

# Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. Część I – odpowiedź nabyta, uwarunkowania genetyczne i środowiskowe

*Pathogenesis of rheumatoid arthritis. Part I: acquired immunity, genetic and environmental factors*

Ewa Kontny

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

**Słowa kluczowe:** czynniki genetyczne, epigenetyczne i środowiskowe, zaburzenia odpowiadzi nabytej.

**Key words:** genetic, epigenetic and environmental factors, acquired immunity disorders.

## Streszczenie

Kliniczny początek reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) poprzedza faza bezobjawowa, podczas której inicjowana jest odpowiedź autoimmunizacyjna o różnej swoistości, a najbardziej charakterystycznym komponentem jest reaktywność limfocytów T i B na białka cytrulinowane. Rozwój nabytej odpowiadzi jest determinowany przez czynniki genetyczne i środowiskowe. Genetyczne podłoże RZS tworzy polimorficzny gen HLA-DRB1, kodujący cząsteczki DR zawierające „wspólny epitop” i prezentujące autoantygeny, oraz liczne geny związane z odpowiadzi nabytą. Spośród czynników środowiskowych główną rolę przypisuje się tym, które zwiększają cytrulinację białek, tj. paleniu tytoniu i zakażeniom wywołanym przez *Porphyromonas gingivalis*. Odpowiedź autoimmunizacyjna *per se* jest niewystarczająca do rozwoju RZS, ale stanowi istotną składową procesów patogennych, ponieważ autoprzeciwiata i aktywowane limfocyty biorą udział w inicjacji i podtrzymywaniu odpowiadzi zapalnej i procesach destrukcyjnych. W artykule omówiono te zagadnienia, opierając się na najnowszych osiągnięciach badawczych i w sposób zbiorczy przedstawiono graficznie (ryc. 1). Znaczenie układu odporności wrodzonej, cytokin i procesów destrukcyjnych w patogenezie RZS będzie przedmiotem następných opracowań.

## Summary

In rheumatoid arthritis (RA), clinical symptoms are preceded by the asymptomatic phase when autoimmune response of various specificities is initiated. The most characteristic is reactivity of T and B lymphocytes to citrullinated self-proteins. Development of autoimmune response is determined by genetic and environmental factors. Genetic background is formed by polymorphic HLA-DRB1 gene, encoding DR molecules with a “shared epitope” which present autoantigens, and by numerous genes associated with adaptive immunity. Cigarette smoking and infections with *Porphyromonas gingivalis*, known to trigger protein citrullination, are considered to be the major environmental factors. Autoimmunity alone is insufficient to trigger the disease, but represents an important component of pathological processes because autoantibodies and activated lymphocytes participate in the initiation and support of inflammation and in the joint destruction. Based on recently published data these questions are discussed, summarized and presented graphically (Fig. 1). The role of innate immunity, cytokines and destruction processes in RA pathogenesis will be the subject of next review articles.

---

## Adres do korespondencji:

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

**Praca wpłynęła:** 13.01.2011 r.

## Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) – przewlekła choroba zapalna, której charakterystyczną cechą jest zapalenie błony maziowej (*synovitis*) oraz postępujący z różną szybkością proces destrukcji chrząstki i kości stawowej, stanowi poważny problem zdrowotny i ekonomiczny. Na RZS choruje w Polsce ok. 400 tys. osób, co roku stwierdza się 8–16 tys. nowych zachorowań, a niepełnosprawność lub kalectwo dotyka większość chorych [1]. Przebieg choroby jest zróżnicowany, z okresami zaostrzeń i względnych remisji [2].

Chorobie towarzyszą zaburzenia nabytej odpowiedzi immunologicznej, przejawiające się autoreaktywnością limfocytów, akumulacją komórek pamięci, nadczynnością limfocytów B, preferencyjnym różnicowaniem limfocytów Th17 i upośledzeniem czynnościowym limfocytów Treg, co zostało omówione poniżej w odpowiednich podrozdziałach.

W warunkach prawidłowych odpowiedzi nabyta rozwija się w szpiku i obwodowych narządach limfatycznych (węzłach chłonnych, śledzionie), a w RZS także w tzw. ektopowej tkance limfatycznej. Warunki ułatwiające rozwój tej odpowiedzi tworzą komórki odporności wrodzonej, które inicjują zapalenie, prezentują antygeny i dostarczają limfocytom sygnały kostymulacji. Limfocyty T rozpoznają antygeny w połączeniu z własnymi cząsteczkami układu zgodności tkankowej (*human leukocyte antigens* – HLA). Limfocyty B natomiast rozpoznają antygeny nieprzetworzone i same mogą pełnić funkcję komórek prezentujących (*antigen presenting cells* – APC), jednak z reguły wymagają sygnałów wspomagających, dostarczanych przez limfocyty T pomocnicze (*Thelper* – Th). Po rozpoznaniu antygeny limfocyty B przekształcają się w komórki plazmatyczne wytwarzające przeciwciała, a limfocyty Th różnicują w odrębne czynnościowo subpopulacje [3]. Limfocyty Th1 wytwarzają głównie interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), wspomagają produkcję przeciwciał aktywujących dopełniacz, biorą udział w odpowiedzi typu komórkowego i przeciw patogenom rozwijającym się wewnątrzkomórkowo (np. wirusom). Limfocyty Th2 syntetyzują cytokiny (np. IL-4) podtrzymujące wzrost i różnicowanie limfocytów B, biorą udział w odpowiedzi przeciw pasożytom (np. robakom) i w reakcjach alergicznych. Niedawno odkryte limfocyty Th17 produkują przede wszystkim IL-17, biorą udział w odpowiedzi przeciw patogenom zewnątrzkomórkowym (bakteriom, grzybom) i w fizjologicznej odpowiedzi na jelitową florę bakteryjną. Niektóre limfocyty Th migrują do obwodowych narządów limfatycznych, gdzie jako limfocyty pomocnicze grudek (*follicular helper T cells* – Tfh) wspomagają funkcjonalnie limfocyty B [4]. Regulatorowe limfocyty T (Treg) kontrolują przebieg

i wygaszają odpowiedź immunologiczną [3]. Wytwarzane w grasicy naturalne limfocyty Treg kontaktują się z komórką wykonawczą i zmieniają jej metabolizm (np. wprowadzają w stan spoczynku lub anergii) albo eliminują przez śmierć apoptotyczną. Indukowalne limfocyty Treg, powstające podczas odpowiedzi immunologicznej, syntetyzują cytokiny immunosupresyjne: IL-10 i czynnik transformujący  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Postuluje się również istnienie regulatorowych limfocytów B (Breg), wytwarzających IL-10 [5]. W fazie wygaszania większość aktywowanych komórek ginie śmiercią apoptotyczną, a część limfocytów T i B przeżywa jako komórki pamięci immunologicznej. Przy powtórny rozpoznaniu antygeny są one zdolne do szybkiej odpowiedzi wykonawczej [3].

W RZS odpowiedź nabyta jest inicjowana przez czynniki środowiskowe i determinowana genetycznie.

## Czynniki środowiskowe

Udział czynników infekcyjnych w patogenezie RZS postulowano od dawna [6]. Najnowsze doniesienia podkreślają rolę zakażeń jamy ustnej bakteriami powodującymi paradontozę, a kluczowe znaczenie przypisuje się *Porphyromonas gingivalis* [7]. We krwi i płynie stawowym chorych, zarówno we wczesnej, jak i ustalonej fazie RZS, występuje DNA tej bakterii oraz swoiste dla niej przeciwciała. Oprócz tego *P. gingivalis* zakaża śródbłonek naczyń i może się rozsiewać drogą krwi, a w warunkach *in vitro* powoduje śmierć apoptotyczną chondrocytów, co przemawia za jej udziałem w niszczeniu chrząstki. Są również obserwacje sugerujące, że zakażenie *P. gingivalis* może inicjować odpowiedź autoimmunizacyjną, ponieważ enzymy proteolityczne tej bakterii rozkładają lizynę i argininę w części stałej (Fc) IgG, tworząc epitop rozpoznawany przez czynnik reumatoidalny (RF). Co więcej, jest to jedyna bakteria, która ma deiminazę peptydyloargininy (PAD) – enzymem przekształcający aminokwas argininę w cytrulinę, a odpowiedź autoimmunizacyjna na cytrulinowane peptydy jest charakterystyczną cechą RZS (p. *Odpowiedź autoreaktywna*).

Cytrulinację białek zwiększa także palenie tytoniu – w płucach osób palących tej modyfikacji posttranslacyjnej ulegają różne własne białka. Palenie tytoniu jest najlepiej udokumentowanym czynnikiem środowiskowym, który nie tylko zwiększa ryzyko rozwoju RZS, ale i ciężkość przebiegu choroby, m.in. koreluje z objawami pozastawowymi i gorszą odpowiedzią na terapię [8]. Ta zależność dotyczy osób, które w haplocyocie mają cząsteczki HLA-DR zawierające „wspólny epitop” (patrz *Najważniejsze uwarunkowania genetyczne*) i wytwarzają przeciwciała swoiste dla cytrulinowanych peptydów (*anti-citrullinated protein/peptide antibody* – ACPA) [8]. To wskazuje, że cytrulinacja białek, często towarzysząca

odpowiedzi zapalnej, inicjuje swoistą odpowiedź immunologiczną tylko u osób o określonej predyspozycji genetycznej.

## Najważniejsze uwarunkowania genetyczne

Udział czynników genetycznych w ogólnym ryzyku zachorowania na RZS wynosi 60%, a ok. 30% genetycznego uwarunkowania tej choroby jest związane z polimorficznym genem HLA-DRB1, który koduje łańcuch  $\beta$  cząsteczek HLA-DR [9]. W części hiperzmiennej niektórych łańcuchów  $\beta$  występuje konserwatywna sekwencja aminokwasów, zwana „wspólnym epitopem” (*shared epitop* – SE). U chorych na RZS mających w haplocyprze cząsteczki DR zawierające „wspólny epitop” (DRSE+) choroba rozwija się wcześniej i przebiega bardziej destrukcyjnie. Badania z ostatnich lat udowodniły, że cząsteczki DRSE+ prezentują różne autoantygeny – peptydy wywodzące się z białek cytrulinowanych i z antygeny RA-33, inicjując odpowiedź autoimmunizacyjną (patrz *Odpowiedź autoreaktywna*). Należy podkreślić, że „wspólnemu epitopowi” przypisuje się także udział w niezależnej od antygeny aktywacji komórek i w zaburzeniu mechanizmów immunoregulacyjnych [10].

Podłoże genetyczne tworzą również polimorficzne geny spoza układu HLA, a większość z nich reguluje przebieg odpowiedzi nabytej. Spośród najważniejszych należy wymienić polimorficzne odmiany takich genów, jak: *PTPN22*, który koduje fosfatazę tyrozynową Lyp – enzym regulujący aktywację limfocytów, geny kodujące cząsteczki, które dostarczają sygnały kostymulacji (CD40, CD28) lub wygaszają aktywność limfocytów T (CTLA4), czy też białko Stat 4, które przekazuje sygnały dostarczane przez cytokiny [9].

## Zaburzenia epigenetycznej regulacji genów

Badania z ostatnich lat wskazują, że ekspresję genów regulują mechanizmy epigenetyczne, a zaburzenia tych procesów mogą prowadzić do stanów patologicznych, np. nowotworzenia. Epigenetyka, czyli dziedziczność pozagenowa, oznacza dziedziczone i niezależne od zapisu genetycznego, tj. sekwencji DNA, zmiany w ekspresji genów. Jest to w istocie dziedziczenie przez komórki potomne sposobu, w jaki odczytywany jest kod genetyczny. Mechanizmy epigenetyczne – zróżnicowane i nie w pełni poznane – są uruchamiane przez czynniki środowiskowe (np. odżywianie, palenie tytoniu). Na poziomie molekularnym przejawiają się one m.in. aktywnością tzw. mikro-RNA (miRNA). Rodzinę miRNA tworzą niekodujące, krótkie fragmenty RNA, które z reguły wyłączają ekspresję białek, hamując proces translacji lub powodując

degradację informacyjnego RNA [11]. Najnowsze badania wskazują, że zaburzenia mechanizmów epigenetycznych mogą zmieniać czynność limfocytów T izolowanych od chorych na RZS. W tych komórkach ekspresja różnych miRNA jest zaburzona (zwiększona lub zmniejszona), co koreluje z czasem choroby i nasileniem zmian destrukcyjnych, a niektóre miRNA (np. miRNA146a) promują różnicowanie w limfocyty Th17 [12].

## Odpowiedź autoreaktywna

Przejawem odpowiedzi autoimmunizacyjnej jest obecność autoprzeciwciał oraz limfocytów T rozpoznających antygeny własne organizmu. Wśród wielu autoantygenów związanych z RZS wymienia się: białka cytoszkieletu (filagryna, wimentyna), jądra komórkowego (antygen RA33), enzymy i ich inhibitory ( $\alpha$ -enolaza, kalpastatyna), składowe chrząstki (agrekana, kolagen typu II, gp39), oraz białka macierzy pozakomórkowej (fibronektyna, osteopontyna) [11]. Najnowsze badania wskazują, że najbardziej charakterystyczna dla RZS jest odpowiedź na cytrulinowane autoantygeny. U chorych na RZS zidentyfikowano klon limfocytów T swoiste dla cytrulinowanych peptydów wywodzących się z wimentyny, fibrynogenu, agrekanu, niektórych białek chrząstki [13–15].

Autoreaktywne limfocyty T wspomagają wytwarzanie autoprzeciwciał o tej samej swoistości (ACPA). Przeciwciała ACPA występują u większości chorych na RZS. Wydaje się, że rozpoznają one cytrulinowany autoantygen, a nie samą cytrulinowaną sekwencję aminokwasów [16]. Surowice seropozytywnych chorych na RZS (ACPA+) reagują z wieloma cytrulinowanymi białkami – fibrynogenem/fibryną, wimentyną, kolagenem typu II i  $\alpha$ -enolazą. Co ważne, większość surowic rozpoznaje więcej niż jedno białko cytrulinowane, a każda surowica ma własny wzór reaktywności [16]. Oprócz tego, ACPA wykazują małą reaktywność krzyżową. Wszystkie te obserwacje wskazują, że w przebiegu RZS swoistość odpowiedzi autoimmunizacyjnej na cytrulinowane białka ulega znacznemu zróżnicowaniu, a stopień tego zróżnicowania może być różny u różnych chorych.

Podobne zjawisko, zwane „rozprzestrzenianiem epitopów”, towarzyszy przeciwinfekcyjnej odpowiedzi humoralnej i jest konsekwencją dodatkowej rearanzacji genów immunoglobulinowych w limfocytach B [11]. W RZS „rozprzestrzenianie epitopów” zachodzi przed początkiem objawów klinicznych [17]. Wydaje się, że ACPA swoiste dla niektórych cytrulinowanych białek (np. wimentyny,  $\alpha$ -enolazy) mogą inicjować odpowiedź autoimmunizacyjną, a inne (np. swoiste dla fibrynogenu) powstają wtórnie, na skutek „rozprzestrzeniania epitopów” [15].

Znanym od dawna autoprzeciwciałem, które wykazuje podobną do ACPA czułość i swoistość dla RZS, jest czynnik reumatoidalny (RF), rozpoznający fragment Fc ludzkiej IgG. Nie jest jasne, jaki antygen inicjuje wytwarzanie tego autoprzeciwciała. Być może jest nim własna zmieniona immunoglobulina – u chorych na RZS glikozylacja IgG jest zaburzona [11], a *P. gingivalis* modyfikuje strukturę fragmentu Fc IgG (p. *Czynniki środowiskowe*) [8]. Inną możliwością jest wytwarzanie RF przez limfocyty B ulegające aktywacji poliklonalnej, niezależnej od konkretnego antygeny [18].

U ok. 1/3 chorych na RZS występuje przeciwciało anti-RA33, które rozpoznaje białko jądrowe A2, będące składową kompleksu rybonukleinowego hnRNP-A2, a u około 60% chorych stwierdza się swoiste dla tego autoantygeny limfocyty T [19]. Co ciekawe, u znacznego odsetka chorych (15–28%) peptydy wywodzące się z hnRNP-A2 aktywują limfocyty T w sposób zależny od cząsteczek DRSE+ [20]. To wskazuje, że cząsteczki DRSE+ prezentują różne autoantygeny, nie tylko białka cytrulinowane. Obecność przeciwciał anti-RA33 nie koreluje z występowaniem ACPA i RF, dlatego mogą mieć one wartość diagnostyczną u chorych seronegatywnych (ACPA/RF-) [11].

Należy podkreślić, że autoprzeciwciała pojawiają się zwykle w okresie 3 lat przed objawami klinicznymi, rzadziej w pierwszym roku choroby [18], odpowiedź autoimmunizacyjna *per se* nie jest zatem wystarczająca do rozwoju RZS, stanowi jednak istotny komponent procesów patogennych. Od dawna wiadomo, że przebieg choroby jest bardziej destrukcyjny u osób seropozytywnych, a coraz liczniejsze obserwacje dokumentują patogenne znaczenie autoprzeciwciał [15, 18, 21]. Czynnik reumatoidalny aktywuje dopełniacz (RF IgM), stymuluje wytwarzanie cytokin (RF IgG), przypisuje mu się udział w prezentacji antygenów przez limfocyty B oraz w podtrzymywaniu aktywacji tych komórek w sposób niezależny od limfocytów Th [6, 18].

W formie kompleksów immunologicznych także ACPA działają prozapalnie – aktywują dopełniacz, stymulują makrofagi do wytwarzania cytokin prozapalnych, a u zwierząt z doświadczalnie indukowanym zapaleniem stawów niektóre ACPA (np. swoiste dla cytrulinowanego kolagenu typu II oraz fibrynogeny) zaostrzają objawy choroby [15, 18, 21]. Najnowsze doniesienia wskazują, że ACPA izolowane z surowic osób chorujących na RZS tworzą kompleksy immunologiczne z cytrulinowanymi białkami i aktywują komórki tuczne, wiążąc się do receptorów dla Fc IgE (FcεRI) [22]. U 17% chorych na RZS występuje autoprzeciwciało klasy IgG swoiste dla apolipoproteiny A1 (ApoA1), które jest markerem prognozującym powikłania sercowo-naczyniowe. Przypuszcza się, że autoprzeciwciała anti-ApoA1 biorą udział w rozwoju

i niestabilności blaszek miażdżycowych, gdyż stymulują makrofagi do wytwarzania IL-8 i enzymów degradujących [23].

## Funkcje wykonawcze i immunoregulacyjne limfocytów

Limfocyty T naciekające błonę maziową to w większości komórki uprzednio aktywowane przez antygen, terminalnie zróżnicowane i obdarzone dużą zdolnością migracyjną. Mają one również wybitne właściwości prozapalne. Wytwarzają m.in. czynnik martwicy nowotworów (TNF), mają niski próg aktywacji i cechy „starzenia” [11]. Są obserwacje przemawiające za tym, że w RZS dochodzi do przedwczesnego „starzenia się” układu immunologicznego, zwłaszcza limfocytów T [24]. Ta koncepcja wymaga jednak dalszego potwierdzenia, gdyż limfocyty T o takich właściwościach mogą powstawać również podczas długotrwałej ekspozycji na TNF [25], ich obecność u chorych na RZS może zatem być spowodowana przetrwałym procesem zapalnym.

W stawie dominującą subpopulacją są pomocnicze limfocyty T, a wśród nich występują komórki Th1, Th17 oraz Th1/Th17, które wytwarzają odpowiednio IFN-γ, IL-17 lub obie te cytokiny. Ze względu na udział IL-17 w odpowiedzi zapalnej i procesach destrukcji przeważa pogląd, że rolę patogenną pełnią limfocyty T produkujące tę cytokinę [11]. Fakt, że liczba komórek Th17, ale nie Th1, w płynie stawowym koreluje z zapaleniem błony maziowej, potwierdza tę opinię [26]. Należy jednak podkreślić, że synowialne komórki Th17 stwierdza się jedynie u ok. 50% chorych, dlatego badania dotyczące roli poszczególnych subpopulacji limfocytów Th w patogenezie RZS są kontynuowane.

Patogenna rola limfocytów B nie ogranicza się do wytwarzania autoprzeciwciał, gdyż mogą one również prezentować antygeny i dzięki wytwarzaniu limfotoksyn współuczestniczącą w tworzeniu ektopowej tkanki limfatycznej. Są również bogatym źródłem cytokin prozapalnych, przeciwzapalnych i proangiogennych, przy czym limfocyty B pamięci wytwarzają głównie cytokiny prozapalne, w tym TNF [11, 27]. Tę wielofunkcyjność limfocytów B potwierdzają obserwacje wskazujące, że u chorych na RZS, którzy odpowiadają poprawą kliniczną na leki biologiczne eliminujące limfocyty B, nie zawsze zmniejsza się miano autoprzeciwciał, a dobrą odpowiedź stwierdza się również u części chorych seronegatywnych [28].

Limfocyty regulatorowe hamują czynność innych komórek immunologicznych. U chorych na RZS liczba komórek Treg w błonie maziowej jest znikoma, ale w płynie stawowym nie stwierdza się ich ilościowego niedoboru, a testy *in vitro* nie zawsze wykazują upośledzoną



czynność tych komórek [11]. Tocząca się *in situ* odpowiedź immunologiczna świadczy jednak, że supresyjne działanie komórek Treg jest nieskuteczne. *In situ* immunoregulację mogą upośledzać cytokiny, które silnie aktywują limfocyty T wykonawcze niż Treg albo wybiórczo hamują aktywność supresyjną komórek Treg – odpowiednio IL-15 i TNF [29, 30]. Dysfunkcja limfocytów Treg w RZS może być także spowodowana zaburzoną ekspresją cząsteczek powierzchniowych, które regulują czynność tych komórek (m.in. CTLA-4 i FcRL3) [31]. Limfocyty Treg łądzą przebieg kolagenowego zapalenia stawów u myszy [5]. Udział tych komórek w kontroli odpowiedzi immunologicznej u ludzi jest słabo poznany, a ich czynność u chorych na RZS nie była jeszcze oceniana.

### Ektopowa tkanka limfatyczna

W zdrowym stawie warstwa podwyściółkowa błony maziowej zawiera niewielką liczbę komórek – głównie makrofagów i limfocytów T, nie stwierdza się w niej natomiast limfocytów B [32]. W ustalonej fazie RZS leukocyty naciekające masowo błonę maziową tworzą tzw. ektopową tkankę limfatyczną o różnym stopniu zorganizowania. U ok. 50% chorych nacieki są dyfuzyjne, zawierają limfocyty T, B, makrofagi i komórki dendrytyczne. U pozostałych chorych nacieki przypominają grudki obwodowych narządów limfatycznych, a w części przypadków (ok. 25%) zawierają struktury podobne do ośrodków rozmnażania grudek, co koreluje z ciężkim przebiegiem choroby.

Ektopowa tkanka limfatyczna jest miejscem toczącej się lokalnie odpowiedzi autoimmunizacyjnej – migrują do niej limfocyty B pamięci, które w grudkach z ośrodkami rozmnażania różnicują się w komórki plazmatyczne produkujące autoprzeciwciała [27, 33, 34]. Ten proces jest zależny od enzymu AID (indukowana aktywacja deaminaza cytydyny), który bierze udział w dojrzewaniu powinowactwa i zmianie klas wytwarzanych przeciwciał [33, 34]. Również limfocyty B krwi obwodowej chorych na RZS wykazują wysoką ekspresję tego enzymu, co koreluje z mianem autoprzeciwciał w surowicy [34], dlatego rozważa się terapeutyczne zastosowanie inhibitorów AID. Zanik ektopowej tkanki limfatycznej w błonie maziowej koreluje z dobrą odpowiedzią chorych na terapię neutralizującą TNF [35], co dowodzi, iż jej powstanie jest krytycznym komponentem mechanizmów prowadzących do rozwoju RZS.

U chorych na RZS grudki ektopowej tkanki limfatycznej tworzą się również w innych zajętych chorobowo miejscach – przede wszystkim w podchrzęstnym szpiku kostnym, co koreluje z degradacją kości, a także w tkance płucnej osób z powikłaniami ze strony tego narządu [27, 36–38]. W diagnostyce obrazowej (MRI) lim-

foidalne agregaty są opisywane jako „obrząk” szpiku kostnego. Dominującą w nich populacją komórek są aktywowane limfocyty B, ale gromadzą się tu również aktywowane limfocyty T, z których większość to limfocyty Th, obecne są także komórki dendrytyczne [37–39]. Przyczyną aktywacji limfocytów B mogą być zakażenia, gdyż w szpiku chorych na RZS stwierdza się bakteryjne DNA, a w warunkach *in vitro* izolowane z tej tkanki limfocyty B są aktywowane przez receptor TLR9, który rozpoznaje DNA bakterii [40].

U chorych na RZS poddanych terapii biologicznej poprawa kliniczna jest związana ze skuteczną eliminacją limfocytów B pamięci pochodzących z różnych struktur anatomicznych – krwi obwodowej, szpiku, błony maziowej [41–43]. Wskazuje to, iż odpowiedź nabyta ma charakter uogólniony.

### Limfocyty jako komórki docelowe terapii biologicznej

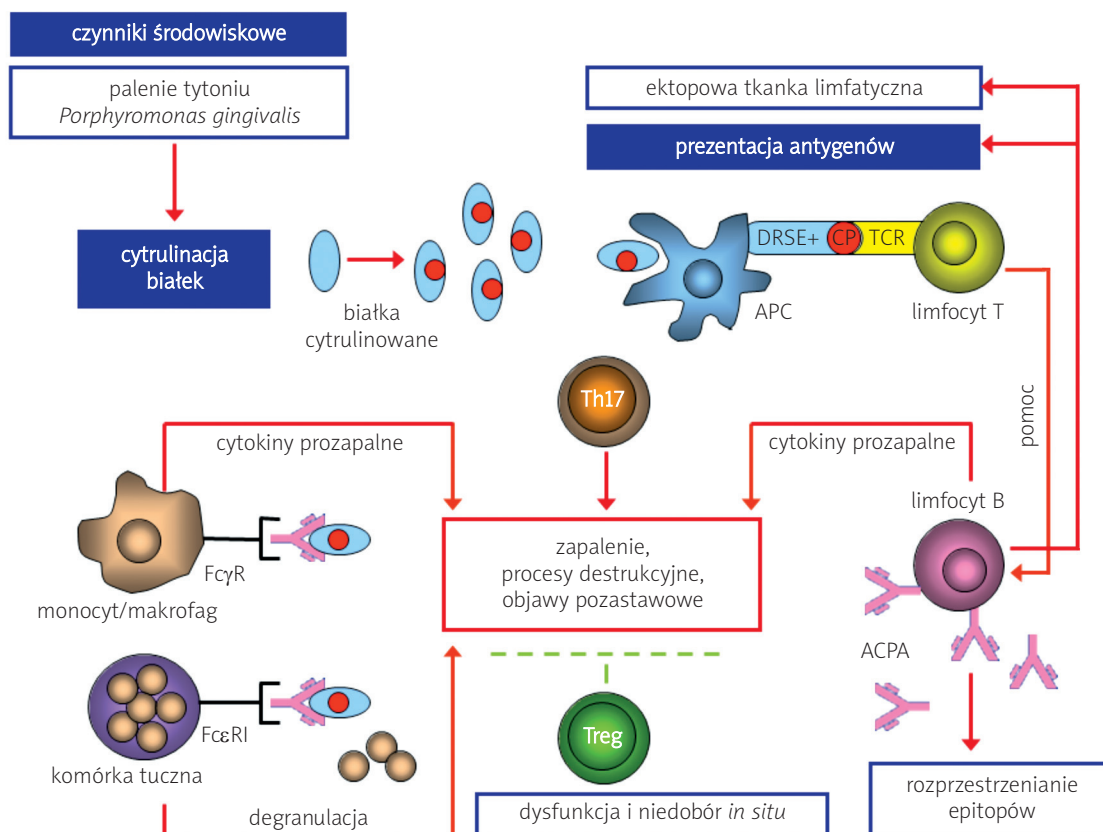
Lekiem normalizującym czynność limfocytów T jest abatacept – białko fuzyjne CTLA-4Ig. Lek naśladuje działanie cząsteczki CTLA-4, która występuje na aktywowanych limfocytach T i hamuje ich aktywność [44]. Poprawa kliniczna u chorych na RZS leczonych abataceptem koreluje z obniżeniem liczby wykonawczych limfocytów T [45], natomiast u zwierząt doświadczalnych (myszy) abatacept ogranicza odpowiedź autoimmunizacyjną, hamując aktywację limfocytów T, wytwarzanie cytokin (IL-17 i IFN- $\gamma$ ), oraz redukując liczbę limfocytów Tfh [46].

Lekiem eliminującym limfocyty B jest rytuksymab (RTX), chimeryczne przeciwciało swoiste dla powierzchniowej cząsteczki CD20. W badaniach klinicznych oceniana jest skuteczność udoskonalonych leków o podobnej swoistości oraz leków, które neutralizują czynniki wzrostu limfocytów B (belimumab, atacicept). Dotychczasowe wyniki wskazują, że:

- na terapię RTX lepiej reagują chorzy seropozytywni (RF+ i ACPA+),
- działanie terapeutyczne RTX jest lepsze, gdy eliminacja limfocytów B i komórek plazmatycznych z błony maziowej jest bardziej kompletna, a okresy remisji są dłuższe, gdy w czasie rekonstrukcji pulę limfocytów B odtwarzają komórki dziewicze i/lub niedojrzałe [27].

### Podsumowanie

Ryzyko rozwoju RZS zwiększają czynniki środowiskowe powodujące cytrulinację białek, tj. zakażenia *P. gingivalis* i palenie tytoniu. Cytrulinowane białka i przypuszczalnie inne autoantygeny są prezentowane przez cząsteczki DRSE+. Geny kodujące te cząsteczki są głównym genetycznym czynnikiem ryzyka rozwoju RZS.



**Ryc. 1.** Rola odpowiedzi nabytej w patogenezie RZS.

Omówienie ryciny jest zawarte w *Podsumowaniu*, a szczegóły zostały opisane w odpowiednich podrozdziałach. Skróty: DRSE+ – cząsteczki HLA-DR zawierające „wspólny epitop”, TCR – receptor limfocytów T dla antygeny, APC – komórka prezentująca antygen, CP – cytrulinowane peptydy, ACPA – autoprzeciwciała swoiste dla cytrulinowanych białek/peptydów, Th17 – limfocyt Th17, Treg – regulatorowy limfocyt T, FcR – receptory dla fragmentu Fc immunoglobulin klasy IgG (FcγR) lub IgE (FcεR).

**Fig. 1.** Role of adaptive immunity in RA pathogenesis.

The figure is described in the *Recapitulation* section, see also appropriate chapters for details. Abbreviations: DRSE+ – HLA-DR molecules containing a “shared epitope”, TCR – T cell receptor, APC – antigen presenting cell, CP – citrullinated peptides, ACPA – anti-citrullinated proteins/peptides autoantibody, Th17 – Th17 lymphocyte, Treg – regulatory T cell, FcR – receptors for Fc portion of IgG (Fc R) or IgE (Fc R) immunoglobulins.

Sumaryczny efekt wielu innych genów oraz zaburzenia epigenetyczne mogą w znacznym stopniu modyfikować przebieg odpowiedzi nabytej, sprzyjając odpowiedzi autoreaktywnej. Autoprzeciwciała, których swoistość ulega zróżnicowaniu na skutek „rozprzestrzeniania epitopów”, mogą zapoczątkowywać i podtrzymywać odpowiedź zapalną, procesy destrukcyjne i przyczynić się do powikłań pozastawowych.

Aktywowane limfocyty, w tym komórki autoreaktywne, mogą brać udział w tych zjawiskach patologicznych także dzięki innym funkcjom wykonawczym, np. wytwarzaniu cytokin (IL-17, TNF) czy dalszym podtrzymywaniu odpowiedzi nabytej – limfocyty B mają zdolność prezentacji antygenów i wytwarzają limfotoksyny niezbędne do tworzenia ektopowej tkanki limfatycznej. Odpowiedź

nabyta ma charakter uogólniony, gdyż ektopowa tkanka limfatyczna tworzy się nie tylko w błonie maziowej, ale również w szpiku kostnym i płucach. Zaburzenia immunoregulacji, przejawiające się dysfunkcją limfocytów Treg, sprzyjają utrzymywaniu się odpowiedzi immunologicznej w formie przetrwałej. Schemat ilustrujący rolę odpowiedzi nabytej w patogenezie RZS przedstawiono na rycinie 1.

#### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Diagnostyki i Terapii Chorób Reumatycznych – sierpień 2006. Przegląd reumatologiczny 2006; 4: 3-5.
2. Filipowicz-Sosnowska A. Reumatoidalne zapalenie stawów. W: Reumatologia kliniczna. Zimmermann-Górska I (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 495-518.

3. 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.
4. Fazilleau N, Mark L, McHeyzer-Williams J, et al. Follicular helper T cells: lineage and location. *Immunity* 2009; 30: 324-335.
5. Gray D, Gray M. What are regulatory B cells? *Eur J Immunol* 2010; 40: 2677-2679.
6. Kontny E, Maśliński W. Zaburzenia immunologiczne w patogenezie chorób reumatycznych. W: Reumatologia kliniczna. Zimmermann-Górska I (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 101-131.
7. Detert J, Pischon N, Burmester G, et al. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 218.
8. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmunity* 2010; 34: J258-J265.
9. Świerkot J, Pawłowska J. Aspekty genetyczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów. W: Reumatologia 2009/2010 – nowe trendy. Wiland P (red.). Termedia, Poznań 2010; 37-56.
10. De Almeida DE, Ling S, Pi X, et al. Immune dysregulation by the rheumatoid arthritis shared epitope. *J Immunol* 2010; 185: 1927-1934.
11. Kontny E, Maśliński W. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. W: Reumatologia 2009/2010 – nowe trendy. Wiland P (red.). Termedia, Poznań 2010; 13-35
12. Niimoto T, Nakasa T, Ishikawa M, et al. MicroRNA-146a express in interleukin-17 producing T cells in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2010; 11: 209 (doi: 10.1186/1471-2474-11-209).
13. Feitsma AL, van der Voort EIH, Franken KLMC, et al. Identification of citrullinated vimentin peptides as T cell epitopes in HLA-DR4-positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 117-125.
14. von Delwig A, Locke J, Robinson JH, et al. Response of Th17 cells to a citrullinated arthritogenic aggrecan peptide in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 143-149.
15. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2010; 233: 34-54.
16. Snir O, Widhe M, Hermansson M, et al. Antibodies to several citrullinated antigens are enriched in the joints of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 44-52
17. van der Woude D, Rantapää-Dahlqvist S, Ioan-Facsinay A, et al. Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the course of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1554-1561.
18. Song YW, Kang EH. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *Q J Med* 2010; 103: 139-146.
19. Hoffmann M, Hayer S, Steiner G. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Induction of autoimmune responses by proinflammatory stimuli. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1173: 391-400.
20. Trembleau S, Hoffmann M, Meyer B, et al. Immunodominant T-cell epitopes of hnRNP-A2 associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 2010; 40: 1795-1808.
21. Uysal H, Nandakumar KS, Haag S, et al. Antibodies to citrullinated proteins: molecular interactions and arthritogenicity. *Immunol Rev* 2010; 233: 9-33.
22. Schuerwegh AJM, 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.
23. Vuilleumier N, Bas S, Pagano S, et al. Anti-apolipoprotein A-1 IgG predicts major cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2640-2650.
24. Fujii H, Shao L, Colmenga I, et al. Telomerase insufficiency in rheumatoid arthritis. *PNAS* 2009; 106: 4360-4365.
25. Parish ST, Wu JE, Effros RB. Modulation of T lymphocyte replicative senescence via TNF- $\alpha$  inhibition: role of caspase 3. *J Immunol* 2009; 182: 4237-4243.
26. Gullick NJ, Evans HG, Church LD, et al. Linking power Doppler ultrasound to the presence of Th17 cells in the rheumatoid arthritis joint. *PLoS ONE* 2010; 5: e12516.
27. Marston B, Palanichamy A, Anolik JH. B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 307-315.
28. Leandro MJ, de la Torre I. Translational mini-review series on B cell-directed therapies: the pathogenic role of B cells in autoantibody-associated autoimmune diseases-lesson from B cell-depletion therapy. *Clin Exp Immunol* 2009; 157: 191-197.
29. Benito-Miguel M, García-Carmona Y, Balsa A, et al. A dual action of rheumatoid arthritis synovial fibroblast IL-15 expression on the equilibrium between CD4+CD25+ regulatory T cells and CD4+CD25- responder T cells. *J Immunol* 2009; 183: 8268-8279.
30. Nagar M, Jacob-Hirsch J, Vernitsky H, et al. TNF activates a NF- $\kappa$ B-regulated cellular program in human CD45RA – regulatory T cells that modulates their suppressive function. *J Immunol* 2010; 184: 3570-3581.
31. Swainson LA, Mold JE, Bajpai UD, et al. Expression of autoimmune susceptibility gene FcRL3 on human regulatory T cells is associated with dysfunction and high levels of programmed cell death-1. *J Immunol* 2010; 184: 3639-3647.
32. Singh JA, Arayssi T, Duray P, et al. Immunochemistry of normal human knee synovium: a quantitative study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 785-790.
33. Humby F, Bombardieri M, Manzo A, et al. Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium. *PLoS Med* 2009; 6: e1 (doi: 10.1371/journal.pmed.0060001).
34. Xu X, Hsu HC, Chen J, et al. Increased expression of activation-induced cytidine deaminase is associated with anti-CCP and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 2009; 70: 309-316.
35. Canete JD, Celis R, Moll C, et al. Clinical significance of synovial lymphoid neogenesis and its reversal after anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 751-756.
36. Bugatti S, Caporali R, Manzo A, et al. Involvement of subchondral bone marrow in rheumatoid arthritis: lymphoid neogenesis and in situ relationship to subchondral bone marrow osteoclast recruitment. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3448-3459.
37. Jimenez-Boj E, Redlich K, Türk B, et al. Interaction between synovial inflammatory tissue and bone marrow in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2005; 175: 2579-2588.

38. Rangel-Moreno J, Harston L, Navarro C, et al. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2006; 116: 3183-3194.
39. Kuca-Warnawin E, Burakowski T, Kurowska W, et al. Elevated number of recently activated T cells in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: a role for interleukin 15? *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 227-233.
40. Rudnicka W, Burakowski T, Warnawin E, et al. Functional TLR9 modulates bone marrow B cells from rheumatoid arthritis patients. *Eur J Immunol* 2009; 39: 1211-1220.
41. Souto-Carneiro MM, Mahadevan V, Takada K, et al. Alterations in peripheral blood memory B cells in patients with active rheumatoid arthritis are dependent on the activation of tumour necrosis factor. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R84 (doi: 10.1186/ar2718).
42. Nakou M, Katsikas G, Sidiropoulos P, et al. Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R131 (doi: 10.1186/ar2798).
43. Teng YK, Levarth EW, Toes RE, et al. Residual inflammation after rituximab therapy treatment is associated with sustained synovial plasma cell infiltration and enhanced B cell repopulation. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1011-1016.
44. Solomon GE. T-cell agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2010; 68: 162-165.
45. Scarsi M, Ziglioli T, Airo P. Decreased circulating CD28-negative T cells in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept are correlated with clinical response. *J Rheumatol* 2010; 37: 911-916.
46. Platt AM, Gibson VB, Patakas A, et al. Abatacept limits breach of self-tolerance in murine model of arthritis via effects on the generation of follicular helper cells. *J Immunol* 2010; 185: 1558-1567.