

Patogenetski mehanizmi u reumatoidnom artritisu

The pathogenic mechanisms in rheumatoid arthritis

Jagoda Ravlić-Gulan^{1*}, Srđan Novak², Gordan Gulan³

Sažetak. Reumatoidni artritis (RA) jedna je od najčešćih i najtežih autoimunih i kroničnih upalnih bolesti koja dovodi do ireverzibilnih oštećenja zglobova i sistemskih oštećenja ostalih organa, te uzrokuje tešku invalidnost i velik stupanj mortaliteta. Opisani su brojni patogenetski mehanizmi uključeni u nastanak i razvoj reumatoidnog artritisa, no etiologija bolesti još nije poznata. Međudjelovanje genetskih i čimbenika okoline izaziva gubitak tolerancije i javljanje autoimunog odgovora na vlastite antigene, što se manifestira razvojem artritisa i sistemskim poremećajima. Razjašnjavanje ranih patogenetskih mehanizama i složenih međustaničnih interakcija u sinovijalnoj membrani stvara uvjete za pronalazak dobrih i visokospecifičnih biomarkera za postavljanje rane dijagnoze, davanje prognoze i praćenje terapijskog odgovora, a time i za individualiziran pristup terapiji RA bolesnika, koji bi se temeljio na izravnom blokiranju ključnog patogenetskog mehanizma bolesti i indukciji tolerancije, a ne na supresiji imunološkog odgovora.

Ključne riječi: destrukcija zgloba, patogeneza, reumatoidni artritis

Abstract. Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common and most severe autoimmune and chronic inflammatory disease leading to irreversible joint damage and systemic disorders of other organs that causes severe functional disability and higher rates of mortality. Many pathogenetic mechanisms involved in the induction and maintenance of rheumatoid arthritis are described, however, the etiology of the disease is not yet known. Interaction of genetic and environmental factors causes the loss of immune tolerance leading to autoimmune responses to self antigens, development of arthritis and systemic disorders. The identification of the early pathogenetic mechanisms and complex cellular interactions in the synovial membrane would provide conditions for finding a good and highly specific biomarkers for an early diagnosis, prognosis and therapeutic response, and thus for an individualized approach to treatment of RA patients, which would be based on direct blocking of the key pathogenetic mechanism of the disease and the induction of tolerance, rather than suppression of the immune responses.

Key words: joint destruction, pathogenesis, rheumatoid arthritis

¹Katedra za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

²Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

³Klinika za ortopediju Lovran, Lovran

Prispjelo: 26. 1. 2012.

Prihvaćeno: 30. 4. 2012.

Adresa za dopisivanje:

***Prof. dr. sc. Jagoda Ravlić-Gulan, dr. med.**

Katedra za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka

e-mail: jagodar@medri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Reumatoidni artritis (RA) jedna je od najčešćih i najtežih autoimunih i kroničnih upalnih bolesti koja dovodi do ireverzibilnih oštećenja zglobova i sistemskih oštećenja ostalih organa, te uzrokuje tešku invalidnost i velik stupanj mortaliteta. Karakteristično su zahvaćeni mali zglobovi ruku i nogu, poslije se proces centripetalno širi i na velike zglobove (koljeno, kuk, rame), a potom i na kralježnicu. Bolest je često praćena nizom izvan-

Razjašnjavanje ranih patogenetskih mehanizama i složenih međustaničnih interakcija u sinovijalnoj membrani stvara uvjete za pronalazak dobrih i visokospecifičnih biomarkera za postavljanje rane dijagnoze, davanje prognoze i praćenje terapijskog odgovora, a time i za individualiziran pristup terapiji bolesnika s reumatoidnim artritisom, koji bi se temeljio na izravnom blokiranju ključnog patogenetskog mehanizma bolesti i indukciji tolerancije, a ne na supresiji imunološkog odgovora.

zglobnih poremećaja kao što su reumatoidni čvorići, vaskulitisi, upala seroznih membrana i plućna fibroza^{1,2}.

Ciljno tkivo u kojem se odvija osnovni patogenetski proces je sinovijalna membrana. Patološkom staničnom interakcijom dolazi do pretvorbe sinovije od organa koji služi održavanju tkivne homeostaze u organ koji postaje dio sistemskog limfnog sustava i u destruktivno kronično upalno tkivo. Glavne histopatološke karakteristike nastalog "panusa" su tkivni edem, neovaskularizacija, hiperplazija stanica sinovijalne membrane i snažna infiltracija upalnih stanica, te odlaganje fibrina. Destruktivno djelovanje staničnog panusa očituje se u progresivnom razaranju zglobne hrskavice i subhondralne kosti³.

Unatoč intenzivnim znanstvenim istraživanjima reumatoidnog artritisa, etiologija bolesti još nije poznata. Ne zna se je li za pokretanje RA odgovoran upalni odgovor na mikroorganizme ili mehaničku ozljedu i/ili je RA primarna autoimuna bolest kao posljedica gubitka centralnih ili perifernih mehanizama tolerancije na vlastite antigene. Sve više saznanja o patogenetskim mehanizmima uključenim u pokretanje i razvoj bolesti dovelo je

do primjene novijih lijekova i boljih strategija u terapiji, ali još uvijek niti jedan terapijski pokušaj nije se pokazao učinkovitim u ponovnom uspostavljanju mehanizma tolerancije na vlastito, što bi imalo za posljedicu potpunu remisiju bolesti. Iako se klasifikacija RA prvenstveno temelji na kliničkoj slici⁴, danas prevladava mišljenje da on treba polaziti od dokazanih molekularnih biomarkera kao pokazatelja vrlo ranih patogenetskih mehanizama koji se pokreću i prije pojave prvih klasičnih kliničkih znakova RA, te njihovog dijagnostičkog, prognostičkog i terapijskog značaja. Nadalje, danas se pojmovi "seronegativni" i "seropozitivni" RA odnose prvenstveno na pojavu protutijela u serumu usmjerenih na citrulinirane proteine (engl. *anti-citrullinated protein antibodies*; ACPA), a ne na prisutnost reuma faktora (RF)⁵. Pronalazak dobrih i visokospecifičnih biomarkera za postavljanje rane dijagnoze, davanje prognoze i praćenje terapijskog odgovora na osnovi istraživanja patogenetskih mehanizama stvorilo bi osnovu za individualiziran pristup terapiji bolesnika s reumatoidnim artritisom.

MEĐUDJELOVANJE GENETSKIH I ČIMBENIKA OKOLINE IZAZIVA GUBITAK TOLERANCIJE

Promijenjena imunoreaktivnost u RA posljedica je vrlo složene međuovisnosti genetskih čimbenika i čimbenika okoline (slika 1). Istraživanja su pokazala da učestalost pojave bolesti u jednojajčanih blizanaca iznosi 15 – 30 %, a u dvojajčanih blizanaca 5 %^{6,7}. Genetski i okolišni čimbenici mogu povećati osjetljivost domaćina za RA na tri razine: 1. mijenjanjem opće reaktivnosti imunološkog sustava; 2. mijenjanjem antigen-specifičnog odgovora (prezentacije antigena ili T staničnog prepoznavanja antigena) i 3. mijenjanjem sposobnosti ciljnih tkiva u moduliranju imunološkog odgovora.

Genomske studije razjasnile su brojne poremećaje imunološke regulacije koji čine podlogu bolesti. Gene koji su uključeni u razvoj RA možemo podijeliti na one koji kodiraju antigene tkivne podudarnosti (engl. *human leukocyte antigens*; HLA) i "ne-HLA" antigene⁸.

Dugo je već poznata veza između HLA-DRB1 lokusa i osjetljivosti za pojavu RA (u osoba pozitivnih na RF i ACPA), a objašnjava se teorijom "zajednič-

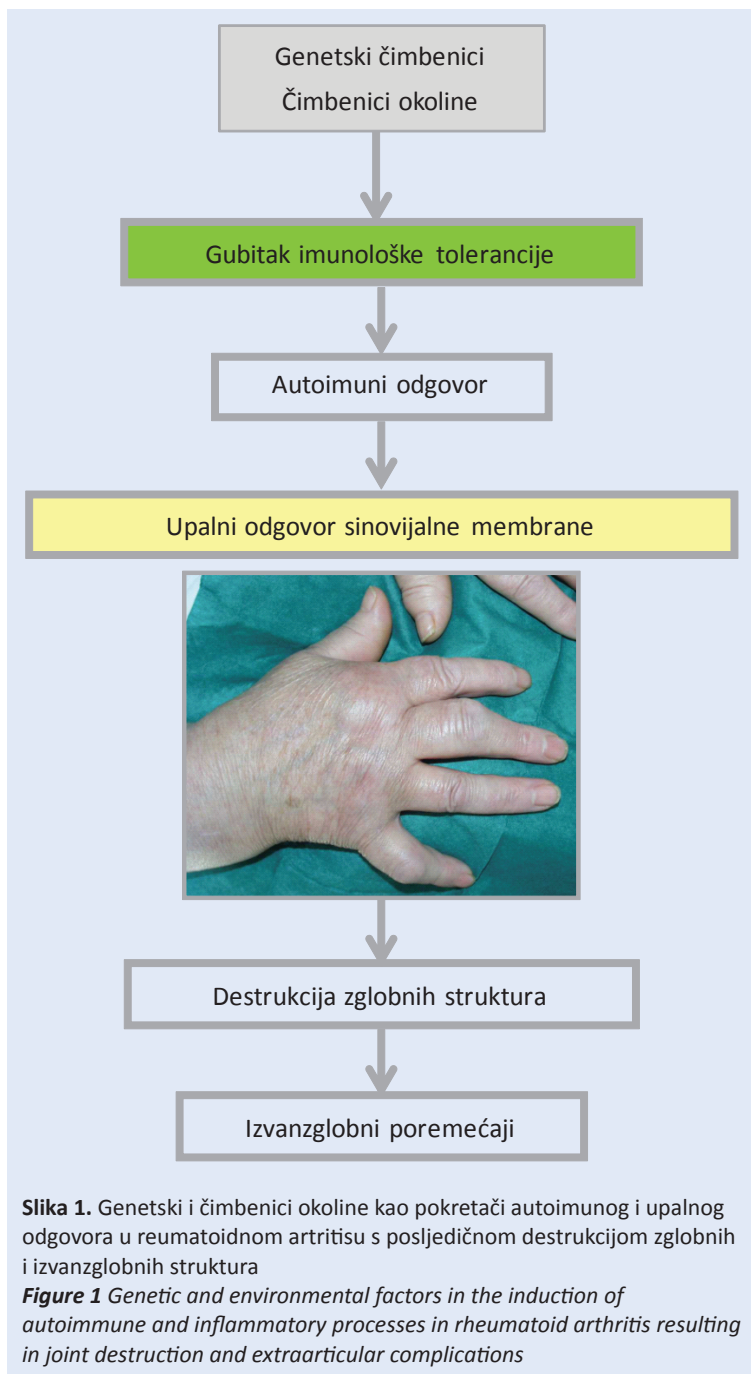
kih epitopa" (engl. *shared epitopes*; SE). Za pojavu autoimunosti u RA odgovoran je slijed amino-kiselina (QKRAA) od 70. do 74. mjesta u trećoj hipervarijabilnoj domeni beta lanca HLA-DRB1 molekule koja je odgovorna za vezanje potencijalnog autoantigena^{9,10}. Time se povećava afinitet antigen prezentirajućih stanica za autoantigen i promovira autoreaktivni odgovor stečene imunosti¹¹.

Osjetljivost za pojavu i/ili progresiju RA povezuje se s HLA-DRB1*01 (HLA-DR1) i HLA-DRB1*04 (HLA-DR4) alelima^{12,13}. Tako se "zajednički epitopi" smatraju rizičnim čimbenikom za pojavu teškog, destruktivnog oblika bolesti, kao i za razvoj izvanzglobnih poremećaja. Izgleda da "zajednički epitopi" nisu izravno odgovorni za lošiju prognozu, već na ishod utječu neizravno, putem produkcije ACPA. Zaista, dokazano je da su "zajednički epitopi" primarni rizični čimbenik za povećanu produkciju ACPA u RA. Proizvodnja ACPA povezana je s HLA-DRB1*04 (*0401, *0404, *0405 i *0408), više nego s HLA-DRB1*01 genotipom¹⁴⁻¹⁶. Izgleda da cituliniranje aminokiselina u području "zajedničkih epitopa" pojačava afinitet peptida (autoantigena) za pozitivno nabijene aminokiseline u udubini hipervarijabilne regije HLA molekule¹⁷. HLA-DRB*03 (HLA-DR3) genotip povezuje se s ACPA-negativnim oblikom RA i lakšim kliničkim tijekom bolesti¹⁸.

Izgleda da su u pokretanju i razvoju RA uključeni drugi, "ne-HLA" geni. U literaturi se spominje povezanost polimorfizma brojnih gena uključenih u T-staničnu aktivaciju. Tako se s pojavom RA povezuje polimorfizam gena PTPN22 za intracelularnu tirozin fosfatazu koja smanjuje prag signaliranja putem T staničnog receptora^{19,20}. Veliku povezanost s patogenezi RA imaju i geni koji kodiraju kostimulacijske molekule uključene u T staničnu aktivaciju (CD28), poticanje suradnje T i B-limfocita (CD40)²¹, inhibicijske molekule koje se uključuju u međudjelovanje limfocita T i antigen-prezentirajućih stanica (CTLA-4)²², te citokine uključene u aktivaciju T-limfocita, posebice regulacijskih T-limfocita (IL-2) i indukciju proupalnih limfocita Th17 (IL-21)²³⁻²⁵. Također, postoji povezanost gena za citokinske receptore (IL-2RA) i signalne molekule (STAT4), te kemokine (CCL21) uključene u formiranje germinativnih centara u sinovijalnoj

membrani. Danas se dosta zna o važnosti brojnih gena uključenih u aktivaciju NF- κ B puta^{26,27}. Također, dokazana je veza između polimorfizma Fc γ receptora IIIA (Fc γ RIIIA) i pojave ACPA-pozitivnog RA²⁸. U posljednje vrijeme naglašena je važnost enzima PADI4 (peptidil-arginin deiminaza 4) koji sudjeluje u pretvorbi arginina u citrulin, kao potencijalnog autoantigena²⁹.

Poznato je da okolišni čimbenici mogu značajno utjecati na pojavu RA u genetski predisponiranih osoba. Izgleda da različiti vanjski čimbenici okoli-



ne mijenjaju tzv. epigenetske mehanizme regulacije genske ekspresije, a time i funkciju imunološkog sustava. Tako je poznato da spol, virusne infekcije, hormoni, prehrana, ekspozicija kemijskim tvarima, utjecaj iradijacije, geografski utjecaji i sl. najvjerojatnije utječu na epigenetsku modifikaciju DNA lanca (npr. izazivajući DNA-metilaciju, modifikaciju histona i sl.), a ne izravno na genske mutacije i polimorfizam³⁰.

Brojne studije pokušavaju dokazati povezanost pušenja i izvanzglobnih manifestacija bolesti u nekim geografskim područjima. Postoje dokazi da bi pušenje, uz ACPA i HLA-DR4 "zajedničke epitope" moglo predstavljati dio "Bermudskog trokuta" za RA. Pušenje izaziva citruliniranje sinovijalnih proteina koji postaju neoepitopi i na njih se pokreće stvaranje ACPA, što je povezano s apsolutnim povećanjem razine protutijela usmjerenih na citrulinirane peptide (engl. *anti-cyclic citrullinated peptide*; anti-CCP) u serumu. Pušenje i HLA-DRB1 (*0101, *0102 i *1001) "zajednički epitopi" sinergistički utječu na pojavu ACPA. U RA bolesnika može se dokazati prisustvo nekoliko citruliniranih proteina (α -enolaza, keratin, fibrinogen, fibronektin, kolagen, vimentin)³¹.

Odavno je poznata povezanost infektivnih uzročnika (Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, proteus vrste, *Escherichia coli*) i njihovih produkata (engl. *heat-shock proteins*; HSPs) u pojavi RA, iako još uvijek nije poznat jedinstveni mehanizam kojim to ostvaruju. Spominje se mehanizam molekularne mimikrije, tj. pokretanja autoimunosti zbog molekularne sličnosti vlastitih epitopa s epitopima mikroorganizama. Moguća je i uloga stvaranja imuno-kompleksa za vrijeme infekcije što potiče stvaranje RF, visokoafinitetnog autoprotutijela na Fc segment imunoglobulina uključenog u patogenezu bolesti³²⁻³⁴.

U posljednje vrijeme dokazana je snažna povezanost periodontitisa i RA. Pokazalo se da bakterija koja uzrokuje periodontitis (*Porphyromonas gingivalis*) sadrži enzim PADI4 (peptidilarginin deiminazu 4) i izaziva posttranslacijsku modifikaciju arginina u citrulin, te tako pokreće stvaranje ACPA³⁵⁻³⁷.

Također je dokazano da na pojavu RA utječu i drugi okolišni čimbenici. Veći rizik od pojave ACPA-pozitivnog oblika RA imaju osobe s većom po-

rođajnom težinom, koje uzimaju peroralne kontraceptive i oni koji konzumiraju previše kofeina. Zanimljivo, pretilost se povezuje s većim rizikom za ACPA-negativni oblik RA^{5,38}.

CITRULINIRANJE KAO OSNOVA ZA POKRETANJE AUTOIMUNOSTI U REUMATOIDNOM ARTRITISU

U literaturi je opisan velik broj potencijalnih autoantigena kao pokretača autoimunih procesa u RA. Danas se u ranim patogenetskim događajima vezanim uz pokretanje autoimunog odgovora u RA velik značaj pripisuje procesu citruliniranja ili posttranslacijske modifikacije (deiminacije) arginina kojim nastaje citrulin⁵. Taj proces katalizira enzim peptidil-arginin deiminaza (PAD), koji ima 5 izoformnih oblika, PAD1-4 i PAD6³⁹. Tkivno citruliniranje je fiziološki proces koji se javlja kod epitelne keratinizacije, upale i apoptoze. Upalni leukociti (limfociti T i B, makrofazi, neutrofil) te sinovijalni fibroblasti u sinoviji RA bolesnika izražavaju PAD2 i PAD4 izoforme enzima. U normalnom sinovijalnom tkivu vrlo je malo citruliniranih proteina, a proces aktivne citrulinacije potaknut je u sinovitisu. Citrulinirani proteinski epitopi otkrivaju se u ekstravaskularnim depozitima fibrina i izvanstaničnim agregatima fibrinogena u RA sinoviji^{40,41}. Među prvim otkrivenim citruliniranim proteinima bio je filagrin, epidermalni protein koji se inače ne nalazi u sinovijalnoj membrani⁴². Također je u sinovijalnom tkivu dokazana prisutnost velikih količina citruliniranog fibrina (CF) i vimentina (CV), u sinovijalnoj tekućini nađen je citrulinirani fibrin, a u sinovijalnim makrofazima – citrulinirani vimentin¹⁴. Ovi autoantigeni potiču produkciju autoprotutijela usmjerenih na citrulinirane proteine/peptide (ACPA), što se povezuje s autoimunim zbivanjima u RA. *In vivo*, deiminirani α i β lanac fibrina vjerojatno je dominantni autoantigen u RA, dok ostali citrulinirani proteini vjerojatno križno reagiraju s CF tijekom produkcije protutijela⁴³. Iako većina studija sugerira visoku dijagnostičku specifičnost i senzitivnost ACPA u RA, tkivno citruliniranje i produkcija ACPA javlja se i u drugim artritima, iako sa značajno manjom učestalošću. Tako je dokazana pojava ACPA u 74 – 97 % bolesnika s reumatoidnim artritisom, a u 6 – 7 % bolesnika sa psorijatičnim artritisom⁴⁴.

APCA ima dijagnostički, prediktivni, ali i prognostički značaj. ACPA se može dokazati u serumu osoba s nediferenciranim artritismom godinama prije pojave karakteristične kliničke slike, pa je tako 25 % osoba, koje razviju kliničku sliku RA nakon 18 mjeseci i 52 % onih koji razviju kliničku sliku RA unutar 18 mjeseci, pozitivno na prisustvo ACPA. U bolesnika s razvijenom kliničkom slikom RA, prisustvo ACPA povezano je s težom, destruktivnom kliničkom slikom, češćim pojavama erozija kostiju. Također, prisustvo ACPA povezano je i s upalnim parametrima bolesti (sedimentacijom eritrocita i DAS-28 – engl. *disease activity score*)⁴⁵. Pored anti-CCP protutijela, često se u upalnim zbivanjima dokazuju i protutijela na poseban oblik citruliniranog vimentina, tzv. MCV (engl. *murated citullinated vimentin*) i na citrulinirani fibrin (CF)⁴⁶.

Postoje višestruki dokazi o puno većoj genetskoj sklonosti za pojavu RA u ACPA-pozitivnih bolesnika, nego u ACPA-negativnih. Tako je poznato da HLA-DRB1 lokus pojačava osjetljivost za RA u RF-pozitivnih ili ACPA-pozitivnih bolesnika. Rizik od pojave RA u ACPA-pozitivnih bolesnika pojačava se dodatno ako osoba nosi određene gene uključene u NF- κ B signaliranje (TRAF1-C5 i c-REL) ili T-staničnu stimulaciju, aktivaciju i diferencijaciju (PTPN22 i CTLA4). Genetski čimbenici rizika manje su važni u ACPA-negativnih bolesnika i uključuju neke druge gene⁴⁷.

Česta pojava autoprotutijela, kao što su RF i ACPA, te porast njihovog titra prije znakova artritisa (u preartikularnom stadiju) još nema pravo objašnjenje, ali govori u prilog "širenja epitopa" (engl. *epitope spreading*). Kako gubitak sistemske tolerancije dovodi do lokalizirane upale zglobova, još je nejasno. Pretpostavlja se da biološke karakteristike ciljnog sinovijalnog autoantigena (npr. α -enolase i glukoza-6-fosfataze) mogu pridonijeti lokalizaciji procesa. Drugi čimbenici koji bi mogli biti odgovorni za lokalizaciju procesa su mikrovaskularni, neurološki, biomehanički i mehanizmi vezani za mikrotraumu.

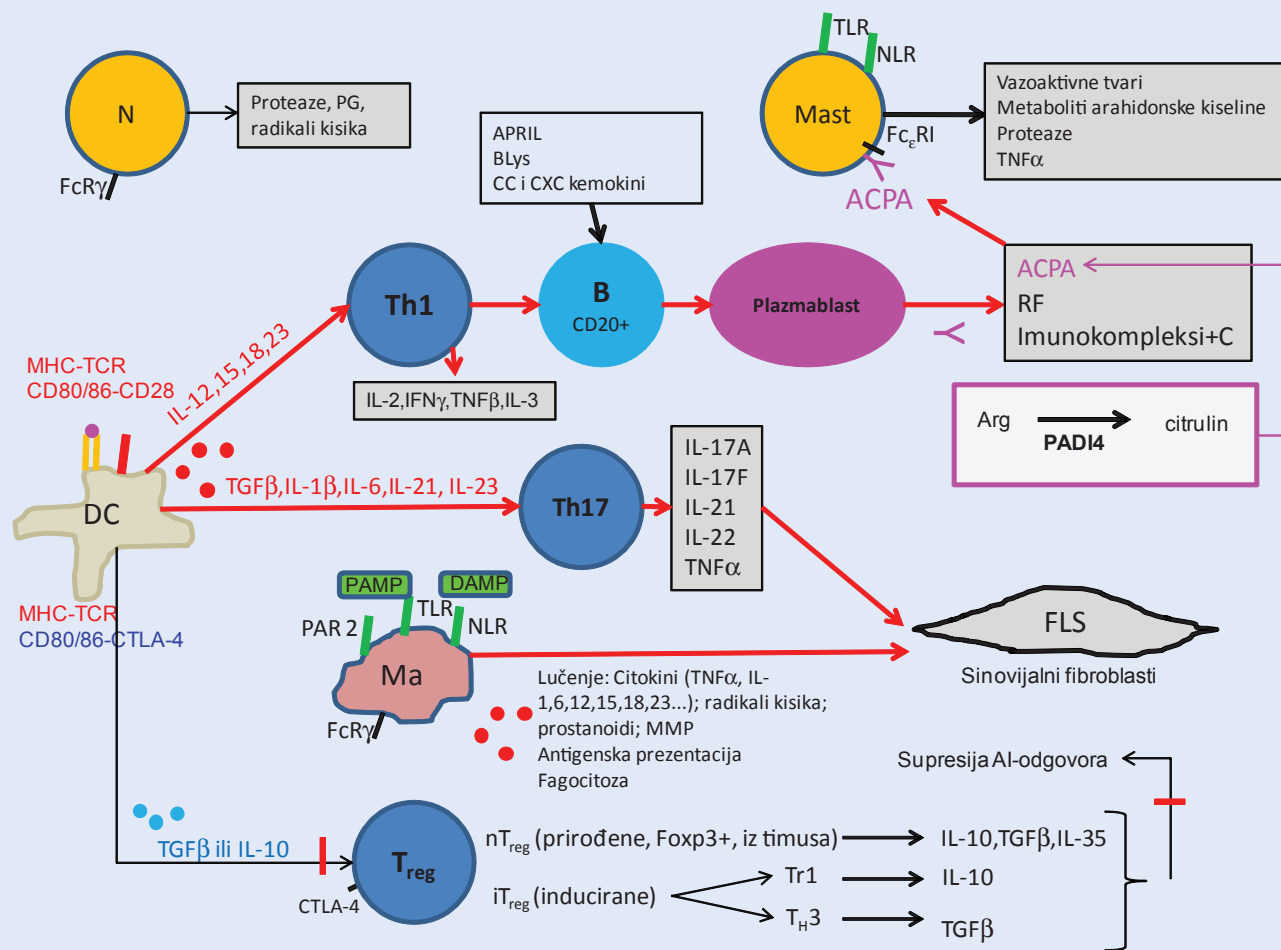
RAZVOJ SINOVITISA I STRUKTURNA OŠTEĆENJA

Sinovitis nastaje prvenstveno zbog infiltracije upalnih stanica u sinovijalnu membranu, a manje

zbog njihove lokalne proliferacije. To je omogućeno prvenstveno povećanjem ekspresije adhezivskih molekula na endotelu sinovijalnih krvnih žila (iz skupine integrina, selektina ili imunoglobulinske superfamilije) i povećanim lučenjem kemokina. Također je u upaljenom tkivu sinovije potaknuta neoangiogeneza, dok je limfangiogeneza potisnuta, što smanjuje odstranjenje upalnih stanica⁴⁸. Smatra se da aktivacija T-limfocita nastaje prvenstveno u limfnim čvorovima ili u formiranim germinativnim centrima u upaljenoj sinovijalnoj membrani. U sinovijalnom upalnom tkivu mogu se naći različite stanice stečene i prirodne imunosti (slika 2). Brojni su dokazi o ulozi limfocita T, te njihovoj interakciji s dendritičkim stanicama, makrofazima, limfocitima B, neutrofilima, mastocitima, što rezultira složenim citokinskim obrascem lučenja s konačnim učinkom na sinovijalne fibroblaste, hondrocite i osteoklaste^{2,49-51}.

U upalnom tkivu sinovije mogu se dokazati značajne količine antigen prezentirajućih stanica, prvenstveno mijeloidnih i plazmacitoidnih dendritičkih stanica. One izražavaju antigene HLA sustava i kostimulacijske molekule (CD80/86) neophodne u stimulaciji limfocita T. Dendritične stanice luče velike količine citokina kojima usmjeravaju daljnji imunološki odgovor. Tako lučenjem IL-12, IL-15, IL-18, IL-23 potiču aktivaciju Th1 upalnog odgovora i lučenje citokina IL-2, IFN γ , TNF β i IL-3. Iako se pretpostavlja njihova uloga u pokretanju autoimunog odgovora u RA, ona se prvenstveno očituje u održavanju i progresiji bolesti^{52,53}. Postoje također dokazi o pomoćničkoj ulozi limfocita T u B-limfocitnoj produkciji protutijela usmjerenih na vlastite antigene. Tako je reuma faktor (RF) autoprotutijelo usmjereno na vlastite imunoglobuline IgG, a identificirani su autoreaktivni klonovi limfocita T usmjereni na citrulinirane vlastite proteine.

Iako se RA smatra bolešću posredovanom prvenstveno Th1 limfocitima, u posljednje vrijeme velik se značaj pripisuje Th17 pomoćničkim stanicama koje produciraju IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 i TNF α i druge citokine⁵⁴. Dokazano je da citokinski obrazac lučenja iz DC i makrofaga (TGF β , IL-1 β , IL-6, IL-21, IL-23 i dr.) oboljelih od RA potiču diferencijaciju Th17 stanica s proupalnim učincima, a suprimiraju diferencijaciju regulacijskih limfocita T



Slika 2. Shematski prikaz složene stanične interakcije u sinovijalnoj membrani u reumatoidnom artritisu.

(N = neutrofil; Mas = mastociti; DC = dendritične stanice; B = limfociti B; Th1 = Th1 pomoćnički limfociti T; Th17 = Th17 pomoćnički limfociti T; Ma = makrofazi; Treg = regulacijski limfociti T; FLS = sinoviociti slični fibroblastima; TLR = receptori slični Toll receptorima; NLR = receptori slični nukleotidnim receptorima; RF = reuma faktor; ACPA = autoprotutijela usmjerena na citrulinirane proteine/peptide; FcR = Fc receptor; APRIL = ligand induciran proliferacijom; TNF = čimbenik tumorske nekroze; TGF = transformirajući čimbenik rasta; PADI4 = peptidil-arginin deiminaza; PAMPs = molekularni slijed vezan za patogen; DAMPs = molekularni slijed vezan za oštećenje; PAR 2 = receptor aktiviran proteazama

Figure 2. Schematic illustration of complex cellular interaction in synovial membrane in rheumatoid arthritis

(N=neutrophils; Mas=mastocytes; DC=dendritic cells; B= B lymphocytes Th1=Th1 helper lymphocytes; Th17=Th17 helper lymphocytes; Ma=macrophages; Treg=regulatory T lymphocytes T; FLS=fibroblast-like synoviocytes; TLR=toll-like receptors; NLR=nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors; RF=rheuma factor; ACPA=anti-citrullinated protein/peptide antibodies; FcR=Fc receptor; APRIL=a proliferation induced ligand; TNF=tumor necrosis factor; TGF= transforming growth factor; PADI4=peptidil-arginin deiminasis; PAMPs=pathogen-associated molecular patterns; DAMPs=damage-associated molecular patterns; PAR 2=protease-activated receptor 2)

(T_{reg}), koje bi trebale vršiti supresiju upalnog odgovora i imati značajnu ulogu u održavanju periferne tolerancije^{23,55-58}. Inače, opisano je više podvrsta regulacijskih limfocita T. Tako pored prirodnih ili nT_{reg} (Foxp3+, podrijetlom iz timusa) stanica, postoje i inducirane ili iT_{reg} (podvrste Tr1 i Th3) koje luče citokine IL-10, TGFβ i IL-35 sa supresivskim učinkom na imunološki odgovor. U RA je, međutim, dokazana smanjena funkcionalna

aktivnost T_{reg} , a TNFα još dodatno potiskuje njihovu aktivnost i time se narušava njihova uloga u održavanju periferne tolerancije u RA⁵⁹.

U patogenetskim procesima RA važnu ulogu ima i humoralni imunološki odgovor. Sinovijalni limfociti B lokalizirani su u ektopičnim limfatičnim agregatima. U takvim sinovijalnim germinativnim centrima odvija se međustanična interakcija limfocita T i B, a proliferaciju limfocita B dodatno po-

jačavaju APRIL (engl. *proliferation-inducing ligand*), BLys (engl. *B-lymphocyte stimulator*) i kemokini CC i CXC. Uloga limfocita B (CD20+ stanica) prelazi okvire produkcije autoprotutijela, već se njihova uloga u razvoju RA može zasnivati i na prezentaciji autoantigena (prezentirajuća uloga B-limfocita), kao i na lučenju raznih citokina (IL-6, TNF α , limfotoksin β)⁶⁰⁻⁶².

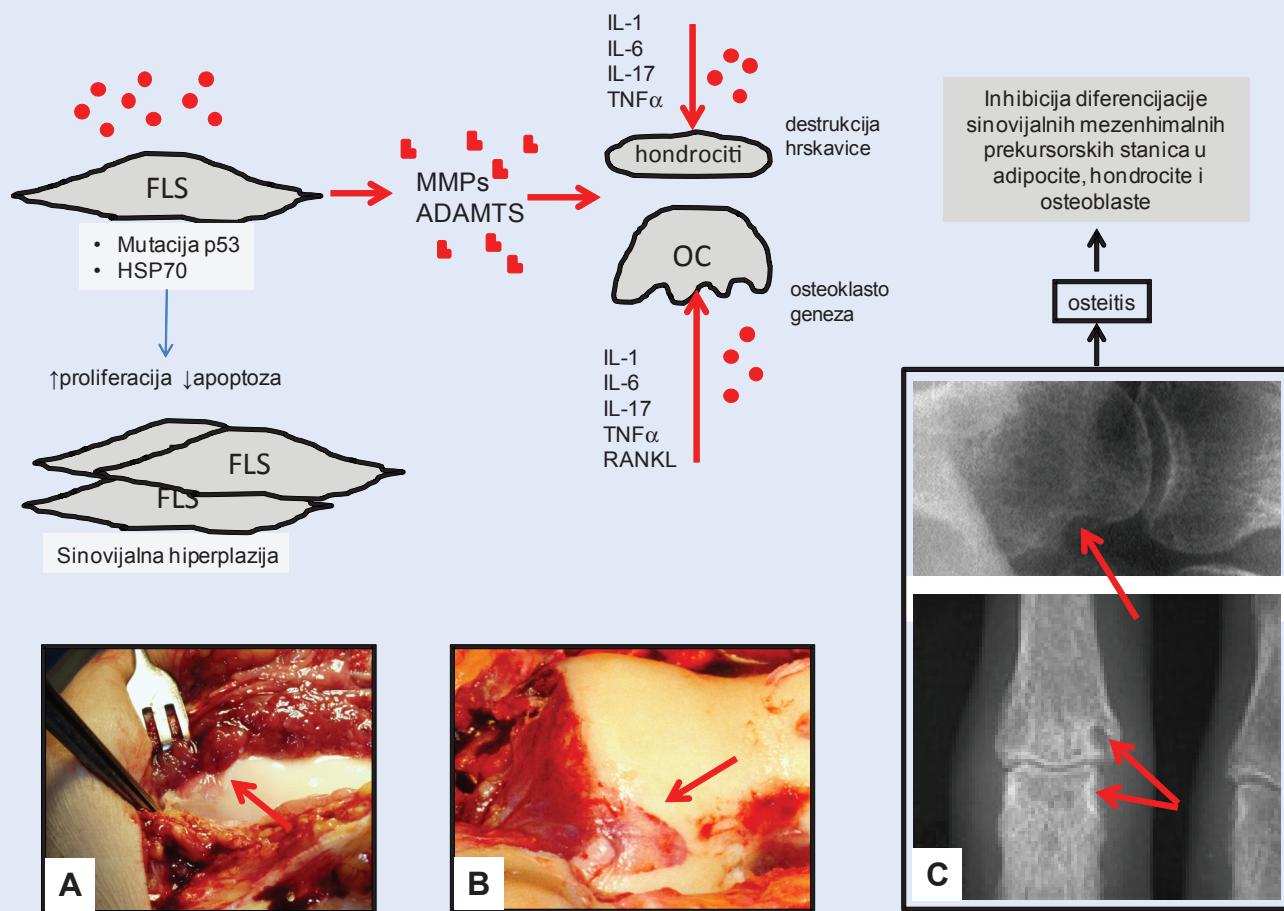
Različiti segmenti prirodene imunosti uključeni su u patogenetske procese unutar sinovijalne membrane u RA (makrofazi, mastociti, NK stanice). M-CSF, G-CSF i GM-CSF potiču maturaciju ovih stanica i njihov izlazak iz koštane srži i infiltraciju sinovijalne membrane. Makrofazi su glavne efektorske stanice u sinovitisu, što se vidi i po djelotvornosti bioloških lijekova koji smanjuju infiltraciju makrofaga u sinoviji^{63,64}. Proupalni citokinski obrazac lučenja makrofaga (TNF α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23) te snažna produkcija radikala kisika, prostanoida i matriks metaloproteaza, govori o prevladavajućoj zastupljenosti M1 fenotipa makrofaga, koji se aktivira putem TLRs-a (engl. *toll-like receptors*) i to pretežno TLR 2/6, 3, 4 i 8, te putem NLRs-a (engl. *nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors*) koji prepoznaju cijeli niz molekularnih obrazaca karakterističnih za patogene (engl. *pathogen-associated molecular patterns*; PAMPs) i molekularnih obrazaca karakterističnih za oštećenje stanica (engl. *damage-associated molecular patterns*; DAMPs), što uključuje cijeli niz bakterijskih, virusnih i endogenih liganada. Također, stimulacija receptora PAR 2 (engl. *protease-activated receptor 2*) u mikrookolišu bogatom proteazama izaziva snažnu stimulaciju makrofaga⁶⁵.

Neutrofili, koji se prvenstveno mogu dokazati u sinovijalnoj tekućini, svojom produkcijom prostaglandina, proteaza i kisikovih radikala također pridonose razvoju sinovitisa. Također, mastociti, aktivacijom TLR i NLR receptora i time snažno potaknutom produkcijom vazoaktivnih tvari, metabolita arahidonske kiseline, proteaza i citokina, pridonose razvoju sinovitisa. Dokazano je da se ACPA, koji pripadaju razredu IgE imunoglobulina, mogu vezati za Fc ϵ RI i time izazvati aktivaciju mastocita^{66,67}.

Složena međustanična interakcija i posljedična snažna citokinska produkcija u sinovijalnoj mem-

brani i sinovijalnoj tekućini glavna su odrednica daljnjih patogenetskih događaja u RA (slika 3). Citokinski obrazac lučenja mijenja se u različitim stadijima bolesti, a najdominantniju ulogu u privlačenju novih upalnih stanica i poticanju proliferacije sinovijalnih fibroblasta imaju TNF α , IL-6 i IL-1^{68,69}. Razjašnjavanje unutarstaničnih događaja potaknutih aktivacijom citokinskih receptora pridonijelo bi razvoju niza novih terapijskih mogućnosti. Neke kliničke studije dokazale su aktivnost Janus kinaza (JAK) 1 i 3, tirozin kinaza u slezeni, fosfatidilinozitol 3-kinaza i drugih komponenti NF- κ B puta^{70,71}. Kao posljedica takvih događaja dolazi do snažne sinovijalne proliferacije sinovijalnih stanica – sinoviocita sličnih fibroblastima (engl. *fibroblast-like synoviocytes*; FLS) i sinovijalnih makrofaga. Molekularni mehanizmi nekontrolirane hiperplazije sinoviocita i blokiranih procesa njihove apoptoze nisu još razjašnjeni. Takav tip proliferacije ima neke odlike tumorske proliferacije, kao što je mutacija tumor-supresijskog gena p53, ekspresija proteina stresa HSP 70 (engl. *heat shock protein 70*)⁷². Dokazan je i autoamplifikacijski učinak FGF (fibroblastnog čimbenika rasta) i TGF β (transformirajućeg čimbenika rasta) na sinovijalnu hiperplaziju. Tako promijenjeni sinoviociti ne osiguravaju više protektivnu ulogu sinovije u zglobu. Konačno, snažna produkcija matriks metaloproteinaza (MMP-1, -3, -8, -13, -14, -16) i drugih enzima matriksa (ADAMTS) izaziva degradaciju kolagena hrskavice, što izravno utječe na promjenu sastava hrskavice i retenciju vode u hrskavici, što je opet razlogom biomehaničke disfunkcije⁷³⁻⁷⁵. Promijenjena svojstva hrskavice osiguravaju adheziju transformiranih sinoviocita i posljedičnu invaziju panusa u hrskavicu (slika 3-A i B). Nedovoljna produkcija tkivnih inhibitora matriks proteinaza (engl. *tissue inhibitors of matrix metaloproteinases*; TIMP) i ograničen regenerativni potencijal hrskavice razlogom su niza daljnjih destrukcija. Dokazana je pojačana apoptoza hondrocita, a takve promjene u hrskavici radiološki postanu vidljive kao suženje zglobne pukotine⁷⁶.

Daljnji patogenetski događaji vode u destrukciju kosti (koštane erozije) u gotovo 80 % bolesnika s reumatoidnim artritisom unutar jedne godine od dijagnoze (slika 3-C). Osteoklastogeneza je pota-



Slika 3. Shematski prikaz mehanizma destrukcije zglobnih struktura u reumatoidnom artritisu: A – sinovijalna hiperplazija, B – destrukcija hrskavice izazvana djelovanjem panusa, C – destrukcija subhondralne kosti interfalangealnog zgloba djelovanjem panusa. (FLS = sinoviociti slični fibroblastima; OC = osteoklasti)

Figure 3. Schematic illustration of mechanisms leading to joint destruction in rheumatoid arthritis: A-synovial hyperplasia, B-cartilage destruction induced by pannus, C-subchondral bone destruction in interphalangeal joint induced by pannus. (FLS=fibroblast-like synoviocytes; OC=osteoclasts)

knuta prvenstveno snažnim proupalnim odgovorom (IL-1, IL-6, IL-17, TNF α), ali i ekspresijom liganada za receptor koji aktivira transkripcijski čimbenik u jezgri NF-kB (engl. *receptor activator of NF-kB ligand*; RANKL) koji potiče diferencijaciju osteoklasta i njihovu invaziju u subhondralne dijelove kosti, izazivajući defekte koji se ispunjavaju upalnim tkivom. Pojava predilekcijskih mjesta destrukcije kostiju (druga i treća metakarpalna kost) objašnjava se dodatnim mehaničkim čimbenicima. Osteitis nastaje kao posljedica prodiranja procesa u koštanu srž, pa se ona postepeno zamijeni limfoidnim T i B nakupinama. Također, dokazano je da erodirana periartikularna kost pokazuje jako mali reparacijski kapacitet, za razliku od ostalih upalnih artropatija, a inhibirana je i dife-

rencijacija mezenhimalnih prekursorskih stanica u adipocite, hondroblaste i osteoblaste^{3,77}.

ZAKLJUČAK

Usprkos postojanju brojnih znanstvenih dokaza o mogućim patogenetskim mehanizmima uključenim u nastanak i razvoj reumatoidnog artritisa, etiologija bolesti još nije poznata. Gubitak tolerancije na vlastite antigene i pokretanje autoimnog procesa uvjetovano je genetskim i okolišnim čimbenicima, što ima za posljedicu razvoj složene stanične interakcije u sinovijalnoj membrani koja dovodi do destrukcije hrskavice i kosti, s brojnim sistemskim poremećajima. Razjašnjavanje složenih međustaničnih interakcija u sinovijalnoj membrani stvara uvjete za pronalazak dobrih i vi-

sokospecifičnih biomarkera za postavljanje rane dijagnoze, davanje prognoze i praćenje terapijskog odgovora, a time i za individualiziran pristup terapiji bolesnika s reumatoidnim artritisom, koji se temelji na izravnom blokiranju ključnog patogenetskog mehanizma bolesti i indukciji tolerancije, a sve manje na supresiji imunološkog odgovora.

LITERATURA

- Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell* 1996;85:307-10.
- Feldmann M. Pathogenesis of arthritis: recent research progress. *Nat Immunol* 2001;2:771-3.
- Goldring SR, Gravalles EM. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:195-9.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8. Erratum in: *Ann Rheum Dis* 2010;69:1892.
- Szodoray P, Szabó Z, Kapitány A, Gyetvai A, Lakos G, Szántó S et al. Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2010;9:140-3.
- MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43:30-7.
- Orozco G, Rueda B, Martin J. Genetic basis of rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother* 2006;60:656-62.
- van der Helm-van Mil AH, Wesoly JZ, Huizinga TW. Understanding the genetic contribution to rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:299-304.
- Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.
- de Almeida DE, Ling S, Holoshitz J. New insights into the functional role of the rheumatoid arthritis shared epitope. *FEBS Lett* 2011;585:3619-26.
- Weyand CM, Goronzy JJ. Disease-associated human histocompatibility leukocyte antigen determinants in patients with seropositive rheumatoid arthritis. Functional role in antigen-specific and allogeneic T cell recognition. *J Clin Invest* 1990;85:1051-7.
- Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 2005;52:3433-8.
- Law SC, Street S, Yu CH, Capini C, Ramnourth S, Nel HJ et al. T cell autoreactivity to citrullinated autoantigenic peptides in rheumatoid arthritis patients carrying HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R118.
- Snir O, Widhe M, von Spee C, Lindberg J, Padyukov L, Lundberg K et al. Multiple antibody reactivities to citrullinated antigens in sera from patients with rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1 alleles. *Ann Rheum Dis* 2009;68:736-43.
- Kapitány A, Szabó Z, Lakos G, Aleksza M, Végvári A, Soós L et al. Associations between serum anti-CCP antibody, rheumatoid factor levels and HLA-DR4 expression in Hungarian patients with rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J* 2008;10:32-6.
- de Vries RR, Huizinga TW, Toes RE. Redefining the HLA and RA association: to be or not to be anti-CCP positive. *J Autoimmun* 2005;25:21-5.
- van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Huizinga TW, Toes RE, de Vries RR. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1117-21.
- Ding B, Padyukov L, Lundström E, Seielstad M, Plenge RM, Oksenberg JR et al. Different patterns of associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in the extended major histocompatibility complex region. *Arthritis Rheum* 2009;60:30-8.
- Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC et al. 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.
- Silva GL, Junta CM, Sakamoto-Hojo ET, Donadi EA, Louzada-Junior P, Passos GA. Genetic susceptibility loci in rheumatoid arthritis establish transcriptional regulatory networks with other genes. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:521-37.
- van der Linden MP, Feitsma AL, le Cessie S, Kern M, Olsson LM, Raychaudhuri S et al. Association of a single-nucleotide polymorphism in CD40 with the rate of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2242-7.
- Kim YO, Kim HJ, Kim SK, Chung JH, Hong SJ. Association of the CD28/CTLA4/ICOS polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:345-53.
- Chavele KM, Ehrenstein MR. Regulatory T-cells in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *FEBS Lett* 2011;585:3603-10.
- Lubberts E. Th17 cytokines and arthritis. *Semin Immunopathol.* 2010;32:43-53.
- Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol* 2010;40:1830-5.
- Kunz M, Ibrahim SM. Non-major histocompatibility complex rheumatoid arthritis susceptibility genes. *Crit Rev Immunol* 2011;31:99-114.
- Perricone C, Ceccarelli F, Valesini G. An overview on the genetic of rheumatoid arthritis: a never-ending story. *Autoimmun Rev* 2011;10:599-608.
- Thabet MM, Huizinga TW, Marques RB, Stoeken-Rijsbergen G, Bakker AM, Kurreeman FA et al. Contribution of Fcγ receptor IIIA gene 158V/F polymorphism and copy number variation to the risk of ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1775-80.

29. Chang X, Zhao Y, Sun S, Zhang Y, Zhu Y. The expression of PADI4 in synovium of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2009;29:1411-6.
30. Ballestar E. Epigenetic alterations in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:263-71.
31. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38-46.
32. Toussierot E, Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:883-96.
33. Posnett DN. Herpesviruses and autoimmunity. *Curr Opin Investig Drugs* 2008;9:505-14.
34. Lunardi C, Tinazzi E, Bason C, Dolcino M, Corrocher R, Puccetti A et al. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2008;8:116-20.
35. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:727-30.
36. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:2662-72.
37. Straka M, Trapezanlidis M, Dzupa P, Pijak R. Associations between marginal periodontitis and rheumatoid arthritis. *Neuro Endocrinol Lett* 2012;33:16-20.
38. Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:425-33.
39. Vossenaar ER, Radstake TR, van der Heijden A, van Mansum MA, Dieteren C, de Rooij DJ et al. Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. *Ann Rheum Dis* 2004;63:373-81.
40. Sebbag M, Chapuy-Regaud S, Auger I, Petit-Texeira E, Clavel C, Nogueira L et al. Clinical and pathophysiological significance of the autoimmune response to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2004;71:493-502.
41. Szekanecz Z, Soós L, Szabó Z, Fekete A, Kapitány A, Végvári A et al. Anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: as good as it gets? *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:26-31.
42. Simon M, Girbal E, Sebbag M, Gomès-Daudrix V, Vincent C, Salama G et al. The cytokeratin filament-aggregating protein filaggrin is the target of the so-called "antikeratin antibodies," autoantibodies specific for rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1993;92:1387-93.
43. Sebbag M, Moinard N, Auger I, Clavel C, Arnaud J, Nogueira L et al. Epitopes of human fibrin recognized by the rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins. *Eur J Immunol* 2006;36:2250-63.
44. Alenius GM, Berglin E, Rantapää Dahlqvist S. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 2006;65:398-400.
45. Nell VP, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1731-6.
46. Soós L, Szekanecz Z, Szabó Z, Fekete A, Zeher M, Horváth IF et al. Clinical evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin by ELISA in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1658-63.
47. Kallberg H, Padyukov L, Plenge RM, Ronnelid J, Gregersen PK, van der Helm-van Mil AH et al. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2007;80:867-75.
48. Szekanecz Z, Pakozdi A, Szentpetery A, Besenyi T, Koch AE. Chemokines and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009;1:44-51.
49. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2008;118:3537-45.
50. Komatsu N, Takayanagi H. Autoimmune arthritis: the interface between the immune system and joints. *Adv Immunol* 2012;115:45-71.
51. Komatsu N, Takayanagi H. Inflammation and bone destruction in arthritis: synergistic activity of immune and mesenchymal cells in joints. *Front Immunol* 2012;3:77.
52. Pettit AR, Thomas R. Dendritic cells: the driving force behind autoimmunity in rheumatoid arthritis? *Immunol Cell Biol* 1999;77:420-7.
53. Benson RA, Patakas A, Conigliaro P, Rush CM, Garside P, McInnes IB et al. Identifying the cells breaching self-tolerance in autoimmunity. *J Immunol* 2010;184:6378-85.
54. Kosmaczewska A, Swierkot J, Ciszak L, Wiland P. The role of Th1, Th17, and Treg cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis including anti-inflammatory action of Th1 cytokines. *Postepy Hig Med Dosw* 2011;65:397-403.
55. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25): breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995;155:1151-64.
56. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, Moore S, Warnes G, Isenberg DA et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF α therapy. *J Exp Med* 2004;200:277-85.
57. Flores-Borja F, Jury EC, Mauri C, Ehrenstein MR. Defects in CTLA-4 are associated with abnormal regulatory T cell function in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:19396-401.
58. Zhao Y, Zhang A, Du H, Guo S, Ning B, Yang S. Tolerogenic dendritic cells and rheumatoid arthritis: current status and perspectives. *Rheumatol Int* 2012;32:837-44.
59. Nadkarni S, Mauri C, Ehrenstein MR. Anti-TNF- α therapy induces a distinct regulatory T cell population in patients with rheumatoid arthritis via TGF- β . *J Exp Med* 2007;204:33-9.
60. Seyler TM, Park YW, Takemura S, Bram RJ, Kurtin PJ, Goronzy JJ et al. BlyS and APRIL in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2005;115:3083-92.
61. Marston B, Palanichamy A, Anolik JH. B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:307-15.
62. Moura RA, Cascão R, Perpétuo I, Canhão H, Vieira-Sousa E, Mourão AF et al. Cytokine pattern in very early

- rheumatoid arthritis favours B-cell activation and survival. *Rheumatology* 2011;50:278-82.
63. Haringman JJ, Gerlag DM, Zwinderman AH, Smeets TJ, Kraan MC, Baeten D et al. Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:834-8.
 64. Bresnihan B, Gerlag DM, Rooney T, Smeets TJ, Wijnbranda CA, Boyle D et al. Synovial macrophages as a biomarker of response to therapeutic intervention in rheumatoid arthritis: standardization and consistency across centers. *J Rheumatol* 2007;34:620-2.
 65. Seibl R, Birchler T, Loeliger S, Hossle JP, Gay RE, Sauremann T et al. Expression and regulation of Toll-like receptor 2 in rheumatoid arthritis synovium. *Am J Pathol* 2003;162:1221-7.
 66. Schuerwegh AJ, Ioan-Facsinay A, Dorjée AL, Roos J, Bajema IM, van der Voort EI et al. Evidence for a functional role of IgE anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:2586-91.
 67. Cascão R, Rosário HS, Souto-Carneiro MM, Fonseca JE. Neutrophils in rheumatoid arthritis: More than simple final effectors. *Autoimmun Rev* 2010;9:531-5.
 68. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007;7:429-42.
 69. Asquith DL, McInnes IB. Emerging cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:246-51.
 70. Yamaoka K, Maeshima K, Kubo S, Sonomoto K, Tanaka Y. Anti-rheumatic effect of JAK-inhibitors. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2012;35:112-7.
 71. Yazici Y, Regens AL. Promising new treatments for rheumatoid arthritis - the kinase inhibitors. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2011;69:233-7.
 72. Schett G, Redlich K, Xu Q, Bizan P, Gröger M, Tohidast-Akrad M et al. Enhanced expression of heat shock protein 70 (hsp70) and heat shock factor 1 (HSF1) activation in rheumatoid arthritis synovial tissue. Differential regulation of hsp70 expression and hsf1 activation in synovial fibroblasts by proinflammatory cytokines, shear stress, and antiinflammatory drugs. *J Clin Invest* 1998;102:302-11.
 73. Takaishi H, Kimura T, Dalal S, Okada Y, D'Armiento J. Joint diseases and matrix metalloproteinases: a role for MMP-13. *Curr Pharm Biotechnol* 2008;9:47-54.
 74. Close DR. Matrix metalloproteinase inhibitors in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2001;60:62-7.
 75. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci* 2006;11:529-43.
 76. Rannou F, François M, Corvol MT, Berenbaum F. Cartilage breakdown in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2006;73:29-36.
 77. Gravallese EM, Manning C, Tsay A, Naito A, Pan C, Amento E et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 2000;43:250-8.