

# Wpływ leptyny i adiponektyny na procesy chondrogenезы i osteoblastogenezy – znaczenie w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów

*Influence of leptin and adiponectin on chondrogenesis and osteoblastogenesis. A potential role in rheumatoid arthritis pathogenesis*

Urszula Skalska, Ewa Kontny

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

**Słowa kluczowe:** adiponektyna, chondrogenеза, leptyna, osteoblastogeneza, reumatoidalne zapalenie stawów.

**Key words:** adiponectin, chondrogenesis, leptin, osteoblastogenesis, rheumatoid arthritis.

## Streszczenie

Leptyna i adiponektyna to klasyczne adipokiny produkowane przez białą tkankę tłuszczową. Mają one działanie pleiotropowe; ich rolę bada się w takich chorobach, jak reumatoidalne zapalenie stawów czy choroba zwyrodnieniowa stawów. Dotąd nie wiadomo, jaki dokładnie wpływ wywierają one na procesy chondrogenезы i osteoblastogenezy. Te dwa procesy są bardzo istotne z punktu widzenia reumatoidalnego zapalenia stawów, gdyż w chorobie tej dochodzi do destrukcji chrząstki i kości stawowej. Istotne jest określenie, jaką rolę odgrywają adipokiny w reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz w jaki sposób wpływają na różnicowanie komórek mezenchymalnych. W niniejszej pracy przedstawiono obecną wiedzę na temat roli adiponektyny i leptyny w procesach osteogenezy i chondrogenезы (tab. I i II).

## Summary

Leptin and adiponectin are classic adipokines produced in the white adipose tissue. They exert pleiotropic effects on organism and currently their role in rheumatoid arthritis and osteoarthritis is intensively studied. The role of adiponectin and leptin in chondrogenesis and osteogenesis is still unclear. These processes are crucial in rheumatoid arthritis because of massive destruction of joint cartilage and bone in this disease. The influence of these two adipokines must be elucidated as well as their influence on differentiation of mesenchymal stem cells. In this article we present current knowledge on adiponectin and leptin influence on chondrogenesis and osteoblastogenesis (Table I, II).

## Wstęp

Leptyna i adiponektyna to klasyczne adipokiny, czyli aktywne biologicznie czynniki produkowane przez białą tkankę tłuszczową. Komórkami budującymi białą tkankę tłuszczową są adipocyty i to one są głównym źródłem leptyny i adiponektyny w organizmie. Główną (i pierwszą poznaną) rolę tych dwóch hormonów jest regulacja pobierania pokarmu i przemian energetycznych. Jednak-

że obie te adipokiny mają działanie znacznie szersze, obejmujące funkcjonowanie całego organizmu. Ostatnio wiele uwagi poświęca się znaczeniu, jakie może mieć tkanka tłuszczowa w patogenezie chorób układu ruchu, zwłaszcza w chorobie zwyrodnieniowej stawów (ChZS) i w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS). Zainteresowanie to nie wynika tylko z faktu negatywnego wpływu, jaki dla układu ruchu ma nadmierne odtuszczenie ciała, ale przede wszystkim z odkrywania coraz to

---

### Adres do korespondencji:

mgr Urszula Skalska, Zakład Patofizjologii i Immunologii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel./faks +48 22 844 25 40, e-mail: urszula.skalska@ir.ids.pl

**Praca wpłynęła:** 18.02.2011 r.

nowych właściwości adipokin. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie wpływu adiponektyny i leptyny na procesy osteogenezy i chondrogenезy oraz implikacji, jakie może to nieść dla patogenezy RZS.

## Leptyna

Odkrycie leptyny w 1994 r. diametralnie zmieniło spojrzenie na białą tkankę tłuszczową: z magazynu energetycznego przeistoczyła się ona w największy narząd endokryny organizmu.

Leptyna jest hormonem peptydowym o masie 16 kDa kodowanym przez gen *Ob* (*obese* – otyły). Działa na poziomie podwzgórza poprzez swoje receptory ObR, hamując pobieranie pokarmu i wzmagając wykorzystanie zasobów energii. Reguluje przyrost masy ciała i odpowiada za integrację stanu energetycznego organizmu z układem immunologicznym i neuroendokrynym. Receptory leptyny występują w 6 izoformach; tylko dwa z nich mogą przekazywać sygnał leptynowy: ObRb (izoforma długa) jest w pełni funkcjonalny, ObRa (izoforma krótka) ma zmniejszoną siłę przekazywania sygnału [1, 2]. Stężenie leptyny w surowicy jest wprost proporcjonalne do masy tkanki tłuszczowej w organizmie. Wytwarzanie leptyny zwiększa się w czasie infekcji i w stanie zapalnym. W przebiegu niektórych chorób autoimmunizacyjnych, takich jak RZS i toczeń rumieniowaty układowy (TRU), stężenie leptyny w osoczu jest zwiększone [3]. Leptyna ma też udokumentowany dwójaki wpływ na procesy osteogenezy: poprzez ośrodkowy układ nerwowy (OUN) zmniejsza aktywność osteoblastów, z kolei poprzez bezpośrednie wiązanie ze swoim receptorem na osteoblastach nasila osteogenezę [4].

## Adiponektyna

Adiponektyna jest białkiem o masie ok. 30 kDa, produkowanym głównie przez adipocyty. Jest zbudowana z podjednostki globularnej i włóknistej. W zależności od stopnia oligomeryzacji wyróżnia się trzy izoformy adiponektyny: o wysokiej masie cząsteczkowej (*high molecular weight* – HMW), o średniej masie cząsteczkowej (*medium molecular weight* – MMW) i o niskiej masie cząsteczkowej (*low molecular weight* – LMW). Ponadto w surowicy występuje również adiponektyna globularna, będąca produktem proteolitycznego odcięcia części globularnej od włóknistej. Adiponektyna działa poprzez dwa receptory: AdipoR1 i AdipoR2. AdipoR1 ulega ekspresji przede wszystkim w mięśniach, a AdipoR2 w wątrobie [5]. Główną rolą adiponektyny jest zwiększanie wrażliwości tkanek na insulinę. Stężenie tej adipokiny jest istotnie zmniejszone u osób z otyłością brzuszna, co przyczynia się do insulinooporności. Adiponektyna wpływa także na układ odpornościowy. Wpływ ten zależy od izoformy tego biał-

ka: izoforma HMW zdaje się mieć działanie prozapalne, natomiast LMW – przeciwzapalne [6, 7].

## Komórki mezenchymalne i różnicowanie

Tkanka chrzęstna i kostna powstają odpowiednio w procesach chondrogenезy i osteogenezy. Procesy te polegają na różnicowaniu się progenitorowych komórek mezenchymalnych (pochodzenia mezodermalnego) w komórki budujące chrząstkę i kość – chondrocyty i osteoblasty. Różnicowanie zachodzi poprzez aktywację odpowiednich czynników transkrypcyjnych skierowujących komórkę nieodwołalnie na daną ścieżkę rozwoju oraz poprzez działanie hormonów, cytokin czy białek morfogenicznych. W różnicującej się komórce dochodzi do transkrypcji charakterystycznych dla określonego typu komórki genów i wytwarzania białek budujących później daną tkankę.

Komórki mezenchymalne (multipotentne komórki mezenchymalne) mogą różnicować się w komórki pochodzenia mezodermalnego: osteoblasty, chondrocyty i adipocyty. Komórki te zasiedlają szpik kostny oraz wiele innych tkanek: tłuszczową, chrzęstną, a także błonę maziową czy okostną. Mają także zdolność modulowania odpowiedzi immunologicznej poprzez działanie przeciwzapalne i hamowanie proliferacji limfocytów T [8, 9]. Komórki mezenchymalne są przedmiotem intensywnych badań – zarówno ze względu na swój potencjał regeneracyjny, jak i właściwości immunomodulujące. Szczegółne zainteresowanie budzą one w aspekcie terapii chorób reumatycznych.

## Chondrogenезa

Proces powstawania chrząstki jest zależny od uaktywnienia kluczowych dla chondrogenезy czynników transkrypcyjnych z rodziny Sox (Sox9, Sox5, Sox6) [10]. W komórkach prekursorowych stopniowej ekspresji ulegają geny, które kodują białka budujące chrząstkę oraz proteoglikany macierzy zewnątrzkomórkowej. Głównym białkiem chrząstki jest kolagen II (poza nim: kolagen X, XI, XII i XIV), a proteoglikanem – agrekan [11]. W RZS chrząstka stawowa ulega postępującej degradacji. W prawidłowych warunkach chrząstka się regeneruje: komórki prekursorowe przechodzą w chondrogenезę i odtwarzają chrząstkę. W RZS regeneracja chrząstki nie równoważy procesów destrukcji, gdyż reumatoidalne synowioocyty fibroblastyczne (*fibroblast-like synoviocytes* – FLS) wydzielają enzymy degradujące białka macierzy zewnątrzkomórkowej (metaloproteazy macierzy zewnątrzkomórkowej), cytokiny prozapalne i chemokiny. Oprócz tego obniżeniu ulega ekspresja genów podtrzymujących chondrogenезę [12, 13].

**Tabela I.** Wpływ adiponektyny na tkankę chrzęstną i kostną

**Table I.** Effects of adiponectin on cartilage and bone tissue

Tkanka	Efekty działania adiponektyny	Piśmiennictwo
chrzęstna	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ różnicowanie chondrocytów</li> <li>↑ proliferacja chondrocytów</li> <li>↑ indukcja NOS2</li> <li>↑ ekspresja metaloproteaz</li> </ul>	[16–19]
kostna	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ proliferacja osteoblastów</li> <li>↑ ekspresja markerów osteogenezy</li> <li>↑/↓ osteoklastogeneza</li> <li>↑ RANKL</li> </ul>	[20–25]

NOS2 – syntaza tlenu azotu typu II; RANKL – ligand aktywatora receptora czynnika NFκB (receptor activator of NFκB ligand)

## Osteogeneza

Głównymi czynnikami transkrypcyjnymi odpowiedzialnymi za osteogenezę są Runx2 (Cbfa1) oraz Osterix [10]. Poza nimi kluczową rolę w tym procesie odgrywają białka morfogeniczne (*bone morphogenic proteins*), przede wszystkim BMP-2, oraz kanoniczna droga sygnałowa zależna od Wnt i β-kateniny. Kość przebudowują osteoblasty, osteocyty oraz osteoklasty, czyli komórki kościogubne. Białkami tworzącymi kość są osteopontyna, osteokalcyna, osteonektyna i kolagen I. Za homeostazę kości odpowiada układ RANK (*receptor activator of NFκB*) – RANKL (*receptor activator of NFκB ligand*). Ligand RANK jest cytokiną aktywującą osteoklasty i resorpcję kości. Białko OPG, osteoprotegeryna, wiąże i neutralizuje RANKL, tym samym hamując resorpcję kości. W RZS cytokiny promujące osteoklastogenezę są wytwarzane w nadmiarze, co sprawia, że resorpcja kości przeważa nad jej odbudową. W rezultacie dochodzi do osteoporozy okostawowej, tworzą się nadżerki kostne. Inhibitory drogi Wnt/β-katenina hamują osteoblastogenezę. Naturalnie występującym inhibitorem drogi Wnt/β-katenina jest białko DKK-1 (Dickkopf-1), którego stężenie u chorych na RZS jest zwiększone [13].

## Wpływ adiponektyny na chondrogenezę i osteoblastogenezę

Stężenie adiponektyny w surowicy i płynie stawowym osób chorych na RZS jest zwiększone w stosunku do występującego u osób zdrowych [14, 15]. Niewiele wiadomo na temat roli adiponektyny w chondrogeniezie, a doniesienia nie są spójne. Chondrocyty wykazują ekspresję obu receptorów dla adiponektyny. Według niektórych autorów adiponektyna wpływa na chondrocyty prozapalnie: indukuje ekspresję syntazy tlenu azotu typu

drugiego (NOS2), stymuluje uwalnianie interleukiny 6 (IL-6), metaloproteaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP-3, MMP-9) i chemokiny MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein*) [16]. Adiponektyna wzmacnia stan zapalny w stawie, przyczyniając się do destrukcji chrząstki stawowej poprzez stymulowanie reumatoidalnych FLS do wydzielania chemokin i cytokin prozapalnych [17]. Inni autorzy wskazują, że adiponektyna stymuluje różnicowanie chondrocytów i ich proliferację [18]. W niektórych publikacjach mówi się też o przeciwzapalnym i antyadhezyjnym działaniu adiponektyny [19].

Doniesienia na temat efektu działania adiponektyny na tkankę kostną wskazują, iż ma ona działanie prokościotwórcze. Ludzkie osteoblasty wykazują zarówno ekspresję receptorów dla adiponektyny, jak i ekspresję samej adiponektyny [20]. Adiponektyna stymuluje ludzkie osteoblasty do proliferacji i różnicowania, ponieważ zwiększa ekspresję fosfatazy alkalicznej, osteokalcyny i kolagenu typu I [21]. W innej pracy podano, iż adiponektyna zwiększa masę kostną poprzez hamowanie różnicowania osteoklastów z monocytów CD14+ oraz hamowanie aktywności resorpcyjnej osteoklastów [22]. Ponadto działa mitogenicznie na osteoblasty (zarówno na ludzkie, jak i na szczurze), a hamuje proliferację osteoklastów [23]. Adiponektyna stymuluje także różnicowanie komórek mezenchymalnych w kierunku osteoblastów, zwiększając ekspresję markerów osteoblastogenezy (Runx2, BMP-2). Efekt ten jest zależny od cyklooksygenazy 2 (COX-2), enzymu ważnego dla anabolizmu kości, który odgrywa istotną rolę w różnicowaniu komórek mezenchymalnych w osteoblasty [24]. W innych przeciwstawnych doniesieniach wykazano, że adiponektyna stymuluje osteoklastogenezę poprzez nasilenie ekspresji RANKL i obniżenie ekspresji osteoprotegeryny (OPG) na ludzkich osteoblastach [25]. Pomimo takiego działania, w cytowanej pracy adiponektyna nie wpływała na różnicowanie osteoklastów z monocytów CD14+ (tab. I).

## Wpływ leptyny na chondrogenezę i osteoblastogenezę

Dane na temat stężenia leptyny w surowicy chorych na RZS są niespójne: odnotowuje się zwiększone stężenie w stosunku do stężenia w grupie kontrolnej [3] bądź brak różnic [26]. Uważa się, że leptyna ma ogólnie negatywne działanie w przebiegu RZS; wykazuje działanie prozapalne i proaterogenne [26], nie wykazano jednak korelacji jej stężenia z aktywnością choroby [26, 27].

Chondrocyty posiadają ekspresję funkcjonalnej izoformy receptora leptynowego (ObRb) [28], jak również samej leptyny [3]. Według Figenschau i wsp. wiązanie leptyny do receptorów na chondrocytach wywołuje proliferację tych komórek i zwiększa syntezę proteoglikana-

nów. Ben-Eliezer i wsp. donosili, że działanie leptyną na komórki linii chondrogenicznej ATDC5 powoduje aktywację drogi przekazywania sygnału zależnej od białek JAK/STAT oraz wytwarzanie kolagenu X [29]. W publikacji z 2010 r. Ohba i wsp. wykazali, że leptyna działa na chondrocyty poprzez modulowanie kanonicznej drogi Wnt, czyli podstawowego szlaku przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego regulującego różnicowanie komórek [30]. Leptyna może jednak też mieć wpływ prozapalny i prodestrukcyjny dla chrząstki. Otero i wsp. donoszą, że chondrocyty pod wpływem kostymulacji leptyną i interferonem  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) wytwarzają tlenek azotu (NO) w sposób zależny od indukowanej syntazy tlenku azotu (iNOS) [31]. Tlenek azotu przyczynia się do destrukcji chrząstki poprzez hamowanie syntezy kolagenu i proteoglikanów oraz wzmaganie apoptozy chondrocytów [32, 33]; występuje w dużych stężeniach w reumatoidalnej błonie maziowej, chrząstce stawowej i płynie stawowym [34].

Jak już wspomniano, wpływ leptyny na metabolizm kości jest dwójaki w zależności od drogi działania tego hormonu. Działanie poprzez OUN powoduje zmniejszenie aktywności osteoblastów. Działając zaś bezpośrednio na receptory ObR na powierzchni osteoblastów i chondrocytów, leptyna ma działanie osteogeniczne; promuje też rozwój komórek osteoprogenitorowych [4]. Ludzkie osteoblasty same produkują leptynę, której stężenie fluktuuje w toku różnicowania: jest ona obecna w komórkach mezenchymalnych, w proliferujących osteoblastach zanika, a pojawia się znowu w późnych osteoblastach. Leptyna wzmacnia proliferację ludzkich osteoblastów, syntezę kolagenu i mineralizację kości [35]. Pozytywnie zwiększa proporcję osteoprotegeryny do RANKL, hamując syntezę RANKL i tym samym osteoklastogenezę [36]. Wprowadzenie leptyny za pomocą wektora wirusowego do komórek mezenchymalnych szpiku kostnego zwiększa ekspresję kluczowego dla osteogenezy czynnika transkrypcyjnego Cbfa1 (Runx2) oraz osteokalcyny i fosfatazy alkalicznej [37] (tab. II).

## Podsumowanie

Wpływ adiponektyny i leptyny na procesy chondrogenезy i osteogenezy nie jest jednoznaczny (tab. I, II). Wydaje się, że adiponektyna działa raczej prozapalnie na chondrocyty i przyczynia się do degradacji chrząstki. Może za to prowadzić do odbudowy kości. Wpływ leptyny na chondrogenезę nie jest jasny, doniesienia są bardzo niespójne. Jej wpływ na osteogenezę uzależniony jest od etapu, na którym działa.

Dotychczasowy brak jednoznacznych doniesień dotyczących opisywanego zagadnienia wynika z faktu, iż działanie omawianych adipokin uwarunkowane jest wie-

## Tabela II. Wpływ leptyny na tkankę chrzęstną i kostną

Table II. Effects of leptin on cartilage and bone tissue

Tkanka	Efekty działania leptyny	Piśmiennictwo
chrzęstna	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ proliferacja chondrocytów</li> <li>↑ synteza proteoglikanów</li> <li>modulacja kanonicznej drogi sygnałowej zależnej od Wnt</li> <li>destrukcja chrząstki zależna od NO</li> </ul>	[28–31]
kostna	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ proliferacja osteoblastów</li> <li>↑ mineralizacja kości</li> <li>↑ ekspresja markerów osteogenezy</li> <li>↓ aktywność osteoblastów (poprzez OUN)</li> <li>↓ RANKL</li> <li>↓ osteoklastogeneza</li> </ul>	[4, 35–37]

NO – tlenek azotu; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; RANKL – ligand aktywatora receptora czynnika NF $\kappa$ B (receptor activator of NF $\kappa$ B ligand)

loma czynnikami. Po pierwsze, istotny jest rodzaj komórek poddawanych działaniu adipokin – czy są to komórki mezenchymalne (i z jakiej tkanki pochodzą), czy też komórki dojrzałe (osteoblasty i chondrocyty). Oczywiście jest, że w zależności od stadium rozwoju komórki oddziaływanie to może się zmieniać. Kolejną sprawą są warunki, w których prowadzi się doświadczenia nad różnicowaniem komórek i wpływem różnych czynników na ten proces. Kluczowe znaczenie mają tu warunki hodowli *in vitro*, skład podtóż różnicujących itd. W końcu, działanie leptyny i adiponektyny na komórki będzie zależało od stanu zdrowia dawcy. W RZS wpływ ten może być inny niż u ludzi zdrowych. Wiadomo, że w chorobie tej chrząstka i kość ulegają destrukcji, która nie jest rekompensowana regeneracją. W warunkach prawidłowych komórki mezenchymalne różnicują się w komórki określonego typu, aby zregenerować uszkodzoną tkankę organizmu. Być może wpływ adipokin na regenerację chrząstki i kości w RZS jest negatywny i przyczynia się do ich postępującej destrukcji i późniejszego kalectwa chorego. Możliwe jest też, że ewentualne protekcyjne działanie któreś z adipokin jest znoszone przez inne czynniki obecne w RZS. Na przykład na podstawie zwiększonego stężenia adiponektyny u chorych na RZS można by wnioskować, że prawdopodobnie ma ona wpływ na to, co dzieje się z chrząstką stawową. Jednakże nie da się przesądzić, czy jest to działanie protekcyjne czy prozapalne. Potrzebne są dane na temat działania poszczególnych izoform adiponektyny, a także ocena ich stężenia u chorych na RZS i ChZS.

Pierwszym krokiem, jaki należy podjąć, jest ocena potencjału dyferencyjnego komórek mezenchymalnych pobranych od chorych na RZS, a następnie ocena roli adipokiny w różnicowaniu. Komórkami szczególnie interesującymi w tej materii są komórki mezenchymalne pochodzące z tkanki tłuszczowej (*adipose derived stem cells* – ADSC). Jak już wspomniano, tkanka tłuszczowa jest głównym źródłem leptyny i adiponektyny, tak więc obie te adipokiny działają lokalnie na komórki mezenchymalne obecne w tkance tłuszczowej. Duże zainteresowanie komórkami ADSC wynika również z faktu ich dostępności i stosunkowo łatwej izolacji.

W RZS wyjątkowo ważna jest rola wewnątrzstawowej tkanki tłuszczowej, ponieważ znajduje się ona w miejscu, gdzie toczy się proces zapalny. Według wstępnych badań autorów niniejszej pracy, potencjał komórek ADSC wyizolowanych z wewnątrzstawowej tkanki tłuszczowej od chorych na RZS nie różni się znacząco od komórek pobranych od chorych na ChZS; także ich odsetek jest porównywalny [38]. Podobne dane znajdujemy w odniesieniu do komórek mezenchymalnych ze szpiku kostnego izolowanych od chorych na RZS i ChZS [39]. Nie wiadomo jednak, jaki wpływ na komórki ADSC mają adipokiny i czy wpływ ten będzie się różnił w zależności od choroby.

Powiązanie danych dotyczących stężenia adipokiny z aktywnością choroby i zawartością procentową tkanki tłuszczowej u pacjentów z RZS może mieć znaczący wpływ na planowanie i przebieg terapii. Do tej pory nie wykazano korelacji stężenia adipokiny z agresywnością RZS czy ChZS, ale takie korelacje mogą istnieć. W takim przypadku oznaczanie stężenia adiponektyny lub leptyny może mieć wartość predykcyjną. Istnienie związku między tym, co dzieje się w tkance tłuszczowej, a patogenезą RZS zdaje się być potwierdzone przez charakterystyczny stan kacheksji reumatoidalnej występujący u części chorych na RZS. Około 2/3 chorych wykazuje kacheksję reumatoidalną polegającą na znacznym ubytku masy beztłuszczowej, wzroście tkanki tłuszczowej przy jednoczesnym zmniejszeniu masy ciała i wyniszczeniu organizmu. Kacheksja reumatoidalna powiązana jest z większą aktywnością choroby oraz rozwojem zespołu metabolicznego. U chorych z otyłością i nadwagą choroba zdaje się mieć łagodniejszy przebieg. Uwzględniając te dane, właściwe wydaje się zbadanie stężenia adipokiny u chorych otyłych i kachektycznych (i z prawidłową masą ciała) oraz jednoczesna ocena potencjału regeneracyjnego tkanki kostnej i chrzęstnej. Dalsze analizy są również interesujące z uwagi na insulinooporność współwystępującą z RZS [40]. Adipokiny mogą więc odgrywać bardzo złożoną rolę w patogenезie RZS, wpływając zarówno na stan metaboliczny całego organizmu, jak i na destrukcję tkanki łącznej oraz dysfunkcję narządu ruchu.

Dotąd nie ma udokumentowanej wiedzy na temat roli adiponektyny i leptyny w procesach chondrogenезy i osteogenезy w RZS, dlatego też szczególnie ważne wydaje się podjęcie intensywnych badań w tym zakresie.

### Piśmiennictwo

1. Lee GH, Proenca R, Montez GH, et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379: 632-635.
2. Tartaglia L. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 6093-6096.
3. Otero M, Lago R, Gomez R, et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 944-950.
4. Caetano-Lopes J, Canhão H, Fonseca J. Osteoblasts and bone formation. *Acta Reumatol Port* 2007; 32: 103-110.
5. Kershaw E, Flier J. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-2556.
6. Neumeier M, Weigert J, Schäffler A, et al. Different effects of adiponectin isoforms in human mononocytic cells. *J Leuk Biol* 2006; 79: 803-808.
7. Song H, Chan J, Rovin B, et al. Induction of chemokine expression by adiponectin in vitro is isoform dependent. *Trans Res* 2009; 154: 18-26.
8. Djouad F, Buffi C, Ghannam S, et al. Mesenchymal stem cells: innovative therapeutic tools for rheumatic diseases. *Nat Rev Rheum* 2009; 5: 392-399.
9. González M, Gonzales-Rey E, Rico L, et al. Treatment of experimental arthritis by inducing immune tolerance with human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1006-1019.
10. Komori T. Regulation of osteoblasts differentiation by transcriptional factors. *J Cell Biochem* 2006; 99: 1233-1239.
11. Malejczyk J. Budowa i immunologia tkanki chrzęstnej. *Acta Clin* 2001; 1: 15-22.
12. 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.
13. Voorzanger-Rousselot N, Charni Ben-Tabassi N, Garnero P, et al. Opposite relationships between circulating Dkk-1 and cartilage breakdown in patients with rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1513-1514.
14. Otero M, Lago R, Gomez R, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1198-1201.
15. Schäffler A, Ehling A, Neumann E, et al. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA* 2003; 290: 1709-1710.
16. Lago R, Gomez R, Otero M, et al. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocyte. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 1101-1109.
17. Frommer K, Zimmermann B, Schröder D, et al. Adiponectin-mediated changes in effector cells involved in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2886-2899.

18. Challa T, Rais Y, Ornan E, et al. Effect of adiponectin on ATDC5 proliferation, differentiation and signaling pathways. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 323: 282-291.
19. Goldstein B, Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89: 2563-2568.
20. Berner H, Lyngstadaas S, Spahr A, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone* 2004; 35: 842-849.
21. Luo X, Guo L, Yuan L, et al. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res* 2005; 309: 99-109.
22. Oshima K, Nampei A, Matsuda M, et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331: 520-526.
23. Williams G, Wang Y, Callon K. In vitro and in vivo effects of adiponectin on bone *Endocrinology* 2009; 150: 3603-3610.
24. Lee H, Kim S, Kim A, et al. Adiponectin stimulates osteoblast differentiation through induction of COX2 in mesenchymal progenitor cells. *Stem Cells* 2009; 27: 2254-2262.
25. Luo X, Guo L, Xie H, et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblast through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1648-1656.
26. Targońska-Stępnik B, Majdan M, Dryglewska M, et al. Adiponectin and leptin serum concentration in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2010; 30: 731-737.
27. Maciejewska-Stelmach J, Śliwińska-Stańczyk P, Łącki J i wsp. Znaczenie leptyny w układowych zapalnych chorobach tkanki łącznej. *Reumatologia* 2007; 45: 219-224.
28. Figenshau Y, Knutsen G, Shahazeydi S, et al. Human articular chondrocytes express functional leptin receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 14: 190-197.
29. Ben-Eliezer M, Philip M, Gat-Yablonski G. Leptin regulates chondrogenic differentiation in ATDC5 cell-line through JAK/STAT and MAPK pathways. *Endocrine* 2007; 32: 235-244.
30. Ohba S, Lanigan T, Roessler B, et al. Leptin receptor JAK2/STAT3 signaling modulates expression of frizzled receptors in articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 1620-1629.
31. Otero M, Gomez Reino J, Gualillo O. Synergistic induction of nitric oxide synthase type II. In vitro effect of leptin and interferon- $\gamma$  in human chondrocytes and ATDC5 chondrogenic cells. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 404-409.
32. Amin A, Abramson S. The role of nitric oxide in articular cartilage breakdown in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 263-268.
33. Hashimoto S, Ochs RL, Komiya S, Lotz M. Linkage of chondrocyte apoptosis and cartilage degradation in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1632-1638.
34. Nagy G, Koncz A, Telarico T, et al. Central role of nitric oxide in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 210-215.
35. Gordeladze J, Drevon C, Syversen U, et al. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation de novo collagen synthesis and mineralization: impact on differentiation markers, apoptosis and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem* 2002; 85: 825-836.
36. Lamghari M, Tavares L, Camboa N, et al. Leptin effect on RANKL and OPG expression in MC3T3-E1 osteoblasts. *J Cell Biochem* 2005; 98: 1123-1129.
37. Guosheng H, Yingying J, Zhang Y, et al. Osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by adenovirus-mediated expression of leptin. *Regul Pept* 2010; 163: 107-112.
38. Skalska U, Burakowski T, Janicka I, et al. Adipose derived stem cells in cartilage and bone repair in rheumatoid arthritis. *Int Immunol* 2010; 22: suppl. 1: ii103.
39. Dudics V, Kunsta A, Kovacs J, et al. Chondrogenic potential of mesenchymal stem cells from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis: measurements in a microculture system. *Cells Tissues Organs* 2009; 189: 307-316.
40. Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: a complication of rheumatoid arthritis moves into the 21<sup>st</sup> century. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 2-3.