

## Patofyziologické mechanismy a prognostické ukazatele u revmatoidní artritidy

MUDr. Mária Filková, Ph.D., Revmatologický ústav, Revmatologická klinika 1. LF UK

Revmatoidní artritida (RA) je chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění, jehož vývoj podmiňuje interakce genetických a environmentálních rizikových faktorů s následným prolomením imunitní tolerance a vznikem autoimunitních procesů spojených s RA (např. tvorba protilátek proti citrulinovaným proteinům, ACPA). V průběhu dalších fází vývoje RA dochází k vzniku symptomů bez známek zánětu, pod vlivem dalších spouštěčů k iniciaci subklinického zánětu a finálně k manifestaci artritidy, jejímž patogenetickým znakem je synovitida. Protože asi 30% pacientů i přes časnou diagnostiku, moderní léčbu a uplatňování principu léčby k cíli nedosáhne terapeutického cíle, je nutné hledat nové léčebné cíle a biomarkery s cílem výběru správného léku pro daného pacienta.

Novým cytokinem v patogenezi RA je IL-35, heterodimer tvořený z podjednotek p35 (IL-12a) a EBI3 (IL-27b). Podjednotky IL-35 se prokazují signifikantně vyšší expresí v RA synoviální tkáni v porovnání s kontrolní tkání pacientů s osteoartrózou (OA), zejména v zánětlivém infiltrátu. Imunofluorescencí jsme ukázali koexpresi p35 a EBI3 v B a T lymfocytech, makrofázích, dendritických buňkách a synoviálních fibroblastech. Stimulace periferních mononukleárních buněk (PBMC) a synoviálních fibroblastů (SF) cytokinem TNF $\alpha$  vyvolala expresi p35 a EBI3. Zatímco v závislosti na dávce IL-35 stimuloval v PMBC uvolnění IL-1 $\beta$ , IL-6 a MCP1, neprůkaznost prozánětlivého efektu IL-35 na SF lze vysvětlit chybějící expresí IL-12R $\beta$ 2 podjednotky IL-35 receptoru. Zvýšená exprese IL-35 v synoviální tkáni pacientů s RA měla korelát ve vyšších hladinách v synoviální tekutině a séru. Zejména lokální zvýšení IL-35 v synoviální tekutině odráží míru zánětu a aktivitu nemoci u pacientů s RA.

MiRNA jsou jednovláknové nekódující RNA o velikosti 22 nukleotidů, které na podkladě RNA interference fungují jako intracelulární post-transkripční inhibitory genové exprese. Jejich přítomnost v tělních tekutinách ve formě mikropartikulí nebo (lipo)proteinových komplexů umožňuje jejich funkci v intercelulární komunikaci a využití jako biomarkerů. Analýza cirkulujících miRNA v séru pacientů s časnou RA potvrzuje jejich vztah k aktivitě a predikci terapeutické odpovědi. Sérové hladiny miR-16 byly signifikantně vyšší u pacientů s etablovanou RA než časnou RA a OA. U pacientů s časnou RA byly sérové hladiny před léčbou spojeny s poklesem aktivity RA dle DAS28 po 3 měsících léčby a dynamika změn v prvních 3 měsících predikovala pokles nebo vzestup aktivity po dobu následujících 9 měsíců. MiR-223 v séru pacientů s časnou RA v průběhu léčby klesá, koreluje se vstupní aktivitou nemoci a její pokles je spojen s poklesem klinické aktivity. Vyšší exprese miR-125b v PBMC před zahájením léčby u pacientů s časnou RA koreluje s aktivitou onemocnění a odlišuje pacienty s dobrou odpovědí na léčbu od non-respondérů po 3 měsících léčby.

Výzkum a pochopení patogeneze zánětlivých autoimunitních revmatických onemocnění tak umožňuje odhalit nové potenciální terapeutické cíle a nalezení nových biomarkerů (laboratorních, klinických) odrážejících nebo predikujících terapeutickou odpověď se stávají se prostředkem k personalizované medicíně (personalized medicine). Tento přístup otevírá možnosti (ne)farmakologické intervence u pacientů v riziku vzniku RA s unikátním cílem možnosti prevence rozvoje RA.

**Nejvýznamnější publikace k tématu:**

1. Filková M, Vernerová Z, Hulejová H, Prajzlerová K, Veigl D, Pavelka K, Vencovský J, Šenolt L. Pro-inflammatory effects of interleukin-35 in rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2015 May;73(1):36-43.
2. Filková M, Jüngel A, Gay RE, Gay S. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: potential role in diagnosis and therapy. *BioDrugs*. 2012 Jun 1;26(3):131-41.
3. Filková M, Aradi B, Senolt L, Ospelt C, Vettori S, Mann H, Filer A, Raza K, Buckley CD, Snow M, Vencovsky J, Pavelka K, Michel BA, Gay RE, Gay S, Jüngel A. Association of circulating miR-223 and miR-16 with disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Oct;73(10):1898-904.