

## Aktualne poglądy na etiopatogenezę reumatoidalnego zapalenia stawów

Current opinions on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis

Agnieszka Jura-Półtorak, Krystyna Olczyk

### STRESZCZENIE

Reumatoidalne zapalenie stawów jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej, charakteryzującą się nieswoistym, symetrycznym zapaleniem stawów. Choroba ta należy do najbardziej złożonych pod względem patogenezy chorób autoimmunologicznych. O ryzyku jej rozwoju oraz ciężkości przebiegu stanowią czynniki genetyczne, środowiskowe i zaburzenia immunologiczne.

W niniejszej pracy przedstawiono aktualne poglądy na temat etiopatogenezy reumatoidalnego zapalenia stawów.

### SŁOWA KLUCZOWE

reumatoidalne zapalenie stawów, genetyczne czynniki ryzyka, środowiskowe czynniki ryzyka, zaburzenia immunologiczne, cytokiny prozapalne

### ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic, systemic autoimmune connective tissue disease characterized by the non-specific, arthritis of symmetric joint. Rheumatoid arthritis presents an extremely complex disease manifested by a number of autoimmune phenomena. Susceptibility genes, environmental and immunological factors play of an important role as initiating agents.

The paper reviews current opinions on the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis.

### KEY WORDS

rheumatoid arthritis, genetic risk factors, environmental risk factors, immune disorders, proinflammatory cytokines

Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

### ADRES

#### DO KORESPONDENCJI:

Dr n. med. Agnieszka Jura-Półtorak  
Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
ul. Jedności 8  
41-200 Sosnowiec  
tel. 32 364 11 50  
e-mail: ajura@sum.edu.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2011, 65, 4, 51–57  
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
ISSN 0208-5607

## WPROWADZENIE

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest najczęstszą przewlekłą, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym. Choroba ta charakteryzuje się symetrycznym zapaleniem stawów, degradacją chrząstki stawowej i nasad kości oraz występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, w tym zapalenia naczyń, amyloidozy reaktywnej i włóknienia płuc. Przebieg tego schorzenia, pomimo stosowanej farmakoterapii, ma charakter przewlekły, z nawrotami prowadzącymi do postępującego zniszczenia chrząstki stawowej i tkanek okołostawowych, deformacji stawów oraz niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci pacjenta [1,2,3,4,5,6]. Częstość zachorowań na RZS, w zależności od populacji waha się od 0,5 do 1,5% [4,5,7]. W Polsce na RZS choruje około 1% dorosłej populacji, co oznacza, że schorzenie to przyczynia się do niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 tys. osób. Szacuje się, że co czwarty chory wymaga leczenia operacyjnego na skutek zniszczenia m.in. dużego stawu, np. kolanowego. Po pięciu latach choroby około 50% pacjentów traci zdolność do wykonywania pracy, a po 10 latach odsetek ten wzrasta do 100 [8]. Największa zapadalność na wspomnianą chorobę przypada na 4–5 dekadę życia, przy czym kobiety chorują 2–3 razy częściej niż mężczyźni [4,5,8]. Patogeneza RZS nie jest w pełni poznana. Przyjmuje się, że znaczącą rolę w zapoczątkowaniu procesu chorobowego odgrywają predyspozycje genetyczne, czynniki środowiskowe, zakażenia bakteryjne lub wirusowe, zaburzenia immunologiczne czy też reaktywne formy tlenu [9,10,11,12,13,14].

## UDZIAŁ CZYNNIKÓW GENETYCZNYCH W ETIOLOGII REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW

Istotną rolę w etiopatogenezie RZS przypisuje się czynnikom genetycznym, których udział w wystąpieniu tej choroby szacuje się na około 40–60% [10,12,13]. Do chwili obecnej nie udało się wykryć jednego genu, który może być odpowiedzialny za zwiększone ryzyko zapadalności na to schorzenie [9,15].

Spośród potencjalnych czynników genetycznych związanych ze zwiększoną zachorowalnością na RZS wyróżnia się m.in. występowanie tzw. wspólnego epitopu w cząsteczkach HLA klasy II, polimorfizm genów niektórych

metaloproteinaz macierzowych (MMPs), w tym metaloproteinazy macierzowej 1 (MMP-1) i metaloproteinazy macierzowej 3 (MMP-3), jak również polimorfizm genów cytokin prozapalnych, zwłaszcza czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukiny 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) oraz interleukiny 4 (IL-4) [8,9,10,12,16].

O istotnym wpływie czynników genetycznych w zapoczątkowaniu procesu chorobowego może świadczyć zwiększona u osób chorych na RZS – w porównaniu z ogólną populacją – częstość występowania antygenów zgodności tkankowej (HLA) klasy II, takich jak: HLA-DR4, HLA-DR1, HLA-DR10 i HLA-Dw16 [8,9,10,11,17]. I tak ekspresję HLA-DR 4 zaobserwowano u około 70% osób chorych i tylko u około 30% zdrowych [8,9,10,11,15]. Antygen HLA-DR4 stwierdzono m.in. u osób rasy białej chorych na RZS, zamieszkujących m.in. Amerykę Północną i Europę oraz u Japończyków [8,9,11]. Z kolei u niektórych mieszkańców Azji opisano zależność między zwiększoną zachorowalnością na RZS a występowaniem antygeny HLA-DR1 [8,10,11]. Wiele badań wykazało związek między allelami HLA-DR, które odgrywają istotną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej a podatnością i przebiegiem RZS. Występowanie antygenów HLA klasy II u osób chorych na RZS jest również ściśle powiązane z progresją tego schorzenia, w tym zwiększoną degradacją stawów [9,10,16,18].

Główne różnice w budowie alleli cząsteczki HLA-DR wiążą się ze zmianami w łańcuchu  $\beta$  tej cząsteczki. Do cząsteczek HLA-DR związanych z predyspozycją rozwoju RZS zalicza się: DR $\beta$ 1\*0401, DR $\beta$ 1\*0404, DR $\beta$ 1\*0405, DR $\beta$ 1\*0408, DR $\beta$ 1\*0101 (HLA-DR1), DR $\beta$ 1\*1001 i DR $\beta$ 1\*1402 (HLA-Dw16). Analiza molekularna cząsteczek HLA-DR wykazała, że zawierają one – z wyjątkiem Dr $\beta$ 1\*1001, w której doszło do zamiany argininy na lizynę w pozycji 70 – takie same aminokwasy w pozycjach 70–74 [9]. Wspomniana sekwencja aminokwasów określana jest „wspólnym epitopem” (*shared epitope* – SE) [9,10,16,17].

Przyjmuje się, że występowanie „wspólnego epitopu” odpowiada za około 30% ogólnego ryzyka genetycznego rozwoju RZS [12]. W ostatnich latach zwrócono ponadto szczególną uwagę na bezpośredni związek „wspólnego epitopu” z występowaniem przeciwciał przeciwko cytrulinowanym peptydom

(anty-CCP) w osoczu krwi osób chorych [10]. Stwierdzono, że obecność „wspólnego epitopu” łączy się tylko ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia RZS anty-CCP dodatniego, nie ma natomiast wpływu na występowanie RZS anty-CCP ujemnego [9,19]. Allele HLA-DR zawierające „wspólny epitop” wpływają nie tylko na zwiększoną zapadalność na RZS, ale również na cięższy i bardziej destrukcyjny – związany z bezpośrednim efektem działania przeciwciał anty-CCP – przebieg tej choroby [9,19].

W etiopatogenezie RZS podłoże genetyczne tworzą także polimorficzne geny spoza układu HLA, a większość z nich reguluje przebieg odpowiedzi nabytej. Do najważniejszych z nich należą polimorficzne odmiany takich genów, jak: PTPN22, który odpowiedzialny jest za kodowanie fosfatazy tyrozynowej Lyp – enzym regulujący aktywację limfocytów, geny kodujące cząsteczki, które dostarczają sygnały kostymulacji (CD40, CD28) lub wygaszające aktywność limfocytów T (CTLA4), czy też białko STAT 4, które bierze udział w inicjacji i stabilizacji syntezy cytokin prozapalnych, takich jak: IL-12, IL-15 i IL-23 [16,20].

W ostatnich latach poświęcono również dużo uwagi analizie polimorfizmu genów enzymów proteolitycznych, należących do rodziny MMPs, biorących udział m.in. w degradacji kości i chrząstki stawowej w przebiegu RZS [10,21,22]. Najintensywniej badanymi proteinazami w przebiegu tej choroby są MMP-1 oraz MMP-3 [21,22]. Region promotora genu MMP-3 jest charakteryzowany przez polimorfizm w pozycji -1612 ins/del A, którego jeden allel zawiera sześć adenozyń (6A), a drugi pięć (5A). Badania przeprowadzone na populacji europejskiej wykazały związek polimorfizmu -1612 ins/del A ze zwiększoną progresją zmian radiologicznych w uszkodzonych stawach u osób chorych. Ponadto u chorych z genotypem 6A/6A stwierdzono większy niż u pacjentów z genotypem 5A/5A wzrost degradacji stawów [10,23]. Natomiast region promotora genu MMP-1 cechuje się polimorfizmem związanym z insercją guaniny – 1G/2G w pozycji -1607. Allel 2G wpływa na zwiększoną aktywność transkrypcyjną, ponieważ delekcja guaniny tworzy miejsce wiązania dla czynników transkrypcyjnych EST [21]. Ponadto we krwi osób chorych z genotypem 2G/2G stwierdza się wyższe wartości wskaźników stanu zapalnego, w tym wartość OB, niż u pacjentów z genotypem 1G/1G [21,23].

Kolejnym czynnikiem genetycznym mającym znaczny wpływ na zapadalność na RZS są polimorfizmy dotyczące genu dla TNF- $\alpha$  [24]. Obecnie do najintensywniej badanych polimorfizmów genu dla TNF- $\alpha$  – w kontekście zapadalności na wspomnianą chorobę – należą polimorfizmy w pozycjach -238 G/A, -308 G/A oraz +489 G/A [10]. Stwierdzono związek występowania agresywnej, nadżerkowej postaci RZS u pacjentów z genotypem -238G/G [24,25,26]. Z kolei w badaniach osób chorych na RZS, u których oceniano wpływ polimorfizmu genu dla TNF- $\alpha$  w pozycji -308 na skuteczność terapii anty-TNF- $\alpha$ , wykazano znacznie częstsze występowanie allelu -308 A u pacjentów nieodpowiadających na zastosowane leczenie [27]. Natomiast w przypadku polimorfizmu genu dla TNF- $\alpha$  w pozycji +489 A, zasugerowano możliwość ochronnego wpływu allelu +489 A na progresję zmian radiologicznych w stawach osób chorych [28].

W obrębie genu IL-1 $\beta$  zostało zidentyfikowanych kilka polimorfizmów punktowych (*single nucleotide polymorphisms* – SNPs) [10]. Najważniejsze polimorfizmy genu tej cytokiny prozapalnej zostały zlokalizowane w obszarze promotora, tj. -511 C/t i -31 T/C, jeden w eksonie 5+3953C/T, jeden w eksonie 4 +3263 C/T [29]. Wszystkie wymienione polimorfizmy wykazują związek z masą kostną oraz biochemicznymi markerami obrotu kostnego [10,29]. Funkcja, jaką interleukina-1 $\beta$  odgrywa w zapaleniu, sugeruje, że polimorfizmy punktowe w obrębie genów tej cytokiny mogą w znaczący sposób wpływać na zwiększoną zapadalność na RZS [10].

Podobnie jak interleukina 1 $\beta$ , również interleukina 4 oraz receptor interleukiny 4 (IL-4R) pełnią istotną funkcję w patogenezie RZS. W przebiegu choroby dochodzi do zmniejszenia się syntezy tej cytokiny i jej receptora, co przyczynia się do słabszej odpowiedzi autoimmunologicznej typu komórkowego w zapaleniu stawów. Najważniejszymi polimorfizmami zlokalizowanymi w obrębie genu IL-4 są SNP w pozycji -590 C/T oraz powtórzenia tandemowe o długości 70 par zasad, umiejscowione na trzecim intronie [10,30]. Z kolei najistotniejsze polimorfizmy genu receptora IL-4 są 150V i Q551R, występujące w obrębie sekwencji kodującej ważne funkcjonalnie regiony cząsteczki IL-4R. Zwiększona aktywność IL-4 związana z polimorfizmem SNP -590 IL-4 może przekładać się na cięższy przebieg RZS [10]. Ponadto u pacjentów nosicieli allelu T stwierdzono

wyższe niż u nosicieli allelu A wartości parametrów określających stopień aktywności choroby, liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów, jak i wartość OB we krwi [21,30]. Występowanie polimorfizmu SNP 150V IL-4R wykazuje również silną korelację z szybkim rozwojem nadżerek w stawach osób chorych na RZS po dwóch latach choroby. Wspomniany polimorfizm genu receptora IL-4 traktowany jest jako nowy genetyczny marker, służący do wcześniejszego przewidywania rozwoju nadżerek w stawach u pacjentów, u których występuje ten polimorfizm [30].

#### UDZIAŁ CZYNNIKÓW ŚRODOWISKOWYCH W ETIOLOGII RZS

Obok czynników genetycznych, szczególną rolę w etiopatogenezie RZS pełnią także czynniki środowiskowe, w tym palenie tytoniu, długotrwały stres, niewłaściwa dieta czy intensywny wysiłek fizyczny [9,15,31,32]. Wykazano ponadto, że występowanie czynników środowiskowych i „wspólnego epitopu” w cząsteczkach HLA klasy II potęguje swoje działanie, zwiększając tym samym ryzyko wystąpienia RZS bardziej niż każdy z tych czynników osobno [9,32,33].

Palenie tytoniu jest obecnie najlepiej poznany czynnik środowiskowy, który zwiększa nie tylko ryzyko rozwoju RZS, ale i ciężkość przebiegu choroby, m.in. koreluje z objawami pozastawowymi i słabszą odpowiedzią na farmakoterapię [20]. Zależność ta dotyczy szczególnie chorych, którzy w haplocyocie mają cząsteczki HLA-DR zawierające „wspólny epitop”, oraz we krwi których stwierdza się swoiste przeciwciała dla cytrulinowanych peptydów. Wskazuje to, że cytrulinacja białek, często towarzysząca odpowiedzi zapalnej w przebiegu RZS, inicjuje swoistą odpowiedź immunologiczną tylko u osób chorych o określonej predyspozycji genetycznej [34].

Przypuszcza się, że antygenami inicjującymi proces chorobowy w przebiegu RZS mogą być również czynniki zakaźne, jak np. retrowirusy czy herpeswirusy, które u osób z wrażliwym genotypem mogą doprowadzić do ujawnienia się tego schorzenia. Do drobnoustrojów, które uważa się za istotny czynnik mogący wywołać RZS, zalicza się wirusy należące do rodziny *Retroviridae*, w tym *human T cell leukemia virus type 1* (HTLV-1) czy wirusy z rodziny *Herpesviridae* m.in: *human herpesvirus 6* (HHV-6), *human herpesvirus 5* (HHV-5), zwany wiru-

sem cytomegalii (CMV) oraz *human herpesvirus 5* (HHV-5), zwany wirusem Epsteina-Barr (EBV) [15,16,35,36,37]. Ostatni z wymienionych wirusów wykrywany jest w wymazach pochodzących z gardła osób chorych na RZS. Wspomniani pacjenci również wykazują obniżoną reakcję limfocytów cytotoksycznych T w odpowiedzi immunologicznej indukowanej przez EBV [15].

Proces zapalny w przebiegu RZS może zostać także wywołany przez drobnoustroje z rodzaju *Mycoplasma* czy też przez zmiany w składzie fizjologicznej flory bakteryjnej jelita osób chorych, spowodowanej m.in. znacznym wzrostem liczby *Clostridium perfringens* [37,38]. Badania pacjentów z wczesną postacią RZS (< 6 miesięcy) wykazały, że ich flora jelitowa różni się w znaczący sposób od flory bakteryjnej jelita osób zdrowych, szczególnie pod względem liczby beztlenowych bakterii Gram-dodatnich [39,40]. U osób chorych na RZS zakażonych bakteriami z rodzaju *Mycoplasma* stwierdza się obecność w surowicy krwi przeciwciał przeciwko tzw. białkom szoku termicznego, natomiast w płynie stawowym, zarówno pacjentów zakażonych bakteriami *Mycoplasma*, jak i z zaburzeniami we florze bakteryjnej jelita, stwierdza się obecność limfocytów T gamma-delta (Tgd), które pod wpływem antygenów bakteryjnych ulegają proliferacji [39,40]. Ponadto w surowicy krwi u chorych na RZS wykazano podwyższone stężenie fosfolipazy C, syntetyzowanej przez niektóre szczepy bakterii z rodzaju *Clostridium* [38].

Najnowsze badania wskazują również na istotną rolę w etiopatogenezie RZS zakażeń jamy ustnej bakteriami, m.in. *Porphyromonas gingivalis*, powodującymi paradontozę [41]. We krwi i płynie stawowym osób chorych stwierdza się DNA *Porphyromonas gingivalis* oraz swoiste dla tej bakterii przeciwciała. Wykazano, że *Porphyromonas gingivalis* zakaża śródbłonek naczyń krwionośnych i może rozsiewać się drogą krwi, a w badaniach *in vitro* powoduje apoptozę chondrocytów, co wskazuje na jej udział w degradacji chrząstki stawowej. Ponadto zakażenie *Porphyromonas gingivalis* może zapoczątkować odpowiedź autoimmunizacyjną, ponieważ enzymy proteolityczne wspomnianej bakterii rozkładają lizynę i argininę w części stałej (Fc) IgG, tworząc tym samym epitop, który jest rozpoznawany przez czynnik reumatoidalny. Jednocześnie jest to jedyna bakteria, która posiada enzym przekształcający aminokwas argininę w cytrulinę

– deiminazę peptydyloargininy, a odpowiedź autoimmunizacyjna na cytrulinowane peptydy jest cechą charakterystyczną dla RZS [20].

#### UDZIAŁ UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO W PATOGENEZIE RZS

##### *Mechanizmy komórkowe*

Pierwszym etapem aktywacji układu immunologicznego i procesu zapalnego w błonie maziowej stawów w przebiegu RZS jest prezentacja niezidentyfikowanego jak dotąd antygeny przez komórki prezentujące antygen (APC) pomocniczym limfocytom T [15,42]. Antygeny są prezentowane przez różne typy komórek, głównie przez makrofagi, limfocyty B, a także fibroblasty, komórki śródbłonna i komórki dendrytyczne. Limfocyty B, w odróżnieniu od limfocytów T, rozpoznają antygeny w formie natywnej poprzez immunoglobulinę (Ig) związaną z błoną komórki. Limfocyty T rozpoznają peptydy antygenowe związane z autologicznymi cząsteczkami głównego układu zgodności tkankowej klasy I i II. Prowadzi to do aktywacji limfocytów T CD4+, rozpoczynając tym samym fazę efektorową odpowiedzi immunologicznej [15,42].

Limfocyty T, które mają podstawowe znaczenie w odpowiedzi na nieznaną dotąd antygen, wydają się pełnić istotną rolę w patogenezie RZS. Limfocyty T występujące w błonie maziowej ulegają aktywacji i niszczą tkanki okołostawowe na drodze wielu mechanizmów, związanych m.in. z inicjacją, a następnie podtrzymywaniem procesu zapalnego, w tym przez wydzielane przez wspomniane komórki cytokiny, takie jak: TNF- $\alpha$ , interleukina 2 (IL-2), interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Ponadto niektóre klony limfocytów T mają zdolność do stymulacji syntezy interleukiny 1 (IL-1), receptora interleukiny 1 (IL-1 Ra) oraz metaloproteinaz macierzowych i ich tkankowych inhibitorów (TIMPs) [15,43,44,45]. Limfocyty T powodują też aktywację limfocytów B, synowocytów oraz fibroblastów, przyczyniając się do ich proliferacji i zwiększonego wytwarzania przeciwciał [15,43,44].

Oprócz limfocytów T, w patogenezie RZS biorą udział również inne typy komórek i cząsteczek o wielokierunkowym działaniu. Do takich komórek zalicza się m.in. makrofagi, granulocyty obojętnochłonne (neutrofile), komórki tuczne, komórki dendryczne. Pierwsze z nich nie tylko pełnią rolę komórek prezentujących antygen,

ale również są źródłem wielu cytokin prozapalnych – głównie IL-1, TNF- $\alpha$ , interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 8 (IL-8), a także IL-1 Ra, metaloproteinaz macierzowych oraz mediatorów reakcji zapalnej [45,46,47].

W patogenezie RZS uczestniczą również granulocyty obojętnochłonne, które fagocytują powstałe kompleksy immunologiczne. Neutrofile gromadzą się w płynie stawowym, gdzie stanowią dominującą populację leukocytów. Przemieszczanie się granulocytów obojętnochłonnych z naczyń krwionośnych do stawu jest skoordynowane z naciekaniem limfocytów Th17. Neutrofile biorą udział w odpowiedzi zapalnej, syntetyzując cytokiny, proteazy, składowe dopełniacza czy reaktywne formy tlenu. W stawie czas przeżycia neutrofilii jest wydłużony dzięki zwiększonej ekspresji czynnika transkrypcyjnego FOX O3 [48,49].

Do nasilenia procesu zapalnego przyczyniają się również komórki tuczne znajdujące się w błonie maziowej, które po aktywacji mogą uwalniać wiele mediatorów zapalnych. Udowodniono, że w aktywacji synowialnych komórek tucznych biorą udział kompleksy immunologiczne, zawierające cytrulinowane białka i swoiste dla nich autoprzeciwciała, a także cytokiny, np. IL-33 [50]. Ponadto komórki tuczne syntetyzują tryptazę – enzym, który m.in. podczas zapalenia pobudza komórki nabłonka, mięśni gładkich i fibroblastów do wytwarzania cytokin zapalnych oraz aktywuje proces nowotworzenia naczyń krwionośnych. Komórki tuczne są również bogatym źródłem IL-17 i wydzielają enzymy przekształcające IL-1 $\beta$  w formę aktywną biologicznie. W związku z tym komórki tuczne są aktywnymi uczestnikami procesów patogennych w przebiegu RZS [48].

Komórki dendryczne są komórkami prezentującymi antygen. W zależności od stopnia ich dojrzałości i podtypu mogą indukować odpowiedź immunologiczną lub utrzymywać stan tolerancji immunologicznej. We krwi osób chorych z aktywną postacią RZS liczba komórek dendrycznych jest mała, ponieważ gromadzą się one w błonie maziowej. Synowialnym komórkom dendrycznym przypisuje się udział w podtrzymywaniu migracji innych komórek, tworzeniu ektopowej tkanki limfatycznej i uczynianiu autoreaktywnych limfocytów T. Natomiast w okresie remisji choroby we krwi pacjentów zwiększa się liczba komórek dendrycznych o właściwościach tolerogennych [48].

*Czynniki humoralne*

Główną rolę w patogenezie RZS pełnią również cytokiny prozapalne, m.in. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-17, które w znaczący sposób wpływają na proces zapalny [43,45,46,47,48,49,50,51,52,53]. Wspomniane cytokiny odgrywają rolę w stymulacji procesów katabolicznych w tkance chrzęstnej i biorą czynny udział w degradacji chrząstki w przebiegu RZS. Do głównych cytokin prozapalnych, stymulujących wydzielanie z naciekających komórek zapalnych metaloproteinaz macierzowych, odpowiedzialnych za przebudowę macierzy pozakomórkowej należą TNF- $\alpha$  oraz IL-1 $\beta$  [43,44].

Istotną rolę w rozwoju RZS przypisuje się także IL-17 oraz cytokinom, które biorą udział w powstawaniu limfocytów Th17, m.in. IL-23 i IL-21. Interleukina 17 syntetyzuje nie tylko limfocyty Th17, ale także inne typy komórek, w tym makrofagi, komórki tuczne i neutrofile. Ma ona właściwości prodestrukcyjne, pobudza również komórki nabłonkowe, śródbłónka i fibroblasty do syntezy cytokin prozapalnych, w tym IL-1 $\beta$ , IL-6 i IL-8, promujących proces zapalny i rozwój komórek Th17, metaloproteinaz macierzowych, degradujących składniki macierzy pozakomórkowej tkanki łącznej [49]. W procesie zapalnym toczącym się przebiegu RZS duże znaczenie ma oś IL-17–IL-23, a interakcje zachodzące między wymienionymi cytokinami odgrywają istotną rolę nie tylko w początkowym etapie zapalenia, ale również w fazie destrukcyjnej, w której dochodzi do osteoklastogenezy. Ponadto wykazano, że

u chorych stężenie IL-23 dodatnio koreluje ze stężeniem IL-17 w płynie stawowym oraz ze stężeniem IL-17 i TNF- $\alpha$  w surowicy krwi [52].

W surowicy krwi chorych na RZS stwierdza się również zwiększone stężenie IL-23 i IL-21, które korelują z aktywnością choroby. Interleukina-23 zwiększa pulę limfocytów Th17 oraz wpływa na homeostazę kości, stymulując ekspresję RANKL (ligand receptora aktywującego jądrocy czynnik NF- $\kappa$ B), natomiast IL-21 wpływa zarówno na odpowiedź nabytą (promuje m.in. powstawanie limfocytów Th17 i limfocytów B pamięci immunologicznej), jak i zapalną (stymuluje fibroblasty i komórki nabłonkowe do syntezy wielu mediatorów zapalenia) [49,52].

W patogenezie RZS ważną rolę pełnią także cząsteczki adhezyjne, których synteza w znacznym stopniu pobudzana jest przez cytokiny, m.in. TNF- $\alpha$ , IL-1 oraz IL-6 [15,54]. U osób chorych na RZS, w śródbłónku naczyń błony maziowej stawów stwierdza się zwiększoną ekspresję m.in. P-selektyny i E-selektyny oraz ICAM-1. Ponadto wykazano zwiększoną ekspresję integryn, m.in. VLA-5 w komórkach warstwy wyściółkowej błony maziowej stawów oraz ekspresję antygenów czynnościowych limfocytów – LFA-1, a także VLA-4 i ICAM-1 w ziarninie reumatoidalnej. W płynie stawowym, pobranym od pacjentów chorych na RZS stwierdza się również zwiększone stężenie cząsteczek MAC-1, VLA-1, VLA-3 i VLA-6 oraz E-selektyny przy jednoczesnym obniżeniu L-selektyny [15,54,55].

## PIŚMIENNICTWO

- Lee D.M., Weinblatt M.E. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903–911.
- Olewicz-Gawlik A., Hrycaj P. Jakość życia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów – badania własne i przegląd literatury. *Reumatologia* 2007; 45(6): 346–349.
- Wisłowska M., Jakubicz D., Olczyk-Wrochna K. Znaczenie układu OPG/RANKL/RANK w destrukcji kości w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2009; 47(2): 67–74.
- Filipowicz-Sosnowska A., Stanisławska-Biernat E., Zubrzycka-Sienkiewicz A. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2004; 42: 1–16.
- Thustochowicz W., Brzosko M., Filipowicz-Sosnowska A. i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2008; 46: 111–114.
- Onozaki K. Etiological and biological aspects of cigarette smoking in rheumatoid arthritis. *Inflamm. Allergy Drug. Targets* 2009; 8(5): 364–368.
- Tobón G.J., Youinou P., Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun.* 2010; 9: A288–A292.
- Barancewicz-Łosek M., Berny-Moreno J. Zmiany skórne w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Post. Derm. Alergol.* XXI 2004; 6: 300–305.
- Trefler J., Paradowska-Gorycka A., Matyska-Piekarska E., Rell-Bakalarska M., Wojciechowska B., Łącki J. K. Wpływ czynników genetycznych na rozwój i ciężkość przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów – część I. *Pol. Merk. Lek.* 2009; 27(158): 157–160.
- Trefler J., Paradowska-Gorycka A., Łącki J.K. Wpływ czynników genetycznych na rozwój i ciężkość przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów – część II. *Pol. Merk. Lek.* 2009; 27(158): 161–165.
- Alamanos Y., Drosos A.A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2005; 4(3): 130–136.
- Orozco G., Rueda B., Martin J. Genetic basis of rheumatoid arthritis. *Biomed. Pharmacother.* 2006; 60(10): 656–662.
- Orozco G., Barton A. Update on the genetic risk factors for rheumatoid arthritis. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2010; 6(1): 61–75.

14. Matyska-Piekarska E., Łuszczewski A., Łącki J., Wawer I. Rola stresu oksydacyjnego w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2006; 60: 617–623.
15. Zimmermann-Górska I. Współczesne podejście do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. *Alerg. Astma Immun.* 1999; 4: 83–90.
16. Ostanek M., Ciechanowicz A. Czynniki genetyczne w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2009; 3: 143–150.
17. Turesson C., Schaid DJ, Weyand C.M. et al. The impact of HLA-DRB1 genes on extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7: 1386–1393.
18. Lard LR, Boers M., Verhoeven A. 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.
19. Linn-Rasker S.P., van der Helm-van Mil A.H., van Gaalen F.A. 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(3): 366–371.
20. Kontny E. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. Część I – odpowiedź nabyta, uwarunkowania genetyczne i środowiskowe. *Reumatologia* 2011; 49, 1: 47–54.
21. Lee Y.H., Kim H.J., Rho Y.H., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G. Functional polymorphisms in matrix metalloproteinase-1 and monocyte chemoattractant protein-1 and rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2003; 32(4): 235–239.
22. Tsukahara S., Shinozaki M., Ikari K. et al. Effect of matrix metalloproteinase-3 functional SNP on serum matrix metalloproteinase-3 level and outcome measures in Japanese RA patients. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(1): 41–44.
23. Dörr S., Lechtenböhrer N., Rau R., et al. Association of a specific haplotype across the genes MMP-1 and MMP-3 with radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2004; 6: R199–R207.
24. Kozakiewicz A. Wpływ obecności polimorfizmów w genie dla TNF- $\alpha$  na zapadalność i przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2005; 43 (2): 75–79.
25. Fabris M., Di Poi E., D’Elia A., Damante G., Sinigaglia L., Ferraccioli G. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in severe and mild-moderate rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2002; 29(1): 29–33
26. Kaijzel E.L., van Krugten M.V., Brinkman B. M. et al. Functional analysis of a human tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) promoter polymorphism related to joint damage in rheumatoid arthritis. *Mol. Med.* 1998; 4(11): 724–733.
27. Lee Y.H., Rho Y.H., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G. Association of TNF-alpha -308 G/A polymorphism with responsiveness to TNF-alpha-blockers in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol. Int.* 2006; 27(2): 157–161.
28. van Krugten M.V., Huizinga T.W., Kaijzel E.L. et al. Association of the TNF +489 polymorphism with susceptibility and radiographic damage in rheumatoid arthritis. *Genes Immun.* 1999; 1(2): 91–96.
29. Langdahl B.L., Lříkke E., Carstens M., Stenkjaer L.L., Eriksen E.F. Osteoporotic fractures are associated with an 86-base pair repeat polymorphism in the interleukin-1-receptor antagonist gene but not with polymorphisms in the interleukin-1beta gene. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15 (3): 402–414.
30. Marinou I., Till S.H., Moore D.J., Wilson A.G. Lack of association or interactions between the IL-4, IL-4Ralpha and IL-13 genes, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2008; 10(4): 1–7.
31. Silman A., Pearson P.J.E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis. Res.* 2002, 4 (3): S265–S272.
32. Bang S.Y., Lee K.H., Cho S.K., Lee H.S., Lee K.W., Bae S.C. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(2): 369–377.
33. Källberg H., Padyukov L., Plenge R.M. 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 (5): 867–875.
34. Arnsion Y., Shoenfeld Y., Amital H. Effect of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J. Autoimmunity* 2010; 34: J258–J265.
35. Hooper M., Kallas E.G., Coffin D., Campbell D., Evans T.G., Looney R J. Cytomegalovirus seropositivity is associated with the expansion of CD4+CD28- and CD8+CD28- T cells in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1999; 26(7): 1452–1457.
36. Toussiro E., Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2008; 22(5): 883–896.
37. Chen T., Rimpiläinen M., Luukkainen R. et al. Mononuclear cell response to enterobacteria and Gram-positive cell walls of normal intestinal microbiota in early rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002; 20 (2): 193–200.
38. Sokalska-Jurkiewicz M., Wiland P. Dieta w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Terapia* 2009; 3: 1–4.
39. Eerola E., Mötönen T., Hannonen P. et al. Intestinal flora in early rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1994; 33(11): 1030–1038.
40. Wiland P. Czynniki i zdarzenia predisponujące i/lub zmniejszające ryzyko wystąpienia reumatoidalnego zapalenia stawów. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Górnicki 2004.
41. Detert J., Pischon N., Burmester G. et al. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12: 218–225.
42. Kontny E., Maśliński W. Limfocyty B – funkcje i udział w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2006; 44 (3): 150–161.
43. Wisłowska M. Spojrzenie na reumatoidalne zapalenie stawów w XXI wieku. *Probl. Lek.* 2006; 45(2): 43–45.
44. Bartok B., Firestein G. S. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol. Rev.* 2010; 233 (1): 233–255.
45. Kunz M., Ibrahim S.M. Cytokines and cytokine profiles in human autoimmune diseases and animal models of autoimmunity. *Mediators Inflamm.* 2009; 979258: 1–20.
46. Goldring S.R. Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42 (2): 11–16.
47. Uppal S.S., Raghupathy R., Hayat S., Longenecker J.C., Abraham M., Rawoof P. Disease activity and cytokine production in mitogen-stimulated peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis. *Med. Princ. Pract.* 2010; 19(1): 33–39.
48. Kontny E. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. Część II – odpowiedź wrodzona, nowe cele terapeutyczne. *Reumatologia* 2011; 49, 2: 115–121.
49. Kontny E. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. Część III – cytokiny i procesy destrukcyjne. *Reumatologia* 2011; 49, 3: 180–186.
50. Murphy G.E.J., Xu D., Liew F.Y. et al. Role of interleukin 33 in human pathology. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (Suppl. I): i43–i47.
51. Al-Shukaili A.K., Al-Jabri A.A. Rheumatoid arthritis, cytokines and hypoxia. What is the link? *Saudi. Med. J.* 2006; 27 (11): 1642–1649.
52. Vervoordeldonk M.J., Tak P.P. Cytokines in rheumatoid arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2002; 4(3): 208–217.
53. Walsh N.C., Crotti T.N., Goldring S.R., Gravallese E.M. Rheumatic diseases: the effects of inflammation on bone. *Immunol. Rev.* 2005; 208: 228–251.
54. Ishikawa H., Nishibayashi Y., Kita K., Ohno O., Imura S., Hirata S. Adhesion molecules in the lymphoid cell distribution in rheumatoid synovial membrane. *Bull. Hosp. Jt. Dis.* 1993; 53(2): 23–28.
55. Yang C.M., Luo S.F., Hsieh H.L. et al. Interleukin-1beta induces ICAM-1 expression enhancing leukocyte adhesion in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts: involvement of ERK, JNK, AP-1, and NF-kappaB. *J. Cell. Physiol.* 2010; 224 (2): 516–526.