

Branimir Anić
Miroslav Mayer

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Patogeneza reumatoidnog artritisa

Pathogenesis of rheumatoid arthritis

Adresa za dopisivanje:

prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12 • 10000 Zagreb • Hrvatska

Sažetak

Reumatoidni artritis (RA) sustavna je autoimuna bolest koja primarno zahvaća zglobove, kompleksne etiologije i složene patogeneze u kojoj su zabilježeni poremećaji na razini brojnih vrsta stanica i tkiva poput makrofaga, T- i B-stanica, fibroblasta, kondrocita i dendritičkih stanica.

Unatoč dokumentirane uloge pojedinih gena i epigenetskih modifikacija u nastanku i patogenezi bolesti, u mnogih oboljelih predispozicija nije jasna. Od okolinjskih čimbenika uključenih u nastanak i razvoj RA navode se sastojci dima cigareta, industrijski polutanti poput silikata, poremećaji mikrobionta, osobito desni i crijeva, ali i pluća, pojedine bakterije i virusi te njihovi produkti.

U inicijalnoj fazi bolesti, uz predispoziciju i okolinske nokse dolazi do kvalitativnih i kvantitativnih promjena citrulinacije, ali i drugih modifikacija proteina sluznica. Aktiviraju se imunopredočne stanice (makrofazi i dendritičke stanice) te sinoviociti nalik fibroblastu (FLS). Neki mikrobi mogu potaknuti ove procese aktivacijom imunopredočnih stanica i sinoviocita. U drugom koraku imunopredočne stanice pokreću humo-

ralni odgovor B-stanica koji se očituje nastankom specifičnih autoantitijela i autoreaktivnih T-stanica. Nasljedno ili stečeno poremećeni regulatorni mehanizmi autoimunog odgovora B- i T-stanica potaknutog opetovanim aktivacijama urođenog imunskog odgovora, uz nedostatak ili proboj tolerancije, dovode do kronične autoimune upale, primarno sinovijalnih membrana uz nastanak staničnog panusa. Patološkom aktivacijom osteoklasta i oslobađanjem efektornih molekula imunskih stanica i proteolitičkih enzima dolazi do oštećenja strukture i sastava zglobnih hrskavica, kosti i tetiva te udaljenih organa i tkiva.

Perzistentna upala složenim mehanizmima rezultira brojnim sustavnim manifestacijama i ekstraartikularnim očitovanjima RA na gotovo svim organskim sustavima te razvojem teških komorbiditeta i komplikacija poput reumatoidnih pluća, karditisa, vaskulitisa, kaheksije, anemije, ubrzane ateroskleroze, infarkta miokarda, inzulta, limfoma, osteoporoze, depresije i sličnim. Kumuliranje komplikacija i komorbiditeta rezultira u konačnici razvojem invaliditeta, socijalne disfunkcije i preuranjenom smrću.

Ključne riječi

reumatoidni artritis; patogeneza; etiologija; pušenje

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune systemic disease that primarily affects joints. Etiology and the pathogenesis of RA are complex, involving many types of cells, among others macrophages, T and B cells, fibroblasts, chondrocytes and dendritic cells.

Despite well documented role of many genes and epigenetic modifications in the development and evolution of the disease, in most RA patients there is no clear predisposing factor present. Environmental factors involved in RA pathogenesis are cigarette smoke, industrial pollutants like silica crystals, disturbances of intestinal, lung, and oral microbiota and some specific bacterial and viral infectious agents and their components.

In the initial disease stage there are qualitative and quantitative disturbances of peptide citrullination as well as other protein modifications, followed by antigen presenting cell (APC) (macrophages and dendritic cells) and fibroblast like synoviocytes (FLS) activation. Some microbes foster this processes by APC and FLS direct and indirect activation.

In the second stage APC's elicit specific humoral B cell response resulting in specific antibodies production and T cell autoreactivity. Inherited and acquired defects in T and B cell responses caused by repeated activation of innate immunity as well as loss of tolerance, elicit chronic autoimmune inflammation, primarily of synovial membranes, and development of cellular panus. Pathologic activation of the osteoclasts and release of the immune system effector molecules and the proteolytic enzymes damage the cartilage, bone and tendons composition and structure.

Persistent inflammation through its complex mechanisms results in many systemic and extraarticular RA manifestations of almost all organ systems, resulting in severe complications and comorbidities such as rheumatoid lung, carditis, vasculitis, cachexia, anemia, accelerated atherosclerosis, myocardial and cerebrovascular vascular disease, lymphoma, osteoporosis, depression etc. Accumulated complications and comorbidities finally result in handicap, social dysfunction and premature death.

Keywords

rheumatoid arthritis; pathogenesis; etiology; smoking

Etiologija reumatoidnog artritisa

Genska predispozicija

Epidemiološki podaci o učestalosti reumatoidnog artritisa kod jednojajčanih blizanaca oboljelih od RA (stopa konkordancije 12 do 15%), kao i u pojedinim izoliranim populacijama (1) te razlika učestalosti bolesti među spolovima, jasan je pokazatelj da postoji nasljedna predispozicija za razvoj RA. Smatra se da je nasljeđe čini oko 60% u nastanku bolesti. Među genskim sustavima koji utječu na pojavnost i težinu bolesti, najviše su istraživani geni glavnog kompleksa tkivne podudarnosti klase II (MHC) za koje je još 1970-ih godina dvadesetog stoljeća potvrđena značajna uloga u nastanku bolesti (HLA DR4, DR1, DR14). Razvojem laboratorijske tehnike otkriveno je da se sklonost RA može povezati s tzv. dijeljenim epitopom u trećoj hipervarijabilnoj regiji beta lanca navedenih HLA molekula. Najčvršće povezani beta lanci s RA su DRB*0401, DRB*0404, DRB*0101 i DRB*1402. Uzevši u obzir navedenu strukturu, 96% bolesnika s RA ima dijeljeni epitop u nekim populacijama, dok kod nekih etničkih skupina ne igra bitnu ulogu (2). Prijelazni epitop povezuje se s težim oblicima bolesti uz više ekstraartikularnih manifestacija (3). Patogenetska uloga dijeljenog epitopa nije jasna do danas. Čini se da utječe na hiperreaktivnost imunološkog sustava, ali nije jasno vezan uz prijelaz iz nediferenciranog ranog artritisa u RA. Neki DR aleli čini se da imaju pak protektivnu ulogu. Prošireni haplotipovi

središnjeg dijela MHC-kompleksa poput HLA B8/DR3 povezuju se ne samo s RA već s mnogim autoimunim sistemskim bolestima. Rezultat je toga oko 50 gena u tom području koji imaju utjecaja na regulatorne funkcije imunološkog sustava (4). U brojnim studijama polimorfizma kodirajućih i nekodirajućih gena za molekule koje su uključene u upalne procese u reumatoidnom artritisu od gena koji kodiraju druge molekule nađene su asocijacije s RA na različitim segmentima gena za produkciju pojedinih proinflammatoryh i regulatornih citokina, kemokina i signalnih molekula (TNF-alfa, IL1, IL6, IL10, IL12, IL3, IL4, IFN-gama, CCTL4...).

Od mnogih necitokinskih i ne-MHC genskih poveznica opisanih kod RA, možda su najznačajnije one povezane s deaminazom peptidil arginaze (PADI) odgovorne za posttranslacijsku citrulinaciju. Neki PADI haplotipovi znatno povećavaju sintezu PADI proteina (5). Od važnijih asocijacija također se navode promjene pojedinačnih nukleotida u različitim dijelovima gena za protein tirozin fosfataze-22 (PTPN22), čija je točna uloga nepoznata, ali zna se da može utjecati na fosforilaciju pojedinih signalnih kinaza (Lck, ZAP) i mijenjati prag osjetljivosti receptora T-stanica (TCR) (6).

Spol na različite načine utječe na tijek i aktivnost RA. Dobro je poznato da žene obolijevaju od RA 2 do 3 puta češće od muškaraca. Estradiol može pomoći B-stanicama

da izbjegnju toleranciji tako što stanice čini otpornijima na apoptozu. Učinak na T-stanice nije lako povezati s RA jer estrogenu pomiču T staničnu diferencijaciju prema Th2 fenotipu. Estrogenski receptori na FLS mogu aktivirani potaknuti proizvodnju metaloproteinaza u sinovijumu. U makrofazima estrogenu potiču proizvodnju TNFalfa. Tijekom trudnoće povišena razina protuupalnih citokina poput IL10, izloženost očinskom HLA haplotipu uz disparitet te drugi mogući utjecaji dovode do redukcije aktivnosti bolesti osobito u trećem trimestru (7, 8).

Epigenetske modifikacije

U novijim se studijama nalazi sve više argumenata da su epigenetske modifikacije važne za razvoj reumatoidnog artritisa. Tako je, primjerice, utvrđena znatna razlika u metilaciji DNA FLS oboljelih od RA u odnosu na OA. Zabilježena je hipometilacija ključnih gena za RA poput CHI3L1, CASP1, STAT3, MAP3K5, MEFV i WISP3 i hipermetilacija TGFBR2 and FOXO1. Hipometilacija dovodi do pojačane ekspresije gena. Hipometilacija je postojala u brojnim genima puteva koji se odnose na staničnu migraciju, uključujući fokalnu i staničnu adheziju, transendotelnu migraciju i interakcije s ekstracelularnim matriksom (9). Mikro RNK i promjene histona još su dva epigenetska sustava regulacije koji su sigurno važni u RA, kao i u drugim autoimunim bolestima i utječu na posttranskripcijsku i transkripcijsku regulaciju sinteze upalnih molekula (10).

Okolinski čimbenici u nastanku RA

Brojna istraživanja utvrdila su da se čitav niz okolinskih čimbenika može povezati s nastankom RA. Pušenje duhana, zagađenja silikatima, pojedini mikrobi, socioekonomski status, prehrana, uporaba alkohola, uporaba pojedinih lijekova mogu utjecati na nastanak i tijek RA (11).

Pušenje je pojedinačno najvažniji poznati okolinski čimbenik rizika za RA (12), a prospektivni podaci sugeriraju da relativni rizik RA raste s količinom popušanih cigareta (13). Pušenje izravno pridonosi citrulinaciji proteina i po-

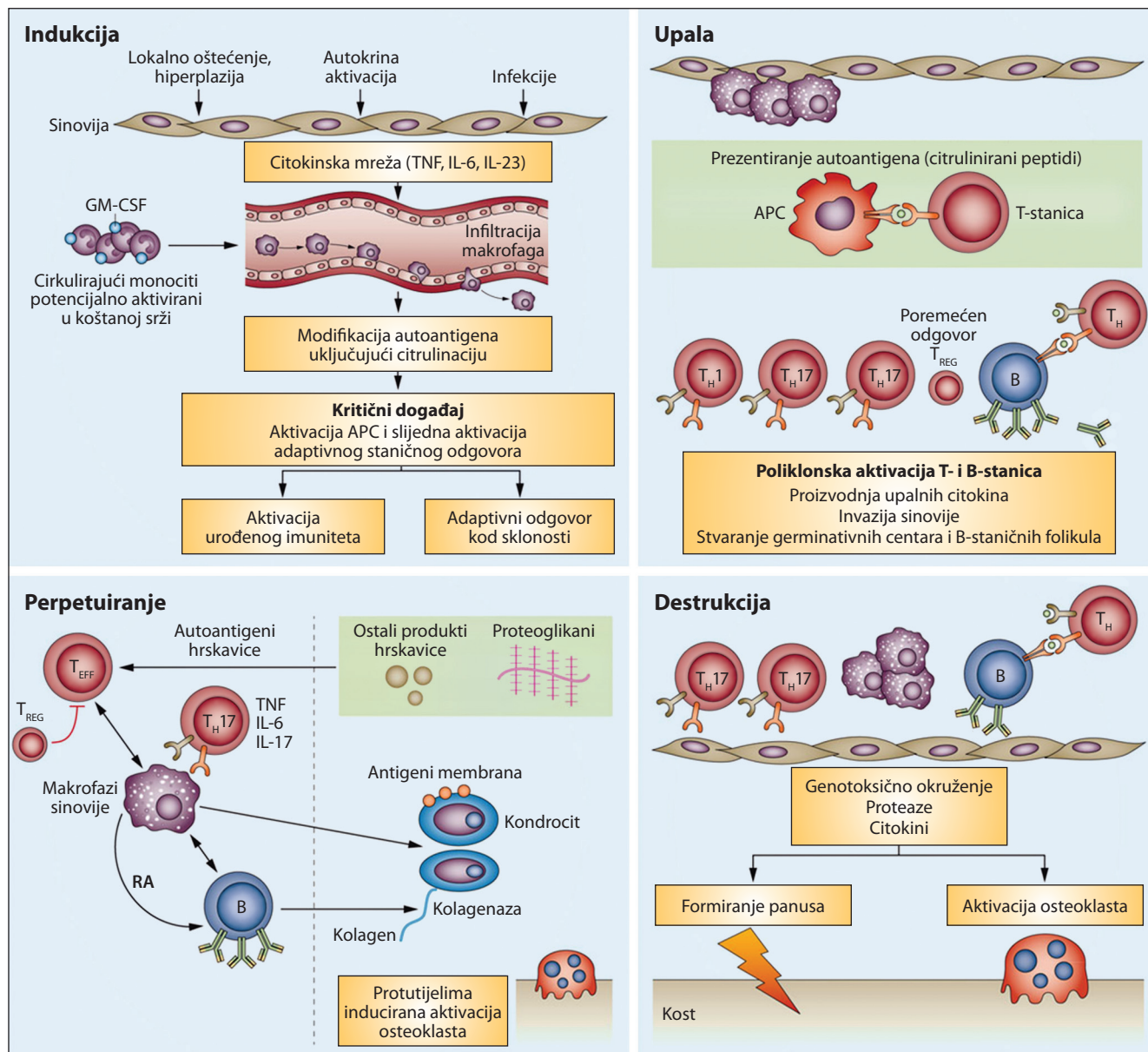
vezano je s reumatoidnim faktorom i CCP protutijelima. Pojedini bolesnici s određenim alelima prijelaznog lokusa imaju veću vjerojatnost da će oboljeti od RA ako su pušači. U pušača su učestalije i respiratorne te urinarne infekcije i periodontitis, dok je narušena citokinska mreža. U radu Baka i suradnika detaljno je prikazana uloga pušenja u nastanku RA (14). Izloženost pojedinim polutantima, kao što su sumpordioksid i dušikov oksid te sastojcima ispušnih plinova može povećati rizik od RA (15). Utjecaj prehrane u nastanku bolesti sigurno je znatan, ali još nedovoljno istražen. Pretilost je dobro poznati činitelj rizika za težinu bolesti i slab odgovor na terapiju. Primjenom metoda poput kvantitativnog testa polimerazne lančane reakcije, kojim se može kvantificirati udio pojedinih bakterija ili skupina bakterija u stolici, otvorio se novi prozor prema etiologiji i patogenezi RA. U interakciji čovjeka i ukupne mikrobiološke flore koja nastanjuje sluznice probavnog, respiratornog i urogenitalnog sustava krije se moćan imunoregulatorni mehanizam. Osobito se na crijevnoj sluznici te u limfnom aparatu crijeva odigravaju brojne interakcije bakterija, substrata i produkata bakterija koje mogu znatno utjecati na regulacijske stanice T i B koje u konačnici igraju vrlo važnu ulogu u perifernoj i centralnoj toleranciji te reakcijama hipersenzitivnosti. Do danas je opisan niz utjecaja sastavnica mikrobioma crijeva na nastanak sustavnih autoimunih i alergijskih bolesti. Manjak komenzala poput bifidobakterija i *B. fragilis* te višak *Prevotella copri* u stolici zabilježeni su u neliječenih bolesnika s RA (16). Brojni se živi uzročnici povezuju u različitim izvorima s nastankom RA (EBV, virus rubeole, parvo B19, mikoplazme, proteus, mikobakterije, retrovirusi), pri čemu su molekularna mimikrija, aktivacija urođene imunosti (TLR, inflammasomi) te narušavanje tolerancije i utjecaj na regulatorne stanice T i B najčešće spominjani mehanizmi nastanka bolesti (17). Periodontitis je detektiran kao važan činitelj u nastanku RA, pri čemu ključnu ulogu igra *Porphyromonas gingivalis* koji eksplicira citrulinirane peptide (18).

Patogeneza reumatoidnog artritisa

Prema današnjim spoznajama, reumatoidni artritis u svojoj zglobnoj formi manifestacija je patogenetskog procesa koji započinje i više od 10 godina prije kliničkog početka bolesti (19). Može se pretpostaviti da inicijalno u fazi indukcije pod utjecajem urođenih činitelja sklonosti prilikom postojanja okolinskih noxi i infekcija te poremećaja regulatornih mehanizama dolazi do pojačane posttranskripcijske modifikacije osobito citrulinacije peptida (20). Slijedi loše regulirani serološki odgovor B-stanica na citrulinirane i modificirane vlastite peptide. U početku su protutijela na citrulinirane peptide više marker hipersenzitivnosti humoralnog odgovora. Nerijetko se godinama prije početka jasnog sinovitisa javljaju protutijela na Fc fragment protutijela, takozvani reuma faktor (RF)

koji može biti IgM, IgG a katkada i IgE klase. RF gotovo sigurno ima patogenetsku ulogu i može aktivirati mehanizme stanične imunosti te stvarati cirkulirajuće i in situ imunokomplekse uz aktivaciju sustava komplementa. Protutijela na CCP koreliraju s određenim haplotipovima HLA, a mogu pojačavati imunološki odgovor na određene autoantigene koje nalazimo u RA. Uz pojavu CCP i RF već postoji neravnoteža citokinske mreže uz porast proinflammatoryh citokina (21). Najvjerojatnije pod opetovanim ili kroničnim utjecajem vanjske nokse poput infekta dolazi do aktivacije endotela i dilatacije te povećane propusnosti mikrovaskulature zgloba uz lučenje prostaglandina i oligoklonalne ekspanzije FLS u intimi sinovije koja postaje propusnija. U isto vrijeme, pod utjecajem makro-

Slika 1. Shematski prikaz mogućeg scenarija patogeneze reumatoidnog artritisa (25)
 Figure 1. Schematic representation of the possible scenario of the pathogenesis of rheumatoid arthritis (25)



faga i dendritičkih stanica te T-stanica, dolazi do pojačanog lučenja proinflamatornih citokina, invazije T-stanica u sinoviji, a potom i neutrofila zbog lučenja kemoatraktanta. Urođeni i stečeni poremećaji imunoregulacije T i B omogućuju perpetuiranje i kronifikaciju upalnog procesa. Zbog narušene ravnoteže membranskog transporta, povećane propusnosti kapilara, intraartikularne sinteze upalnih proteina i porasta osmotskog tlaka te poremećene propusnosti novostvorenog krvnožilnog spleta, nakuplja se progresivno izljev u zglobnoj tekućini. Zbog jake metaboličke aktivacije stanica sinovije i upalnih stanica, proliferacije panusa i porasta tkivnog tlaka i tlaka sinovijalne tekućine, nastaje marginalna tkivna ishemija koja, uz druge proangiogenetske molekule koje se luče tijekom upalnog procesa i hipoksije, dovodi do izdašne neoangiogeneze i kompenzatorne rubne hiperemije (22). Citokinska stimulacija, osobito interleukin 1 (IL1) do-

vodi u sljedećem koraku do invazivnog ponašanja FLS. Uz to, pod utjecajem proupalnih citokina dolazi do mobilizacije prekursora osteoklasta iz koštane srži, njihove migracije u upaljene zglobove, diferencijacije i aktivacije te povećane osteoklastičke aktivnosti (23). U isto vrijeme nastaje i edem subhondralne kosti i kosti priležeće panusu. Pod utjecajem litičkih enzima dolazi do destrukcije hrskavičnog matriksa, a potom i destrukcije podležće kosti. Trajanjem upale sve je izraženiji T i B stanični odgovor, uz trajnu aktivnost makrofaga i sinoviocita, što se očituje produkcijom sve većih količina proinflamatornih citokina, pogotovo TNF-alfa, IL-6 i IL-1, kao i autoantitijela. U produkciji upalnih citokina prednjače sinoviociti i makrofagi. U citiranom radu detaljno je opisana citokinska interakcija i produkcija sinoviocita i makrofaga (17). Brojni udaljeni učinci i ekstrartikularne manifestacije RA proizlaze iz udaljenih učinaka citokina i au-

toreaktivnih protutijela i stanica te katkada imunokompleksa. Mehanizmi upale preklapaju se s mehanizmima koagulacijskog sustava i mehanizmima nastanka ateroskleroze, ali i brojnih malignih bolesti. Hiperstimulacija limfatičkog sustava dovodi nerijetko do oligoklonalne

i potom monoklonalne maligne ekspanzije limfocita tj. razvoja limfoma (24).

Slika prikazuje pojednostavljeno mogući scenarij etiopatogenetskog razvoja RA kako ga vide Burmester i suradnici (25).

Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

Literatura

1. Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am J Epidemiol.* 1989;129:1170-8.
2. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 1992;117:801-6.
3. Calin A, Elswood J, Klouda PT. Destructive arthritis, rheumatoid factor, and HLA-DR4. Susceptibility versus severity, a case-control study. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1221-5.
4. Jawaheer D, Li W, Graham RR, i sur. Dissecting the genetic complexity of the association between human leukocyte antigens and rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2002;71:585-94.
5. Suzuki A, Yamada R, Chang X, i sur. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2003;34:395-402.
6. Begovich AB, Carlton VEH, Honigberg LA, i sur. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2004;75:330-7.
7. Lang TJ. Estrogen as an immunomodulator. *Clin Immunol.* 2004;113:224-30.
8. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, Nisperos BB, Branchaud AM, Hansen JA. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1993;329:466-71.
9. Nakano K, Whitaker JW, Boyle DL, Wang W, Firestein GS. DNA methylome signature in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:110-7.
10. Santis MD, Selmi C. The therapeutic potential of epigenetics in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42:92-101.
11. Deane KD. Can rheumatoid arthritis be prevented? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:467-85.
12. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, i sur. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:70-81.
13. Giuseppe DD, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R61.
14. Baka Z, Buzas E, Nagy G. Rheumatoid arthritis and smoking: putting the pieces together. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:238.
15. Hart JE, Kallberg H, Laden F, i sur. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:888-94.
16. Kosiewicz MM, Dryden GW, Chhabra A, Alard P. Relationship between gut microbiota and development of T cell associated disease. *FEBS Lett.* 2014. U tisku.
17. Firestein GS, Kelley WN, urednici. Kelley's textbook of rheumatology. 9. izd. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2013.
18. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, i sur. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010;233:34-54.
19. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, i sur. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004;50:380-6.
20. Baka Z, Buzas E, Nagy G. Rheumatoid arthritis and smoking: putting the pieces together. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:238.
21. Hughes-Austin JM, Deane KD, Derber LA, i sur. Multiple cytokines and chemokines are associated with rheumatoid arthritis-related autoimmunity in first-degree relatives without rheumatoid arthritis: Studies of the Aetiology of Rheumatoid Arthritis (SERA). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:901-7.
22. Paleolog EM. The vasculature in rheumatoid arthritis: cause or consequence? *Int J Exp Pathol.* 2009;90:249-61.
23. Schwarz EM, Looney RJ, Drissi MH, i sur. Autoimmunity and Bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:275-83.
24. Starkebaum G. Rheumatoid arthritis and lymphoma: risky business for B cells. *J Rheumatol.* 2007;34:243-6.
25. Burmester GR, Feist E, Dörner T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:77-88.