



UPPSALA  
UNIVERSITET

# Reumatoid Artrit

Immunologiskt självsmål

Jonas Andersson

---

Independent Project in Biology  
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2010  
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

## Sammandrag

*Reumatoid Artrit* (RA) är en autoimmun sjukdom som ger sig på kroppsegen vävnad vilket resulterar i inflammerade leder. Immunförsvaret misstolkar sin egen vävnad som något främmande och ger signalering i form av proinflammatoriska små proteiner (cytokiner). Responsen blir att brosk och benvävnad bryts ner och lymfocyter och andra cellpopulationer ackumuleras i ledkapselns inre lager som heter synoviala membranet. Celler involverade i det inflammatoriska händelseförlopp är bl.a. T-celler, B-celler, makrofager, osteoklaster och fibroblastiska celler. Många av dessa avger cytokiner som förstärker den inflammatoriska responsen, några viktiga cytokiner i RA är interleukin 1 (IL-1), tumörnekrosfaktor (TNF) och interleukin 6 (IL-6).

För att upptäcka sjukdomen och kunna diagnostiseras med RA så använder man sig av olika metoder. Med Amerikanska colleges av reumatologi (ACR) och Europeiska förbundet mot reumatism kriterierna (EULAR) som är ett poängsystem för att diagnostisera personer, får man mer än 6 poäng så diagnostiseras man som att man har RA. Man tittar bl.a. på antalet leder som är inflammerade i kroppen och antikroppar mot cyklisk citrullinerad peptid (CCP) som är en grupp autoantikroppar.

Medicineringen av personer med RA är viktig speciellt i början av sjukdomen då den tenderar att ha ett aggressivt förlopp. Ofta sätts det in långsamverkande antireumatisk medicin (LARM) eller på engelska disease modifying antireumatic drugs (DMARD). Methotrexate som också används för behandling mot cancer är en av de vanligaste antireumatiska medicinerna som sätts in för behandling mot RA. Medicinen visar sig också effektiv när man behandlar RA, detta p.g.a. att det minskar antalet lymfocyter i de inflammerade områdena. De biologiska medicinerna är mer specifika där mediciner som rituximab och abatacept har visat sig väldigt effektiva, speciellt i kombination med methotrexate. Många nya potentiella biologiska mediciner är under utveckling och kommer inom en snar framtid. Medicinering är viktig men det är också viktigt att man håller igång fysiskt. Det har nämligen visat sig att fysisk aktivitet kan minska inflammationen i lederna och gör dem mer rörliga.

## Inledning

*Reumatoid artrit* (RA), även kallad ledgångsreumatism, är en autoimmun sjukdom vilket innebär att immunförsvaret bryter ner egen vävnad i kroppen. Symptom som finns hos alla personer med RA är inflammation i lederna och kan också sätta sig på andra delar av kroppens organ som t.ex. ögon, lungor och hjärta.

Den största andelen personer som insjuknar i RA är mellan 35 och 50 år. RA är en ärftlig sjukdom med en tendens att hoppa över en generation och drabbar oftare kvinnor, vilket tyder på att det är genetiska faktorer som spelar in (Van der Woude *et al.* 2009).

Den orsakande faktorn eller faktorerna som utlöser sjukdomen vet man fortfarande väldigt lite om, men forskning visar på att rökning ökar risken för insjuknande (Carlens *et al.* 2010). Information om sjukdomsförloppet har under åren ackumulerats och man vet väldigt mycket om de bakomliggande mekanismerna. Ännu finns inte ett universellt botemedel men det finns mediciner som lindrar symptomen och bromsar upp sjukdomsförloppet.

På medicinfronten har det hänt väldigt mycket de senaste åren, speciellt inom de biologiska läkemedlen och ju mer man förstår om sjukdomsförloppet t.ex. vad som händer i immunförsvarets inflammatoriska händelseförlopp som erosion av ben och brosk, desto fler kan utvecklas. Ett av de första biologiska läkemedel som framställdes var TNF-inhibitor, sen kom abatacept, rituximab, tocilizumab och många nya läkemedel är på väg. De som drabbas av RA behöver ofta gör olika typer av sjukgymnastik för att inte bli för stela i muskler och leder, detta kan vara nog så viktigt del i behandlingen.

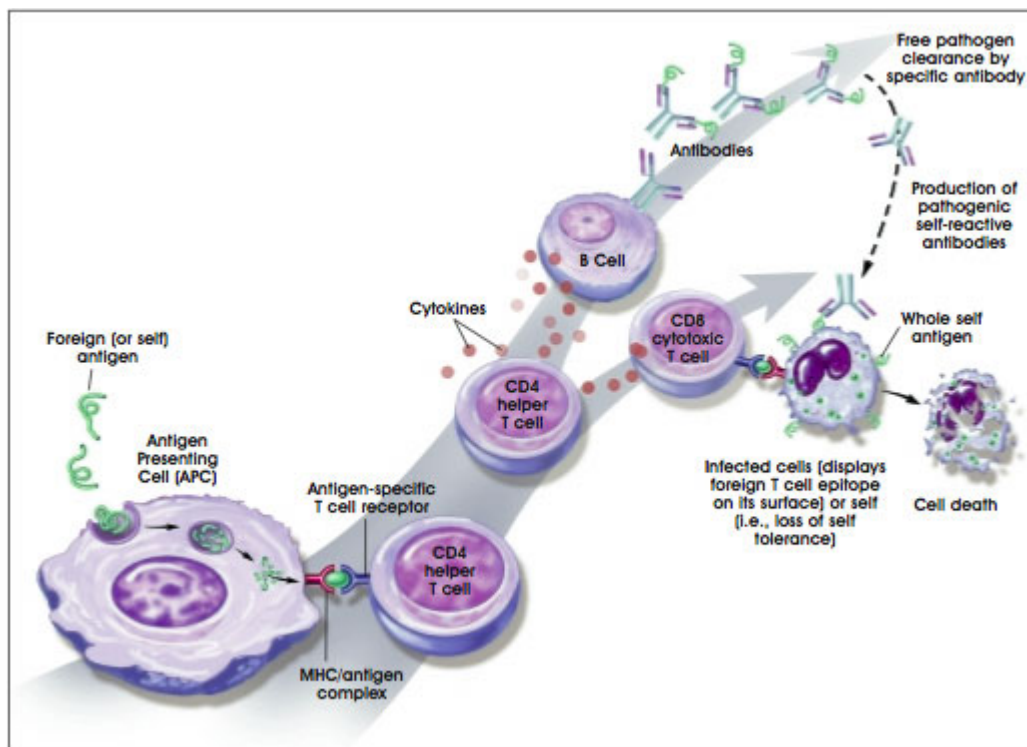
## Reumatoid Artrits patogenes

### Immunförsvaret

I autoimmuna sjukdomar så misstolkas immunförsvaret egen vävnad som främmande. Nedan förklaras några centrala begrepp i RAs patogenes.

Vårt immunförsvar består av det nativa försvaret som består av bl.a. av hud och slemhinnor, dessa fungerar som fysiska barriärer. Cellerna i immunförsvaret är oftast de vita blodkropparna och i det nativa immunförsvaret har vi celler som makrofager, granulocyter och endotelceller för att nämna några. Vid infektion är det dessa som först aktiveras och ger skydd genom fagocytisering eller lysning av celler (Agger *et al.* 2006).

Sen har vi det adaptiva immunsystemet som kommer ihåg en infektion (immunologiskt minne) och består av två typer av lymfocyter, B-lymfocyter och T-lymfocyter. B-lymfocyterna eller B-celler uttrycker en unik antigenbindande receptor och vid antigenbindning delar sig cellen. Efter celledelning får vi en minnes B-cell med samma antigenbindande receptorer som modercellen och en plasma cell som producerar antikroppar som utsöndras i blodplasman.



Figur 1. Bilden visar en Antigen Presenterande Cell (APC) som skapar ett MHC/antigenkomplex med en T-cell som sedan avger cytokiner som aktiverar B-celler och cytotoxiska T-celler. Båda vägarna leder till eliminering av antigenet. I RA så misstolkar immunförsvaret kroppsegen vävnad som antigenet. Bild från Terese Winslow (2001) med tillstånd från upphovsrättsinnehavaren.

T-lymfocyter eller T-celler som är av intresse i RAs sjukdomsförlopp är T-hjälparceller, cytotoxiska T-celler och regulatoriska T-celler (Figur 1). T-hjälparcellen fungerar som en mellanhand, när den aktiveras så delar den på sig och utsöndrar cytokiner vilka är små proteiner som fungerar som signalering i det adaptiva immunförsvaret. Cytotoxiska T-celler reagerar på signalen från T-hjälparcellerna och eliminerar antigener och annan okänd vävnad. De regulatoriska T-cellerna är antigenspecifika T-celler som reglerar ett givet immunförsvaret.

De flesta T-cellreceptorerna (TCR) känner bara igen antigenen om den är bunden till glykoprotein av typen major histocompatibility complex (MHC) och kommer i två olika klasser, MHC klass I och MHC klass II (Figur 1).

Klass I återfinns på alla kärnförande cellers yta medan Klass II är involverat i immunförsvaret och uttrycks bara i cellmembranet på en antigenpresenterande cell (APC) (Agger *et al.* 2006).

Cytokiners roll i immunsystemet är att ge olika typer av immunrespons och påverkar celler som ligger i närheten (parakin stimulering) men även genom systemisk effekt via blodet (endokrin stimulering) eller egenstimulering (autokrin stimulering). Cytokiner delas ofta in i två grupper i immunförsvaret beroende på den effekt den har på celler som tar emot signalen. Cytokiner kan fungera som aktiverings-,differentieringsfaktor eller tillväxtfaktorer (Agger *et al.* 2006).

## Sjukdomsförloppet

Det börjar med att ett stort antal celler invaderar det synoviala membranet i ledkapselns inre lager via aktiverade endoteria celler som ligger runt blodkärl (Figur 2). De inkommande cellerna består till största del av dendritiska celler som är antigen presenterande celler (APC) och har T-cells aktiverande egenskaper. Man brukar kalla dem för immunsystemets vaktposter och när de stöter på antigener så introduceras dessa för lymfknutornas T-cellesområden. APC uttrycker mönsterigenkännande molekyler på cellmembranet där den tar upp främmande eller egen struktur. Cellerna som presenterar antigenen kan höra till de dendritiska cellerna, makrofagerna eller aktiverade B-celler (Smolen *et al.* 2007). Interaktionen sker med en MHC molekyl av klass II via en T-cell. Många personer med RA bär på den så kallade delade epitopen av HLA-DRB1\*04-klustret (Gregersen *et al.* 1987). Dessa alleler delar en homolog aminosyrasekvens av den hypervariabla regionen i HLA-DR  $\beta$ -kedjan och ger bindning till specifika molekyler och har en avgörande roll i presentationen av antigenen via MHC II molekylen. Sjukdomsrelaterade HLA-DR alleler tror man representerar artritrelaterade peptider. Detta leder till stimulering av autoantigen-specifika T-celler som finns i lederna eller lymfknutorna (Smolen *et al.* 2007).

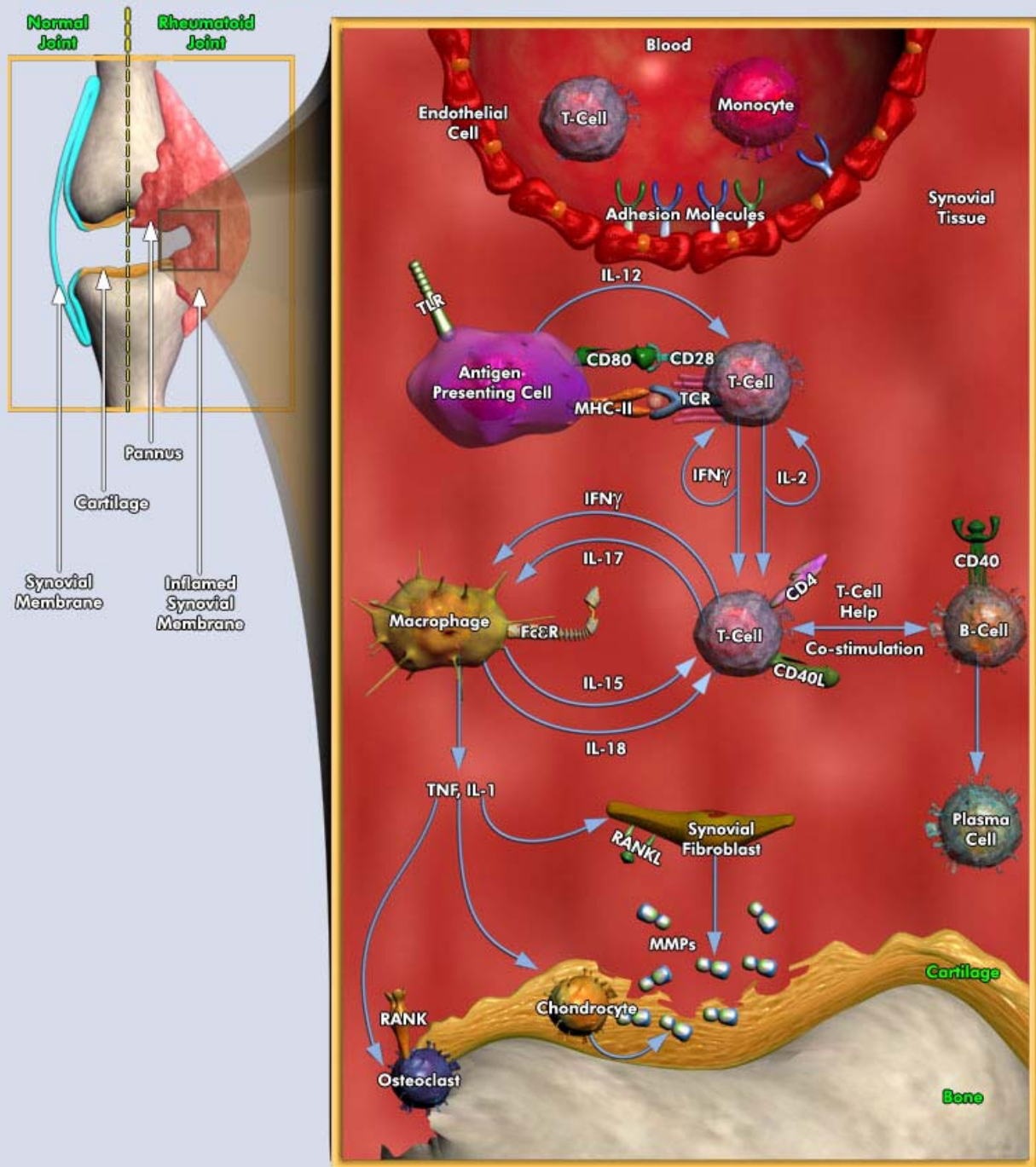
När T-cellen får signal från en APC via MHC II molekylen så behövs ofta en sekundär signal för att den ska bli fullt aktiverad (Mueller *et al.* 1989). Detta görs oftast med hjälp av en co-stimulerande ligand på en APC via en receptor på T-cellen. Det kan röra sig om två olika ligander, CD80 eller CD86 vilket binder till T-celler via CD28 och underlättar vidare aktivering av T-cellen (Figur 2) (Frauwirth & Thomphson 2002).

T-cellers kontroll sker via regulatoriska T-celler ( $T_{reg}$ ) och i RA är dessa defekta och bidrar till att det finns mer proinflammatoriska cytokiner i det synoviala membranet (Ehrenstein *et al.* 2004). T-celluppregleringen är associerat med utsöndring av cytokiner som interleukin 2 (IL2) och interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Dessa cytokiner medför aktivering av B-celler, makrofager, fibroblaster och osteoklaster (Bombara *et al.* 1993, Kong *et al.* 1999).

B-cellerna uttrycker ytliggande cellmolekyler och de differentieras till plasmaceller som utsöndrar antikroppar och autoantikroppar som ger sig på kroppens egen vävnad. De som är relaterade till RA är IgG (reumatoid faktor), citrullinerad vimentin, citrullinerad fibrinogen och cyclic citrullinerad peptid (CCP). Autoantikroppar kan forma immunkomplex vilket kan förstärka produktionen av proinflammatoriskt cytokin som tumörnekrosfaktor (TNF) (Debets *et al.* 1999).

B-celler som är aktiverade kan fungera som APCs och aktivera T-celler och bidra till en ond cykel vilket leder till en förlängd autoimmun respons (Thomas *et al.* 2003, Panayi 2005, Rodriguez-Pinto 2005). B-celler producerar specifika isotoper av immunoglobuliner för aktivering och för egen överlevnad. Detta förmedlas av T-hjälparcellen och genom co-stimulering, även genom B-lymfocyt stimulatorer som binder till makrofagereceptorer (Smolen *et al.* 2007).

## Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis



Sample & Assay Technologies

Figur 2. Bild över RAs patogenes.

Celler tar sig in i det synoviala membranet via blodet genom signalering av kemokiner och cytokiner.

Antigenpresentation sker i synoviala membranet och en kaskad av händelser äger rum vilket leder till förstöring av ben och brosk. Några engelska översättningar: Cartilage = brosk ; Adhesion molecules = (cell)fästande molekyler. Från QIAGEN (2009) med tillstånd från upphovsrättsinnehavaren.

Nybildning av blodkärl äger rum i det synoviala membranet vid inflammation och bidrar till att många cellpopulationer ackumuleras genom aktivering av endoteriella celler (Figur 2). Det sker en stor ökning av bl a. fibroblastliknande synoviocyter som är väldigt aktiva genom produktion av cytokiner, inflammatoriska förmedlare som prostaglandiner och matrix metalloproteinaser (MMP) (Firestein 1996, Lee *et al.* 2003). Fibroblastliknande synoviocyter tenderar att förstöra brosk och ge assistans i benförstöring (Muller-Ladner *et al.* 1996, Rap *et al.* 2003). Erosion av benvävnad sker när osteoklasterna aktiveras liksom deras ben-resorberande maskineri (Figur 2). Även utsöndring av katepsin- $\kappa$ , som är ett enzym involverat i ben-remodulering och återabsorbering leder till erosion av brosk och ben (Figur 2) (Coleman *et al.* 2008).

Av det stora antalet cytokiner som utsöndras i det synoviala membranet (Tabell 1) är det de makrofager som utgör den stora produktionen av dessa som TNF och interleukin 1 (IL-1) som fungerar som proinflammatoriska förmedlare (McInnes *et al.* 1997). Ett annat proinflammatoriskt cytokin är interleukin 6 (IL-6) som induceras genom TNF och IL-1 och tros ha många viktiga aktiviteter i patogenesen av RA. IL-6 sätter igång produktion av antikroppar via B-celler, aktiverar olika celler som T-celler, osteoclasterna och makrofager. Den är också en huvudaktiverare av akutfasproteiner i levern och har till huvudsakligt syfte att eliminera patogener (Figur 2) (Nishimoto *et al.* 2003).

Kemokiner är ämnen som genom kemotaxi får celler att migrera mot dem, i RA så lockar de till sig celler i blodloppet för att infiltrera det synoviala membranet där vita blodkroppar ackumuleras och leder till svullnad av lederna (Szekanecz *et al.* 2003, Hringman & Oostendorp 2005).

Den generella rangordningen av händelser är fortfarande under forskning och anledningen till att man har lyckats lokalisera celler och molekyler involverade i RA visar på att det finns en mångfald och redundans av dessa mekanismer (Smolen & Steiner 2003).

Tabell 1. Några av alla de cytokiner som är involverade i RAs sjukdomsförlopp. Även deras effekt och vilka målceller som är involverade. (Smolen *et al.* 2007).

Cytokin	Primära målceller	Effekt
IL-1 (interleukin 1)	T-celler, makrofager	Aktivering och feber.
IL-1Ra (IL-1 Receptorantagonist)	T-celler, makrofager	IL-1-receptorantagonist.
IL-2 (interleukin 2)	T-, B- och NK-celler	Proliferation <sup>a</sup> och/eller differentiering.
IL-6 (interleukin 6)	T-celler, makrofager	Aktivering och/eller differentiering. Inducerar akutfas proteiner i hepatocyter <sup>b</sup> .
IFN- $\gamma$ (Interferon-gamma)	T-celler, makrofager	Aktivering och/eller differentiering.
TNF (TNF- $\alpha$ ) (Tumörnekrosfaktor)	Endotelceller, tumörer	Inflammation, apoptos.

<sup>a</sup> Celldelning och nybildning av likartade celler

<sup>b</sup> Leverceller

### **Genetiska faktorer**

Man vet att risken att drabbas av RA ökar p.g.a. genetiska faktorer. Det har varit känt länge att det rör sig om alleler på HLA-DRB1 locuset. I många autoimmuna sjukdomar har man också hittat relationer med *PTPN22* genen, så också i fallet med RA. Och i kombination kan de förklara 50 % av utvecklandet av sjukdomen. Man har också kommit fram till att det är större risk att utveckla sjukdomen om man är kvinna (Burton *et al.* 2007).

### **Diagnostisera sjukdomen**

För att diagnostisera RA så finns det många saker att ta hänsyn till, nya direktiv för att diagnostisera sjukdomen har utvecklats. Tidigare använde man sig av ACR 1987 kriterierna men nu finns det en mer utförligt diagnos där man använder sig av ett poängsystem, Amerikanska colleges mot reumatologi/Europeiska förbundet mot reumatism - kriterierna (ACR/EULAR) (Aletaha *et al.* 2010).

Genom att röntga kan man se eventuell deformation av skelett och leder. Problemet med röntgen i början av sjukdomen är att de oftast tidigast manifesteras 6 månader från sjukdomsdebuten och kan ta upp till 2 år innan man kan detektera något och då ses ofta en symmetrisk distribution som är ett av kriterierna för RA.

Man kan också studera antinukleära antikroppar (ANA) som hittas i personer med RA vilket har en liten diagnostisk valör i sig självt. Ett ganska nytt test som fungerar bättre vid diagnos är att mäta nivån av antikroppar mot cyklisk citrullinerad peptid (CCP), som finns hos majoriteten av personer med RA och väldigt sällan hos de utan.

Genom att kolla på flera leder i kroppen som har inflammation och inflammationernas varaktighet är det också möjligt att diagnostisera RA. Är lederna inflammerade i mer än 6 veckor så är det också en stark indikation på att det är RA om man inte misstänker att det rör sig om någon annan sjukdom.



Sedimentationshastighet eller sänkan kan mätas genom att låta röda blodkroppar sedimentera i ett rör under en timme (FASS 2010). Man har referensvärden som visar normalvärlden på sänkan med avseende på kön och ålder (Tabell 2). Har man en för hög sänka så kan det bero på inflammation i leder.

Tabell 2. Normalvärden på sänkan, värdena ligger över de normala vid inflammation (FASS 2010).

Person	Ålder (år)	Normalvärde (mm)
Barn	0-2	0-6
Barn	2-16	0-10
Kvinnor	<50	0-15
Kvinnor	>50	0-35
Män	<50	0-15
Män	>50	0-25

## Behandling av RA

Det finns många medicinska och icke medicinska behandlingar av RA och intensiv forskning pågår inom området. De senaste åren har det kommit ut många nya läkemedel. De så kallade biologiska läkemedlen är skapade specifikt för att förhindra inflammatoriska förmedlare som cytokiner eller cellytliggande molekyler som är involverade i RAs patogenes.

### Icke medicinsk behandling

Det finns mycket man kan göra som inte involverar medicin. Det är lika viktigt att vara fysiskt aktiv för att inte bli för stel. En vanlig form av sjukgymnastik är övningar i bassäng, detta för att belastningen på lederna i vattnet är mindre än på land, även andra lättare övningar i gym kan också vara väldigt effektiva. Många personer med RA får deformation i händerna och fötter, då kan handträning som att klämma på bollar, göra rörelser med handleder och fingrar vara väldigt bra för att hindra att dem blir stela och obrukbara. Deformation av fötterna kan förebyggas genom användning av bra skor, i vissa fall med personliga fotinlägg som stöd.

### Medicinsk behandling

Smärtlindrande medicin som icke-steroidantiinflammatoriska läkemedlen LARM eller på engelska NSAID används ofta för att lindra smärta och hör till de snabbverkande typerna av medicin, men med väldigt begränsande effekt. Det kan vara personer som har en väldigt lindrig form av RA och inte behöver den tyngre medicinen och då passar dessa mediciner bra. Men de som har en aggressivare RA får andra typer av läkemedel (Enman 2007).

Den långsamverkande antireumatiska medicinen (LARM), mer känt på engelska som disease modifying antireumatic drugs (DMARD) och som hämmar sjukdomsförloppet. Till dessa mediciner hör Methotexate och Salazopurin. Dessa typer av mediciner reducerar svullnad i leder och smärta. Även en minskad koncentration av akutfas markörer minskar ledförstöring. Man har kommit fram till att DMARD i kombination med andra DMARD eller biologiska läkemedel mer effektivt därav ges de ofta i kombination (Edwards *et al.* 2004). Det är viktigt när man tar denna typ av medicin att regelbundet ta blodprover och olika levertester då det finns många biverkningar.

Biologiska läkemedel är väldigt specifika i sin behandling och ger sig på en viss mekanism i sjukdomsförloppet som är tidigare känd som t.ex. ett cytokin eller en viss typ av cell. De första biologiska läkemedlen som kom ut på marknaden var TNF-hämmare, även nyare läkemedel som Rituximab, Adaptcept och Tocilizumab har blivit godkända för medicinskt bruk.

#### *TNF-hämmare*

Det finns nu tre olika anti-TNF läkemedel på marknaden, Enbrel, Remicade och Humira. Hos personer med RA finns TNF i högre koncentration och fungerar som en proinflammatorisk förmedlare (Edwards *et al.* 2004). Vad dessa mediciner gör är att de binder till TNF och stör kommunikationen mellan celler och därför blir det en minskad inflammation. Alla tre medicinerna fungerar på samma sätt men Remicade binder också till TNF på cellytan och Enbrel binder även till lymfotoxin (TNF-beta).

#### *Rituximab*

Rituximab brukar sättas in som behandling först efter att TNF-inhiberingsterapin inte har givit någon effekt. Den aktiva komponenten i detta läkemedel är en monoklonal antikropp som är en hybrid från människa och mus, och riktar in sig på B-celler som uttrycker CD20, vilket gör att inte stamceller eller plasmaceller är ett mål för läkemedlet (Rituxan (rituximab) 2010) (Figur 3). B-celler som har CD20 ytmolekylen är involverad i patogenesen av RA genom utsöndring av proinflammatoriska cytokin som IL-1, IL-6 och TNF- $\alpha$ . Även produktion av autoantikroppar som i sin tur leder till autoimmunkomplex och är också en vanlig antigenrepresenterande cell (APC). Rituximab har funnits som läkemedel en längre tid mot non hodgkins lymfom (Gzuczman 2001, Johnson & Glennie 2001), men har nyligen blivit godkänd för behandling av RA. Rituximab har också visat sig i kliniska tester fungera mer effektivt i kombination med Methotrexate.

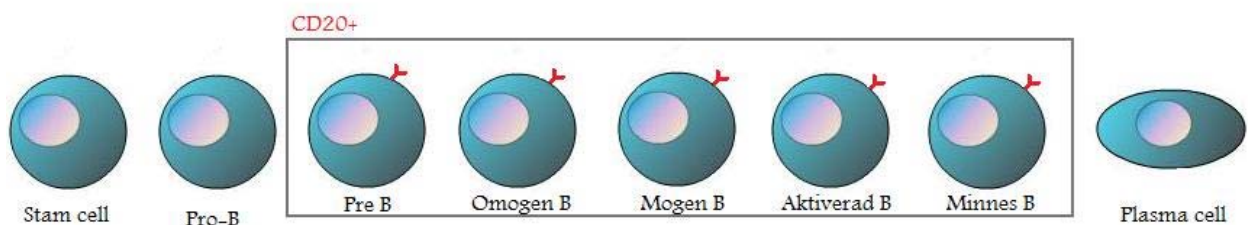


Figure 3. B-celler som uttrycker CD20 och som rituximab binder till.

### *Abatacept*

Här har vi att göra med ett rekombinantfusionprotein som har extracellulära domäner av CTLA4 och Fc av IgG1 (Linsley *et al.* 1991), båda från människa. Denna CTLA4-immunoglobulin molekylen har en roll i antigenpresentationen som involverar T-cells aktivering (Salomon & Bluestone 2001, Collins *et al.* 2002). T-celler utsöndrar proinflammatoriska cytokiner som IL-2 och IFN- $\gamma$  och för att T-cellen ska aktiveras så behövs co-stimulering genom CD80 eller CD86 på APC till CD28 på T-cellen. Denna co-stimulering störs av CTLA4-immunoglobulin molekylen som har högre affinitet till CD80 och CD86 än CD28 (Linsley *et al.* 1991).

### *Tocilizumab*

IL-6 är ett pluripotent cytokin som aktiverar T-celler, B-celler, osteoklasterna och har en central roll som förmedlare av hepatisk akutfas respons som leder till produktion av akutfasreaktanter som C-reaktivt protein (CRP). Tocilizumab är en monoklonal antikropp som kan binda till  $\alpha$ -kedjan på trimolekylära receptorkomplex (Murakami *et al.* 1993) men också på lösliga IL-6 receptorer (Kotake *et al.* 1996).

### *Biverkningar*

Även om mediciner har gått igenom många kliniska försök har man fått biverkningar av medicinerna. När de gäller de biologiska läkemedlen så har det ännu inte rapporterats om någon livshotande biverkning. Trots de många biverkningar som vissa mediciner kan ge fortsätts medicineringen för att man tycker att nyttan är större än skadan (Enman 2007).

I fall när man tar medicinen via dropp kan man få infusionsreaktioner p.g.a. att proteiner kommer in i venen. Det kan yttra sig som en värmekänsla eller påverka lungfunktionen och i värsta fall avbryts behandlingen. Vid injektion så kan man få en injektionsreaktion men oftast utan avbruten behandlingen. Ett värre problem är den ökade risken för infektioner vid behandling med biologiska läkemedel, av dem som behöver vård sker en ökning på 1 till 4 %. Det är också vanligare för personer med RA att få infektioner, p.g.a. en ökad infektionskänslighet (Enman 2007).

Tuberkulos är väldigt ovanligt i Sverige men i andra delar av världen är risken större att drabbas. Man kan bära på tuberkulos utan att den uttrycks i kroppen p.g.a. att TNF håller den under kontroll. Vid behandling av TNF-hämmare ökar risken att tuberkulos uttrycks. En väldigt ovanlig och lite paradoxal biverkning är att man kan utveckla autoimmuna sjukdomar, fast det är just det man behandlas emot. Vid avslutad behandlingen försvinner oftast den autoimmuna reaktionen (Enman 2007).

Cancer har också varit ett hett debattämne för de biologiska läkemedlen, för i vissa studier har man hittat en något ökad risk, ofta för hudtumörer. Man har dock inte sett denna tendens under vissa specifika långtidsstudier. Än så länge kan man inte veta helt säkert, men risken är så pass liten att fördelarna med medicinerna överväger denna risk (Enman 2007).

### **Andra potentiella kandidater för behandling av RA.**

Eftersom det är så många mekanismer involverande i RA finns det flera cytokiner och ytmolekyler som kan användas i terapeutiska ändamål. Många cytokiner är under studie som interleukin 15, 17, 18, 32 även en del kemokiner och deras receptorer (Baslund *et al.* 2005, McInnes *et al.* 2005, Asquith & McInnes 2007, Dinarello & Kim 2007). Fler TNF inhibitorer är också under utveckling. Inhibering av enzymet cathepsin  $\kappa$  skulle kunna leda till minskad benerosion (Grey & Reid 2005). Detta var bara ett axplock av vad som är under utvecklingsstadier just nu.

## **Diskussion**

Det som slår mig många gånger under mitt arbete med uppsatsen är att man har lyckats förstå så många av RAs mekanismer men inte hittat någon universellt botemedel. En patient kanske uttrycker ett cytokin i stor mängd medan en annan inte gör det fast de har samma sjukdom och symptom. Det finns alltså många vägar fram till det som manifesteras som RA och därför är det bra med så många typer av medicinering. Speciellt bra är de biologiska läkemedlen eftersom de kan rikta in sig på en specifik mekanism inom patogenesen av RA och för att det finnas så många sätt som RA kan uttryckas i kroppen på olika individer.

I EIRA-studien (epidemiologisk undersökning av reumatoid artrit) försöker man reda ut många av de miljöpåverkningar och genetiska faktorer som orsakar sjukdomen. Fem avhandlingar har skrivits inom EIRA, några av de viktigaste resultaten är att rökningen och exponering av kiseldam eller mineralolja ökar risken att få RA. Man har också kommit fram till att alkohol i måttlig konsumtion inte ger någon ökad risk för insjuknande i RA.

Medicineringen har också genomgått stora förändringar bara de senaste åren. För ungefär 10 år sedan skulle man vara försiktig med medicineringen i början av sjukdomsutbrottet men nu för tiden använder man sig av tyngre medicinering redan i början.

## **Tack**

Vill tacka Sara Nordin, Jeanette Eldestål och Staffan Johansson för bra och konstruktiv återkoppling. Vill också tacka Katariina Kiviniemi Birgersson för bra handledning och återkoppling. Tackar Terese Winslow för att jag fick använda mig av hennes bild om immunförsvaret. Sist men inte minst vill jag tacka Sandra Kleinau för inspiration och besvarande av frågor i uppsatsens slutskede.

## Referenser

- Agger R, Andersson V, Leslie, G, Aasted B. 2006. Immunologi. 1:a Uppl. Studentlitteratur, Danmark.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3<sup>rd</sup>. 2010. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatism* **62**: 2569-2581.
- Asquith DL, McInnes IB. 2007. Emerging cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* **19**: 246–251.
- Baslund B, Tvede N, Danneskiold-Samsøe B, Larsson P, Panayi G, Petersen J. 2005. Targeting interleukin-15 in patients with rheumatoid arthritis: a proof-of-concept study. *Arthritis Rheumatoid* **52**: 2686–2692.
- Bombara MP, Webb DL, Conrad P, Marlor CW, Sarr T, Ranges GE. 1993. Cell contact between T cells and synovial fibroblasts causes induction of adhesion molecules and cytokines. *Journal of Leukocyte Biology* **54**: 399–406.
- Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A. 2007. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* **447**: 661-678.
- Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, Ekblom A, Eklund A, Höglund CO. 2010. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **181**: 1217–1222.
- Coleman R, Brown J, Terpos E, Lipton A, Smith MR, Cook R. 2008. Bonemarkers and their prognostic value in metastatic bone disease: clinical evidence and future directions. *Cancer Treatment Reviews* **34**: 629-639.
- Collins AV, Brodie DW, Gilbert RJ, Iaboni A, Manso-Sancho R, Walse B. 2002. The interaction properties of costimulatory molecules revisited. *Immunity* **17**: 201–210.
- Debets JM, Van der Linden CJ, Dieteren IE, Leeuwenberg JF, Buurman WA. 1988. Fc-receptor cross-linking induces rapid secretion of tumor necrosis factor (cachectin) by human peripheral blood monocytes. *Journal of Immunology* **141**: 1197–1201.
- Dinarello CA, Kim SH. 2007. The biology of human interleukin-32. I: Smolen JS, Lipsky PE (red). *Contemporary targeted therapies in rheumatology*, ss 226-230: Martin Dunitz, London.
- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR. 2004. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine* **350**: 2572–2581.
- Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, Moore S, Warnes G, Isenberg DA. 2004. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF alpha therapy. *The Journal of Experimental Medicine* **200**: 277–285.
- Enman Y. 2007. Läkemedel och reumatiska sjukdomar/Biologiska läkemedel. I: Enman Y. *Reumatologisk läkemedelsforskning*, ss 14-23. Reumatikerförbundet, Stockholm.
- FASS 2010. Blodsjukdommar. WWW-dokument 2010-06-29: <http://www.fass.se/LIF/lakarbok/artikel.jsp?articleID=97268>. Hämtat 2010-11-17.
- Firestein GS. 1996. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis: passive responders or transformed aggressors? *Arthritis Rheumatoid* **39**: 1781–90.
- Frauwirth KA, Thompson CB. 2002. Activation and inhibition of lymphocytes by costimulation. *The Journal of Clinical Investigation* **109**: 295–299.
- Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. 1987. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatoid* **30**: 1205–13.

- Grey A, Reid IR. 2005. Emerging and potential therapies for osteoporosis. *Expert Opin Investig Drugs* **14**: 265–78.
- Czuczman MS. 2001. Combination chemotherapy and rituximab. *Anticancer Drugs* **12**: S15–19.
- Haringman JJ, Oostendorp RL, Tak PP. 2005. Targeting cellular adhesion molecules, chemokines and chemokine receptors in rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Emerging Drugs* **10**: 299–310
- Johnson PW, Glennie MJ. 2001. Rituximab: mechanisms and applications. *Br J Cancer* **85**: 1619–23.
- Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S. 1999. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* **402**: 304–09.
- Kotake S, Sato K, Kim KJ, Takahashi N, Udagawa N, Nakamura I. 1996. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *Journal of Bone and Mineral Research* **11**: 88–95.
- Lee ZH, Firestein GS. 2003. Fibroblasts. I: Smolen JS, Lipsky PL (red.). *Targeted therapies in rheumatology* ss. 133-146. Martin Dunitz, London.
- Linsley PS, Brady W, Urnes M, Grosmaire LS, Damle NK, Ledbetter JA. 1991. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *The Journal of Experimental Medicine* **174**: 561–69.
- McInnes I B, Leung B P, Sturrock R D, Field M, Liew F Y. 1997. Interleukin-15 mediates T celldependent regulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  production in rheumatoid arthritis. *Nature medicine* **3**: 189–195.
- McInnes IB, Liew FY, Gracie JA. 2005. Interleukin-18: a therapeutic target in rheumatoid arthritis? *Arthritis Research & Therapy* **7**: 38–41.
- Mueller DL, Jenkins MK, Schwartz RH. 1989. Clonal expansion versus functional clonal inactivation: a costimulatory signalling pathway determines the outcome of T cell antigen receptor occupancy. *Annual Review of Immunology* **7**: 445–80
- Müller-Ladner U, Kriegsmann J, Franklin BN, Matsumoto S, Geiler T, Gay RE. 1996. Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice. *American Journal of Pathology* **149**: 1607–15.
- Murakami M, Hibi M, Nakagawa N, Nakagawa T, Yasukawa K, Yamanishi K. 1993. IL-6-induced homodimerization of gp130 and associated activation of a tyrosine kinase. *Science* **260**: 1808–10.
- Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T. 2003. Interleukin 6. I: Smolen JS, Lipsky PE (red.). *Targeted therapies in rheumatology*. ss. 231-241. Martin Dunitz, London.
- Panayi GS 2005. B cells: a fundamental role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis? *Rheumatology Oxford Journals* **44**: ii3–ii7.
- Pap T, Claus A, Ohtsu S, Hummel KM, Schwartz P, Drynda S. 2003. Osteoclast-independent bone resorption by fibroblast-like cells. *Arthritis Research & Therapy* **5**: R163–73
- Rituxan (rituximab) 2010. Clinical-overview. WWW-dokument: <http://www.rituxan.com/ra/hcp/clinical-overview/moa/index.xhtml>. Hämtat 2010-11-15.
- Rodriguez-Pinto D. 2005. B cells as antigen presenting cells. *Cell Immunology* **238**: 67–75.
- Salomon B, Bluestone JA. 2001. Complexities of CD28/B7: CTLA-4 costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation. *Annual Review of Immunology* **19**: 225–252.
- Smolen JS, Aletasha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. 2007. New therapies for

treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* **370**: 1861-1874.

Smolen JS, Steiner G. 2003. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Drug Discovery* **2**: 473–88.

Szekanecz Z, Kim J, Koch AE. Chemokines. I: Smolen JS, Lipsky PE. 2003. Targeted therapies in rheumatology. ss. 245-257. Martin Dunitz, London.

Thomas R, Thompson A, Martin E, O'Sullivan B. 2003. Dendritic cells. I: Smolen JS, Lipsky PE (red.). Targeted therapies in rheumatology ss. 61-81. Martin Dunitz, London.

Van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes RE, Huizinga TW, Thomson W, Worthington J. 2009. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatoid* **60**: 916–23.