

AGHADI, Artur, BRZUSZKIEWICZ, Kinga, DYBAŁA, Ewelina, CUBER, Iwona, MAZUREK, Magdalena, BIAŁOWĄS, Edyta, PIEKARSKA, Małgorzata & KASPERSKI, Radosław. Biological treatment and exercise as an alternative to typical rheumatoid arthritis therapy: pathophysiology and effects. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(4):11-20. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.04.001> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/42023> <https://zenodo.org/record/7641785>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Toruń, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 20.01.2023. Revised: 26.01.2023. Accepted: 15.02.2023.

Biological treatment and exercise as an alternative to typical rheumatoid arthritis therapy: pathophysiology and effects

Leczenie biologiczne i ćwiczenia fizyczne jako alternatywa dla powszechnie stosowanych leków na reumatoidalne zapalenie stawów: patomechanizm i efekty

Artur Aghadi aghadi.artur1995@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-9020-0433>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie

Kinga Brzuszkiewicz kinga.brzuszkiewicz@gmail.com <https://orcid.org/0000-0003-3941-027X>
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

Ewelina Dybała ewelina.dybala@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-6285-822X>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie

Iwona Cuber cuber.iwona@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0507-0126>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie

Magdalena Mazurek magdalenamazurek.95@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-8196-3180>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie

Edyta Białowas edytaacc@interia.pl
<https://orcid.org/0000-0001-6002-5689>
Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Rzeszowie

Małgorzata Piekarska, piekarska13@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-5055-4923>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie

Radosław Kasperski r.kasperski95@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-7364-3205>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie

Disclosures: No disclosures

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Abstract

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease of unknown etiology that mainly affects the joints, but extra-articular symptoms may also occur. The global prevalence of RA is approximately 5 cases per 1,000 adults[1]. A better understanding of the pathophysiology of the disease in the treatment of RA has led to the development of more effective treatments. Current drugs include glucocorticoids (GCs) and synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Apart from these, the most commonly used analgesics are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). bDMARDs work by targeting specific molecules involved in the inflammatory process, not just symptom relief.

Purpose: To review the currently available PubMed data on bDMARDs and exercise for RA and their

mechanisms in the context of disease pathophysiology and future prospects.

Brief description of the state of knowledge: bDMARDs are a necessary alternative in patients who have not achieved the treatment goal for 6 months or have experienced side effects during treatment with conventional disease-modifying drugs. We also analyzed the effect of exercise on the course of RA.

Conclusions: The introduction of bDMARDs has opened a new era in the treatment of diseases such as RA. However, due to the difficult access to this form of therapy, side effects, contraindications to currently used drugs, and increasingly well-known mechanisms, there is also a need to constantly search for new solutions. A growing body of evidence in recent years suggests that regular physical activity has a positive effect on various aspects of RA, including disease-related outcomes, mental well-being, and cardiovascular health. Also in this non-pharmacological field, further research is needed to fully understand the mechanisms behind these effects.

Key words: Rheumatoid arthritis, biological drugs, pathomechanism, DMARDs, exercise

Streszczenie:

Wstęp: Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną o nieznanym etiologii, która dotyczy głównie stawów, ale mogą też wystąpić objawy pozastawowe. Globalna częstość występowania RZS wynosi około 5 przypadków na 1000 osób dorosłych[1]. Lepsze zrozumienie patofizjologii choroby w leczeniu RZS doprowadziło do opracowania skuteczniejszych metod leczenia. Obecne leki obejmują glukokortykoidy (GC) oraz syntetyczne i biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (bLMPCh). Oprócz nich najczęściej stosowanymi lekami przeciwbólowymi są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). BLMPCh działają poprzez celowanie w określone cząsteczki zaangażowane w proces zapalny, a nie tylko w łagodzenie objawów.

Cel: Przegląd aktualnie dostępnych danych w PubMed na temat leków biologicznych i ćwiczeń na RZS i ich mechanizmów w kontekście patofizjologii choroby i perspektyw na przyszłość.

Skrócony opis stanu wiedzy: BLMPCh stanowią niezbędną alternatywę u pacjentów, u których od 6 miesięcy nie osiągnięto celu leczenia lub wystąpiły działania niepożądane podczas leczenia konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. Przeanalizowaliśmy również wpływ ćwiczeń fizycznych na przebieg RZS.

Wnioski: Wprowadzenie bLMPCh otworzyło nową erę w leczeniu schorzeń takich jak RZS. Jednak ze względu na utrudniony dostęp do tej formy terapii, działania niepożądane, przeciwwskazania do obecnie stosowanych leków oraz coraz lepiej poznane mechanizmy, istnieje również potrzeba ciągłego poszukiwania nowych rozwiązań. Coraz więcej dowodów w ostatnich latach sugeruje, że regularna aktywność fizyczna ma pozytywny wpływ na różne aspekty RZS, w tym wyniki związane z chorobą, samopoczucie psychiczne i zdrowie układu sercowo-naczyniowego. Również w tej nefarmakologicznej dziedzinie potrzebne są dalsze badania, aby w pełni zrozumieć mechanizmy stojące za tymi efektami.

Słowa kluczowe: Reumatoidalne zapalenie stawów, leki biologiczne, patomechanizm, bLMPCh, ćwiczenia fizyczne

1. Wprowadzenie

W celu zrozumienia jak działają poszczególne leki niezbędne jest krótkie streszczenie patomechanizmu i leczenia w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Proces rozwoju i utrzymywania się zapalenia stawów jest związany z interakcjami pomiędzy różnymi podtypami komórek T, komórek B, makrofagów, neutrofilów, fibroblastów, osteoklastów i komórek dendrytycznych[2,3]. Głównymi komórkami, które naciekają zajęte chorobą stawy to limfocyty B, limfocyty T i monocyty. Komórki Th1 wydzielają IL-2, IFN- γ i TNF- β , które aktywują limfocyty B i makrofagi inicjując w ten sposób reakcje zapalne obecne w błonie maziowej[4,5]. Komórki dendrytyczne i makrofagi wydzielają TNF- β , interleukinę IL-6, IL-21 i IL-23, które promują różnicowanie Th17 i hamują wytwarzanie regulatorowych komórek T, w ten sposób homeostatyczna równowaga w błonie maziowej przesuwana się w kierunku zapalenia[6]. Ponadto w badaniach wykazano korelację między zwiększoną liczbą plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych a seropozytywnym wynikiem ACPA u pacjentów z RZS[7]. Naciekające limfocyty T wytwarzają cytokiny efektorowe z których najważniejsze w omawianym kontekście to TNF- α , IL-17-A interferon-gamma oraz aktywator receptora liganda czynnika jądowego KB (RANK-L). Autoreaktywne komórki Th1 lub Th17, które poprzez wydzielanie mediatorów prozapalnych aktywują makrofagi i fibroblasty. Aktywowane limfocyty T pobudzają limfocyty B do produkcji przeciwciał przeciwko cytrulinowanemu białku (ACPA) i autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi reumatoidalnemu (RF). RF jest autoprzeciwciałem skierowanym przeciwko fragmentowi Fc immunoglobulin klasy G. Autoprzeciwciała RF są obecne u 69% pacjentów z RZS, ale mogą występować w innych chorobach reumatycznych, zakażeniach, nowotworach a nawet u zdrowych pacjentów.[8] Autoprzeciwciała APCA występują u 60-80% pacjentów z RZS, mogą one wiązać się z cytrulinowanymi resztami białkowymi kolagenu,

fibrinogenu, fibronektyny. ACPAs mogą aktywować makrofagi do produkcji cytokin prozapalnych co w konsekwencji przyczynia się do zwiększenia resorpcji kości[9]. Chrząstka również ulega uszkodzeniu w wyniku działania katabolicznego w chondrocytach po ich stymulacji przez cytokiny. Macierz chrząstki jest rozkładana przez metaloproteinazy macierzy i inne enzymy. Cytokiny wiążą pokrewne receptory, wyzwalając różne wewnątrzkomórkowe zdarzenia transdukcji sygnału, które prowadzą do aktywacji szeregu genów, które nasilają stany zapalne i uszkodzenia[10]. Krążące ACPA można wykryć do 10 lat przed rozpoznaniem RZS. Z biegiem czasu wzrasta stężenie i różnorodność epitopów ACPA, podobnie jak stężenie cytokin w surowicy, zwłaszcza przed zajęciem stawów.[11] Same ACPA mogą być patogenne, aktywując makrofagi i osteoklasty, co może prowadzić do utraty masy kostnej. Przy skutecznej terapii zarówno stężenia RF, jak i ACPA zmniejszają się, ale pacjenci rzadko stają się ACPA-ujemni, podczas gdy RF zmniejsza się efektywniej, prowadząc nawet do odczynu RF-ujemnego. RF jest bardziej bezpośrednio zaangażowany w mechanizmy aktywacji makrofagów i indukcji aktywacji cytokin niż ACPA. ACPA mogą tworzyć kompleksy immunologiczne, które oddziałują z RF, wzmacniając w ten sposób wpływ na odpowiedź zapalną i destrukcyjną [12]. Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby powinni być początkowo leczeni metotreksatem (MTX) w monoterapii. Jednak leczenie MTX jest zwykle przerywane u mniej niż 5% pacjentów z powodu działań niepożądanych, które również można ograniczyć poprzez profilaktyczne podanie folianów [13]. Inne leki jakie można zastosować obejmują leflunomid, sulfasalazynę, hydroksychlorochinę i chlorochinę. U pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby jako terapię wstępną można zastosować hydroksychlorochinę [14]. Leflunomid i sulfasalazyna są również powszechnie przepisywanymi lekami w leczeniu RZS, głównie w przypadkach, gdy pacjenci mają przeciwwskazania do MTX [15]. Sporadycznie stosuje się terapię trójkową z MTX, sulfasalazyną i hydroksychlorochiną [16]. Warto zauważyć, że MTX jest preferowany do stosowania u pacjentów ze względu na jego skuteczność ekonomiczną i terapeutyczną [17]. Jednak uważa się, że połączenie MTX z innymi lekami jest lepszą strategią leczenia niż sam MTX [18]. Operacja jest ostateczną metodą leczenia RZS w przypadkach, gdy metody farmakologiczne nie są wystarczająco skuteczne. Obecnie stosuje się różne rodzaje operacji, wśród nich tenosynowektomię, radiosynowektomię, artroskopię, osteotomię i endoprotezoplastykę. Ostatecznym celem postępowania chirurgicznego jest złagodzenie bólu i przywrócenie funkcji stawu [19]. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą wieloczynnikową spowodowaną połączeniem czynników genetycznych i środowiskowych. Badania oszacowały, że ryzyko genetyczne RZS wynosi około 50%. RZS można podzielić na dwa typy, seropozytywne i seronegatywne, w oparciu o obecność lub brak czynnika reumatoidalnego (RF) i przeciwciał przeciwko cytrulinowanym białkom (ACPA). Główne czynniki genetyczne związane z ACPA-dodatnim RZS obejmują allele ryzyka niereceptorowego fosfatazy tyrozynowej typu 22 (PTPN22), allele związane z antygenem D ludzkich leukocytów (HLA-DR) oraz czynnik 1 związany z receptorem martwicy nowotworów i składnik dopełniacza 5 (TRAF1/C5). Środowiskowe czynniki ryzyka, takie jak palenie tytoniu i narażenie na pył krzemionki, odgrywają ważną rolę w rozwoju i zaostrzeniu RZS. Badania wykazały, że palenie zwiększa ryzyko rozwoju RZS, zwłaszcza podtypu ACPA-dodatniego. Wydaje się, że bierne palenie nie zwiększa ryzyka RZS. Dieta, która obejmuje okresy postu i wegetarianizm, unikanie czerwonego mięsa i zwiększenie spożycia owoców i tłustych ryb, może zmniejszyć ryzyko RZS. Rola spożycia kawy, alkoholu i infekcji jako czynników ryzyka RZS również wymaga dalszych badań. Dla każdej osoby należy rozważyć indywidualną dietę. Potrzebne jest lepsze zrozumienie interakcji między środowiskiem, genami by zrozumieć złożoność mechanizmów biomolekularnych, które koordynują przebiegiem RZS.[20]

2. Stan wiedzy:

2.1 Leki biologiczne modyfikujące przebieg choroby

Celem terapii jest uzyskanie remisji klinicznej zgodnej ze standardami ACR i EULAR lub co najmniej niskiego poziomu aktywności choroby, jeśli całkowita remisja jest mało prawdopodobna. Należy to zrobić w ciągu 6 miesięcy, z zastrzeżeniem, że w przypadku braku postępów po 3 miesiącach terapii należy skorygować lub zmienić plan leczenia.

Tabela 1. Strategie leczenia RZS.

Leki modyfikujące Przebieg choroby (LMPCh)	Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Glikokortkosteroidy	Rehabilitacja	Leczenie operacyjne
syntetyczne i biologiczne				

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.1>.

Obecnie zatwierdzone leki biologiczne w RZS mają cztery podstawowe mechanizmy działania: neutralizacja

TNF- α lub receptora TNF, neutralizacja IL-6 lub blokowanie IL-6R i związanej z tym sygnalizacji stanu zapalnego, hamowanie współstymulacji komórki T przez APC i wyczerpanie komórek B. Na podstawie coraz lepszej wiedzy na temat patogenezы RZS związanej z funkcją limfocytów T i B, makrofagów, monocytów, cytokin czy metaloproteinaz, powstała nowa generacja leków biologicznych które są wytwarzane z zastosowaniem technik rekombinowanego DNA[21].

Inhibitory TNF- α

Inhibitory TNF- α to klasa leków stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Leki te działają poprzez blokowanie działania białka zwanego czynnikiem martwicy nowotworów-alfa (TNF- α), które odgrywa kluczową rolę w zapaleniu i uszkodzeniu stawów występującym w RZS. Inhibitory TNF- α mogą pomóc zmniejszyć ból [22], poprawić sprawność fizyczną i spowolnić proces uszkodzenia stawów u osób z RZS. Leki te mogą być również stosowane w połączeniu z innymi lekami na RZS. Znane są dwie izoformy receptorów: TNFR1 i TNFR2. TNFR1 jest wszechobecny, natomiast ekspresja TNFR2 jest widoczna na komórkach T, komórkach mieloidalnych i komórkach śródbłónki. Wśród inhibitorów TNF- α wyróżnia się przeciwciała monoklonalne, rozpuszczalne elementy receptora TNF oraz fragmenty przeciwciał. Sygnalizacja TNF poprzez rekrutację komórek prozapalnych, takich jak fibroblasty czy makrofagi powoduje zwiększone uwalnianie cytokin prozapalnych. TNF wpływa na rozwój limfocytów T pomocniczych (Th1, Th17), produkcję przeciwciał i różnicowanie osteoklastów. Adalimumab to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1. Badania kliniczne wykazały spadek liczby obrzękniętych i bolesnych stawów oraz obniżenie poziomu CRP u pacjentów z RZS leczonych adalimumabem[23]. Certolizumab-pegol jest jednowartościowym fragmentem Fab humanizowanego przeciwciała anty-TNF α , brak fragmentu Fc zmniejsza ryzyko powstania przeciwciał przeciwko lekom[24]. Etanercept to rekombinowane białko receptorowe związane z fragmentem Fc ludzkiej IgG1. Mimo podobnego profilu skuteczności adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu według metaanaliz przeglądów Cochrane, rejestry SSATG i DANBIO wykazują, że etanercept miał najlepszą przeżywalność ze wszystkich inhibitorów TNF- α . [25,26]. Golimumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne o dużym powinowactwie do postaci rozpuszczalnej i przez błonowej ludzkiego czynnika martwicy nowotworu (TNF- α). Według badań golimumab jest mniej skuteczny niż inne inhibitory TNF- α u osób, u których zawiodły inne terapie lekami biologicznymi.[27] Infliksymab to chimeryczne przeciwciało monoklonalne klasy IgG1 które według badań klinicznych zmniejsza produkcję cytokiny prozapalnej IL-6 oraz prowadzi do normalizacji hematologicznej i leukocytowej odpowiedzi.[28] Inhibitory TNF to klasa leków które są związane ze zwiększonym ryzykiem infekcji. Ryzyko to wynika zarówno z choroby podstawowej, jak i jednoczesnego stosowania leków, takich jak glukokortykoidy i konwencjonalnych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ksLMPCh). Metaanaliza 71 badań klinicznych wykazała, że 40% poważnych infekcji przypisywano stosowaniu inhibitorów TNF. Jednak jedno z nowszych badań wykazało, że ryzyko poważnej infekcji u pacjentów z RZS stosujących metotreksat i inhibitory TNF nie było istotnie wyższe niż u pacjentów stosujących potrójne ksLMPCh, co sugeruje, że dodanie inhibitorów TNF do leczenia nie pogłębia ryzyka infekcji.[29,30]

Przeciwciała niszczące limfocyty B

Leki te celują w określone elementy układu odpornościowego, które biorą udział w zapaleniu i niszczeniu stawów w RZS. Inhibitory komórek B działają poprzez blokowanie aktywności komórek B, które odgrywają kluczową rolę w rozwoju RZS. Może to prowadzić do zmniejszenia stanu zapalnego i spowolnienia lub zatrzymania uszkodzenia stawów. Dla reumatoidalnego zapalenia stawów specyficzne są podwyższone poziomy autoprzeciwciał RF lub ACPA, które mogą być obecne wiele lat przed początkiem choroby. Ponadto zwiększone wytwarzanie TNF-alfa może być spowodowane aktywacją makrofagów przez obecne kompleksy immunologiczne zawierające RF. Opisywane przeciwciała mogą być stosowane w połączeniu z innymi metodami leczenia RZS, takimi jak metotreksat lub inhibitory TNF.[31]. Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym zawierającym ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Lek ten jest reaktywny przeciwko powierzchniowej cząsteczce CD20 na limfocytach B. Konsekwencją budowy rytuksymabu jest zmniejszenie liczby limfocytów B CD20-dodatnich. Badania wykazały, że zmiana na rytuksymab po początkowym niepowodzeniu terapii jednym inhibitorem TNF była istotnie lepsza niż zmiana na inny inhibitor TNF[28][32]. Rytuksymab zmniejsza uszkodzenia widoczne w obrazie radiograficznym, przyczynia się do poprawy wskaźnika niepełnosprawności HAQ. Jedno z badań wykazało również, że RTX w porównaniu do abataceptu jest skuteczniejszy w 2 letniej obserwacji wyników leczonych pacjentów[33].

Inhibitory IL

Inhibitory IL blokują działanie określonych cytokin, które biorą udział w zapaleniu i uszkodzeniu stawów obserwowanym w RZS. IL-1 i IL-6 są uważane za główne mediatory w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Badania wykazały, że IL-1 stymuluje niszczenie chrząstki i hamuje syntezę macierzy[34]. Poprzez stymulację limfocytów B IL-6 wpływa na produkcję przeciwciał poprzez zwiększenie stężenia immunoglobuliny G, syntezę czynników reumatoidalnych oraz przeciwciał anty-cytrulinowych. Kolejną możliwością leczenia RZS umożliwia rozwój blokerów IL-6. Sygnalizacja prozapalna jest indukowana przez aktywację JAK do której przyczynia się

kompleks IL-6 z rozpuszczalnym receptorem IL-6. Tocilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym i analogicznie jak sarilumab wiąże się z ludzkim IL-6R czego konsekwencją jest hamowanie sygnalizacji IL-6. W 2-letnim badaniu FUNCTION wyniki pokazały, że wskaźnik remisji DAS28 w monoterapii tocilizumabem w porównaniu z samym metotreksatem był znacząco wyższy[35]. Omawiana klasa leków wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poważnych infekcji. Badania wykazały, że ogólne ryzyko poważnej infekcji jest podobne w przypadku stosowania tocilizumabu i inhibitorów TNF. Jednak ryzyko określonych rodzajów poważnych zakażeń, takich jak zakażenia bakteryjne, zakażenia skóry i tkanek miękkich oraz zapalenie uchyłków, jest istotnie wyższe w grupie otrzymującej tocilizumab w porównaniu z grupą otrzymującą inhibitor TNF. Z drugiej strony ryzyko infekcji urologicznych i ginekologicznych jest mniejsze w grupie tocilizumabu niż w grupie inhibitorów TNF. Wyniki te sugerują, że chociaż obie klasy leków mają podobne ogólne ryzyko poważnej infekcji, istnieją pewne rodzaje infekcji, które występują częściej lub rzadziej, w zależności od konkretnego stosowanego leku.[36,37,38]

Blokery kostymulacji

Inhibitory kostymulacji to rodzaj leku stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), choroby autoimmunologicznej charakteryzującej się stanem zapalnym i uszkodzeniem stawów. Leki te działają poprzez hamowanie interakcji między dwiema cząsteczkami układu odpornościowego, zwanymi cząsteczkami kostymulującymi, które są niezbędne do aktywacji niektórych komórek odpornościowych. Blokując tę interakcję, inhibitory kostymulacji mogą pomóc zmniejszyć stan zapalny i spowolnić postęp RZS. Komórki T, komórki B oraz komórki dendrytyczne poprzez zależne od kostymulacji interakcje inicjują autoimmunologiczną odpowiedź na strulinowane własne białka. Cytokiny zapalne obecne w błonie maziowej i szpiku kostnym pośredniczą w szlakach prozapalnych przyczyniając się do rozwoju chorób przewlekłych m.in. RZS[39]. Modulacja sygnału kostymulującego który jest niezbędnym elementem do aktywacji komórek T stała się istotnym celem terapeutycznym. Wyjaśnieniem jest aktywacja limfocytów T która jest pod kontrolą kostymulacji CD28:CD80/CD86. Ten proces zwiększa produkcję cytokin oraz angażuje limfocyty B. Za zaostrzenie zapalenia błony maziowej, wydzielanie cytokin zapalnych, aktywację osteoklastów, komórek maziowych a nawet zniszczenie stawów, odpowiadają aktywowane komórki T CD4+ z ekspresją CD28. Na przeciw tym mechanizmom wychodzi abatacept, jest to fuzyjne białko zewnątrzkomórkowej domeny antygenu 4 związanego z limfocytami T dodatkowo lek konkuruje z CD28 o wiązanie z CD80/CD86[40]. Abatacept został zatwierdzony do leczenia dorosłych pacjentów z aktywnym RZS którzy mają wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby[41]. Abatacept hamuje różnicowanie osteoklastów oraz poprzez wpływ na ekspresję cząsteczek CD80 i CD86 znajdujących się na limfocytach B powoduje upośledzenie zdolności do kostymulacji limfocytów T. Klinicznie wykazano, że długotrwałe stosowanie abataceptu zmniejsza poziom autoprzeciwciał ACPA i RF w RZS[42]. Ponadto badanie AGREE udowodniło większą skuteczność w skojarzonym leczeniu abataceptu z metotreksatem niż leczenie samym metotreksatem[43]. Poważne zakażenie jest najczęstszym poważnym skutkiem ubocznym u osób stosujących abatacept, a zebrane dane z pięciu badań klinicznych dotyczących RZS wykazały, że zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych i zapalenie żołądka i jelit były wiodącymi zakażeniami oportunistycznymi po leczeniu abataceptem. Jednak metaanaliza wykazała, że łączna liczba poważnych infekcji u pacjentów stosujących abatacept była nieistotna w porównaniu z użytkownikami ksLMPCh, a ryzyko zakażenia szpitalnego było niższe niż u pacjentów z RZS stosujących inhibitory TNF. [44,45]

2.2 Potencjalne przyszłe leczenie

Kontrola przebiegu RZS uległa znacznej poprawie w ostatnich dziesięcioleciach dzięki lepszemu zrozumieniu szlaków zaangażowanych w jego patogenezę. Jednak nadal istnieją luki w naszej wiedzy na temat procesów zapalnych leżących u podstaw choroby i działania różnych terapii. To pozostawia niezaspokojone potrzeby w zakresie leczenia RZS, takie jak zrozumienie, dlaczego niektórzy pacjenci przestają reagować na leczenie, oraz identyfikacja sposobów wczesnego wykrywania i leczenia choroby. Naukowcy testują obecnie nowe cele i potencjalne terapie, aby udoskonalić leczenie RZS i osiągnąć całkowitą remisję.

Mezenchymalne komórki macierzyste

Mezenchymalne komórki macierzyste (MSC) to multipotencjalne komórkami zrębowe, które są w stanie przekształcać się w tkanki mezenchymalne, takie jak kość i chrząstka [46]. Biorąc pod uwagę ograniczenia konwencjonalnych leków na RZS, za alternatywną strategię można uznać nowoczesną terapię komórkową opartą na mezenchymalnych komórkach macierzystych (MSC) [47]. MSC przyciągnęły uwagę naukowców i klinicystów ze względu na ich zdolność do samoodnawiania, regeneracji tkanek i narządów. Wykazano, że MSC są zdolne do hamowania aktywacji komórek NK (natural killers) i dojrzewania komórek dendrytycznych (DC); hamują proliferację i funkcję komórek T i B; promują polaryzację makrofagów w kierunku fenotypu przeciwzapalnego; i indukują wytwarzanie limfocytów T regulatorowych (Treg) [48]. MSC wytwarzają transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β), czynnik wzrostu hepatocytów (HGF), prostaglandynę E2 (PGE2),

rozpuszczalną postać białka HLA-G5, indolamino-2,3-dioksygenazę (IDO), tlenek azotu (NO) i interleukina-10 (IL-10), które biorą udział w regulacji i hamowaniu odpowiedzi zapalnych [49]. Wszystkie te mechanizmy mogą przyczynić się do kontrolowania nadmiernego stanu zapalnego w RZS. Co więcej, poprzez hamowanie aktywacji komórek T in vitro wykazują również umiejętność immunosupresji [50,51,52]. W jednym z badań dokonano próby stymulacji komórek T przy udziale MSC w celu zbadania ich potencjału terapeutycznego.

Wynik badania był następujący. MSC istotnie obniżyły proliferację komórek T stymulowanych kolagenem typu II i ich aktywację [53]. Ponadto, leczenie MSCs znacząco poprawiło nadżerki kostne, zapalenie błony maziowej i destrukcję stawów [54]. Tej poprawie objawów klinicznych towarzyszyło obniżenie poziomu cytokin prozapalnych TNF- α i IL-1 β zarówno w surowicy, jak i w stawach [55]. MSC ze względu na ich silne zdolności do wywierania działania immunomodulującego, były najbardziej skuteczne terapeutycznie w leczeniu chorób autoimmunologicznych, takich jak choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, toczeń rumieniowaty, stwardnienie rozsiane i RZS. Zdolność MSC do zmniejszania proliferacji komórek T i tłumienia nacieków zapalnych i cytokin została dobrze udokumentowana. Ponadto stwierdzono, że w mechanizmach modulacyjnych pośredniczą liczne interakcje, w tym kontakty komórka-komórka i efekty parakryne. Obecnie terapia oparta na MSC jest szeroko stosowana w praktyce klinicznej w leczeniu różnych schorzeń. Według NIH obecnie trwa ponad 350 badań klinicznych nad terapią opartą na MSC, a tylko około 10 z nich dotyczy leczenia RZS. W kontekście RZS różne komórki odpornościowe, takie jak makrofagi, DC, NK, komórki B i komórki T, wraz z ich licznymi podtypami, biorą udział w indukowaniu złożonej odpowiedzi immunologicznej. Biorąc pod uwagę złożoność patogenyzy choroby, MSC można uznać za obiecującą alternatywę, która może zapewnić silne właściwości immunomodulacyjne w leczeniu RZS. Jednak środowisko, które tworzą komórki zarówno odporności wrodzonej, jak i nabytej, wpływa na zdolność MSC do nabywania fenotypu przeciwzapalnego lub prozapalnego, który może być odwrócony w zależności od środowiska. W związku z tym należy dalej badać potencjalne zastosowanie kliniczne MSC w leczeniu RZS [56].

Hamowanie białka 3 zawierającego domeny NOD, LRR i piryny (NLRP3)

W jednym z badań stwierdzono silną aktywację NLRP3 (wewnątrzkomórkowego czujnika należącego do rodziny receptorów NOD-podobnych mogącego przyczyniać się do wydzielania cytokin prozapalnych u chorych na RZS) w maziówce pacjentów z RZS [57]. Użycie w leczeniu selektywnego inhibitora NLRP3 pomogło zarówno istotnie zmniejszyć zapalenie stawów i zredukować destrukcję kości, jak i zmniejszyć produkcję IL-1 β in vivo [58].

Ukierunkowanie GM-CSF i receptora GM-CSF

U chorych na RZS w kilku niezależnych badaniach wykazano zarówno wzrost poziomu GM-CSF (znanej cytokiny prozapalnej) w płynie maziowym i osoczu chorych na RZS, jak i nadekspresję receptora GM-CSF (GM-CSFR) w tkance maziowej uzyskanej od chorych na RZS [59,60,61]. W badaniach wykazano, że inaktywacja GM-CSF przez zastosowanie przeciwciał, takich jak mavrilimumab czy namilumab znacznie zredukowała nasilenie choroby [62,63].

Ukierunkowanie na receptor Toll-Like 4 (TLR4)

Rolą TLR4 w patogenezie RZS jest powszechnie znana. Pełni on ważną rolę w inicjacji i utrzymaniu zarówno wrodzonej, jak i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej. W błonie maziowej jest zawartych kilka endogennych ligandów TLR4, które promują zapalenie stawów. W mysim modelu zapalenia stawów indukowanego kolagenem okazało się, iż niedobór TLR4 wiązał się ze zmniejszoną destrukcją chrząstki, mniejszym stężeniem IL-17 oraz obniżoną produkcją ACPA w porównaniu do kontroli typu dzikiego. Ostatnimi czasy przetestowano pierwsze humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane na TLR o nazwie NI-0101 u pacjentów, którzy wykazali nieadekwatną odpowiedź na metotreksat. Nie stwierdzono jednak znaczącej poprawy odpowiedzi ACR50 między grupą otrzymującą placebo a grupą leczoną NI-0101 w 12. tygodniu (20,7% u pacjentów otrzymujących placebo vs. 14,3% otrzymujących NI-0101) [64,65].

2.3 Ćwiczenia fizyczne

Interleukina-6 (IL-6) jest cytokiną, która reguluje odpowiedź ostrej fazy i ekspresję białka C-reaktywnego (CRP) w celu wywołania odpowiedzi zapalnej. Jednak długotrwała stymulacja IL-6 wywołana wysiłkiem fizycznym może mieć działanie immunosupresyjne i przeciwzapalne poprzez wyzwalanie cytokin przeciwzapalnych po wysiłku. Kinetyka IL-6 związana z wysiłkiem fizycznym jest skomplikowana i nie do końca poznana. Podczas intensywnych ćwiczeń IL-6 gwałtownie wzrasta, ale nie jest to związane z uszkodzeniem mięśni, ale jest bezpośrednio związane ze skurczami mięśni i wzrasta w odpowiedzi na zmniejszony glikogen śródmięśniowy. Innym możliwym mechanizmem długotrwałych przeciwzapalnych efektów ćwiczeń jest indukowana wysiłkiem ekspresja IL-10 i antagonisty receptora IL-1 (IL-1ra). Długotrwałe ćwiczenia znacznie zwiększają ekspresję IL-1ra w osoczu z komórek jednojądrzastych krwi. Badania sugerują, że indukowana wysiłkiem fizycznym produkcja IL-6 może stymulować przeciwzapalną IL-1ra [66,67].

Wykazano, że ćwiczenia zmniejszają długotrwałe stany zapalne w organizmie, o czym świadczy odwrotna zależność między poziomem aktywności fizycznej a poziomem CRP (białka C-reaktywnego) stwierdzona w

badaniach epidemiologicznych. Przeciwwzpalne działanie ćwiczeń można częściowo wyjaśnić zmianami w składzie ciała, w szczególności redukcją tkanki tłuszczowej. Osoby otyłe mają wyższy poziom markerów stanu zapalnego, takich jak IL-6, TNF- α i CRP, które zmniejszają się, gdy angażują się w długotrwałe ćwiczenia. Potwierdzają to zarówno badania przekrojowe dotyczące RZS (reumatoidalne zapalenie stawów), jak i badania interwencyjne, takie jak 6-miesięczny program ćwiczeń, który znacznie zmniejszył tkankę tłuszczową i obniżył ekspresję CRP.[68,69] Innym potencjalnym mechanizmem przeciwwzpalnym ćwiczeń jest poprawa funkcji śródbłonna. Śródbłonek jest bardzo dynamicznym narządem, który wytwarza IL-6 i cząsteczki adhezyjne, promując w ten sposób stan zapalny. W przeciwieństwie do tego, ćwiczenia zmniejszają obwodowe markery stanu zapalnego, które korelują z dysfunkcją śródbłonna, promują również znaczny wzrost biodostępności tlenu azotu jako głównego czynnika wazoaktywnego wytwarzanego przez komórki śródbłonna w celu rozszerzenia naczyń. W RZS ekspresja naczyniowych cząsteczek adhezyjnych jest znacząco podwyższona u pacjentów nieaktywnych fizycznie. Co więcej, zarówno funkcja mikro-, jak i makronaczyniowa, obejmująca oceny pośrednio oceniające biodostępność tlenu azotu, znacząco poprawia się w ciągu 3 miesięcy od zindywidualizowanych ćwiczeń u pacjentów z RZS.[70]

Wnioski:

Wprowadzenie leków biologicznych otworzyło nową erę leczenia takich chorób jak reumatoidalne zapalenie stawów. Wysokie ceny terapii lekami biologicznymi są rekompensowane finalnie obniżeniem kosztów prowadzenia leczenia przewlekłego. Jednak ze względu na utrudnioną dostępność do omawianej formy terapii, skutki uboczne, przeciwwskazania do obecnie stosowanych leków i coraz lepiej poznawane mechanizmy, istnieje również potrzeba stałego poszukiwania nowych rozwiązań. Coraz więcej dowodów z ostatnich lat sugeruje, że regularna aktywność fizyczna i zorganizowane ćwiczenia mogą mieć pozytywny wpływ na różne aspekty RZS, w tym wyniki związane z chorobą, samopoczucie psychiczne i zdrowie układu sercowo-naczyniowego. Również i w tej nefarmakologicznej dziedzinie potrzebne są dalsze badania, aby w pełni zrozumieć mechanizmy stojące za tymi efektami i jak mogą być one powiązane ze zmianami w składzie ciała.

Bibliografia:

1. Aletaha D., Smolen J.S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA*. **2018**;320:1360–1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103.
2. Firestein G.S., McInnes I.B. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46:183– 196. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006.
3. Guo Q., Wang Y., Xu D., Nossent J., Pavlos N.J., Xu J. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res*. **2018**;6:1–14. doi: 10.1038/s41413-018-0016-9
4. Lin Y.-J., Anzaghe M., Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells*. **2020**;9:880. doi: 10.3390/cells9040880
5. Altawil R., Saevarsdottir S., Wedrén S., Alfredsson L., Klareskog L., Lampa J. Remaining Pain in Early Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Methotrexate. *Arthritis Care Res*. **2016**;68:1061–1068. doi: 10.1002/acr.22790.
6. Westhovens, R.; Robles, M.; Ximenes, AC; Nayiager, S.; Wollenhaupt, J.; Durez, P.; Gomez-Reino, J.; Grassi, W.; Haraoui, B.; Shergi, W.; et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann. Rheum. Dis*. **2009**, 68, 1870–1877.
7. Lebre, M.C.; Jongbloed, S.L.; Tas, S.W.; Smeets, T.J.; McInnes, I.; Tak, P.P. Rheumatoid Arthritis Synovium Contains Two Subsets of CD83–DC-LAMP– Dendritic Cells with Distinct Cytokine Profiles. *Am. J. Pathol*. **2008**, 172, 940–950.
8. Charles, P.; Elliott, M.J.; Davis, D.; Potter, A.; Kalden, J.; Antoni, C.; Breedveld, F.C.; Smolen, J.S.; Eberl, G.; DeWoody, K.; et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF- α therapy in rheumatoid arthritis. *J. Immunol*. **1999**, 163, 1521–1528.
9. Malmstrom V, Gronwall C. The Parallel Worlds of ACPA-Positive and RF-Positive B Cells. *Nat Rev Rheumatol* (**2018**) 14:626–8.
10. Martel-Pelletier J, Welsch DJ, Pelletier JP. Metalloproteases and inhibitors in arthritic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **2001**; 15: 805–29.
11. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink WH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* **2004**; 50: 380– 86.
12. Bohler C, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Serological changes in the course of traditional and biological disease modifying therapy of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **2013**; 72: 241–44.
13. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., Burmester G.R., Dougados M., Kerschbaumer A., McInnes I.B., Sepriano A., van Vollenhoven R.F., de Wit M., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis*. **2020**;79:685–699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
14. Van Ede A.E., Laan R.F., Rood M.J., Huizinga T.W., Van De Laar M.A., Denderen C.J.V., Westgeest T.A., Romme T.C., De Rooij D.J.R., Jacobs M.J. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: A forty-eight-week, multicenter, randomized, double-blind,

- placebo-controlled study. *Arthritis Rheum. Off. J. Am. Coll. Rheumatol.* **2001**;44:1515–1524.
15. Jamilloux Y., El Jammal T., Vuitton L., Gerfaud-Valentin M., Kerever S., Sève P. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun. Rev.* **2019**;18:102390. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102390.
 16. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., Burmester G.R., Dougados M., Kerschbaumer A., McInnes I.B., Sepriano A., van Vollenhoven R.F., de Wit M., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* **2020**;79:685–699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
 17. Ho C.T.K., Mok C.C., Cheung T.T., Kwok K.Y., Yip R.M.L. Management of rheumatoid arthritis: 2019 updated consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clin. Rheumatol.* **2019**;38:3331–3350. doi: 10.1007/s10067-019-04761-5.
 18. Daïen C.I., Charlotte H., Combe B., Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: A systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open.* **2017**;3:e000404. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000404.
 19. Knut L. Radiosynovectomy in the therapeutic management of arthritis. *World J. Nucl. Med.* **2015**;14:10. doi: 10.4103/1450-1147.150509.
 20. Radu, A.-F.; Bungau, S.G. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells* **2021**, *10*, 2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857> Radu, A.-F.; Bungau, S.G. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells* **2021**, *10*, 2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
 21. Bonek K.; Roszkowski L.; Massalska M.; Masliński W.; Ciechomska, M. Biological drugs for rheumatoid arthritis in the context of biosimilars, genetics, epigenetics and treatment of COVID-19. *Cells* **2021**, *10*, 323.
 22. Üçeyler N, Schäfers M, Sommer C (2009) Mode of action of cytokines on nociceptive neurons. *Exp Brain Res* 196:67–78
 23. Furst, D.E.; Schiff, M.; Fleischmann, R.; Strand, V.A.; Birbara, C.; Compagnone, D.A.; Fischkoff, S.; Chartash, E.K. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: Results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J. Rheumatol.* **2003**, *30*, 2563–2571.
 24. Torrente-Segarra, V.; Arana, A.U.; Sanchez-Andrade, A.; Tovar, J.; Muñoz, Á.; Martinez, A.; Gonzalez, J.; Fernández, M.; Vazquez, N.; Corominas, H. RENACER Study: Assessment of 12-month efficacy and safety of 168 certolizumab-PEGol rheumatoid arthritis treated patients from a Spanish multicenter National database. *Mod. Rheumatol.* **2015**, *26*, 1–18.
 25. Singh, J. A.; Christensen, R.; Wells, Georgia; Suarez-Almazor, ME; Buchbinder R.; Lopez-Olivo, MA; Ghogomu, ET; Tugwell, P. Network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane review. *They can. Med. doc. J.* **2009**, *181*, 787–796.
 26. Jorgensen, T.; Turesson, C.; Kapetanovic, M.; Englund, M.; Turkiewicz, A.; Christensen, R.; Bliddal, H.; Geborek, P.; Kristensen, L. EQ-5D drug utility, response and survival in patients with rheumatoid arthritis in biologic monotherapy: a prospective observational study of patients enrolled in the South Swedish SSATG registry. *PLOS ONE* **2017**, *12*, e0169946.
 27. Iannone F., Favalli E.G., Caporali R., D'Angelo S., Cantatore F.P., Sarzi-Puttini P., Foti R., Conti F., Carletto A., Gremese E., et al. Golimumab Effectiveness in Biologic Inadequate Responding Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Spondyloarthritis in Real-Life from the Italian Registry GISEA. *Joint Bone Spine.* **2021**;88:105062.
 28. Ramirez, J.; Cañete, J.D. Anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: A safety evaluation. *Expert Opin. Drug Saf.* **2018**, *17*, 727–732.
 29. Minozzi, S.; Bonovas, S.; Lytras, T.; Pecoraro, V.; González-Lorenzo, M.; Bastiampillai, A.J.; Gabrielli, E.M.; Lonati, A.C.; Moja, L.; Cinquini, M.; et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Expert. Opin. Drug Saf.* **2016**, *15*, 11–34.
 30. Kang, E.H.; Jin, Y.; Tong, A.Y.; Desai, R.J.; Kim, S.C. Risk of Serious Infection Among Initiators of Tumor Necrosis Factor Inhibitors Plus Methotrexate Versus Triple Therapy for Rheumatoid Arthritis: A Cohort Study. *Arthritis Care Res.* **2020**, *72*, 1383–1391
 31. Scher, J.U. B-cell therapies for rheumatoid arthritis. *Bull. Nyu Hosp. Jt. Dis.* **2012**, *70*, 200–203.
 32. Edwards, J.C.W.; Szczepanski, L.; Szczechinski, J.; Filipowicz-Sosonowska, A.; Emery, P.; Close, D.R.; Stevens, R.M.; Shaw, T. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *350*, 2572–2581.
 33. Harrold LR, John A, Best J, Zlotnick S, Karki C, Li Y, Greenberg JD, Kremer JM (2017) Impact of rituximab on patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis from the US Corrona Registry. *Clin Rheumatol* 36(9):2135–2140.
 34. Avci, A.B.; Feist, E.; Burmester, G.R. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What's the Difference? *BioDrugs Clin. Immunother. Biopharm. Gene Ther.* **2018**, *32*, 531–546.
 35. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* **2016**;75(6):1081–91.

36. Pawar, A.; Desai, R.J.; Solomon, D.H.; Santiago Ortiz, A.J.; Gale, S.; Bao, M.; Sarsour, K.; Schneeweiss, S.; Kim, S.C. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: A multidatabase cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* **2019**, *78*, 456–464.
37. Jeon, H.L.; Kim, S.C.; Park, S.H.; Shin, J.Y. The risk of serious infection in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab compared with tumor necrosis factor inhibitors in Korea. *Semin. Arthritis Rheum.* **2021**, *51*, 989–995.
38. Koike, T.; Harigai, M.; Inokuma, S.; Ishiguro, N.; Ryu, J.; Takeuchi, T.; Takei, S.; Tanaka, Y.; Ito, K.; Yamanaka, H. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: Interim analysis of 3881 patients. *Ann. Rheum. Dis.* **2011**, *70*, 2148–2151.
39. McInnes IB, Schett G. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* **2011**; 365 (23): 2205–2219.
40. Schiff M. Abatacept treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* **2011**; 50(3):437–449.
41. Peichl, P.; Alten, R.; Galeazzi, M.; Lorenz, H.-M.; Nußlein, H.; Navarro, F.; Elbez, Y.; Chartier, M.; Hackl, R.; Rauch, C.; et al. Abatacept retention and clinical outcomes in Austrian rheumatoid arthritis patients: real-world data from the 2-year ACTION trial. *Vienna. Med. Wochenschr.* **2019**, *170*, 1–9.
42. Sokołów, J.; Schiff, M.; Fleischmann R.; Weinblatt, I.; Connolly, SE; Johnson, A.; Zhu, J.; Maldonado, MA; Patel S.; Robinson, WH Robinson, Effect of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes after treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE study. *Ann. Rheum. Dis.* **2015**, *75*, 709–714.
43. Westhovens, R.; Robles, M.; Ximenes, A.C.; Nayiager, S.; Wollenhaupt, J.; Durez, P.; Gomez-Reino, J.; Grassi, W.; Haraoui, B.; Shergy, W.; et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann. Rheum. Dis.* **2009**, *68*, 1870–1877.
44. Alten, R.; Kaine, J.; Keystone, E.; Nash, P.; Delaet, I.; Genovese, M.C. Long-term safety of subcutaneous abatacept in rheumatoid arthritis: Integrated analysis of clinical trial data representing more than four years of treatment. *Arthritis Rheumatol.* **2014**, *66*, 1987–1997.
45. Chen, S.K.; Liao, K.P.; Liu, J.; Kim, S.C. Risk of Hospitalized Infection and Initiation of Abatacept Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors Among Patients with Rheumatoid Arthritis: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Arthritis Care Res.* **2020**, *72*, 9–17.
46. Klontzas, M.E.; Kenanidis, E.I.; Heliotis, M.; Tsiridis, E.; Mantalaris, A. Bone and cartilage regeneration with the use of umbilical cord mesenchymal stem cells. *Expert Opin. Biol. Ther.* **2015**, *15*, 1541–1552.
47. Lopez-Santalla M., Bueren J.A., Garin M.I. Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: An update on preclinical studies. *EBioMedicine.* 2021;69:103427. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103427.
48. Uccelli A., de Rosbo N.K. The immunomodulatory function of mesenchymal stem cells: Mode of action and pathways. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2015**;1351:114–126. doi: 10.1111/nyas.12815
49. Ansboro S., Roelofs A.J., De Bari C. Mesenchymal stem cells for the management of rheumatoid arthritis: Immune modulation, repair or both? *Curr. Opin. Rheumatol.* **2017**;29:201–207. doi: 10.1097/BOR.0000000000000370.
50. Di Nicola, M.; Carlo-Stella, C.; Magni, M.; Milanese, M.; Longoni, P.D.; Matteucci, P.; Grisanti, S.; Gianni, A.M. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* **2002**, *99*, 3838–3843.
51. Krampera, M.; Glennie, S.; Dyson, J.; Scott, D.; Laylor, R.; Simpson, E.; Dazzi, F. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naïve and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. *Blood* **2003**, *101*, 3722–3729.
52. Aggarwal, S.; Pittenger, M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* **2005**, *105*, 1815–1822.
53. Zheng, Z.H.; Li, X.Y.; Ding, J.; Jia, J.F.; Zhu, P. Allogeneic mesenchymal stem cell and mesenchymal stem cell-differentiated chondrocyte suppress the responses of type II collagen-reactive T cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **2008**, *47*, 22–30.
54. Zhang, Q.; Li, Q.; Zhu, J.; Guo, H.; Zhai, Q.; Li, B.; Jin, Y.; He, X.; Jin, F. Comparison of therapeutic effects of different mesenchymal stem cells on rheumatoid arthritis in mice. *PeerJ* **2019**, *7*, e7023.
55. Guo, C.; Fu, R.; Wang, S.; Huang, Y.; Li, X.; Zhou, M.; Zhao, J.; Yang, N. NLRP3 inflammasome activation contributes to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* **2018**, *194*, 231–243.
56. Sarsenova M, Issabekova A, Abisheva S, Ruts kaya-Moroshan K, Ogay V, Saparov A. Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* **2021** Oct 27;22(21):11592. doi: 10.3390/ijms222111592. PMID: 34769021; PMCID: PMC8584240.
57. Williamson, D.J.; Begley, C.G.; Vadas, M.A.; Metcalf, D. The detection and initial characterization of colony-stimulating factors in synovial fluid. *Clin. Exp. Immunol.* **1988**, *72*, 67–73.
58. Xu, W.D.; Firestein, G.S.; Taetle, R.; Kaushansky, K.; Zvaifler, N.J. Cytokines in chronic inflammatory arthritis. II. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid synovial effusions. *J. Clin. Investig.* **1989**, *83*, 876–882.
59. Berenbaum, F.; Rajzbaum, G.; Amor, B.; Toubert, A. Evidence for GM-CSF receptor expression in synovial tissue. An analysis by semi-quantitative polymerase chain reaction on rheumatoid arthritis and osteoarthritis

synovial biopsies. *Eur. Cytokine Netw.* **1994**, 5, 43–46

60. Cook, A.D.; Braine, E.L.; Campbell, I.K.; Rich, M.J.; Hamilton, J.A. Blockade of collagen-induced arthritis post-onset by antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF): Requirement for GM-CSF in the effector phase of disease. *Arthritis Res.* **2001**, 3, 293–298.

61. Plater-Zyberk, C.; Joosten, L.A.B.; Helsen, M.M.A.; Hepp, J.; Baeuerle, P.A.; Berg, W.B.V.D. GM-CSF neutralisation suppresses inflammation and protects cartilage in acute streptococcal cell wall arthritis of mice. *Ann. Rheum. Dis.* **2006**, 66, 452–457.

62. Roelofs, M.F.; Boelens, W.C.; Joosten, L.; Abdollahi-Roodsaz, S.; Geurts, J.; Wunderink, L.U.; Schreurs, B.W.; Berg, W.B.V.D.; Radstake, T.R.D.J. Identification of small heat shock protein B8 (HSP22) as a novel TLR4 ligand and potential involvement in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J. Immunol.* **2006**, 176, 7021–7027.

63. Midwood, K.S.; Sacre, S.; Piccinini, A.M.; Inglis, J.; Trebaul, A.; Chan, E.; Drexler, S.; Sofat, N.; Kashiwagi, M.; Orend, G.; et al. Tenascin-C is an endogenous activator of Toll-like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease. *Nat. Med.* **2009**, 15, 774–780.

64. Pierer, M.; Wagner, U.; Rossol, M.; Ibrahim, S. Toll-Like Receptor 4 Is Involved in Inflammatory and Joint Destructive Pathways in Collagen-Induced Arthritis in DBA1J Mice. *PLoS ONE* **2011**, 6, e23539.

65. Monnet, E.; Choy, E.H.; McInnes, I.; Kobakhidze, T.; De Graaf, K.; Jacqmin, P.; Lapeyre, G.; De Min, C. Efficacy and safety of NI-0101, an anti-toll-like receptor 4 monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis after inadequate response to methotrexate: A phase II study. *Ann. Rheum. Dis.* **2019**, 79, 316–323.

66. Steensberg A, Febbraio MA, Osada T, et al. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *J Physiol* **2001**;537:633-9

67. Febbraio MA, Hiscock N, Sacchetti M, et al. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes* **2004**;53:1643-8

68. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF, et al. New resting energy expenditure prediction equations for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* **2008**;47:500-6

69. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* **2007**;66:1316-21.

70. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Veldhuijzen van Zanten JJ, et al. Individualised exercise improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **2014**;73:748-51