

Ewa Bryl,  
Jacek M. WitkowskiKatedra i Zakład Fizjopatologii  
Akademii Medycznej w Gdańsku

# Układ odpornościowy a reumatoidalne zapalenie stawów

## STRESZCZENIE

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, zapalną i immunologicznie uwarunkowaną chorobą tkanki łącznej. Patogeneza tej choroby jest związana z nieprawidłowo działającym układem odpornościowym. W ostatnich latach RZS przestał być traktowany jako tylko choroba stawów, zaczęło się jego postrzeganie jako choroby systemowej, z konsekwencjami dla całego organizmu, stąd też badania naukowe skupiają się na komórkach układu odpornościowego krążących we krwi obwodowej. W artykule przedstawiono zarówno klasyczną koncepcję patogenyzy RZS, jak i nowe poglądy naukowe. W publikacji omówiono najnowsze badania dotyczące zmian w układzie odpornościowym u osób chorych na RZS w porównaniu z osobami zdrowymi, z podkreśleniem zmian związanych z wiekiem, dotyczące limfocytów CD4<sup>+</sup> jako komórek umieszczonych w centrum odpowiedzi immunologicznej i regulujących jej skutki. Wyniki badań naukowych wskazują, że limfocyty CD4<sup>+</sup> osób młodych chorujących na RZS zachowują się podobnie jak limfocyty T osób zdrowych, ale starszych o 20–30 lat (co stało się podstawą do koncepcji traktowania RZS jako przedwczesnego starzenia się układu odpornościowego) i sugerują, że nie jest to podobieństwo tylko fenotypowe, ale może wynikać z tego samego mechanizmu.

Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 3, 196–207

słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, układ odpornościowy, limfocyty CD4<sup>+</sup>, przedwczesne starzenie, TRECs, telomery, CD28, TNF, Klotho



**Kryteria rozpoznania RZS ograniczają się przede wszystkim do objawów stawowych, określając ich rozmieszczenie, symetryczność czy stwierdzenie procesu zapalnego w określonej liczbie stawów**

**Adres do korespondencji:**

dr hab.med. Ewa Bryl  
Katedra i Zakład Fizjopatologii  
Akademia Medyczna w Gdańsku  
ul. Dębinki 7, 80–210 Gdańsk  
e-mail: ebryl@amg.gda.pl

Według powszechnie przyjętej definicji reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, zapalną, immunologicznie zależną, układową chorobą tkanki łącznej charakteryzującą się niespecyficznym symetrycznym zapaleniem stawów oraz występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, kalectwa i przedwczesnej śmierci.

Diagnostyka RZS opiera się przede wszystkim na kryteriach Amerykańskiej Szkoły Reumatycznej (ACR, *American College of Rheumatology*) uaktualnionych w 1987 roku (tab. 1) [1].

Kryteria te jednak służą tylko diagnostyce, która we wczesnym etapie choroby jest nadal problematyczna, ponieważ do ustalenia rozpoznania RZS wymagane jest speł-

**Tabela 1**

**Kryteria diagnostyczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów według ACR**

Kryterium	Definicja
Sztynność poranna stawów	Sztynność poranna w stawach i wokół stawów utrzymująca się co najmniej 1 godzinę, do wystąpienia znacznej poprawy
Zapalenie trzech lub więcej stawów	Jednoczasowy obrzęk lub wysięk trzech stawów, stwierdzony przez lekarza. Możliwa lokalizacja objawów — 14 stawów po stronie prawej lub lewej: staw międzypaliczkowy bliższy (PIP, <i>proximal interphalangeal</i> ), staw śródrečno-paliczkowy (MCP, <i>metacarpophalangeal</i> ), nadgarstkowy, łokciowy, kolanowy, skokowy i śródstopno-paliczkowy (MTP, <i>metatarsophalangeal</i> )
Zapalenie stawów ręki	Zapalenie co najmniej jednego stawu (dotyczy stawu nadgarstkowego, MCP i PIP)
Systematyczne zapalenie stawów	Jednoczasowość i jednoimiennosc obustronnych zmian zapalnych. Obustronne zapalenie MCP, PIP, MTP spełnia kryterium bez zachowania absolutnej symetryczności
Guzki reumatoidalne	Stwierdzone przez lekarza nad wyniosłościami kostnymi po stronie wyprostnej lub w okolicach stawów
Obecność czynnika reumatoidalnego	Przy stosowaniu metod, w których odsetek dodatnich wyników w kontroli nie przekracza 5%
Zmiany radiologiczne	Dotyczą obecności nadzerek i osteoporozy około-stawowej zajętych stawów w przednio-tylnym radiogramie ręki lub nadgarstka

nienie minimum 4 z 7 kryteriów, natomiast nie wszystkie występują w każdym przypadku. Na przykład u około 50% chorych w początkowym okresie nie stwierdza się typowych zmian radiologicznych, a czynnik reumatoidalny RF (*rheumatoid factor*) klasy IgM (*immunoglobulin M*) nie występuje u około 30% chorych.

Kryteria rozpoznania RZS ograniczają się przede wszystkim do objawów stawowych, określając ich rozmieszczenie, symetryczność czy stwierdzenie procesu zapalnego w określonej liczbie stawów. Z objawów pozastawowych wymienia się w tych kryteriach jedynie występowanie guzków reumatoidalnych. Z obserwacji klinicznej pacjentów oraz badań epidemiologicznych wynika, że u około 30% pacjentów z RZS występują różne inne objawy pozastawowe, na przykład zapalenie mięśnia sercowego i uogólnione zapalenie naczyń (*vasculitis*), zapalenie błon surowiczych osierdzia i opłucnej,

zapalenie twardówki, złuszczone suche zapalenie spojówek, zapalenie tęczy, amyloidozę, włóknienie płuc, zespół Felty’ego (FS, *Felty Syndrome*), wtórny zespół Sjögrena (sSS, *Secondary Sjogren Syndrome*) czy nasiloną osteoporozę [2, 3]. Występowanie objawów pozastawowych dodatkowo zwiększa już podwyższone ryzyko śmiertelności pacjentów z RZS, w porównaniu z ogólną populacją odpowiadającą wiekowo [4]. Z danych epidemiologicznych wynika także, że u chorych z RZS znacznie częściej występują choroby układu krążenia [5, 6]; RZS jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej, zaś proces miażdżycowy w tętnicach wieńcowych obejmuje więcej naczyń u chorych z RZS niż w ogólnej populacji [7].

U większości chorych występuje gorączka, utrata masy ciała i zmęczenie — objawy systemowe procesu zapalnego; równolegle stwierdza się zaburzenia w podstawowych badaniach laboratoryjnych wskazujących na

**”  
U chorych z RZS  
znacznie częściej  
występują choroby  
układu krążenia**



**Niewątpliwie patogenezę  
RZS, zaliczanego do  
chorób  
autoimmunizacyjnych,  
wiąże się  
z nieprawidłowo  
działającym układem  
odpornościowym**

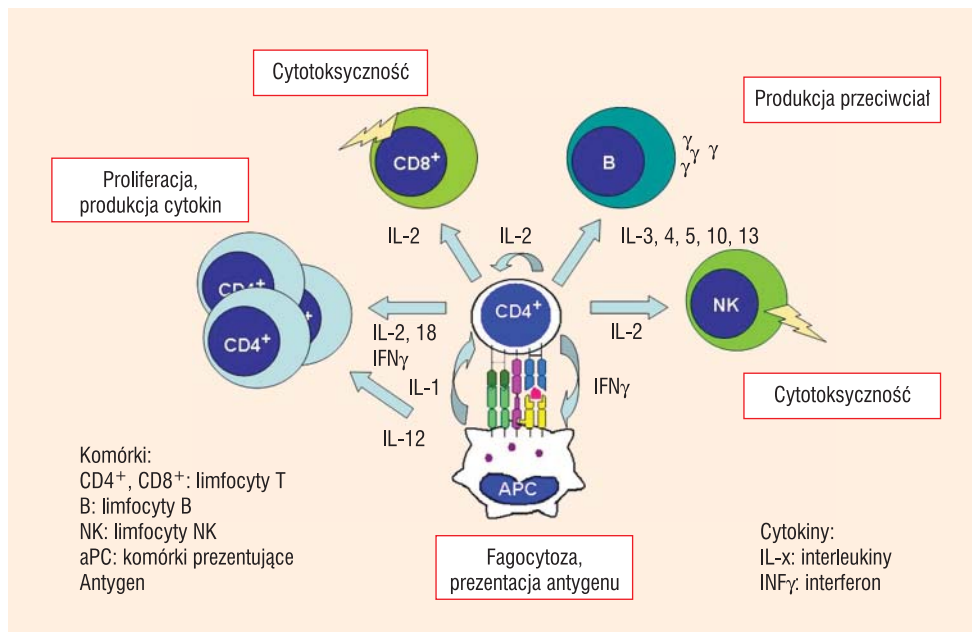
toczący się proces zapalny, na przykład podwyższenie wartości OB i podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), a także zaburzenia hematologiczne, na przykład niedokrwistość i nadpłytkowość (ET, *essential thrombocythemia*) oraz wynikający z niszczenia kości wzrost aktywności fosfatazy zasadowej (FLP, *alkaline phosphatase*) w surowicy. Na podstawie badań naukowych potwierdzono występowanie uogólnionego stanu zapalnego u pacjentów z RZS poprzez stwierdzenie zwiększonej ilości cytokin pozapalnych: IL-1, IL-6, IL-15, IL-18 (*interleukin*), czynnika martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*) nie tylko w zajętej stawie, ale także w surowicy [8–11]. Stwierdzenie występowania stanu zapalnego u chorych z RZS nie budzi już wątpliwości, zarówno na podstawie objawów, jak i wykładników laboratoryjnych, natomiast nierozwiązanym do tej pory problemem badawczym w RZS jest patogeneza tej choroby, czyli odpowiedź na pytanie, co powoduje jej wystąpienie. Z tego powodu standardowe immunosupresyjne leczenie nadal likwiduje jedynie objawy RZS, nie działa natomiast na przyczynę tej choroby.

Niewątpliwie patogenezę RZS, zaliczanego do chorób autoimmunizacyjnych, wiąże się z nieprawidłowo działającym układem odpornościowym. Wyrazem autoimmunizacji w RZS jest przede wszystkim występowanie przeciwciał skierowanych przeciwko różnym elementom własnych tkanek i komórek czy też najbardziej znane przeciwciała przeciwko własnemu IgG (*Immunoglobulin G*) — tak zwany czynnik reumatoidalny [12]. Ten ostatni przez wiele lat był uważany za swoisty dla RZS i znalazł się w kryteriach diagnostycznych, ale współczesne badania stosujące bardziej nowoczesne i precyzyjne metody badawcze zmieniły poglądy na jego temat. Okazało się, że czynnik reumatoidalny występuje co prawda u około 75% chorych z RZS, ale dodatkowo stwierdzono jego obecność w surowicy osób z innymi choroba-

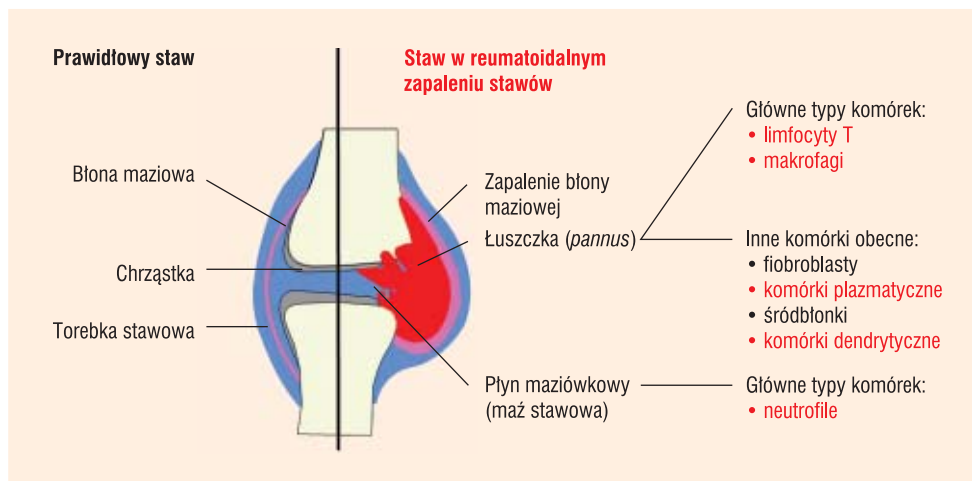
mi autoimmunizacyjnymi — na przykład zespół Sjögrena i toczeń rumieniowaty układowy (SLE, *Systemic Lupus Erythematosus*), a także u 30–50% zdrowych osób starszych, oczywiście w niższym mianie [13].

Z powodu traktowania czynnika reumatoidalnego jako charakterystycznego dla RZS upatrywano jego podstawowego znaczenia w patogenezie RZS, co pokutuje do tej pory w wielu podręcznikach, w których RZS jest wymieniany jako tak zwana „choroba kompleksów immunologicznych”, których odkładanie się w różnych tkankach, aktywując dopełniacz, prowadzi do ich uszkodzenia. W odróżnieniu od SLE, w którym objawy uszkodzenia tkanek mogą być wywołane przez kompleksy immunologiczne aktywujące dopełniacz — nie da się takim zjawiskiem wytłumaczyć stawowych ani pozastawowych objawów RZS. Dlatego nadal trwają poszukiwania zarówno przyczyn samej choroby, jak i mechanizmów niszczących stawy i inne tkanki.

Dla zrozumienia poniższych rozważań dotyczących stwierdzanych w RZS zmian w układzie odpornościowym niezbędne jest krótkie wprowadzenie dotyczące samego układu odpornościowego. Zilustrowano to schematycznie na rycinie 1, przedstawiając kluczową rolę limfocytów T CD4<sup>+</sup> i ich powiązania z innymi składnikami układu. Pierwszym i bardzo istotnym etapem reakcji immunologicznej na swoisty antygen jest jego prezentacja. Warunkiem prawidłowej prezentacji antygeny są prawidłowe interakcje powierzchni dwóch typów komórek: komórki prezentującej dany antygen — APC (*antigen presenting cells*) oraz komórka rozpoznająca, którą jest limfocyt T — CD4<sup>+</sup> lub CD8<sup>+</sup>. Wybór ten nie jest przypadkowy i zależy od tego, co prezentuje komórka APC i w jakim otoczeniu, czyli kontekście antygenów zgodności tkankowej HLA (*human leukocyte antigens*). Limfocyt CD4<sup>+</sup> po prawidłowym rozpoznaniu obcego antygeny aktywuje się, zmieniając swój fenotyp powierzchniowy, zaczyna proliferować, a tak-



**Rycina 1.** Centralna rola limfocytów CD4<sup>+</sup> w odpowiedzi immunologicznej



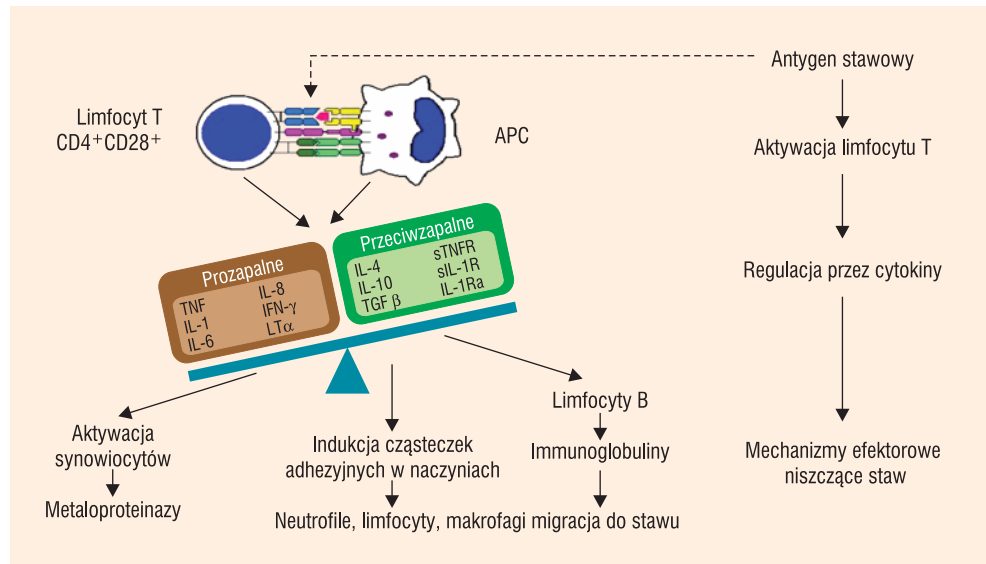
**Rycina 2.** Porównanie zdrowego stawu i stawu zajętego przez RZS

że produkuje cytokiny „na eksport”, pomagające w reakcji immunologicznej innym komórkom — na przykład limfocytom CD8<sup>+</sup>, limfocytom B czy NK (*natural killers*). Limfocyt CD4<sup>+</sup> jest centralnym elementem swojej odpowiedzi immunologicznej, a jego pomocniczą rolę podkreślono w mianownictwie immunologicznym (ryc. 1).

Nagromadzenie komórek układu odpornościowego (w tym, oczywiście, limfocytów)

w obrębie zmienionej błony maziowej i tak zwanej łuszczy jest bardzo charakterystycznym elementem morfologicznym w stawie zajęтым przez RZS. Schemat porównawczy zdrowego stawu i stawu zajętego przez RZS przedstawiono na rycinie 2.

Poszukiwania patomechanizmu RZS koncentrują się na tak zwanej swojej części układu odpornościowego. Autorzy w niniejszym artykule przedstawiają najnowsze



Rycina 3. Klasyczna koncepcja patogenezы RZS

koncepcje dotyczące zmian tego układu w RZS oraz jego przyczyny.

Klasyczna koncepcja patogenezы RZS, przedstawiona na rycinie 3, zakłada istnienie antygenу stawowego (autoantygenу), który jest prezentowany przez komórkę APC, a rozpoznawany przez limfocyty CD4<sup>+</sup>. W wyniku tej reakcji obie zaangażowane komórki ulegają aktywacji, co objawia się produkcją cytokin z przewagą cytokin prozapalnych, a także proliferacją limfocytów CD4<sup>+</sup>, które zaczynają pomagać innym komórkom swoistego układu odpornościowego — limfocytom CD8<sup>+</sup> i limfocytom B. Cytokiny prozapalne wywołują wiele efektów, wśród których wymienić można niszczenie elementów stawów — chrząstek i kości zarówno bezpośrednio — na przykład TNF, jak i pośrednio przez aktywację synowocytów, które, wydzielając metaloproteinyzy, powodują niszczenie tkanki łącznej [14]. Aktywacja immunologiczna prowadzi do przyciągania do miejsca innych komórek przez wykorzystanie zjawiska chemotaksji oraz zwiększenia ekspresji cząsteczek adhezyjnych na powierzchni naczyń i komórek; wśród komórek napływających do miejsca zapalenia są zarówno nowe limfocyty T

(CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup>), jak i B (CD19<sup>+</sup>). Opisane zjawiska prowadzą z jednej strony do powstania tak zwanej łuszczi (w której są te wszystkie komórki), a z drugiej — do niszczenia elementów stawów ze wszelkimi tego konsekwencjami. Większość opisanych wyżej zdarzeń potwierdzają badania błon maziowych i płynu stawowego zajętych w RZS stawów; stwierdzono w nich więcej cytokin prozapalnych, a także nacieki komórkowe złożone z limfocytów T i B [15, 16].

Ta klasyczna koncepcja RZS pozostawia jednak pewien niedosyt, ponieważ zakłada istnienie antygenу stawowego, od którego zaczyna się cała reakcja. Poszukiwania tego antygenу trwają już od 50 (!) lat, podczas których znaleziono wielu potencjalnych „kandydatów”, ale żaden z nich nie spełniał kryterium uniwersalności oraz żadnemu z nich nie udowodniono bezpośredniej roli w patogenezы RZS. Szczególnie niebezpieczne interpretacyjnie okazały się próby przenoszenia wyników z modeli zwierzęcych na model ludzki, na przykład — kolagen typu II (charakterystyczny dla chrząstek) wywołuje na przykład u myszy zapalenie stawów przypominające RZS, ale badania na materiale ludzkim nie potwierdziły tej kon-

cepcji (mimo to model kolagenowego zapalenia stawów u myszy uważany jest za namiastkę ludzkiego RZS, na przykład w badaniach nad nowymi lekami).

Naukowcy poszukujący przyczyn RZS zaczęli więc odchodzić od modelu przewlekłej stymulacji antygenowej i zaczęli ich poszukiwać w systemowych zmianach w układzie odpornościowym. Przyjęli założenie, że rozwój choroby RZS nie zaczyna się w stawie, ale poza nim, w związku z tym zaczęli badać, w poszukiwaniu ewentualnych zmian, obecne we krwi obwodowej chorych z RZS komórki układu odpornościowego. Szczególną uwagę zwrócili na limfocyty  $CD4^+$ , które (ryc. 1) są centralnym elementem swoistej odpowiedzi immunologicznej i kierują jej przebiegiem.

Dla pełnego zrozumienia dalszych dociekań naukowych niezbędne jest krótkie wprowadzenie dotyczące losów limfocytów T w organizmie człowieka, w szczególności roli jaką odgrywa grasica jako centralny narząd limfatyczny.

W grasicy zachodzą skomplikowane procesy prowadzące do powstania tak zwanych kompetentnych limfocytów T, odbywa się to przez procesy selekcji pozytywnej i negatywnej. Dla limfocytów jest to szkoła przetrwania — procesu edukacji nie kończy około 99% szkolących się tymocytów (grasiczych prekursorów dojrzałych limfocytów T), a „wynikiem negatywnym” jest apoptotyczna (samobójcza) śmierć tych komórek. Tylko 1% świetnie wyszkolonych limfocytów T trafia do krwi obwodowej, zasiedlając tak zwaną pulę obwodową limfocytów T. Procesy w grasicy są tak skomplikowane, ponieważ limfocyty T, które z niej wychodzą, powinny posiadać umiejętność odróżniania „swojego” od „nieswojego”, czyli nabywać tolerancję wobec własnych antygenów, co warunkuje prawidłowe działanie układu odpornościowego na obwodzie. Limfocyty T rozpoznają antygeny przez swoisty receptor na swojej powierzchni — nazywany receptorem

limfocytów T (TCR, *T cell receptor*). Skutkiem edukacji w grasicy są limfocyty o różnej zmienności receptora TCR, która pozwala na rozpoznanie wszystkich potencjalnych antygenów (liczbę różnych możliwych receptorów TCR oblicza się w co najmniej dziesiątkach milionów) [17].

Przez wiele lat uważano, że grasica zanika u ludzi w wieku około 20 lat i w dorosłym życiu nie odgrywa roli. Dopiero w ciągu kilku ostatnich lat podjęto próby dokładniejszej analizy funkcji grasicy u ludzi dorosłych. Stało się to możliwe po odkryciu, że w trakcie tworzenia się TCR zbudowanych z łańcuchów  $\alpha\beta$  konieczna jest rearanżacja genów, a z budowy genomowego DNA wynika, że wycinane są pewne jego fragmenty, które leżą między genami dla łańcucha  $\alpha$ , co powoduje powstanie kolistego DNA zbudowanego z tych wyciętych genów (ryc. 4).

Owo koliste DNA nazwano TRECs (*T cell receptor rearrangement excision circle*). Ocena ilości TRECs metodą ilościowego PCR (*polymerase chain reaction*) stała się nowoczesnym narzędziem badawczym, umożliwiającym ocenę funkcji grasicy jako centralnego narządu limfatycznego, czyli tworzenia nowych limfocytów  $CD4^+$  [18, 19]. Wykorzystując to narzędzie badawcze, stwierdzono, że nawet u osób powyżej 60. roku życia istnieje kilka procent w pełni aktywnej tkanki grasicy, w której powstają nowe limfocyty  $CD4^+$  [20], a na podstawie pomiarów liczby nowych limfocytów we krwi obwodowej wykazano, że wprawdzie z wiekiem liczba nowych limfocytów  $CD4^+$  obniża się, ale nie osiąga wartości zerowej [21].

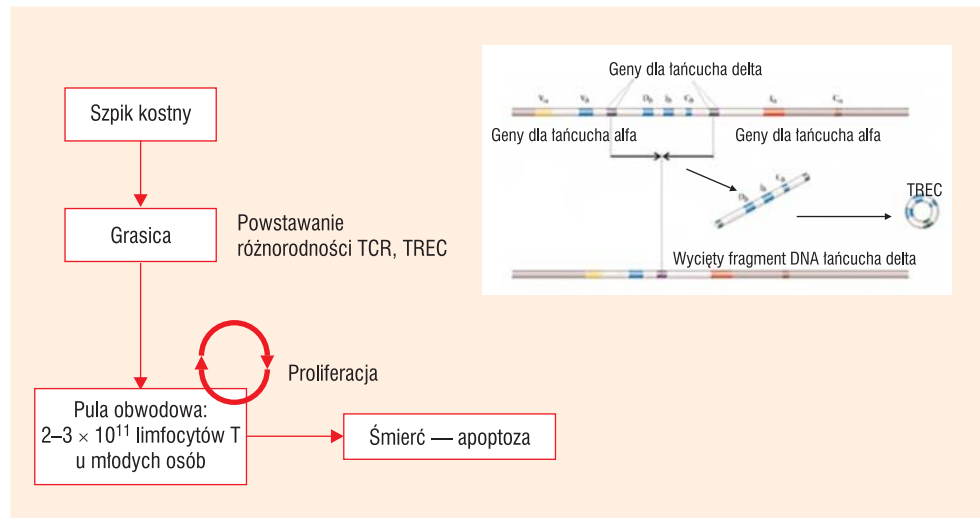
Gdy zastosowano pomiar TRECs do oceny liczby nowych emigrantów  $CD4^+$  z grasicy, okazało się, że u osób z RZS liczba TRECs jest istotnie niższa w porównaniu z osobami zdrowymi w podobnym wieku; najbardziej zaskakujące było stwierdzenie, że już u osób 20- i 30-letnich z RZS, chorujących krócej niż rok, stwierdzono znacznie niższe liczby nowych, posiadających cząsteczkę



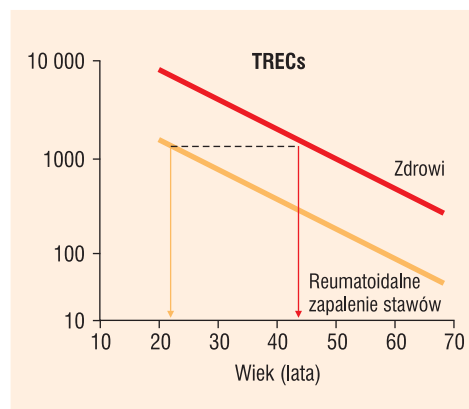
**Limfocyty T rozpoznają antygeny przez swoisty receptor na swojej powierzchni — nazywany receptorem limfocytów T (TCR)**



**W ciągu kilku ostatnich lat podjęto próby dokładniejszej analizy funkcji grasicy u ludzi dorosłych**



Rycina 4. Losy limfocytów T w organizmie człowieka oraz schemat tworzenia TREC



Rycina 5. Zależne od wieku zmiany liczby TRECs w limfocytach CD4<sup>+</sup> u osób zdrowych i chorych na RZS

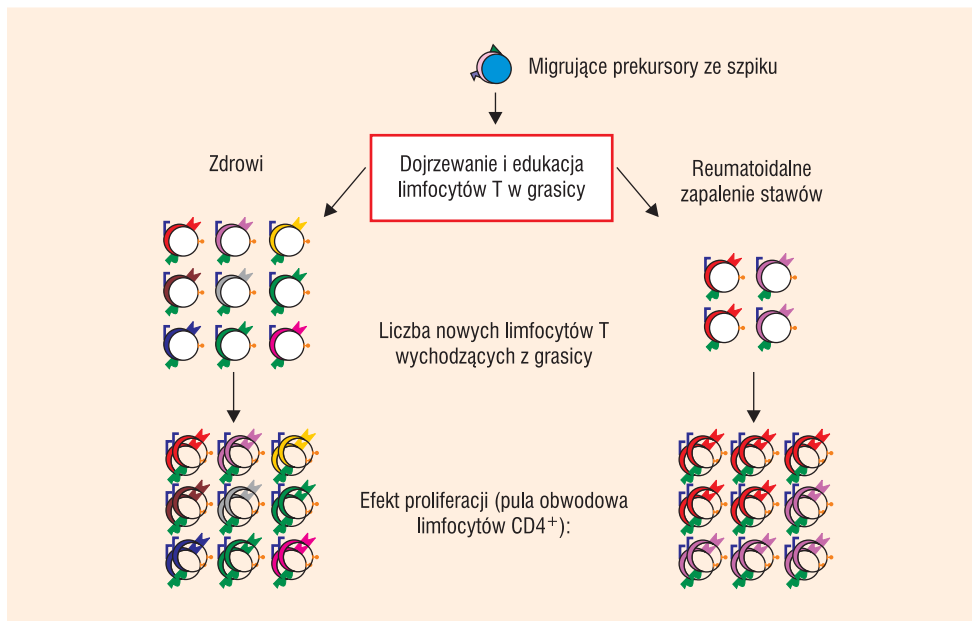
TREC, limfocytów CD4<sup>+</sup> tak, że ich liczba u chorych odpowiadała osiąganą u zdrowych, ale starszych o około 20 lat (ryc. 5 [22]).

Obliczono, że dziennie znika z puli obwodowej około 1% limfocytów T, zastępowanych przez 2–3 × 10<sup>9</sup> nowych komórek. Ponieważ nie stwierdza się zmniejszenia liczby wszystkich limfocytów CD4<sup>+</sup> we krwi obwodowej pacjentów, czyli ich pula obwodowa nie zmniejsza się, a przy tym jest mniej nowych limfocytów CD4<sup>+</sup> u pacjentów niż u ludzi zdrowych, to znaczy, że limfocyty CD4<sup>+</sup> wypełniły swoją pulę w inny sposób. Praktycznie jedyną możliwością wypełnienia

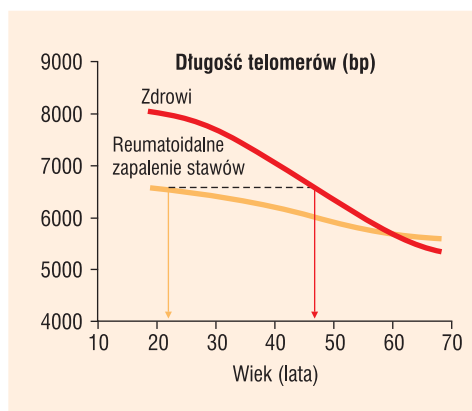
puli obwodowej przez obwodowe limfocyty CD4<sup>+</sup> jest ich tak zwana „homeostaticzna” proliferacja. Skutkami proliferacji obwodowych limfocytów powinno być skrócenie długości telomerów (końcowych odcinków chromosomów), następujące przy każdym podziale komórki somatycznej, a także zmniejszenie różnorodności receptorów TCR, ponieważ, jak już wspomniano, jedynym źródłem różnorodności limfocytów CD4<sup>+</sup> jest grasica. Koncepcję tę przedstawiono na rycinie 6.

Zweryfikowano te doświadczalnie założenia i wykazano, że limfocyty CD4<sup>+</sup> izolowane od pacjentów z RZS rzeczywiście mają krótsze telomery niż limfocyty CD4<sup>+</sup> izolowane od osób zdrowych w podobnym wieku; skala tych zmian jest bardzo duża, średnio długość telomerów u 30-letniej pacjentki z RZS chorującej od 1 roku odpowiada tej samej długości telomerów u zdrowego 60-latką (ryc. 7 [22]). Różnice te zacierają się dopiero u ludzi w podeszłym wieku.

Zmiany długości telomerów okazały się największe w populacji tak zwanych naiwnych limfocytów CD4<sup>+</sup>, czyli takich, które nie miały kontaktu z antygenem. Okazało się także, że różnorodność limfocytów CD4<sup>+</sup> u pacjentów z RZS jest mniejsza niż u osób



**Rycina 6.** Koncepcja wypełniania obwodowej puli limfocytów CD4+ przez homeostatyczną proliferację. Porównanie osób zdrowych i chorych na RZS. Odmienne kolory oznaczają różny repertuar receptora TCR na limfocytach T



**Rycina 7.** Skrócenie długości telomerów w limfocytach CD4+ — zależność od wieku u osób zdrowych i chorujących na RZS

zdrowych, co w sposób przekonujący potwierdza przyjęte założenia o pierwotnych zmianach w homeostazie limfocytów CD4+ w RZS. Jednym z dodatkowych argumentów wspierających koncepcję RZS jako systemowej choroby układu odpornościowego jest stwierdzenie występowania we krwi obwodowej pacjentów z RZS pewnej niezwyklej subpopulacji limfocytów CD4+, pozbawionych cząsteczki kostymulującej CD28. Cząsteczka ta jest niezbędna do prawidłowej

reakcji limfocyta CD4+ na prezentację antygeny przez APC; limfocyty CD4+ pozbawione cząsteczki CD28 na swojej powierzchni nie mogą więc spełniać funkcji pomocniczej. Udowodniono, że te tak zwane limfocyty CD4+ CD28- są komórkami cytotoksycznymi, wyposażonymi w „maszynę do zabijania” — perforynę i granzym B [23]. Liczba tych komórek bardzo istotnie wzrasta we krwi obwodowej pacjentów z RZS i uważa się je za komórki autoreaktywne, czyli zdolne do niszczenia własnych tkanek [24]. Jedną z przyczyn ich zwiększonej obecności we krwi obwodowej pacjentów z RZS może być działanie TNF. Oprócz bezpośredniego działania niszczącego na chrząstki, kości i tkankę łączną stawu, TNF ma działanie immunoregulacyjne, czyli wpływa na zachowanie różnych komórek układu odpornościowego.

Jednym z dobrze poznanych efektów działania TNF jest jego bezpośrednie działanie na transkrypcję cząsteczki CD28 [25]. Stwierdzono, że ekspresja cząsteczki CD28 na powierzchni limfocytów T zmniejsza się pod wpływem TNF, a zastosowanie anty-

**„ Oprócz bezpośredniego działania niszczącego na chrząstki, kości i tkankę łączną stawu, TNF ma działanie immunoregulacyjne, czyli wpływa na zachowanie różnych komórek układu odpornościowego**



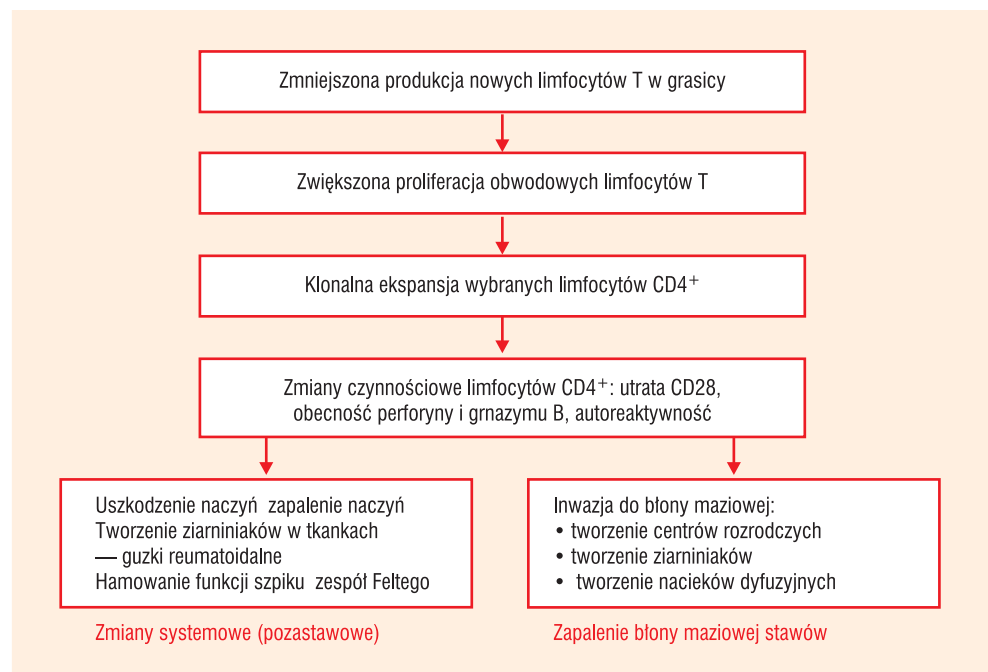
TNF powoduje wzrost tej ekspresji. Badania *in vitro* zostały potwierdzone u chorych z RZS, u których podczas terapii przeciwciałem monoklonalnym anti-TNF stwierdzono zwiększenie liczby cząsteczek CD28 na limfocytach CD4<sup>+</sup>, w porównaniu ze stanem przed terapią, korelujące z poprawą kliniczną [26].

Na podstawie przeprowadzonych badań naukowcy skłaniają się do postawienia dość śmiałej hipotezy o centralnym początku RZS, zakładającej, że pierwotnie zmiany dotyczą homeostazy limfocytów CD4<sup>+</sup>, a pozostałe elementy składające się na kliniczny obraz RZS są konsekwencją tych zaburzeń. Podsumowanie przedstawiono na rycinie 8.

Stwierdzenie u młodych chorych z RZS krótszych telomerów i zmniejszonej różnorodności limfocytów CD4<sup>+</sup> oraz występowania w dużej proporcji limfocytów CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> przypomina niektóre cechy stwierdzone do tej pory u starszych zdrowych osób. To z kolei pozwoliło na postawienie hipotezy, że RZS jest przykładem przedczesnego starzenia się układu odporno-

ściowego. Wzrost produkcji TNF występuje także u niektórych zdrowych starszych ludzi [27], co jest kolejną przesłanką sugerującą podobieństwa między tymi stanami.

Opisane wyżej zaburzenia proliferacji limfocytów u chorych z RZS mają dwa aspekty. Z jednej strony obserwuje się u nich „globalne” zmniejszenie zdolności całych populacji limfocytów do podziałów komórkowych (co zauważa się także u zdrowych osób w podeszłym wieku), z drugiej zaś dochodzi u nich do zmiany (zmniejszenia różnorodności) repertuaru receptorów dla antygeny TCR i okresowych limfadenopatii, będących manifestacją gwałtownej proliferacji komórek w węzłach chłonnych. Obserwacje te, w połączeniu ze stwierdzeniem, że wielkość „niszy ekologicznej”, w której bytują limfocyty (a więc narządów limfatycznych i obwodowej puli komórek krążących) nie zmienia się radykalnie u tych chorych, sugerują istnienie albo wspomnianej wyżej „homeostatycznej proliferacji”, albo odpowiedzi na (dotychczas niepoznane) antygeny swoiste dla RZS. W przypadku zdrowych



Rycina 8. Koncepcja centralnego początku RZS i jej konsekwencje

ludzi w podeszłym wieku autorzy niniejszej pracy wykazali, że chociaż dochodzi u nich do globalnej redukcji zdolności proliferacyjnych limfocytów CD4<sup>+</sup>, jednak te z nich, które owych zdolności nie utraciły, w warunkach *in vitro* dzielą się szybciej niż komórki zdrowych młodych osób (dostarczając większej liczby „potomstwa”), wymagają jednak dłuższego czasu na rozpoczęcie pierwszego podziału komórkowego po stymulacji [28, 29]. Co ciekawe, przyspieszenie cyklu komórkowego może zależeć od nadmiaru białka cykliny D1 (ważnego regulatora przebiegu cyklu podziałowego), prawdopodobnie związanego z zaburzonym działaniem systemu enzymatycznego kalpaina-kalpastatyna (CCS, *Calpain-Calpastatin System*); warto tutaj przypomnieć, że u chorych z RZS możemy znaleźć przeciwciała przeciwko kalpastatine, co może wskazywać na zaburzenia działania tego systemu także w ich komórkach odpornościowych, podobne do wykrytych przez autorów tej pracy w limfocytach zdrowych ludzi w podeszłym wieku [30]. Z kolei za wydłużenie czasu „przygotowania” do pierwszego podziału komórek CD4<sup>+</sup> odpowiedzialna jest częściowa utrata z ich powierzchni cząsteczki CD28, obserwowana także w przypadku limfocytów chorych z RZS [26]. W 2007 roku autorzy niniejszej pracy opisali występujące w limfocytach CD4<sup>+</sup> chorych z RZS zaburzenia regulacji genu Klotho, prowadzące praktycznie do jego całkowitej inaktywacji w tych komórkach [31]. Gen ów, którego nazwa pochodzi od imienia jednej z greckich bogiń decydujących o długości ludzkiego życia, jest tym ciekawszy jako obiekt zainteresowania

w kontekście RZS, że pierwotnie został opisany jako czynnik decydujący o przebiegu procesu starzenia. I tak — myszy, u których dokonano nokautu tego genu, starzały się znacznie szybciej niż ich „normalne” rodzeństwo, z objawami osteoporozy, zaburzeń stawowych, skórnych i niewydolności nerek. Badania wykonane u ludzi potwierdziły, że osoby posiadające w swoim genomie pewne warianty (polimorfizmy) tego genu mogą również wykazywać cechy przyspieszonego starzenia, takie jak nasilona osteoporoza, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca czy niewydolność nerek [32–34]. Pogłębione badania tego zagadnienia wykazały, że gen Klotho jest zaangażowany w regulację metabolizmu wapnia i fosforanów, co przynajmniej częściowo wyjaśniałoby powyższe objawy zaburzeń jego aktywności. Wspomniane wcześniej badania autorów są pierwszymi, które wiążą zaburzenia aktywności genu Klotho z reumatoidalnym zapaleniem stawów, a także z działaniem limfocytów — wspierają one sugestie, że RZS jest stanem przedwczesnego starzenia się komórek układu odpornościowego.

Podsumowując, układ odpornościowy (a w szczególności limfocyty CD4<sup>+</sup>) osób chorych z RZS wydaje się zachowywać podobnie do układu odpornościowego zdrowych ludzi, ale znacznie starszych niż chorzy z RZS. Te zaburzenia funkcji limfocytów mają nie w pełni jeszcze poznane podłoże molekularne, jednak to, co już o nich wiadomo (na przykład w odniesieniu do regulacji CD28, Klotho czy udziału TNF) sugeruje, że to podobieństwo jest nie tylko zewnętrzne, ale może wynikać z tego samego mechanizmu.

PIŚMIENNICTWO

- Arnett F.C., Edworthy S., Bloch D. i wsp. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 315–324.
- Turesson C., Jacobsson L., Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 668–674.
- Turesson C., McClelland R., Christianson T., Matteson E.L. No decrease over time in the incidence of vasculitis or other extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis: results from a community-based study. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3729–3732.
- Turesson C., O'Fallon W.M., Crowson C.S. i wsp. Occurrence of extra-articular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based study of RA patients. *J. Rheumatol.* 2002; 29: 62–67
- Turesson C., Jarenros L., Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63: 952–955.
- Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A. i wsp. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res. Ther.* 2008; 10 (2): R 30.
- Warrington K.J., Kent P.D., Frye R.L. i wsp. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7 (5): R 984–91.
- Tetta C., Camussi G., Modena V. i wsp. Tumour necrosis factor in serum and synovial fluid of patients with active and severe rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1990; 49: 665–667
- Danis V.A., Franic G.M., Rathjen D.A. i wsp. Circulating cytokine levels in patients with rheumatoid arthritis: results of a double blind trial with sulphasalazine. *Annales of the Rheumatic Diseases* 1992; 51: 946–950.
- Thurkow E.W., van der Heijden I.M., Breedveld F.C. i wsp. Increased expression of IL-15 in the synovium of patients with rheumatoid arthritis compared with patients with Yersinia-induced arthritis and osteoarthritis. *J. Pathol.* 1997; 181: 444–450.
- Gonzales-Alvaro I., Ortiz A.M., Garcia-Vicuna R. i wsp. Increased serum levels of interleukin-15 in rheumatoid arthritis with long-term disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003; 21: 639–642.
- Mannik M., Nardella F.A. IgG rheumatoid factors and self-association of these antibodies. *Clin. Rheum. Dis.* 1985; 11: 551–572.
- van Boekel M.A.M., Vossenaar E.R., van den Hoogen F.H.J. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res.* 2002; 4: 87–93.
- Klimiuk P.A., Sierakowski S., Domyslawska I., Chwiecko J. Effect of repeated infliximab therapy on serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2004; 31 (2): 238–242.
- Duke O., Panayi G.S., Janossy G., Poulter L.W. An immunohistological analysis of lymphocyte subpopulations and their microenvironment in the synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis using monoclonal antibodies. *Exp. Immunol.* 1982; 49: 22–30.
- Takemura S., Braun A., Crowson C. i wsp. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis. *J. Immunol.* 2001; 167: 1072–1080.
- Naylor K., Li G., Vallejo A.N. i wsp. The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J. Immunol.* 2005; 174: 7446–7452.
- Douek D.C., McFarland R.D., Keiser P.H. i wsp. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature* 1998; 396: 690–695.
- Hazenbergh M.D., Verschuren M.C., Hamann D. i wsp. T cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation. *J. Mol. Med.* 2001; 79: 631–640.
- Fry T.J., Mackall C.L. Current concepts of thymic aging. *Springer Semin. Immunopathol.* 2002; 24: 7–22
- Haynes B.F., Markert M.L., Sempowski G.D. i wsp. The role of the thymus in immune reconstitution in aging, bone marrow transplantation, and HIV-1 infection. *Annu. Rev. Immunol.* 2000; 18: 529–560.
- Koetz K., Bryl E., Spickschen K. i wsp. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 9203–9208.
- Weyand C.M., Brandes J.C., Schmidt D. i wsp. Functional properties of CD4<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> T cells in the aging immune system. *Mech. Ageing Dev.* 1998; 102: 131–147.
- Schmidt D., Goronzy J.J. and Weyand C.M., CD4<sup>+</sup> CD7<sup>-</sup> CD28<sup>-</sup> T cells are expanded in rheumatoid arthritis and are characterized by autoreactivity. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 2027–2037.
- Bryl E., Vallejo A.N., Weyand C.M., Goronzy J.J., Down-regulation of CD28 expression by TNF-alpha. *J. Immunol.* 2001; 167: 3231–3238.
- Bryl E., Vallejo A.N., Matteson E.L., Witkowski J.M. i wsp. Modulation of CD28 expression with anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2996–3003
- Myśliwska J., Bryl E., Foerster J., Mysliwski A. The upregulation of TNF alpha production is not a generalised phenomenon in the elderly between their sixth and seventh decades of life. *Mech. Ageing Dev.* 1999; 107: 1–14.

28. Witkowski J.M., Bryl E., Paradoxical age-related cell cycle quickening of human CD4<sup>+</sup> lymphocytes; a role for cyclin D1 and calpain. *Experimental Gerontology* 2004; 39: 577–585.
29. Bryl E., Witkowski J.M., Decreased proliferative capability of CD4<sup>+</sup> cells of elderly people is associated with faster loss of activation-related antigens and accumulation of regulatory T cells. *Experimental Gerontology* 2004; 39: 587–595
30. Witkowski J.M., Żmuda-Trzebiatowska E., Świercz J. i wsp. Modulation of the activity of calcium-activated neutral proteases (calpains) in chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002; 100: 1802–1809
31. Witkowski J.M., Soroczyńska-Cybula M., Bryl E. i wsp. Klotho — a common link in physiological and rheumatoid arthritis-related aging of human CD4<sup>+</sup> lymphocytes. *J. Immunol.* 2007; 178: 771–777
32. Hofbauer L.C., Brueck C.C., Shanahan C.M., Schoppet M., Dobnig H., Vascular calcification and osteoporosis — from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos. Int.* 2007; 18 (3): 251–259.
33. Rhee E.J., Oh K.W., Lee W.Y. i wsp. The differential effects of age on the association of KLOTHO gene polymorphisms with coronary artery disease. *Metabolism* 2006; 55 (10): 1344–1351.
34. Buemi M., Nostro L., Aloisi C. i wsp. Kidney aging: from phenotype to genetics. *Rejuvenation Res.* 2005; 8: 101–109.