

# Reumatoidni artritis

---

Čiško, David

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:486396>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-07**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

David Čiško

## **Reumatoidni artritis**

Završni rad

Zagreb, 2024.

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

David Čiško

# **Rheumatoid arthritis**

Bachelor thesis

Zagreb, 2024.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu studijskog programa Biologije na zavodu za animalnu fiziologiju biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Zoran Tadić

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

---

Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Završni rad

## Reumatoidni artritis

David Čiško

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Reumatoidni artritis relativno je česta autoimuna bolest koja primarno zahvaća zglobove. Etiologija bolesti je nerazjašnjena, ali su poznati brojni faktori rizika. Citrulirani proteini i odgovor imunološkog sustava proizvodnjom protutijela protiv citruliranih proteina (eng. anticitrullinated protein antibodies, dalje: ACPA) povezuje se s prekliničkom fazom bolesti. Simptomi bolesti su kod pacijenata relativno slični, ali su mehanizmi progresije bolesti neujednačeni. To je slučaj i kod upale sinovije gdje se kod pacijenata postoje razlike u tome koji su citokini i koje imunostane stanice prisutne u tkivu zgloba. Kod osoba s reumatoidnim artritismom razne imunološke stanice dopijevaju u tkivo zgloba gdje lučenjem raznih citokina uzrokuju upalu koja dovodi do njegovog oštećenja. Upala utječe i na ostatak tijela te se tako povećava rizik od pojave drugih bolesti. U većine bolesnika nikada ne dođe do remisije iako je to glavni cilj liječenja. Zato se i dalje istražuju novi pristupi liječenju u vidu blokiranja signalnih puteva transkripcijskih faktora povezanih s reumatoidnim artritismom, stanične terapije matičnim stanicama i kronoterapije.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, citokini, matične stanice, transkripcijski faktori, kronoterapija  
(23 stranica, 0 slika, 0 tablica, 93 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: izv. prof. dr. sc. Zoran Tadić

# BASIC DOCUMENTATION CARD

---

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Bachelor thesis

## Rheumatoid arthritis

David Čiško

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

Rheumatoid arthritis is a relatively common autoimmune disease that primarily affects the joints. The etiology of the disease is unclear, but there are many known risk factors. Citrullinated proteins and the immune system's response with the production of ACPAs (anti-citrullinated protein antibodies) are associated with the preclinical phase of the disease. The symptoms of the disease are relatively similar among patients, but the mechanisms of disease progression are uneven. This is also the case with synovial inflammation, where patients show differences in which cytokines and immune cells are present in the joint tissue. In people with rheumatoid arthritis, various immune cells infiltrate the joint tissue, where they secrete different cytokines that cause inflammation, leading to tissue damage. The inflammation also affects the rest of the body, increasing the risk of developing other diseases. Most patients never achieve remission, although this is the main goal of treatment. Therefore, new treatment approaches continue to be actively researched, such as blocking signaling pathways of transcription factors associated with rheumatoid arthritis, stem cell therapy, and chronotherapy.

Keywords: rheumatoid arthritis, cytokines, stem cells, transcription factors, chronotherapy  
(23 pages, 0 figures, 0 tables, 93 references, original in: croatian)

Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Zoran Tadić

## **KRATICE:**

ACPA – protutijela protiv citruliranih proteina (eng. anticitrullinated protein antibodies)

HLA- ljudski leukocitni antigen (eng. human leukocyte antigen)

HLA-DRB1 – ljudski leukocitni antigen DR beta lanac 1 (eng. human leukocyte antigen DR beta chain 1)

interleukin-1Ra – interleukin-1 receptor antagonist (eng. interleukin-1 receptor antagonist)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (eng. deoxyribonucleic acid)

MerTK – Mer protoonkogen tirozin kinaza (eng. Mer proto-oncogene tyrosine kinase)

TNF – faktor nekroze tumora (eng. tumor necrosis factor)

RANKL – ligand receptora aktivatora nuklearnog faktora kapa-B (eng. receptor activator of nuclear factor kapa-B ligand)

PRIME – predupalne mezenhimske stanice (eng. pre-inflammatory mesenchymal/early)

ADAMTS5 – dezintegrin i metaloproteinaza s trombospondinskim motivima 5 (eng. A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5)

DMARD – antireumatski lijekovi koji utječu na tijek bolesti (eng. disease-modifying antirheumatic drugs)

IL – interleukin

GM-CSF – faktor stimulacije stvaranja kolonija granulocita i makrofaga (eng. granulocyte macrophage colony-stimulating factor)

Th17 – pomoćni T 17 limfociti (eng. T-helper 17)

NF- $\kappa$ B – nuklearni faktor kapa B

AP-1 – aktivacijski protein 1

IRF – faktor regulacije interferona (eng. interferon regulatory factor)

STAT – signalni transduktor i aktivator transkripcije

MMP – metaloproteaze matriksa (eng. matrix metalloproteinase)

Foxp3 – eng. Forkhead box P3

TLR – Tollu slični receptor (eng. Toll-like receptor )

JAK – Janus kinaza

CIA – artritis induciran kolagenom (eng. collagen-induced arthritis)

TGF – transformacijski faktor rasta (eng. transforming growth factor)

# Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Faktori rizika.....	2
3. Sluznica kao ishodište reumatoidnog artritisa.....	3
4. Raznovrsnost sinovitisa kod reumatoidnog artritisa.....	5
5. Stanice uključene u patogenezu.....	5
6. Simptomi bolesti.....	6
6.1 Simptomi nevezani za zglobove.....	6
6.2. Simptomi vezani za zglobove.....	7
7. Pristupi liječenju bolesti.....	7
7.1. Općeniti pregled.....	8
7.2. Značaj regulacije citokina.....	9
7.3.Usmjeravanje na transkripcijske faktore.....	9
7.3.1. NF-kB.....	9
7.3.2. JAK/STAT.....	10
7.4. Terapija matičnim stanicama.....	11
7.5. Cirkadijski ritam i kronoterapija .....	12
8. Zaključak.....	13
9. Literatura.....	14
10. Životopis.....	23



## 1. Uvod

Reumatoidni artritis autoimuna je bolest koja prvenstveno zahvaća zglobove. Jedna je od najčešćih autoimunih bolesti te od njega boluje oko 1% svjetske populacije (Gravallese i Firestein 2023). Usprkos tome, njegova etiologija i patogeneza nisu u potpunosti razjašnjeni. Razlog tome je kompleksnost bolesti. Naime, reumatoidni artritis nema jedan ili samo par uzroka koji stopostotno garantiraju oboljenje, već postoje brojni faktori rizika koji su u većoj ili manjoj mjeri zaslužni za njegov razvoj. Ti faktori rizika obuhvaćaju genetsku predispoziciju i okolišne faktore. Što se tiče genetskih čimbenika, u razvoju reumatoidnog artritisa značajnu ulogu imaju mutacije na HLA lokusu (Raychaudhuri i sur. 2012), a kao najznačajniji okolišni faktor rizika pokazuje se pušenje (Klareskog i sur. 2011). Sukladno s time, kod makrofaga pušača se može zamijetiti puno veći broj citruliranih proteina (Makrygiannakis i sur. 2008) na koje reagiraju antitijela specifična za reumatoidni artritis. Citrulinacija proteina u sluznici, ponajviše onoj dišnog sustava, zajedno s proizvodnjom ACPA, jedan je od prvih znakova prekliničkog reumatoidnog artritisa (Shao i sur. 2019). Prisutnost tih antitijela, jedan je od prvih znakova pokretanja kompleksne progresije bolesti. U progresiji bolesti sudjeluju razni tipovi stanica koji su nepodudarni od pacijenta do pacijenta (Lewis i sur. 2019). Te stanice pak proizvode raznovrsne citokine, što čini dodatnu razliku kod bolesnika oboljelih od reumatoidnog artritisa (Kondo i sur. 2021). Svi ti upalni procesi rezultiraju simptomima kako na razini zglobova tako i na razini čitavog organizma. Uz degradaciju tkiva zglobova djelovanjem raznih enzima (Gravallese i sur. 1991), zbog kronične upale kod oboljelih od reumatoidnog artritisa, povećana je incidencija bolesti nepovezanih sa zglobovima poput kardiovaskularnih bolesti (Gravallese i Firestein 2023). Iako se ti simptomi mogu držati pod kontrolom protuupalnim lijekovima, oni usputno često smanjuju mogućnost borbe protiv patogena i učestalijih zaraza ili su toksični (Li i Hao 2019). Zato novija istraživanja rade na pronalasku lijekova koji bi izravno ciljali signalne puteve transkripcijskih faktora povezanih s reumatoidnim artritismom (Balendran i sur. 2023). Ona istražuju i koristi stanične terapije koja je zanimljiva, zbog manjeg broja nuspojava (Moghaddam i sur. 2023.), ili kroz kronoterapiju, pokušavaju postojeće terapije učiniti maksimalno učinkovitima, s najmanjim brojem nuspojava (Wilantri i sur. 2023). U ovom ću se radu zato osvrnuti na kompleksnost raznih utjecaja na progresiju i razvoj reumatoidnog artritisa i preciznost i inovativnost potrebnu pri traženju najboljeg pristupa liječenju.

## 2. Faktori rizika

Učestalost reumatoidnog artritisa je na svijetu oko 1%. To ne znači da je bolest jednako zastupljena u svim skupinama ljudi. Naime, žene su dva do tri puta sklonije razvoju ove bolesti od muškaraca. Razlog tome je najvjerojatnije utjecaj estrogena na imunološki sustav (Cutolo i Straub 2020). Izloženost raznim mikroorganizmima je također utvrđena kao potencijalni faktor rizika. Među njima su Epstein-Barr virus (Costenbader i Karlson 2006), koji je jedan od virusa koji uzrokuje infektivnu mononukleozu, i bakterija *Porphyromonas gingivalis* koja živi u usnoj šupljini gdje može uzrokovati paradontozu, ali druge bakterije prisutne u probavnom traktu (Möller i sur. 2020). Mnogi aspekti životnoga stila također igraju veliku ulogu kao faktori rizika u reumatoidnom artritisu. Zbog toga su prehrana, konzumacija alkohola i pušenje predmet brojnih istraživanja. Jedan sistemski pregled takvih istraživanja utvrdio je da je rizik za razvoj reumatoidnog artritisa veći pri povećanoj konzumaciji mesa, pića koja sadrže šećer i soli, a rizik se smanjio pri umjerenj konzumaciji alkohola od po jednog pića dnevno za žene i dva pića za muškarce. (Guan i Beg 2023). Kod mediteranske prehrane, unosa omega-3 masnih kiselina i ribljeg ulja je također zapažena negativna korelacija s incidencijom reumatoidnog artritisa (Klareskog i sur. 2006), (Gan i sur. 2017). Pušenje je zapaženo kao značajan okolišni faktor koji povećava rizik za razvoj reumatoidnog artritisa, pa je relativni rizik kod pušača koji su ACPA pozitivni i imaju dvije kopije lokusa HLA-DR s mutacijama specifičnim za razvoj reumatoidnog artritisa 20 puta veći nego rizik kod nepušača (Klareskog i sur. 2011). Međutim, kako prolazi vrijeme od prestanka pušenja, smanjuje se rizik za pojavu bolesti, sve dok ne dosegne rizik kod nepušača, kroz 20-30 godina (Liu i sur. 2019). Rizik je također veći i kod pušača koji su pozitivni na reumatoidni faktor, ali u puno manjoj mjeri nego u prethodnom primjeru (Sugiyama i sur. 2010). Sklonost prema razvoju reumatoidnog artritisa je nasljedna. Naime, rizik da će se bolest razviti kod srodnika u prvom koljenu osobe s reumatoidnim artritisom je dva do pet puta veći (Gravallese i Firestein 2023). Za to je najviše odgovoran lokus HLA-DR, odnosno, kod osoba sa reumatoidnim artritisom je prisutan podudaran slijed aminokiselina na  $\beta$  lancu molekule HLA-DR. HLA-DR prezentira antigene CD4+ limfocitima T, uz napomenu da je njegova moć prezentacije veća, ukoliko se radi o citruliniranim peptidima koji pojačavaju rad limfocita T te proizvodnju citokina, što dovodi do razvoja bolesti. Uz to, molekule HLA mogu potaknuti receptore na limfocitima T da se fokusiraju na autoantigene (Ishigaki i sur. 2022). Informatičke

analize HLA sustava pokazuju da svega pet pozicija aminokiselina u tri proteina HLA koje imaju utjecaj na afinitet vezanja peptida, uglavnom objašnjavaju povezanost između sustava HLA i rizika razvoja reumatoidnog artritisa (Raychaudhuri i sur. 2012). Također, HLA-DRB1, uz utjecaj na rizik od oboljenja, ima utjecaj i na težinu bolesti te, potencijalno, i na učinkovitost biološke terapije (Viatte i sur. 2015), (Hirose i sur. 2021). Uz gene HLA, mnogi drugi aleli imaju utjecaj na rizik od oboljenja od reumatoidnog artritisa. Na primjer, R620W alel PTN22, koji je fosfataza uključena u signalizaciju receptora limfocita T, povećava rizik od reumatoidnog artritisa za faktor viši od dva (Lee i sur. 2015). Međutim, istraživanja na jednojajčanim blizancima pokazuju da u svega 15% slučajeva gdje jedan blizanac ima reumatoidni artritis, i drugi blizanac oboli od bolesti. To dodatno naglašava činjenicu da sama genetika ne može biti jedino objašnjenje za pojavu ove bolesti te da okolišni faktori i naknadne promjene u DNA potencijalno igraju ulogu u razvoju bolesti. Na primjer, primijećeni su posebni obrasci metilacije DNA kod blizanaca oboljelih od bolesti, u odnosu na zdravog blizanca (Svendson i sur. 2016). Razlike u metilaciji DNA također su vidljive na genima monocita povezanih s imunskim odgovorom monocita osoba pozitivnih na reumatoidni faktor ili ACPA, godinama prije pojave sinovitisa (Shao i sur. 2019), a i limfociti T, koji se u kasnijim fazama bolesti nakupljaju u sinoviju, pokazuju specifične epigenetske modifikacije (Ai i sur. 2021).

### **3. Sluznica kao ishodište reumatoidnog artritisa**

Prethodno spomenuto pušenje jedan je od većih faktora rizika za razvoj reumatoidnog artritisa. Vjerojatno brojni spojevi u duhanskom dimu djeluju štetno na samu sluznicu dišnog sustava. To bi mogao biti razlog velike prisutnosti citruliniranih peptida u makrofazima pušača (Makrygiannakis i sur. 2008). Citrulinacija je proces u kojem brojni jezgri i stanični peptidi prolaze kroz posttranslacijsku modifikaciju, u kojoj enzimi peptidil arginin deaminaze pretvaraju arginin u citrulin (Gravallese i Firestein 2023). Kod ljudi koji imaju mnogo antitijela protiv citruliniranih proteina, dolazi do zadebljanja bronhiola i lokalnog oslobađanja neutrofilnih ekstracelularnih zamki (Demoruelle i sur. 2017). U te zamke se hvataju citrulinirani peptidi te se se vjerojatno upravo zbog njihove velike gustoće na malom području povećava imunski odgovor, a time i stvaranje novih ACPA (Corsiero i sur. 2016). Na stvaranje ACPA utjecaj ima i sustav HLA pa tako HLA-DR, s većim afinitetom vezanja za citrulinirane proteine, dodatno potiče

stvaranje ACPA kod osoba s mnogo takvih proteina (Hill i sur. 2003. Međutim, ACPA mogu imati ulogu u čišćenju nakupljenih citruliniranih proteina s mjesta oštećenja sluznice (Holers i sur. 2018). Limfociti B, koji su inače uključeni u proizvodnju antitijela, u uvjetima s mnogo citruliniranih proteina, dodatno proizvode ACPA, jer ti proteini potiču stvaranje većeg broja B limfocita, specijaliziranih za stvaranje ACPA (Kongpachith i sur. 2019). To za posljedicu ima početak sistemske upale, koja je vidljiva iz povišenih razina citokina i kemokina te upalu zglobova, koja slijedi kao posljedica. Stvaranje antitijela, poput reumatoidnog faktora ili ACPA, je potaknuto selektivnom N-glikolizacijom mjesta za vezanje antigena na receptorima B limfocita. To dovodi do promjene na mjestu vezanja antigena i time pojačava aktivnost limfocita B (Kissel i sur. 2022). Važno je istaknuti da, koliko god specifična, ACPA ne mogu sama pokrenuti artritis. Također, ne postoji jasna poveznica između razine antitijela ili jasan uzorak citrulinacije kod pacijenata s reumatoidnim artritisom. Tako se kod osoba koje su u prekliničkoj fazi bolesti, u sinoviju ne nalaze znakovi upale, usprkos visokim koncentracijama ACPA i bolovima u zglobovima (de Hair i sur. 2014). Istraživanja su pokazala da dodatak ACPA, u eksperimentalnim modelima reumatoidnog artritisa, ne uzrokuje artritis, ali može pojačati oštećenje zglobova, ukoliko je već prisutan sinovitis (Kuhn i sur. 2006). Usprkos tome, povećanje koncentracije ACPA za tri puta više od gornje granice normalnog raspona, korelira s 30-50% šanse da će se kroz idućih 3-5 godina razviti reumatoidni artritis. To je otvorilo vrata za pokušaje prevencije bolesti, kod osoba pozitivnih na ACPA. Tako je provedeno nekoliko kliničkih ispitivanja, s ciljem prevencije artritisa. Međutim, u tome nije bilo većeg uspjeha. U jednom od ispitivanja, koristio se lijek atorvastatin (van Boheemen i sur. 2021), a u drugom se pokušalo sa smanjenjem broja limfocita B rutuximabom, što je uspjelo odgoditi nastupanje kliničke faze bolesti, ali nije ga uspjelo zaustaviti (Gerlag i sur. 2019). Metotreksat je također bio predmet sličnih istraživanja. Pacijenti u prekliničkoj fazi bolesti dobivali su ovaj kortikosteroid u razdoblju od godinu dana. Nakon procjene, dvije godine nakon terapije, kod tretiranih pacijenata se reumatoidni artritis ipak razvio, iako su oni pokazivali blaži oblik bolesti (Krijbolder i sur. 2022). Iz svega navedenog je očita uključenost upalnih procesa u prelazak u klinički oblik reumatoidnog artritisa. Međutim, aberacije u radu protuupalnih citokina poput interleukina-1Ra, interleukina-10 pa i problemi pri apoptozi sinovijskih stanica, mogu potaknuti napredovanje bolesti do kliničke faze (Firestein i sur. 1995).

## **4. Raznovrsnost sinovitisa kod reumatoidnog artritisa**

Sinovitis tj. upala sinovijske membrane karakteristična je za reumatoidni artritis. U sinoviju ulaze brojne imunološke stanice pa se sinovijska membrana praćena tim dolaskom novih stanica povećava te se oko nje pojavljuju nove krvne žile (Gravallese i Firestein 2023). Pojava novih krvnih žila vjerojatno je nužna za održavanje novonastalog tkiva i stanica koje ga formiraju, na životu. Analize sinovijskog tkiva ne daju podudarne podatke, od pacijenta do pacijenta (Lewis i sur. 2019), što je možda uzrokovano razlikama u putu nastanka bolesti, kod pojedinačnih slučajeva reumatoidnog artritisa. Osim što histološke analize pokazuju raznolikost među pacijentima, rezultati analiza različitih zglobova istog pacijenta se također ne podudaraju, zbog razlika u epigenetičkim modifikacijama (Ai i sur. 2016), a i teško je dobiti uzorak tkiva koji će zahvatiti sve stanice prisutne u samom sinoviju, u omjeru koji odgovara onom u tkivu pacijenta. Usprkos slaboj poveznici između histoloških osobina i drugih segmenata bolesti, predložen je sustav za sistematizaciju reumatoidnog artritisa, na temelju vrsta stanica prisutnih u sinoviji pojedinog pacijenta (Zhang i sur. 2022). Uz to, istraživanja u području systemske biologije, mogla bi pomoći klasificirati pacijente, prema patogenezi bolesti. Tako je, kod nekih pacijenata, utvrđeno da transkripcijski faktor receptor retinoične kiseline alfa potiče transformaciju faktora rasta beta kod jedne grupe, a ima suprotan učinak kod druge grupe pacijenata, što pokazuje značaj dostupnosti mjesta vezanja transkripcijskih faktora za molekulu DNA (Ainsworth i sur. 2022)

## **5. Stanice uključene u patogenezu**

Analizama poput masene citometrije i sekvencioniranja RNA stanica dobivenih biopsijom sinovija osoba s reumatoidnim artritismom mogu se odvojiti srodne stanice poput različitih varijanta limfocita T. Tako je zabilježeno više od 20 podvrsta limfocita T nastalih zbog razlika u transkripciji (Zhang i sur. 2019). Limfociti T igraju važnu ulogu u samoj patogenezi reumatoidnog artritisa, ali još treba otkriti koji su podtipovi odgovorni za razvoj bolesti te koja je uloga onih koji to nisu. Periferni pomoćnički limfociti T su stanice koje smještene, s grupiranim limfocitima B, u sinoviju, a nalaze se i u krvotoku. One potiču limfocite B na proizvodnju interleukina-21, što dovodi do njihovog ubrzanog dijeljenja i sazrijevanja u plazma stanice (Rao i sur. 2017). Limfociti B sa somatskim mutacijama proliferiraju na način da stvaraju još sebi

sličnih limfocita B odn. limfocita koji će proizvoditi još ACPA (Kongpachith i sur. 2019). Različiti makrofazi imaju različite funkcije u sinoviju. Dok neki, poput MerTK, proizvode upalne citokine poput interleukina-6 i TNF-a (Alivernini i sur. 2020), drugi, poput MerTK+, djeluju protuupalno (Cai i sur. 2018) ili, poput CX3CR1+, spojenih čvrstim spojevima u zdravih ljudi, sprječavaju penetraciju imunoloških stanica u sinoviju, a kod osoba s reumatoidnim artritism gube tu funkciju (Culemann i sur. 2019). Dendritičke stanice međudjeluju s limfocitima T u smislu prezentacije antigena i okidanja imunološkog odgovora (Wehr i sur. 2019). Ne valja zanemariti ni fibroblaste, odnosno neke njihove podtipove poput ETS1, za kojeg istraživanja pokazuju upalna svojstva i povezuju njegovu proizvodnju RANKL-a s oštećenjem kostiju kod reumatoidnog artritisa, preko aktivacije osteoklasta (Yan i sur. 2022). Također, istraživanja na životinjskim modelima reumatoidnog artritisa pokazala su sposobnost migracije fibroblasta i poticanja sinovitisa u drugim zglobovima (Lefèvre i sur. 2009). Još jedna skupina stanica koja se u posljednje vrijeme istražuje su PRIME stanice, za koje se smatra da su povišene prije pojave reumatske groznice, što može biti potaknuto prethodnom aktivacijom limfocita B (Corsiero i sur. 2016).

## **6. Simptomi bolesti**

### **6.1. Simptomi nevezani za zglobove**

Pacijenti s reumatoidnim artritism, uz simptome vezane za zglobove, imaju povećan rizik od preuranjene smrti, zbog niza drugih bolesti koje ih pogađaju. Najčešće se radi o bolestima krvožilnog sustava čijoj manifestaciji, uz uobičajene faktore rizika poput povišenog krvnog tlaka i abnormalne količine lipoproteina u krvi, pridonosi i kronična upala karakteristična za ovu bolest (Gravallese i Firestein 2023). Međutim, ti uobičajeni faktori rizika kod osoba s reumatoidnim artritism ne pokazuju toliko snažnu korelaciju s razvojem krvožilnih bolesti, kao kod ostatka populacije (Weber i sur. 2021). To je vjerojatno jedan od razloga zašto se lijekovi koji smanjuju kroničnu upalu, poput blokatora TNF, pokazuju kao dobra opcija za prevenciju krvožilnih bolesti kod ljudi s reumatoidnim artritism (Greenberg i sur. 2011). Pretpostavlja se da povećanoj smrtnosti doprinosi i gubitak funkcije koronarnih kapilara, koji je zabilježen u pacijenata s reumatoidnim artritism (Liao i sur. 2021). Uz krvožilne, reumatoidni artritis povećava rizik od limfoproliferativnih bolesti (Backlund i sur. 2006) te bolesti dišnog sustava

(Dong i sur. 2018). Prilikom progresije reumatoidnog artritisa, može doći i do fibroze pluća. Mucin 5B, koji je inače povezan s idiopatskom fibrozom pluća, prisutan je i u upali pluća karakterističnoj za reumatoidni artritis (Juge i sur. 2018) pa se može pretpostaviti da mucini imaju ulogu u njegovoj patogenezi.

## **6.2. Simptomi vezani za zglobove**

Reumatoidni artritis je bolest koja prvenstveno zahvaća zglobove te njena progresija, u konačnici, dovodi do uništenja tkiva zgloba, uključujući hrskavicu i kosti. Kod reumatoidnog se artritisa između kosti i hrskavice stvara tkivo slično tumorskom, a koje se naziva panus. Panus obavija hrskavicu te također može urasti u koštanu srž te tamo dovesti do pojave novih simptoma (Gravallese i Firestein 2023). Degradacija izvanstaničnog matriksa tkiva poput hrskavice, ligamenata i tetiva kod reumatoidnog artritisa događa se kao posljedica otpuštanja brojnih enzima od stanica poput fibroblasta i hondrocita. Neki od tih enzima spadaju u skupinu metalopoteaza te je njihovo izlučivanje potaknuto nekim upalnim citokinima poput interleukina-1 $\beta$  i TNF-a. Neki od enzima koji sudjeluju u ovoj degradaciji su kolagenaze, gelatinaze i ADAMTS5 (Gravallese i sur. 1991). Diferencijacija osteoklasta koji imaju važnu ulogu u degradaciji koštanog tkiva, potaknuta je sinergijskim djelovanjem upalnih citokina poput interleukina-6 i TNF (O'Brien i sur. 2016) te aktivatorom receptora RANKL-a (Gravallese i sur. 2000). Stanice koje stvaraju najveći udio RANKL-a su fibroblasti okolnog tkiva (Danks i sur. 2016), iako pojedine vrste limfocita T i B isto imaju svoj doprinos. Nakupljanje tih stanica i upalnih citokina oko kostiju te posljedična diferencijacija osteoklasta u konačnici dovodi do njihovog prihvaćanja za kosti te pada pH, koji za posljedicu ima demineralizaciju kosti i otpuštanje enzima koji dovode do raspadanja koštanog izvanstaničnog matriksa. Na taj se način smanjuje gustoća kosti oko zahvaćenog zgloba, ali i ostalih kostiju, jer se RANKL i interleukin-6 krvotokom šire po ostatku tijela (Gravallese i Firestein 2023). Liječenje artritisa metodama koje obuzdavaju upalu se stoga pokazuje produktivno u sprječavanju degradacije kostiju (Lindner i sur. 2020). Zbog tog aspekta bolesti, pacijente s reumatoidnim artritisom se tijekom liječenja prati i kroz denzitometriju, odnosno provjerava se koja je gustoća kostiju pacijenta.

## 7. Pristupi liječenju bolesti

### 7.1. Općeniti pregled

S obzirom na nepoznatu etiologiju, liječenju reumatoidnog artritisa, kao i brojnih drugih autoimunih bolesti, često se pristupa pokušajem olakšavanja simptoma bolesti. S obzirom na zamršene i brojne patološke puteve razvoja i progresije reumatoidnog artritisa, kod liječenja se mogu koristiti različite strategije. Kod odabira terapije, nije toliko važan sam redoslijed propisivanja pojedinog lijeka, koliko je važno te lijekove modificirati, ovisno o simptomima pojedinog pacijenta i u skladu s time koji se cilj želi postići (Grigor i sur. 2004). DMARD se i dalje koriste kao prva linija pri suzbijanju bolesti (Combe i sur. 2017). Uglavnom se radi o niskim dozama metotreksata koji, bez kombinacije s drugim lijekovima, kod 25-40% pacijenata rezultira značajnim poboljšanjem kliničke slike (Emery i sur 2017). U ostalim se slučajevima najčešće s metotreksatom koriste drugi lijekovi, poput bioloških lijekova ili inhibitora Janus kinaze. Pacijent kojem je prepisan neki drugi lijek i dalje nastavlja uzimati metotreksat, jer u kombinaciji s njim brojni lijekovi pokazuju povoljnije rezultate. Iako se kombinacije lijekova koje na sistemskoj razini smanjuju upalu često pokazuju učinkovitima u suzbijanju reumatoidnog artritisa, one imaju nuspojave. Jedna od češćih neželjenih indikacija lijekova korištenih u suzbijanju reumatoidnog artritisa je njihova toksičnost. Toksični učinci raznih lijekova mogu dovesti do nuspojava poput povišenih jetrenih enzima i kardiovaskularnih problema poput tromboze (Ytterberg i sur. 2022). Problem kod protuupalnih lijekova je i u tome što njihov utjecaj nije ograničen na suzbijanje autoimunog odgovora već i imunosnih reakcija na patogene. Stoga je, pri upotrebi takvih lijekova, povećana učestalost raznih zaraznih bolesti (Lortholary i sur. 2020). Zbog tih je nuspojava važno istraživati ciljane terapije, kako bi se bolest što bolje držala pod kontrolom, uz što manje nuspojava. Međutim, mnogi pokušaji u pronalasku takvih terapija završavaju bezuspješno. Različiti odgovori na liječenje istim lijekom kod pacijenata, također otvaraju prostor za istraživanje. Usprkos tome, do sada nije zabilježen jasan odnos između raznih pokazatelja, poput histološke slike ili razine određenih citokina, s učinkovitosti određenog pristupa liječenja. To je jedan od razloga zašto je teško odrediti koji će pristup liječenju najbolje odgovarati pacijentu, ali i to samo naglašava važnost prilagodbe terapije u ovisnosti na odgovor pacijenta. Iako je konačni cilj liječenja potpuna remisija bolesti, to se kod



većine pacijenata ne može očekivati, a kod onih kojima liječenje dovede do potpune remisije, bolest se vraća pri obustavi ili čak smanjenju doze lijeka (Lillegraven i sur 2021). Stoga je važno pronaći lijekove koji su dugoročno učinkoviti i sigurni.

## **7.2. Značaj regulacije citokina**

Brojni citokini su uključeni u progresiju reumatoidnog artritisa te se pojavljuju u raznim fazama bolesti. Kod reumatoidnog artritisa je poznata aktivnost sljedećih citokinina: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-7, IL-17, IL-21, IL-23, IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33, GM-CSF i IL-2 (Kondo i sur. 2021). IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  uključeni su u proliferaciju stanica sinovijske opne i posljedično njenog zadebljanja i smanjenja volumena zglobne tekućine. To uzrokuje bol i ukočenost zglobova te smanjenje opsega pokreta. TNF- $\alpha$  uz to potiče lučenje TGF $\beta$  koji potiče stvaranje panusa i ulazak imunoloških stanica u tkivo zgloba te njegovo uništenje zbog brojnih enzima koje luče stanice poput upalnih makrofaga. Nadalje, TNF- $\alpha$  s IL-1 potiče diferencijaciju osteoklasta što dovodi do degradacije kosti (Babaahmadi i sur. 2023). TNF- $\alpha$  utječe i na mozak što sa sobom nosi čitav niz posljedica. Neke od njih su depresija, kronični umor te odstupanje od normalnog obrasca sinteze kolesterola ili čak inzulinske rezistencije (Dayer 2018). Nadalje, IL-6 potiče aktivaciju i diferencijaciju T limfocita u upalne oblike poput CD4+ ili Th17 (Wang i He 2020). Th17 limfociti nadalje luče IL-17 koji dodatno pojačava upalu. Taj široki asortiman citokina vezanih za reumatoidni artritis jedno od ciljnih mjesta pri traženju novih terapija.

## **7.3. Usmjeravanje na transkripcijske faktore**

Razni citokinini povezani s reumatoidnim artritisom direktno ili indirektno utječu na brojne transkripcijske faktore. Neki od tih transkripcijskih faktora su NF- $\kappa$ B, AP-1, IRFs i STAT (Papavassiliou K.A. i Papavassiliou A.G. 2016). Ti transkripcijski faktori često reguliraju brojne gene i posljedično imaju čitav niz bioloških uloga te disbalans potaknut njihovom aktivacijom od strane citokinina može dodatno potaknuti stvaranje stanica i molekula koje sudjeluju u upali. Zbog toga su transkripcijski faktori i njihovi signalni putevi jedna od mogućih meta pri pokušaju liječenja bolesti.

### **7.3.1. NF-kB**

Signalni put NF-kB prisutan je u sinoviju pacijenata već u početnoj fazi upale zglobova te se zadržava aktivnim kroz čitav tijek bolesti. Razni spojevi poput TNF, IL-1b, IL-6, MMPa i RANKLa mogu aktivirati njegov signalni put (Li i sur. 2020). Aktivacija njegovog signalnog puta ima višestruki utjecaj. Naime, NF-kB regulira više od 150 gena od kojih mnogi sprječavaju apoptozu, potiču proliferaciju stanica i reguliraju rad imunološkog sustava u smislu aktivacije, preživljavanja i diferencijacije, kako stanica urođene tako i stečene imunosti (Nejabatbakhsh Samimi i sur. 2020). Poremećena regulacija ovog signalnog puta regulira stanice transkripcijskom regulacijom brojnih citokina i ostalih upalnih spojeva (Liu i sur. 2017). Razni članovi ovog signalnog puta imaju utjecaja na aktivaciju limfocita T. Rel-A i c-rel dovode do aktivacije nezrelih limfocita T, c-Rel pojačava transkripciju Foxp3 koji je glavni regulator regulatornih limfocita T (Dong i sur. 2021). NF-kB također uzrokuje diferencijaciju stanica Th17 koje utječu na ekspresiju citokina poput TNF, IL-1b, IL17, IL-21 i IL-22, čime pojačavaju upalu (Pandolfi i sur. 2020). Upotreba lijekova koji indirektno utječu na signalni put NF-kB, odnosno blokiraju signalne puteve citokina koji ga aktiviraju, jedna su od opcija liječenja. Na primjer, artemisinin blokira signalne puteve IL-1, TNF, RANKL-a, receptora faktora rasta i TLR (Efferth i Oesch 2021). Ovaj lijek i drugi lijekovi, koji imaju slične učinke, sa sobom nose neke probleme. Naime, artemisinin i njemu slični lijekovi s vremenom gube učinkovitost zbog čega je potrebno povećavati doze te se zbog toga mogu pojaviti nuspojave poput osteoporoze, hiperlipidemije, hepatitisa, tuberkuloze, malignih tumora i adrenalne krize (Li i Hao 2019). Zbog toga se fokus u novije vrijeme prebacuje na izravnu regulaciju NF-kB, jer bi izravniji pristup mogao smanjiti nuspojave. Postoje razni lijekovi koji zaustavljaju signalni put NF-kB na različite načine, odnosno usmjereni su na različite članove signalnog puta. Jedan od njih je iguratimod, koji spada u skupinu sintetičkih DMARD i onemogućava ulazak NF-kB u jezgru (Xie i sur. 2020).

### **7.3.2. JAK/STAT**

Regulacija JAK/STAT signalnog puta je kod pacijenata s reumatoidnim artritismom poremećena (Malemud 2018) što, kao i kod NF-kB puta, dovodi do proizvodnje brojnih citokina. JAK i STAT su obitelji molekula te svaki član obitelji ima specifične receptore koje aktiviraju različiti

citokini. Prilikom vezanja citokina za receptore JAK, molekule se samofosforiliraju. JAK zatim predaju fosfat STAT molekulama koje se, u obliku homo ili hetero dimera, translociraju u jezgru i tamo, vezanjem na promotore ili pojačivače, aktiviraju STAT-regulirane gene (Moura i Fonseca 2020). Pojedini članovi STAT obitelji proteina mogu se vezati na DNA molekule različitih vrsta stanica i na taj način potaknuti razvoj reumatoidnog artritisa. Regulacija JAK/STAT puta također je jedna od metoda liječenja. Ona se postiže JAK inhibitorima koji se kompetitivno vežu na mjesto na koje se inače veže ATP. Tim se vezanjem sprječava autofosforilacija JAK-a i posljedična fosforilacija STAT-a te signalni put staje (Hodge i sur. 2016). JAK inhibitori su među prvim odobrenim lijekovima koji su usmjereni na transkripcijske faktore i njihovu regulaciju. Zahvaljujući tome je u zadnje vrijeme sve više istraživanja usmjerenih na regulaciju transkripcijskih faktora pri liječenju. Lijekovi koji se istražuju, blokiraju transkripcijske faktore kroz inhibiciju protein-protein interakcija, translokacije transkripcijskih faktora u jezgru ili njihovog vezanja za DNA molekulu (Balendran i sur. 2023).

#### **7.4. Terapija matičnim stanicama**

Stanična terapija je pristup koji u liječenju koristi razne vrste matičnih stanica, uključujući mezenhimske matične stanice, hematopoetske matične stanice, embrijske matične stanice i stanice ljudskog amniona. U terapiji se koriste i druge stanice koje ne spadaju u skupinu matičnih stanica (Moghaddam i sur. 2023.). Mezenhimske matične stanice pokazale su se učinkovitima u suzbijanju simptoma reumatoidnog artritisa u životinjskim modelima i kod oboljelih ljudi. Mezenhimske matične stanice mogu se dobiti iz različitih tkiva. S obzirom na podrijetlo, mezenhimske matične stanice mogu se prikupiti iz masnog tkiva, koštane srži ili pupčane vrpce. Nadalje, što se tiče donora, matične stanice mogu biti alogene, odnosno dobivene od donora iste vrste, ili autologne, odnosno dobivene od istog pacijenta (Moghaddam i sur. 2023.). Primjena svih navedenih mezenhimskih matičnih stanica bila je djelotvorna i kod animalnih modela i kod pacijenata. Međutim, važno je ustanoviti koja je razlika u njihovom podrijetlu na sam ishod liječenja. U istraživanju u kojem je uspoređen imunosupresivni učinak matičnih mezenhimskih stanica koštane srži, pupčane vrpce i masnog tkiva na CIA miševe, pokazano je da su stanice iz koštane srži imale bolji učinak i jače potaknule regulatorne limfocite T (Park i sur. 2016). Međutim, i druge dvije vrste mezenhimskih matičnih stanica su se pokazale učinkovitima. U

jednom je istraživanju pokazano kako stanice iz pupčane vrpce, proizvodnjom IL-10 i TGF- $\beta$ , onemogućavaju proliferaciju fibroblasta sličnih sinoviocitima, reduciraju ekspresiju metalopeptidaze 9 matriksa, inhibiraju proliferaciju limfocita T i induciraju regulatorne limfocite T (Park i sur. 2011). Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica također se pokazuje kao obećavajuća strategija u tretiranju reumatoidnog artritisa. Istraživanja pokazuju dobar odgovor na terapiju hematopoetskim matičnim stanicama kao poboljšanje kod 67% pacijenata nakon šest mjeseci terapije, ali i boljeg odgovora kod pacijenata s negativnim reumatoidnim faktorom (Snowden i sur. 2004). Usporedba učinkovitosti terapije metotreksatom, hematopoetskim i mezenhimijskim matičnim stanicama na modelu artritisa u štakora, pokazala je kako mezenhimijske matične stanice najučinkovitije smanjuju simptome reumatoidnog artritisa te su dovele do smanjenja razine reumatoidnog faktora i upalnih citokina (Abdelmawgoud i Saleh 2018). Najznačajnija razlika u odgovoru na ove dvije vrste terapije je u tome što, kod mezenhimijskih matičnih stanica, uspješnost terapije nije povezana s određenim fenotipom bolesti, dok je uspješnost hematopoetskih matičnih stanica veća kod osoba s negativnim reumatoidnim faktorom. Uz to, prisutnost određenih podtipova limfocita T u sinoviju je praćena boljim odgovorom na terapiju i smanjenjem broja tih limfocita T, dok se kod osoba koje u sinoviju nemaju limfocite T ili pak proizvode visoke količine IL-1, terapija pokazuje bezuspješnom (Verburg 2005). Ta korelacija, upućuje na potrebu imunološke analize sinovija, prije propisivanja terapije hematopoetskim matičnim stanicama.

## **7.5. Cirkadijski ritam i kronoterapija**

Cirkadijski ritam može se definirati kao svakodnevne razlike u fiziologiji i ponašanju uvjetovane dobom dana. Cirkadijski ritam kontroliran je suprahijazmatskom jezgrom smještenom u hipotalamusu, koja čini središnji cirkadijski sat i brojnim perifernim cirkadijskim satovima (Wilantri i sur. 2023). Različiti vanjski čimbenici, poput perioda izloženosti svjetlu i tami, socijalnih interakcija, vježbe, hranjenja, uzimanja lijekova, stresa, temperature okoliša, temperature tijela, humoralnih parametara i količine i redovitosti sna, imaju utjecaj na sinkronizaciju tih satova i održavanje cirkadijskog ritma (Glass i sur. 2010, Janik i Mrosovsky 1994). Iako su ti vanjski čimbenici zaduženi za regulaciju i održavanje konzistentnog cirkadijskog ritma, moderni način života može dovesti do odstupnja. Neki od čimbenika koji

dovode do poremećaja cirkadijskog ritma su izloženost umjetnom svjetlu noću, rad u smjenama, noćni obroci, poremećaji spavanja i jet lag (Wilantri i sur. 2023). Cirkadijski ritam ima veliku ulogu u ljudskome zdravlju te je pokazano kako poremećaji u funkcioniranju cirkadijskih satova uzrokovanih čimbenicima, poput rada u smjenama, mogu utjecati i na razvoj upalnih bolesti poput reumatoidnog artritisa (Hedström i sur. 2017). Poremećaji cirkadijskog ritma kod rada u smjenama, mogu dovesti do poremećaja u brojnim drugim bioritmovima. Jedan od njih je i bioritam melatonina i kortizola (Boivin i sur 2022). Kod ljudi je melatonin tijekom sna prisutan u najvećoj koncentraciji što je regulirano svjetlom (Lewy i sur. 1980). S druge strane, razine kortizola u serumu su najviše ujutro, a snižene su tijekom noći. Također, jutro je doba dana kada su simptomi reumatoidnog artritisa najizraženiji. Zanimljivo je da, iako kortizol ima poznato protuupalno djelovanje, ono ne sprječava pojavu tih simptoma. Tome je vjerojatno tako jer upalni citokini, kao što su TNF-a i IL-6, dosežu vrhunac koncentracije, prije nego što ga dosegne kortizol (Perry i sur. 2009). Zbog viših koncentracija citokina u osoba s reumatoidnim artritisom, noću važno je razmotriti razlike u utjecaju pojedinih lijekova ovisno o dobu dana kada se primjenjuju. Jedno japansko istraživanje ispitalo je utjecaj kronoterapije na učinkovitost metotreksata, lijeka koji se koristi u prvoj liniji liječenja reumatoidnog artritisa. Inače se japanskim pacijentima oboljelim od artritisa, metotreksat propisuje tri puta tjedno. Jedan dan iza doručka i večere, a drugi iza doručka. Kada su pacijenti počeli uzimati metotreksat u jednakoj dozi jednom dnevno prije spavanja zabilježeno je smanjenje u aktivnosti bolesti, bez značajnih nuspojava (To i sur. 2011).

## **8. Zaključak**

Reumatoidni artritis je učestala autoimuna bolest na čiji razvoj utječu genetski i okolišni čimbenici. Kod većine oboljelih, reumatoidni se artritis nastavlja čak i nakon terapije. Usprkos sličnim simptomima, elementi patogeneze se razlikuju među oboljelima. Svaka oboljela osoba, ima specifični niz pokazatelja te dosadašnja istraživanja uglavnom ne uspijevaju podjelom oboljelih u kategorije prilagoditi terapiju. Stoga je nužno nastaviti istraživanja i tražiti nove pristupe liječenju. Veliki broj stanica i citokina uključenih u patogenezu ciljno je mjesto lijekova koji se koriste u borbi s reumatoidnim artritisom. Fokus na inhibiciju signalnih puteva transkripcijskih faktora može dovesti do boljih ishoda liječenja. Također, terapija matičnim

stanicama se pokazuje kao važan pristup liječenju iako je potrebno još istraživanja kako bi se utvrdilo kojim pacijentima određena terapija najbolje odgovara. Konačno, zbog razlika u koncentraciji upalnih markera ovisno o dobu dana, više pažnje se mora posvetiti kronoterapiji.

## **9. Literatura:**

Abdelmawgoud H., Saleh A. (2018): Anti-inflammatory and antioxidant effects of mesenchymal and hematopoietic stem cells in a rheumatoid arthritis rat model. *Adv. Clin. Exp. Med.* 27:873-880.

Ai R., Hammaker D. i sur. (2016): Joint-specific DNA methylation and transcriptome signatures in rheumatoid arthritis identify distinct pathogenic processes. *Nat. Commun.* 7: 11849.

Ai R., Boyle D.L., Wang W., Firestein G.S. (2021): Distinct DNA methylation patterns of rheumatoid arthritis peripheral blood and synovial tissue T cells. *ACR Open Rheumatol.* 3:127-132.

Ainsworth R.I., Hammaker D. i sur. (2022): Systems-biology analysis of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes implicates cell line-specific transcription factor function *Nat. Commun.* 13: 6221.

Alivernini S., MacDonald L. i sur. (2020): Distinct synovial tissue macrophage subsets regulate inflammation and remission in rheumatoid arthritis. *Nat. Med.* 26:1295-306.

Babaahmadi M., Tayebi B. i sur. (2023): Rheumatoid arthritis: the old issue, the new therapeutic approach. *Stem. Cell. Res. Ther.* 14:268.

Baecklund E., Iliadou A. i sur. (2006): Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 54:692-701.

Balendran T., Lim K., Hamilton J.A., Achuthan A.A. (2023): Targeting transcription factors for therapeutic benefit in rheumatoid arthritis. *Front. Immunol.* 14:1196931.

Boivin D.B., Boudreau P., Kosmadopoulos A. (2022): Disturbance of the circadian system in shift work and its health impact. *J. Biol. Rhythms.* 37:3-28.

Cai B., Kasikara C. i sur. (2018): MerTK signaling in macrophages promotes the synthesis of inflammation resolution mediators by suppressing CaMKII activity. *Sci. Signal.* 11:eaar3721.

Combe B., Landewe R. i sur. (2017): 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 76: 948-959

Corsiero E., Bombardieri M. i sur. (2016) Single cell cloning and recombinant monoclonal antibodies generation from RA synovial B cells reveal frequent targeting of citrullinated histones of NETs. *Ann. Rheum. Dis.* 75: 1866-1875.

Corsiero E., Pratesi F. i sur. (2016): NETosis as source of autoantigens in rheumatoid arthritis. *Front. Immunol.* 7: 485.

Costenbader K.H., Karlson E.W. (2006): Epstein Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Res. Ther.* 8: 204.

Culemann S., Grüneboom A. i sur. (2019): Locally renewing resident synovial macrophages provide a protective barrier for the joint. *Nature.* 572: 670-675.

Cutolo M., Straub R.H. (2020): Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: state of the art. *Nat. Rev. Rheumatol.* 16: 628 44.

Danks L., Komatsu N. i sur. (2016): RANKL expressed on synovial fibroblasts is primarily responsible for bone erosions during joint inflammation. *Ann. Rheum. Dis.* 75: 1187-1195.

Dayer J-M. (2018): From supernatants to cytokines: a personal view on the early history of IL-1, IL-1Ra, TNF and its inhibitor in rheumatology. *Arthritis Res. Ther.* 20:101.

Demoruelle M.K., Harrall K.K. i sur. (2017): Anti-citrullinated protein antibodies are associated with neutrophil extra cellular traps in the sputum in relatives of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol.* 69:1165-1175.

de Hair M.J., van de Sande M.G.H. i sur. (2014): Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 66: 513-522.

Dong H., Julien P.J. i sur. (2018): Interstitial lung abnormalities in patients with early rheumatoid arthritis: a pilot study evaluating prevalence and progression. *Eur. J. Rheumatol.* 6:193-198.

Dong Y., Yang C., Pan F. (2021): Post-translational regulations of Foxp3 in treg cells and their therapeutic applications. *Front. Immunol.* 12:626172.

Efferth T., Oesch F. (2021): The immunosuppressive activity of artemisinin-type drugs towards inflammatory and autoimmune diseases. *Med. Res. Rev.* 41:3023–3061.

Emery P., Bingham C.O. III. i sur. (2017): Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naïve patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Ann. Rheum. Dis.* 76:96-104.

Firestein G.S., Yeo M., Zvaifler N.J. (1995): Apoptosis in rheumatoid arthritis synovium. *J. Clin. Invest.* 96: 1631-1638.

Gan R.W., Bemis E.A. i sur. (2017): The association between omega-3 fatty acid biomarkers and inflammatory arthritis in an anti-citrullinated protein antibody positive population. *Rheumatology (Oxford).* 56:2229-2236.

Gerlag D.M., Safy M. i sur. (2019): Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Ann. Rheum. Dis.* 78:179-185.

Glass J.D., Guinn J., Kaur G., Francl J.M. (2010): On the intrinsic regulation of neuropeptide Y release in the mammalian suprachiasmatic nucleus circadian clock. *Eur. J. Neurosci.* 31:1117-1126.

Gravallese E.M., Firestein G.S. (2023): Rheumatoid Arthritis - Common Origins, Divergent Mechanisms. *N. Engl. J. Med.* 388, 529–542.

Gravallese E.M., Manning C. i sur. (2000): Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum.* 43: 250-258.



Gravallese E.M., Darling J.M., Ladd A.L., Katz J.N., Glimcher L.H. (1991): In situ hybridization studies of stromelysin and collagenase messenger RNA expression in rheumatoid synovium. *Arthritis. Rheum.* 34:1076-1084.

Greenberg J.D., Kremer J.M. i sur. (2011): Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 70:576-582.

Grigor C., Capell H. i sur. (2004): Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 364: 263-269.

Guan C.M., Beg S. (2023): Diet as a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis. *Cureus, 15*, e39273.

Hedström A.K., Åkerstedt T., Klareskog L., Alfredsson L. (2017): Relationship between shift work and the onset of rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 3:e000475.

Hill J.A., Southwood S. i sur. (2003) Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1\*0401 MHC class II molecule. *J. Immunol.* 171: 538-541.

Hirose W., Harigai M. i sur. (2021): Impact of the HLA-DRB1 shared epitope on responses to treatment with tofacitinib or abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 23:228.

Hodge J.A., Kawabata T.T. i sur. (2016): The mechanism of action of tofacitinib- an oral janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 34:318–328.

Holers V.M., Demoruelle M.K. i sur. (2018) Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: protection turns to destruction. *Nat. Rev. Rheumatol.* 14:542-557.

Ishigaki K., Lagattuta K.A. i sur. (2022): HLA autoimmune risk alleles restrict the hypervariable region of T cell receptors. *Nat. Genet.* 54:393-402.

Janik D., Mrosovsky N. (1994): Intergeniculate leaflet lesions and behaviorally-induced shifts of circadian rhythms. *Brain. Res.* 651:174-182.

Juge P.A., Lee J.S. i sur. (2018): MUC5B Promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *N. Engl. J. Med.* 379: 2209-2219.

Kissel T., Ge C. i sur.. (2022): Surface Ig variable domain glycosylation affects autoantigen binding and acts as threshold for human autoreactive B cell activation. *Sci. Adv.* 8: eabm1759

Klareskog L., Padyukov L., Lorentzen J., Alfredsson L. (2006): Mechanisms of disease: genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2:425-433.

Klareskog L., Malmström V., Lundberg K., Padyukov L., Alfredsson L. (2011): Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin. Immunol.* 23: 92-98.

Kondo N., Kuroda T., Kobayashi D. (2021): Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 22:10922.

Kongpachith S., Lingampalli N. i sur. (2019): Affinity maturation of the anti citrullinated protein antibody paratope drives epitope spreading and polyreactivity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 71:507-517.

Krijbolder D.I., Verstappen M. i sur. (2022): Intervention with methotrexate in patients with arthralgia at risk of rheumatoid arthritis to reduce the development of persistent arthritis and its disease burden (TREAT EARLIER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 400: 283-294.

Kuhn K.A., Kulik L. i sur. . (2006) Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. *J. Clin. Invest.* 116:961-973.

Lee A.T., Li W. i sur. (2005): The PTPN22 R620W polymorphism associates with RF positive rheumatoid arthritis in a dose-dependent manner but not with HLA-SE status. *Genes. Immun.* 6: 129-133.

Lefèvre S., Knedla A. i sur. (2019): Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat. Med.* 15:1414-1420.

Lewis M.J., Barnes M.R. i sur. (2019): Molecular portraits of early rheumatoid arthritis identify clinical and treatment response phenotypes. *Cell. Rep.* 28: 2455-2470.e5.

Lewy A.J., Wehr T.A., Goodwin F.K., Newsome D.A., Markey S.P. (1980): Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science.* 210:1267-1269.

Li J., Hao J. (2019): Treatment of neurodegenerative diseases with bioactive components of *tripterygium wilfordii*. *Am. J. Chin. Med.* 47:769–785.

Li J., Tang R.S., Shi Z., Li J.Q. (2020): Nuclear factor- $\kappa$ B in rheumatoid arthritis. *Int. J. Rheum. Dis.* 23:1627–1635.

Liao K.P., Huang J. i sur. (2021): Coronary microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis compared to diabetes mellitus and association with all-cause mortality. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 73:159-165.

Lillegraven S., Paulshus Sundlisæter N. i sur. (2021): Effect of half-dose vs stable dose conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs on disease flares in patients with rheumatoid arthritis in remission: the ARCTIC REWIND randomized clinical trial. *JAMA.* 325: 1755 64.

Lindner L., Callhoff J. i sur. (2020): Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: trends in the German National Database 2007-2017. *Rheumatol. Int.* 40:2005-2012.

Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.C. (2017): NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal transduction targeted Ther.* 2:17023–.

Liu X., Tedeschi S.K. i sur. (2019): Impact and timing of smoking cessation on reducing risk of rheumatoid arthritis among women in the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 71:914-924.

Lortholary O., Fernandez-Ruiz M. i sur. (2020): Infectious complications of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis during targeted and biological therapies: a viewpoint in 2020. *Ann. Rheum. Dis.* 79:1532-1543.

Makrygiannakis D., Hermansson M. i sur. (2008): Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann. Rheum. Dis.* 67:1488-1492.

Malemud C.J. (2018): The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 10:117–127.

Moghaddam M.Z., Mousavi M.J., Ghotloo S. (2023): Cell-based therapies for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immun Inflamm Dis.* 11:e1091.

Möller B, Kollert F, Sculean A, Villiger P.M. (2020): Infection triggers in periodontitis and the gut in rheumatoid arthritis (RA): a complex story about association and causality. *Front. Immunol.* 11: 1108.

Moura R.A., Fonseca J.E. (2020): JAK inhibitors and modulation of B cell immune responses in rheumatoid arthritis. *Front. Med. (Lausanne).* 7:607725.

Nejatbakhsh Samimi L., Farhadi E. i sur. (2020): NF- $\kappa$ B signaling in rheumatoid arthritis with focus on fibroblast-like synoviocytes. *Autoimmun. Highlights.* 11:11.

O'Brien W., Fissel B.M. i sur. (2016): RANK-independent osteoclast formation and bone erosion in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 68: 2889-900.

Pandolfi F., Franza L. i sur. (2020): Interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 21:5238.

Papavassiliou K.A., Papavassiliou A.G. (2016): Transcription factor drug targets. *J. Cell. Biochem.* 117:2693–2696

Park K.H., Mun C.H. i sur. (2016): Treatment of collagen-induced arthritis using immune modulatory properties of human mesenchymal stem cells. *Cell Transplant.* 25:1057-1072.

Park M.J., Park H.S. i sur. (2011): Transforming growth factor  $\beta$ -transduced mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune arthritis through reciprocal regulation of Treg/Th17 cells and osteoclastogenesis. *Arthritis Rheum.* 63:1668-1680.

Rao D.A., Gurish M.F. i sur. (2017) Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis. *Nature*. 542:110-114.

Raychaudhuri S., Sandor C. i sur. (2012): Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.* 44: 291-296.

Perry M.G., Kirwan J.R., Jessop D.S., Hunt L.P. (2009): Overnight variations in cortisol, interleukin 6, tumour necrosis factor alpha and other cytokines in people with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 68:63-68.

Rivellese F., Surace A.E.A. i sur. (2022): Rituximab versus tocilizumab in rheumatoid arthritis: synovial biopsy-based biomarker analysis of the phase 4 R4RA randomized trial. *Nat. Med.* 28: 1256-1268.

Shao X., Hudson M. i sur. (2019): Rheumatoid arthritis-relevant DNA methylation changes identified in ACPA-positive asymptomatic individuals using methylome capture sequencing. *Clin. Epigenetics.* 11:110.

Snowden J.A., Passweg J. i sur. (2004): Autologous hemopoietic stem cell transplantation in severe rheumatoid arthritis: a report from the EBMT and ABMTR. *J. Rheumatol.* 31:482-488.

Sugiyama D., Nishimura K. i sur. 2010): Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 70–81.

Svendsen A.J., Gervin K. i sur. (2016): Differentially methylated DNA regions in monozygotic twin pairs discordant for rheumatoid arthritis: an epigenome-wide study. *Front Immunol.* 7: 510.

To H., Yoshimatsu H. i sur. (2011): Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis. *Chronobiol. Int.* 28:267-274.

van Boheemen L., Turk S. i sur. (2021): Atorvastatin is unlikely to prevent rheumatoid arthritis in high risk individuals: results from the prematurely stopped STATins to Prevent Rheumatoid Arthritis (STAPRA) trial. *RMD Open* 2021;7:e001591.

Verburg RJ. (2005): Outcome of intensive immunosuppression and autologous stem cell transplantation in patients with severe rheumatoid arthritis is associated with the composition of synovial T cell infiltration. *Ann. Rheum. Dis.* 64: 1397-1405.

Viatte S., Plant D. i sur. (2015): Association of HLA-DRB1 haplotypes with rheumatoid arthritis severity, mortality, and treatment response. *JAMA.* 313: 1645-1656.

Wang T., He C. (2020) TNF- $\alpha$  and IL-6: the link between immune and bone system. *Curr. Drug Targets.* 21:213–227.

Weber B., He Z. i sur. (2021): Divergence of cardiovascular biomarkers of lipids and subclinical myocardial injury among rheumatoid arthritis patients with increased inflammation. *Arthritis Rheumatol.* 73:970-979.

Wehr P., Purvis H., Law S.C., Thomas R. (2019): Dendritic cells, T cells and their interaction in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 196:12-27.

Wilantri S., Grasshoff H. i sur. (2023): Detecting and exploiting the circadian clock in rheumatoid arthritis. *Acta. Physiol. (Oxf).* 239:e14028.

Yan M., Komatsu N. i sur. . (2022): ETS1 governs pathological tissue-remodeling programs in disease-associated fibroblasts. *Nat. Immunol.* 23: 1330-1341.

Xie S., Li S., Tian J., Li F. (2020): Iguratimod as a new drug for rheumatoid arthritis: current landscape. *Front. Pharmacol.* 11:73.

Ytterberg S.R., Bhatt D.L. i sur. (2022): Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 386: 316-326.

Zhang F., Wei K. i sur. (2019): Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry. *Nat. Immunol.* 20:928-942.

Zhang F., Jonsson A.H. i sur. (2022) Cellular deconstruction of inflamed synovium defines diverse inflammatory phenotypes in rheumatoid arthritis. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.02.25.481990v1> (pristupljeno 26.8.2024)

## 10. Životopis

Rođen sam u Zagrebu 2002. godine gdje živim cijeli život. 2017. godine sam upisao V. gimnaziju u Zagrebu. Kada sam upisao srednju školu krenuo sam volontirati kao voditelj u Odredu izviđača Borongaj te sam se kroz srednju školu bavio volonterskim radom. Kroz volonterski rad s mladima usavršio sam voditeljske vještine kao i vještine poput organizacije, timskog rada, rada u stresnim uvjetima i edukacije. Tijekom volonterskog rada sam pohađao i brojne naobrazbe Saveza Izviđača Hrvatske koje su također pripomogle razvoju mojih vještina. 2021. godine završio sam V. gimnaziju u Zagrebu i upisao studij Biologije na Prirodoslovno-matematički fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Na fakultetu sam nastavio volontirati u izviđačima te sam se uključio u rad BIUS-a, odnosno njegove sekcije za edukaciju. Kroz rad sekcije za edukaciju imao sam priliku organizirati i voditi radionice za djecu osnovnoškolskog uzrasta te dodatno usavršavati svoje vještine timskog rada.