

Dubravka Bobek¹
Marija Jelušić²

¹Centar za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu
Klinička bolnica Dubrava
Zagreb • Hrvatska

²Klinika za pedijatriju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Značenje prirodene imunosti u juvenilnom idiopatskom artritisu

The significance of innate immunity in juvenile idiopathic arthritis

Zaprimljeno:
22. svibnja 2014.
Prihvaćeno:
12. kolovoza 2014.

Adresa za dopisivanje:
mr. sc. Dubravka Bobek, dr. med.
Centar za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu
Klinička bolnica Dubrava
Avenija Gojka Šuška 6 • 10000 Zagreb • Hrvatska
dubravka.bobek@hotmail.com

Sažetak

Godinama se poremećaj stečene imunosti smatrao ključnim u imunopatogenezi juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) te su istraživanja bila usmjerena na mrežu citokina koja je uključena u stečeni imunosni odgovor. Međutim, rezultati novijih istraživanja sve više upućuju na to da poremećaj

prirodene imunosti igra važnu ulogu u patogenezi JIA te da aktivacija stanica prirodene imunosti uvelike ovisi o alarminima ili molekulama pridruženim oštećenju. Iz navedenog proizlazi da bi alarmini mogli sudjelovati u imunopatogenezi bolesti i koristiti se kao biljezi i mete liječenja JIA.

Ključne riječi

JIA; prirodena imunost; alarmini

Summary

For years it was thought that the disorder of adaptive immunity is critical in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis (JIA). However, the results of recent studies emphasize the importance of innate immunity and especially the role of alarmins, a group of multifunctional proteins that are released

into the intercellular space during tissue injury or inflammation, mobilizing and activating the cells of innate immunity. These data indicate that inflammation triggered by alarmins plays a role in the pathogenesis of JIA. Furthermore, alarmins may serve as inflammatory markers and targets of therapy.

Keywords

JIA; innate immunity; alarmins

Uvod

Jedna od temeljnih funkcija imunskog sustava jest imunološko prepoznavanje raznovrsnih patogena. Dokazivanje receptora za prepoznavanje strukturnih „predložaka” (PRR, engl. pattern recognition receptors) potpuno je promijenilo postojeće razumijevanje imunskog sustava jer je obrisalo granicu između nespecifične i specifične imunosti. Naime, receptorsko prepoznavanje molekularnih obrazaca povezanih s patogenima (PAMP, engl. pathogen associated molecular patterns) prethodi aktivaciji efektorskih mehanizama prirodene, a posredno i stečene imunosti. PAMP-i su molekule neophodne za preživljavanje patogena koje prepoznaje ograničeni broj receptora za prepoznavanje patogena (PRP, engl. pathogen-recognition receptors) koji se mogu podijeliti u ekstracelularnu skupinu receptora poput Tollu-sličnih receptora (TLR, engl. Toll-like receptors) i intracelularne receptore, u koje se uz Nodu-slične receptore (NLR, engl. Node like receptors) ubrajaju i receptori za inducirane gene putem retinoidne kiseline (RLR, engl. Rig like receptors) (1). Spomenute porodice receptora izražene su ponajprije na površini i u citoplazmi stanica prirodene imunosti, primjerice neutrofila, makrofaga i dendritičkih stanica. Interakcija receptora i ciljnih struktura aktivira

imunosne stanice koji stvaraju različite citokine i druge medijatore radi uklanjanja patogena. Makrofazi i dendritičke stanice, uz to što su efektorske stanice prirodene imunosti, predstavljaju i predočne stanice jer izražavaju molekule HLA i kostimulacijske molekule koje im omogućuju predočavanje vrlo specifičnih struktura (antigena) mikroorganizama limfocitima T i B te aktivaciju efektorskih mehanizama stečene imunosti.

Recentna istraživanja sve više upućuju na to da imunski sustav može prepoznati ne samo egzogene patogene čimbenike (PAMP) nego i endogene signale opasnosti ili molekule koje se nazivaju alarmini tj. molekule pridružene oštećenju (DAMP, engl. damage-associated molecular patterns) (2).

Provedena su brojna istraživanja o ulozi navedenih molekula DAMP u razvoju različitih bolesti, među kojima su i upalne reumatske bolesti. Noviji radovi upućuju na to da alarmini, kao medijatori prirodene imunosti (3), pridonose oštećenju sinovijalnog tkiva (slika 1). Nadalje, iako postoji tek nekoliko kliničkih istraživanja o alarminima u djece koja boluju od juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA), njihovi rezultati upućuju na to da alarmini mogu imati ulogu u patogenezi te bolesti.

Klinička obilježja juvenilnog idiopatskog artritisa

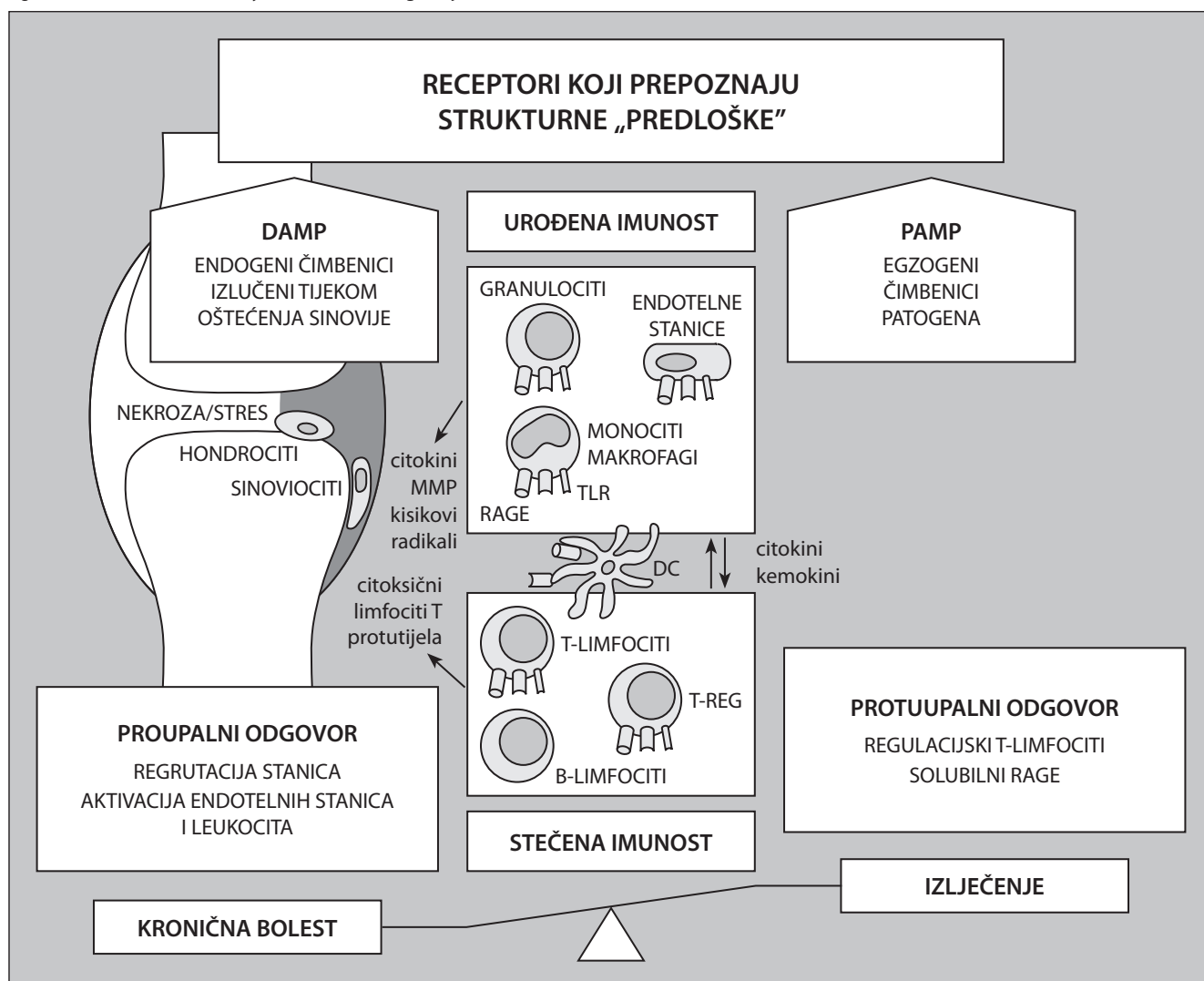
Juvenilni idiopatski artritis (JIA) skupina je sličnih bolesti koje se javljaju prije navršene 16. godine života, a obilježava ga upala jednog ili više zglobova u trajanju od najmanje šest tjedana. To je najčešća kronična upalna reumatska bolest u djece. Iako je točna učestalost bolesti nepoznata upravo zato što JIA ne predstavlja jedinstveni entitet nego više bolesti, danas se smatra da prevalencija iznosi 1 na 1000 djece. Bolest je dva puta češća u djevojčica, najčešće se javlja u predškolskoj dobi te između prve i treće godine života, a rijetko se javlja prije šestog mjeseca života (4, 5).

Američko reumatološko društvo (ACR, engl. American College of Rheumatology) i Europska liga za borbu protiv reumatizma (EULAR, engl. European League Against Rheumatism) sedamdesetih godina 20. stoljeća predložili su dvije različite klasifikacije za kronični artritis u dječjoj dobi, a koristili su se terminima „kronični” ili „reumatoidni” juvenilni artritis (6, 7). Međutim, prema međunarodnoj ligi reumatoloških udruženja (ILAR, engl. International League of Association for Rheumatology) danas se koristimo nazivom „juvenilni idiopatski artritis” (JIA). Prema navedenoj ligi, JIA obuhvaća osam bolesti koje počinju prije navršene 16. godine, a upala zgloba traje najmanje šest tjedana (sistemski tip JIA, poliartikularni tip RF-negativan, poliartikularni tip RF-pozitivan, oligoartikularni tip perzistirajući i oligoartikularni

tip prošireni, psorijatični artritis, entezitisu pridruženi artritis i drugi artritis) (8, 9). Pojedini tipovi JIA razlikuju se prema broju upalom zahvaćenih zglobova u prvih šest mjeseci bolesti te prema postojanju izvanzglobnih očitovanja bolesti. Tri glavna tipa JIA jesu oligoartikularni i poliartikularni tip te sistemski JIA. U oligoartikularnom tipu JIA tijekom prvih šest mjeseci bolesti upalom je zahvaćeno do četiri zgloba. Razlikuju se dvije podskupine: perzistirajući oligoartikularni tip, u kojeg u daljnjem tijeku bolest ostaje ograničena na četiri zgloba (u 90 do 95 % bolesnika) i prošireni oligoartikularni tip, gdje je nakon šest mjeseci bolesti zahvaćeno pet ili više zglobova (u 5 do 10 % bolesnika). Oligoartikularni tip javlja se vrlo rano, između prve i treće godine života, tri puta češće u djevojčica. Do 80 % bolesnika ima pozitivna antinuklearna protutijela (ANA) u kojih postoji najveća opasnost pojave kroničnog uveitisa. Najčešće se očituje nesimetričnom upalom velikih zglobova osobito donjih ekstremiteta, pri čemu su obično zahvaćeni koljeno i gležanj. U poliartikularnom tipu JIA upalom je zahvaćeno pet ili više zglobova tijekom prvih šest mjeseci bolesti. Približno 20 do 30 % bolesnika s JIA ima poliartikularni tip bolesti. Razlikuju se dva osnovna podtipa: poliartikularni tip s negativnim nalazom reumatoidnog faktora (RF) i poliartikularni tip s pozitivnim nalazom reumatoidnog faktora (RF) u najmanje dva uzorka se-

Slika 1. **DAMP-molekule pridonose oštećenju sinovijalnog tkiva** (prilagođeno prema referenciji 3)

Figure 1. **DAMPs contribute to synovial tissue damage** (adjusted from reference 3)



- DAMP alarmini ili molekule pridružene oštećenju / damage-associated molecular patterns
- DC dendritičke stanice / dendritic cells
- HSPs proteini toplinskog šoka / heat shock proteins
- MMPs matriks metaloproteinaze / matrix metalloproteinases
- PAMP molekularni obrazac povezan s patogenima / pathogen associated molecular pattern
- PRR receptor za prepoznavanje strukturalnih „predložaka“ / pattern recognition receptor
- ROS reaktivni metaboliti kisika / reactive oxygen species
- TLRs Tollu-slični receptori / Toll-like receptors
- RAGE receptor za krajnje produkte uznapredovale glikozilacije / receptor for advanced glycation end products

Oslobodene DAMP-molekule kao odgovor na oštećenje stanica, infekciju ili upalu aktiviraju imunosne stanice i vaskularni endotel putem TLR i RAGE, koji predstavljaju receptore za prepoznavanje strukturalnih predložaka (PRR, engl. pattern recognition receptors). Navedeni receptori integriraju DAMP ili PAMP signale, što može objasniti način na koji infekcija pridonosi egzacerbaciji artritisa. PRR-i su izraženi na fagocitima, antigen-predložnim stanicama, T-limfocitima, endotelnim stanicama, sinoviocitima, fibroblastima i hondrocitima. Upalnim procesom zahvaćena sinovija obiluje staničnim i proteinskim efektorima prirodnog imunosnog odgovora koji pridonose upali zgloba i destrukciji zglobnih struktura putem oslobađanja MMP-a, ROS ili citokina. Aktivacija PRR-a i specifična prezentacija antigena limfocitima T i B dovodi do otpuštanja citokina i proizvodnje autoreaktivnih protutijela. Citotoksični T-limfociti također pridonose upali. Prirodna i stečena imunost povezana je s mrežom kemokina i citokina koji često djeluju usporedno. Prirodni imuni mehanizmi mogu pojačavati i smanjivati upalu putem regulacijskih T-limfocita. U reumatoidnom artritisu pozitivna povratna petlja koja uključuje DAMP potiče novačenje leukocita, dovodi do rasplamsavanja upale i prouzrokuje kroničet bolesti.

Released DAMP molecules activate immune cells and vascular endothelium in response to cell damage, infection or inflammation. The contribution of infectious triggers to arthritis exacerbations may explain by both TLRs and RAGE which are like pattern recognition receptor (PRR) integrate signals from DAMPs or PAMPs. PRR are expressed on phagocytes, antigen presenting cells, T cells, endothelial cells, fibroblasts, and chondrocytes. The cellular and protein effectors of innate immune responses are abundant in inflamed synovium. Release of MMPs, ROS, or cytokines contribute to joint inflammation and to the resulting destruction of the joint cartilage and degradation of the matrix. Innate immunity and adaptive immunity are linked by a network of chemokines and cytokines often acting alternately. PRR activation and specific antigen presentation can promote an aberrant adaptive immune response involving antigen-presenting DCs. T cells and B cells release cytokines, and B cells also produce autoreactive antibodies. Cytotoxic T cells also contribute to inflammation. Innate immune mechanisms can both amplify and resolve inflammation, either by exhibiting a clearing function or through their potential to modulate adaptive immune reactions, e.g. via regulatory T cells. In rheumatoid arthritis, positive feedback loops involving DAMPs promote further leukocyte recruitment and lead to a proinflammatory amplification causing chronic disease.

ruma uzeta unutar posljednja tri mjeseca trajanja bolesti. Poliartikularni tip s negativnim nalazom RF javlja se najčešće u predškolskoj i školskoj dobi, češće u djevojčica. Klinički se očituje simetričnom upalom velikih zglobova: koljena, gležnjeva, laktova i ručnih zglobova.

Poliartikularni tip s pozitivnim nalazom RF javlja se u kasnom djetinjstvu ili adolescenciji. Ima klinička obilježja slična reumatoidnom artritisu u odraslih. Klinički se očituje kao simetrični poliartritis s erozivnim sinovitisom malih zglobova šaka i stopala. Sistemski tip

JIA javlja se podjednako u djevojčica i dječaka, najčešće između druge i šeste godine života. Definiran je artritisom koji je udružen ili kojemu prethodi intermitentna vrućica u trajanju od najmanje 2 tjedna te barem jedan od sljedećih simptoma sistemske upale: mrljasti ili makulopapulozni osip, splenomegalija ili hepatomegalija, generalizirana limfadenopatija; serozitis (pleuritis, pe-

rikarditis, peritonitis). Simptomi se intenziviraju s porastom vrućice i nerijetko su toliko izraženi na samom početku bolesti da prikriju simptome artritisa. Navedeni klinički znaci sistemskog JIA udruženi su s promjenama laboratorijskih pokazatelja kao što je granulocitoza, trombocitoza i povišeni reaktanti akutne faze u perifernoj krvi (10).

Razlike u patogenezi artikularnih tipova JIA i sistemskog JIA

Opisana, jasno različita klinička obilježja oligo/poliartikularnog JIA usporedno sa sistemskim JIA upućuju na različitost imunopatogeneze (tablica 1) pojedinih tipova JIA (11).

Imunopatogeneza

oligoartikularnog/poliartikularnog tipa JIA

Oligoartikularni i poliartikularni tip JIA smatra se antigenom prouzročenom, limfocitima posredovanom autoimunom bolešću s poremećajem stečenog imunskog sustava. Naime, smatra se da autoantigeni zglobne hrskavice, kao što je agrekan, fibrilin ili matriks-metaloproteinaza 3 (MMP3) aktiviraju autoreaktivne T-limfocite, uključujući Th1 i Th17 limfocite koji produciraju proupalne citokine IFN- γ i IL-17. Smatra se da agrekan, kao jedna od glavnih komponenti izvanstaničnog matriksa čiji se razgradni produkti mogu detektirati u sinovijalnoj tekućini, može biti meta primarne autoreaktivnosti (12). Fibrilin također predstavlja dio izvanstaničnog matriksa i može se detektirati u sinovijalnoj membrani zdravih i bolesnih zglobova. Matriks-metaloproteinaze, ključni enzimi uključeni u remodeliranje ekstracelularnog matriksa u fiziološkim i patološkim stanjima koji mogu regulirati različita upalna stanja i procese cijeljenja (13), izraženi su u sinovijalnom tkivu JIA, ali i u zdravih ljudi i njihov izražaj korelira sa stupnjem upale (14). U oligo/poliartikularnom JIA navedeni autoantigeni aktiviraju autoreaktivne CD4+T limfocite (Th1 i Th17) i prouzročuju T-limfocitnu proliferaciju i produkciju proupalnih citokina (IFN- γ i IL-17) (15). S druge strane, inhibicija regulacijskih T-limfocita (Treg), uključujući Foxp3+ T regulacijske limfocite i proteinima toplinskog šoka (HSPs, engl. heat-shock proteins) inducirane T regulacijske limfoci-

te, uz smanjenje protuupalnog citokina IL-10, rezultira gubitkom imune tolerancije (16, 17). Neravnoteža između autoreaktivnih Th1/Th17 i regulacijskih T-limfocita dovodi do poremećaja tolerancije T-limfocita na vlastite antigene, što pridonosi upali sinovije u oligo/poliartikularnom JIA. Prema rezultatima novijih studija, regulacijski T-limfociti kontroliranjem imunskog odgovora na vlastite i strane antigene imaju ključnu ulogu u regulaciji autoimunosti. Regulacijski T-limfociti čine samo mali dio, približno 6 do 15 % ukupnog broja CD4+ T limfocita (18). To su CD4+ limfociti koji na površini imaju receptor za IL-2 (IL-2R) alfa-lanac (CD 25), a za njihov razvoj i djelovanje obavezan je transkripcijski čimbenik Foxp3. Razina regulacijskih T-limfocita smanjena je u djece s težim tipovima JIA (prošireni oligoartikularni tip u odnosu na perzistirajući), a poremećena je i njihova funkcija te znatno slabije suprimiraju proliferaciju ostalih limfocita T (19 - 21). Smatra se da lokalna imunosupresija putem regulacijskih T-limfocita utječe na aktivnost bolesti i njezinu daljnju progresiju. Naime, povećanjem broja regulacijskih T-limfocita u upalom zahvaćenim zglobovima imunski sustav pokušava regulirati autoimunosnu reakciju i upalu u ciljanim organima.

U patogenezi oligoartikularnog i poliartikularnog tipa JIA važnu ulogu ima genetska predispozicija bolesnika (22 - 24). Hipoteza o traumi, stresu, određenim imunodeficientnim stanjima, virusnim ili bakterijskim infektivnim agensima (citomegalovirus, rubelavirus, Parvo B19, Epstein-Barrov virus, crijevne bakterije) kao mogućim pokretačima kroničnog artritisa u genetski osjetljivog pojedinca vrlo je atraktivna, međutim još uvijek nije dokazana (25 - 28).

Tablica 1. **Usporedba patogeneze oligo/poliartikularnog i sistemskog JIA** (prilagođeno prema referenciji 11)

Table 1. **Comparison of the pathogenesis of oligo/polyarticular and systemic JIA** (adjusted from reference 11)

Parametar	Sistemski JIA	Oligo/poliartikularni JIA
Autoimunost	■ prirođena	■ stečena
Patogene stanice	■ fagociti	■ T-limfociti
Mehanizam	■ gubitak kontrole alternativnog puta sekrecije ■ neprimjerena aktivacija fagocita ■ autoinflamatorna bolest	■ neravnoteža između Th1/Th2 i regulacijskih T-limfocita ■ poremećaj tolerancije T-limfocita na vlastite antigene
Medijatori	■ ↑ proupalni citokini IL-1, IL-6, IL-18 ■ ↑ proupalni S100 proteini	■ ↑ proupalni citokini IFN- γ , IL-17, TNF ■ ↓ protuupalni citokin IL-10, IL4

Imunopatogeneza sistemskog tipa JIA

Iako nisu identificirani specifični antigeni ni autoantitijela, sistemski JIA (sJIA) zajedno s ostalim tipovima JIA ubraja se u skupinu autoimunih bolesti. Međutim, noviji podaci o patogenezi sJIA naglašavaju važnost neprimjerene kontrole prirodnog imunskog sustava kao važnog mehanizma ovog tipa JIA (29). Većina sistemskih i lokalnih obilježja sJIA, kao i sekundarne komplikacije stalno aktivne upalne bolesti, mogu se objasniti aktivacijom mreže citokina otpuštenih iz aktiviranih fagocita i endotelnih stanica. Tako, u usporedbi s oligo/poliartrikalnim tipovima JIA u kojima čimbenik tumorske nekroze (TNF, engl. tumor necrosis factor) igra središnju ulogu te se specifična blokada ovog proupalnog citokina pokazala učinkovitom u njihovu liječenju, noviji podaci upućuju na istaknutu ulogu IL-1 u bolesnika sa sJIA te na ograničeni odgovor ovog tipa JIA na anti-TNF terapiju (30, 31). Naime, IL-1 kojeg aktivno luče nekoliko tipova upalnih stanica, uključujući monocite i makrofage, djeluje na koštanu srž i stimulira granulocitopoezu rezultirajući neutrofilijom u perifernoj krvi. Nadalje, IL-1 receptori u mozgu aktiviraju termoregulaciju u hipotalamusu i dovode do vrućice. IL-1 β također aktivira IL-1 receptore na endotelnim stanicama koje mogu prouzročiti kožni osip u sJIA i rezultirati proizvodnjom IL-6 (30, 32). S druge strane, IL-6 stimulira stanice jetre i potiče proizvodnju više proteina akutne faze kao što su C-reaktivni protein i serumski amiloid A. Serumске razine IL-6 znatno su povišene u bolesnika sa sJIA i koreliraju sa sistemskim obilježjima te bolesti, pogotovo s periodima vrućice i brojem trombocita, kao i s težinom zahvaćenosti zglobova (33). U sinovijalnoj tekućini bolesnika sa sJIA, koncentracije IL-6 su znatno veće nego u drugim tipovima JIA (34). Zaustavljen rast, povećana osteoklastogeneza i smanjena aktivnost osteoblasta može biti izazvana kronično pojačanom ekspresijom IL-6, što je prikazano na IL-6 transgeničnim miševima koji su pokazali skeletne promjene slične bolesnicima sa sJIA (35). Navedena zapažanja potvrđena su nedavnim iskustvima u liječenju bolesnika s kronično aktivnim sJIA.

Liječenje s antagonistom IL-1 receptora smanjuje klinička i laboratorijska obilježja aktivnosti bolesti u bolesnika sa sJIA koji nisu reagirali na konvencionalno liječenje, uključujući i blokatore TNF (31). Također, klinička iskustva s liječenjem antitijelima na IL-6 receptor pokazala su učinkovitost u kontroliranju aktivnosti bolesti u sJIA (36).

Osim toga, još jedan član citokinske obitelji, IL-18 pokazuje vrlo visoku koncentraciju s visokom specifičnošću za sJIA u usporedbi s drugim tipovima JIA (37).

Nadalje, sve gore navedene molekule izlučuju se tzv. alternativnim putem koji se razlikuje od klasičnog unutarstaničnog transportnog mehanizma putem endoplazmatskog retikuluma i Golgijeva kompleksa kojim se koriste drugi citokini. Ovaj put uključuje aktivaciju nukleotidnog receptora P2X7, istjecanje kalija iz stanica, što rezultira prilivom iona kalcija, aktivacijom fosfolipaza i lizosomskom egzocitozom. Aktivacija IL-1 i IL-18 započinje proteolitičkim cijepanjem neaktivnih pro-citokina multiproteinskim kompleksom zvanim inflamatom. Nekontrolirano aktiviranje inflamatom i cijepanje pro-IL-1 kaspazom-1 pokazalo se važnim molekularnim mehanizmom u različitim nasljednim autoimunim sindromima sa spontanim nastupima vrućice (38). Dakle, gubitak kontrole alternativnog puta izlučivanja nizvodno od kaspaza-1 čini se da je uključeno u otpuštanje proupalnih proteina dovodeći do upalnog procesa sJIA. U skladu s navedenim, patogeneza sJIA pokazuje više sličnosti s autoinflamatornim bolestima nego s klasičnim autoimunim bolestima vođenima antigenima.

Dominantna uloga prirodnog imunskog sustava u sJIA, nadalje, naglašena je visokim izražajem i serumskom koncentracijom alarmina iz skupine proteina koji vežu kalcij S100A8/S100A9, a koji se luče tijekom aktivacije neutrofilnih granulocita i monocita. Visoke serumске koncentracije navedenih alarmina u sJIA usko su povezane s aktivnosti bolesti (39). Čini se da je S100A12 član novog upalnog signalnog puta koji inducira ekspresiju adhezijskih molekula, kao i proupalnih citokina na endotelnim stanicama.

Uloga alarmina kao medijatora prirodne imunosti

Alarmini su skupina strukturno različitih, multifunkcionalnih, endogenih molekula koji se pasivno otpuštaju iz nekrotičnih stanica nakon infekcije ili oštećenja tkiva ili ih rapidno izlučuju stimulirani leukociti i epitelne stanice. Ako nema oštećenja tkiva ili infekcije, alarmini imaju brojne fiziološke uloge unutar stanice. Međutim, nakon što su jednom otpušteni u međustanični prostor, alarmini djeluju kao citokini i aktiviraju stanice prirodne imunosti te regrutiraju stanice koje prezentiraju antigen putem prepoznavanja receptora za molekularne obrasce, primjerice receptora sličnih Toll-u (TLR, engl. Toll-like receptors) (1). Ključna je sposobnost alarmina da pojačavanjem prirodnog imunog odgovora kroz

utjecaj na stanice koje prezentiraju antigen, posredno djeluju na stečenu imunost te povezuju prirodni i stečeni krak imunskog odgovora (40).

U alarminsku obitelj ubrajaju se brojni članovi, kao što je protein visoke pokretljivosti iz skupine 1 (HMGB1, engl. high mobility group box 1 protein), proteini iz skupine S100 koji vežu kalcij (npr. S100A8, S100A9 i S100A12, engl. calcium-binding proteins), proteini toplinskog šoka, neki citokini npr. IL-1 α i IL-33, fibrile amiloida- β , hijaluronski fragmenti (41). Smatra se da alarmini sudjeluju u imunopatogenezi brojnih upalnih reumatskih bolesti, kao što je reumatoidni artritis (42), sistemski eritemski lupus (43), Kawasakijev vaskulitis (44), dermatomiozitis (45) i

Sjogrenov sindrom (46), također sepsa (47), ateroskleroza (48) te psorijaza (49). Dosadašnja istraživanja utvrdila su da alarmini svoje učinke ostvaraju preko receptora za krajnje produkte uznapredovale glikozilacije (RAGE, engl. receptor for advanced glycation end products) te preko TLR-a (TLR2, TLR4 i TLR9) (50).

Do danas su opisane brojne uloge alarmina, među kojima se ističe ne samo pojačavanje nego i podržavanje upalnog procesa. Naime, alarmini regrutiraju nezrele dendritične stanice (DCS) koje prenose antigene do sekundarnih limfnih organa gdje ih prezentiraju naivnim T-limfocitima i induciraju stečeni imunski odgovor (51). Nadalje, perzistentno oslobađanje alarmina regulira izražavanje molekule MHC tipa 1 i 2 te prezentaciju antigena, kao i nekontroliranu proliferaciju T-limfocita dovodeći do rasplamsavanja upale.

Rezultati recentnih istraživanja upućuju na to da su u upalnim artritima u ljudi alarmini S100A8, S100A9 izraženi na fagocitima unutar zahvaćenih zglobova (52). Oni aktiviraju endotel, regrutiraju i stimuliraju imune stanice kao što su makrofazi na produciranje proupalnih citokina, uključujući TNF- α i IL-1 β , i pokazuju citotoksične učinke koji dovode do razaranja zglobnih struktura (53). U različitim upalnim artritima pokazalo se da serumske koncentracije

alarmina S100A8/S100A9 bolje koreliraju s aktivnosti bolesti i destrukcijom zgloba nego klasični pokazatelji upale. Navedeno je vjerojatno prouzročeno lokalnim izražavanjem i otpuštanjem alarmina u izravnom odgovoru na oštećenje tkiva (54). Osim toga, serumski S100A8/S100A9 alarmini mogu precizno prikazati težinu bolesti i odgovor na liječenje (55) te predvidjeti recidiv bolesti, kliničku i radiološku progresiju, kao što je razvoj erozivne bolesti (56) i progresija oštećenja zglobova (57).

Nadalje, noviji radovi usmjereni su na istraživanje mogućnosti farmakološke intervencije u mreži alarmina kao novog biološkog liječenja JIA. Naime, unatoč tome što posljednjih godina dolazi do sve većeg napretka ne samo u razumijevanju imunopatogeneze nego i u mogućnostima liječenja JIA, ipak još uvijek nema jedinstvenog ni optimalnog načina liječenja ove dječje bolesti.

Zaključno, JIA nije benigna bolest, što potvrđuje podatak da određeni broj bolesne djece ulazi u odraslu dob s perzistentno aktivnom bolešću, a također određeni broj djece razvije teški tjelesni invaliditet. Stoga se u novije vrijeme s velikim zanimanjem iščekuju rezultati istraživanja alarmina koji sudjeluju u upalnoj kaskadi prirodne imunosti te bi mogli predstavljati potencijalnu terapijsku metu napose sistemskog tipa JIA.

Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

Literatura

1. Kawai T, Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol*. 2009;21:317-37.
2. Lukić IK, Jelušić-Dražić M, Kovačić N, Grčević D. Damage-associated molecular patterns - emerging targets for biologic therapy of childhood arthritides. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009;8:139-45.
3. Foell D, Wittkowski H, Rot J. Mechanisms of disease: a 'DAMP' view of inflammatory arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:382-90.
4. Woo P, Wedderburn LR. Juvenile chronic arthritis. *Lancet*. 1998;351:969-73.
5. Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:28-33.
6. Brewer EJ Jr, Bass J, Baum J, i sur. Current proposed revision of JRA criteria. JRA criteria subcommittee of the diagnostic and therapeutic criteria committee of the American Rheumatism Section of the Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum*. 1977;20:195-9.
7. Wood PH. Nomenclature and classification of arthritis in children. U: Munthe E, urednik. *The care of rheumatic children*. Basel: European League Against Rheumatism; 1978. str. 47-50.
8. Petty RE, Southwood TR, Baum J, i sur. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol*. 1998;25:1991-4.
9. Brewer EJ, Bass JC, Cassidy TJ. Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis*. 1973;23:712-9.
10. Jelušić M. Juvenilni idiopatski artritis. U: Jelušić M, Malčić I, i sur. *Pedijatrijska reumatologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 160-81.
11. Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, Chiang BL. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs. systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2001;10:482-9.
12. Poole AR, Ionescu M, Swan A, Dieppe PA. Changes in cartilage metabolism in arthritis are reflected by altered serum and synovial fluid levels of the cartilage proteoglycan aggrecan. Implications for pathogenesis. *J Clin Invest*. 1994;94:25-33.
13. Parks WC, Wilson CL, Lopez-Boado YS. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:617-29.
14. Gattorno M, Gerloni V, Morando A, i sur. Synovial membrane expression of matrix metalloproteinases

- and tissue inhibitor 1 in juvenile idiopathic arthritides. *J Rheumatol.* 2002;29:1774-9.
15. Kamphuis S, Hrafnkelsdottir K, Klein MR, i sur. Novel self-epitopes derived from aggrecan, fibrillin, and matrix metalloproteinase-3 drive distinct autoreactive T-cell responses in juvenile idiopathic arthritis and in health. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:178.
 16. de Graeff-Meeder ER, van Eden W, Rijkers GT, i sur. Juvenile chronic arthritis: T cell reactivity to human HSP60 in patients with a favorable course of arthritis. *J Clin Invest.* 1995;95:934-40.
 17. de Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS, i sur. CD4+CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol.* 2004;172:6435-43.
 18. Langier S, Sade K, Kivity S. Regulatory T cells: the suppressor arm of the immune system. *Autoimmun Rev.* 2010;10:112-5.
 19. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science.* 2003;299:1057-61.
 20. Vukmanovic-Stejić M, Zhang Y, Cook JE, i sur. Human CD4+ CD25hi Foxp3+ regulatory T cells are derived by rapid turnover of memory populations in vivo. *J Clin Invest.* 2006;116:2423-33.
 21. Horwitz DA, Zheng SG, Gray JD. Natural and TGF-beta-induced Foxp3(+)CD4(+) CD25(+) regulatory T cells are not mirror images of each other. *Trends Immunol.* 2008;29:429-35.
 22. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2261-8.
 23. Prahalad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:588-94.
 24. Thomson W, Donn R. Juvenile idiopathic arthritis genetics-what's new? What's next? *Arthritis Res.* 2002;4:302-6.
 25. Shoenfeld Y, Blank M, Abu-Shakra M, i sur. The mosaic of autoimmunity: prediction, autoantibodies, and therapy in autoimmune diseases - 2008. *Isr Med Assoc J.* 2008;10:13-9.
 26. Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, Stojanovich L, i sur. The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases - 2008. *Isr Med Assoc J.* 2008;10:8-12.
 27. Zandman-Goddard G, Berkun Y, Barzilai O, i sur. Neuropsychiatric lupus and infectious triggers. *Lupus.* 2008;17:380-4.
 28. Zandman-Goddard G, Berkun Y, Barzilai O, i sur. Exposure to Epstein-Barr virus infection is associated with mild systemic lupus erythematosus disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:658-63.
 29. Frosch M, Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol (Oxford).* 2008;47:121-5.
 30. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, i sur. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1093-101.
 31. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med.* 2005;201:1479-86.
 32. Dinarello CA. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med.* 2005;201:1355-9.
 33. De Benedetti F, Massa M, Robbioni P, Ravelli A, Burgio GR, Martini A. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1158-63.
 34. De Benedetti F, Pignatti P, Gerloni V, i sur. Differences in synovial fluid cytokine levels between juvenile and adult rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1997;24:1403-9.
 35. De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A, i sur. Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice. A model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3551-63.
 36. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:1281-8.
 37. Jelušić M, Lukić IK, Tambić-Bukovac L, i sur. Interleukin-18 as a mediator of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1332-4.
 38. Tschopp J, Martinon F, Burns K. NALPs: a novel protein family involved in inflammation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4:95-104.
 39. Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3762-71.
 40. Bianchi ME, Manfredi AA. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein at the crossroads between innate and adaptive immunity. *Immunol Rev.* 2007;220:35-46.
 41. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, i sur. Alarmins: awaiting a clinical response. *Jof Clin Invest.* 2012;122:2711-9.
 42. Odink K, Cerletti N, Brügggen J, i sur. Two calcium-binding proteins in infiltrate macrophages of rheumatoid arthritis. *Nature.* 1987;330:80-2.
 43. Urbonaviciute V, Fürnrohr BG, Meister S, i sur. Induction of inflammatory and immune responses by HMGB1-nucleosome complexes: implications for the pathogenesis of SLE. *J Exp Med.* 2008;205:3007-18.
 44. Wittkowski H, Hirono K, Ichida F, i sur. Acute Kawasaki disease is associated with reverse regulation of so-

- luble receptor for advance glycation end products and its proinflammatory ligand S100A12. *Arthritis Rheum.* 2007;56:4174-81.
45. Ulfgren AK, Grundtman C, Borg K, i sur. Down-regulation of the aberrant expression of the inflammation mediator high mobility group box chromosomal protein 1 in muscle tissue of patients with polymyositis and dermatomyositis treated with corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1586-94.
46. Ek M, Popović K, Harris HE, Naclér CS, Wahren-Herlenius M. Increased extracellular levels of the novel proinflammatory cytokine high mobility group box chromosomal protein 1 in minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2289-94.
47. Yang H, Ochani M, Li J, i sur. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:296-301.
48. Porto A, Palumbo R, Pieroni M, i sur. Smooth muscle cells in human atherosclerotic plaques secrete and proliferate in response to high mobility group box 1 protein. *FASEB J.* 2006;20:2565-6.
49. Zenz R, Eferl R, Kenner L, i sur. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature.* 2005;437:369-75.
50. Areschoug T, Gordon S. Pattern recognition receptors and their role in innate immunity: focus on microbial protein ligands. *Contrib Microbiol.* 2008;15:45-60.
51. Yang D, Tewary P, de la Rosa G, Wei F, Oppenheim JJ. The alarmin functions of high-mobility group proteins. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1799:157-63.
52. Fosch M, Strey A, Vogl T, i sur. Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful markers for monitoring disease activity in pauci-articular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:628-37.
53. van Lent PL, Grevers L, Blom AB, i sur. Myeloid-related proteins S100A8/S100A9 regulate joint inflammation and cartilage destruction during antigen-induced arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1750-8.
54. Hammer HB, Odegard S, Fagerhol MK, i sur. Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1093-7.
55. Foell D, Ichida F, Vogl T, i sur. S100A12 (EN-RAGE) in monitoring Kawasaki disease *Lancet.* 2003;361:1270-2.
56. Liao H, Wu J, Kuhn E, i sur. Use of mass spectrometry to identify protein biomarkers of disease severity in the synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3792-803.
57. Hammer HB, Ødegård S, Syversen SW, i sur. Calprotectin (a major S100 leucocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:150-4.