

Geneza reumatoidalnego zapalenia stawów a możliwości terapii

Pathogenetic aspects of rheumatoid arthritis in terms therapeutic consequences

Stefan H. Mackiewicz

Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia w Poznaniu,
dyrektor dr Bartłomiej Gruszka

Słowa kluczowe: aktywacja immunologiczna, funkcja komórek i cząsteczek, kontrola farmakologiczna.

Key words: Immunological stimulation, cells and molecules, pharmacological control.

Streszczenie

Reumatoidalne zapalenie stawów należy do najbardziej złożonych pod względem patogenetycznym chorób autoimmunologicznych. Czynniki (czynniki DR-β1) genetyczne i środowiskowe stanowią o wrażliwości na chorobę. Nieznany mechanizm indukujący powoduje aktywację układu immunologicznego. Zakres zmian w różnych populacjach komórek i produkcja prozapalnych mediatorów chemicznych stwarza stan pewnego „chaosu biologicznego”. Kluczowe znaczenie ma derepresja genów w komórkach i przepływ sygnałów wewnątrz- i międzykomórkowych. Chorobę charakteryzuje bardzo indywidualny przebieg i nieprzewidywalna odpowiedź na różne metody leczenia. Stosowane leki działają plejotropowo (metotreksat – hamując proliferację aktywowanych komórek) bądź selektywnie na poszczególne elementy łańcucha patogenetycznego (antycytokiny).

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą, której rozpoznanie nie powinno lekarzowi sprawiać trudności. Kilkudziesięcioletnie doświadczenie zmieniło sytuację w zakresie edukacji, zmniejszyła się liczba działań negatywnych i poprawiła racjonalność postępowania. Niestety, dwa podstawowe pytania pozostały bez odpowiedzi:

1. Dlaczego chorujemy na RZS?
2. Dlaczego dotychczas stosowane leczenie jest niedostatecznie skuteczne?

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) presents an extremely complex disease which is manifested in a number of autoimmune phenomena. Susceptibility genes (DR-β1) and environmental factors play an important role as initiating agents.

The early stage of the disease involves activation of the immune system via TCR complex. Stimulated T and B lymphocytes express upregulation of genes, followed by high cytokine production and intensive signal transduction. The same mechanism operates in other cells (macrophages, fibroblasts, endothelial cells).

In consequence regulatory abnormalities present some kind of “biological unformed state”.

The therapy is directed towards pleiotropic (modification) or selective (target) methods. In the former (pre-biological treatment) MTX alone or in combination with other modifiers and low doses of prednisone are in general use. In case of unresponsiveness anti-TNF-α or other biologicals are recommended.

Odpowiedź nie jest łatwa, ale możliwa na podstawie analizy sytuacji, która determinuje obecny stan rzeczy. Chodzi o rozważenie problemu, w jakim stopniu mechanizmy patogenetyczne choroby wyznaczają kierunek terapii.

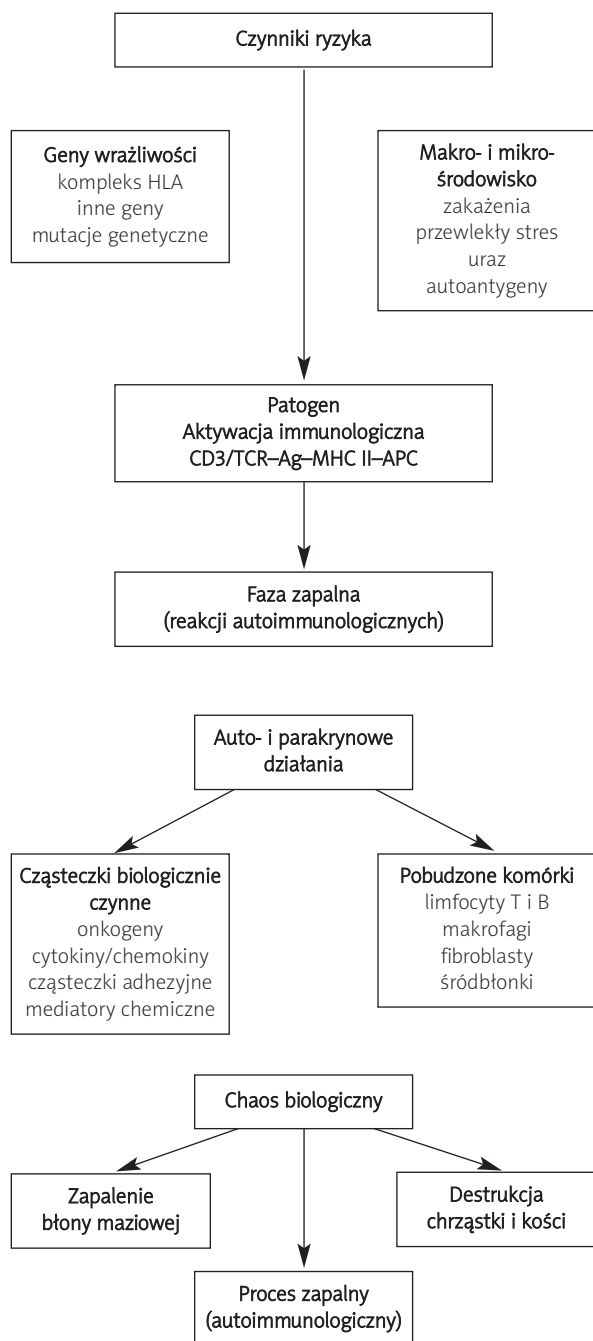
Autorzy zajmujący się od lat RZS zgadzają się, że istotne znaczenie w inicjacji choroby mają czynniki ryzyka dziedziczne i środowiskowe. Wśród czynników genetycznych nie budzi wątpliwości polimorfizm genów łańcucha DR-β1 (HLA klasy II), warunkujący

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Stefan H. Mackiewicz, Szpital im. J. Strusia, ul. Szkolna 8/12, 61-833 Poznań, e-mail: stefan.mackiewicz@wp.pl

Praca wpłynęła: 1.02.2010 r.

wrażliwość na chorobę i ciężkość jej przebiegu. Trudno ustalić, jak dochodzi do aktywacji niektórych genów „niemych” i jak przebiega proces ich mutacji [1].



Objaśnienia: CD3/TCR – kompleks receptora limfocytu T, MHC II – cząsteczka regulacyjna HLA, Ag – antygen, APC – komórka prezentująca antygen

Ryc. 1. Schemat patomechanizmu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Fig. 1. Pathogenesis of rheumatoid arthritis.

Niewątpliwie zakażenia wirusowe mają duży udział w ujawnieniu choroby. U chorych istnieje większa skłonność do zakażeń i powstawania przeciwciał o różnej swoistości. Te ostatnie są indukowane także przez autoantygeny [2].

Często nie docenia się roli stresu, który uruchamia neurokiny oraz transmisję sygnałów do podwzgórza i układu limbicznego. W reakcji zwrotnej uwalniają się prozapalne cytokiny.

Kluczowe znaczenie w etiopatogenezie ma czynnik bezpośrednio odpowiedzialny za powstanie choroby. Hipotetycznym patogenem mogą być różne struktury chemiczne. Analiza sekwencji wydarzeń opiera się na modelu peptydu, który generuje aktywację układu immunologicznego. Może to być droga zależna od limfocytu T. Przekazany sygnał dla kompleksu receptora dla komórki T odbywa się przy udziale cząsteczki regulacyjnej (CD3/TCR-Ag-MHC II-APC). Istnieje również możliwość działania czynnika wyzwającego bezpośrednio na komórkę docelową, np. na śródbłonek, co indukuje produkcję cytokin i cząsteczek adhezyjnych.

Etap aktywacji komórkowej stanowi fazę przedkliniczną (*preclinical phase*). Jest to okres utajonej choroby z zaangażowaniem układu immunologicznego (*immunologic stimulation*). Następująca w kolejności faza zapalna charakteryzuje się złożonym przebiegiem reakcji komórkowych i molekularnych, mających wiele wykładników autoimmunologicznych. Mamy do czynienia z procesem podtrzymywanym przez niekontrolowaną autostymulację (*arthritis persistens*). Okres ten charakteryzuje dysregulacja wielu reakcji fizjologicznych. Uczestniczą w tym liczne komórki i cząsteczki biologicznie czynne (ryc. 1).

W procesie zapalnym od dawna główną rolę przypisywano limfocytom. Różne subpopulacje komórek T produkujących cytokiny wykazują wysoką aktywność [3]. Cytokiny działają auto- i parakrynowo (wewnątrz- i międzykomórkowo). Ostatnio zwrócono uwagę na limfocyt B nie tylko jako źródło przeciwciał, lecz także ze względu na funkcje regulatorowe. W błonie maziowej chorych z nieczynnym procesem wykrywano ośrodki rozrodzające wskazujące na stale czynny proces zapalny.

W różnych fazach procesu zapalnego ważną rolę odgrywają makrofagi i fibroblasty, będące głównym źródłem proteaz odpowiedzialnych za destrukcję chrząstki kości. Fibroblasty podlegają często transformacji, przekształcając się w komórki nowotworopodobne (*tumor-like cells*). Komórki te wykazują wysoką aktywność onkogenów. Zwiększona aktywacja licznych linii komórkowych prowadzi do zaburzeń programu życiowego komórek (proces apoptozy). Niedoceniane komórki śródbłonna pełnią istotną funkcję w interakcji z limfocytami i w procesie angiogenezy.

Zakres i stopień zmian w różnych komórkach wykazują dużą rozpiętość. Zakłóceniu ulega proces homeostazy, co prowadzi do stanu „chaosu biologicznego” (*unformed biological state*). Zapoczątkowane reakcje łańcuchowe są samoczynnie podtrzymywane. Szczególną rolę odgrywa dynamicznie funkcjonująca sieć cytokin, powiązana czynnościowo z układem podwzgórze–przysadka, pniem mózgu i ośrodkowym układem nerwowym.

W następstwie złożonego procesu dochodzi do zmian w błonie maziowej, a potem destrukcji chrząstki i kości. Te dwa procesy, tzn. zapalenie błony maziowej i martwica kości, przebiegają w pewnym stopniu niezależnie, ale są powiązane dwustronną interakcją. Złożony proces chorobowy nasuwa pytanie, w jakim stopniu nasza ingerencja może uporządkować system, który uległ dysregulacji i ma charakter ciągły.

Chodzi o to, czy można blokować czynnik sprawczy, jaka terapia i kiedy powinna być zastosowana i jakie są zasady długofalowego postępowania. Usunięcie przyczyny choroby jest mało prawdopodobne, ponieważ czynnik sprawczy jest nieznan, a defekt usposabiający do jej ujawnienia wielogenowy.

Próby blokowania ewentualnego patogenu peptydowego przy użyciu „szczepionki autoimmunologicznej” nie powiodły się. Ingerencja autoszczepionką w doświadczalnym zapaleniu mózgu i rdzenia, wywołanym antygenem encefalitogennym, nie rozwiązała problemu. Podobnie mało zachęcająco wypadły próby zmiany programu biologicznego przez przeszczep szpiku. Istota defektu w RZS i innych chorobach immunologicznych dotyczy niestety defektu na bardzo wczesnym etapie rozwoju embrionalnego, tzn. poniżej komórki pnia.

W terapii należy przyjąć zasadę, że choroba trwa najczęściej całe życie, a wdrożenie terapii powinno być jak najwcześniejsze. Z tego wypływa konieczność przestrzegania racjonalnych podstaw postępowania, z uwzględnieniem zasady korzyść/ryzyko [4–8].

Według przyjętych rekomendacji leczenie wczesne, przedbiologiczne, obejmuje terapię modyfikującą z udziałem metotreksatu (MTX), jako głównego leku (*ancher* – kotwica) w dawce optymalnej (10–25 mg) w skojarzeniu z dobranym indywidualnie lekiem towarzyszącym. Małe dawki glikokortykosteroidów są obecnie uznane za modyfikujące i stosowane w skojarzeniu z innymi preparatami.

Niezwykle ważna jest obserwacja chorego z uwagi na indywidualną odpowiedź na leki (zwykle uwarunkowaną genetycznie). Wszystkie terapie modyfikujące mają charakter plejotropowy, ich efekt polega na hamowaniu na różnej drodze proliferacji aktywnych w zapaleniu komórek. Dochodzi do modyfikacji przepływu sygnałów międzykomórkowych, co przywraca w różnym stopniu zachwiany łańcuch biologiczny.

Leczenie biologiczne jest terapią celowaną (*targeting*), stosowaną wówczas, gdy nie działa system plejotropowy. Ta terapia prowadzi do blokady cząsteczek biologicznie czynnych, modulacji sygnałów międzykomórkowych lub eliminacji określonego klonu komórkowego (przeciwciała monoklonalne anty-TNF- α , anty-IL-1, anty-IL-6, anty-CD20). W ten sposób dochodzi do przerwania określonego ogniw łańcucha patogenetycznego.

We wszystkich terapiach rozpiętość rezultatów leczenia jest bardzo duża i nie ma możliwości przewidywania efektu leczniczego i ewentualnych objawów niepożądanych.

Wnioski

1. Złożony mechanizm zmian w RZS prowadzi do wielu niekorzystnych reakcji efektorowych.
2. Proces zapalny w postaci jawnej lub utajonej ma charakter trwały.
3. Znamienną cechą choroby jest jej indywidualny przebieg i nieprzewidywalna odpowiedź na terapię.
4. Kontrola toczącego się procesu wynikającego z „chaosu biologicznego” wymaga racjonalnego procesu leczenia.
5. Chory jest indywidualnością samą w sobie. Historia pacjenta jest historią choroby.

Uprzejmie dziękuję p. mgr Dagmarze Nowakowskiej za pomoc w przygotowaniu tekstu do druku – autor.

Piśmiennictwo

1. Potter C, Eyre S, Cope A, et al. Investigation of TRAF genes and RA susceptibility. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1322-1326.
2. Smolewska E. Znaczenie infekcji w chorobach autoimmunologicznych. *Reumatologia* 2009; 47: 332-338.
3. Sun JB, Czerkinsky C, Holmgren J. Immunological tolerance regulatory T cells and adjuvant effect. *Scand J Immunol* 2010; 71: 1-11.
4. Augustsson J, Eksborg S, Ernestam S, et al. Low-dose glucocorticoid therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1462-1466.
5. Bijlsma JW, Weinblatt ME. Optimal use of methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1409-1410.
6. Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS. Advances in targeted therapies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 Suppl 1: i1.
7. Kirwan J, Power L. Glucocorticoids: action and new therapeutic insights in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 233-237.
8. Kremer JM. Methotrexate pharmacogenomics. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1121-1123.