

Received: 2005.06.06
Accepted: 2005.09.01
Published: 2005.10.06

Zaburzenia glikozylacji immunoglobuliny G w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów

Defect of glycosylation of immunoglobulin G in rheumatoid arthritis patients

Ewa Gińdzieńska-Sieškiewicz, Piotr Adrian Klimiuk, Izabela Domysławska, Stanisław Sierakowski

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku

Streszczenie

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się symetrycznym zapaleniem stawów oraz powikłaniami narządowymi. Etiologia choroby nadal pozostaje niewyjaśniona. Wykazano, że w RZS dochodzi do utraty cząsteczek galaktozy w łańcuchu oligosacharydowym fragmentu Fc IgG. Wiele badań ostatniej dekady wskazuje również na korelację między utratą galaktozy w cząsteczce IgG a aktywnością RZS. Wykazano, że zaburzenia galaktozylacji mogą być przydatnym wskaźnikiem wczesnego rozpoznania RZS i gorszego rokowania. Ocena galaktozylacji IgG może być pomocna w lepszym poznaniu patogenyzy oraz diagnostyce i prognozowaniu przebiegu RZS.

Słowa kluczowe: glikozylacja • immunoglobulina G • reumatoidalne zapalenie stawów

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is a multisystem disorder in which immunological abnormalities result in symmetrical joint inflammation, articular erosion, and extra-articular involvement. The etiology of RA is still unknown, but a defect in the glycosylation of IgG may be involved in its immunopathogenesis. Several studies have shown a correlation between the amount of IgG lacking galactose and the activity of RA. IgG galactosylation has been shown to be a useful marker of early RA and an indicator of poor prognosis. Analysis of IgG galactosylation may offer an insight into disease pathogenesis and may also be useful in RA diagnosis.

Key words: glycosylation • immunoglobulin G • rheumatoid arthritis

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/8225.pdf

Word count: 2061

Tables: –

Figures: 2

References: 36

Adres autorki: Dr med. Ewa Gińdzieńska-Sieškiewicz, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych AM, ul. M. Skłodowskiej 24a, 15-276 Białystok; e-mail: ewajsieskiewicz@op.pl

WSTĘP

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, postępującą chorobą zapalną tkanki łącznej o nieznaną etiologię. Jej przebieg charakteryzuje się okresami zaostrzeń i remisji. Proces zapalny początkowo toczy się w stawach, obejmuje błonę maziową i doprowadza do uszkodzenia chrząstki, kości oraz ścięgien. Dochodzi do niszczenia stawów i tkanek okołostawowych, co w konsekwencji doprowadza do kalectwa. RZS jest również chorobą układową, w której oprócz stawów procesem zapalnym zajęte są również inne narządy. Proces reumatoidalny może dotyczyć nerek, układu nerwowego, serca, płuc, narządu wzroku oraz tkanki podskórnej (guzki reumatoidalne).

Charakterystyczną cechą RZS jest obecność w surowicy większości chorych czynnika reumatoidalnego, który jest przeciwciałem klasy IgM, rzadziej IgG lub IgA, skierowanym przeciwko ludzkiej immunoglobulinie G. Czynniki reumatoidalne obecne jest u chorych na RZS zarówno w surowicy, jak i w płynie stawowym i pojawia się najczęściej po kilku tygodniach trwania choroby. Obecność czynnika reumatoidalnego pozwoliła sklasyfikować reumatoidalne zapalenie stawów na seropoztywne i seronegatywne [20].

Od wielu lat poszukuje się czynnika etiologicznego RZS oraz wskaźnika pozwalającego na wczesne rozpoznanie choroby warunkujące sprawność i efektywną terapię. W ciągu ostatniej dekady szczególne zainteresowanie wzbudziło odkrycie zaburzeń glikozylacji immunoglobuliny G u chorych na RZS. Wykazano, że w RZS dochodzi do zmniejszenia liczby cząsteczek galaktozy w łańcuchu oligosacharydowym fragmentu Fc IgG. Ten defekt molekularny jest prawdopodobnie uwarunkowany niedoborem aktywności enzymu galaktozylotransferazy w limfocytach B. Zjawisko to jest obserwowane w aktywnych postaciach choroby i zanika podczas remisji (np. u kobiet ciężarnych chorych na RZS) [1]. Wywołane doświadczalnie u zwierząt zapalenie stawów również charakteryzuje się podobnymi zaburzeniami [6,9].

STRUKTURA I FUNKCJE IMMUNOGLOBULINY G

Immunoglobulina G (IgG) jest glikoproteiną, tetramerem zbudowanym z 2 polipeptydowych łańcuchów ciężkich i 2 lekkich, połączonych wiązaniem disiarczkowym. W łańcuchach lekkich i ciężkich IgG można wyróżnić części zmienne (V) leżące w odcinku N-końcowym łańcucha polipeptydowego oraz części stałe (C) obejmujące pozostałe odcinki tego łańcucha. W wyniku trawienia papainą cząsteczka IgG rozpada się na dwa identyczne fragmenty Fab, które zawierają miejsca wiążące antygen oraz na fragment Fc. W wyniku hydrolizy IgG pepsyną powstaje fragment F(ab)₂ i fragment Fc.

Swoistość przeciwciała zależy od konfiguracji przestrzennej części zmiennych i hiperzmiennych łańcuchów ciężkich i lekkich. Konfiguracja zależy zaś od sekwencji aminokwasowej w tych łańcuchach. Przeciwciała łączy się z antygenem za pomocą fragmentu Fab, gdzie mieszczą się regiony hiperzmiennne. Natomiast fragment Fc odpowiada za funkcje biologiczne immunoglobuliny, takie jak łączenie się i współpraca z innymi komórkami układu odpornościowego oraz aktywacja dopełniacza [14,35].

Wszystkie immunoglobuliny zawierają przyłączone łańcuchy cukrowe, jednak tylko immunoglobulina G charakteryzuje się obecnością występujących głównie we fragmencie Fc dwuan-tenarnych łańcuchów oligosacharydowych. Glikozylacja we fragmencie Fab jest niesymetryczna i zależy też w dużym stopniu od zmiennego ułożenia aminokwasów w regionie hiperzmiennym cząsteczki immunoglobuliny [16]. Połączenie łańcucha cukrowego z łańcuchem peptydowym występuje zawsze z asparaginą w tzw. sekwencji markerowej: asparaginadowodolny aminokwas-treonina (seryna) [22]. Kompletny łańcuch cukrowy IgG zawiera 3 cząsteczki mannozy, 2 cząsteczki galaktozy, 5 cząsteczek N-acetylogalaktozoaminy i jedną cząsteczkę fukozy, może zawierać również 2 cząsteczki kwasu sialowego [4]. Stałym elementem strukturalnym łańcucha oligosacharydowego fragmentu Fc jest obecność 3 reszt mannozy i 5 N-acetyloglukozoaminy (ryc. 1,2) [24].

Reszty cukrowe zawarte w IgG stabilizują jej strukturę i zwiększają odporność na działanie enzymów proteolitycznych. Ułatwiają rozpuszczalność w rozpuszczalnikach polarnych, warunkują odpowiednią architekturę i geometrię cząsteczki IgG, od której zależy prawidłowa sekrecja immunoglobulin przez limfocyty B oraz ich prawidłowe funkcjonowanie [16,28].

Obserwacje wielu autorów sugerują, że oligosacharydy obecne w cząsteczce immunoglobuliny G oraz ich prawidłowy skład cukrowy warunkują fizjologiczne właściwości przeciwciał oraz ich funkcjonowanie [10].

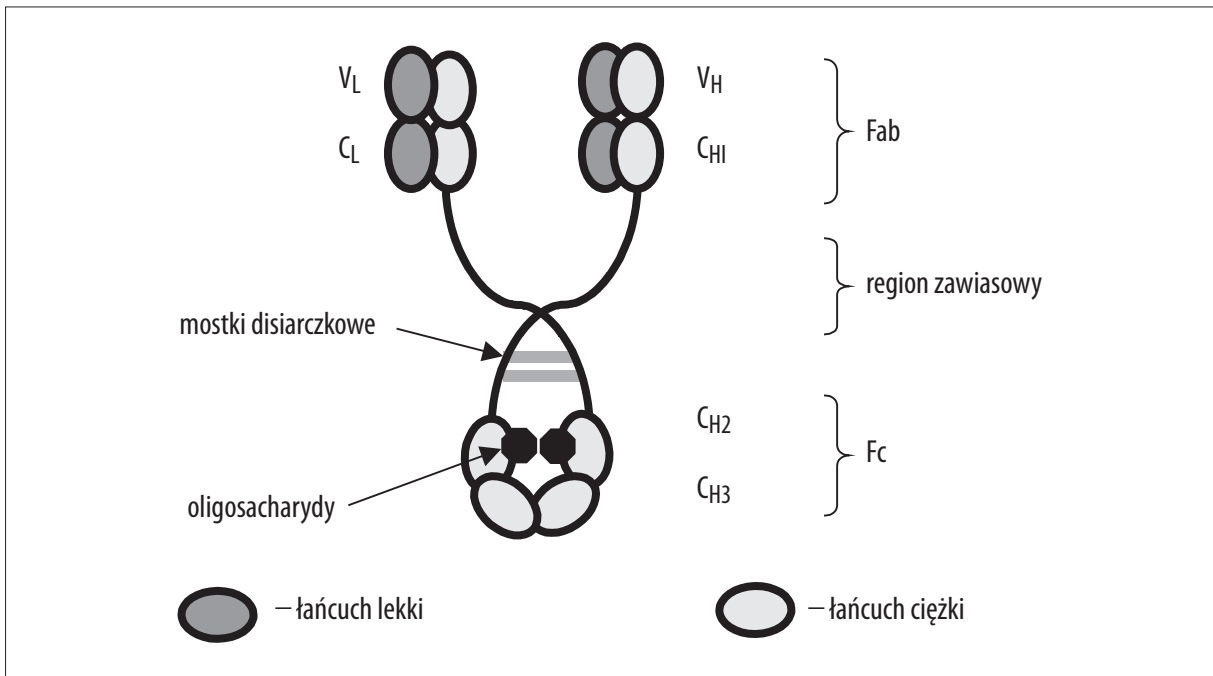
DEFEKT GLIKOZYLACJI IgG OBSERWOWANY W PRZEBIEGU RZS

Zaburzenia glikozylacji immunoglobuliny G w chorobach reumatycznych stanowią temat badań ostatniej dekady. Wśród chorób reumatycznych wydaje się, że najbardziej charakterystyczne zaburzenia galaktozylacji IgG obserwuje się w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) oraz młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów [4,7,33].

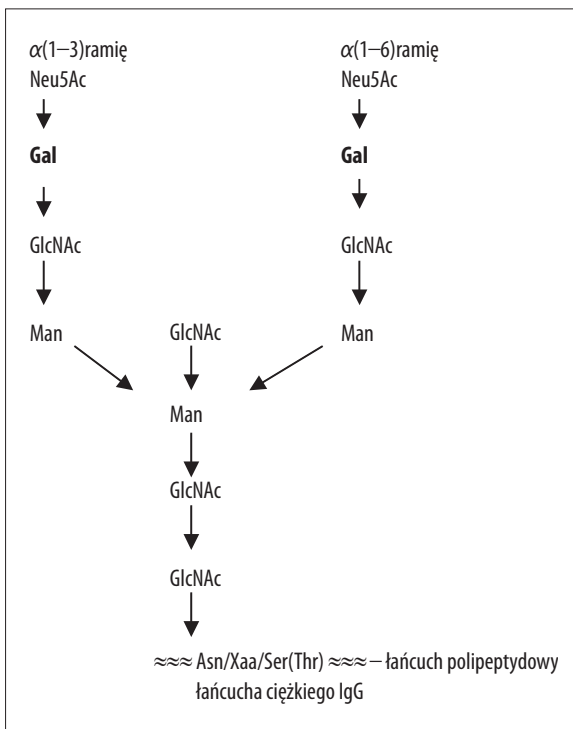
W 1975 roku Mullinax po raz pierwszy podał, że w surowicy chorych na RZS wzrasta odsetek cząsteczek immunoglobuliny G, których łańcuchy cukrowe są pozbawione galaktozy. Zaobserwowano, że już we wczesnym RZS wzrasta odsetek agalaktozylowanych postaci IgG (G0) i dotyczy to regionu Fc immunoglobulin, w którym oligosacharydów jest najwięcej [5,22,25]. Również Tsuchiya i wsp. używając lektyn swoistych dla N-acetyloglukozoaminy wykazali, że w porównaniu z populacją ludzi zdrowych, u chorych na RZS dochodzi do znacznego wzrostu liczby postaci G0 immunoglobulin [32].

Zwiększenie się odsetka agalaktozylowanych IgG obserwuje się także w chorobie Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, zespole Sjögrena, toczniu rumieniowatym układowym, chorobie z Lyme z zajęciem układu kostno-stawowego. Jednak tylko w RZS oraz młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów ilość agalaktozylowanej immunoglobuliny G koreluje z aktywnością procesu chorobowego [7]. Wydaje się również, że w przypadku RZS wzrost ilości postaci G0 immunoglobulin jest dla tej choroby patognomoniczny. W okresach remisji choroby galaktozylacja IgG ulega wyraźnej poprawie [4,5].

W 1988 roku Parekh wykazał, że wzrost ilości IgG pozbawionych galaktozy jest największy u chorych z ak-



Ryc. 1. Model IgG przedstawiający domeny łańcucha ciężkiego (V) oraz lekkiego (C). Jednostka węglowodanowa leży pomiędzy domenami CH2



Ryc. 2. Diantenarny łańcuch oligosacharydowy ludzkiej IgG:
 Neu5Ac – kwas sialowy; Glc-Nac – N-acetyloglucozamina;
 Man – mannoza; Gal – galaktoza; Asn – asparagina;
 Xaa – dowolny aminokwas; Ser – seryna; Thr – treonina

tywnym RZS, natomiast u pacjentów w okresie remisji zawartość galaktozy była podobna jak u ludzi zdrowych [23,25]. Niektórzy te same wnioski wyciągnęli badając ciężarne chore na RZS, u których wraz z remisją obserwowano małą zawartość agalaktozylowanej IgG. Natomiast we

wczesnym okresie okołoporodowym, gdy dochodziło do progresji procesu chorobowego u kobiet tych wzrastał odsetek postaci IgG pozbawionych galaktozy [1].

W 1991 roku Young wysunął hipotezę, że zaburzenia glikozylacji mogą być już obecne w początkowym okresie RZS, co może pozwolić na rozpoznanie wczesnego RZS, z 95% czułością [36]. Podobne wyniki badań opisali Kotz i wsp, którzy badali 50 chorych z wczesnymi postaciami zapalenia wielostawowego. U 40 z nich rozpoznano RZS, czemu towarzyszył znaczny wzrost w surowicy agalaktozylowanych postaci IgG [16]. Również w grupie 66 pacjentów z wczesnym RZS opisanych przez Hänslera i wsp, u 66% chorych z tej grupy wykazano znamienny wzrost ilości agalaktozylowanych postaci IgG [11].

Łącki i wsp. przez 3 lata obserwowali grupę 49 chorych na RZS wykazując, że istnieje dodatnia korelacja pomiędzy dużą aktywnością oraz progresją choroby a wysokim odsetkiem postaci G0 immunoglobulin [19]. Agalaktozylowana postać IgG może być wskaźnikiem agresywności przebiegu RZS i nie jest wykluczone, że stały wysoki poziom postaci G0 immunoglobulin może być związany z niszczeniem stawów. Niektórzy autorzy podkreślają, że największa progresja zmian radiologicznych dotyczy chorych w pierwszych latach choroby [10,36]. Również Bond wykazała zależność między wysokim poziomem aglikozylowanej IgG a dużą aktywnością RZS, obecnością guzków reumatoidalnych oraz stopniem niszczenia stawów [6,8].

Czynnik reumatoidalny może występować we wczesnym RZS ułatwiając rozpoznanie schorzenia, jednak może on też być obecny w zespołach nakładania, gdzie mamy do czynienia z dwoma jednocześnie toczącymi się procesami chorobowymi np. toczeń rumieniowaty układu i RZS. Może też pojawiać się u ludzi starszych, w chorobach odzwierzęcych, w stanach zapalnych na innym tle, a także

w chorobach rozrostowych [36]. Aktywność procesu chorobowego oraz jego prawdopodobny przebieg ocenia się na podstawie wielu wskaźników, w których istotną rolę przypisuje się aktualnej wartości OB, obecności nadżerek stawowych we wczesnym etapie RZS, stężeniu hemoglobiny i płytek krwi oraz obecności czynnika reumatoidalnego [18,20]. Jednak wszystkie te metody nie zawsze dają jednoznaczną odpowiedź na pytanie, czy zapalenie stawów w jego wczesnej fazie, kiedy destrukcja stawów postępuje najszybciej, jest wywołane przez RZS, czy też przez inny proces zapalny [21,36]. Według niektórych autorów optymalnymi metodami oceny aktywności procesu chorobowego jest analiza stężenia czynnika reumatoidalnego w surowicy oraz poziomu agalaktozylowanej postaci IgG w surowicy lub w płynie stawowym [36]. Wynika to z tego, że wczesne wystąpienie zapalenia stawów oraz obecność postaci G0 IgG są charakterystyczne tylko dla RZS [4,32]. Według japońskich autorów możliwe jest również zastosowanie do diagnostyki i monitorowania przebiegu RZS oceny poziomu przeciwciał przeciwko agalaktozylowanej IgG. W Japonii w wielu ośrodkach metoda ta została wprowadzona do praktyki lekarskiej [13].

ZABURZENIA GLIKOZYLACJI A PATOGENEZA RZS

Mimo ogromnego postępu w diagnostyce i terapii chorób reumatycznych nadal nie poznano w pełni etiologii RZS. Wydaje się, że nieprawidłowości w glikozylacji IgG mogą się przyczyniać do obserwowanych zaburzeń homeostazy układu immunologicznego w RZS. Wiadomo, że oligosacharydy biorą udział w swoistych oddziaływaniach pomiędzy poszczególnymi komórkami. Niektórzy autorzy sugerują, że wzrost liczby agalaktozylowanych postaci IgG wiąże się nie tylko z upośledzonym usuwaniem kompleksów immunologicznych powstałych w różnych procesach fizjologicznych, ale też z powstawaniem kompleksów patogennych. Utrata galaktozy w cząsteczce IgG prowadzi do upośledzenia wiązania się przeciwciał z dopełniaczem. Zakłócona zostaje reakcja aktywacji dopełniacza przez kompleks antygen-przeciwciała. Niekontrolowana aktywacja dopełniacza jest głównym mechanizmem reakcji zapalnych w wielu chorobach reumatycznych, także w RZS.

Dopełniacz może być aktywowany tzw. drogą klasyczną, przez łączenie się za pomocą domeny CH2 fragmentu Fc przeciwciała ze składnikiem C1q dopełniacza. Aktywacja dopełniacza może się odbywać również z udziałem lektyny obecnej w ludzkiej surowicy, znanej pod nazwą białka wiążącego mannozę (mannose binding protein – MBP) w procesie niezależnym od przeciwciał. MBP wiąże się z patogenami, które na swojej powierzchni mają dużą ilość oligosacharydów. Łączy się z fukozą, N-acetyloglukozaminą, mannozą, glukozą, ale nie z galaktozą. Immunoglobuliny, których oligosacharydy są pozbawione galaktozy mają dużą ilość odsłoniętej N-acetyloglukozaminy (cukru, który poprzedza galaktozę w łańcuchu) reagującej z MBP z aktywacją dopełniacza i zainicjowaniem procesu zapalnego. Obecność dużej liczby agalaktozylowanych postaci IgG łączących się z MBP wykryto w surowicy, tkankach i płynie stawowym już we wczesnym okresie RZS [29,35].

Agalaktozylowana immunoglobulina nie jest zdolna do reakcji powodującej lizę komórek z udziałem limfocytów cytotoksycznych o typie NK (natural killer) [21,22]. W takich

przypadkach łączenie się przeciwciał, przez fragment Fc podczas różnych reakcji immunologicznych z komórkami układu odpornościowego (monocytami, makrofagami, limfocytami B) w cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – ADCC) jest upośledzone. Ponadto, wzrost liczby agalaktozylowanych postaci IgG prawdopodobnie jest odpowiedzialny za powstawanie czynnika reumatoidalnego, ponieważ utrata galaktozy w okolicy domeny CH2 IgG powoduje powstanie regionu, który jest rozpoznawany przez przeciwciała jako obcy [4,11,22,30]. Brana jest też pod uwagę reakcja między fragmentem Fab autoprzeciwciała a odsłoniętą N-acetyloglukozaminą lub nowo powstałym białkowym bądź białkowo-cukrowym epitopem [4]. Niektórzy autorzy zaobserwowali wzrost odsetka agalaktozylowanych postaci IgG w surowicy i w płynie stawowym u chorych na RZS, czemu towarzyszyła duża aktywność czynnika reumatoidalnego. W porównaniu z populacją ludzi zdrowych liczba agalaktozylowanych cząsteczek IgG u chorych na RZS wzrasta zarówno u pacjentów seronegatywnych, jak i seropozytywnych [24]. Prawdopodobnie autoprzeciwciała mają duże powinowactwo do pozbawionej galaktozy fragmentu Fc IgG i silnie się z nim wiążą, prowadząc do powstania czynnika reumatoidalnego. Wielu autorów potwierdziło tę hipotezę [13]. Oligosacharydy są dużymi cząsteczkami, prawie tak dużymi jak białkowa domena regionu CH2 czynnika reumatoidalnego. Utrata galaktozy może doprowadzić do powstania nowego antygeny, nowej domeny dla przeciwciał przeciwko ludzkiej IgG. U chorych na RZS zaobserwowano w płynie stawowym dużą liczbę kompleksów IgG-IgG0 [30].

Oligosacharydy obecne w każdym łańcuchu ciężkim w domenie CH2 są połączone hydrofobowymi i polarnymi resztami na powierzchni każdej domeny. Ta interakcja jest możliwa dzięki obecności galaktozy na końcu łańcucha cukrowego. Brak obydwu reszt galaktozy powoduje utratę tych oddziaływań i odsłonięcie miejsca będącego endogenną lektyną, która stanowi epitop do łączenia się z autoprzeciwciałami. Ponadto zaburzenie tej złożonej konfiguracji powoduje destabilizację cząsteczki IgG oraz zakłóca jej prawidłowe funkcje [3,9].

Rademacher w doświadczeniach na zwierzętach wykazał, że wzrost odsetka postaci G0 immunoglobulin koreluje z aktywnością zapalenia stawów doświadczalnie wywołanego u myszy. Zasugerował, że utrata galaktozy w łańcuchu cukrowym IgG może się wiązać z patomechanizmem RZS [26]. Wykazano również, że znacznie łatwiej jest wywołać zapalenie stawów u myszy, którym podano agalaktozylowane IgG [4].

GLAKTOZYLACJA IgG A WIEK CHORYCH

Ilość agalaktozylowanych IgG (G0) według niektórych autorów zmienia się w zależności od wieku, a największa ilość tej postaci występuje między 1 a 15 oraz 40 a 70 rokiem życia, co prawdopodobnie może być związane ze zmniejszającą się wraz z wiekiem ekspresją enzymu galaktozylotransferazy w limfocytach B [23,24]. Parekh i wsp. zaobserwowali u osób w wieku 25–70 lat wzrost (o prawie 20%) odsetka postaci agalaktozylowanych IgG przy niezmiennym monogalaktozylowanych postaci IgG [23]. Natomiast według Bond i wsp., którzy badali zarówno lu-

dzi zdrowych (100 osób), jak i 29 chorych na RZS, wiek nie ma znaczącego wpływu na zawartość galaktozy w cząsteczkach IgG [6,7]. Występowanie postaci G0 immunoglobulin jest również niezależne od płci [17,26,27].

Wydaje się, że poznanie mechanizmu zaburzeń galaktozylacji cząsteczki IgG w reumatoidalnym zapaleniu stawów może się przyczynić do lepszego poznania etiologii schorzenia. Powstawanie kompleksów IgG-agalaktozylowane IgG może odgrywać istotną rolę w patogenezie RZS. Również stała aktywacja dopełniacza przez połącze-

nie odsłoniętej N-acetyloglukozaminy po utracie galaktozy z białkiem wiążącym mannozę może nasilać proces zapalny. Toteż analiza odsetka agalaktozylowanych IgG może być niezwykle istotna w ocenie aktywności procesu reumatoidalnego. Wprowadzenie do diagnostyki tego nowego wskaźnika prognostycznego, o dużej swoistości, umożliwi wdrożenie właściwej zindywidualizowanej terapii i w rezultacie decydująco wpłynie na stan zdrowia pacjentów. Zastosowanie właściwego leczenia pozwoli zapewne uniknąć ciężkich powikłań narządowych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Alavi A., Arden N., Spector T.D., Axford J.S.: Immunoglobulin G glycosylation and clinical outcome in rheumatoid arthritis during pregnancy. *J. Rheumatol.*, 2000; 27: 1379–1385
- [2] Axford J.S.: The importance of oligosaccharides to rheumatic disease: a personal perspective. *Glycoconj. J.*, 1997; 14: 863–866
- [3] Axford J.S., Mackenzie L., Lydyard P.M., Hay F.C., Isenberg D., Roitt I.M.: Reduced B-cell galactosyltransferase activity in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1987; 2: 1486–1488
- [4] Axford J.S., Sumar N., Alavi A., Isenberg D.A., Young A., Bodman K.B., Roitt I.M.: Changes in normal glycosylation mechanisms in autoimmune rheumatic disease. *J. Clin. Invest.*, 1992; 89: 1021–1031
- [5] Berger E.G., Rohrer J.: Galactosyltransferase-still up and running. *Biochimie*, 2003; 85: 261–274
- [6] Bond A., Alavi A., Axford J.S., Bourke B.E., Bruckner F.E., Kerr M.A., Maxwell J.D., Tweed K.J., Weldon M.J., Youinou P., Hay F.C.: A detailed lectin analysis of IgG glycosylation, demonstrating disease specific changes in terminal galactose and N-acetylglucosamine. *J. Autoimmun.*, 1997; 10: 77–85
- [7] Bond A., Alavi A., Axford J.S., Youinou P., Hay F.C.: The relationship between exposed galactose and N-acetylglucosamine residues on IgG in rheumatoid arthritis (RA), juvenile chronic arthritis (JCA) and Sjögren's syndrome (SS). *Clin. Exp. Immunol.*, 1996; 105: 99–103
- [8] Bond A., Sumar N., Bodman K., Colaco C.B., Young A., Hay F.C.: Relationship of IgG glycosylation, soluble IL-2 receptors and IL-6 to disease activity in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1994; 33: 992–993
- [9] Dwek R.A.: Glycobiology: toward understanding the function of sugars. *Chem.Rev.* 1996; 96: 683–720
- [10] Dwek R.A.: Glycobiology: more functions for oligosaccharides. *Science*, 1995; 269: 1234–1235
- [11] Hansler M., Kotz K., Hantzschel H.: Detection of immunoglobulin G glycosylation changes in patients with rheumatoid arthritis by means of isoelectric focusing and lectin-affinoblotting. *Electrophoresis*, 1995; 16: 811–812
- [12] Hay F.C., Jones M.G., Bond A., Soltys A.J.: Rheumatoid factors and complex formation. The role of light-chain framework sequences and glycosylation. *Clin.Orthop. Relat. Res.*, 1991; 265: 54–62
- [13] Imafuku Y., Yoshida H., Yamada Y.: Reactivity of agalactosyl IgG with rheumatoid factor. *Clin. Chim. Acta*, 2003; 334: 217–223
- [14] Keusch J., Lydyard P.M., Berger E.G., Delves P.J.: B lymphocyte galactosyltransferase protein levels in normal individuals and in patients with rheumatoid arthritis. *Glycoconj. J.*, 1998; 15:1093–1097
- [15] Keusch J., Lydyard P.M., Delves P.J.: The effect on IgG glycosylation of altering β 1, 4-galactosyltransferase-1 activity in B cells. *Glycobiology*, 1998; 8:1215–1220
- [16] Kotz K., Hansler M., Sauer H., Kaltenhauser S., Hantzschel H.: Immunoglobulin G galactosylation deficiency determined by isoelectric focusing and lectin affinoblotting in differential diagnosis of rheumatoid arthritis. *Electrophoresis*, 1996; 17: 533–554
- [17] Krotkiewski H.: Carbohydrate moiety of immunoglobulins in health and pathology. *Acta Biochim. Pol.*, 1999; 46: 341–350
- [18] Leader K.A., Lastra G.C., Kirwan J.R., Elson C.J.: Agalactosyl IgG in aggregates from the rheumatoid joint. *Br. J. Rheumatol.*, 1996; 35: 335–341
- [19] Łącki J.K., Porawska W., Mackiewicz U., Mackiewicz S., Muller W.: Changes in agalactosyl IgG levels correlate with radiological progression in early rheumatoid arthritis. *Ann. Med.*, 1996; 28: 265–269
- [20] Mackiewicz S., Zimmermann-Górska I.: *Reumatologia*, PZWL, 1995
- [21] Matsumoto A., Shikata K., Takeuchi F., Kojima N., Mizuochi T.: Autoantibody activity of IgG rheumatoid factor increases with decreasing levels of galactosylation and sialylation. *J. Biochem.*, 2000; 128: 621–628
- [22] Palamarczyk G.: Heterogenność struktury reszt cukrowych N-glikoprotein jako wynik procesów kotranslacyjnych. *Post. Biochem.*, 1987; 33: 297–307
- [23] Parekh R., Roitt I., Isenberg D., Dwek R., Rademacher T.: Age-related galactosylation of the N-linked oligosaccharides of human serum IgG. *J. Exp. Med.*, 1988; 167: 1731–1736
- [24] Parekh R.B., Dwek R.A., Sutton B.J., Fernandes D.L., Leung A., Stanworth D., Rademacher T.W., Mizuochi T., Taniguchi T., Matsuta K.: Association of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis with changes in the glycosylation pattern of total serum IgG. *Nature*, 1985; 316: 452–457
- [25] Parekh R.B., Roitt I.M., Isenberg D.A., Dwek R.A., Ansell B.M., Rademacher T.W.: Galactosylation of IgG associated oligosaccharides: reduction in patients with adult and juvenile onset rheumatoid arthritis and relation to disease activity. *Lancet*, 1988; 1, 966–969
- [26] Rademacher T.W., Williams P., Dwek R.A.: The defining characteristics of immunoglobulin glycosylation. Isenberg.D.A and Rademacher.T.W. *Abnormalities of IgG glycosylation and immunological disorders*, John Wiley and Sons, Chichester, 1996; 1–44
- [27] Ruud P.M., Elliott T., Cresswell P., Wilson I.A., Dwek R.A.: Glycosylation and the immune system. *Science*, 2001; 291: 2370–2376
- [28] Shikata K., Yasuda T., Takeuchi F., Konishi T., Nakata M., Mizuochi T.: Structural changes in the oligosaccharide moiety of human IgG with aging. *Glycoconj. J.*, 1998; 15: 683–689
- [29] Sumar N., Isenberg D.A., Bodman K.B., Soltys A., Young A., Leak A.M., Round J., Hay F.C., Roitt I.M.: Reduction in IgG galactose in juvenile and adult onset rheumatoid arthritis measured by a lectin binding method and its relation to rheumatoid factor. *Ann. Rheum. Dis.*, 1991; 50: 607–610
- [30] Tomana M., Schrohloher R.E., Koopman W.J., Alarcon G.S., Paul W.A.: Abnormal glycosylation of serum IgG from patients with chronic inflammatory diseases. *Arthritis Rheum.*, 1988; 31: 333–338
- [31] Tsuchiya N., Endo T., Matsuta K., Yoshinoya S., Takeuchi F., Nagano Y., Shiota M., Furukawa K., Kochibe N., Ito K., Kobata A.: Detection of glycosylation abnormality in rheumatoid IgG using N-acetylglucosamine-specific Psathyrella velutina lectin. *J. Immunol.*, 1993; 151: 1137–1146
- [32] Tsuchiya N., Endo T., Shiota M., Kochibe N., Ito N., Kobata A.: Distribution of glycosylation abnormality among serum IgG subclasses from patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1994; 70: 47–50
- [33] Van Gestel A.M., Haagsma C.J., van Riel P.L.: Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum.*, 1998; 41: 1845–1850
- [34] Van Zeben D., Rook G.A., Hazes J.M., Zwinderman A.H., Zhang Y., Ghelani S., Rademacher T.W., Breedveld F.C.: Early agalactosylation of IgG is associated with a more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis: results of follow-up study. *Br. J. Rheumatol.*, 1994; 33: 36–43
- [35] Watson M., Rudd P.M., Bland M., Dwek R.A., Axford J.: Sugar printing rheumatic diseases: a potential method for disease differentiation using immunoglobulin G oligosaccharides. *Arthritis Rheum.*, 1999; 42: 1682–1690
- [36] Young A., Sumar N., Bodman K., Goyal S., Sinclair H., Roitt I., Isenberg D.: Agalactosyl IgG: an aid to differential diagnosis in early synovitis. *Arthritis Rheum.*, 1991; 34: 1425–1429