

Reumatoidalne zapalenie stawów – aspekty immunobiologiczne*

Immunobiological aspects of rheumatoid arthritis

Stefan Mackiewicz

Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia w Poznaniu

Słowa kluczowe: kinetyka zmian w ewolucji, genom i czynniki środowiskowe w reumatoidalnym zapaleniu stawów, przepływ sygnałów a zjawiska „chaosu biologicznego”, nowe elementy procesów regulacyjnych.

Key words: trends in biological evolution, genes and environmental factors in rheumatoid arthritis, signal transduction cascade as important way in “unformed biological” state, new data dealing with disease activity.

Streszczenie

W trakcie ewolucji następują zmiany, których konsekwencją jest powstanie wielu układów molekularnych determinujących przebieg choroby. Pojawienie się reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) jest uwarunkowane licznymi genami wrażliwości na chorobę. Czynniki środowiskowe modyfikują genom i stanowią impuls do inicjacji choroby. Proces zapalny w RZS jest bardzo złożony w wyniku interakcji komórki–geny–cząsteczki. Powstający w przepływie sygnałów „chaos biologiczny” prowadzi do przekroczenia granicy homeostazy i następstw patologicznych (ryc. 1). Mechanizmy obrony są słabo wykształcone. Dotychczasowe leczenie modyfikujące wpływa na obniżenie reaktywności biologicznej aktywnych komórek.

Summary

Great number of molecular structures operating in rheumatoid arthritis (RA) present the evolutionary events in biology. Genesis of RA is closely linked to susceptibility genes and environmental factors. The latter are modifying agents of genotype and signals initiating the disease. Inflammation exhibits very complex system in term of cooperation between cells – genes – molecules. The signal transduction cascade is followed by “unformed biological state” (Fig. 1). The crossing of border line in terms of homeostasis produces complex inflammatory events. The natural defense mechanisms are ineffective in protecting us from the disease. Modifying drugs, including biological agents, suppress the hyperactivity of cells, blocking “immunologic irritation”.

*Wiedza kształtuje naszą osobowość i prowadzi do poznania prawdy
Knowledge shapes our personality and guides us towards the truth
Henry Emés*

U źródeł materii

Głównym problemem w reumatologii naukowej stała się biologia molekularna, będąca narzędziem analizy mechanizmów patogenetycznych o szczególnym znaczeniu w chorobach autoimmunologicznych.

Origin of the science phenomena

Molecular biology has become a leading issue in investigative rheumatology, as a tool for studying pathogenetic mechanisms which are of particular significance in autoimmune diseases.

*Wykład wygłoszony na XXI Zjeździe Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, Mikołajki, 11–14 czerwca 2011 r.

Lecture delivered at the 21st Congress of the Polish for Rheumatology Society, Mikołajki, 11-14.06.2011

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Stefan Mackiewicz, konsultant ds. reumatologii, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. J. Strusia, ul. Szkolna 8/12, 61-833 Poznań, e-mail: kancelaria@szpital-strusia.poznan.pl

Praca wpłynęła: 28.02.2011 r.

Współczesna myśl biologiczna, wywodząca się z immunologii i genetyki, stanowi naturalną kontynuację badań procesów zachodzących w naturze martwej – począwszy od wielkiego wybuchu, przez chaos w kosmosie, po współczesne zjawiska stanowiące fundament fizyki jądrowej. Cząsteczki elementarne w fizyce są prądródłem cząsteczek biologicznych uczestniczących w regulacji procesów życiowych.

Biologia jest w pewnym sensie odwzorowaniem zjawisk fizycznych w zakresie podstawowych mechanizmów, jednak nieproporcjonalnym w wymiarze matematycznym. W fizyce jądrowej istnieje ład, który przejawia się w budowie atomu. Nawet po jego rozszczepieniu powstają zdefiniowane cząsteczki elementarne, na co wskazują ostatnie doświadczenia w akceleratorze hadronów (LCD – Raport Cern).

W materii żywej powstają komórki o poznanej architekturze, uzbrojone w systemy porządkowe i kształtujące ruch cząsteczek. Najbardziej fascynującym elementem komórki jest DNA sterujący syntezą białka. Rozszyfrowanie budowy genomu kodującego łańcuchy polipeptydów umożliwiło manipulowanie materiałem genetycznym. Przykładem może być uzyskanie „sztucznego” DNA z programowaną syntezą białka, co stanowi pewien pomost między materią martwą a materią żywą.

Postęp techniczny wynikający z rozwoju nowych systemów superkomputerowych pozwolił na odkrycie procesu „zwijania” łańcuchów polipeptydowych, a także śledzenie ruchu atomów w ich strukturze. Podobnie do świata elektronów skonstruowano nanokomórki, które stanowią elementarne cząsteczki przenoszące docelowo określoną substancję (np. leki).

Niezależnie od panujących reguł fizjologicznych wiele zjawisk zdefiniowanych w aspekcie molekularnym może ulec deformacji, co prowadzi do „chaosu biologicznego” i załamania mechanizmów kształtujących proces homeostazy.

Krytyczne staje się pytanie, jak kształtowały się zmiany w ewolucji, które doprowadziły do stanów patologicznych o dużej sile destrukcji. Czy chodzi o mutacje genetyczne czy też o zaburzenia mechanizmów regulacyjnych wywołane działaniem czynników środowiskowych? Dziś znamy wiele populacji komórek i genów kodujących cząsteczki o dużym stopniu „agresji” przy niedostatecznym wykształceniu obrony przed procesem patologicznym.

Nie możemy ustalić, kiedy pojawiło się reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i jaka była dynamika tej choroby. Wiele dzieł wybitnych mistrzów renesansu (XV i XVI w.) wskazuje na obecność zmian w obrębie rąk odpowiadających tej chorobie (np. Botticelli, *Narodziny Venusa*, 1445–1515). Dlatego problematyczny jest związek choroby z wyprawami Kolumba (II poł. XVI w.). Ist-

Current biological thinking, evolving from immunology and genetics, is a natural continuation of studies of processes taking place in inanimate matter – beginning with the Big Bang, through chaos in space, up to currently occurring phenomena, which constitute the foundation of nuclear physics. Elementary particles in physics are the “primeval source” of biological molecules that take part in the regulation of life processes.

Biology is in a way a “projection” of the basic mechanisms of physical phenomena, though lacking mathematical proportion. There is order in nuclear physics, which manifests itself in the structure of the atom. Even the act of splitting the atom produces specific elementary particles, as indicated by the latest experiments conducted in the Large Hadron Collider/Particle Accelerator (LCD – Cern Report).

Living matter gives rise to cells whose architecture has been determined, armed with systems that organize and regulate molecules movement. The most fascinating component of cells is DNA, which controls protein synthesis. Deciphering the structure of the genome encoding polypeptide chains enabled manipulation of genetic material. One example of this was the production of “artificial” DNA, with programmed protein synthesis, which may be considered as something resembling a bridge between inanimate and living matter.

Technological progress, resulting from the development of new supercomputer systems, enabled the discovery of the process of polypeptide chain “coiling”, and also observing structural movements inside atoms. Nanocells were developed in the likeness of the world of electrons; they are elementary molecules that deliver specific substances (such as drugs) to their target sites.

Irrespective of prevailing physiological principles, many phenomena defined in terms of their molecular aspect may undergo deformation, resulting in an “unformed biological state” and breakdown of the mechanisms responsible for homeostasis.

Thus, a crucial question arises: how did evolutionary changes that led to highly destructive pathological states come about? Were they caused by genetic mutations or a disruption of regulatory mechanisms brought about by environmental factors. Currently we can distinguish many highly “aggressive” cell populations and encoding genes with insufficiently developed defense against pathological processes.

It is impossible to establish the time-frame for the appearance of rheumatoid arthritis (RA) or the dynamics of this disease. Numerous works by eminent artists of the Renaissance (15th–16th century) indicate the presence of changes in the hands that are characteristic of this disease (e.g. Botticelli’s “The Birth of Venus”; 1445–1515). Thus, the connection between the disease and Columbus’s expedi-

nieją doniesienia o sporadycznym występowaniu choroby datowane znacznie wcześniej, ale brakuje ich wiarygodnego potwierdzenia. Udało się przeprowadzić badania DNA na mumii kobiety w kościele w Arezzo. Analiza HLA wykazała w *locus* DR4 epitop charakterystyczny dla RZS [1].

Mechanizmy genetyczne i czynniki środowiskowe

W ciągu dziesiątków lat badań nie potwierdzono żadnej hipotezy o bakteryjnym czy wirusowym pochodzeniu RZS. W ostatnich latach cała uwaga badaczy skupiła się na analizie mechanizmów patogenetycznych. Stwierdzono, że choroba ma charakter wielogenowej „wrażliwości”, nie etiologii.

Polimorfizm w obrębie głównego kompleksu zgodności tkankowej HLA otworzył drogę dla analizy genetycznej. Dziś wiemy, że sekwencje nukleotydów w części zmiennej łańcucha DRB1, *locus* DR4 i DR1, mają związek z wrażliwością na chorobę i ciężkością jej przebiegu. O możliwości zachorowania decydują warianty alleliczne łańcucha DRB1: 0401, 0405 i 0101. Wspólny epitop (*shared epitope*) zlokalizowano w pozycji 70 do 74 łańcucha. Prawdopodobnie niektóre allele odgrywają rolę protekcyjną.

Stopniowo wykrywano liczne geny wrażliwości, szczególnie kodujące cytokiny, receptory i czynniki transkrypcyjne. Przykładem mogą być: czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α ; niektóre podjednostki), interleukina 17F (IL-17F), toll-podobne i inne [2].

Według różnych autorów liczba genów wrażliwości waha się od kilkunastu do kilkudziesięciu. Poza genami wrażliwości analiza ekspresji genów w komórkach układu immunologicznego wykazała u chorych na RZS ich wyraźne zróżnicowanie. Na uwagę zasługuje duża liczba genów o zwiększonej aktywności. Interesujące jest występowanie podobnych zmian u zdrowego potomstwa [3]. W toczniu układowym wykryto defekt o znaczeniu patogenetycznym, tzn. mutację DNA w łańcuchu zeta kompleksu CD3. Prowadzi to do zaburzeń sygnału z tego łańcucha i powoduje silny efekt nadpobudliwości komórkowej. Powstała anomalia w limfocytach wpływa na różną manifestację choroby i zaburzenia odpowiedzi na leczenie [4].

Nowsze badania wykazują, że genom może być modyfikowany przez różne czynniki środowiskowe zarówno w embriogenezie, jak i w życiu pozapłodowym, bez zmian w sekwencji i strukturze nukleotydów. Jest to mechanizm epigenetyczny. Najczęściej dochodzi do zaburzeń metylacji DNA (udział metylotransferaz), zmiany konfiguracji chromatyny i potranslacyjnej modyfikacji histonów. Zmiany w genomie znajdują odzwierciedlenie

tions (the second half of the 16th century) appears problematical. There are reports of sporadic cases of the disease occurring much earlier, however these are impossible to confirm with any degree of reliability. DNA studies have been conducted on the mummy of a woman from a church in Arezzo. HLA analysis revealed the presence of an epitope characteristic for RA at the DR4 locus [1].

Genetic mechanisms and environmental factors

Studies conducted over a period of several decades have failed to confirm any of the hypotheses of the bacterial or viral origin of RA. In recent years, researchers have focused their full attention on the analysis of pathogenetic mechanisms. It has been established that multigene “susceptibility” lies at the root of the disease, not aetiology.

Polymorphism occurring within the main HLA-complex has paved the way for genetic analysis. Today we know that nucleotide sequences in the hypervariable region of the DRB1 chain, the DR4 and DR1 loci, are associated with susceptibility to the disease and the severity of its course. Predisposition to the disease is determined by allelic variations in the DRB1 chain, to 0401, 0405, and 0101. A shared epitope has been located at positions 70 to 74 of the chain. It appears that some alleles may play a protective role.

Numerous susceptibility genes have been determined over time, particularly those encoding cytokines, receptors, and transcription factors. Some examples are TNF α (certain subunits), IL-17F, Toll-like receptors, and others [2].

According to various authors, the number of susceptibility genes ranges from a dozen or so to several dozen. Aside from susceptibility genes, analyses of gene expression in the cells of the immunological system have revealed their evident variability in patients with RA. It is worth noting the large number of genes that display increased activity. An interesting aspect is the presence of similar changes in healthy offspring [3]. A pathogenetically significant defect has been detected in systemic lupus, namely DNA mutation within the zeta chain of the CD3 complex. This leads to distortion of the signal from this chain, eliciting a strong cell hyperexcitability effect. The resulting lymphocyte anomaly contributes to variable manifestation of the disease and abnormalities in the response to therapy [4].

More recent studies have shown that the genome may undergo modification by various environmental factors, both during embryogenesis, as well as in extra-uterine life, without changes in the sequence or structure of nucleotides. The mechanism of these modifica-

w komórkach potomnych [5]. Stąd wniosek o dużej roli czynników środowiskowych zewnętrznych i wewnętrznych w procesie dziedziczenia.

Potwierdzenie tych badań stanowią obserwacje bliźniąt jednojajowych, które – mimo identycznego genomu – często nie zapadają na tę samą chorobę. Zgodność występowania w RZS waha się wg różnych autorów od kilku do 30% [6].

Zagadnienie uwarunkowań genetycznych różnych zaburzeń jest bardziej złożone, niż dotychczas sądzono. W 2000 r. zidentyfikowano ludzki genom, w 2008 r. utworzono Międzynarodowy Projekt 1000 Genów w celu ustalenia „odchyleń od normy” w populacji ludzi zdrowych. Z wstępnych badań wynika, że nie ma na świecie człowieka o prawidłowym genomie. Liczba wariantów związanych z chorobami jest bardzo wysoka, co pokazuje, jak trudne jest określenie granic patologii. Zachodzące modyfikacje genomu wskazują jednak na szczególną w tym zakresie rolę czynników środowiskowych, które stanowią bodziec inicjujący proces chorobowy. Należą do nich poza drobnoustrojami: przewlekły stres, reakcje psychosomatyczne, molekularne i kinetyczne, a także autoantygeny i mutacje peptydoglikanów w drobnoustrojach.

Immunogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów

Określenie RZS mianem procesu autoimmunologicznego jest bardzo ważnym stwierdzeniem dla badań mechanizmów choroby. W rzeczywistości mamy do czynienia z zaburzeniami czynności wielu układów regulacyjnych.

Impulsy ze środowiska, najczęściej pochodzące z patogenów, wykazujące różną budowę molekularną, tzw. PAMPs (*pathogen associated molecular patterns*), stymulują receptory odpowiedzi nieswoistej. Komórki prezentujące antygen – dendrytyczne, makrofagi, monocyty – są wyposażone w tzw. receptory toll-podobne (*toll-like*). Tutaj następuje aktywacja z udziałem komórek układu immunologicznego i wielu cytokin.

Analiza przebiegu aktywacji komórki pozwoliła na określenie dróg przekazywanych, dobrze poznanych w przypadku cytokin. Kompleks glikoproteinowy wywodzący się z receptora reaguje z kinazami cytoplazmatycznymi, co prowadzi do ich fosforylacji, a następnie stymulacji czynników transkrypcyjnych. Sygnał przenikający do jądra komórkowego wywołuje derepresję genów i syntezę aktywnych cząsteczek [7].

W trakcie aktywacji „dzikie” (*naïve*) limfocyty CD4+ podlegają różnicowaniu w populacje Th1 i Th2, a także Th17 i Th23 [8]. Kluczowym problemem jest uruchomienie mechanizmu przetwarzania sygnałów. Prowadzi to

do zmian epigenetycznych. Najbardziej powszechne są defekty w DNA metylacji (angażujące metyltransferazy), zmiany w konfiguracji chromatyn, oraz modyfikacje histonów. Zmiany w genomie są odbijane w komórkach potomnych [5]. Stąd wniosek, że czynniki zewnętrzne i wewnętrzne odgrywają ważną rolę w procesie dziedziczenia.

Obserwacje bliźniąt jednojajowych potwierdzają te wnioski; mimo posiadania identycznego genomu często nie zapadają na tę samą chorobę. Zgodność występowania w RZS waha się wg różnych autorów od kilku do 30% [6].

Tę kwestię determinacji genetycznej różnych zaburzeń jest bardziej złożone, niż dotychczas sądzono. W 2000 r. zidentyfikowano ludzki genom, w 2008 r. utworzono Międzynarodowy Projekt 1000 Genów w celu ustalenia „odchyleń od normy” w populacji ludzi zdrowych. Z wstępnych badań wynika, że nie ma na świecie człowieka o prawidłowym genomie. Liczba wariantów związanych z chorobami jest bardzo wysoka, co pokazuje, jak trudne jest określenie granic patologii. Zachodzące modyfikacje genomu wskazują jednak na szczególną w tym zakresie rolę czynników środowiskowych, które stanowią bodziec inicjujący proces chorobowy. Należą do nich poza drobnoustrojami: przewlekły stres, reakcje psychosomatyczne, molekularne i kinetyczne, a także autoantygeny i mutacje peptydoglikanów w drobnoustrojach.

The immunogenesis of rheumatoid arthritis

Opisanie RZS jako procesu autoimmunologicznego jest bardzo ważnym stwierdzeniem dla badań mechanizmów choroby. W rzeczywistości mamy do czynienia z zaburzeniami czynności wielu układów regulacyjnych.

Impulsy ze środowiska, najczęściej pochodzące z patogenów, wykazujące różną budowę molekularną, tzw. PAMPs (*pathogen associated molecular patterns*), stymulują receptory odpowiedzi nieswoistej. Komórki prezentujące antygen – dendrytyczne, makrofagi, monocyty – są wyposażone w tzw. receptory toll-podobne (*toll-like*). Tutaj następuje aktywacja z udziałem komórek układu immunologicznego i wielu cytokin.

Analiza przebiegu aktywacji komórki pozwoliła na określenie dróg przekazywanych, dobrze poznanych w przypadku cytokin. Kompleks glikoproteinowy wywodzący się z receptora reaguje z kinazami cytoplazmatycznymi, co prowadzi do ich fosforylacji, a następnie stymulacji czynników transkrypcyjnych. Sygnał przenikający do jądra komórkowego wywołuje derepresję genów i syntezę aktywnych cząsteczek [7].

do nadreaktywności immunologicznej (*immunologic irritation*). Proces jest trwały i samopodtrzymujący. W wyniku współdziałania komórek, genów i cząsteczek następuje przepływ tysięcy sygnałów (*signal transduction cascade*), co prowadzi do wystąpienia zjawiska „chaosu biologicznego” (*unformed biological state*) (ryc. 1) [9]. Przekroczenie granicy homeostazy (*borderline crossing*) zapoczątkowuje proces zapalny.

W procesie zapalnym szczególną rolę odgrywają cytokiny: TNF- α , IL-1 oraz IL-6. Ostatnio duże znaczenie przypisuje się IL-17 i IL-23. Są one odpowiedzialne za powstanie ważnych w patogenezie komórek – Th17 i Th23 [10–12]. Wśród licznych populacji komórek wpływających na regulację procesów odpornościowych ważne są komórki Treg – CD4+ CD25+, pełniące nadzór nad limfocytami T i B (efekt supresyjny). Powstają one przy udziale TNF- α i IL-6.

Wśród ważnych elementów uczestniczących w procesie zapalnym należy wymienić enzymy proteolityczne, szczególnie metaloproteazy i agrekanazy, zaangażowane w proces destrukcji chrząstki i kości. Enzymy te oddziałują również na aktywację cytokin prozapalnych. Ważną rolę w destrukcji kości odgrywa układ związany z osteoklastogenezą reprezentowany przez receptor i ligand RANK/RANKL. Od dawna podnoszone znaczenie kompleksów w chorobach autoimmunologicznych, w tym także w RZS, zostało w ostatnich latach w pewnym stopniu potwierdzone dzięki odkryciu kompleksów składających się z przeciwciał przeciw białkom cytrulinowym [13].

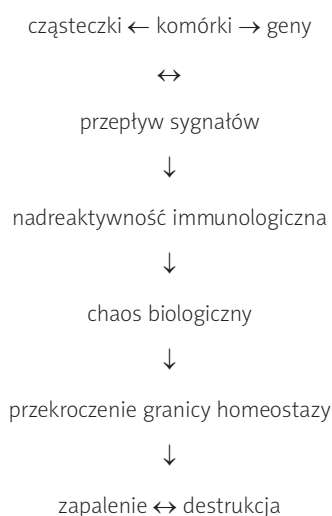
Obecnie opisano kilka nowych układów działających ochronnie w przebiegu zapalenia. Na szczególne podkreślenie zasługuje miRNA-146. Są to niekodujące czą-

During activation, naive CD4+ lymphocytes undergo differentiation into Th1 and Th2 populations, and also into Th17 and Th23 populations [8]. The key problem is the activation of the signal transduction mechanism. This leads to “immunologic irritation”. The process is persistent and self-replicating. Cooperation between cells, genes, and molecules results in transmission of thousands of signals (a signal transduction cascade). This gives rise to an unformed biological state (Fig. 1) [9]. Crossing the borderline of homeostasis initiates the inflammatory process.

Cytokines: TNF α and IL-1, and IL-6 play a particular role in the inflammatory process. Recently, a significant role has been attributed to IL-17 and IL-23. They are responsible for the production of Th17 and Th23, which are of importance in cell pathogenesis [10-12]. Among numerous cell populations that affect the regulation of immune processes, Treg cells – CD4+ CD25+, which control T and B lymphocytes (suppression effect), are of importance. They are produced with the help of TNF α and IL-6.

Among important elements that participate in the inflammatory process are proteolytic enzymes, in particular metalloproteases and aggrecanases involved in the process of cartilage and bone destruction. These enzymes also affect proinflammatory cytokine activation. A significant role in bone destruction is played by the system linked to osteoclastogenesis, represented by the RANK/RANKL receptor and ligand. The long fostered role of complexes in autoimmune diseases, including RA, has been confirmed to some degree in recent years thanks to the discovery of complexes made up of antibodies directed against citrullinated proteins [13].

Several new systems that exert a protective effect in the course of the inflammatory process have now been



Ryc. 1. Uproszczony schemat immunogenezy reumatoidalnego zapalenia stawów.

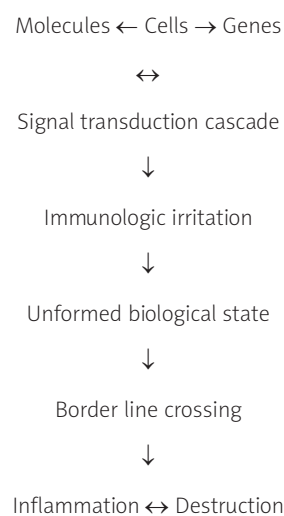


Fig. 1. Simplified diagram of the immunogenetic mechanism in rheumatoid arthritis.

steczki RNA spełniające różne funkcje biologiczne. Niektóre z nich hamują drogę sygnałową receptorów toll i IL-1 β , stąd ważna jest ich rola w regulacji zapalenia (negatywny mechanizm zwrotny). Hamują także ekspresję NF κ B genów TNF- α , IL-6, IL-8 i IL-1 β . Szczególne znaczenie ma zdolność blokowania TRAF6 (cząstka związana z receptorem TNF- α i kinazą 1 – IRAK 1) [14].

Do czynników zaangażowanych w reakcje immunologiczne należą również galektyny. Jest to rodzina białek wiążących galaktozydazę i regulujących funkcję komórek mezenchymalnych zrębu. Wpływają one na reakcję limfocytów T i B, szczególne znaczenie ma stymulacja komórek T produkujących IL-10 [15].

Wiele procesów zachodzących w przebiegu RZS wpływa na zróżnicowany obraz choroby i jej indywidualny przebieg. Obraz patomorfologiczny wskazuje na duże zmiany w strukturach tkankowych i produkcji komórek zapalnych. Obserwuje się dwa równoległe procesy: jeden prowadzący do włóknienia i wygasania zapalenia, drugi z obecnością świeżych nacieków limfatycznych o strukturze ośrodków rozrodczych (*germinal centers*), podtrzymujących aktywność biologiczną. Dużą rolę przypisuje się fibroblastom, które mają wysoką ekspresję protoonkogenów i produkują duże ilości degradujących enzymów. Przez wielu autorów są określane jako komórki nowotworopodobne [16].

W pewnym sensie RZS jest chorobą bez etiologii, gdyż nie ma bezpośredniej przyczyny jej powstania. Nie znamy odpowiedzi na pytanie, na jakim etapie ewolucji pojawiły się układy regulacyjne. Nie wiemy, czy są to struktury konserwatywne, czy podlegają modyfikacji osobniczej i w jakim stopniu. Proces autoimmunizacji początkowo spełniał prawdopodobnie funkcję ochronną przed autodestrukcją. Z czasem pojawiły się zjawiska patogenne, a indukowane mechanizmy obronne okazały się niestety mało skuteczne.

Wiele zagadnień udało się zgłębić w związku z odkryciem nowych komórek i cząsteczek, a także po wprowadzeniu do terapii RZS „antycząsteczek” w postaci leczenia biologicznego. Wiele nowych informacji wniosły też obserwacje mechanizmu działania syntetycznych leków modyfikujących i glikokortykosteroidów [17, 18].

Terapie antycytokinowe przy dużej skuteczności klinicznej prowadzą do różnych zaburzeń w sieci cytokinowej, których rozszyfrowanie *in vivo* jest trudne. Pozytywny efekt występuje u 50–70% chorych i dotyczy remisji klinicznej. Komplikacją jest brak trwałej remisji patomorfologicznej, gdyż źródłem nawrotów choroby mogą być przetrwale limfatyczne ośrodki rozrodcze. Przypuszczalnie nieskuteczność terapii wynika ze słabego oddziaływania preparatów antycytokinowych na ogniska będące źródłem zapalenia. W przypadku leczenia przeciwciałami monoklonalnymi, które prowadzą do

determinacji. One particularly noteworthy example is miRNA-146. These are noncoding RNA molecules, which fulfil various biological functions. Some of them block the signaling pathway of Toll-like receptors and IL-1 β , thus playing an important role in the regulation of inflammation (negative feedback mechanisms). They also inhibit the NF κ B expression of TNF α , IL-6, IL-8, and IL-1 β genes. The ability to block TRAF6 (a molecule associated with the TNF α receptor and kinase 1 – IRAK 1) is of particular significance [14].

Galectins are another group of factors involved in immunological reactions. This is a family of proteins that bind galactosidase and regulate mesenchymal stromal cell function. They affect T and B lymphocyte reactions; the stimulation of IL-10-producing T-cells is of particular significance [15].

The large number of processes taking place in the course of RA gives rise to a diverse clinical picture and individual disease course. The pathomorphological pattern indicates large changes in tissue structure and production of inflammatory cells. We may observe two parallel processes: one leads to fibrosis and suppression of inflammation; the second, with the presence of active lymphatic infiltrations containing germinal centers, sustains biological activity. A large role is assigned to fibroblasts, which are characterized by high expression of proto-oncogenes and produce large amounts of degrading enzymes. They are referred to by authors as cancer-like cells [16].

In a sense, RA is a disorder with no aetiology, since it has no direct causes. We do not know the answer to the question, at which stage of evolution did regulatory structures appear. We do not know whether these were conservative structures or the degree to which they are subject to individual modification. Initially, the autoimmunization process probably played a protective role against auto-destruction. Pathogenic phenomena appeared with time; unfortunately the effectiveness of induced defense mechanisms turned out to be low.

The discovery of new cells and molecules, and also the introduction of “anti-molecules” in RA therapy, in the form of biological therapy, has enabled the thorough investigation of many problems. Much new information has also come from observations of the mechanism of action of synthetic disease-modifying drugs and glucocorticosteroids [17, 18].

Anticytokine therapies, highly effective clinically, cause various disruptions within the cytokine network, which are difficult to identify *in vivo*. A positive effect is seen in 50–70% of patients and concerns clinical remission. Matters are complicated by the absence of permanent pathomorphological remission, since persisting lymphatic germinal centers may act as sources of disease relapse. Presumably therapy ineffectiveness is the result of the inadequate

skutecznej ablacji limfocytów typu B, mogą występować zmiany w innych populacjach komórek z trudnym do przewidzenia efektem biologicznym.

Wszystkie terapie stosowane w RZS modyfikują przebieg choroby. Poza efektem biologicznym prowadzą także do objawów niepożądanych lub odległych efektów biologicznych. Niewątpliwy sukces współczesnej terapii polega na dłuższym czasie przeżycia chorych, mniejszej liczbie powikłań wywołanych chorobą podstawową oraz potwierdzeniu, że poprawa lub remisja kliniczna zależą od wczesnego wdrożenia leczenia.

Wnioski

1. W procesie zapalnym uczestniczą różne populacje komórek i liczne cząsteczki biologicznie czynne.
2. Choroba jest uwarunkowana wielogenowo („geny wrażliwości”) i wywołana przez czynniki środowiskowe.
3. Proces inicjuje stymulacja specyficznych receptorów odporności wrodzonej z następczą aktywacją cytokin i komórek.
4. Przeptyw sygnałów odbywa się w układzie komórki–geny–cząsteczki.
5. Obraz zachodzących zmian imituje stan „chaosu biologicznego”, który nie podlega skutecznej kontroli.
6. Istotą choroby jest stan nadwrażliwości komórkowej o statym potencjale aktywacji.
7. Chorobę charakteryzuje indywidualny przebieg, trudny do modyfikacji.
8. Stosowane metody leczenia mają charakter objawowy, zmierzają do obniżenia nadreaktywności w różnych mechanizmach.

Piśmiennictwo

References

1. Ostanek M, Ciechanowicz H. Czynniki genetyczne w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2009; 47: 143-150.
2. Paradowska-Gorycka A, Wojtecka-Łukasik E, Trefler J, et al. Association between IL-17F gene polymorphisms and susceptibility to and severity of rheumatoid arthritis (RA). *Scand J Immunol* 2010; 72: 134-141.
3. Toonen EJ, Barrera P, Radstake TR, et al. Gene expression in rheumatoid arthritis: current concepts and future directions. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1663-1669.
4. Crispín JC, Kytтары V, Juang YT, Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus – new molecular targets. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 65-69.
5. van der Maarel SM. Epigenetic mechanisms in health and disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 Suppl 3: 97-100.

effect of anticytokine drugs on these inflammation-generating centers. The use of monoclonal antibody therapy, while leading to effective ablation of type B lymphocytes, may also cause changes in other cell populations, with biological effects that are difficult to predict.

All the therapies used in RA modify the course of the disease. Apart from their biological effect, they also produce adverse reactions and delayed biological effects. The unquestionable success of modern therapies consists of longer patient survival rates, fewer complications caused by the underlying disease and confirmation of the fact that improvement or clinical remission depends on early initiation of treatment.

Conclusions

1. Various cell populations and numerous biological molecules participate actively in the inflammatory process.
2. The disease is a multigene disorder (“susceptibility genes”) and is activated by environmental factors.
3. The process is initiated through stimulation of specific receptors of innate immunity with subsequent cytokine and cell activation.
4. Signal transduction cascade take place according to the sequence: cells–genes–molecules.
5. Changes imitate an “unformed biological state”, which is not subject to effective control.
6. The essence of the disease is a state of cellular hypersensitivity with a constant activation potential.
7. The disease is characterized by an individual course that is difficult to modify.
8. Treatment methods in use are symptomatic in nature; they aim at reducing irritation through different mechanisms.

6. Mackiewicz S. Reumatoidalne zapalenie stawów: koncepcje patogenetyczne i terapeutyczne. Monografia konferencji reumatologicznej. Poznań 1997; 1: 5-40.
7. Szmyrka-Kaczmarek M, Wiland P. Tocilizumab – inhibitor receptora interleukiny 6 – nowa opcja terapeutyczna w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2009; 47: 85-94.
8. Paradowska-Gorycka A, Maśliński S. Komórki Th17 w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2010; 48: 337-344.
9. Mackiewicz S. Geneza reumatoidalnego zapalenia stawów a możliwości terapii. *Reumatologia* 2010; 48: 11-13.
10. Adler G. Cytokiny w początkowych etapach odpowiedzi odpornościowej. *Reumatologia* 2009; 47: 230-235.
11. Paradowska-Gorycka A, Grzybowska-Kowalczyk A, Wojtecka-Łukasik E, Maśliński S. IL-23 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 2010; 71: 134-145.

12. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF α therapy of rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol* 2001; 16: 163-196.
13. Smolen J, Steiner M. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nature Rev* 2003; 2: 473-488.
14. Li L, Chen XP, Li YJ. MicroRNA-146a and human disease. *Scand J Immunol* 2010; 71: 227-231.
15. Sioud M. New insights into mesenchymal stromal cell-mediated T-cell suppression through galectins. *Scand J Immunol* 2011; 73: 79-84.
16. Vasilopoulos Y, Gkretsi V, Armaka M, et al. Actin cytoskeleton dynamics linked to synovial fibroblast activation as a novel pathogenic principle in TNF-driven arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Suppl 3: 23-28.
17. Mackiewicz S. Racjonalne podstawy terapii modyfikujące. *Reumatologia* 2010; 48: 289-292.
18. Mackiewicz S. Glukokortykoidy: mity i fakty. *Reumatologia* 2007; 45: 198-204.