

Czynniki genetyczne w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów

Genetic factors in pathogenesis of rheumatoid arthritis

Magdalena Ostanek, Andrzej Ciechanowicz

Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej i Medycyny Molekularnej Pomorskiej Akademii Medycznej,
kierownik Katedry prof. dr hab. med. Andrzej Ciechanowicz

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, gen, polimorfizm.

Key words: rheumatoid arthritis, gene, polymorphism.

Streszczenie

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową chorobą autoimmunologiczną. Przebieg choroby jest zróżnicowany, od postaci łagodnych, które są ograniczone do samych stawów, do ciężkich, z występowaniem zmian pozastawowych, co może doprowadzić do inwalidztwa, a nawet śmierci. Nie jest znana etiologia RZS, jednak przypuszcza się, że na występowanie choroby mają wpływ czynniki genetyczne i środowiskowe. Rodzinne występowanie RZS pozwala przypuszczać, że podłoże genetyczne może mieć istotne znaczenie w inicjacji choroby.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą zapalną, przejawiającą się przede wszystkim zajęciem układu ruchu, ale w jej przebiegu obserwuje się również objawy pozastawowe typowe dla innych układowych chorób tkanki łącznej, takie jak: stany gorączkowe, utrata masy ciała, układowe zapalenie naczyń, niedokrwistość. Przebieg RZS może być bardzo różny, od postaci łagodnych, w których następują długotrwałe remisje i powolna destrukcja stawów, do postaci bardzo ciężkich, agresywnych, opornych na leczenie, szybko doprowadzających do ciężkiego kalectwa, a nawet śmierci. Choroba ma przebieg postępujący i nieleczona nieuchronnie doprowadza do inwalidztwa. Na RZS w dużym odsetku chorują ludzie młodzi; kobiety chorują 4-krotnie częściej niż

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic, autoimmune disorder. The course of RA and its prognosis are variable. It may develop and progress slowly or rapidly causing disability and even mortality. The etiology of RA is unknown, but it is thought to have genetic and environmental basis. Familial aggregation of RA allow to suppose, that genetic factors appear to play a major role that can cause disease initiation.

mężczyźni. Wyniki dotychczasowych badań dowodzą, że RZS rozwija się na podłożu nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej na nieznany antygen i występuje u chorych predysponowanych genetycznie.

Istnieje wiele przesłanek przemawiających za genetycznymi uwarunkowaniami RZS. Dowodzą tego rodzinne występowanie choroby, jak również wyniki badań, które wykazują związek RZS z występowaniem pewnych antygenów, w tym zgodności tkankowej klasy II (HLA II).

W 1996 r. pod podłogą włoskiego kościoła w miejscowości Arezzo odkryto mumię kobiety w wieku 50–55 lat. Od ułożonych na jej ciele dwóch czarnych, długich warkoczy nazwano ją *Braids Lady*. Kobieta zmarła pod koniec XVI w. Wstępne obserwacje pozwalały przypuszczać, że chorowała na RZS, co potwierdzi-

Adres do korespondencji:

mgr Magdalena Ostanek, ul. Dębowa 13, 70-896 Szczecin-Zątom, tel. 602 737 170, e-mail: ostanekm@gmail.com

Praca wpłynęła: 15.04.2009 r.

ty późniejsze badania [1]. Fontecchio i wsp. wykazali, że kobieta jest nosicielką allelu *HLA-DRB*0101* predysponującego ją do tej choroby [2].

Przed ok. 30 laty Stastny udokumentował związek pomiędzy *HLA-DRB1*04* i RZS. Późniejsze badania wykazały, że nie jeden, a różne allele *HLA-DRB1* (*0101, *0401, *0404, *0405, *0408) współtlnieją z RZS. Badania lokalizacji *HLA-DR* wykazały występowanie wspólnego epitopu (*shared epitope* – SE) w pozycji 70-74 (QKRAA lub QRRAA) w regionie łańcucha DRB1 [3].

HLA

Główny kompleks zgodności tkankowej (*human leucocyte antigens* – HLA) jest zlokalizowany na chromosomie 6. Wiele badań i związanych z nimi publikacji wykazało związek pomiędzy allelami *HLA-DRB1* (DRB1*0401, *0404, *0405, *0408, *0101) a podatnością na zachorowanie i przebiegiem reumatoidalnego zapalenia stawów. *HLA-DRB1* odgrywa istotną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej poprzez wiązanie i prezentację określonych peptydów, co może mieć działanie ochronne lub predysponujące do rozwoju RZS.

Nie ulega wątpliwości, że oprócz czynników genetycznych na rozwój RZS wpływają również liczne czynniki środowiskowe, np. hormony i inne.

Hellier i wsp. przeprowadzili badanie mające na celu określenie istotności wpływu genów *HLA-DRB1* na podatność i przebieg choroby u młodych i starszych chorych na RZS. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w dystrybucji genotypu *HLA-DRB1* pomiędzy obiema grupami chorych ani w obrazie klinicznym RZS, ani w występowaniu objawów pozastawowych RZS i czynnika reumatoidalnego. Zaobserwowano natomiast słabszy związek alleli *HLA-DRB1*04* z występowaniem RZS u starszych chorych w porównaniu z młodszymi. Sugeruje to mniejsze znaczenie tych genów w zapadalności na RZS w starszym wieku [4].

Podjęto próbę oceny związku czynników środowiskowych i ekspresji SE *HLA-DRB1*. Linn-Parker i wsp. zbadali wpływ palenia papierosów jako czynnika ryzyka występowania przeciwciał przeciw cytrulinowanemu białku P (aCCP) u pacjentów z różnym typem zapalenia stawów mających allele SE genu *HLA-DRB1*. Wykazano, że ekspozycja na tytoń zwiększa ryzyko występowania aCCP u pacjentów chorych na RZS mających SE. Takiego zjawiska nie obserwowano u chorych na inne niezróżnicowane zapalenia stawów [5].

Turesson i wsp. badali genotypy *HLA-DRB1* oraz *HLA-DQB1* u pacjentów, u których występowały objawy pozastawowe w przebiegu RZS w porównaniu z grupą chorych na RZS bez takich objawów. Nie obserwowano różnic w ogólnej dystrybucji *HLA-DRB1* i *HLA-DQB1* po-

między obiema grupami. *HLA-DRB1*0401* i homozygotyczność 0401/0401 wyraźnie częściej występowały u chorych z zespołem Felty. Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku objawów pozastawowych z poszczególnymi allelami, natomiast związek objawów pozastawowych z podwójnym genotypem *HLA-DRB1*0401* SE. Potwierdza to wpływ wspólnego epitopu na rozwój i przebieg RZS [6].

W innych badaniach, przeprowadzonych na populacji tureckiej, wykazano związek alleli *HLA-DRB1*, zwłaszcza *HLA-DRB1*04*, z podatnością na RZS. Nie potwierdzono jednak związku *HLA-DRB1* z obecnością czynnika reumatoidalnego, występowaniem objawów pozastawowych i zaawansowaniem zmian radiologicznych [7].

Zdaniem wielu badaczy występowanie antygenów HLA klasy II u chorych na RZS jest ściśle związane z progresją choroby i destrukcją stawów. Antygeny takie mogłyby być skuteczniejsze w indukcji i tworzeniu autoreaktywnych limfocytów T prezentujących antygen, co wpływa na rozwój i przebieg choroby. Lard i wsp. zbadali, czy wczesne i agresywne leczenie pacjentów chorujących na RZS może modyfikować tę zależność. Otrzymane dane potwierdziły, że wczesne i agresywne leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby wpływa na powiązanie alleli HLA klasy II z postępowaniem uszkodzenia stawów [8].

PTPN22

Tranzycja C(-1858)T (R620W) genu *PTPN22* (1p13) kodującego limfoidalną fosfatazę tyrozynową (*lymphoid protein tyrosine phosphatase* – Lyp), która należy do rodziny białkowych fosfataz tyrozynowych (*protein tyrosine phosphatase* – PTP), wiąże się z nieprawidłową regulacją aktywacji komórek T [9].

Polimorfizm 1858C/T genu *PTPN22* jest wiązany z kilkoma chorobami autoimmunologicznymi. Bottini i wsp. w przeprowadzonych badaniach wykazali, że polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism* – SNP) genu *PTPN22* ma związek z zachorowalnością na cukrzycę typu 1 [10]. Smyth i wsp. wykazali, że SNP 1858C/T wiąże się nie tylko ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 1, ale również może być czynnikiem ryzyka występowania choroby Gravesa-Basedowa [11]. Badania przeprowadzone przez Kaufmana i wsp. wykazały, że allel 1858T wiąże się z rodzinnym występowaniem tocznia rumieniowatego układowego (TRU), ale nie ze sporadycznym występowaniem tej choroby [12]. Inną chorobą, z którą wiązany jest wspomniany polimorfizm, jest ziarniniak Wegenera [13].

Badania związku tego polimorfizmu z zachorowalnością na reumatoidalne zapalenie stawów wypadają różnie, w zależności od badanej populacji.

Lie i wsp., prowadząc badania w grupie norweskich chorych na RZS, wykazali, że allel T nie tylko odgrywa rolę w zachorowaniach na RZS, ale również może mieć związek z szybką progresją choroby. Postęp destrukcji układu kostnego w ciągu roku był znacznie większy u chorych z wariantem 1858T *PTPN22* w porównaniu z pacjentami niemającymi takiego wariantu. Dokonując odrębnej analizy, badacze odkryli, że chorzy mający wspólny epitop oraz tranzycję 1858C/T w obrębie *PTPN22* charakteryzowali się szybszym tempem destrukcji układu kostnego niż pacjenci z SE bez mutacji w genie *PTPN22* [14].

Johansson i wsp. wykazali związek wariantu 1858T z występowaniem przeciwciał skierowanych przeciw cytrulinowanemu peptydom (aCCP), ale nie z obecnością czynnika reumatoidalnego (RF). Zaobserwowano, że ryzyko rozwoju RZS u chorych z wariantem *PTPN22* 1858T wraz z obecnością aCCP było znacznie większe niż w przypadku kombinacji wariantu 1858T i HLA-SE. Autorzy sugerują, że wariant *PTPN22* 1858T może być markerem RZS, które rozwinie się w przyszłości. Szacuje się, że współistnienie *PTPN22* 1858T i aCCP charakteryzuje się 100-procentową swoistością dla rozpoznania RZS w przyszłości [15]. Późniejsze badania Kekkonen i Johanssona potwierdziły, że nosicielstwo wariantu T (CT lub TT) w *PTPN22* w połączeniu z obecnością przeciwciał aCCP wyraźnie zwiększa ryzyko rozwoju RZS [16].

Badania Källberga i wsp. potwierdziły wyraźny związek pomiędzy dwoma genetycznymi polimorfizmami *HLA-DRB1* SE i *PTPN22* R620W a rozwojem RZS z obecnością aCCP. Innym ważnym wynikiem przeprowadzonych obserwacji było wykrycie braku związku między paleniem papierosów a obecnością allelu T w *PTPN22*. Współistnienie wariantu 1858T z RZS było ograniczone tylko do seropozytywnych postaci choroby. Odrębne występowanie obu tych czynników niezależnie współistnieje z chorobą, która występuje w młodszym wieku, natomiast jednoczesne występowanie obu tych czynników skutkuje jeszcze wcześniejszym wystąpieniem choroby. Palenie papierosów stanowiło czynnik ryzyka dla RZS niezależny od wariantu 1858T i obecności aCCP [17].

Ogromnie ważnym problemem, być może uwarunkowanym genetycznie, jest odpowiedź na leczenie czynnikami biologicznymi z zastosowaniem inhibitorów TNF- α . Wbrew oczekiwaniom, tylko część pacjentów leczonych preparatami anty-TNF reaguje na tę terapię. Półroczne obserwacje pacjentów leczonych czynnikami biologicznymi nie wykazały związku między odpowiedzią na leczenie a obecnością wspólnego epitopu czy *PTPN22* 1858T. Potter i wsp. starali się określić, czy czynnik reumatoidalny, aCCP bądź obecność „wspólnego epitopu” i polimorfizm genu *PTPN22* mogą być czynnikami pozwalającymi na przewidzenie odpow-

wiedzi chorych na RZS na zastosowanie czynników anty-TNF. Wykazano, że obecność RF i aCCP wiązała się z mniejszą poprawą po leczeniu anty-TNF [18].

IRF5 (*interferon regulatory factor 5*)

Polimorfizm genu *IRF5* jest rozważany za istotny czynnik genetyczny, który może mieć związek z zachorowalnością na TRU. Znaczenie rodziny IRF (*interferon regulatory factor*) polega na regulacji inicjacji i przystosowaniu odpowiedzi immunologicznej. Ostatnie odkrycia sugerują, że *IRF5* może odgrywać istotną rolę w kilku procesach komórkowych, np. w transkrypcji genów prowadzącej do produkcji cytokin prozapalnych. Bazując na tych doniesieniach, Rueda i wsp. prześledzili możliwość występowania zależności między polimorfizmami w *IRF5* a zachorowalnością na RZS. Zbadano dwa polimorfizmy *IRF5*: rs2004640 oraz rs2280714. Warianty te badano niezależnie w trzech różnych etnicznie grupach chorych w Argentynie, Szwecji i Hiszpanii. Wyniki nie wykazały związku polimorfizmów *IRF5* z zachorowalnością na RZS [19]. Tak samo negatywny wynik dało badanie przeprowadzone przez Garnier i wsp. w grupie francuskich pacjentów rasy kaukaskiej. Wykluczono uprzednio wiązany z predyspozycją do TRU allel T polimorfizmu rs2004640 genu *IRF5* jako czynnik ryzyka zachorowania na RZS [20].

Późniejsze badanie Shimane i wsp. populacji japońskiej wykazało jednak związek allelu A polimorfizmu rs729302 z zachorowalnością na RZS. Stwierdzono także, że polimorfizm promotora *IRF5* jest czynnikiem genetycznym predysponującym do RZS, niezależnie od obecności wspólnego epitopu [21].

FCN1 (*Ficolin 1 gene*)

Gen *FCN1* kodujący fikolinę M jest zlokalizowany na chromosomie 9q34. Dotychczas zidentyfikowano u ludzi trzy rodzaje fikolin: H, L, M. Fikolina M w 75,3% wykazuje aminokwasowe podobieństwo do fikoliny L oraz w 47,8% podobieństwo do fikoliny H. Wykazano, że fikoliny L oraz H są związane z białkiem wiążącym mannozę (MBL), połączonym z proteazami serynowymi (MASPs) oraz z nieproteazową pochodną MASP2 – sMAP (*small MBL – associated protein*). Wiadomo, że fikoliny L i H na drodze lektynowej biorą udział w aktywacji dopełniacza. Liu i wsp. wykazali, że fikolina M jest białkiem sekrecyjnym z neutrofilów i monocytów krwi obwodowej oraz z komórek epitelialnych typu II pęcherzyków płucnych. Fikolina M, tak samo jak pozostała grupa fikolin, może tworzyć kompleksy z MASPs i sMAP [22].

Podobnie do MBL, fikoliny L i H, kompleks M-fikolina-MASP mogą poprzez wiązanie specyficzne węglowodanowych ligandów aktywować drogę lektynową.

Rezultaty przeprowadzonych badań pozwalają na przypuszczenie, że funkcja wszystkich trzech ludzkich fikoilin we wrodzonej odporności polega na rozpoznawaniu cząsteczek na drodze pektyny. Wysunięto hipotezę, że fikoлина M odgrywa istotną rolę w inicjacji odpowiedzi immunologicznej [23].

Crussen i wsp. jako pierwsi opisali związek pomiędzy polimorfizmem genu promotora *FCN1* a rozwojem reumatoidalnego zapalenia stawów. Zbadano dwa warianty: G/A w miejscu promotora – 1981 (rs2989727) oraz wariant A/G w eksonie 9 w pozycji 7919 (rs1071583). Wykazano, że zarówno wariant G/A polimorfizmu rs2989727, jak i wariant A/G polimorfizmu rs1071583 predysponują do zachorowania na RZS [24].

VDR

Gen *VDR*, kodujący receptor witaminy D (*Vitamin D Receptor*), jest zlokalizowany na chromosomie 12q12-14. Mutacje w jego obrębie wiązane są z takimi chorobami, jak choroba Addisona, toczeń rumieniowaty układowy, cukrzyca typu 1.

Witamina D odgrywa istotną rolę w metabolizmie wapnia oraz fosforu poprzez zwiększenie ich jelitowej absorpcji. Właściwe stężenie Ca oraz P w surowicy zapewnia prawidłową mineralizację kości. Ostatnie doniesienia odnoszą się do immunoregulacyjnego znaczenia witaminy D. Wykazano, że witamina D stymuluje wytwarzanie kolagenu przez osteoblasty. W wyniku zwiększonego stężenia parathormonu (PTH) aktywna forma witaminy D pobudza osteoblasty do wytwarzania limfokin, które następnie pobudzają osteoklasty do wzmożonej resorpcji kości [25].

Witamina D hamuje wytwarzanie interleukiny 2 (IL-2) i produkcję przeciwciał. Jest inhibitorem proliferacji limfocytów oraz limfocytów cytotoksycznych. Aktywacja ludzkich leukocytów wpływa z kolei na ekspresję *VDR*.

Maaley i wsp. podjęli się zbadania związku pomiędzy trzema polimorfizmami w obrębie *VDR* a zachorowalnością na RZS. Badanymi polimorfizmami były: FokI T/C (rs10735810), BsmI A/G (rs1544410) oraz TaqI C/T (rs731236). Przeprowadzone badania wykazały, że allel F polimorfizmu FokI i genotyp FF genu *VDR* mają związek z zachorowalnością na RZS [26].

W innym zespole badawczym podjęto próbę określenia, czy polimorfizm BsmI *VDR* wpływa na kliniczną aktywność choroby u kobiet w okresie postmenopauzalnym. Otrzymane wyniki sugerują, że genotyp bb polimorfizmu BsmI może mieć związek z łagodniejszą postacią RZS. Potwierdziła to ocena jakości życia mierzona przy użyciu kwestionariusza HAQ, która wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy pacjentkami

z genotypami BB-Bb a genotypem bb [27]. W przeciwieństwie do wcześniej cytowanych badaczy Garcia-Loranzo i wsp. wykazali niewielki wpływ polimorfizmu receptora witaminy D na rozwój RZS. Zaobserwowano jednak słabą zależność pomiędzy występowaniem wspólnego epitopu u pacjentek mających genotyp BB/tt z wczesnym wystąpieniem RZS. Mechanizm tego związku nie jest jeszcze poznany, chociaż przypuszcza się, że jest to związane z immunoregulacyjnymi właściwościami witaminy D [28].

MYOB9

Gen miozyny IxB (*MYOB9*) jest zlokalizowany na chromosomie 19p13.1. Jedno z pierwszych badań przeprowadzone na populacji holenderskiej potwierdziło związek zmian w obrębie genu z zachorowalnością na celiakię [29]. Sanches i wsp. przeprowadzili badanie mające na celu określenie istnienia związku pomiędzy trzema chorobami autoimmunologicznymi: RZS, TRU i celiakią. Badania, przeprowadzone w populacji hiszpańskiej, wykazały związek dwóch polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism* – SNP) (rs1457092, rs2305764) w genie *MYOB* wiążące się z obecnością allelu A i haplotypu AAA [30].

PADI4

Autoprzeciwciała skierowane przeciwko białkom cytrulinowanym są specyficzne dla reumatoidalnego zapalenia stawów. W błonie maziowej chorego na RZS znajdują się białka bogate w reszty cytrulinowe. Cytrulina nie jest włączana do białek podczas procesu translacji, jednak może być wytwarzana na drodze potranslacyjnej modyfikacji (cytrulinacja) białka wiążącego argininę w obecności grupy enzymów PAD (*Peptidyl Arginine Deiminase*).

Przeciwciała przeciwytrulinowe (aCCP) są markerami serologicznymi RZS [31].

Cha i wsp. ujawnili, że stężenie aCCP było większe u pacjentów, którzy mieli haplotyp GTG genu *PADI4* w porównaniu z pacjentami, którzy tego haplotypu nie mieli. Stężenie aCCP było większe u pacjentów, u których choroba trwała krócej niż 34 miesiące w porównaniu z chorymi z dłuższym jej przebiegiem. Podobnie było z pacjentami z nadżerkową postacią RZS w porównaniu z chorymi z postacią przednadżerkową. Sugeruje to, że *PADI4* może mieć znaczenie we wczesnej fazie RZS. Stwierdzono ponadto, że nadżerkowa postać RZS wiązała się ze zwiększonym stężeniem aCCP w obecności alleli wspólnego epitopu, jak również ze zmniejszonym stężeniem aCCP, gdy allele wspólnego epitopu nie występowały. Allele wspólnego epitopu współistniały z dużymi stężeniami aCCP u chorych z długo trwającą

chorobą i z nadżerkową postacią RZS, co z kolei przemawia za ich znaczeniem w patogenezie późnego RZS [32].

Odkrycie to częściowo pokrywało się z hipotezą postawioną przez Suzuki i wsp., że *PADI4* ma znaczenie w początkowym okresie choroby, natomiast nie wywiera tak istotnego wpływu na jej przebieg w późniejszym stadium. Według Suzuki haplotyp *PADI4* związany z podatnością na RZS wpływa na zwiększoną produkcję ucytrulinowanych peptydów działających jako antygen, co zwiększa ryzyko rozwoju choroby [33].

Pojawiły się również prace negujące wcześniej opisywane wyniki. Caponi, badając *PADI4* w populacji francuskiej, nie potwierdziła związku zmian w omawianym genie z podatnością na RZS [34]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu grupy 214 węgierskich pacjentów z RZS. Żaden z haplotypów *PADI4* w tej grupie nie wiązał się z patologiczną odpowiedzią immunologiczną. Udowodniono to brakiem kumulacji aCCP u pacjentów z określonymi haplotypami *PADI4* [35].

FCRL3 (*Fc receptor-like 3*)

Polimorfizm pojedynczego nukleotydu promotora regionu *FcRH3* zmienia zdolność wiązania jądrowego czynnika κ B i reguluje ekspresję *FcRH3*. Wysoka ekspresja *FcRH3* w komórkach B i wzmożona produkcja autoprzeciwciał jest stwierdzana u chorych na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i toczень rumieniowaty układowy.

Kochi i wsp. w przeprowadzonym badaniu populacji japońskiej wysunęli hipotezę, że podwyższona ekspresja genu *FcRH3* ma związek z zaburzeniami o podłożu autoimmunologicznym oraz wiąże się z podatnością na RZS i inne choroby autoimmunologiczne [36].

Ikari i wsp. również w badaniach populacji japońskiej wykazali wyraźną różnicę w częstości występowania polimorfizmu pojedynczego nukleotydu promotora (–169) C/T *FCRL3* pomiędzy grupą badaną (chorzy na RZS) a grupą kontrolną. Otrzymane wyniki potwierdziły związek polimorfizmu *FCRL3* z podatnością na RZS. Nie zaobserwowano natomiast związku występowania tego polimorfizmu z obecnością czynnika reumatoidalnego (RF+) [37].

Choi i wsp. przeprowadzili badania populacji koreańskiej w celu potwierdzenia zależności polimorfizmu C/T –169 z zachorowalnością na RZS oraz toczень rumieniowaty układowy. Wyniki badań nie potwierdziły związku tego polimorfizmu z podatnością na którąkolwiek z tych chorób [38], również badania przeprowadzone w populacji europejskiej (północnej) nie wykazały związku pomiędzy polimorfizmem C/T (–169) *FCRL3* a zachorowalnością na RZS [39].

Przedstawione wyniki badań świadczą o odmiennościach etnicznych, które mogą wpływać na patogenetyczne znaczenie polimorfizmów poszczególnych genów.

Retrowirusy endogenne

Retrowirusy endogenne (*human endogenous retroviruses* – HERVs) są jednym z elementów stanowiących część ludzkiego genomu. Szacuje się, że istnieją w materiale genetycznym już od 30 mln lat [40]. W publikacjach skupiających się na sekwencji ludzkiego genomu pokazano, że 8% stanowią w nim sekwencje wbudowane przez retrowirusy. Sekwencje pochodzenia retrowirusowego istnieją w materiale genetycznym wskutek odwrotnej transkryptazy (enzym syntetyzujący nić DNA na matrycy RNA). Niektóre z tych sekwencji są aktywne i mogą być potencjalną przyczyną występowania chorób o podłożu autoimmunologicznym, takich jak TRU, RZS, stwardnienie rozsiane, choroba Sjögrena. Do retrowirusów wiązanych z chorobami u ludzi zalicza się: HERV-K, HERV-W, HERV-R oraz HERV-H. Patogeny retrowiralne, np. HIV-1, HIV-2, HTLV-1 (*human T-lymphotropic virus type I*) są przyczyną dobrze poznanych chorób, takich jak AIDS, białaczka szpikowa oraz chłoniak [41].

Griffiths i wsp. podjęli się zbadania obecności ludzkiego retrowirusa 5 (HRV-5) u pacjentów chorych na TRU i RZS. Prowiralny DNA HRV-5 wykryto w 53% biopłatów błony maziowej zapalnie zmienionych stawów, w 12% próbek krwi u chorych na RZS oraz w 16% próbek krwi pochodzącej od chorych na TRU. U żadnego chorego z innymi chorobami autoimmunologicznymi nie stwierdzono obecności prowiralnego DNA HRV-5.

Na tej podstawie autorzy wysunęli wniosek, że istnieje prawdopodobieństwo udziału HRV-5 w rozwoju chorób autoimmunologicznych (RZS, TRU) [42].

Przypuszcza się, że występowanie retrowirusów HERV-K113 i HERV-K115 w genomie ludzkim jest różne w zależności od rozmieszczenia geograficznego. Badania wykazały, że występowanie zarówno HERV-K113, jak i HERV-K115 jest częstsze w Afryce w porównaniu z Wielką Brytanią i Papuą (Nowa Gwinea) [43]. Kolejna grupa badaczy wykazała możliwość istnienia związku HERV-K113 z zachorowalnością na zespół Sjögrena oraz stwardnienie rozsiane. Nie są to jednak opinie jednoznaczne. Ostatnie badanie przeprowadzone na grupie rodzin brytyjskich wykluczyło HERV-K113 jako czynnik ryzyka w zachorowalności na stwardnienie rozsiane [44].

W tabeli I przedstawiono geny, których polimorfizmy związane są z podatnością na RZS. W pracy szerzej omówiono te, które na podstawie dostępnych wyników badań wydają się mieć istotne znaczenie w patogenezie RZS. Warto jeszcze wspomnieć o innych, mniej udokumentowanych bądź niejednoznacznych jeszcze wy-

Tabela I. Geny podatności na reumatoidalne zapalenie stawów

Table I. Genes associated with rheumatoid arthritis

Gen	Chromosom	Populacja (n)	Piśmiennictwo
<i>PTPN22</i>	1p13.2	B (475)	54
<i>PADI4</i>	1p36.13	A (830)	33
<i>FCRL3</i>	1q23.1	A (830)	36
<i>STAT4</i>	2q32.3	B (1620)	52
<i>TLR2</i>	4q31.3	B	55
<i>IL3</i>	5q23.3	A (254)	56
<i>SLC22A4</i>	5q31.1	A (820)	53
<i>IL4</i>	5q31.1	B (108)	57
<i>HAVCR1 (TIM1)</i>	5q33.2	A (830)	48
<i>HLA-DRB1</i>	6p21.3	B (24)	58
<i>TNFA</i>	6p21.33	A (111)	59
<i>IL6</i>	7p15.3	B (95)	60
<i>IRF5</i>	7q32	B (1530)	61
<i>FCN1</i>	9q34	B (338)	24
<i>VDR</i>	12q12-12q14	B (232)	62
<i>MHC2TA</i>	16p13	B (1288)	63
<i>MYO9B</i>	19p13.1	B (356)	30
<i>RUNX1</i>	21q22.3	A (820)	53
<i>MIF</i>	22q11.2	B (184)	46
<i>NCF4</i>	22q13.1	B (1842)	50

A – populacja azjatycka

B – populacja rasy kaukaskiej

nikach badań, które w przyszłości mogą okazać się interesujące również w aspekcie praktyki klinicznej.

Bardzo atrakcyjne są wyniki badań nad polimorfizmem genu czynnika hamującego migrację makrofagów (*macrophage migration inhibitory factor* – MIF), bądź jego promotora. Czynniki hamujące migrację makrofagów jest cytokiną immunoregulacyjną o działaniu prozapalnym, hormonalnym i enzymatycznym. Duże stężenie MIF stwierdzano m.in. w surowicy i płynie stawowym chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (*juvenile idiopathic arthritis* – JIA) i RZS. Doniesienia dotyczące SNP G173C w regionie 5' genu dla MIF wykazywały jego związek z JIA i wzrostem produkcji MIF [45]. Polimorfizm powtórzenia CATT w pozycji –794 promotora genu *MIF* współistniał ze zmniejsze-

niem jego aktywności i łagodniejszą postacią RZS [46]. W badaniach Radstake i wsp. allel MIF –173C współistniał z dużym ryzykiem rozwoju nadżerkowej postaci RZS [47], natomiast w badaniach przeprowadzonych w populacji szwedzkiej i amerykańskiej SNP G(–173)C w ogóle nie wiązał się z występowaniem RZS (PLENGE51). Wynika z tego, że znaczenie polimorfizmu w poszczególnych grupach etnicznych może być różne i wymaga to dalszych badań.

Na powierzchni komórek T występują domeny immunoglobulin oraz białek mucyny (TIM). Niektóre z nich (TIM-1) uznawane są za białka uczestniczące w rozwoju odpowiedzi immunologicznej Th2. Chae i wsp. wykazali, że polimorfizm eksonu 4 Tim-1 oraz regionu promotora TIM-1 mogą wiązać się z podatnością na RZS [48, 49].

Kompleks NADPH-oksydazy (NOX) jest odpowiedzialny za produkcję związków tlenowych (*reactive oxygen species* – ROS) niezbędnych m.in. w degradacji patogenów infekcyjnych. Badania Olsson i wsp. przeprowadzone w populacji szwedzkiej wykazały związek SNP genu *NCF4* dla kompleksu NOX z występowaniem RZS. Zależność ta była szczególnie wyraźna w grupie mężczyzn z seronegatywną postacią RZS [50].

Czynnik transkrypcyjny STAT4 bierze udział w inicjacji i stabilizacji produkcji cytokin prozapalnych, takich jak IL-12, IL-15, IL-23 [51]. Wykazano związek polimorfizmu genu *STAT4* z podatnością na RZS, jak również toczeń rumieniowaty układowy [52].

Polimorfizm genów *SLC22A4* oraz *RUNX1* wiązał się z występowaniem RZS w populacji japońskiej, natomiast nie obserwowano takiego związku u pacjentów rasy kaukaskiej [53].

Reumatoidalne zapalenie stawów jest jedną z najczęściej występujących chorób autoimmunologicznych, ale nie jedyną. W grupie tych chorób znajduje się także stwardnienie rozsiane, TRU i cukrzyca typu 1. Niestety, moment postawienia diagnozy jest często zbyt późny, aby – wprowadzając optymalne leczenie – móc zapewnić łagodniejszy przebieg choroby. Ostatnie doniesienia udowodniły, że organizm ludzki wytwarza autoprzeciwciała na wiele lat przed wystąpieniem określonej choroby autoimmunologicznej. Polimorfizmy określonych genów są często odpowiedzialne nie tylko za wystąpienie i przebieg samej choroby, ale mogą być związane z wytwarzaniem charakterystycznych dla niej autoprzeciwciał. Poznanie genów odpowiedzialnych za wystąpienie określonych jednostek chorobowych być może pozwoli ocenić, czy pacjent jest zagrożony wystąpieniem konkretnej choroby, jak ciężki będzie miała ona przebieg, oraz pozwoli na uzyskanie czasu niezbędnego do ustalenia optymalnego leczenia.

Przedstawione doniesienia sugerują potrzebę dalszych badań w tym kierunku.

Piśmiennictwo

1. Ciranni R, Garbini F, Neri E, et al. The "Braids Lady" of Arezzo: A case of rheumatoid arthritis in a 16th century mummy. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 745-752.
2. Fontecchio G, Ventura L, Azzarone R, et al. *HLA-DRB* genotyping of an Italian mummy from the 16th century with signs of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1676-1677.
3. de Vries RR, Huizinga TW, Toes RE. Redefining the HLA and RA association: to be or not to be anti-CCP positive. *J Autoim* 2005; 25: 21-25.
4. Hellier JP, Eliaou JF, Daurés JP, et al. *HLA-DRB1* genes and patients with late onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 531-533.
5. Linn-Parker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry *HLA-DRB1* shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 366-371.
6. Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, et al. The impact of *HLA-DRB1* genes on extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 1386-1393.
7. Kinikli G, AteşşA, Turgay M, et al. *HLA-DRB1* genes and disease severity in rheumatoid arthritis in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 277-280.
8. Lard LR, Boers M, Verhoeven A, et al. Early and aggressive treatment of rheumatoid arthritis patients affect the association of *HLA* class II antigens with progression of joint damage. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 899-905.
9. Vang T, Congia M, Macis MD, et al. Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant. *Nat Genet* 2005; 37: 1317-1319.
10. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet* 2004; 36: 337-338.
11. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, et al. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (*LYP/PTPN22*) with type I diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes* 2004; 53: 3020-3023.
12. Kaufman KM, Kelly AJ, Herring BJ, et al. Evaluation of the genetic association of the *PTPN22* R620W polymorphism in familial and sporadic systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2533-2540.
13. Jagiello P, Aries P, Arning L, et al. The *PTPN22* 620W allele is a risk factor for Wegener's granulosis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 4039-4043.
14. Lie BA, Viken MK, Odegård S, et al. Associations between the *PTPN22* 1858C/T polymorphism and radiographic joint destruction in patients with rheumatoid arthritis: Result from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1604-1609.
15. Johansson M, Ärlestig L, Hallmans G, Rantapää-Dahlqvist S. *PTPN22* polymorphism and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in combination strongly predicts future onset of rheumatoid arthritis and has a specificity of 100% for disease. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R19.
16. Kokkonen H, Johansson M, Innala L, et al. The *PTPN22* 1858C/T polymorphism is associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-positive early rheumatoid arthritis in northern Sweden. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: R56.
17. Kallberg H, Padyukov L, Plenge RM, et al. Gene-gene and gene-environment interactions involving *HLA-DRB1*, *PTPN22*, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 867-875.
18. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or *PTPN22* susceptibility variants, with anti-tumor necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 69-74.
19. Rueda B, Reddy MV, González-Gay MA, et al. Analysis of *IRF5* gene functional polymorphism in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3815-3819.
20. Garnier S, Dieudé P, Michou L, et al. *IRF5* rs2004640-T allele, the new genetic factor for systemic lupus erythematosus, is not associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 828-831.
21. Shimane K, Kochi Y, Yamada R, et al. A single nucleotide polymorphism in the *IRF5* promoter region is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in the Japanese patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 377-383.
22. Liu Y, Endo Y, Iwaki D, et al. Human M-Ficolin is a secretory protein that activates the lectin complement pathway. *J Immunol* 2005; 175: 3150-3156.
23. Cisowska A, Tichaczek-Goska D, Goska W. Aktywność przeciwciała ludzkiej lektyny wiążącej mannozę (MBL). *Post Mikrobiol* 2007; 46: 249-261.
24. Vander Crussen B, Nuytinck L, Boullart L, et al. Polymorphism in the ficolin 1 gene (*FCN1*) are associated with susceptibility to the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1792-1795.
25. Karczmarek E, Łukaszewicz J, Lorenc RS. Witamina D – mechanizm działania, badania epidemiologiczne, zasady suplementacji. *Stand Med* 2007; 4: 169-174.
26. Maalej A, Petit-Teixeira E, Michou L, et al. Association study of *VDR* gene with rheumatoid arthritis in the French population. *Genes Immun* 2005; 6: 707-711.
27. Gómez-Vaquero C, Fiter J, Enjuanes A, et al. Influence of the BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene on rheumatoid arthritis clinical activity. *J Rheum* 2007; 34: 1823-1826.
28. Garcia-Lozano JR, Gonzalez-Escribano MF, Valenzuela A, et al. Association of vitamin D receptor genotypes with early onset rheumatoid arthritis. *Eur J Immunogenet* 2001; 28: 89-93.
29. Monsuur AJ, de Bakker PI, Alizadeh BZ, et al. Myosin IXB variant increases the risk of celiac disease and points toward a primary intestinal barrier defect. *Nat Genet* 2005; 37: 1341-1344.
30. Sánchez E, Alizadeh BZ, Valdigem G, et al. *MYO9B* gene polymorphisms are associated with autoimmune diseases in Spanish population. *Hum Immunol* 2007; 68: 610-615.
31. Vossenaar E, Zendman AJ, van Venrooij WJ. Citrullination, a possible functional link between susceptibility genes and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: 1-5.
32. Cha S, Choi CB, Han TU, et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels with *PADI4* haplotypes in early rheumatoid arthritis and with shared epitope alleles in very late rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1454-1463.
33. Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al. Functional haplotypes of *PADI4*, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2003; 34: 395-402.

34. Caponi L, Petit-Teixera E, Sebbag M, et al.; ECRAF. A family based study shows no association between rheumatoid arthritis and the *PADI4* gene in a white French population. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 587-593.
35. Faragó B, Talián GC, Maász A, et al. Prevalence of functional haplotypes of the peptidylarginine deiminase citrullinating enzyme in patients with rheumatoid arthritis; no influence of the presence of anti-citrullinated peptide antibodies. *Clin Exp Rheum* 2007; 25: 523-528.
36. Kochi Y, Yamada R, Suzuki A, et al. A functional variant in *FCRH3*, encoding Fc receptor homolog 3, as associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nat Genet* 2005; 37: 478-485.
37. Ikari K, Momohara S, Nakamura T, et al. Supportive evidence for a genetic association of the *FCRL3* promoter polymorphism with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 671-673.
38. Choi CB, Kang CP, Seong SS, et al. The -169C/T polymorphism in *FCRL3* is not associated with susceptibility to rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus in a case-control study of Korean. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3838-3841.
39. Eyre S, Bowes J, Potter C, et al. Association of the *FCRL3* gene with rheumatoid arthritis: a further example of population specificity? *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R117.
40. Nelson PN, Hooley P, Roden D, et al. Human endogenous retroviruses: transposable elements with potential? *Clin Exp Immunol* 2004; 138: 1-9.
41. Moyes D, Griffiths DJ, Venables P. Insertional polymorphism: a new lease of life for endogenous retroviruses in human disease. *Trends Genet* 2007; 23: 326-333.
42. Griffiths DJ, Cooke SP, Hervé C, et al. detection of human retrovirus 5 in patients with arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 448-454.
43. Moyes DL, Martin A, Sawcer S, et al. The distribution of the endogenous retroviruses HERV-K113 and HERV-K115 in health and disease. *Genomics* 2005; 86: 337-341.
44. Moyes DL, Goris A, Ban M, et al. HERV-K113 is not associated with multiple sclerosis in a large family-based study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24: 363-365.
45. Donn R, Alourfi Z, Benedetti F, et al.; British Paediatrics Rheumatology Study Group. Mutation screening of the macrophage migration inhibitory factor gene: positive association of a functional polymorphism of macrophage migration inhibitory factor with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2402-2409.
46. Baugh JA, Chitnis S, Donnelly SC, et al. A functional promoter polymorphism in the macrophage migration inhibitory factor (MIF) gene associated with disease severity in rheumatoid arthritis. *Genes Immun* 2002; 3: 170-176.
47. Radstake TR, Sweep FC, Welsing P, et al. Correlation of rheumatoid arthritis severity with the genetic functional variants and circulating levels of macrophage migration inhibitory factor. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3020-3029.
48. Chae SC, Song JH, Shim SC, et al. The exon 4 variations of Tim-1 gene are associated with rheumatoid arthritis in a Korean population. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 971-975.
49. Chae SC, Park YR, Song JH, et al. The polymorphisms of TIM-1 promoter region are associated with rheumatoid arthritis in Korean population. *Immunogenetics* 2005; 56: 696-701.
50. Olsson LM, Lindqvist AK, Källberg H, et al. A case-control study of rheumatoid arthritis identifies an associated single nucleotide polymorphism in the *NCF4* gene, supporting a role for the NADPH-oxidase complex in autoimmunity. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: R98.
51. Hildner KM, Schirmacher P, Atreya I, et al. Targeting of the transcription factor STAT4 by antisense phosphorothioate oligonucleotides suppresses collagen-induced arthritis. *J Immunol* 2007; 178: 3427-36.
52. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2007; 357: 977-986.
53. Tokuhiro S, Yamada R, Chang X, et al. An intronic SNP in a RUNX1 binding site of *SLC22A4*, encoding an organic cation transporter, is associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2003; 35: 341-348.
54. Begovich AB, Carlton VEH, Honigberg LA, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (*PTPN22*) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 330-337.
55. Seibl R, Birchler T, Loeliger S, et al. Expression and regulation of Toll-like receptor 2 in rheumatoid arthritis synovium. *Am J Pathol* 2003; 162: 1221-1227.
56. Yamada R, Tanaka T, Unoki M, et al. Association between a single-nucleotide polymorphism in the promoter of the human interleukin-3 gene and rheumatoid arthritis in Japanese patients, and maximum-likelihood estimation of combinatorial effect that two genetic loci have on susceptibility to the disease. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 674-685.
57. Cantagrel A, Navaux F, Loubet-Lescoulié P, et al. Interleukin-1 beta, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, and interleukin-10 gene polymorphisms: relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1093-1100.
58. Morling N, Andersen V, Fugger L, et al. Immunogenetics of rheumatoid arthritis and primary Sjögren's syndrome: DNA polymorphism of HLA class II genes. *Dis Markers* 1991; 9: 289-296.
59. Date Y, Seki N, Kamizono S, et al. Identification of a genetic risk factor for systemic juvenile rheumatoid arthritis in the 5'-flanking region of the TNF-alpha gene and HLA genes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2577-2582.
60. Crilly A, Bartlett JM, White A, et al. Investigation of novel polymorphisms within the 3' region of the IL-6 gene in patients with rheumatoid arthritis using Genescan analysis. *Cytokine* 2001; 13: 109-112.
61. Sigurdsson S, Padyukov L, Kurreeman FA, et al. Association of a haplotype in the promoter region of the interferon regulatory factor 5 gene with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2202-2210.
62. Gough A, Sambrook P, Devlin J, et al. Effect of vitamin D receptor gene alleles on bone loss in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 864-868.
63. Swanberg M, Lidman O, Padyukov L, et al. MHC2TA is associated with differential MHC molecule expression and susceptibility to rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and myocardial infarction. *Nat Genet* 2005; 37: 486-494.