

Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów

Ewa Kontny

1.1. Wprowadzenie

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), przetrwałą chorobę zapalną o podłożu autoimmunizacyjnym, charakteryzującą zapalenie i destrukcja stawów, które prowadzą do upośledzenia jakości życia, niepełnosprawności i kalectwa, zwiększając także zachorowalność i śmiertelność chorych, przede wszystkim z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Chociaż etiopatogeneza RZS nadal nie została w pełni poznana, wiadomo, że kluczowe jest współdziaływanie uwarunkowań genetycznych i czynników środowiskowych, a także mechanizmów epigenetycznych, które zmieniają ekspresję różnych genów, wzmacniając molekularne szlaki prozapalne kosztem dróg przeciwzapalnych. W efekcie dochodzi do hiperplazji błony maziowej, spowodowanej zwiększeniem liczby synowocytów (fibroblastycznych i makrofagalnych) w warstwie wyściółkowej i naciekaniem warstwy podwyściółkowej przez komórki układu immunologicznego (głównie makrofagi i limfocyty), akumulacji neutrofilów w płynie stawowym, różnicowania i aktywacji kościogubnych osteoklastów oraz do wytwarzania przez gromadzące się w stawie komórki różnych cytokin, mediatorów zapalenia i enzymów degradujących tkankę łączną. Podstawowe informacje dotyczące tego zagadnienia omówiono we wcześniejszych opracowaniach [1–3]. Najnowsze, przedstawione poniżej, doniesienia dostarczają informacji pozwalających na lepsze zrozumienie patogenyzy RZS, w tym roli autoprzeciwciał swoistych dla białek zmodyfikowanych posttranslacyjnie, nowych cytokin, klasycznych i nieklasycznych subpopulacji limfocytów T, a zwłaszcza procesów toczących się w fazie przed objawami klinicznymi, co rodzi nadzieję na możliwość wprowadzenia terapii prewencyjnej.

1.2. Faza przedkliniczna (pre-RZS)

Pojawienie się klinicznych objawów RZS nie jest rzeczywistym początkiem choroby, ale kulminacją serii zjawisk patologicznych toczących się latami. Ten bezobjawowy okres wstępny określa się jako fazę pre-RZS. W tym czasie u osób o odpowiedniej predyspozycji genetycznej (posiadających m.in. antygen HLA-DR ze „wspólnym epitopem”) czynniki środowiskowe (infekcje, nikotynizm)

poprzez modyfikacje epigenetyczne zmieniają ekspresję różnych genów związanych z odpowiedzią immunologiczną, a poprzez modyfikacje posttranslacyjne białek (m.in. cytrulinację, karbamylację) dostarczają puli autoantygenów inicjujących odpowiedź autoimmunizacyjną. Jej przejawem jest obecność auto-przeciwciał charakterystycznych dla RZS, takich jak przeciwciała rozpoznające białka/peptydy cytrulinowane (*anti-citrullinated peptide antibodies* – ACPA) lub karbamylowane (*anti-carbamylated protein antibodies* – α -CarP), oraz czynnika reumatoidalnego (*rheumatoid factor* – RF), rozpoznającego fragment Fc immunoglobulin. Autoprzeciwciała o tej swoistości wykrywa się średnio ok. 5 lat przed objawami klinicznymi, ale stwierdza się je nawet kilkanaście lat wcześniej. Natomiast mniej swoiste dla RZS przeciwciała rozpoznające utleniony kolagen typu II pojawiają się tuż przed początkiem objawów choroby.

W ostatnich latach prowadzono liczne badania u osób posiadających ACPA i/lub RF (ACPA+ i/lub RF+) z objawami artralgi lub będących krewnymi I stopnia w linii prostej chorych na RZS. Ponieważ 40–70% tych osób (przede wszystkim palących papierosy i otyłych) w ciągu 4 lat rozwijało objawowy RZS [4], przyjęto, że w większości są to osoby w fazie pre-RZS. Ostatnio opracowano ujednoczone kryteria kliniczne, których celem jest identyfikacja i dobór do badań osób w fazie pre-RZS. Osoby takie zdefiniowano jako cierpiące na „artralgię z podejrzeniem progresji w RZS” (*clinically suspect arthralgia* – CSA) [5]. Najnowsze badania wskazują jednak, że nawet dołączenie do tych kryteriów klinicznych oceny obecności autoprzeciwciał nie pozwala na precyzyjną identyfikację osób z pre-RZS, gdyż ok. 30% osób seropozytywnych (ACPA/RF+) i spełniających kryteria CSA nie rozwijało zapalenia stawów w okresie 2-letniej obserwacji [6]. Pomimo tych niedoskonałości diagnostycznych, wyniki ostatnich badań pozwalają na częściową charakterystykę osób z pre-RZS i wskazują, jakie czynniki są związane z progresją w RZS.

Wcześniejsze badania wykazały, że u osób w fazie pre-RZS nie tylko są obecne swoiste autoprzeciwciała, lecz występuje także szereg zaburzeń immunologicznych wskazujących na aktywację układu immunologicznego. Stwierdzono m.in. zwiększone wytwarzanie granulocytów i limfocytów w szpiku kostnym, a w surowicy zwiększone stężenia chemokin odpowiedzialnych za migrację pomocniczych limfocytów T (*T helper cells* – Th) typu I (Th1) i II (Th2) oraz monocytów, a także zwiększone stężenia różnych cytokin, interleukiny (IL-)1, IL-2, IL-6, czynnika martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor* – TNF), odzwierciedlające aktywację komórek immunologicznych, jak również cytokin produkowanych przez limfocyty Th2, w mniejszym stopniu przez limfocyty Th1 i regulatorowe limfocyty T (Treg) [7]. Natomiast w błonie maziowej, z wyjątkiem niewielkich nacieków limfocytarnych zawierających przede wszystkim limfocyty T, nie obserwowano istotnych zmian [8]. Najnowsze badania oceniające węzły chłonne osób z pre-RZS dokumentują z kolei zaburzoną proporcję limfocytów Th1/Treg na niekorzyść komórek regulatorowych oraz zmiany w dystrybucji limfoidal-

nych komórek odporności wrodzonej (*innate lymphoid cells* – ILCs) z profilu homeostaticznego na prozapalny [9, 10]. Ponadto, w komórkach krwi obwodowej osób z pre-RZS stwierdzono zwiększoną cytrulinację białek spowodowaną upośledzoną ekspresją fosfatazy tyrozynowej typu 22 (*non-receptor type 22 protein tyrosine phosphatase* – PTPN22), która niezależnie od aktywności fosfatazy ma jeszcze zdolność hamowania cytrulinacji [11]. Wszystkie te obserwacje wskazują, że w fazie pre-RZS toczy się uogólniona odpowiedź immunologiczna z cechami autoimmunizacji, ale nie dochodzi jeszcze do zapalenia błony maziowej. Powstają zatem pytania – co jest przyczyną, gdzie rozwija się i jak długo trwa odpowiedź immunologiczna charakterystyczna dla fazy pre-RZS?

Wiele przesłanek przemawia za tym, że odpowiedź autoimmunizacyjna, będąca „iskrą” inicjującą RZS, powstaje w błonach śluzowych jamy ustnej, płuc, jelita i przypuszczalnie innych miejsc anatomicznych. Błony śluzowe są pierwszą linią obrony organizmu przed patogenami i czynnikami środowiskowymi. Tworzy je wyspecjalizowany nabłonek oraz rezydujące komórki układu immunologicznego (limfocyty, neutrofile, komórki prezentujące antygen), a także zasiedlająca je swoista mikrobiota. Doniesienia sprzed kilku lat, dobrze podsumowane w pracy przeglądowej [12], dokumentują m.in., że u osób z pre-RZS i wczesnym RZS wśród ACPA dominuje izotyp IgA, a u chorych we wczesnej fazie RZS stężenie ACPA w popłuczynach pęcherzykowo-oskrzelowych jest większe niż w surowicy, co świadczy o lokalnym wytwarzaniu tych autoprzeciwciał w błonach śluzowych. Co ciekawe, u niektórych osób bez objawów zapalenia stawów (palaczy tytoniu, z chorobą rozstrzeniową płuc, paradontozą) w płucach i jamie ustnej może rozwijać się łagodna odpowiedź autoimmunizacyjna charakterystyczna dla RZS, a jej przejawem jest zwiększona cytrulinacja i karbamylacja białek w płucach oraz zwiększona częstość występowania ACPA i RF. Potencjalnym czynnikiem patogennym inicjującym odpowiedź immunologiczną w śluzówce jamy ustnej jest *Porphyromonas gingivalis*, bakteria powodująca paradontozę, wyposażona w enzymy degradujące (gingipainy) i cytrulinujące (deiminaza peptydylo-argininowa – PAD) białka. Jednak doniesienia na temat związku pomiędzy zwiększonym ryzykiem rozwoju RZS a obecnością przeciwciał swoistych dla tej bakterii były dotychczas niespójne. Najnowsze prace podkreślają, że ważna jest raczej aktualna obecność i ilość *P. gingivalis* w dziąsłach, gdyż to, a nie przeciwciała, odzwierciedla intensywność zakażenia i stwarza warunki do degradacji i cytrulinacji białek ludzkich, co sprzyja autoimmunizacji [13].

Nie jest jednak pewne, czy pierwotna odpowiedź autoimmunizacyjna jest w RZS rzeczywiście indukowana przez autoantygeny cytrulinowane. Analiza przeciwciał rozpoznających rybonukleoproteinę jądrową hnRNP A2/B1 (autoantygen RA33) u chorych na RZS wykazała bowiem, że przeciwciała swoiste dla natywnego RA33 występują głównie u chorych z wczesnym RZS i cechujących się małą progresją radiologiczną choroby. U części chorych występują dwa rodzaje autoprzeciwciał – rozpoznających zarówno natywny, jak i cytrulinowany RA33 –

co koreluje z umiarkowaną aktywnością, ale z szybką progresją radiologiczną RZS, podczas gdy u chorych w ustalonej fazie choroby i przebiegu erozyjnym wykrywano tylko przeciwciała swoiste dla cytrulinowanego RA33 [14]. Autorzy pracy sugerują zatem, że w RZS pierwotna odpowiedź autoimmunizacyjna jest skierowana przeciwko pewnej wyselekcjonowanej grupie autoantygenów natywnych, a później następuje przełączenie swoistości tej odpowiedzi na autoantygeny cytrulinowane (i przypuszczalnie inne autoantygeny zmodyfikowane posttranslacyjnie). Wydaje się, że u danego pacjenta o odpowiedniej predyspozycji genetycznej stałe wytwarzanie zmodyfikowanych autoantygenów, ich wtórne pozakomórkowe uwalnianie oraz czas współdziaływania tych czynników może decydować, czy przełączenie swoistości odpowiedzi immunologicznej na autoantygeny cytrulinowane wydarzy się w fazie pre-RZS, w fazie ustalonej, czy też w ogóle nie dojdzie do tej zmiany (chorzy niewytwarzający ACPA). Jeśli to przypuszczenie jest prawdziwe, to można przyjąć, że cytrulinacja raczej nasila niż inicjuje odpowiedź autoimmunizacyjną. W innej interesującej pracy, u osób z pre-RZS, wczesnym RZS i zdrowych dawców krwi przeprowadzono ocenę liczby i klonalności plazmablastów oraz analizę izotypu wytwarzanych immunoglobulin i mutacji zachodzących w tych komórkach podczas syntezy przeciwciał. Wyniki tej oceny wskazują, że wczesna odpowiedź autoimmunizacyjna tocząca się w fazie pre-RZS kończy się wraz z pojawieniem się objawów klinicznych [15]. Autorzy pracy sugerują, że zbiega się to ze zmianą lokalizacji tej odpowiedzi (z błon śluzowych na błonę maziową).

Inną możliwą przyczyną przekształcającą autoimmunizację łagodną w patologiczną jest nabywanie przez immunoglobuliny klasy G (IgG) silnych właściwości prozapalnych. Najnowsze badania u zwierząt z zapaleniem stawów indukowanym doświadczalnie dokumentują, że w fazie przedklinicznej IL-23 aktywuje limfocyty Th wytwarzające głównie IL-17 (Th17), które gromadzą się w grudkach chłonnych wtórnych narządów limfatycznych, gdzie kontaktują się z nowo powstałymi plazmablastami i hamują w nich aktywność sialyltransferazy, co upośledza glikozylację IgG syntezowanych przez plazmablasty. Tak zmienione IgG wykazują bardzo silne właściwości zapalne – *in vitro* w kompleksach immunologicznych stymulują komórki do wytwarzania bardzo dużych ilości cytokin prozapalnych (IL-6, TNF). Autorzy tych badań stwierdzili ponadto, że u osób z pre-RZS (ACPA+) przed początkiem objawów klinicznych dochodzi do analogicznych zmian w glikozylacji IgG, czego nie obserwuje się u osób ACPA+, u których nie rozwinęło się RZS [16]. Ta obserwacja potwierdza, że stopień glikozylacji immunoglobulin może być istotnym czynnikiem sprzyjającym progresji pre-RZS w RZS.

Należy podkreślić, że część chorych na RZS nie wytwarza ACPA. Co ciekawe, osoby ACPA+ i ACPA– różnią się obrazem klinicznym już w fazie pre-RZS [17]. U osób ACPA+ objawy artralгии pojawiają się później, ale od tego momentu zapalenie stawów rozwija się trzykrotnie szybciej (średnio

6 vs 18 tygodni) niż u osób niewytwarzających tych autooprzeciwciał. Z kolei u osób ACPA– cierpiących na artralgię objawy początkowe charakterystyczne dla RZS rzadko dotyczą kończyn dolnych. Te obserwacje dostarczają kolejnych przesłanek przemawiających za hipotezą o odmiennym rozwoju RZS u osób seropozytywnych i seronegatywnych.

Na podstawie dotychczasowej wiedzy o fazie pre-RZS oraz wyników badań u zwierząt, dokumentujących skuteczność leczenia prewencyjnego, rozpoczęto ostatnio kilka badań klinicznych, których celem jest zapobieganie rozwojowi RZS u osób o wysokim ryzyku zachorowania (seropozytywni z artralgią lub z CSA) [18]. Z dotychczas opublikowanych doniesień wynika, że deksametazon zmniejsza miano ACPA, a rituksimab (RTX) opóźnia początek choroby, ale żaden z tych leków nie zapobiega rozwojowi RZS. Na wyniki badań z zastosowaniem innych leków, w tym abataceptu, który normalizuje czynność limfocytów T, trzeba jeszcze poczekać. Tym niemniej zalecana jest prewencja pierwotna – zaprzestanie palenia tytoniu, normalizacja masy ciała, leczenie paradontozy.

1.3. Odpowiedź nabyta

Komórkami wykonawczymi odpowiedzi nabytej są limfocyty T i B rozpoznające antygeny za pomocą swoistych dlań receptorów powierzchniowych. W przypadku większości antygenów odpowiedź limfocytów B jest zależna od pomocy ze strony limfocytów Th.

1.3.1. Limfocyty B i autooprzeciwciała

U chorych na RZS większość autooprzeciwciał rozpoznaje własne białka ulegające po wytworzeniu (translacji) modyfikacjom. Posttranslacyjne modyfikacje białek mogą przybierać różne formy (modyfikacje chemiczne, jak acetylacja, metylacja, glikozylacja itp.; konwersja aminokwasów) i przebiegają drogą enzymatyczną (np. przekształcenie argininy w cytrulinę zależy od aktywności PAD) lub nieenzymatyczną (np. karbamyłacja polega na dodaniu kwasu izocyjanowego do lizyny w *N*-końcowej części białka, skutkiem czego powstaje homocytrulina). Oprócz zidentyfikowanego ponad 70 lat temu RF i ACPA, których swoistość poznano w latach 90. ubiegłego wieku, u chorych na RZS odkrywa się wciąż nowe autooprzeciwciała, m.in. rozpoznające białka karbamyłowane (α -CarP), acetylowane (α -Acetyl), białka z adduktami będącymi produktami peroksydacji lipidów – aldehydu dimalonowego (*malondialdehyde* – MDA) oraz aldehydu dimalonowego i aldehydu octowego (*malondialdehyde-acetaldehyde* – MAA) (α MDA/MAA). Przeciwciała przeciwko zmodyfikowanym białkom (*anti-modified protein antibodies* – AMPA) występują przede wszystkim, choć nie zawsze, u chorych ACPA+. Chociaż ACPA, α -CarP i RF stwierdza się okazjonalnie w innych wczesnych formach zapalenia stawów, to równoczesne występowanie tych trzech autooprze-

ciwciał jest swoiste dla RZS [19]. Naturalne przeciwciała α -MDA klasy IgM występują u osób zdrowych, ale klasy IgG są wytwarzane u osób z chorobami zapalnymi i autoimmunizacyjnymi, przy czym w RZS ich stężenie w surowicy koreluje z markerami zapalenia i aktywnością kliniczną choroby [20]. Co ciekawe, ACPA i α -CarP rozpoznają bardzo podobne modyfikacje (odpowiednio cytrulinę i homocytrulinę), ale wykazują tylko częściową reaktywność krzyżową. Wraz z różnicami w uwarunkowaniach genetycznych sugeruje to, że ich wytwarzanie może być uruchamiane przez odrębne czynniki. Najnowsze badania wskazują, że u chorych na RZS przeciwciała α -CarP reagują z różnymi białkami karbamylowanymi – własnymi i obcymi, a u zwierząt wytwarzanie autoreaktywnych AMPA można indukować poprzez immunizację nie tylko własnymi, lecz także obcymi antygenami zawierającymi posttranslacyjnie zmodyfikowane białka, co rzuca nowe światło na przyczynę przełamania autotolerancji immunologicznej w tej chorobie [21]. Obecność AMPA koreluje zwykle z cięższym klinicznie przebiegiem choroby i/lub gorszą odpowiedzią na terapię. Patogenne działanie AMPA w stawach osób chorych na RZS wydaje się spowodowane tym, że rozpoznają one zmodyfikowane białka macierzy pozakomórkowej, co powoduje tworzenie kompleksów immunologicznych (bez możliwości ich usunięcia jak w przypadku białek surowicy) i aktywację dopełniacza z uruchomieniem przetrwałej lokalnej odpowiedzi zapalnej. Wiele doniesień dostarcza bezpośrednich dowodów na patogeną rolę AMPA w RZS. Wykazano m.in., że podanie ludzkich ACPA myszom powoduje utratę tkanki kostnej, spowodowaną zwiększonym różnicowaniem kościogubnych osteoklastów. Wywołuje także długotrwały efekt bólowy bez indukowania reakcji zapalnej, gdyż ACPA stymulują osteoklasty do wytwarzania IL-8, która z kolei aktywuje neurony czuciowe [22, 23].

Najnowsze prace sugerują, że także autoprzeciwciała o innej swoistości pełnią funkcję patogeną. Przeciwciała α -MDA są wytwarzane lokalnie przez synowialne limfocyty B. W warunkach *in vitro* również one zwiększają wytwarzanie osteoklastów resorbujących tkankę kostną [20]. Obserwacje kliniczne u chorych na RZS wskazują z kolei na powiązanie pomiędzy przeciwciałami α -CarP i ACPA a powikłaniem miażdżycą [24, 25]. U niektórych chorych na RZS występują przeciwciała rozpoznające i aktywujące enzym PAD4, odpowiedzialny za cytrulinację białek, a ich obecność koreluje z progresją radiologiczną i współwystępowaniem choroby śródmiąższowej płuc [26]. U ok. 1/3 chorych na RZS nie stwierdzano dotąd ani RF, ani ACPA. Ostatnio udokumentowano, że u ok. 10% seronegatywnych (ACPA/RF-) chorych na RZS i u 19–33% osób we wczesnej fazie choroby występują nowe autoprzeciwciała rozpoznające peptydy UH (*Hassel University*)-RA.1 i UH-RA.21. Rola tych autoprzeciwciał nie jest jeszcze znana, ale mogą być one przydatne w diagnostyce RZS [27].

Rola limfocytów B w patogenezie RZS nie ogranicza się tylko do wytwarzania autoprzeciwciał. Najnowsze badania wskazują na udział tych komórek w procesach destrukcyjnych, gdyż izolowane z płynu stawowego i błony maziowej

chorych na RZS limfocyty B pamięci immunologicznej wykazują ekspresję białka RANKL, dzięki czemu podtrzymują różnicowanie komórek prekursorowych w osteoklasty [28]. Oprócz tego, limfocyty B produkują cytokiny pro- i przeciwzapalne, przy czym komórki wytwarzające IL-10 pełnią funkcje regulatorowe (Breg), hamując odpowiedź zapalną i autoimmunizacyjną. Jak dokumentują ostatnie doniesienia, liczba i czynność supresorowa komórek Breg izolowanych z krwi obwodowej chorych na RZS są upośledzone [29].

1.3.2. Limfocyty T

Udział limfocytów T w patogenezie RZS jest dobrze udokumentowany poprzez następujące obserwacje: (i) limfocyty T znajdują się w płynie stawowym i błonie maziowej chorych; (ii) limfocyty T podtrzymują wytwarzanie charakterystycznych dla RZS autooprzeciwciał; (iii) uwarunkowania genetyczne sprzyjające rozwojowi RZS współtworzą geny kodujące cząsteczki układu zgodności tkankowej HLA-DR związane z prezentacją limfocytom T antygeny oraz odmiany polimorficzne genów związane z funkcjonowaniem tych komórek (np. gen kodujący fosfatazę PTPN22); (iv) leki normalizujące czynność limfocytów T (np. abatacept) przynoszą chorym korzyść terapeutyczną; (v) badania u myszy z zapaleniem stawów indukowanym doświadczalnie wskazują na niezbędny udział limfocytów T w rozwoju choroby, a usunięcie limfocytów Treg powoduje chorobę autoimmunizacyjną obejmującą wiele narządów, w tym zapalenie stawów.

Limfocyty T są heterogenną populacją komórek, które w określonym środowisku cytokinowym różnicują się w odrębne czynnościowo subpopulacje. Ten proces zachowuje pewną plastyczność umożliwiającą powstawanie populacji o właściwościach mieszanych, a nawet konwersję jednej subpopulacji w inną. Dotychczasowe badania u chorych na RZS wskazywały na patogenną rolę limfocytów Th17, wytwarzających przede wszystkim IL-17, oraz komórek o właściwościach mieszanych Th1/Th17, wytwarzających IL-17 i interferon γ (IFN- γ). Badania kliniczne z użyciem leków neutralizujących IL-17 nie przyniosły u chorych na RZS spodziewanych efektów terapeutycznych, co stało się inspiracją do badań nad poznaniem roli innych subpopulacji limfocytów T w patogenezie tej choroby. Porównując skład nacieków komórkowych w błonie maziowej osób z chorobą zwyrodnieniową stawów (ChZS) i RZS, wykazano, że w ChZS dominują limfocyty Th1/Th17, natomiast w RZS jest więcej komórek Treg i limfocytów T pomocniczych grudek limfatycznych (*T follicular helper cells* – Tfh), chociaż zarówno surowica, jak i płyn stawowy chorych na RZS zawierają więcej IL-17 oraz czynnika wzrostu limfocytów B (*B lymphocyte stimulator* – BlyS), co koreluje z obecnością autooprzeciwciał i aktywnością RZS [30].

Główną fizjologiczną rolą limfocytów Tfh jest udział w odpowiedzi humoralnej, inicjowanej w centrach rozrodczych grudek limfatycznych, tj. wspomaganie różnicowania dziewiczych limfocytów B w komórki plazmatyczne, wytwarzające

przeciwciała, i w komórki pamięci immunologicznej. Charakterystyczną cechą limfocytów T_{fh} jest wytwarzanie IL-21, za której pośrednictwem są one zdolne do pełnienia powyższych funkcji. Spośród ostatnio opublikowanych prac dotyczących znaczenia limfocytów T pomocniczych wytwarzających IL-21 w patogenezie RZS dwie zasługują na szczególną uwagę. Po pierwsze wykazano, że odsetek tych komórek we krwi obwodowej chorych na RZS koreluje z obecnością autoprzeciwciała (ACPA, RF) i aktywnością kliniczną choroby. Natomiast w płynie stawowym występują limfocyty Th wytwarzające albo samą IL-21, albo IL-21 i TNF. Co więcej, te komórki, za pośrednictwem wydzielanych cytokin, stymulowały synowioocyty fibroblastyczne do produkcji metaloproteinaz (MMP-1 i MMP-3) – enzymów degradujących tkankę łączną [31].

W drugiej pracy opisano występujące w błonie maziowej chorych na RZS limfocyty przypominające komórki T_{fh}, które nazwano obwodowymi pomocniczymi limfocytami T (*peripheral helper T cells* – T_{ph}). Dzięki wytwarzanym czynnikom rozpuszczalnym, odpowiednio chemokinie CXCL13 i IL-21, komórki T_{ph} przyciągają limfocyty B oraz indukują ich różnicowanie w komórki plazmatyczne [32]. Ponadto, dzięki wyposażeniu w odpowiedni zestaw receptorów chemokinowych (CCR2, CX3CR1 i CCR5), komórki T_{ph} mogą migrować do tkanek objętych procesem zapalnym.

Wydaje się, że w RZS limfocyty T_{ph} mogą umożliwiać kooperację limfocytów B z T_{fh} i inicjować odpowiedź humoralną w ektopowej tkance limfatycznej, jaka powstaje w błonie maziowej, i/lub bezpośrednio tę odpowiedź podtrzymywać. Nie wiadomo jeszcze, czy opisane powyżej subpopulacje limfocytów Th wytwarzających IL-21 są tożsame. Z kolei we krwi obwodowej chorych z wczesnym, nieleczonym RZS nad innymi subpopulacjami limfocytów Th dominują ilościowo komórki Th2 i Th17, co wskazuje na ich potencjalny udział w początkowej fazie choroby [33], zwłaszcza że w ustalonej fazie RZS inni autorzy zaobserwowali spadek liczby limfocytów Th2 wytwarzających IL-4 [34]. W tej ostatniej pracy opisano także zróżnicowanie czynnościowe limfocytów Th2 (wytwarzanie IL-4, IL-10 lub obu tych cytokin) i ich różny wpływ na odpowiedź humoralną, a także korelację z mianem RF u chorych na RZS.

Kilka ostatnio opublikowanych prac sugeruje udział w patogenezie RZS limfocytów Th wydzielających IL-9 (Th9), ale znaczenie tych komórek jest jeszcze mało poznane. Wiadomo już, że zarówno w surowicy, jak i płynie stawowym chorych na RZS stężenie IL-9 jest podwyższone – jej głównym źródłem w stawie są limfocyty Th9, w mniejszym zaś stopniu limfocyty Th17 [35]. Interleukina 9 w sposób autokrynowy indukuje proliferację ludzkich limfocytów T, a u chorych na RZS jej stężenie w zajętych chorobowo stawach koreluje z intensywnością i stopniem zorganizowania nacieków zapalnych, co wskazuje na prozapalne działanie tej cytokiny [35, 36]. Ponadto, izolowane z krwi obwodowej chorych na RZS limfocyty Th9 intensywnie namnażają się po stymulacji cytrulinowanym

agrekaniem – ta obserwacja sugeruje współdziałanie komórek Th9 w odpowiedzi autoimmunizacyjnej [35]. Badania u zwierząt z zapaleniem stawów indukowanym doświadczalnie wskazują jednak na korzystne działanie IL-9 i wytwarzających ją komórek ILCs typu 2 (ILC-2), gdyż cytokina ta aktywuje również komórki Treg, przez co wygasza zapalenie i chroni zwierzęta przed destrukcją kości [37].

Badacze zwracają także uwagę na nieklasyczne limfocyty T mające receptory dla antygeny zbudowane z łańcuchów γ i δ (limfocyty T γ/δ). Wyniki badań prowadzonych przez Mo i wsp. [38] dokumentują obniżenie liczby limfocytów T γ/δ (subpopulacji T V δ 2) we krwi chorych na RZS spowodowane migracją tych komórek do błony maziowej, gdzie wytwarzają znaczne ilości cytokin prozapalnych (TNF, IFN- γ). Natomiast u kobiet z RZS w III trymestrze ciąży spadek aktywności klinicznej choroby był związany z normalizacją czynnościową limfocytów T γ/δ (m.in. ze zmniejszonym wytwarzaniem TNF i IFN- γ) [39]. Te nowe obserwacje wskazują na patogenną rolę limfocytów T γ/δ w RZS.

1.4. Zróżnicowanie nacieków komórkowych w błonie maziowej a obraz kliniczny i odpowiedź na terapię

Postęp badań nad poznaniem komórkowych i molekularnych dróg, które ulegają aktywacji podczas zapalenia stawów, wskazuje na istotne różnice nie tylko pomiędzy różnymi chorobami reumatycznymi (np. RZS a spondyloartropatiami), lecz także pomiędzy podgrupami chorych w obrębie tej samej choroby, a nawet pomiędzy różnymi etapami procesu chorobowego u tego samego pacjenta. Wczesniejsze prace oceniające skład komórkowy nacieków w błonie maziowej u chorych seropozytywnych w porównaniu z seronegatywnymi czy też u chorych różniących się szybkością progresji radiologicznej nie przyniosły jednoznacznych wniosków. Natomiast pogłębiona analiza obejmująca ocenę histologiczną i komórkową oraz ocenę ekspresji genów wykazała istnienie 4 podtypów *synovitis* w RZS [40].

W podtypie pierwszym, „mieloidalnym”, dominowały mechanizmy odpowiedzi wrodzonej, zwiększoną ekspresję wykazywały geny związane z chemotaksją, angiogenezą, przekazywaniem sygnałów przez receptory toll- (*toll-like receptors* – TLR) i NOD-podobne (*NOD-like receptors* – NLR), receptory dla fragmentu Fc immunoglobulin, wśród komórek naciekających były limfocyty T i B, makrofagi zapalne typu 1 (M1) oraz proliferujące komórki jednojądrzaste. W podtypie drugim, „limfoidalnym”, dominowały mechanizmy odpowiedzi nabytej, obserwowano zwiększoną ekspresję genów związanych z aktywacją i różnicowaniem limfocytów T i B, syntezą immunoglobulin, prezentacją antygeny, przekazywaniem sygnału przez cytokiny, w naciekach stwierdzano dużą liczbę limfocytów B oraz proliferujące limfocyty T i B. W pozostałych dwóch podtypach istotną rolę zdają się odgrywać komórki zrębu, przy czym w podtypie trzecim, „mało zapalnym”, zwiększonej ekspresji ulegały geny związane z odpowiedzią zapalną, obrotem i naprawą tkanek, w naciekach stwierdzano niezapalne makrofagi

typu 2 (M2), małą liczbę proliferujących limfocytów T i B przy braku limfocytów B CD20+. Natomiast w podtypie czwartym, „fibroidalnym”, obserwowano zwiększoną ekspresję genów związanych z endocytozą, przekazywaniem sygnału przez członków rodziny transformującego czynnika wzrostu β (*transforming growth factor β* – TGF- β) – sam TGF- β , białka Smad i białka morfogenetyczne kości (*bone morphogenic proteins* – BMP), wśród komórek naciekających brakowało proliferujących limfocytów T i B, także limfocytów B CD20+, a cechą charakterystyczną była wybitnie zwiększona angiogeneza. We wszystkich podtypach w błonie maziowej występowały w zmiennej liczbie synowioocyty fibroblastyczne, makrofagi i limfocyty T. Czynnika reumatoidalnego nie stwierdzano jedynie u chorych z podtypem „fibroidalnym” *synovitis*. Co ciekawe, chorzy z „mieloidalnym” zapaleniem błony maziowej odpowiadali dobrze na terapię inhibitorami TNF (iTNF), a chorych z *synovitis* typu limfoidalnego cechowała dobra odpowiedź na inhibitor receptora IL-6 (tocilizumab).

Najnowsze badania prospektywne, przeprowadzone na dużej liczbie pacjentów ($n = 123$), potwierdziły istnienie różnic w składzie nacieków komórkowych w błonie maziowej chorych na RZS ACPA+ w porównaniu z ACPA– [41]. U chorych ACPA+ nacieki były częściej bardziej zorganizowane (w formie agregatów limfoidalnych), wśród komórek naciekających notowano istotnie większy odsetek limfocytów B CD19+, a także limfocytów T(CD3+), w tym komórek cytotoksycznych (CD8+). Oprócz tego wyjściowa duża liczba naciekających limfocytów B CD19+ stanowiła czynnik prognozujący późniejszy erozyjny przebieg choroby. Czynniki predykcyjnymi dobrej odpowiedzi na niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) i/lub iTNF u chorych ACPA+ były odpowiednio: (i) liczba naciekających błonę maziową limfocytów TCD3+ i/lub cytotoksycznych limfocytów TCD8+ oraz (ii) makrofagów CD68+. Jeśli te obserwacje znajdą potwierdzenie, mogą być wykorzystane przy doborze terapii odpowiedniej dla danego pacjenta.

1.5. Cytokiny

Cytokiny uczestniczą w wielu procesach biologicznych, m.in. proliferacji i różnicowaniu komórek, reakcji zapalnej, odpowiedzi immunologicznej, naprawie i przebudowie tkanek. Rola cytokin w patogenezie RZS została dość dobrze ustalona, wiele z nich jest odpowiedzialnych za przetrwałe zapalenie i destrukcję struktur stawu. Charakterystyczną cechą RZS jest dominacja cytokin prozapalnych, takich jak TNF, IL-1, IL-7, IL-12, IL-17, IL-18, IL-21, IL-23 i IL-32, nad cytokinami o właściwościach przeciwzapalnych, wśród których wymienia się IL-4, IL-10, IL-13 i IL-25. Cytokinami ambiwalentnymi, o właściwościach mieszanych, którym przypisuje się udział w patogenezie RZS, są IL-6, IL-27 i IL-33. W chorobach reumatycznych cytokiny od lat są celem terapii biologicznej, wiele leków o takim działaniu jest zarejestrowanych do leczenia RZS (inhibitory TNF, IL-1, IL-6, kinaz JAK1 i 2 > JAK3 – tofacitinib).

Obecnie trwają liczne badania kliniczne oceniające skuteczność neutralizacji różnych cytokin związanych z immunologiczną odpowiedzią: (i) wrodzoną – nowe inhibitory TNF, IL-6 i IL-1, inhibitory cytokin z rodziny TNF (RANKL, TWEAK, APRIL, BlyS), hamujące czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i monocytów (GM-CSF) i inne; (ii) nabytą – IL-17, IL-15, IL-21; a także (iii) mniej lub bardziej selektywne inhibitory kinaz z rodziny JAK – enzymów, które odgrywają kluczową rolę w przekazywaniu sygnału dostarczanego komórce przez cytokiny. Ciekawym podejściem terapeutycznym jest zastosowanie leków biologicznych (przeciwciał o podwójnej swoistości) wiążących i neutralizujących równocześnie dwie cytokiny. Ostatnio opublikowano pierwsze wyniki badań klinicznych I fazy, w których udokumentowano bezpieczeństwo podawania chorym na RZS przeciwciała neutralizującego TNF i IL-17 [42], ale na ocenę skuteczności tego leku trzeba jeszcze poczekać.

Spśród ostatnich doniesień kilka prac dotyczących powiązania nowych cytokin z patogenezą RZS zasługuje na uwagę. Badacze z Chin oceniali rolę dwóch cytokin (IL-28B i IL-29) należących do rodziny interferonu typu III, dokumentując podwyższone stężenie IL-29 i obniżone stężenie IL-28B w surowicy chorych na RZS [43, 44], przy czym stężenie IL-29 korelowało dodatnio, a IL-28B ujemnie z obecnością autoprzeciwciał (ACPA, RF). Ponadto u chorych ACPA+ stężenie IL-29 było powiązane z aktywnością kliniczną i normalizowało się po leczeniu, czego nie obserwowano u chorych seronegatywnych [43]. Natomiast stężenie IL-28B było raczej związane z progresją radiologiczną choroby [44]. Wyniki uzyskane przez tę grupę dostarczają kolejnych dowodów na różnice w patogenezie seropoztywnej i seronegatywnej postaci RZS.

Kolejne dwie prace dotyczą cytokin działających protekcyjnie – IL-25 i IL-38. Interleukina 25 (zwana inaczej IL-17F) jest jednym z sześciu (IL-17A-F) członków rodziny IL-17, ale o unikatowej budowie i funkcji. Jest wytwarzana przez różne komórki, indukuje różnicowanie limfocytów Th w linię Th2 i zwiększa produkcję cytokin (IL-4, IL-5, IL-13) wydzielanych przez te komórki. W chorobach zapalnych i autoimmunizacyjnych IL-25 przypisuje się działanie przeciwzapalne, ale w chorobach alergicznych odgrywa ona rolę patogenną. Wykazano, że w modelu kolagenowego zapalenia stawów u myszy podanie egzogennej IL-25 zmniejsza częstość rozwoju choroby i jej ostrość (intensywność *synovitis*, erozje, tworzenie łuszczyki stawowej), gdyż IL-25 przeciwdziała powstawaniu patogennych limfocytów Th17. Podobnie w warunkach *in vitro* IL-25 hamuje powstawanie tych komórek z limfocytów izolowanych z krwi obwodowej chorych na RZS. Co ciekawe, zarówno u zwierząt, jak i u chorych na RZS IL-25 nie wykazuje żadnego powiązania z autoprzeciwciałami (odpowiednio przeciw kolagenowi typu II oraz ACPA/RF) [45]. Z kolei IL-38 należy do rodziny IL-1, ale wykazuje właściwości przeciwzapalne. U chorych na RZS IL-38 stwierdza się w błonie maziowej zajętych chorobowo stawów. Badania u zwierząt z indukowanym doświadczalnie zapaleniem stawów dokumentują korzystne,

przeciwzapalne działanie tej cytokiny, gdyż deficyt IL-38 nasila zapalenie stawów, a zwiększenie ekspresji IL-38 w stawie zmniejsza nacieki makrofagów oraz ekspresję cytokin prozapalnych (TNF, IL-17, IL-22, IL-23) w synowocytach, choć jest bez wpływu na destrukcję chrząstki i kości stawowej [46]. Autorzy opisanych powyżej badań sugerują, że IL-25 i IL-38 mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu chorych na RZS.

1.6. Podsumowanie

Dotąd leczenie chorych na RZS jest prewencją trzeciego stopnia, mającą na celu opóźnienie i/lub zmniejszenie skutków choroby (tj. zapobieganie uszkodzeniom stawów i innych narządów, poprawę sprawności fizycznej i ograniczenie powikłań). Zmierza się do tego poprzez intensywne leczenie przeciwzapalne we wczesnej fazie choroby, aż do uzyskania remisji, a następnie leczenie podtrzymujące. Postęp badań nad procesami patogennymi toczącymi się w fazie przed objawami klinicznymi (pre-RZS) umożliwił identyfikację osób szczególnie zagrożonych rozwojem choroby oraz rozpoczęcie badań klinicznych oceniających skuteczność leczenia prewencyjnego, którego celem jest blokowanie progresji choroby z fazy asymptomatycznej w symptomatyczną (prewencja wtórna). Zaleca się także prewencję pierwotną polegającą na eliminacji znanych czynników ryzyka (zaprzestanie palenia tytoniu, leczenie paradontozy, normalizacja masy ciała).

Odkrywane sukcesywnie autoprzeciwiactwa o nowych swoistościach wskazują, że odpowiedź autoimmunizacyjna w RZS jest indukowana przez grupę białek ulegających różnym modyfikacjom posttranslacyjnym. Wiele prac dokumentuje patogenne działanie tych autoprzeciwiactw. Ponadto, toczą się intensywne badania podstawowe zmierzające do identyfikacji czynników przyczyniających się do progresji pre-RZS w RZS. Niektóre z nich są już w pewnym stopniu udokumentowane (np. zmiana swoistości odpowiedzi autoimmunizacyjnej ze skierowanej na antygeny natywne na antygeny cytrulinowane/zmodyfikowane posttranslacyjnie, upośledzenie glikozylacji IgG), ale wymagają dalszego potwierdzenia. Głębsze poznanie biologii subpopulacji limfocytów T stało się bodźcem do badań nad ich udziałem w patogenezie RZS – niektórym z nich (T_{fh}, T_{ph}) przypisuje się istotną rolę w inicjowaniu i podtrzymywaniu odpowiedzi humoralnej, innym (T_γ/δ) działanie prozapalne, a co do roli niektórych (T_h9) trwa jeszcze dyskusja. Badania dotyczące cytokin wskazują, że neutralizacja niektórych cytokin (np. IL-21, IL-29), jak również terapeutyczne wykorzystanie cytokin o właściwościach przeciwzapalnych (IL-25, IL-38) mogą znaleźć zastosowanie praktyczne. Także immunohistochemiczna ocena podtypu zapalenia błony maziowej, potwierdzająca heterogenność RZS, może być przydatna w prognozowaniu przebiegu choroby i doborze terapii dostosowanej do danego pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Kontny E, Maśliński W. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. W: Reumatologia 2009/2010 – nowe trendy. Wiland P (red.). Termedia, Poznań 2010; 134-136.
2. Kontny E, Maśliński W. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów – co nowego wniósł rok 2010? W: Reumatologia 2010/2011 – nowe trendy. Wiland P (red.). Termedia, Poznań 2011; 15-33.
3. Kontny E, Maśliński W. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów – najważniejsze osiągnięcia badawcze w 2011 roku i nowe możliwości terapeutyczne. W: Reumatologia 2011/2012 – nowe trendy. Wiland P (red.). Termedia, Poznań 2012; 15-34.
4. de Hair MJ, Landewe RB, van de Sande MG i wsp. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1654-1658.
5. van Steenbergen HW, van der Helm-van Mil AH. Clinical expertise and its accuracy in differentiating arthralgia patients at risk for rheumatoid arthritis from other patients presenting with joint symptoms. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1140-1141.
6. Ten Brinck RM, van Steenbergen HW, van Delft MAM i wsp. The risk of individual autoantibodies, autoantibody combinations and levels for arthritis development in clinically suspect arthralgia. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 2145-2153.
7. Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J i wsp. Up-regulation of cytokines and chemokines pre-dates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 383-391.
8. de Hair MJ, van de Sande MG, Ramwadhoebe TH i wsp. Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2014; 66: 513-522.
9. Ramwadhoebe TH, Hähnlein J, Majjer KI i wsp. Lymph node biopsy analysis reveals an altered immunoregulatory balance already during the at-risk phase of autoantibody positive rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 2016; 46: 2812-2821.
10. Rodríguez-Carrio J, Hähnlein J, Ramwadhoebe TH i wsp. Altered innate lymphoid cell subsets in human lymph node biopsy specimens obtained during the at-risk and earliest phases of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2017; 1: 70-76.
11. Chang HH, Liu GY, Dwivedi N i wsp. A molecular signature of preclinical rheumatoid arthritis triggered by dysregulated PTPN22. *JCI Insight* 2016; 1: e90045.
12. Mikuls TR, Payne JB, Deane KD. Autoimmunity of the lung and oral mucosa in a multisystem inflammatory disease: the spark that lights the fire in rheumatoid arthritis? *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 28-34.
13. Mankia K, Emery P. Anti-*Porphyromonas gingivalis* antibodies in rheumatoid arthritis: comment on the article by Serró et al. *Arthritis Reum* 2015; 67: 3329-3330.
14. König MF, Giles JT, Nigrovic PA, Andrade F. Antibodies to native and citrullinated RA33 (hnRNP A2/B1) challenge citrullination as the inciting principle underlying loss of tolerance in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 2022-2028.
15. Kinslow JD, Blum LK, Deane LK i wsp. Elevated IgA plasmablast levels in subjects at risk of developing rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2016; 68: 2372-2383.
16. Pfeifle R, Rothe T, Ipseiz N i wsp. Regulation of autoantibody activity by the IL-23-Th17 axis determines the onset of autoimmune disease. *Nat Immunol* 2017; 18: 104-113.
17. Burgers LE, van Steenbergen HW, Ten Brinck RM i wsp. Differences in the symptomatic phase preceding ACPA-positive and ACPA-negative RA: a longitudinal study in arthralgia during progression to clinical arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1751-1754.
18. van Steenbergen HW, da Silva JAP, Huizinga TW i wsp. Preventing progression from arthralgia to arthritis: targeting the right patients. *Nature Rev Rheumatol* 2018; 14: 32-41.
19. Shi J, van Steenbergen HW, van Nies JA i wsp. The specificity of anti-carbamylated protein antibodies for rheumatoid arthritis in a setting of early arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015, 17: 339.

20. Grönwall C, Amara K, Hardt U i wsp. Autoreactivity to malondialdehyde-modifications in rheumatoid arthritis is linked to disease activity and synovial pathogenesis. *J Autoimmunity* 2017; 84: 29-45.
21. Dekkers JS, Verheul MK, Stoop JN i wsp. Breach of autoreactive B cell tolerance by post-translationally modified proteins. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1449-1457.
22. Krishnamurthy A, Joshua V, Hensvold AH i wsp. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 721-729.
23. Wigerblad G, Bas DB, Fernandes-Cerqueira C i wsp. Autoantibodies to citrullinated proteins induce joint pain independently of inflammation via a chemokine-dependent mechanism. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 730-738.
24. Spinelli FR, Pecani A, Ciciarello F i wsp. Association between antibodies to carbamylated proteins and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2017; 18: 214.
25. Geraldino-Pardilla L, Giles JT, Sokolove J i wsp. Association of anti-citrullinated peptide antibodies with coronary artery calcification in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2017; 69: 1276-1281.
26. Shi J, Darrah E, Sims GP i wsp. Affinity maturation shapes the function of agonistic antibodies to peptidylarginine deiminase type 4 in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 141-148.
27. De Winter LM, Hansen WL, van Steenberg HW i wsp. Autoantibodies to two novel peptides in seronegative and early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1431-1436.
28. Meednu N, Zhang H, Owen T i wsp. Production of RANKL by memory B cells. A link between B cells and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2016; 68: 805-816.
29. Bankó Z, Pozsgay J, Szili D i wsp. Induction of differentiation of IL-10-producing regulatory B cells from healthy donors and rheumatoid arthritis patients. *J Immunol* 2017; 198: 1512-1520.
30. Penatti A, Facciotti F, De Matteis R i wsp. Differences in serum and synovial CD4+ T cells and cytokine profiles to stratify patients with inflammatory osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 103.
31. Lebre MC, Vieira PL, Tang MW i wsp. Synovial IL-21/TNF-producing CD4+ T cells induce joint destruction in rheumatoid arthritis by inducing matrix metalloproteinase production by fibroblast-like synoviocytes. *J Leukoc Biol* 2017; 101: 775-783.
32. Rao DA, Gurish MF, Marshall JL i wsp. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis. *Nature* 2017; 542: 110-114.
33. Pandya JM, Lundell AC, Hallström M i wsp. Circulating T helper and T regulatory subsets in untreated early rheumatoid arthritis and healthy control subjects. *J Leukoc Biol* 2016; 100: 823-833.
34. Wang J, Ma L, Yang S i wsp. IL-10-expressing Th2 cells contribute to the elevated antibody production in rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2016; 39: 1017-1024.
35. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A i wsp. Potential involvement of IL-9 and Th9 cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2015; 54: 2264-2272.
36. Kundu-Raychaudhuri S, Abria C, Raychaudhuri SP i wsp. IL-9, a local growth factor for synovial T cells in inflammatory arthritis. *Cytokine* 2016; 79: 45-51.
37. Rauber S, Luber M, Weber S i wsp. Resolution of inflammation by interleukin-9-producing type 2 innate lymphoid cells. *Nat Med* 2017; 23: 938-944.
38. Mo WX, Yin S, Chen H i wsp. Chemotaxis of V δ 2 T cells to the joints contributes to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 2075-2084.
39. Tham M, Schlör GR, Yerly D i wsp. Reduced pro-inflammatory profile of g δ T cells in pregnant patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 26.
40. Dennis G Jr, Holweg CT, Kummerfeld SK i wsp. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R90.

41. Orr C, Najm A, Binięcka M i wsp. Synovial immunophenotype and anti-citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2017; 69: 2114-2123.
42. Fleischmann RM, Wagner F, Kivitz AJ i wsp. Safety, tolerability, and pharmacodynamics of ABT-122 a tumor necrosis factor- and interleukin-17-targeted dual variable domain immunoglobulin, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2017; 69: 2283-2291.
43. Chang QJ, Lv C, Zhao F i wsp. Elevated serum levels of interleukin-29 are associated with disease activity in rheumatoid arthritis patients with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Tohoku J Exp Med* 2017; 241: 89-95.
44. Lv C, Chang QJ, Zhao F i wsp. Association of serum interleukin-28B with clinical features, laboratory values and radiographic score in rheumatoid arthritis patients. *Clin Lab* 2017; 63: 757-764.
45. Liu D, Cao T, Wang N i wsp. IL-25 attenuates rheumatoid arthritis through suppression of Th17 immune responses in an IL-13-dependent manner. *Scientific Reports* 2016; 6: 36002.
46. Boutet MA, Najm A, Bart G i wsp. IL-38 overexpression induces anti-inflammatory effects in mice arthritis models and in human macrophages in vitro. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1304-1312.