



Patogeneza zapalenia skórno-mięśniowego: rola cytokin i interferonu

Lily Kao, Lorinda Chung, David F. Fiorentino

STRESZCZENIE

Zapalenie skórno-mięśniowe jest układową chorobą autoimmunologiczną przebiegającą z zajęciem głównie mięśni szkieletowych, skóry i płuc. Charakteryzuje się obecnością auto-przeciwciał, zapaleniem tkanki, uszkodzeniem i obumieraniem komórek mięszowych oraz uszkodzeniem naczyń krwionośnych. W tym przeglądzie uwagę skupiono na najnowszych postępkach w poznaniu roli cytokin i interferonu w patogenezie tej choroby. Dowody na rolę określonych cytokin w zapaleniu skórno-mięśniowym pochodzą z danych wskazujących na rozregulowanie stężenia tych białek w tkankach lub we krwi, korelacji z histopatologicznymi lub klinicznymi markerami aktywności choroby oraz, w nielicznych przypadkach, potwierdzoną kliniczną skutecznością celowanych inhibitorów tych cytokin. W znacznej części najnowsze postępy związane są z ujawnieniem roli interferonów w zapaleniu skórno-mięśniowym zarówno w procesach chorobowych w mięśniach, jak i w skórze. Choć coraz więcej wiadomo na temat roli interferonu w tej chorobie, wiele kluczowych pytań pozostaje bez odpowiedzi.

SŁOWA KLUCZOWE

zapalenie skórno-mięśniowe, interferon, cytokiny, interface dermatitis (naciek zapalny z limfocytów pod naskórkiem)

Wprowadzenie

Zapalenie skórno-mięśniowe (dermatomyositis, DM) jest rzadką chorobą autoimmunologiczną zaliczaną do heterogennej grupy idiopatycznych miopatii zapalnych, której obraz kliniczny charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych, zapaleniem mięśni oraz typowymi zmianami skórnymi. Mechanizmy leżące u podłoża zapalenia i uszkodzenia komórek są słabo poznane. Na poziomie komórkowym w nacieku zapalnym w tkance mięśniowej w DM stwierdza się obecność limfocytów T CD4⁺, limfocytów B oraz komórek dendrytycznych, które skupiają się przede wszystkim wokół naczyń krwionośnych i włókien mięśniowych.¹ W przebiegu DM w skórze obserwuje się różnego stopnia naciek z limfocytów T CD4⁺, komórek dendrytycznych i komórek tłuszczowych.² Przypuszcza się, że ten stan zapalny ostatecznie prowadzi do uszkodzenia zarówno mięśni, jak i naczyń krwionośnych, czego wynikiem w obrazie histologicznym jest zanik omięsnej i włókien w biopsjach z tkanki mięśniowej oraz uszkodzenie keratynocytów (lichenoidalna reakcja tkankowa) w skórze.³ Cytokiny są wydzielanymi białkami zaangażowanymi w szereg procesów związanych ze wzrostem, różnicowaniem i aktywacją komórek. Pełnią ważne funkcje w wędrówce komórek oraz rozwoju tkanki i narządów układu odpornościowego. Interferony (INF) są jednolitą klasą białek, których udział ostatnio potwierdzono w wielu chorobach autoimmunologicznych, w tym w DM. W artykule omówiono rolę INF i wybra-

L. Kao, Division of Immunology and Rheumatology, Stanford University School of Medicine, 1000 Welch Road, #203, Palo Alto, CA 94304, USA
-mail: lilykao@stanford.edu

L. Chung, Division of Immunology and Rheumatology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto Veterans Affairs Health Care System, 3801 Miranda Avenue, Room B2-139, Palo Alto, CA 94305, USA
e-mail: shauwei@stanford.edu

Adres do korespondencji:
D. F. Fiorentino, Department of Dermatology, Stanford University School of Medicine, 450 Broadway, C-234, Redwood, CA 94063, Stany Zjednoczone
e-mail: fiorentino@stanford.edu

Curr Rheumatol Rep (2011) 13:225-232

Dermatologia po Dyplomie 2011;2(5):35-45



nych cytokin w patogenezie zapalenia skórno-mięśniowego.

Cytokiny i chemokiny

Cytokiny są rozpuszczalnymi cząstkami sygnałowymi tworzącymi sieć przekazywania sygnałów regulujących zarówno wrodzoną, jak i nabytą odpowiedź układu immunologicznego. Niedawno dokonano przeglądu roli cytokin w patogenezie choroby mięśni w DM.^{4,5} W tym artykule skupiono się na najnowszych danych dotyczących patologicznych procesów w tkance mięśniowej oraz na ważnych informacjach na temat roli cytokin w zapaleniu skóry w DM.

CZYNNIK MARTWICY NOWOTWORU α

Czynnik martwicy nowotworu α (TNF α) jest cytokiną prozapalną regulującą rozwój układu limfatycznego, nasilającą produkcję cząstek adhezyjnych i cytokin oraz promującą przewlekły stan zapalny.⁴ TNF α wzmacnia ekspresję głównego kompleksu zgodności tkankowej MHC-1 oraz cząstki 1 adhezji międzykomórkowej na włóknach mięśniowych;⁴ jego obecność stwierdzono w regenerujących się włóknach mięśniowych, komórkach zapalnych (w tym limfocytach T) oraz komórkach śródbłonna w biopsjach mięśni chorych na DM.^{4,6*} TNF α może odgrywać bezpośrednią rolę w wystąpieniu zapalenia mięśni, jak również mieć niszczący wpływ na katabolizm tkanki mięśniowej. W chorobie skóry białko TNF α jest obecne w zwiększonej liczbie komórek naskórka oraz w komórkach zlokalizowanych okołonaczyniowo w górnej warstwie skóry właściwej.² W badaniach genetycznych wykazano obecność różnych polimorfizmów w promotorze genu dla TNF α , które modulują ryzyko wystąpienia zapalenia skórno-mięśniowego i ciężkość przebiegu młodzieńczej odmiany DM (juvenile DM, JDM); dodatkowo mogą one predysponować do większego stężenia IFN α w surowicy.^{4,7}

Ocena skutków klinicznych stosowania antagonistów TNF α u chorych na DM przyniosła sprzeczne wyniki.^{8*} Większe obawy budzą doniesienia na temat nowych zachorowań lub pogorszenia przebiegu DM po leczeniu antagonistami TNF α .⁹ Ponieważ wielu z chorych uczestniczących w tym badaniu już wcześniej cierpiało na reumatoidalne zapalenie stawów i ponieważ wiadomo, że DM może współwystępować z zapaleniem stawów, możliwe, że u tych pacjentów i tak doszłoby do rozwoju DM (lub choroba już zaczynała się rozwijać, co potwierdzał profil występujących u nich autoanticiał). Prawdopodobne jest jednak, że podanie an-

tagonistów TNF α przyspiesza przebieg DM, ponieważ u niektórych pacjentów wystąpiła piorunująca choroba mięśni i skóry, która uległa poprawie po przerwaniu leczenia anty-TNF α . Jednym z możliwych mechanizmów prowadzących do tych zaostrzeń jest zwiększenie aktywności IFN po zahamowaniu TNF α , co obserwuje się w innych chorobach zapalnych.⁸

INTERLEUKINA 6

Interleukina 6 (IL-6) jest plejotropową cytokiną produkowaną przez różne typy komórek, odgrywającą rolę w reakcjach ostrej fazy, hematopoizie i odpowiedzi immunologicznej. Wykazano, że IL-6 ulega różnicowanej ekspresji w komórkach zapalnych i włóknach mięśniowych w zapaleniu wielomięśniowym (polymyositis, PM) i DM.⁴ W odpowiedzi na bodziec zapalny prawidłowe mioblasty ludzkie zwiększają miejscową produkcję IL-6 oraz chemoatraktantu monocytów (białko chemotaktyczne monocytów, monocyte chemoattractant protein [MCP] typu 1), promując w ten sposób rekrutację monocytów i, prawdopodobnie, utrwalając przewlekły stan zapalny.¹⁰ Za pośrednictwem receptorów toll-podobnych typu 3 (Toll-like receptors, [TLR] 3) obumierające mioblasty stymulują wzrost produkcji IL-6 przez mioblasty objęte DM.^{11*} Dodanie IL-17 do hodowli obumierających mioblastów prowadzi do synergicznego wzmocnienia produkcji IL-6.^{11*} W niedawnym badaniu obejmującym dużą grupę chorych na DM lub JDM stwierdzono znaczne zwiększenie stężenia mRNA dla IL-6 oraz samego białka IL-6 w surowicy chorych na zapalenie skórno-mięśniowe, korelujące ze wzrostem stężenia cytokin indukowanych przez IFN, oraz, w stopniu umiarkowanym, z całkowitą ogólną aktywnością choroby.^{12**} Należy zauważyć, że korelacja stężeń IL-6 z aktywnością choroby w tkance mięśniowej była silniejsza niż korelacja z aktywnością w skórze. Przydatność IL-6 jako biologicznego markera aktywności zapalenia skórno-mięśniowego wymaga oceny w dalszych badaniach.

INTERLEUKINA 15

IL-15 jest prozapalną cytokiną o plejotropowej aktywności. Pobudza proliferację i aktywność limfocytów T, makrofagów, limfocytów pamięci CD5⁺ oraz limfocytów cytotoksycznych CD8⁺. Stymuluje także proliferację komórek śródbłonna.⁴ IL-15 ulega nadmiernej ekspresji w mioblastach izolowanych od chorych z DM;¹³ jej stężenie jest zwiększone w surowicy chorych na DM.¹⁴ W niedawnym badaniu, w którym uczestniczyło 38 chorych, stwierdzono, że stężenie IL-15 jest zwią-

szony u chorych w aktywnej fazie zapalenia skórno-mięśniowego, w porównaniu z tymi, u których proces choroby nie był aktywny; obserwacja ta nie osiągnęła jednak istotności statystycznej.¹⁵

INTERLEUKINA 17

Interleukina 17 (IL-17) jest główną cytokiną określającą charakter limfocytów T pomocniczych 17 (Th17), które prawdopodobnie uczestniczą w wielu chorobach autoimmunologicznych.⁴ Niedawno wykazano, że IL-17 działa synergistycznie z agonistami TLR3, zwiększając produkcję IL-6 przez mioblasty w miopatiach zapalnych.¹¹ W przeszłości obecność IL-17 wykazano w naciekach z limfocytów oraz w okolicach zewnątrzkomórkowych włókien mięśniowych w niektórych bioptatach z tkanki mięśniowej chorych na DM.¹⁶ Niedawno opublikowane doniesienie wskazuje, że u chorych na DM, w porównaniu do zdrowych osób z grupy kontrolnej, stężenie IL-17 jest zwiększone.¹⁷

INTERLEUKINA 18

IL-18 jest cytokiną produkowaną przez limfocyty Th1, która współdziała z IL-12, prowadząc do produkcji IFN γ , jednocześnie indukując zarówno proliferację, jak i różnicowanie naiwnych limfocytów T.⁴ W chorobach autoimmunologicznych i zapalnych wykazano zaangażowanie odpowiedzi odpornościowej egzekwowanej przez Th1 oraz produkcję wysokich stężeń IL-18. Obecne w nacieku zapalnym omięsnej mięśni DM komórki dendrytyczne i komórki CD68⁺ (opisane jako makrofagi, ale mogą to także być tzw. plazmocytoidalne komórki dendrytyczne [plasmacytoid dendritic cells, pDC]) wykazują obecność IL-18.¹⁸ Co więcej, stężenie IL-18 w surowicy u chorych na zapalenie skórno-mięśniowe jest zwiększone i maleje u chorych zbliżających się do remisji klinicznej.¹⁸ Niedawno wykazano, że stężenie IL-18 w surowicy jest większe u chorych na DM z śródmiąższowym zajęciem płuc niż u chorych bez zajęcia płuc oraz że stężenie IL-18, ferrytyny i kinazy kreatynowej są skorelowane.¹⁹ U chorych na DM stężenie IL-18 w surowicy jest istotnie większe niż u chorych z PM. Autorzy sugerują, że IL-18 może stymulować chemokiny regulowane przez IFN typu 1 i pDC, co indukuje zapalenie mięśni w DM.¹⁹

CZNNIK AKTYWUJĄCY KOMÓRKI β

Czynnik aktywujący komórki β (B-cell activating factor, BAFF) odgrywa kluczową rolę w procesie dojrzewania i przeżycia tych komórek, a także w produkcji autooprzeciwciał oraz aktywacji limfocytów T i ich

różnicowaniu.²⁰ Niedawno stwierdzono, że u chorych na DM stężenie krążącej BAFF było zwiększone w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej, korelowało z aktywnością kinazy kreatynowej oraz zmniejszało się w odpowiedzi na wdrożenie leczenia.²⁰ Rola BAFF jako markera aktywności choroby wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach.

CY TOKINY REGULATOROWE: INTERLEUKINA 10 I TRANSFORMUJĄCY CZYNNIK WZROSTU β

Możliwym mechanizmem leżącym u podstaw wystąpienia stanu zapalnego w DM jest ograniczenie rekrutacji i funkcji regulatorowych limfocytów T (Treg). Niedawno rolę tego procesu analizowano w zapaleniu skórno-mięśniowym – stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów Treg FoxP3⁺ IL-10⁺ TGF- β ⁺ w skórze chorych na DM w porównaniu ze skórą chorych na łuszczycę lub atopowe zapalenie skóry.²¹ Ta sama grupa badaczy wykazała także spadek liczby komórek tej samej populacji w krążeniu w porównaniu do osób zdrowych, jak również redukcję stężenia IL-10 i TGF β w surowicy. Nie przeprowadzono dotychczas żadnych badań czynnościowych w tej populacji limfocytów Treg w DM, nie jest też jasne, czy obserwowany stan predysponuje do zapalenia, czy też po prostu jest to zjawisko wtórne. Pozostaje to w sprzeczności z wynikami wcześniejszych badań, w których u chorych na DM obserwowano zwiększone stężenie IL-10.^{22,23} U chorych na DM w bioptatach z mięśni stwierdza się zwiększoną liczbę komórek wykazujących ekspresję TGF- β ⁺. Nie wyjaśniono jednak czy źródłem TGF- β są limfocyty czy fibroblasty.

Interferony

IFN reprezentują dużą rodzinę cytokin regulujących odporność nabytą i wrodzoną. Ich liczne funkcje obejmują aktywację komórek dendrytycznych, limfocytów i komórek NK (natural killer cells), nasilenie ekspresji białek MHC-1, regulację różnicowania, dojrzewania i apoptozy komórek oraz obronę komórek przed zakażeniem wirusowym.²⁴•• Znane są trzy klasy IFN – typ 1, 2 i 3 – klasyfikacja ta opiera się na homologii i lokalizacji chromosomalnej genów je kodujących. Przypuszcza się, że każdy z tych typów IFN uczestniczy w przekazywaniu sygnału za pośrednictwem innego kompleksu receptorowego. IFN typu 1 obejmują IFN α (13 podtypów), IFN β , IFN ω , IFN ϵ i IFN κ , typ II IFN (IFN γ) i typ III IFN (IFN λ -1, IFN λ -2, IFN λ -3). IFN typu 1 i 3 mogą być produkowane przez niemal



wszystkie typy komórek jądrazstych i aktywować identyczne szlaki sygnałowe. IFN typu 2 jest produkowany jedynie przez komórki NK i limfocyty T; aktywuje program przekazywania sygnałów z nakładającymi się, ale nie identycznymi elementami szlaku przekazywania sygnałów przez IFN typu 1 i 3, jak również odrębne szlaki komórkowe.^{24**} Interferony mogą uczestniczyć w patogenezie DM za pośrednictwem kilku mechanizmów. Po pierwsze IFN może indukować autoodporność, wpływając na dojrzewanie prezentujących antygeny komórek dendrytycznych, aktywację limfocytów T i przełamanie tolerancji wobec antygenów własnych gospodarza, nasilenie ekspresji cząstek MHC i samych autoantygenów, co prowadzi do nasilenia prezentacji antygenów, aktywację komórek efektorowych (w tym komórek NK i cytotoksycznych limfocytów T), promowanie różnicowania limfocytów B oraz produkcji autoprzeciwciał.^{24**} Po drugie wiadomo, że interferony bezpośrednio indukują apoptozę oraz uszkodzenie naczyń,²⁵ dwie histologiczne cechy DM w skórze i mięśniach. Wykazano, że białko A oporności wirusów z grupy *Myxovirus* (myxovirus resistance protein A, MxA), którego produkcja ulega silnemu wzmocnieniu przez IFN, podlega ekspresji w komórkach śródbłoka w mięśniach w sposób podobny do obserwowanego w cytoplazmatycznych inkluzjach typu klasycznego, charakterystycznych dla patologicznych zmian naczyniowych w mięśniach w zapaleniu skórno-mięśniowym.²⁶ Ponadto, ekspresja MxA w komórkach skóry koreluje ze stopniem uszkodzenia naczyń.²⁷

Wiele obserwacji wskazuje, że białka IFN mogą odgrywać ważną rolę w patogenezie DM. Po pierwsze wykazano, że immunoterapia IFN indukuje DM.^{24**} Po drugie, w różnych tkankach pacjentów z DM stwierdzono duże stężenia produktów ekspresji genów indukowanych przez IFN (patrz dalej w tekście). Po trzecie, pewne kompleksy immunologiczne, których obecność stwierdzono u chorych na DM, indukują produkcję IFN.²⁸

Każda dyskusja na temat roli IFN w zapaleniu skórno-mięśniowym musi brać pod uwagę wszystkie następujące aspekty: 1) rozróżnienie między genami/białkami IFN oraz genami/białkowymi produktami, których ekspresję IFN mogą indukować; 2) które z genów/białek indukowanych przez IFN są selektywnie badane jako „reprezentujące” aktywność IFN; 3) trudność w przypisaniu obecności określonych produktów genów indukowanych IFN określonej klasie IFN – dochodzi do znacznego nakładania się między różnymi klasami IFN i każda różnica czynnościowa między nimi w dużym stopniu zależy od typu komórki odpowiadającej, stę-

żenia IFN i mikrośrodowiska; 4) typ badanych tkanek i komórek.

TRANSKRYPTY (RNA) I BIAŁKA, KTÓRYCH EKSPRESJA W DM JEST INDUKOWANA PRZEZ IFN: SKÓRA, MIĘŚNIE I KREW

W ostatnich latach wykazano, że w mięśniach, skórze i krwi chorych na JDM zwiększone są stężenia transkryptów i białek, których ekspresja jest indukowana przez IFN.²⁵ Grupa genów, których ekspresja indukowana jest przez IFN typu 1, często jest określana mianem „sygnatury IFN”, niezależnie od dokładnej liczby czy charakteru oznaczanych genów i białek. Występowanie sygnatury IFN w tkance mięśniowej wydaje się być względnie swoiste dla zapalenia skórno-mięśniowego, z bardziej zróżnicowanym i łagodniejszym nasileniem ekspresji tych genów w tkankach chorych na PM, zapaleniem mięśni z ciałami wtrętowymi czy innymi dystrofiami mięśniowymi.²⁶ Także w biopsjach skóry pochodzących od chorych na DM zidentyfikowano rozległą sygnaturę transkrypcyjną IFN,²⁹ podobną do występującej w innych dermatozach liszajowatych (chorobach charakteryzujących się obumieraniem keratynocytów, zróżnicowanym nasileniem, ze stanem zapalnym w rejonie połączenia naskórka i skóry właściwej), takich jak toczeń skórny, zakażenie wirusem opryszczki oraz liszaj płaski (dane niepublikowane). Koncepcję łączącą sygnaturę IFN z interface dermatitis proponowano już w przeszłości, na podstawie wyników znakowania przeciwciałami, które wykazały nadmierną ekspresję pewnych indukowanych IFN białek w skórze chorych na zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń, w chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi i innych chorobach skóry.^{30**} Taką sygnaturę IFN obserwuje się też we krwi, u większości chorych z JDM i DM, w postaci nasilenia ekspresji wielu indukowanych IFN genów (i wybranych białek); podobne obserwacje poczyniono także u chorych z układowym toczniem rumieniowatym, zespołem Sjögrena, stwardnieniem rozsianym i reumatoidalnym zapaleniem stawów.^{12**},^{31,32} Należy pamiętać, że sygnatura IFN w narządach zajętych w DM (np. mięśniach i skórze), w porównaniu do tej obserwowanej we krwi, ma inną etiologię lub znaczenie i powinna być poddana odrębnej analizie.

SYGNATURA IFN W MIĘŚNIACH ORAZ SKÓRZE I JEJ ZWIĄZEK Z OBRAZEM MIKROSKOPOWYM TKANEK W PRZEBIEGU DM

Czy zwiększenie indukowanej IFN ekspresji genów/białek w tkance w zapaleniu skórno-mięśniowym ma

cokolwiek wspólnego z obrazem histopatologicznym? Dowody, którymi obecnie dysponujemy, wskazują na pewną korelację. W mięśniach sygnatura IFN obserwowana jest przede wszystkim w biopsjach, których analiza wykazuje jakiegokolwiek dowody na zanik włókien mięśniowych, w ten sposób wiążąc pośrednio aktywność IFN z charakterystycznym dla DM uszkodzeniem tkanek.^{33••} Niedawno wykazano, że kilka z tych indukowanych IFN białek składa się na kompleks enzymatyczny, który łączy podobny do ubikwityny czynnik modyfikujący będący produktem genu stymulowanego przez IFN (IFN stimulated gene, [ISG]) 15, z innymi białkami. Nadmierna ekspresja i koniugacja ISG-15 obserwowana jest tylko w zmienionej chorobowo tkance w DM, w porównaniu z tkanką mięśniową w innych typach chorób mięśni, i może być indukowana w mioblastach hodowanych w obecności IFN.^{33••} Nie jest jasne, w jaki sposób zdarzenia te mogą odnosić się do uszkodzenia komórek obserwowanego w mięśniach DM. W skórze wykryto korelację sygnatury IFN ze stopniem apoptozy keratynocytów (dane nieopublikowane), kardynalnej cechy aktywnej fazy DM w skórze. Ekspresja białek indukowanych IFN przez komórki śródbłonna wydaje się bardziej charakterystyczna dla skóry i krwi w przebiegu zapalenia skórno-mięśniowego niż w innych chorobach, co może wyjaśniać częstsze występowanie uszkodzeń naczyń w DM, w porównaniu z innymi miopatiami z przebiegiem zapalnym czy schorzeniami skóry.²⁶⁻²⁸ Ponadto ekspresja CXCL9 i CXCL10 (dwóch białek, których ekspresja indukowana jest przez IFN) w przebiegu JDM koreluje z utratą włosów w mięśniach.³⁴ Oprócz wywołania uszkodzeń komórek, białka indukowane przez IFN mogą promować napływ komórek stanu zapalnego, wykazano bowiem, że stężenie MxA koreluje z liczbą komórek zapalnych CXCR3⁺ w biopsjach skóry w DM.³⁵

PROBLEM Z SYGNATURĄ IFN WE KRWI: MIERZYĆ AKTYWNOŚĆ, FENOTYP CZY OBA PARAMETRY JEDNOCZEŚNIE?

Wiele zespołów badawczych podejmowało próby korelacji stopnia ekspresji genów/białek indukowanych przez IFN (w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej) lub samych białek (w surowicy) z aktywnością choroby.^{12••,31,32} W małym badaniu z udziałem chorych na JDM stwierdzono, że stężenie RNA dla MxA w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej koreluje z nasileniem choroby w tkance mięśniowej, ale nie w skórze, co oceniano na podstawie Disease Activity

Score.³⁶ W nowszym badaniu wykazano, że ilość wielu wybranych transkryptów indukowanych IFN zmniejsza się wraz z kliniczną poprawą oraz że stężenia tych transkryptów są zwiększone u pacjentów w aktywnej fazie choroby.³¹ W badaniu posłużono się globalną skalą aktywności choroby; nie jest jasne, czy stężenia tych transkryptów korelują ściślej z aktywnością choroby w mięśniach, skórze czy w obu tych tkankach. W innych badaniach stwierdzono, że punktację IFN należy obliczać na podstawie ilości wybranych transkryptów mRNA w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz że taka punktacja koreluje umiarkowanie z globalną aktywnością choroby we krwi lub mięśniach u chorych dorosłych.^{12••,32} Ponadto ten sam zespół badawczy wykazał niedawno, że punktację IFN powinna być obliczana na podstawie wybranych indukowanych IFN chemokin (IP-10, chemoatraktant α limfocytów T indukowany IFN [I-TAC], MCP-1 i MCP-2) we krwi obwodowej oraz że koreluje ona silnie z całkowitą aktywnością choroby i umiarkowanie z aktywnością choroby w tkance mięśniowej i skórze.^{12••} Należy jednak zauważyć, że stężenia niektórych oznaczanych chemokin indukowanych IFN nie korelują z aktywnością choroby, co podkreśla wagę wyboru właściwych genów/białek do oznaczania „aktywności IFN”.

Postuluje się także, że sygnatura IFN obserwowana we krwi może być wynikiem miejscowej indukcji IFN za pośrednictwem kompleksów immunologicznych, które mogą uruchamiać receptory TLR7 lub TLR9 w pDC, prawdopodobnie wpływające następnie na sąsiednie komórki i powodując transkrypcję genów indukowanych IFN.^{28,37} W małym badaniu stwierdzono, że surowice pacjentów z krążącymi przeciwciałami antygenów wiążących kwas nukleinowy (np. Jo-1 lub Ro-52/60) były w sposób swoisty zdolne do indukcji IFN *in vitro*, co wykazano porównując surowicę chorych na DM z surowicą osób bez tych przeciwciał.²⁸ Ponadto w niedawnym doniesieniu, w którym posłużono się analizą z użyciem specjalnego złoża w celu oceny stężenia IFN α w surowicy, wykazano, że stężenia IFN α są większe u chorych na DM, u których potwierdzono obecność przeciwciał anty-Jo-1, w porównaniu z chorymi bez tych przeciwciał; co tłumaczy się tym, że niektóre kompleksy immunologiczne są związane z produkcją IFN α *in vivo*.^{38•} Zatem doniesienie to (i podobne prace prowadzone w układowym toczeniu rumieniowatym i w stwardnieniu układowym) wskazywałoby, że zdolność do wytworzenia sygnatury IFN we krwi zależy raczej od obecności lub braku przeciwciał u chorego niż od aktywności choroby jako takiej. Oba

scenariusze niekoniecznie wzajemnie się wykluczają, niedawno wykazano bowiem, że stężenie przeciwciał anti-Jo-1 koreluje z aktywnością choroby u pacjentów z miopatią zapalną.³⁹

Zwiększenie indukowanej przez IFN ekspresji genów lub białek we krwi może być wynikiem stymulacji *in situ* jednojądrzastych komórek krwi obwodowej przez IFN obecne w krążeniu, emigrację stymulowanych przez IFN komórek z tkanek obwodowych lub obu tych procesów jednocześnie. Jeśli występowanie sygnatury IFN jest wynikiem procesów zachodzących we krwi, można by oczekiwać występowania korelacji między stężeniami określonego(-ych) podtypu(-ów) IFN a siłą wyrażania sygnatury (brak danych opublikowanych na temat tego zagadnienia, częściowo ze względu na fakt, że pomiar białek IFN jest technicznie trudny). Na to pytanie odpowiedzi udzieliły badania nad toczeniem rumieniowatym, wykorzystujące do analizy IFN α testy o wysokiej czułości, co pozwoliło na wykazanie umiarkowanej korelacji stężenia IFN α (a nie IFN β czy IFN γ) z sygnaturą IFN we krwi.⁴⁰ Oczekujemy z niecierpliwością na podobne badania w DM.

Mimo braku danych na temat korelacji stężeń białka IFN α z sygnaturą IFN we krwi, niedawne doniesienie wykazało korelację między stężeniem IFN α w krążeniu (ocenionym w teście biologicznym) a aktywnością enzymów mięśniowych (ale nie z aktywnością w skórze) u nieleczonych chorych na JDM.⁴¹ Jednak taka korelacja nie jest obserwowana u chorych poddanych leczeniu; co więcej, stężenia IFN α korelowały ujemnie z aktywnością zmian skórnych po przerwaniu leczenia.⁴¹ Podobnie, wykorzystując test immunologiczny do detekcji IFN α u dorosłych chorych na DM, niedawno wykazano statystycznie istotną ujemną korelację między stężeniem IFN α w surowicy a aktywnością choroby w mięśniach, co oceniano na podstawie MRI.³⁸ W przeciwieństwie do badania omówionego wcześniej, wykazano mniejsze średnie stężenia IFN α we krwi chorych na DM, w porównaniu do zdrowych osób z grupy kontrolnej. Może być to wynikiem różnic w wieku badanych chorych (JDM i DM), w aktywności choroby lub w czasie jej trwania w obu populacjach, czy wreszcie w metodach wykorzystanych do oznaczeń IFN α . Podobnie jak w przypadku toczenia rumieniowatego układowego, u podłoża różnic w stężeniu IFN α w DM mogą leżeć warianty genetyczne. Na poparcie tej teorii niedawno opisano związek między allelem A TNF α -308 i allelem G osteopontyny rs28357094 a zwiększonym stężeniem IFN α u chorych na JDM pochodzących z Europy.⁷ Jest

jasne, że pomiar i interpretacja stężeń IFN α w zapaleniu skórno-mięśniowym są obecnie poważnym wyzwaniem – konieczne będzie krzyżowe potwierdzenie różnych technik oznaczeń IFN oraz wyników w większych grupach, zanim możliwa będzie ocena znaczenia tych obserwacji.

CO PROWADZI DO WYSTĄPIENIA SYGNATURY IFN W MIĘŚNIACH I SKÓRZE?

Większość badaczy podejmuje próbę odpowiedzi na powyższe pytanie, opierając się na dwóch podstawowych założeniach, wykorzystujących dane na temat sygnatury IFN we krwi w toczeniu rumieniowatym układowym:⁴⁰ 1) zwiększone stężenia IFN odpowiadają za indukcję indukowanych IFN produktów genów; 2) odpowiedzialnym za wystąpienie takiej sygnatury jest prawdopodobnie IFN typu 1. Założenia te nie są jednak oparte na dostępnych danych. Wyniki badań oceniających obecność transkryptu i białka IFN γ (typu 2) w komórkach zapalnych w omięsnej mięśni w DM są niejednoznaczne.^{16,42,43} Brak danych na temat stężeń w mięśniu innych typów IFN, w tym IFN typu 1. Jeśli chodzi o skórę, w jednym doniesieniu wykazano ekspresję białka IFN γ w komórkach występujących okołonaczyniowo;² nie ma danych na temat stężenia IFN typu 1 w skórze chorych na zapalenie skórno-mięśniowe. Co więcej, sam fakt wykazania obecności określonego typu IFN w tkance nie oznacza, że dany interferon odgrywa rolę w wytworzeniu odpowiedzi IFN *in vivo*. Korelacja stężeń podtypów IFN z obecnością lub siłą sygnatury IFN dostarczy pewnych dowodów w tej kwestii, choć z odpowiedzią należy ostatecznie poczekać na wyniki badań z udziałem chorych na DM, leczonych swoistymi inhibitorami IFN. Niedawno zakończono badanie fazy I z udziałem chorych na DM, oceniające monoklonalne przeciwciało (MEDI-545), blokujące aktywność wszystkich izoform IFN α .⁴⁴

Zamiast oznaczania samego IFN, badacze mogą wybrać prace nad pDC, zakładając, że ten typ komórek prawdopodobnie jest głównym źródłem IFN typu 1. Przymuszczalnie odgrywające rolę zarówno we wrodzonej, jak i nabytej odpowiedzi odpornościowej pDC krążą we krwi obwodowej i są rekrutowane do tkanek objętych stanem zapalnym, gdzie za pośrednictwem receptorów TLR9 lub TLR7 mogą ulegać miejscowej aktywacji przez antygeny wirusowe lub inne, co prowadzi do produkcji bardzo dużych stężeń IFN typu 1.⁴⁵ Rzeczywiście, pDC występują zarówno w mięs-

niach, jak i w skórze zajętej w DM.^{16,26,27,35,46•,47,48} Obecność dojrzałych pDC wykazano w naciekach okołonaczyniowych w biopsjach z mięśni pacjentów z DM i JDM.^{16,26,47,48} W dojrzałych pDC obecnych w mięśniu DM zachodzi też ekspresja CD83 (marker dojrzałości komórek) oraz chemokin CCL21, CCL19 i CXCL12; wszystkie te cząstki pełnią ważną rolę w migracji komórek dendrytycznych do miejscowych węzłów chłonnych.⁴⁷ W skórze pDC są na ogół wykrywane w pobliżu połączeń naskórek-skóra właściwa i niekiedy okołonaczyniowo, w głębiej położonych warstwach skóry;⁴⁶ często ich obecność stwierdza się w pobliżu obszarów obumierania keratynocytów.²⁷ Co ciekawe, w biopsjach skóry może występować rozbieżność między stopniem nacieku pDC a natężeniem ekspresji MxA (dwustronna).²⁷ Zatem być może nie wszystkie pDC produkują IFN lub być może zdolność komórek do odpowiedzi na IFN jest różna. W przypadkach występowania nielicznych pDC lub gdy komórki te w ogóle nie są obecne, ale jednocześnie zachodzi intensywna ekspresja MxA, prawdopodobnie są inne źródła IFN, co może prowadzić do wystąpienia sygnatury IFN w skórze w DM. Do tej pory nie przeprowadzono badań nad różnicami w zdolności pDC wchodzących w skład nacieków w skórze w DM do produkcji IFN, brak również danych korelujących stężenia genów/białek indukowanych IFN z gęstością filtratów pDC w tkance mięśni czy skóry. Niedawno wykazano, że w DM małe, ulegające regeneracji włókna mięśniowe wytwarzają TLR3 i TLR7, co wskazuje na inny mechanizm wytwarzania IFN – przez same komórki mięśniowe.^{11•} Podobnie w skórze keratynocyty mogą produkować (co najmniej) IFN typu 1 i 3.^{49,50}

Wyjątkowym aspektem indukowanej IFN ekspresji białek, różniącym DM od innych miopatii zapalnych jest to, że znamienny odsetek biopsjatów mięśniowych wykazuje nadmierną ekspresję tych białek przez same włókna mięśniowe,^{26,33••,48} nie wszyscy badacze potwierdzają jednak te obserwacje.²⁸ Wzór ekspresji jest różny w zależności od tego, które białko jest badane, ale na ogół obserwuje się gradient ekspresji przebiegający wzdłuż włókien mięśniowych, z najwyższą ekspresją w komórkach na styku omięsnej z pęczkami włókien mięśniowych.^{26,33••} Ekspresja tych białek zachodzi też w komórkach tworzących nacieki zapalne, co ma miejsce także w PM,²⁶ potencjalnie odpowiadając za słabo wyrażoną sygnaturę IFN w niektórych biopsjach mięśni w tej chorobie. Możliwe, że sygnatura IFN obserwowana we krwi jest reprezentatywna dla tej właśnie populacji komórek zapalnych, ponie-

waż obserwowane w PM sygnatury IFN krwi i mięśni są równie słabe, podczas gdy w DM wiele genów indukowanych przez IFN ulega znacznie silniejszej ekspresji w mięśniach niż we krwi.³¹ To może także tłumaczyć obserwację, że ekspresja MxA u chorych na PM dobrze koreluje z obecnością przeciwciał przeciwko Jo-1 (markera sygnatury IFN krwi), podczas gdy w DM ekspresja MxA w mięśniach występuje zarówno u chorych z tymi przeciwciałami, jak i u pacjentów bez anti-Jo-1.²⁸ Zatem w DM ekspresja MxA w mięśniach nie jest tak po prostu funkcją komórek zapalnych, które prawdopodobnie odpowiadają za występowanie sygnatury IFN we krwi. Ekspresja białek indukowanych IFN we włóknach mięśniowych jest bardziej zagadkowa: jeśli włókna mięśniowe w DM po prostu odpowiadają na IFN wytwarzane przez naciekające komórki układu odpornościowego w omięsnej, dlaczego nie obserwuje się takiego wzorca ekspresji w PM? Być może występuje jakiś czynnik przyzwalający związany z włóknami mięśniowymi w DM, który umożliwia nadmierną ekspresję tych białek. Zrozumienie molekularnych podstaw tak wysokiej, indukowanej IFN ekspresji białek przez komórki mięśniowe tkanek w DM oraz jej związek z zanikiem pęczków włókien mięśniowych jest szczególnie ważne.

Podsumowanie

Dostępne dziś tańsze i dokładniejsze metody oznaczeń białek w tkankach w zapaleniu skórno-mięśniowym pozwolą na wyjaśnienie roli określonych cytokin w patogenezie tej choroby oraz umożliwią na ich wykorzystanie jako markerów aktywności choroby, rokowania i odpowiedzi na leczenie. Konieczne jest kontynuowanie prac nad korelacją stężeń cytokin z określonym obrazem histopatologicznym lub klinicznym w dużych grupach chorych, najlepiej w badaniach długoterminowych, obejmujących chorych przed wdrożeniem leczenia i w jego trakcie. Rola interferonów w patogenezie choroby prawdopodobnie okaże się kluczowa, biorąc pod uwagę występowanie charakterystycznych sygnatur IFN we wszystkich objętych DM tkankach, które do dnia dzisiejszego poddano badaniom. Dostępność leków blokujących cytokiny lub aktywność IFN pozwoli na nie tylko poszerzenie naszej wiedzy na temat patogenezy DM, ale, co ważniejsze, dostarczy nowych możliwości leczenia osób cierpiących na tą wyniszczającą chorobę.

Dr Fiorentino jest konsultantem firmy MedImmune. Dr Kao i dr Chung zgłosili brak możliwych konfliktów interesu w odniesieniu do niniejszego artykułu.

© Springer Science+Business Media, LLC 2011. Reproduced from *Curr Rheumatol Rep* (2011) 13:225–232, Pathogenesis of Dermatomyositis: Role of Cytokines and Interferon, Lily Kao, Lorinda Chung, David F. Fiorentino with permission from Springer.

Piśmiennictwo

Artykuły szczególnie interesujące, opublikowane w okresie corocznego przeglądu zaznaczono jako:

- szczególnie ważne
- wyjątkowo ważne

1. Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362(9388):971–82.
2. Caproni M et al. Infiltrating cells, related cytokines and chemokine receptors in lesional skin of patients with dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 2004;151(4):784–91.
3. Greenberg SA, Fiorentino D. Similar topology of injury to keratinocytes and myofibres in dermatomyositis skin and muscle. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):464–5.
4. Salomonsson S, Lundberg IE. Cytokines in idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity*. 2006;39(3):177–90.
5. De Paepe B, Creus KK, De Bleecker JL. Role of cytokines and chemokines in idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(6):610–6.
6. • Mamyrova G, et al. Cytokine gene polymorphisms as risk and severity factors for juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(12):3941–50.
W tym dużym badaniu dotyczącym chorych na JDM wykazano, że wiele polimorfizmów TNF α i IL-1 cechuje się albo działaniem ochronnym, albo zwiększa ryzyko zachorowania na JDM> Stwierdzono również, że allel TNF α -308A cechuje się znacznie większą względną istotnością w porównaniu do wszystkich znanych czynników ryzyka i innych polimorfizmów TNF α i IL-1.
7. Niewold TB et al. Gene-gene-sex interaction in cytokine gene polymorphisms revealed by serum interferon alpha phenotype in juvenile dermatomyositis. *J Pediatr*. 2010;157(4):653–7.
8. • Dastmalchi M, et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(12):1670–7.
W badaniu przedstawiono dane kliniczne, serologiczne i histopatologiczne dotyczące zmian w tkance mięśniowej, wykazujące po leczeniu infliksymabem nawrót choroby w DM (i innych miopatiach zapalnych); przedstawiono dane molekularne wskazujące, że taki nawrót aktywności choroby związany jest ze wzrostem aktywności IFN we krwi i mięśniach.
9. Ishikawa Y et al. Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2010;29(5):563–6.
10. Marino M et al. IL-6 regulates MCP-1, ICAM-1 and IL-6 expression in human myoblasts. *J Neuroimmunol*. 2008;196(1–2):41–8.
11. • Toumadre A, Lenief V, Miossec P. Expression of Toll-like receptor 3 and Toll-like receptor 7 in muscle is characteristic of inflammatory myopathy and is differentially regulated by Th1 and Th17 cytokines. *Arthritis Rheum*. 2010;62(7):2144–51.
W badaniu tym po raz pierwszy wykazano ekspresję TLR3 i TLR7 w komórkach zapalnych i mioblastach w DM, wykazując preferencyjną ekspresję w mioblastach ulegających regeneracji, stymulowaną przez mioblasty obumierające lub kwasy nukleinowe, co może stanowić mechanizm napędzanego przyspieszenia produkcji IFN i zapalenia.
12. • Bilgic H, et al. Interleukin-6 and type I interferon-regulated genes and chemokines mark disease activity in dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3436–46.
W badaniu wykazano dodatnią korelację między stężeniami trzech indukowanych IFN chemokin we krwi, IL-6 a aktywnością zapalenia skórno-mięśniowego. Do tej pory jest to największe badanie, w którym skorelowano potwierdzone parametry klinicznej aktywności choroby ze stężeniami krążących białek, będących możliwymi biomarkerami u dorosłych chorych na DM.
13. Sugiura T et al. Increased IL-15 production of muscle cells in polymyositis and dermatomyositis. *Int Immunol*. 2002;14(8):917–24.
14. Suzuki J et al. Serum levels of interleukin 15 in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2001;28(11):2389–91.
15. Mielnik P, et al. Serum concentration of interleukin 15, interleukin 2 receptor and TNF receptor in patients with polymyositis and dermatomyositis: correlation to disease activity. *Rheumatol Int*. 2010.
16. Page G, Chevrel G, Miossec P. Anatomic localization of immature and mature dendritic cell subsets in dermatomyositis and polymyositis: Interaction with chemokines and Th1 cytokine-producing cells. *Arthritis Rheum*. 2004;50(1):199–208.
17. Szodoray P et al. Idiopathic inflammatory myopathies, signified by distinctive peripheral cytokines, chemokines and the TNF family members B-cell activating factor and a proliferation inducing ligand. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(10):1867–77.
18. Tuccim M et al. Increased IL-18 production by dendritic cells in active inflammatory myopathies. *Ann NY Acad Sci*. 2007;1107:184–92.
19. Gono T et al. Interleukin-18 is a key mediator in dermatomyositis: potential contribution to development of interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(10):1878–81.
20. Krystuffkova O et al. Increased serum levels of B cell activating factor (BAFF) in subsets of patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):836–43.
21. Antiga E et al. Characterization of regulatory T cells in patients with dermatomyositis. *J Autoimmun*. 2010;35(4):342–50.
22. Hagiwara E et al. Abnormal numbers of cytokine producing cells in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14(5):485–91.
23. Hassan AB et al. Genetically determined imbalance between serum levels of tumour necrosis factor (TNF) and interleukin (IL)-10 is associated with anti-Jo-1 and anti-Ro52 autoantibodies in patients with poly- and dermatomyositis. *J Autoimmun*. 2006;27(1):62–8.
24. •• Hall JC, Rosen A. Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(1):40–9.
Bardzo dobry artykuł przeglądowy poświęcony związkowi IFN z autoodpornością.
25. Greenberg SA. Type 1 interferons and myositis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12 Suppl 1:S4.
26. Greenberg SA et al. Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis. *Ann Neurol*. 2005;57(5):664–78.
27. Magro CM, et al. The phenotypic profile of dermatomyositis and lupus erythematosus: a comparative analysis. *J Cutan Pathol*. 2010;37(6):659–71.
28. Eloranta ML et al. A possible mechanism for endogenous activation of the type I interferon system in myositis patients with anti-Jo-1 or anti-Ro 52/anti-Ro 60 autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3112–24.
29. Kea B, Pesich R, Chung L, Brown P, Fiorentino D. Genomic analyses identify abnormalities in lipid metabolism in dermatomyositis patients. *J Invest Dermatol*. 2007;127(S1):12.
30. •• Wenzel J, Tuting T. An IFN-associated cytotoxic cellular immune response against viral, self-, or tumor antigens is a common pathogenetic feature in “interface dermatitis”. *J Invest Dermatol*. 2008;128(10):2392–402.
Bardzo dobra praca przeglądowa poświęcona związkowi między sygnaturą IFN α interface dermatitis w skórze.
31. Walsh RJ et al. Type I interferon-inducible gene expression in blood is present and reflects disease activity in dermatomyositis and polymyositis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3784–92.
32. Baechler EC et al. An interferon signature in the peripheral blood of dermatomyositis patients is associated with disease activity. *Mol Med*. 2007;13(1–2):59–68.

33. •• Salajegheh M, et al. Interferon-stimulated gene 15 (ISG15) conjugates proteins in dermatomyositis muscle with perifascicular atrophy. *Ann Neurol*. 2010;67(1):53–63.
Pierwsze doniesienie wykazujące aktywację układu koniugacji ubikwityny w mięśniach chorych na DM oraz obecność nieprawidłowych koniugatów białkowych z białkiem ISG-15 w tkance i ich indukcję przez IFN typu 1. Wykazano korelację ekspresji białek zaangażowanych w koniugację z zanikiem włókien mięśniowych.
34. Fall N et al. Association between lack of angiogenic response in muscle tissue and high expression of angiostatic ELR-negative CXC chemokines in patients with juvenile dermatomyositis: possible link to vasculopathy. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3175–80.
35. Wenzel J et al. Type I interferon-associated skin recruitment of CXCR3+ lymphocytes in dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(4):576–82.
36. O'Connor KA et al. MxA gene expression in juvenile dermatomyositis peripheral blood mononuclear cells: association with muscle involvement. *Clin Immunol*. 2006;120(3):319–25.
37. Lovgren T et al. Induction of interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1861–72.
38. • Krol P, et al. Serum levels of interferon {alpha} do not correlate with disease activity in patients with dermatomyositis/polymyositis. *Ann Rheum Dis*. 2010.
W badaniu wykazano brak dodatniej korelacji stężeń krążącego IFN- α z aktywnością choroby w tkance mięśniowej chorych na DM, co oceniano na podstawie obrazu MRI mięśni. Wykazano złożony związek między stężeniem IFN- α sygnaturą IFN we krwi i aktywnością zapalenia skórno-mięśniowego.
39. Stone KB et al. Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3125–31.
40. Hua J et al. Functional assay of type I interferon in systemic lupus erythematosus plasma and association with anti-RNA binding protein autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):1906–16.
41. Niewold TB et al. Elevated serum interferon-alpha activity in juvenile dermatomyositis: associations with disease activity at diagnosis and after thirty-six months of therapy. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1815–24.
42. Sugiura T et al. Increased CD40 expression on muscle cells of polymyositis and dermatomyositis: role of CD40-CD40 ligand interaction in IL-6, IL-8, IL-15, and monocyte chemoattractant protein-1 production. *J Immunol*. 2000;164(12):6593–600.
43. Lundberg I et al. Cytokine production in muscle tissue of patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*. 1997;40(5):865–74.
44. MedImmune LLC A Study to Evaluate Safety of Multi-Dose MEDI-545 in Adult Patients With Dermatomyositis or Polymyositis. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet] 2000- [cited 2010 Dec 16]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00533091> NLM Identifier: NCT00533091.
45. Swiecki M, Colonna M. Unraveling the functions of plasmacytoid dendritic cells during viral infections, autoimmunity, and tolerance. *Immunol Rev*. 2010;234(1):142–62.
46. • McNiff JM, Kaplan DH. Plasmacytoid dendritic cells are present in cutaneous dermatomyositis lesions in a pattern distinct from lupus erythematosus. *J Cutan Pathol*. 2008;35(5):452–6.
Porównanie histologicznej lokalizacji pDC w skórze pacjentów z DM i toczniem. Praca dostarcza dowodów wskazujących, że pDC pełnić mogą różne funkcje w różnych autoimmunologicznych chorobach skóry, wynikające z ich różnej lokalizacji.
47. de Padilla CM Lopez et al. Plasmacytoid dendritic cells in inflamed muscle of patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1658–68.
48. Shrestha S et al. Lesional and nonlesional skin from patients with untreated juvenile dermatomyositis displays increased numbers of mast cells and mature plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2813–22.
49. Zahn S, et al. Evidence for a pathophysiological role of keratinocyte-derived type III interferon (IFN λ) in cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 2011;131(1):133–40.
50. Fleming JN et al. Capillary regeneration in scleroderma: stem cell therapy reverses phenotype? *PLoS ONE*. 2008;3(1):e1452.



KOMENTARZ



Prof. dr hab. n. med.

Anna Woźniacka

Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii UM, Łódź

Zapalenie skórno-mięśniowe należy do rzadkich idiopatycznych miopatii zapalnych cechujących się symetrycznym, proksymalnym osłabieniem siły mięśniowej oraz typowymi zmianami skórными, które powodują, że zwykle dermatolodzy rozpoznają tę chorobę jako pierwsi. Jakkolwiek obraz kliniczny jest bardzo charakterystyczny i nie nastęrcza trudności diagnostycznych, to etiopatogeneza choroby wciąż nie jest w pełni poznana. Wśród jej przyczyn rozpatruje się udział czynników zakaźnych, takich jak *Toxoplasma gondii* czy wirusów (*Coxsackie*, *Picornaviridae*), jak również czynników środowiskowych (krzem, leki, promieniowanie UV) oraz genetycznych (częstsze występowanie niektórych antygenów HLA klasy I i II). Obecność ciałek wtretowych, jak również podobieństwo antygenu, przeciwko któremu skierowane są przeciwciała Jo-1, do antygenów białek mięśni i wirusów przemawia raczej za związkiem choroby z zakażeniem wirusowym, które na zasadzie mechanizmu spustowego przyczynia się do dysregulacji układu immunologicznego.

Wielu autorów podkreśla, że zmiany pierwotnie dotyczą naczyń, co może być spowodowane obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko komórkom śródbłonna. W uszkodzonych naczyniach zwykle stwierdza się kompleksy dopełniacza, w późniejszym czasie pojawiają się zmiany zapalne w skórze i mięśniach, które związane są z naciekami z limfocytów T i B.

Nowe spojrzenie na patogenezę zapalenia skórno-mięśniowego przedstawiono w pracy poglądowej młodych badaczy, którzy pracują na prestiżowym uniwersytecie Stanforda, powstałej pod kierunkiem wybitnego reumatologa i dermatologa Davida Fiorentino. Kao i wsp. w swoim artykule dotyczącym patogenezy dermatomyositis koncentrują się na roli cytokin prozapalnych, głównie interferonu, których udział w zapoczątkowywaniu procesu zapalnego jest obecnie analizowany w wielu ośrodkach na świecie.

Wyniki prowadzonych w ostatnich latach badań podkreślają, że w obrazie histopatologicznym skóry dominujące zmiany zlokalizowane w okolicy komórek warstwy podstawnej naskórka i określane jako lichenoid tissue reaction (odczyn lichenoidalny tkanki) lub interface dermatitis (graniczne zapalenie skóry). Podobnie pierwotne uszkodzenie mięśni objawia się w obrazie mikroskopowym zmianami zanikowymi włókien mięśniowych zlokalizowanych zwłaszcza przy powięzi, co nazwane jest perifascicular atrophy, oraz zmianami w obrębie naczyń. W ostatnich latach dominuje teoria wskazująca, że brzeźna lokalizacja zmian zarówno w obrębie skóry, jak i mięśni związana jest z obecnością „rozpuszczalnych molekuł” działających w tych strukturach i będących przyczyną destrukcji tkanek. Cytokiny są białkami, które mają istotne znaczenie w procesach wzrostu i różnicowania komórek, jak również aktywacji wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej.

Podobnie jak w przypadku innych dermatoz cechujących się w obrazie mikroskopowym lichenoidalną reakcją skóry, takich jak liszaj płaski czy toczeń rumieniowaty, również u chorych na dermatomyositis w mięśniach i w skórze stwierdza się znaczne nagromadzenie plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych (pDC) produkujących interferon typu 1. W grupie zapalnych chorób mięśni tak znaczna nadprodukcja interferonu obserwowana jest jedynie w przebiegu dermatomyositis. IFN, jak i białka których produkcję stymuluje, uznawane są więc obecnie za przyczynę pierwotnego uszkodzenia mięśni i zmian skórnych. Przez wielu autorów interferon traktowany jest nawet jako biomarker choroby.

DM jest uznanym rewelatorem nowotworów narządów wewnętrznych, dlatego jest klinicznie ważne, aby bezwzględnie pamiętać o przeprowadzaniu wszechstronnej diagnostyki u dorosłych w celu wykluczenia choroby nowotworowej, której leczenie przyczynia się często do ustąpienia zmian. Wprawdzie nie ma korelacji między objawami choroby a określonym typem nowotworu, jednak najczęściej stwierdza się współwystępowanie raka piersi i jajnika u kobiet oraz raka płuc i przewodu pokarmowego u mężczyzn.

Obecnie uważa się, że leczenie zapalenia skórno-mięśniowego jest procesem długotrwałym, często nie w pełni skutecznym. Standardowo stosuje się śred-



nie dawki kortykosteroidów, leki przeciwmalaryczne, immunoglobuliny, a w przypadku braku poprawy klinicznej immunosupresję. Poszukiwanie czynników przyczynowych wpływających na aktywność i przebieg choroby jest podstawą zastosowania w przyszłości skuteczniejszych metod terapii.

Niewątpliwie terapia przy użyciu leków biologicznych jest uważana za najnowocześniejszą formę przywracania prawidłowej funkcji układu immunologicznego w przebiegu wielu chorób z autoagresji. Nie jest to jednak leczenie pozbawione działań niepożądanych. Część z nich, takie jak objawy rzekomogrypowe, reakcje skórne, krwawienia czy zaburzenia rytmu serca, ma charakter natychmiastowy, a część może wywoływać skutki odległe, które będzie można ocenić dopiero z perspektywy czasu. Wśród leków biologicznych o potwierdzonej skuteczności w przebiegu dermatomyositis wyróżnia się rytuksymab, po zastosowaniu którego opisywano ustępowanie osłabienia siły mięśniowej, zmian skórnych i zapalnych w płu-

cach. Rytuksymab blokuje receptory powierzchniowe CD20 limfocytów B, co powoduje, że tracą swą fizjologiczną aktywność. W rezultacie prowadzi to do zmniejszenia stanu zapalnego i klinicznej poprawy.

Nie zawsze jednak wyniki prac eksperymentalnych znajdują praktyczne zastosowanie. Czynniki martwicy nowotworu jest modelową cytokiną prozapalną o uznanym wpływie na rozwój zmian zapalnych w mięśniach. Niestety badania kliniczne nie potwierdzają skuteczności terapeutycznej antagonistów TNF α w leczeniu zapalenia skórno-mięśniowego.

W pracy przedstawiono mechanizm działania interferonu – cytokiny, która jak się obecnie uważa, pełni najważniejszą rolę w rozwoju dermatomyositis, czego potwierdzeniem jest korelacja jej stężenia z aktywnością procesu chorobowego. Wyniki tych badań mają niezwykłą wartość kliniczną, bowiem mogą być pomocne nie tylko w obiektywnym monitorowaniu skuteczności procesu terapeutycznego, ale również mogą przyczynić się do projektowania nowych leków.