

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu  
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

## ULOGA LIMFOCITA B U PATOGENEZI REUMATOIDNOG ARTRITISA THE ROLE OF B-LYMPHOCYTES IN PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Srđan Novak

Patogeneza reumatoidnog artritisa (RA) predmet je znanstvenih rasprava dugi niz godina. Otkriće reuma faktora (RF) mnoge je navelo da RA shvate kao bolest humoralnog imuniteta, a prisutnost protutijela i stvaranje imunokompleksa (IK) povezivalo se s razvojem upalnih oštećenja. Vremenom se pokazalo da nemaju svi bolesnici s RA cirkulirajući RF te da količina IK i protutijela nije uvijek u korelaciji s upalnim oštećenjem. Ta saznanja dovela su do teorije po kojoj su T-stanice ključne za patogenezu RA (1). Međutim, nova istraživanja ponovno upućuju na važnost stanica B kao ključnih u patogenezi RA. Tome pridnosi i otkriće protutijela na cikličke citrulinirane proteine koji su najspecifičniji serološki biljezi RA a povezuju se s oštećenjem zgloba. Polimorfizam receptora FC- $\gamma$  koji vežu IK i koreliraju s razinom TNF $\alpha$  a danas se smatra genetičkim faktorom rizika za RA što također naglašava ulogu IK u patogenezi RA (2).

Osim produkcije imunoglobulina i protutijela, B-limfociti imaju i druge uloge koje su ključne u patogenezi RA. Prisutnost imunoglobulina na njihovoj površini čini ih vrlo potentnim stanicama koje prezentiraju antigen i dovode do aktivacije T-limfocita u sinoviji. Autoreaktivni B-limfociti koji produciraju RF imaju posebnu sposobnost vezanja na bilo koji antigen i time potencijalno mogu zaobilaziti mehanizme tolerancije. S druge strane i IK potiču makrofage na izlučivanje pro-upalnih citokina koji iznova potiču upalu i oštećenje zgloba. B-limfociti luče citokine kao što su TNF, IL-6 i limfotoksin  $\beta$ . Njihovo izlučivanje nije potaknuto samo vezanjem antigena na receptor B-limfocita, već i vezanjem kostimulirajućeg liganda (aktiviranih T limfocita, makrofaga i dendritičkih stanica) na kostimulirajući receptor B-limfocita te izlaganjem B-limfocita citokini-  
ma proizvedenih od ostalih imunoloških stanica (3-6).

Limfotoksin  $\beta$  kojeg luče B-limfociti može neposredno utjecati na razvoj upalnog procesa, potičući stvaranje novih limfoidnih struktura u sinoviji. Organiziranje ovih stanica u limfoidne strukture podržava kontinuirano stvaranje autoimune reakcije, upalu zgloba i oštećenje kosti (7).

CD20 je površinski antigen B-stanica prisutan u različitim stadijima njihova razvoja i predstavlja moguću cilj za liječenje monoklonskim protutijelima. Uloga CD20 nije u potpunosti objašnjena ali se čini da je uključen u regulaciju rasta i diferencijaciju stanica B, vjerojatno djelujući kao kalcijev kanal (Tedder i Engel, 1994.). S obzirom na to da se CD20 molekula na površini stanice pojavljuje samo u određenim razvojnim oblicima B-limfocita a nije izražena na matičnim stanicama, pro-B limfocitima i plazma stanicama, deplecija B-stanica putem CD20 neće dovesti do trajnog gubitka B-stanica niti će utjecati na imunski odgovor usmjeren na patogene organizme. Time molekula CD20 postaje savršeni ciljni antigen za liječenje monoklonskim protutijelima (8,9).

Rituksimab (RTX) je kimeričko protutijelo koje se sastoji od postojanog dijela ljudskog IgG1 kapa i promjenjivog dijela mišjeg protu-CD20 protutijela. On selektivno uklanja CD20-pozitivne B-limfocite posredstvom triju mehanizama: komplementom posredovanom razgradnjom limfocita B, stanično-posredovanom citotoksičnošću i apoptozom (10). RTX se u liječenju RA primjenjuje u ciklusima koji se sastoje od dvije infuzije (1000 mg RTX 1. i 15. dana liječenja uz prethodnu primjenu metilprednizolona). Nakon prvog ciklusa, RTX izaziva brzo, gotovo potpuno, i održano uklanjanje perifernih CD20-pozitivnih limfocita B. Prvi znaci oporavka stanica B u pravilu se uočavaju 6 mjeseci nakon primjene.