

ROMATOİD ARTRİTİN ETYOPATOGENEZİ

Prof. Dr. Ender Terzioğlu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Antalya

ÖZET

Romatoid artrit (RA) kronik inflamatuvar bir artrit olup etyopatogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Hastalık sinoviyal olan tüm diartrodial eklemleri etkileyebilmekle beraber en çok el bileği ve el eklemlerini seven ve tutan bir hastalıktır. Hastalık progresif bir eklem hastalığı şeklinde başlayarak sonuçta eklem deformasyonları ve sakatlıklara sebep olmaktadır. Her ne kadar RA bir otoimmün hastalık olarak kabul edilse de şu ana kadar otoantijenlerin kesin varlığı ve kimlikleri veya çevresel tetikleyici etmenler net olarak tanımlanamamıştır. Son zamanlarda tanımlanan sitrülline edici proteinlerin otoantijen olması ve hastalık etyopatogenezinde rolü olabileceği çalışmaları önem arz etmektedir. Anti-CCP antikorları hastaların yaklaşık % 70inde pozitif olmaktadır ve bu nedenle pozitif olan ve pozitif olmayan hastalar iki ayrı hastalık gibi düşünülmektedir. Anti-CCP pozitif hastaların daha agresif klinik seyri ve genetik yatkınlık farklılıkları bunu düşündüren nedenlerdir.

GİRİŞ

Adaptif (Kazanılmış) bağışıklık sisteminin RA hastalığında önemli bir rolü olduğunu düşündüren çalışmalar bulunmaktadır. Genetik bir yatkınlık zemini üzerinde gelişen otoimmün hastalıkta Th17 hücreler, T regülatuvar hücreler ve oluşan otoantikorlardan özellikle anti-CCP antikorlar hastalık oluşumu ve progresyonunda önemli kabul edilen faktörlerdendir.

GENETİK

RA'in toplumda görülme prevalansı % 0. 24 -1 arasındadır ancak bu ikizlerde %2-4 gibi rakamlara

çıkılmaktadır(1). İngiltere ve Finlandiya da yapılan RA'in tek yumurta ikizlerinde görülme sıklığı ile ilgili çalışmada tek yumurta ikizlerinde %15. 4 ve 12. 3 buna karşın çift yumurta ikizlerinde 3. 6% ve %3. 5 olarak saptanmıştır(2). RA ' e genetik yatkınlıkta multiple lokuslar etkili olmaktadır. Bunlardan en önde geleni Human Lökosit Antijen (HLA) lokusu olup genetik yatkınlığa %30-50 oranında etkili olmaktadır(3).HLA lokusu içerisinde en önemli bölüm HLADRB1 olup bu bölüm HLA-DR Sınıf 2 nin beta zinciri kısmını kodlamaktadır(4). Diğer HLA genleri de katkıda bulunmaktadır. (Tablo-1)(28)

HLA lokus dışında bir başka ilişki protein tyrosine phosphatase nonreseptör 22 (PTPN 22) gen olup bu gen protein tyrosine phosphatase lyp kodlar(5).

Tablo-1 RA patogenezine katkıda bulunduğu düşünülen genler

| Gen / Lokus | Odds / Ratio |
|---------------------|------------------------------------|
| HLA-DRB1 SE alleles | Tek SE ~3 - ~4.5; çift SE ~7 - ~13 |
| PTPN22 Arg620→Trp | ~1.6 |
| STAT4 | ~1.3 |
| 6q23 | ~1.2 |
| TRAF1/C5 | ~1.3 |

HLADRB1

1978 yılında Stastny RA ile HLADRW4 arasındaki ilişkiyi tanımlamış ve beyaz (Caucasian) RA'lıların %78 inin HLADRW4 pozitif (Kontrol % 28) olduğunu göstermiştir. Başka çalışmalar da HLADRB1 multiple allelleri ile RA arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. Bundan sonra "Ortak Epitop" hipotezi ortaya atılmış ve HLA yapısının 3. hipervariabl bölgesinde (70-74 aminoasit) yer alan dizilim hastalık ilişkili allellerle RA riski olmayanları ayırt ettiği gösterilmiştir(6). İlginç olarak HLADRB1 "Ortak Epitop" alanı sadece bir grup RA'lı hastada yatkınlığı artırmakta olup bu hastalarda da Anti-CCP antikörler pozitif olarak saptanmıştır. Anti-CCP negatif hastalarda HLADRB1 ile "Ortak Epitop" arasında bir ilişki saptanmamıştır(7).

HLADRB1 allelleri ile ilgili Fransız çalışmasında 70-74 bölgesindeki aminoasit dizilimi için bir klasifikasyon şeması oluşturulmuştur. Burada RA sebep olan tüm HLADRB1 allellerinin 72-74 pozisyonlarında Arg- Ala – Ala kodladığını ve 70-71 aminoasitlerinin esas RA riskini artırdığı ileri sürülmüştür(8). Böylece 71 pozisyonda Lys olması RA için en önemli riski oluşturmaktadır. Buna karşın Arg orta derecede bir riske, Ala ve Glu ise en az riske sebep olmaktadır. 70. pozisyonda Gln veya Arg olması Asp olmasından daha yüksek risk taşımaktadır. Bu çalışmayı izleyen İngiliz ve Fransız çalışmaları da benzer sonuçlar elde etmiştir(9). HLA-DR molekülleri T hücrelerine antijen sunmakla görevli olan 2 · helikal duvar ile bir tabandan oluşan heterodimer yapılarıdır. Ortak epitop · helikal duvarda olup ortak epitop alanı hem antijen sunmada ve hem de HLA-DR ile T lenfosit bağlanmasında yardımcı olur. Epidemiyolojik çalışmalarda ortak epitoptaki 70 ve 71 alanlarının RA için risk olduğunu göstermiştir. 70 T hücre reseptör ve 71 de antijenik peptite bağlanmada görev alırlar. Sonuç olarak HLADRB1 allelleri T hücrelerine antijenik peptitleri sunarak RA gelişimine katkıda bulunurlar. HLADRB1 ile RA arasındaki ilişkiyi göstermeye yönelik pek çok çalışma ve HLA DR molekülünün fonksiyonlarının aydınlatılmasına yönelik pek çok çalışmaya rağmen konu hala tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

PTPN22

Bir başka aday gen Arg620 – Trp polimorfizmi olup PTPN 22 geninde gerçekleşmektedir. Bu durum

başka otoimmün hastalıklar Tip 1 Diabet, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, SLE gibi hastalıklarla beraberdir (10). PTPN22, Arg620 – Trp polimorfizmi anti-CCP pozitif RA için yatkınlık sağlamaktadır. Bu ilişki anti-CCP negatif RA da yer almamaktadır. Bu etki HLADRB1 kadar olmasa da önemlidir. PTPN22, Lyp'i (Lenfosit intraselüler tyrosine fosfatase) kodlar ve bu da regülatuar kinas Csk'ya bağlanır. Lyp-Csk kompleksi beraber Lck inhibe ederler. Lck T hücre reseptör sinyalinde önemli bir protein kinasdır (11). Böylece T hücre aktivasyonu azalır. Lyp-Trp 620, Lyp-Arg 620 ye göre daha fazla fosfataz aktivitesine sahiptir. Lyp-Trp 620 eksprese eden T hücreleri T reseptör sinyaline bağlı daha az IL-2 sentez ederler. Böylece polimorfizme sahiplerde T hücre aktivasyonu düşük olur. Bu durumun RA'e nasıl yatkınlığı artırdığına dair 2 hipotez vardır.

Lyp-Arg 620'nin erken T hücre gelişiminde yer alması zayıf T hücre reseptör sinyaline timusta sebep olur ve böylece otoreaktif T hücrelerinin Timusta öldürülmesi azalır.

Inhibitör etki T regülatuar hücre seviyesinde olabilir ve bu hücrelerin aktivasyonunun azalmasına sebep olur (12).

STAT 4

Kromosom 2q yapılan incelemesinde Remmers STAT4'ün (Transkripsiyon 4'ün Sinyal transducer ve aktivatörü) 3. intronunda tek nükleotid polimorfizm (SNP) haplotipi saptamıştır ve bunun RA ile ilişkisini göstermiştir (13). Risk aleli RA'lı hastaların % 27 sinde (Kontrol %25) (odds ratio 1. 32) görülmüştür. STAT4 haplotipi SLE içinde risk faktörüdür (13). STAT4 lenfoid ve myeloid dokularda eksprese olur. IL-12, IL-23, IFN- α ve IFN- β hücresel cevabında rol oynar. Bu sitokinler için hücre uyarıldığında STAT4 nükleusa geçer ve spesifik genlerin transkripsiyon faktörlerini uyarır. Aynı zamanda Th1 yanıtı ve Th17 hücrelerin yaşamı ve büyümesinde rol oynar.

Genom ilişkili çalışmalar neticesinde; 6q23 ve TRAF1-C5 lokuslarında da RA ile ilişkili sonuçlara ulaşılmıştır (14).

İMMÜN SİSTEM ve T HÜCRELERİ

Üç gen HLADRB1, PTPN22 ve STAT4 RA yatkınlığına sebep olmaktadır. T hücre repertuarı,

antijenik peptidlerin T hücreye sunumları ve T hücre aktivasyonu ile Th1 ve Th17 hücrelere farklılaşmada etkili olurlar. BALB / c farelerde oluşan spontan mutasyon SKG olarak isimlendirilen kronik poliartritli farelerin oluşumuna sebep olur (15). Mutasyon ZAP-70 protein tyrosine kinasın C terminal SH2 domaininde oluşur ve ZAP-70 ile T hücre reseptör zincirinin bağlanması etkilenir (15). Bu bozulmuş ilişki T hücre reseptöründeki sinyal iletimini bozar ve otoreaktif T hücre ortadan kaldırılma çıtasını azaltır ve böylece artrojenik potansiyeli olan otoreaktif CD4+T hücreleri seleksiyonu artır. İnflamasyon synovium T hücrelerinden zengindir (16). IFN- α ve diğer Th1 ilişkili sitokinler sinovyal dokuda yer alırlar ancak bunlar TNF- α , IL-6 ve IL-1'e göre çok daha düşük orandadırlar. Her ne kadar RA, Th1 ilişkili bir hastalık gibi düşünülse de Th17 yolunun yakın zamanda saptanması RA'de T hücrelerinin üzerinde proinflamatuvar sitokinlerin rolünün çok daha önemli olduğunun anlaşılmasına sebep olmuştur. Özellikle son yıllarda geliştirilen T hücre kökenli abatasept tarzındaki kostimulatuvar molekül blokörleri de T hücrelerin RA etyopatogenezindeki rolünün öneminin devam ettiğini pratik olarak da göstermektedir.

TH17 HÜCRELERİ

Th17, Th1 ve Th2 den farklı bir T hücre grubudur (17). Th17 farklılaşması IL-6 ve TGF- α organizasyonu ile olup buraya TNF- α , IL1-, katılması ile artar (17). IL-23 bir IL-12 ailesi üyesi olup Th17 aracılı doku hasarında önemli rol oynar, burada Th17 çoğalması ile sağlar. IFN- α nın Th17 hücreler üzerine etkisi inhibe edicidir (17). IL-17, Th17 hücreleri tarafından sentez edilen bir önemli proinflamatuvar sitokindir. RA de inflamasyon dokuda yer alan pek çok hücre, monositler, makrofajlar, fibroblastlar, osteoklastlar ve kondrositler üzerinde etkilidirler (17). IL-17 pek çok efektör molekül yaparak eklem hasarına sebep olur. Bunlar IL1-, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler, çeşitli kemokinler, siklooksijenaz 2, prostaglandin E2 ve matrix metalloproteinler dir. IL-17 osteoblast ve kondrositlerdeki RANK (NF-KB nin reseptör aktivatörü) ligandını upregüle eder. Böylece osteoklastların gelişimine yardımcı olur ve RA'deki erozyonların oluşumuna sebep olur (18). Th17 hücreleri sinoviyum oluşumu ve eklem hasarında etkilidir. Th17 hücreleri

SKG fare modelinde artrit oluşturur ancak IL-6 sı olmayan SKG faresinde bunu yapamaz. Bu durum etkinin IL-6 aracılı olduğunu düşündürmektedir (19). Kollajen ile oluşan artritte bu etkinin IL-17 ve IL-23 aracılı olduğu anlaşılmıştır (20). IL-17 osteoartritli hastaların sinovyal sıvısında saptanmazken RA'de vardır (21). Kirkham (22) çalışmasında 56 RA'li hastada sinovyal biopsiyi hastalığın başlangıcında yapmış ve daha sonra bu hastaları 2 yıl boyunca izleyip biyopsi tekrarı ile beraber IL-17 ve diğer sitokinlere bakmıştır. MR ile de hasar takibi yapılan bu çalışmada %28 hastada IL-17 pozitif iken %98 yakın hastada IL1-, IL-16, IL-10, IFN- α ve TNF- α saptanmıştır. Proinflamatuvar sitokinlerin muhtemel hasar konusunda prediktif değeri olduğu anlaşılan bu çalışmada IL1- α uzun süreli hastalıkta önemli bulunmuş buna karşın IFN- α nın TH17 hücreleri üzerindeki süprese edici etkisi nedeni ile eklem üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu görülmüştür.

REGÜLATUVAR T HÜCRELERİ

CD4+CD25+ T hücreleri ve FoxP3 transkripsiyon faktörü varlığında T regülatuvar hücreleri oluştururlar (23). Bunlar CD4 ve CD8 T hücrelerini süprese ederek periferik toleransta görev yaparlar. Bu nedenle bu hücrelerin sayısı veya fonksiyon kayıpları romatoid artrit hastalığı etyopatogenezinde rol oynayabilir. T Reg hücrelerin RA'li hastaların sinovial sıvısında yer aldıkları gösterilmiştir (23). RA'li hastaların periferik kanlarında yer alan T reg hücrelerin fonksiyonel olarak anormal oldukları gösterilmiştir (24). Ehrenstein çalışmasında aktif RA'li hastalardan alınan periferik kanından isole edilen CD4+CD25+high T reg hücrelerinin normal kişilerin CD4+CD25- olan T hücrelerinin fonksiyonlarını süprese ettiğini göstermiştir. Ancak RA Treg hücreleri sağlıklı kontrollerden alınan T reg hücrelere göre farklı olarak TNF- α ve IFN- α sentezini inhibe edememişlerdir (25). İlginç olarak İnfliksımab gibi bir anti-TNF ajanla tedavi edilen hastalarda T reg hücre fonksiyonlarında düzelme meydana gelmiştir. Valencia tarafından yapılan çalışmada (26) RA'li hastaların T reg hücrelerinin fonksiyonlarının TNF varlığında bozulduğu ve aktivitelerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle anti-TNF tedavilerin TNF'yi azaltarak T reg hücrelerin fonksiyonlarını tekrar düzeltebileceği söylenebilir.

İMMÜN SİSTEM VE B HÜCRELERİ

Otoantikörler

RA etyopatolojisinde otoantijen varlığı ve buna karşı oluşan otoantikörlerle beraber yeni tedavi prensipleri ilginin T hücre hastalığı olarak bilinen RA de B hücreleri üzerine de çekilmesine sebep olmuştur. Özellikle B hücrelerinin yok edilmesine yönelik rituksimab tedavisinin başarısı B hücrelerinin RA deki rolünü artırmaktadır. Çeşitli otoantikörler tanımlanmakla beraber romatoid faktör, anti-CCP antikörler ve immünoglobulin bağlayıcı proteine karşı antikörler en önemli olanlardır. Proteinlerin genel olarak sitrülline edilmesi peptidylarginine 'nin peptidilarginine deaminaz (PDA) ile peptidilsitrülline dönüştürülmesidir. PDA bu işlem için yüksek kalsiyum ihtiyacı duyar. Bu durumun fizyolojik rolü bilinmemekle beraber RA de sinovyal sıvıda PDA enzimi, sitrüllinli proteinler yer almaktadır. Bu sitrülline edilmiş proteinler RA dışı artritlerde de eklemde yer alabilir (27). Bunlara karşı antikör oluşumu tolerans kaybı ile gelişir. RA'li hastalarda sitrülline protein antijenlerine karşı antikör %70 hastada saptanmıştır. Bu IgG antikörler sitrüllini tanırlar.

RA li hastalarda yapılan çalışmalarda , hastalık gelişmeden önce alınan kanlarında romatoid faktör ve anti-CCP antikörlerin pozitif olduğunu göstermişlerdir. Bu antikörlerin patolojik oldukları düşünülmektedir (Tablo2) (28). Anti-CCP ve erozyon varlığı ve kötü klinik prognoz bu antikörlerin patolojik olduğunu en fazla destekleyen faktörlerdir.

Otoantikör oluşumunun hastalıktan önce başlaması ve bir prelinik otoimmünite safhası olması hastalığın sadece otoantikörlerle başlaması için yeterli değildir. Çevresel faktörler de RA hastalığının te-

tiklenmesinde etkilidir. Bunlardan birisi de son yıllarda yapılan çalışmalarda saptanan sigara etkisidir. Sigara + HLADRB1 ile anti-CCP antikoru geliştiğine dair yapılan çalışmalarda sigaranın akciğerlerde oluşturduğu doku hasarı ve proteinlerin lokal olarak sitrülline olması ve "Ortak Epitop" tarafından sunulum anti-CCP antikoru oluşumuna sebep olmaktadır denmektedir (29).

KAYNAKLAR

1. Seldin M, Amos C, Ward R, Gregersen P. The genetics revolution and the assault on rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1071-79.
2. Lipsky P, Van Der Heijde D, St Clair E, Furst D, Breedveld F, et al. 2000. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Eng J Med* 2000; 343:1594-602.
3. Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47:399-402
4. Lee H, Lee A, Criswell L, Seldin M, Amos C, et al. 2008. Several regions in the major histocompatibility complex confer risk for anti-CCP antibody positive rheumatoid arthritis, independent of the DRB1 locus. *Mol Med* 2008; 14:293-300.
5. Gregersen P. 2005. Gaining insight into PTPN22 and autoimmunity. *Nat Genet* 2005; 37:1300-2.
6. Gregersen P, Silver J, Winchester R. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30:1205-13.
7. Huizinga T, Amos C, Van Der Helm-van Mil A, Chen W, van Gaalen F, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3433-38.
8. Tezenas du Montcel S, Michou L, Petit-Teixeira E, Osorio J, Lemaire I, et al. New classification of HLA-DRB1 alleles supports the shared epitope hypothesis of rhe-

Tablo-2

Romatoid Artritte sitrülline protein antijenlerine karşı oluşan antikörlerin patolojik olduğuna dair deliller

Romatoid Artrit için spesifitesisi
HLADRB1 ortak epitopu ile güçlü ilişki
Klinik Artrit oluşmadan önce pozitif hale gelmesi
Romatoid Sinovyumda Peptidylarginine deaminase ve sitrülline epitopların varlığı
Eklem erozyonları ile şiddetli klinik gidiş arası ilişki

- umatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1063–68.
9. Bridges S, Kelley J, Hughes L. The HLA-DRB1 shared epitope in Caucasians with rheumatoid arthritis: a lesson from tic-tac-toe. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1211–15.
 10. Plenge R, Padyukov L, Remmers E, Purcell S, Lee A, et al. Replication of putative candidate-gene associations with rheumatoid arthritis in >4000 samples from North America and Sweden: association of susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4. *Am. J. Hum. Genet* 2005; 77:1044–60.
 11. Gregersen P. Gaining insight into PTPN22 and autoimmunity. *Nat Genet* 2005; 37:1300–2.
 12. Vang T, Congia M, Macis M, Musumeci L, Orru V, et al. Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant. *Nat Genet* 2005; 37:1317–19.
 13. Remmers E, Plenge R, Lee A, Graham R, Horn G, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2007; 357:977–86.
 14. Plenge R, Seielstad M, Padyukov L, Lee A, Remmers E, et al. TRAF1-CR as a risk locus for rheumatoid arthritis—a genomewide study. *N Engl J Med* 2007; 357:1199–1209.
 15. Sakaguchi N, Takahashi T, Hata H, Nomura T, Tagami T, et al. Altered thymic T cell selection due to a mutation in the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. *Nature* 2003; 426:454–60.
 16. Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003; 423:356–61.
 17. Steinman L. A brief history of TH17, the first major revision in the Th1/Th2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 2007; 13:139–45.
 18. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morisita Y, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006; 203:2673–82.
 19. Hirota K, Hashimoto M, Yoshitomi H, Tanaka S, Nomura T, et al. T cell self-reactivity forms a cytokine milieu for spontaneous development of IL-17+ Th cells that cause autoimmune arthritis. *J Exp Med* 2007; 204:41–47.
 20. Murphy C, Langrish C, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, et al. 2003. Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003; 198:1951–57.
 21. Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, Maeda S, Tera-daira S, et al. Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J Exp Med* 2007; 204:2803–2812.
 22. Kirkham B, Lassere M, Edmonds J, Juhasz K, Bird P, et al. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: a two-year prospective study (the DAMAGE study cohort). *Arthritis Rheum* 2006; 54:1122–31.
 23. Liepe J, Skapenko A, Lipsky P, Schulze-Koops H. Regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:93–99.
 24. Nadkarni S, Mauri C, Ehrenstein M. Anti-TNF- therapy induces a distinct regulatory T cell population in patients with rheumatoid arthritis via TGF-β. *J Exp Med* 2007; 204:33–39.
 25. Ehrenstein M, Evans J, Singh A, Moore S, Warnes G, et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF- therapy. *J Exp Med* 2004; 200:277–85.
 26. Valencia X, Stephens G, Goldbach-Mansky R, Wilson M, Shevach E, Lipsky P. TNF downmodulates the function of human CD4+CD25hi T regulatory cells. *Blood* 2006; 108:253–61.
 30. Cantaert T, de Rycke L, Bongartz T, Matteson E, Tak P, et al. Citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: crucial but not sufficient. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3381–89.
 31. John B. Imboden. The Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2009; 4:417–34.
 32. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Benstsson C, 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.