

Nowe aspekty patogenезы spondyloartropatii zapalnych. Część II – czynniki środowiskowe, zaburzenia mikrobiomu, objawy pozastawowe

New aspects of spondyloarthritis pathogenesis. Part II – environmental factors, microbiome disturbances, extra-articular symptoms

Ewa Kontny

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

Słowa kluczowe: zakażenia bakteryjne, mikrobiom, objawy pozastawowe.

Key words: bacterial infection, microbiome, extra-articular symptoms.

Streszczenie

Spondyloartropatie zapalne (SpA) to grupa chorób o podobnych cechach klinicznych i uwarunkowaniach genetycznych. Zakażenia bakteryjne układu pokarmowego i moczowo-płciowego są głównym czynnikiem środowiskowym związanym z rozwojem SpA. Nowe dane wskazują, że bakterie wewnątrzkomórkowe mogą rozprzestrzeniać zakażenie do innych miejsc anatomicznych. U chorych na SpA często występują objawy pozastawowe, zwłaszcza zapalenie jelit. Postęp w zrozumieniu roli mikrobioty jelitowej w homeostazie oraz nowe dane wskazujące na udział zaburzeń mikrobiomu w rozwoju różnych chorób pozwalają lepiej zrozumieć patogenезę SpA. Przypuszcza się, że SpA może się rozwijać na skutek przeniesienia do stawów odpowiedzi immunologicznej, która jest pierwotnie indukowana w jelicie. Przyczyną zapalenia jelit w SpA może być dysbioza, spowodowana przez czynniki genetyczne i środowiskowe.

Summary

Spondyloarthritis (SpA) is a group of inflammatory diseases with overlapping clinical features, which also share a genetic background. Bacterial infections of the gastrointestinal or genitourinary tract are the most important environmental factors associated with SpA development. Recent data show that intracellular bacteria may spread the infection to other anatomical locations. In patients suffering from SpA, extra-articular manifestations, especially intestinal inflammation, are common. Recent progress in understanding the role of intestinal microbiota in gut homeostasis and accumulating data showing the implication of microbiome disruption in the development of various diseases also shed more light on SpA pathogenesis. It is proposed that SpA may originate from the relocation to the joints of the immune response induced primarily in the gut. The intestinal dysbiosis caused by genetic and environmental factors is the most likely cause of SpA-associated gut inflammation.

Wprowadzenie

Spondyloartropatie zapalne (SpA) są grupą chorób, które mają pewne wspólne uwarunkowania genetyczne [1]. Charakterystyczną cechą kliniczną SpA jest częste występowanie objawów pozastawowych, takich jak: nieswoiste zapalenia jelit (NZJ), łuszczyca i zapalenie błony naczyniowej oka. Występowanie tych objawów wpływa na prognozę i jakość życia chorych, a także na wybór terapii [2–4]. Ostatnio opublikowane wyniki metaanalizy obejmującej ponad 40 tysięcy chorych na zeszywniają-

ce zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) dokumentują, że występowanie wszystkich tych objawów zależy od położenia geograficznego, co wskazuje na udział czynników środowiskowych [5]. Objawy pozastawowe są istotne z diagnostycznego punktu widzenia, gdyż u chorych z zapalnym bólem kręgosłupa mogą ułatwiać rozpoznanie osiowej postaci SpA [6]. Niezwykle ważne są również najnowsze doniesienia świadczące o korelacji pomiędzy intensywnością zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych a przetrwałym zapaleniem jelit u chorych na SpA [7]. Wiele innych obserwacji także wskazuje na

Adres do korespondencji:

prof. nadzw. dr hab. n. med. Ewa Kontny, Zakład Patofizjologii, Immunologii i Anatomii Patologicznej, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 25 40, e-mail: ewa.kontny@wp.pl

Praca wpłynęła: 3.04.2014 r.

istnienie powiązań pomiędzy rozwojem zapalenia stawów i objawów pozastawowych w SpA, co omówiono w dalszej części artykułu. Rzucają one nowe światło na zrozumienie patogenezy tej grupy chorób.

Czynniki środowiskowe

Od dawna wiadomo, że zakażenia bakteryjne są głównym czynnikiem środowiskowym związanym z rozwojem SpA. Badania z ostatnich lat pogłębiają wiedzę na ten temat, wskazując na znaczenie właściwości samych bakterii oraz udział komensalnej mikroflory bakteryjnej.

Zakażenia bakteryjne

Reaktywne zapalenie stawów (ReZS) rozwija się po infekcjach bakteriami Gram-ujemnymi, które zakażają błonę śluzową przewodu pokarmowego (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*) lub dróg moczowo-płciowych (*Chlamydia trachomatis*) [8]. Choroba może się także rozwijać w następstwie zakażeń przez *Chlamydia pneumoniae* górnych dróg oddechowych, które często przebiegają bezobjawowo lub powodują atypowe zapalenie płuc. Częstość występowania ReZS po zakażeniach *Chlamydia pneumoniae* jest znacznie mniejsza niż po infekcjach spowodowanych *Chlamydia trachomatis* (2,2% vs 13,4% chorych na ReZS) [9, 10]. Bakterie inicjujące rozwój SpA żyją wewnątrz zakażonych komórek, w związku z czym wraz z nimi rozsiewają się z miejsca zakażenia do innych tkanek i narządów.

Do niedawna uważano, że w stawach osób chorych na ReZS nie występują bakterie żywe, a jedynie produkty ich degradacji. Jednak najnowsze badania wskazują, że wewnątrz komórek bakterie mogą przeżywać przez długi czas, np. *Shigella* w enterocytach, *Salmonella* w komórkach linii monocytarnej, *Chlamydia* w synowialnych makrofagach [9–11]. U chorych na ReZS w miejscu pierwotnej infekcji (drogach moczowo-płciowych, spojówce oka, błonie śluzowej układu oddechowego) *Chlamydia* zakażają monocyty/makrofagi i wraz z tymi komórkami przez naczynia krwionośne rozsiewają się w organizmie, docierając aż do stawu, gdzie lokalizują się w błonie maziowej i płynie stawowym. Można je tutaj wykryć tylko przy użyciu mikroskopu elektronowego, immunofluorescencji czy metodami biologii molekularnej, a nie tradycyjnymi metodami hodowli. W stawach *Chlamydia* przeżywają w nietypowej formie – są żywe i metabolicznie aktywne, choć mają zmienioną morfologię i zmienioną ekspresję różnych genów, np. obniżoną ekspresję genu kodującego główne białko ściany komórkowej, co chroni je przed rozpoznaniem przez układ immunologiczny, a także obniżoną ekspresję genów związanych z replikacją. Takie latentne formy *Chlamydia* chronią zakażo-

ne komórki przed śmiercią apoptotyczną, a przetrwale zakażone monocyty wytwarzają cytokiny prozapalne [czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF), interleukina 1 (IL-1), interferon γ (IFN- γ)], co inicjuje rozwój odpowiedzi zapalnej [10, 12]. Także inne bakterie związane z patogenezą SpA (*Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*) mają zdolność przekształcania się w formy latentne [13].

Ponieważ ReZS rozwija się jedynie u kilku procent osób zakażonych, przez wiele lat usiłowano wyjaśnić, dlaczego dochodzi do zapalenia stawów, koncentrując się głównie na osobie chorej – poszukiwano przyczyn natury genetycznej, zaburzeń w odpowiedzi immunologicznej itp. Najnowsze badania wskazują, że równie istotne w wyjaśnieniu przyczyn predylekcji do zapalenia stawów mogą być właściwości bakterii, nawet różnice pomiędzy serotypami. Na przykład, wbrew oczekiwaniom, okazało się, że u chorych na ReZS rozwijające się po zakażeniu wywołanym przez *Chlamydia trachomatis*, w tkankach stawu są obecne serotypy 2A, 1B i 33C tej bakterii powodujące zapalenie oczu (spojówek i rogówki oka), a nie – jak można by się spodziewać – serotypy typowe dla zakażeń układu płciowego [14]. To wskazuje, że serotypy powodujące zapalenie oczu (*trachoma*) rozsiewają się łatwiej, a ich lokalizacja w stawie indukuje zapalenie. Te obserwacje mogą również tłumaczyć, dlaczego u wielu chorych na ReZS współwystępują choroby oczu (zapalenie błony naczyniowej oka czy spojówek) [15].

Udział bakterii w patogenezie innych podtypów SpA jest słabiej udokumentowany. W przypadku ZZSK przez lata taką rolę przypisywano *Klebsiella pneumoniae*, obecnie podkreśla się udział bakterii tworzących fizjologiczną florę jelitową [16]. Do rozwoju tłuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) mogą się przyczyniać zakażenia wywołane przez *Streptococcus*, *Chlamydia*, *Mycobacterium*, różne bakterie jamy ustnej, a także zakażenia grzybicze (*Candida albicans*) [16, 17]. Ze względu na współwystępowanie objawów tłuszczycy sugeruje się, że istotne mogą być zaburzenia mikrobiomu skóry [18, 19]. Podobnie różnym bakteriom (np. *E. coli*, *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria*, *Chlamydia*, *Bacteroides*, *Enterococcus*) przypisuje się udział w rozwoju nieswoistego zapalenia jelit (NZJ), a w świetle nowych badań ważny wydaje się zmieniony skład bakteryjnej flory jelitowej [20].

Zaburzenia mikrobiomu

Ogół mikroorganizmów (bakterii, wirusów, grzybów) zasiedlających ciało człowieka określa się terminem mikrobiota, a kodowane przez nie geny to mikrobiom. Wśród mikroorganizmów zasiedlających układ pokarmowy człowieka dominują bakterie, których liczba jest co najmniej 10-krotnie większa niż liczba komórek tworzących organizm ludzki. Należą one do ponad 1000 ga-

tunków, a liczba ich genów przewyższa 100-krotnie liczbę genów ludzkich [21–23]. Drobnoustroje zasiedlające jelito biorą udział w różnych procesach metabolicznych, np. syntezie i/lub metabolizmie substancji odżywczych, leków, toksyn; trawieniu substancji dostarczających energii; wytwarzaniu witamin i hormonów [24]. Oddziałują również na układ immunologiczny – nie tylko lokalnie na tkankę limfatyczną związaną z jelitem (*gut-associated lymphoid tissue* – GALT), lecz także ogólnoustrojowo. Bakterie komensalne biorą bowiem udział w utrzymaniu szczelności bariery jelitowej, syntetyzują substancje odżywcze dla komórek ją tworzących, chronią jelito przed zasiedlaniem przez bakterie patogenne, modulują przebieg odpowiedzi immunologicznej [21, 22, 24–26].

Wiele przemawia za tym, że układ immunologiczny i mikrobiota jelitowa powstały w toku obustronnej ewolucji adaptacyjnej. Podczas tego procesu elementy immunologiczne (receptory na komórkach odporności wrodzonej, cząsteczki HLA prezentujące antygen) kształtowały mikrobiotę jelitową tak, że stanowi ona pierwszą przeszkodę do zasiedlania jelita przez bakterie patogenne, a równocześnie aktywuje układ immunologiczny i jest niezbędna do jego prawidłowego rozwoju. U myszy hodowanych w sterylnych warunkach (*germ-free* – GF) układ immunologiczny, m.in. GALT, śledziona, wykazuje cechy niedorozwoju. U takich zwierząt trudno jest także wywoływać doświadczalnie choroby autoimmunizacyjne [21, 22]. Badania u zwierząt gnotobiotycznych, tj. GF i monobiontów zasiedlanych przez jeden gatunek bakterii, wykazały, że bakterie tolerogenne, np. *Bacteroides fragilis*, *Clostridia* (grupy IV i XIVa), *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, powodują powstawanie regulatorowych limfocytów T (Treg) i wytwarzanie przeciwzapalnej IL-10, natomiast bakterie prozapalne, np. szczepy *Escherichia coli*, bakterie SFB (*segmented filamentous bacteria*), indukują odpowiedź immunologiczną z udziałem limfocytów Th17. Dysbioza przejawiająca się zmniejszeniem różnorodności mikroflory zasiedlającej jelito i/lub naruszeniem równowagi pomiędzy tymi dwiema grupami bakterii, np. przez zmniejszenie liczby gatunków tolerogennych na korzyść prozapalnych, zaburza homeostazę i sprzyja rozwojowi choroby zapalnej [21, 22, 26, 27].

W 2007 r. rozpoczęto kompleksowe badania ludzkiego mikrobiomu, których celem jest m.in. poznanie jego stałych elementów oraz zmian wpływających na stan zdrowia. Jednym z dotychczasowych osiągnięć jest wykazanie, że istnieją trwałe układy mikrobiomów jelitowych, określane jako enterotypy, a w każdym z 3 zidentyfikowanych dominuje jeden rodzaj bakterii: *Bacteroides*, *Prevotella* lub *Ruminococcus* [28]. Co ciekawe, enterotypy różnią się pod względem czynnościowym, np. wpływem na metabolizm organizmu żywicielskiego czy też sposobem pozyskiwania przez bakterie

energii (albo z fermentacji cukrów, albo z degradacji glikoprotein tworzących mucynę) [28]. U danej osoby skład enterotypu jest stabilny, choć w miarę starzenia zmniejsza się liczba korzystnie działających *Bacteroides* i *Bifidobacteria*, co może się przyczyniać do zaburzeń immunologicznych [22]. W sposób trwały enterotyp może zmieniać jedynie długotrwała dieta, a czasowe zmiany składu mikrobioty jelitowej występują po antybiotykoterapii, zakażeniach, czynnikach stresogennych [19, 22, 28].

Najnowsze badania wskazują, że określone enterotypy, a nie poszczególne gatunki bakterii, mogą być związane z NZJ, gdyż u chorych zmiany w składzie mikrobioty jelitowej przejawiają się utratą jej różnorodności oraz zmniejszoną liczbą bakterii o właściwościach przeciwzapalnych (np. *Faecalibacterium prausnitzii*). Z kolei badania u zwierząt dokumentują, że mikrobiom sprzyjający zapaleniu jelita grubego zawiera dwie grupy bakterii (z klas *Bacteroidetes* i TM7), które są zdolne do degradacji bariery mucynowej jelita, zniszczenie bariery mucynowej jest zaś wystarczające do rozwoju choroby przypominającej NZJ i może inicjować wytwarzanie IL-23, której przypisuje się kluczową rolę w patogenezie SpA i NZJ [9, 23].

Dotąd nie przeprowadzono kompleksowych badań oceniających mikrobiotę jelitową osób chorych na SpA. Są jedynie pojedyncze prace dokumentujące zwiększoną liczbę bakterii redukujących siarczany, którym przypisuje się udział w rozwoju NZJ, ponieważ wytwarzają one siarkowodor, uszkadzający błonę śluzową jelita. Liczba tych bakterii jest zwiększona w kale chorych na SpA i okolicy chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) [29, 30]. Ponadto u chorych na SpA obserwowano zmniejszoną tolerancję na autologiczne bakterie z rodzaju *Bacteroides*, co może upośledzać odpowiedź przeciwzapalną w jelicie [31]. Ostatnio wysunięto hipotezę, że cząsteczki HLA-B27, których fizjologiczną funkcją jest prezentacja antygenów bakteryjnych, mogą wpływać na skład mikrobioty jelitowej i przez to predysponować do zachorowania na SpA [32]. Fakt, że u szczurów transgenicznych z wprowadzonymi ludzkimi genami kodującymi HLA-B27 i b2-mikroglobulinę (b2M) choroba przypominająca SpA rozwija się tylko wówczas, gdy zwierzęta są hodowane konwencjonalnie, a nie w warunkach sterylnych, przemawia za słusznością tej hipotezy [27]. Konieczne są jednak dalsze badania u ludzi.

Mniej wiadomo o składzie i roli naturalnej flory bakteryjnej skóry. Nieliczne dotąd obserwacje wskazują, że mikrobiota skóry wpływa na lokalną odpowiedź zapalną i rezydujące w tej lokalizacji limfocyty T, stymulując m.in. wytwarzanie IL-17 [19]. U chorych na łuszczycę mikrobiom zajętej chorobowo skóry jest wzbogacony w bakterie typu *Firmicutes*, który obejmuje większość

bakterii Gram-dodatnich. Zwiększona jest także liczba *Streptococcus* w stosunku do *Propionibacterium*, a wcześniejsze badania wskazywały, iż u osób o odpowiedniej predyspozycji genetycznej tuszczycy może się ujawniać po zakażeniach gronkowcowych, zwłaszcza gardła [9, 18]. Tuszczycowe zapalenie stawów rozwija się u 1/3 chorych na tuszczycę, zwykle po 8–10 latach choroby, rzadziej wyprzedza lub zbiega się w czasie z zajęciem skóry. To sugeruje, że mikrobiota skóry może się przyczyniać do rozwoju zapalenia stawów, ale mechanizm jest nieznan.

Inną możliwością jest ogólnoustrojowy wpływ mikrobioty jelitowej na odpowiedź zapalną toczącą się w odległych miejscach anatomicznych, tj. stawach i skórze. Chociaż w ŁZS zapalenie jelit jest mniej częste niż w całej grupie SpA, to występuje u tych chorych, którzy mają typową dla SpA postać zapalenia stawów, a nie stwierdza się go u chorych z postacią wielostawową, typową dla reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) [19]. Wydaje się więc, że w ŁZS, podobnie jak w innych postaciach SpA, większe znaczenie dla rozwoju choroby może mieć mikrobiota jelitowa, a mikrobiota skóry raczej modyfikuje przebieg lokalnej odpowiedzi zapalnej, ale na razie są to jedynie przypuszczenia. Niemniej jednak pojawia się coraz więcej obserwacji świadczących o wpływie GALT na rozwój odpowiedzi immunologicznej w innych niż jelito lokalizacjach anatomicznych, co omówiono poniżej.

Odpowiedź immunologiczna w jelicie

Jelito eksponowane na biliony mikroorganizmów jest miejscem szczególnym, w którym lokalny układ immunologiczny, GALT, ma utrzymywać tolerancję na antygeny pokarmowe i komensalną florę bakteryjną, a w razie potrzeby rozwijać szybką odpowiedź na mikroorganizmy patogenne. W procesach fizjologicznych, które utrzymują homeostazę i reagują na zaburzenia mikrobiomu jelita, bierze udział układ odporności wrodzonej i nabytej.

Komórki i cytokiny biorące udział w homeostazie

Drobnoustroje rezydujące w świetle jelita są oddzielone od komórek immunologicznych fizyczną barierą, jaką tworzą komórki nabłonkowe jelita pokryte warstwą śluzu bogatego w mucyny. Komórki immunologiczne są rozproszone pomiędzy komórkami nabłonka oraz w błaszce właściwej błony śluzowej (*lamina propria* – LP) leżącej pod warstwą komórek nabłonkowych, tworzą również struktury o różnym stopniu zorganizowania: samodzielne grudki chłonne, kępkę Peyera (*Peyers patches* – PP), węzły chłonne krezkowe (*mesenteric lymph nodes* – MLN). Dodatkowo w czasie odpowiedzi zapalnej powstaje trzeciorzędowa tkanka limfatyczna [33]. Komórki

nabłonkowe wytwarzają czynniki rozpuszczalne ważne dla utrzymania homeostazy: mucyny tworzące barierę chemiczną i czynniki przeciwbakteryjne (np. lizozymy, defensyny, lektyny typu C, IgA), które są uwalniane do krypt jelita, gdzie zapobiegają inwazji mikroorganizmów i ograniczają ich kontakt z nabłonkiem [9, 22, 34].

Komórki układu odporności wrodzonej odgrywają w jelicie rolę komórek nadzorujących. Pierwszą linię obrony zapewniają komórki dendrytyczne zasiedlające gęsto błonę podstawną, które poprzez wypustki sięgające światła jelita rozpoznają bakterie za pomocą receptorów Toll-podobnych (*toll-like receptors* – TLR) i NOD-podobnych (*NOD-like receptors* – NLR). W przekazywaniu antygenów komórkom dendrytycznym biorą także udział komórki M. Makrofagi z kolei reagują na bakterie, które sforsowały barierę nabłonkową – zazwyczaj takie bakterie są patogenne. Makrofagi fagocytują je i zabijają. Oba typy komórek prezentują również antygeny w MLN, co zapoczątkowuje odpowiedź nabytą zależną od limfocytów T i B [9, 22]. Makrofagi jelitowe mają właściwości przeciwzapalne, m.in. konstytutywnie i po rozpoznaniu bakterii wytwarzają IL-10. Biorą także udział w odtwarzaniu uszkodzonej bariery nabłonkowej, co zapobiega penetracji bakterii [9]. Część komórek dendrytycznych ma właściwości tolerogenne – prezentują one antygeny bakterii komensalnych, co powoduje wytworzenie indukowalnych regulatorowych limfocytów T (iTreg) [22, 26]. Dzięki tym właściwościom makrofagów i komórek dendrytycznych odpowiedź immunologiczna na drobnoustroje zasiedlające jelito jest stale kontrolowana.

W warunkach fizjologicznych błona śluzowa jelita zawiera liczne komórki wytwarzające IL-23, IL-17 i IL-22. Interleukina 23 jest główną cytokiną, która stymuluje komórki do wytwarzania IL-17 i IL-22, podtrzymuje również przeżycie tych komórek. Interleukinę 23 wytwarzają przede wszystkim wydzielnicze komórki Panetha, znajdujące się na dnie krypt jelita. Interleukiny 17 i 22 odgrywają ważną rolę w utrzymaniu homeostazy – IL-17 bierze udział w utrzymaniu szczelnych połączeń pomiędzy komórkami nabłonkowymi i wraz z IL-22 stymuluje wytwarzanie białek przeciwbakteryjnych. Interleukina 22 zwiększa również wytwarzanie mucyny i wzmacnia procesy naprawcze [9, 33–35].

Głównym źródłem IL-17 i IL-22 są limfocyty T γ / δ oraz komórki limfoidalne podobne do komórek układu odporności wrodzonej (*innate-like lymphoid cells* – IL-Cs). Do tych komórek zalicza się komórki naturalnie cytotoksyczne (*natural killers* – NK), limfocyty T błon śluzowych z receptorem dla antygeny o niewielkiej zmienności (*mucosa-associated invariant T cells* – MAIT), komórki podobne do komórek indukujących powstawanie tkanki limfoidalnej (*lymphoid-tissue inducer-like cells* – LTi). Należy zaznaczyć, że wiedza na temat tej grupy komórek

jest niepełna – niektóre subpopulacje odkryto zaledwie kilka lat temu i ich lista wciąż jest poszerzana [9, 34, 36].

Charakterystyczną cechą IL-Cs jest szybkie wytwarzanie cytokin, które ukierunkowują komórki mieloidalne do rozwoju odpowiednio ukierunkowanej odpowiedzi homeostaticznej lub przeciwinfekcyjnej. Pod względem czynnościowym IL-Cs przypominają pomocnicze limfocyty T (Th – *T helper*) odpowiedzi nabytej, gdyż wytwarzają cytokiny typu Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) lub Th17 (IL-17, IL-22) i dlatego wyodrębnia się trzy analogiczne subpopulacje IL-Cs. W utrzymaniu homeostazy w jelicie główną rolę odgrywają IL-Cs grupy trzeciej. Limfocyty T γ / δ i komórki NK są bogatym źródłem cytokin prozapalnych (IFN- γ , TNF, IL-17) [9, 36].

Limfocyty T γ / δ wytwarzają także czynnik wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor* – FGF), dzięki czemu wpływają na wzrost komórek nabłonkowych; występują też w dużej liczbie w skórze [9].

Komórki MAIT licznie zasiedlają jelito, wątrobę, są też obecne we krwi. Rozpoznają one komponenty powstającej mikrobioty (bakterie, grzyby), gdyż ulegają ekspansji tuż po urodzeniu. Po aktywacji szybko wydzielają cytokiny (IFN- γ , IL-17). Komórki LTI-podobne występują nie tylko w błonie podstawnej jelita, lecz także w śledzionie i węzłach chłonnych, a wytwarzają przede wszystkim IL-17 i IL-22 [9, 33]. W jelicie znajdują się też komórki NKT będące źródłem cytokin immunoregulacyjnych [9].

Badania u zwierząt wskazują na istnienie stałych interakcji pomiędzy drobnoustrojami zasiedlającymi jelito a komórkami tworzącymi GALT. Z jednej strony defensyny wytwarzane przez GALT tak modulują czynność jelitowych limfocytów T, że powoduje to zmiany w składzie mikroflory bakteryjnej, choć nie wpływa na liczbę bakterii [37]. Z drugiej strony bakterie komensalne przyczyniają się do powstawania w jelicie różnych subpopulacji limfocytów: Treg kontrolujących przebieg odpowiedzi immunologicznej oraz prozapalnych Th17, które zwiększają odporność na zakażenia bakteriami patogennymi. Dzięki temu w jelicie w sposób aktywny utrzymywana jest homeostaza – jest to w istocie stan kontrolowanego zapalenia [26]. Zmiany w składzie mikrobioty i/lub zakażenie jelita przez bakterie patogenne może zaburzać równowagę pomiędzy komórkami immunologicznymi utrzymującymi homeostazę. W efekcie sprzyja to rozwojowi różnych chorób, w tym NZJ i SpA [9, 34, 38].

Zaburzenia homeostazy w spondyloartropatiach zapalnych

Zmiany zapalne w jelicie cienkim i okrężnicy, udokumentowane badaniem histochemicznym, stwierdza się u ok. 2/3 chorych na SpA. Występują one częściej u chorych na ReZS (ok. 90%) niż ZZSK (ok. 60%), ale z podobną częstością w postaci osiowej i obwodowej SpA. Zmiany

w jelicie mogą mieć cechy zapalenia ostrego lub przewlekłego, czemu zwykle towarzyszy odpowiednio przejściowe lub przewlekłe zapalenie stawów. W przypadku ostrych zmian zapalnych, dominujących w ReZS, struktura błony śluzowej jest zachowana, a wśród komórek naciekających błonę podstawną są neutrofile, limfocyty i komórki plazmatyczne, z przewagą liczebną tych pierwszych. W zmianach przewlekłych, stwierdzanych przede wszystkim u chorych na ZZSK i niezróżnicowane SpA, jelito naciekają różne rodzaje komórek, a struktura błony śluzowej jest zaburzona, co przypomina chorobę Leśniowskiego i Crohna (ChL-C). U 1/3 chorych rozpoznaje się wczesną postać tej choroby [9, 35, 39]. Ryzyko rozwoju NZJ w SpA zwiększają uwarunkowania genetyczne, które mogą zaburzać homeostazę w jelicie – polimorficzne odmiany genów upośledzających wrodzoną odpowiedź immunologiczną na bakteryjne zakażenia jelit (geny *NOD2* i *ATG16L1*), wpływające na integralność bariery nabłonkowej i procesy naprawcze (gen *PTPRS*), a także geny kodujące cytokiny lub ich receptory (geny *IL-10* i *IL-23R*) oraz geny związane z prezentacją antygenów (geny *ERAP*) [35]. Niektóre z tych genów (np. *NOD2*) zmniejszają aktywność cytotójącą makrofagów i ukierunkowują ich różnicowanie w subpopulację M2, co sprzyja przeżyciu bakterii wewnątrz zakażonych komórek [27].

W NZJ występują różne przeciwciała sugerujące przełamanie tolerancji na drobnoustroje komensalne. Są to m.in. przeciwciała swoiste dla: 1) *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), 2) *E. coli* (anty-OmpC), 3) flageliny (anty-CBir1) – białka występującego na powierzchni bakterii, rozpoznawanego przez TLR5 [40]. U 20–30% chorych na SpA także stwierdza się przeciwciała swoiste dla *S. cerevisiae*, *E. coli* [35]. U chorych na ZZSK udokumentowano ostatnio występowanie przeciwciał anty-CBir1. Miano tych i innych (anty-OmpC, ASCA) przeciwciał było wyższe u chorych ze współistniejącym subklinicznym zapaleniem jelit [41].

W jelicie chorych na NZJ i SpA stwierdza się różne nieprawidłowości świadczące o zaburzeniu homeostazy [9]. U tych chorych bariera nabłonkowa jelita jest nieszczelna, w jelicie krętym pacjentów z aktywną postacią ChL-C jest zmniejszona ekspresja α -defensyn, co zaburza funkcje błony śluzowej jelita i skład mikrobioty, a u chorych na ZZSK z subklinicznym zapaleniem krętnicy ekspresja tych peptydów mikrobójczych jest zwiększona, co świadczy o toczącej się odpowiedzi immunologicznej. Czynność komórek immunologicznych zasiedlających jelito także jest zmieniona. W ChL-C makrofagi jelitowe są typu M1, tj. mają właściwości zapalne – wytwarzają TNF, IL-6, IL-23, natomiast u chorych na ZZSK makrofagi obecne w jelicie są typu M2 (tzw. alternatywnie aktywowane makrofagi CD163+) albo mają cechy komórek biorących

udział w wygaszaniu zapalenia (tączą cechy makrofagów M1 i M2), przy czym obie subpopulacje mają właściwości immunoregulacyjne, m.in. wytwarzają przeciwwzapalną IL-10 [42]. U chorych na ZZSK, podobnie jak w ChL-C, ekspresja IL-23 w jelicie jest wyraźnie zwiększona. W jelicie chorych na ZZSK nie ma jednak ekspansji komórek Th17, co może być spowodowane brakiem innych cytokin (IL-6, IL-1 β) ukierunkowujących różnicowanie tych komórek, a IL-17 jest wytwarzana przez komórki odporności wrodzonej (neutrofile, limfocyty T γ/δ). Liczba limfocytów T γ/δ jest zwiększona także we krwi obwodowej chorych na ZZSK [43].

U zwierząt z doświadczalnie indukowanymi chorobami stawów (kolagenowym zapaleniem stawów) i jelit (*colitis*) te komórki odgrywają rolę patogenną [44, 45]. Z kolei głównym źródłem IL-22 są komórki NKp44 zasiedlające błonę podstawną [46]. U chorych na ZZSK z przetrwałym zapaleniem jelita lokalne mechanizmy immunoregulacyjne funkcjonują, ale tocząca się odpowiedź zapalna wskazuje na ich niewystarczającą skuteczność. Przemawiają za tym następujące obserwacje: 1) wysoka ekspresja genów kodujących cytokiny (IL-2, IL-10, TGF- β) i czynniki transkrypcyjne (FOXP3, STAT5) związane z aktywnością limfocytów Treg; 2) zwiększona ekspresja IL-32, cytokiny stymulującej komórki nabłonkowe do wytwarzania przeciwwzapalnej IL-10, oraz 3) IL-33, która bierze udział w polaryzacji makrofagów w typ M2 [35, 42, 47]. W ZZSK sytuacja jest zatem inna niż w ChL-C, gdzie dochodzi do upośledzenia immunoregulacji.

Migracja komórek immunologicznych z jelita do stawu

Aby jak najskuteczniej wypełnić przypisaną funkcję, limfocyty wędrują w organizmie po odpowiednich szlakach. Limfocyty dziewicze krążą pomiędzy obwodowymi narządami limfatycznymi (węzłami chłonnymi, śledzioną, kępkami Peyera), aż do chwili rozpoznania antygeny. Po rozpoznaniu antygeny pobudzone limfocyty dzielą się i różnicują w komórki wykonawcze i pamięci immunologicznej. Nabywają również zdolność selektywnej migracji do tkanek nielimfatycznych – tych, z których pochodzą rozpoznane przez nie antygeny, np. limfocyty uczulone w GALT zataczają pętlę poprzez układ limfatyczny i krwionośny i powracają do jelita. Taka ukierunkowana migracja komórek jest możliwa dzięki temu, że na komórkach migrujących oraz śródbłonku naczyń występują pary cząsteczek adhezyjnych, zwane odpowiednio receptorami zasiedlania i adresynami.

Ważną rolę odgrywają także chemotaktyczne czynniki rozpuszczalne, np. chemokiny. Selektywną migrację limfocytów T do jelita warunkują przede wszystkim receptor chemokinowy CCR9 i integryna $\alpha 4\beta 7$, które rozpoznają odpowiednie pary cząsteczek na śródbłonku

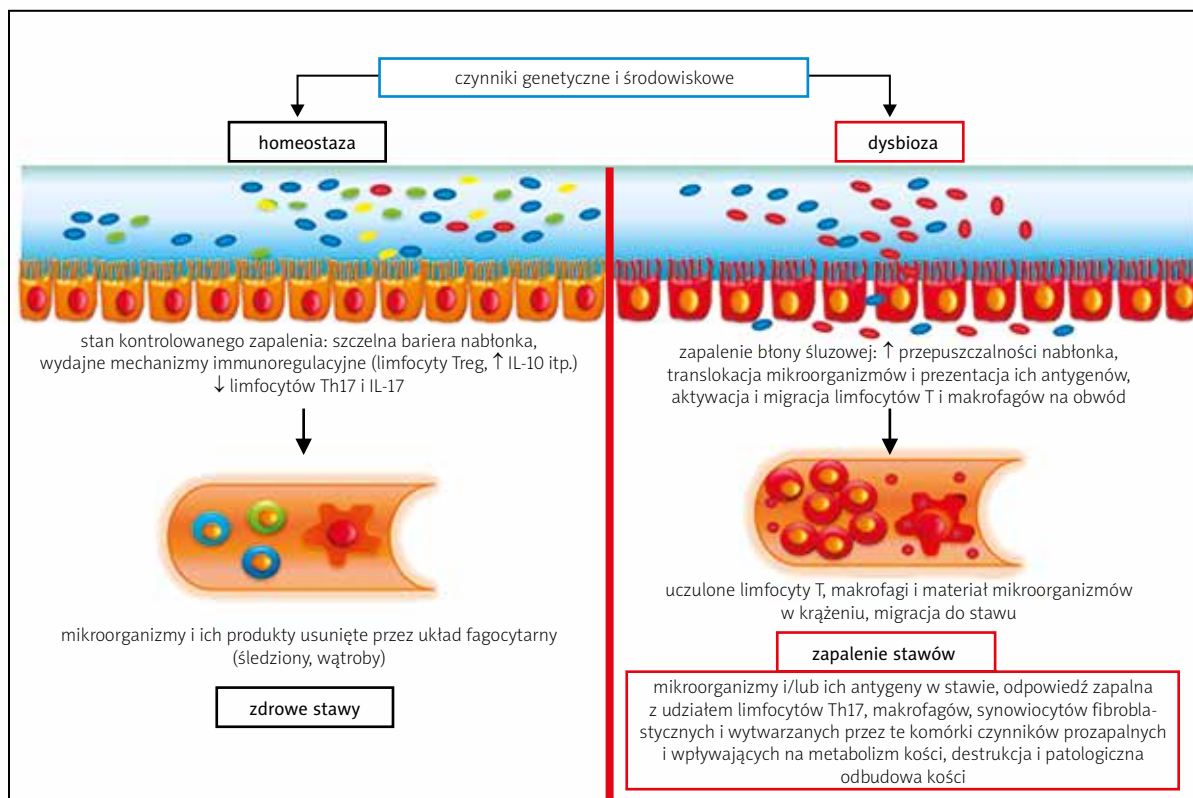
naczyń krwionośnych jelita – odpowiednio chemokinę CCL25 i cząsteczkę adhezyjną MadCAM1 [48, 49]. Ekspresja receptorów zasiedlania CCR9 i integryny $\alpha 4\beta 7$ jest indukowana na limfocytach T przez komórki dendrytyczne prezentujące im antygeny w GALT [49]. Oprócz tego, na limfocytach T migrujących do jelita znajdują się dodatkowe cząsteczki adhezyjne, pozwalające tym komórkom docierać do innych miejsc anatomicznych. Migrację do jelita i stawów umożliwia m.in. receptor zasiedlania ICAM-1 wiążący adresynę VAP-1 śródbłonka naczyń [48, 49]. Badania *in vitro*, a także obserwacje u zwierząt i ludzi potwierdzają, że limfocyty aktywowane w GALT mają zdolność zasiedlania innych tkanek i narządów, w tym stawów [48, 49].

Warto dodać, że jelito może być punktem kontroli patogennych, narządowo swoistych limfocytów T, które wywołują choroby autoimmunizacyjne. W ostatnio opublikowanej pracy wykazano bowiem, że u myszy opornych na eksperymentalne zapalenie rdzenia kręgowego i mózgu (*experimental autoimmune encephalomyelitis* – EAE) takie patogenne limfocyty Th17 powstają, ale akumulują się w jelicie, gdzie ich aktywność jest kontrolowana. U zwierząt wrażliwych, z pełnoobjawowym EAE, tylko nieliczne patogenne limfocyty Th17 lokalizują się w jelicie, a większość opuszcza jelito i powoduje zmiany chorobowe w mózgu i rdzeniu kręgowym. Co ciekawe, udowodniono, że oba szczepy myszy różnią się pod względem genów kodujących cząsteczki adhezyjne, które biorą udział w migracji limfocytów [50].

Podsumowanie

W warunkach prawidłowych mikroorganizmy zasiedlające jelito stale stymulują komórki lokalnego układu immunologicznego (GALT), ale mechanizmy immunoregulacyjne (m.in. limfocyty Treg, IL-10) kontrolują zapalenie podtrzymywane głównie przez IL-17 wytwarzaną przez różne typy komórek, w tym limfocyty Th17. Taka kontrolowana odpowiedź zapalna jest niezbędna do utrzymania funkcjonalnej bariery nabłonkowej i gotowości GALT do odpowiedzi na mikroorganizmy patogenne. U osób zdrowych nieliczne mikroorganizmy i ich produkty przedostające się z jelita na obwód są usuwane przez układ fagocytarny. Czynniki genetyczne (np. geny związane z utrzymaniem homeostazy jelita) i środowiskowe (np. zakażenia, dieta, stosowanie antybiotyków) w istotnym stopniu wpływają na skład mikrobioty jelitowej.

Stan organizmu, w którym występują znaczne odmienności w fizjologicznej mikroflorze jelita, zwany dysbiozą, może się przejawiać zmniejszeniem różnorodności gatunków drobnoustrojów i/lub nierównowagą pomiędzy mikroorganizmami tolerogennymi i prozapalnymi. Coraz więcej badań wskazuje, że dysbioza może sprzy-



Ryc. 1. Rozprzestrzenianie się odpowiedzi zapalnej z jelita do stawów. Opis w podsumowaniu.
Fig. 1. Dissemination of inflammation from gut to joints. Details in the recapitulation.

jać rozwojowi różnych chorób, w tym chorób zapalnych i autoimmunizacyjnych, a SpA mają cechy chorób z obu tych grup. Dysbioza zaburza bowiem działanie mechanizmów homeostaticznych, co w konsekwencji powoduje przenikanie mikroorganizmów przez nieszczelną barierę nabłonkową, zapalenie błony śluzowej jelita i prezentację antygenów drobnoustrojów limfocytom T. U chorych na SpA zmiany zapalne w jelicie występują u 2/3 osób, a u 1/3 rozpoznaje się wczesną postać ChL-C. W jelicie chorych na SpA, podobnie jak w NZJ, stwierdza się różne nieprawidłowości świadczące o zaburzeniu homeostazy. Sugeruje się zatem, że w SpA jelito może być jednym z kluczowych miejsc, gdzie rozwija się przetrwała odpowiedź zapalna, która może się rozprzestrzeniać do innych miejsc anatomicznych. Proces rozprzestrzeniania może przebiegać za pośrednictwem migrujących do stawu komórek: limfocytów T migrujących z jelita i/lub zakażonych makrofagów migrujących z jelita lub innych miejsc pierwotnego zakażenia. Te komórki mogą inicjować zapalenie tkanek stawowych oraz destrukcję i patologiczną odbudowę kości, w czym biorą udział także inne typy komórek i wydzielane przez nie czynniki (ryc. 1).

Opis tych zjawisk, a także innych potencjalnych miejsc inicjacji procesów patogennych będzie przedmiotem kolejnej pracy dotyczącej patogenezy SpA.

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Kontny E. Nowe aspekty patogenezy spondyloartropatii zapalnych. Część I – uwarunkowania genetyczne, rola cząsteczek HLA-B27. *Reumatologia* 2014; 52: 105-111.
2. Chorus AM, Miedema HS, Boonen A, et al. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1178-1184.
3. Robertson LP, Davis MJ. A longitudinal study of disease activity and functional status in a hospital cohort of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1565-1568.
4. Elewaut D, Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1029-1035.
5. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, et al. Prevalence of extra-articular manifestation in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013 Sept. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203582.
6. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 777-83.
7. Van Praet L, Jans L, Carron P, et al. Degree of bone marrow oedema in sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis.

- tis is linked to gut inflammation and male sex: results from the GIANT cohort. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1186-1189.
8. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 546-549.
 9. Costello ME, Elewaut D, Kenna TJ, et al. Microbes, the gut and ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: 214.
 10. Zeidler H, Hudson AP. New insights into Chlamydia and arthritis. Promise of a cure? *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 637-644.
 11. Ge S, He Q, Granfors K. HLA-B27 modulates intracellular growth of Salmonella pathogenicity island 2 mutants and production of cytokines in infected monocytic U937 cells. *PLoS ONE* 2012; 7: e34093.
 12. Cocchiari JL, Valdivia RH. New insights into Chlamydia intracellular survival mechanisms. *Cell Microbiol* 2009; 11: 1571-1578.
 13. Berthelot JM, de la Cochetiere MF, Potel G, et al. Evidence supporting a role for dormant bacteria in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2013; 80: 135-140.
 14. Gerard HC, Stanich JA, Whittum-Hudson JA, et al. Chlamydia-associated arthritis have ocular (trachoma), not genital, serovars of *C. trachomatis* in synovial tissue. *Microb Pathog* 2010; 48: 62-68.
 15. Carter JD, Inman RD. Chlamydia-induced reactive arthritis: hidden in plain sight? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25: 359-374.
 16. Carter JD. Bacterial agents in spondyloarthritis; a destiny from diversity? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 701-714.
 17. Wenink MH, Santegoets KCM, Butcher J, et al. Impaired dendritic cell proinflammatory cytokine production in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3313-3322.
 18. Castelino M, Eyre S, Upton M, et al. The bacterial skin microbiome in psoriatic arthritis, an unexplored link in pathogenesis: challenges and opportunities offered by recent technological advances. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 777-784.
 19. Eppinga H, Konstantinov SR, Peppelenbosch MP, et al. The microbiome and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16: 407.
 20. Baker PI, Love DR, Ferguson LR. Role of gut microbiota in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 535-546.
 21. Kosiewicz MM, Zirnheld AL, Alard P. Gut microbiota, immunity, and disease: a complex relationship. *Front Microbiol* 2011; 2: 180.
 22. Strzępa A, Szczepanik M. Wpływ naturalnej flory jelitowej na odpowiedź immunologiczną. *Postępy Hig Med Dośw* 2013; 67: 908-920.
 23. Korecka A, Arulampalam V. The gut microbiome: scourge, sentinel or spectator? *J Oral Microbiol* 2012; 4: 9367.
 24. Lopetuso LR, Scalfaferrri F, Petito V, et al. Commensal Clostridia: leading players in the maintenance of gut homeostasis. *Gut Pathogens* 2013; 5: 23.
 25. Khosravi A, Mazmanian SK. Disruption of the gut microbiome as a risk factor for microbial infections. *Curr Opin Microbiol* 2013; 16: 221-227.
 26. Nutsch KM, Hsieh CS. T cell tolerance and immunity to commensal bacteria. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 385-391.
 27. Schaeferbeke T, Truchetet ME, Richez Ch. Gut metagenome and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2013; 80: 349-352.
 28. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-180.
 29. Stebbings S, Munro K, Simon MA, et al. Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1395-1401.
 30. Gibson G. Growth and activities of sulphate-reducing bacteria in gut contents of healthy subjects and patients with ulcerative colitis. *FEMS Microbiol Lett* 1991; 86: 103-111.
 31. Stebbings SM, Taylor C, Tannock GW, et al. The immune response to autologous bacteroides in ankylosing spondylitis is characterized by reduced interleukin 10 production. *J Rheumatol* 2009; 36: 797-800.
 32. Rosenbaum JT, Davey MP. Hypothesis: time for a gut check: HLAB27 predisposes to ankylosing spondylitis by altering the microbiome. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3195-3198.
 33. Pearson C, Uhlig HH, Powrie F. Lymphoid microenvironments and innate lymphoid cells in the gut. *Trends Immunol* 2012; 33: 289-295.
 34. Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, et al. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6-21.
 35. Van Praet L, Jacques P, Van den Bosch F, et al. The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 288-295.
 36. Cherrier M, Ohnmacht C, Cording S, et al. Development and function of intestinal innate lymphoid cells. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 277-283.
 37. Saltzman NH, Hung K, Haribhai D, et al. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nat Immunol* 2010; 11: 76-82.
 38. Yeoh N, Burton JP, Suppiah P, et al. The role of the microbiome in rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15: 314.
 39. Orlando A, Renna S, Perricone G, et al. Gastrointestinal lesions associated with spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2443-2448.
 40. Landers CJ, Cohavy O, Misra R, et al. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology* 2002; 123: 689-699.
 41. Wallis D, Asaduzzaman A, Weisman M, et al. Elevated serum anti-flagellin antibodies implicate subclinical bowel inflammation in ankylosing spondylitis: an observational study. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R166.
 42. Ciccio F, Alessandro R, Rizzo A, et al. Macrophage phenotype in subclinical gut inflammation of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 104-113.
 43. Kenna TJ, Davidson SI, Duan R, et al. Enrichment of circulating interleukin-17-secreting interleukin-23 receptor positive gamma/delta T cells in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1420-1429.
 44. Roark CL, French JD, Taylor MA, et al. Exacerbation of collagen-induced arthritis by oligoclonal, IL-17-producing gamma delta T cells. *J Immunol* 2007; 179: 5576-5583.
 45. Nanno M, Kanari Y, Naito T, et al. Exacerbating role of gamma delta T cells in chronic colitis of T-cell receptor alpha mutant mice. *Gastroenterology* 2008; 134: 481-490.
 46. Ciccio F, Accardo-Palumbo A, Alessandro R, et al. Interleukin-22 and interleukin-22-producing NKp44+ natural killer cells in subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1869-1878.

47. Ciccia F, Rizzo A, Accardo-Palumbo A, et al. Increased expression of interleukin-32 in the inflamed ileum of ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1966-1972.
48. Fantini MC, Pallone F, Monteleone G. Common immunologic mechanisms in inflammatory bowel disease and spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2472-2478.
49. Brakenhoff LK, van der Heijde DM, Hommes DW, et al. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 257-268.
50. Berer K, Boziki M, Kirshnamoorthy G. Selective accumulation of pro-inflammatory T cells in the intestine contributes to the resistance to autoimmune demyelinating disease. *PLoS ONE* 2014; 9: e8776.