS rozpoczęto już badania kliniczne oceniające skuteczność antagonistów TLR4 [45].

Odpowiedź immunologiczno-zapalną podtrzymują także komórki aktywowane. Głównym genetycznym czynnikiem ryzyka rozwoju RZS są geny kodujące cząsteczki HLA-DR ze „wspólnym epitopem” (DRSE+) [4]. U takich chorych cząsteczki DRSE+ pojawiają się na aktywowanych komórkach immunologicznych. Wiążą one powierzchniowe białko (kalretikulinę) na komórkach odporności wrodzonej (np. na DC), stymulując je do wytwarzania cytokin promujących różnicowanie limfocytów Th17 oraz do syntezy tlenu azotu. Z kolei tlenek azotu upośledza kluczowy mechanizm immunoregulacyjny, zależny od aktywności dioksygenazy indoleaminy [46]. Aktywowane komórki i płytki krwi uwalniają również mikrocząsteczki (*microparticles* – MP), otoczone błoną komórkową, na której ekspozowane są różne bioaktywne białka i lipidy, w tym cytokiny, przeciwciała, składniki dopełniacza (C1q, C3, C4) [47, 48]. Dzięki temu MP pobudzają sąsiadujące komórki, np. MP z płytek aktywują FLS za pośrednictwem IL-1, którą gromadzą na swojej powierzchni [47]. Zjawisku temu zapobiegają lipoproteiny wysokiej gęstości (*high density lipoproteins* – HDL), które wiążą się do aktywowanych komórek i MP, co uniemożliwia wytwarzanie wielu czynników prozapalnych [49]. Wobec tego dyslipidemia reumatoidalna, przejawiająca się m.in. niedoborem HDL, nie tylko zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, ale może również podtrzymywać odpowiedź zapalną.

## Dopełniacz

Układ dopełniacza (*complement* – C) uczestniczy w nieswoistej obronie przeciwniekcyjnej, powodując lizę mikroorganizmów lub ich opsonizację. Ponadto białka tego układu przyciągają i aktywują leukocyty, party-

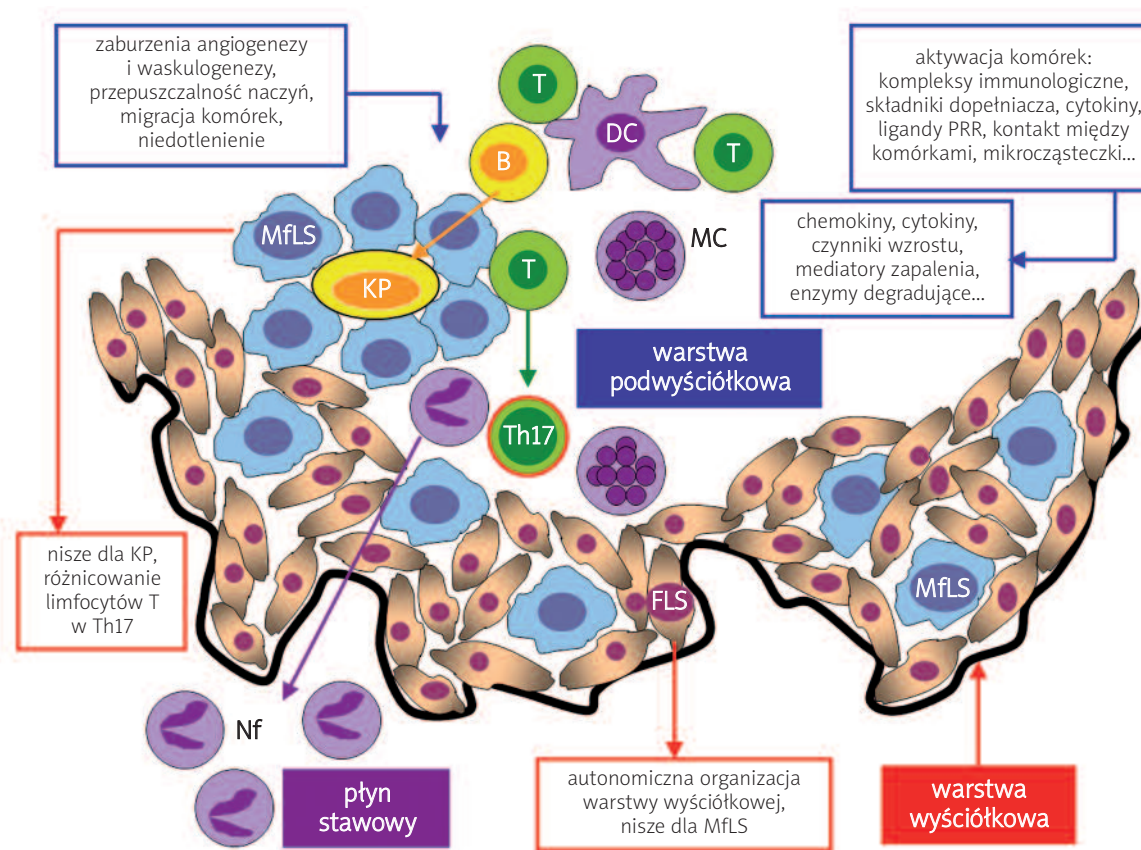
cypują w oczyszczaniu tkanek z kompleksów immunologicznych (KI) i komórek umierających. Aktywne biologicznie składowe C powstają podczas kaskady reakcji enzymatycznych, które są uruchamiane trzema drogami: klasyczną, alternatywną i lektynową. Te drogi zbiegają się w momencie utworzenia składowej C3 i kończą sformowaniem kompleksu C5b-C9, atakującego błonę (*membrane attacking complex* – MAC) i niszczącego komórkę docelową [5].

W RZS dopełniacz jest ważnym mediatorem zapalenia, aktywowanym przede wszystkim *in situ*, drogą klasyczną i alternatywną. W płynie stawowym chorych jest zwiększone stężenie KI, pośrednich (anafilatoksyny C5a) i końcowych (MAC) produktów dopełniacza, przy małym stężeniu wczesnych składowych (C3 i C4), które ulegają enzymatycznym przekształceniom [5, 39]. Za aktywację dopełniacza są odpowiedzialne przeciwciała tworzące KI (m.in. ACPA), a także składowe ECM uwalniane z degradowanej chrząstki [50–52]. Wytwarzany w nadmiarze MAC nie tylko uszkadza własne komórki, ale w stężeniach subkultycznych aktywuje FLS [53]. Z kolei anafilatoksyna C5a działa chemotaktycznie na Nf, zwiększa przepuszczalność naczyń krwionośnych i również aktywuje synowioocyty [51, 54]. U chorych na RZS rozpoczęto wstępne badania kliniczne, w których ocenia się dwa leki biologiczne: przeciwciało neutralizujące C5 (ekulizumab), które hamuje powstawanie C5a i MAC, oraz fragment rozpuszczalnego receptora CR1, który jest kofaktorem białek hamujących aktywację dopełniacza [39].

## Podsumowanie

W lokalnej odpowiedzi immunologiczno-zapalnej udział biorą różne typy komórek (ryc. 1). Reumatoidalne synowioocyty fibroblastyczne (FLS) w sposób autonomiczny organizują strukturę warstwy wyściółkowej błony maziowej. Tworzą też nisze zasiedlane przez naciekające synowioocyty o fenotypie makrofagów (MfLS). Z kolei MfLS podtrzymują odpowiedź nabytą – dostarczają sygnały przeżycia komórkom plazmatycznym (KP), które wytwarzają autoprzeciwciała, oraz sygnały ukierunkowujące różnicowanie limfocytów T w komórki Th17, którym przypisuje się kluczową rolę patogenną [2, 4]. Rozwój odpowiedzi nabytej jest zależny także od synowialnych komórek dendrytycznych (DC), prezentujących antygeny limfocytom T. Autoreaktywna odpowiedź nabyta powstaje przed objawami klinicznymi. Nie wiadomo, czy wówczas dochodzi do subkultycznego zapalenia błony maziowej, ale wiele obserwacji przemawia za tym, że autoreaktywne limfocyty T (T) i B (B) mogą inicjować zapalenie [4].

W błonie maziowej, na skutek nieprawidłowej angiogenezy i waskulogenezy, utrzymuje się stan niedotlenienia, a powstające naczynia krwionośne wykazują znaczny



**Ryc. 1** Komórki biorące udział w lokalnej odpowiedzi immunologiczno-zapalnej. Objasnienia i skróty w Podsumowaniu.

**Fig. 1.** Cells engaged in the local immune-inflammatory response. Details in Recapitulation.

stopień przepuszczalności, co w sposób ciągły podtrzymuje migrację komórek. Naciekające komórki odporności wrodzonej – MfLS, DC, neutrofile (Nf), komórki tuczne (MC), a także FLS otrzymują liczne sygnały, dostarczane przez kompleksy immunologiczne, składniki dopełniacza, cytokiny, ligandy PRR, bezpośredni kontakt z komórkami aktywowanymi i mikrocząsteczkami. Na skutek tego komórki są utrzymywane w stanie ciągłej aktywacji i w sposób przetrwały wytwarzają różne czynniki prozapalne i enzymy degradujące tkankę łączną. Złożone oddziaływania pomiędzy komórkami odporności wrodzonej i nabytej tworzą błędne koło napędzające odpowiedź zapalno-destrukcyjną, dlatego jej kontrolowanie jest trudne. Leki biologiczne, które neutralizują działanie poszczególnych cytokin prozapalnych bądź eliminują lub normalizują czynność limfocytów [2, 4], przynoszą korzyść terapeutyczną tylko u części chorych na RZS, dlatego intensywnie prowadzone są badania nad poszukiwaniem nowych leków. Dzięki głębszemu zrozumieniu roli układu odporności wrodzonej w patogenezie RZS, opracowano nowe metody terapeutyczne i skonstruowano nowe leki biologiczne. Spośród nich największe zain-

teresowanie budzą te, których bezpieczeństwo i skuteczność są aktualnie oceniane w badaniach klinicznych – antagonisty TLR4 wyciszający aktywność komórek, cząsteczki hamujące aktywację dopełniacza (ekulizumab – przeciwciało anti-C5 oraz rozpuszczalny receptor CR1) i wytworzone *in vitro* tolerogenne komórki dendrytyczne.

**Piśmiennictwo**

1. Baccala R, Gonzalez-Quintal R, Lawson BP, et al. Sensors of the innate immune system: their mode of action. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 448-456.
2. 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.
3. Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science* 2010; 327: 291-295.
4. Kontny E. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. Część I – odpowiedź nabyta, uwarunkowania genetyczne i środowiskowe. *Reumatologia* 2011; 49: 47-54.
5. Kontny E, Maśliński W. Zaburzenia immunologiczne w patogenezie chorób reumatycznych. W: *Reumatologia kliniczna*. Zimmermann-Górska I (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 101-131.

6. Lee DM, Kiener HP, Agarwal SK, et al. Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis. *Science* 2007; 315: 1006-1010.
7. Kiener HP, Watts GFM, Cui Y, et al. Synovial fibroblasts self-direct multicellular lining architecture and synthesis function in three-dimensional organ culture. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 742-752.
8. Evans HG, Gullick NJ, Kelly S, et al. In vivo activated monocytes from the site of inflammation in humans specifically promote Th17 response. *PNAS* 2009; 106: 6232-6237.
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. McQueen FM, Ostendorf B. What is MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and why does it matter? *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 222 (doi: 10.1186/ar2075).
11. Firestein GS. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1781-1790.
12. Kasperkovitz PV, Timmer TC, Smeets TJ, et al. Fibroblast-like synoviocytes derived from patients with rheumatoid arthritis show the imprint of synovial tissue heterogeneity: evidence of a link between an increased myofibroblast-like phenotype and high-inflammation synovitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 430-441.
13. Bauer S, Jendro MC, Walde A, et al. Fibroblast activation protein is expressed by rheumatoid myofibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R171 (doi: 10.1186/ar2080).
14. Csepegi C, Jiang M, Kojami F, et al. Somatic cell plasticity and Niemann-Pick type C2 protein: fibroblast activation. *J Biol Chem* 2011; 286: 2078-2087.
15. Song HY, Kim MY, Kim KH, et al. Synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis induces  $\alpha$ -smooth muscle actin in human adipose-derived mesenchymal cells through a TGF- $\beta$ 1-dependent mechanism. *Exp Mol Med* 2010; 42: 565-573.
16. Thurlings RM, Wijbrandts CA, Bennink RJ, et al. Monocyte scintigraphy in rheumatoid arthritis: the dynamics of monocyte migration in immune-mediated inflammatory disease. *PLoS ONE* 2009; 4: e7865 (doi: 10.1371/journal.pone.0007865).
17. Li X, Makarov SS. An essential role of NF- $\kappa$ B in the "tumor-like" phenotype of arthritic synoviocytes. *PNAS* 2006; 103: 17432-17437.
18. Karouzakis E, Gay RE, Michel BA, et al. DNA hypomethylation of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3613-3622.
19. Nakamachi Y, Kawano S, Takenokuchi M, et al. MicroRNA-124a is a key regulator of proliferation and monocyte chemoattractant protein 1 secretion in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1294-1304.
20. Szekanecz Z, Besenyi T, Szentpetery A, et al. Angiogenesis and vasculogenesis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 299-306.
21. Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 383-391.
22. Kuan WP, Tam LS, Wong CK, et al. CXCL9 and CXCL10 as sensitive markers of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37: 257-264.
23. Ng CT, Binińska M, Kennedy A, et al. Synovial tissue hypoxia and inflammation in vivo. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1389-1395.
24. Izquierdo E, Canete JD, Celis R, et al. Immature blood vessels in rheumatoid synovium are selectively depleted in response to anti-TNF therapy. *PLoS ONE* 2009; 12: e8131 (doi: 10.1371/journal.pone.0008131).
25. Kennedy A, Ng CT, Binińska M, et al. Angiogenesis and blood vessel stability in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 711-721.
26. Pelletier M, Maggi L, Micheletti A, et al. Evidence for cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. *Blood* 2010; 115: 335-343.
27. Poduval P, Sillat T, Virtanen I, et al. Immigration check for neutrophils in RA lining: laminin  $\alpha$ 5 low expression regions act as exit points. *Scand J Immunol* 2010; 39: 132-140.
28. Turrel-Davin F, Tournadre A, Pachot A, et al. FoxO3a involved in neutrophil and T cell survival is over expressed in rheumatoid blood and synovial tissue. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 755-760.
29. Schuerwegh AJ, Ioan-Facsinay A, Dorjee AL, et al. Evidence for a functional role of IgE anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *PNAS* 2010; 107: 2586-2591.
30. Murphy GEJ, Xu D, Liew FY, et al. Role of interleukin 33 in human pathology. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (suppl. I): i43-i47.
31. Sawamukai N, Yukawa S, Saito K, et al. Mast cell-derived tryptase inhibits apoptosis of human rheumatoid synovial fibroblasts via rho-mediated signalling. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 952-959.
32. Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, et al. Cutting edge: mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol* 2010; 184: 3336-3340.
33. Guma M, Ronacher L, Liu-Bryan R, et al. Caspase-1-independent activation of interleukin-1 $\beta$  in neutrophil-predominant inflammation. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3642-3650.
34. Richez Ch, Schaevebeke T, Dumoulin Ch, et al. Myeloid dendritic cells correlate with clinical response whereas plasmacytoid dendritic cells impact autoantibody development in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R100 (doi:10.1186/ar2746).
35. Wenink MH, Santegoets KC, Roelofs MF, et al. The inhibitory Fc $\gamma$ IIb receptor dampens TLR-4-mediated immune responses and is selectively up-regulated on dendritic cells from rheumatoid arthritis patients with quiescent disease. *J Immunol* 2009; 183: 4509-4520.
36. Kavousanaki M, Makrigiannakis A, Boumpas D, et al. Novel role of plasmacytoid dendritic cells in humans. Induction of interleukin-10-producing Treg cells by plasmacytoid dendritic cells in patients with rheumatoid arthritis responding therapy. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 53-63.
37. Harry RA, Anderson AE, Isaacs JD, et al. Generation and characterization of therapeutic tolerogenic dendritic cells for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 11: 2042-2050.
38. Ospelt C, Brentano F, Jüngel A, et al. Expression, regulation, and signaling of the pattern-recognition receptor nucleotide-binding oligomerization domain 2 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 355-363.
39. Gierut A, Perlman H, Pope RM. Innate immunity and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2010; 36: 271-296.

40. Andersson U, Harris HE. The role of HMGB1 in the pathogenesis of rheumatic disease. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1799: 141-148.
41. Midwood K, Sacre S, Piccinini AM, et al. Tenascin-C is an endogenous activator of Toll-like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease. *Nat Med* 2009; 15: 774-780.
42. Huang Q, Sobkoviak R, Jockheck-Clark AR, et al. Heat shock protein 96 is elevated in rheumatoid arthritis and activates macrophages primarily via TLR2 signaling. *J Immunol* 2009; 182: 4965-4973.
43. Take Y, Nakata K, Hashimoto J, et al. Specifically modified osteopontin in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes supports interaction with B cells and enhances production of interleukin-6. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3591-3601.
44. Morimoto J, Kon S, Matusi Y, et al. Osteopontin as a target molecule for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Drug Targets* 2010; 11: 494-505.
45. Vanags D, Williams B, Johnson B, et al. Therapeutic efficacy and safety of chaperonin 10 in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2006; 368: 855-863.
46. De Almeida DE, Ling S, Pi X, et al. Immune dysregulation by the rheumatoid arthritis shared epitope. *J Immunol* 2010; 185: 1927-1934.
47. Boillard E, Nigrovic PA, Larabee K, et al. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science* 2010; 327: 580-583.
48. Biro E, Nieuwland R, Tak PP, et al. Activated complement components and complement activator molecules on the surface of cell-derived microparticles in patients with rheumatoid arthritis and healthy individuals. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1085-1092.
49. Carpintero R, Gruaz L, Brandt KJ, et al. HDL interfere with the binding of T cell microparticles to human monocytes to inhibit pro-inflammatory cytokine production. *PLoS ONE* 2010; 5: e11869 (doi: 10.1371/journal.pone.0011869).
50. Trouw LA, Haisma EM, Levarth EW, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies from rheumatoid arthritis patients activate complement via both the classical and alternative pathways. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1923-1931.
51. Okroj M, Heinegård D, Holmdahl R, et al. Rheumatoid arthritis and the complement system. *Ann Med* 2007; 39: 517-530.
52. Sjöberg AP, Manderson GA, Mörgelin M, et al. Short leucine-rich glycoproteins of the extracellular matrix display diverse patterns of complement interaction and activation. *Mol Immunol* 2009; 46: 830-839.
53. Jahn B, Von Kempis J, Krämer KL, et al. Interaction of the terminal complement components C5b-9 with synovial fibroblasts: binding to the membrane surface leads to increased levels in collagenase-specific mRNA. *Immunology* 1993; 78: 329-334.
54. Yuan G, Wei J, Zhou J, et al. Expression of C5aR (CD88) on synoviocytes isolated from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 1408-1412.