

Received: 2011.06.07
Accepted: 2011.09.05
Published: 2011.11.08

Współczesne poglądy na etiopatogenezę układowego toczenia rumieniowatego*

Current views on etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus

Agnieszka Klonowska-Szymczyk¹, Ewa Robak²

¹ Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Praca jest przeglądem informacji literaturowych dotyczących etiopatogenezy układowego toczenia rumieniowatego. Postępy nauki w zakresie poznania mechanizmów obserwowanych zaburzeń oraz wdrażanie odpowiedniego postępowania terapeutycznego przyczyniło się do większej wykrywalności układowego toczenia rumieniowatego, łagodniejszego jej przebiegu i zmniejszenia śmiertelności. Wciąż jednak istnieje wiele wątpliwości, które uzasadniają potrzebę prowadzenia dalszych badań. Duże znaczenie w rozwoju choroby i stymulowaniu kolejnych zaostrzeń odgrywają czynniki środowiskowe. Stąd też zmniejszenie narażenia na promieniowanie ultrafioletowe, ograniczenie suplementacji żeńskimi hormonami płciowymi oraz narażenia na antygeny różnych mikroorganizmów wiąże się z łagodniejszym przebiegiem i rzadszym występowaniem kolejnych zaostrzeń. Natomiast mniej wiadomo na temat udziału czynników genetycznych. Wynika to z wielogenowego tła SLE i złożonych mechanizmów dziedziczenia. Ocenia się, że przyczyną rozwoju choroby może być prawie 100 genów. Funkcje części z nich udało się już określić. Rola większości jest wciąż nieznana. Prowadzone obecnie badania zmierzają do wykrywania polimorfizmów określonych genów w dużych, zróżnicowanych genetycznie populacjach. Pozwoli to ocenić udział określonego genu w syntezie białek, odpowiedzialnych za rozwój zakłóceń procesów regulacyjnych w komórkach układu immunologicznego obserwowanych w tej chorobie.

W pracy przedstawiono kierunki prowadzonych badań oraz najnowsze wyniki dotyczące epidemiologicznych, środowiskowych i genetycznych czynników rozwoju SLE.

Słowa kluczowe:

receptory TLR • układowy tocień rumieniowaty • polimorfizm

Summary

The article is a review of information concerning etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE). Due to the risk of serious complications, including death, the clarification of etiology could result in substantial improvement or even complete cure of the disease. Progress in scientific research of observed disorder mechanisms together with implementation of appropriate therapies contributed to a higher detection rate, improved course and decreased mortality in SLE. However, there are still many doubts, which legitimate the need of further research. A significant role in development of the disease and further exacerbations is played by environmental factors. Therefore, decreased exposure to UV light, female sex hormone and microbial antigens is associated with improved course and decreased frequency of exacerbations. Less is known

* Praca finansowana z funduszu prac statutowych UM w Łodzi nr 503-101-91.

about the genetic basis of SLE, which results from a multigene disease background and complex hereditary mechanisms. It is estimated that the disease may be conditioned by around 100 genes, that only in part are functionally determined. Only part of them is already functionally characterized. The role played by most of them is still unknown. Research currently being conducted is aimed at detecting genetic polymorphism in large and genetically diverse populations. It will allow evaluation of the role of a particular gene in protein biosynthesis, which is responsible for development of regulatory process disturbances, commonly observed in the course of SLE. The article presents current directions of research and the latest advances in epidemiology as well as environmental and genetic risk factors of SLE.

Key words: TLR receptors • systemic lupus erythematosus • polymorphism

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=965291>

Word count: 10374

Tables: –

Figures: –

References: 171

Adres autorki: prof. dr hab. med. Ewa Robak, Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii UM w Łodzi, ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź; e-mail: ewarobak@onet.eu

Wykaz skrótów: **BANK1** – białko szkieletu komórek B, z powtórzeniami ankiryiny 1 (B cell scaffold protein with ankyrin repeats 1); **BLK** – kinaza tyrozynowa limfocyta B (B lymphocyte tyrosine kinase); **CD** – cząsteczki występujące na powierzchni komórek świadczące o ich zróżnicowaniu i funkcjach (numerowane cyframi arabskimi; cluster of differentiation); **CD40L** – ligand CD40 (CD40 ligand); **CRP** – białko C reaktywne (C reactive protein); **Csk** – kinaza tyrozynowa c-src (c-src tyrosine kinase); **D** – kwas asparaginowy (aspartic acid); **DC** – komórka dendrytyczna (dendritic cell); **DHEA** – dihydroepiandrosteron (dihydroepiandrosterone); **DIL** – toczeń indukowany lekami (drug induced lupus); **DNA** – kwas deoksyrybonukleinowy (deoxyribonucleic acid); **DNMT** – 5-metylotransferaza cytozyny w cząsteczce DNA (DNA (cytosine-5)-methyltransferase); **dsDNA** – dwuniciowy DNA (double stranded deoxyribonucleic acid); **E** – kwas glutaminowy (glutamic acid); **GWAS** – skanowanie obszaru całego genomu (genomewide association scan); **HLA** – antygeny leukocytów człowieka (human leucocyte antigens); **IFN** – interferon typu I (interferon I); **IgM** – immunoglobulina M (immunoglobulin M); **IL** – interleukina (interleukin); **IRAK1** – kinaza związana z receptorem interleukiny 1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1); **IRF** – czynnik regulujący transkrypcję genu interferonu (interferon regulatory factor); **ITGAM** – integryna alfa M (integrin alpha M); **ITIM** – zachowana ewolucyjnie sekwencja aminokwasowa w części cytoplazmatycznej receptorów hamujących aktywność układu immunologicznego (immunoreceptor tyrosine based inhibition motif); **K** – lizyna (lysine); **kb** – jednostka długości DNA lub RNA, oznaczająca tysiąc zasad (kilo base); **LFA-1** – antygen 1 związany z funkcjami limfocyta (lymphocyte function-associated antigen 1); **Lyp** – fosfataza tyrozyny komórek limfoidalnych (lymphoid protein tyrosine phosphatase); **MAMDC1** – białko błonowe zawierające domenę MAM (MAM domain containing glycosylphosphatidylinositol anchor 1); **MBL** – lektyna wiążąca mannan (mannan binding lectin); **MECP2** – białko 2 wiążące metylowane CpG (methyl-CpG-binding protein 2); **MRL** – linia myszy laboratoryjnych o zwiększonej zdolności regeneracyjnej (murphy roths large); **mRNA** – informacyjny RNA (messenger RNA); **N** – asparagina (asparagine); **NF-κB** – czynnik transkrypcji jądrowej (nuclear factor kappa-light chain enhancer of activated B cells); **OR** – iloraz szans (odds ratio); **PBMC** – jednojądrowe komórki krwi obwodowej (peripheral blood mononuclear cell); **PCV** – polichlorek winylu (polyvinyl chloride); **PDCD1** – białko powierzchniowe komórek pre-B, uczestniczące w ich różnicowaniu (programmed cell death 1); **PTPN22** – fosfataza tyrozynowa typu N22 (protein tyrosine phosphatase type N22); **R** – arginina (arginine); **r** – współczynnik korelacji (correlation coefficient); **RIP1** – kinaza serynowo/treoninowa związana z indukcją apoptozy i nekrozy (receptor interacting protein 1); **RNA** – kwas rybonukleinowy (ribonucleic acid); **RR** – ryzyko względne (relative risk); **RUNX1** – czynnik transkrypcyjny zawierający konserwatywną domenę Runt, wiążącą DNA (Runt DNA binding domain 1); **SH2** – domena 2 homologii src (src homology 2 domain); **SLE** – układowy toczeń rumieniowaty (systemic lupus



erythematosus); **SLEDAI** – skala aktywności układowego toczenia rumieniowatego (systemic lupus erythematosus activity index); **SLEDAI-2K** – skala aktywności 2000 układowego toczenia rumieniowatego (systemic lupus erythematosus activity index 2000); **SLICC/ACR DI** – skala aktywności układowego toczenia rumieniowatego opracowana przez Amerykańskie Stowarzyszenie Reumatologów i i współpracujące kliniki zagraniczne (systemic lupus international collaborating clinics/american college of rheumatology damage index); **SNP** – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism); **ssDNA** – jednoniciowy DNA (single stranded deoxyribonucleic acid); **STAT 1 i 4** – przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji 1 i 4 (signal transducers and activators of transcription); **TAP1 i TAP2** – przenośnik 1 i 2 związany z obróbką antygeny (transporter associated with antigen processing); **Th1** – T helper 1; **Th2** – T helper 2; **TLR** – receptory Toll podobne (Toll like receptor); **TNF** – czynnik nekrozy nowotworów (tumor necrosis factor); **TNFAIP3** – białko 3 indukowane przez czynnik nekrozy nowotworów alfa (tumor necrosis factor alpha induced protein 3); **TNFSF7** – nadrodzina 7 ligandów czynnika nekrozy nowotworów (tumor necrosis factor (ligand) superfamily 7); **TRAF6** – czynnik 6 związany z receptorem TNF (TNF receptor-associated factor 6); **TREX1** – egzonukleaza 1 aktywna wobec zakończenia 3' DNA (three prime repair exonuclease 1); **W** – tryptofan (tryptophan).

WPROWADZENIE

Układowy toczeń rumieniowaty (systemic lupus erythematosus – SLE) jest wielonarządową chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunizacyjnym. Charakteryzuje się przewlekłym i nawrotowym przebiegiem oraz różnorodnymi objawami klinicznymi. Patogeneza SLE nie jest do końca wyjaśniona, a prowadzone liczne badania eksperymentalne przyczyniają się do głębszego poznania i lepszego zrozumienia wielu nieprawidłowości obserwowanych w tej chorobie. Wiadomo, iż złożone zaburzenia immunologiczne, które odgrywają najważniejszą rolę w rozwoju SLE kształtowane są przez czynniki środowiskowe, hormonalne, genetyczne i epigenetyczne. Wykazano również, że ekspozycja na niektóre leki, związki chemiczne, takie jak rtęć, krzemionka, czy chlorowcopochodne węglowodorów powodują zwiększone ryzyko wystąpienia SLE [27,28,38,42,44,61,164]. W patogenezie choroby podkreśla się także udział elementów genetycznych. Zwiększenie ryzyka wystąpienia SLE wśród członków rodzin pacjentów, podobnie jak częstsze występowanie u nich przeciwciał przeciwjądrowych ANA (antinuclear antibody) było podstawą podjęcia badań genetycznych. Problem jednak, na który napotykają badacze jest związany z wielogenową naturą i złożonym sposobem dziedziczenia. Geny stwierdzone u chorych na SLE dziedziczą się często razem, w postaci większych zespołów genowych co utrudnia ustalenie, który z nich jest odpowiedzialny za wystąpienie określonych objawów klinicznych. Wciąż jednak trwają intensywne badania, w tym ocena polimorfizmów genowych, stwarzające możliwość znacznego poszerzenia wiedzy oraz przybliżenia się do ustalenia przyczyny choroby [15,20,46,47,55,87,102,112,123,129,130].

1. EPIDEMIOLOGIA

Układowy toczeń rumieniowaty występuje dość rzadko. Zapadalność na tę chorobę w USA i Europie ocenia się na 2–12 przypadków/100 tys. osób rocznie. Całkowita liczba chorych wynosi 20–60/100 tys. mieszkańców. Prawie 90% chorych stanowią kobiety, z których większość to osoby w wieku przedmenopauzalnym zwłaszcza w okresie szczytu dojrzałości płciowej. Choroba występuje także u osób w wieku powyżej 50 lat oraz u dzieci, u których

ma przebieg bardziej burzliwy niż u osób dorosłych. U pacjentek powyżej 50 roku życia obserwuje się natomiast złagodzenie przebiegu SLE w porównaniu do osób w wieku przedmenopauzalnym [112,142].

W populacji Afroamerykanów częstość występowania SLE jest około 3-krotnie wyższa niż w rasy białych obywateli USA [11]. Podobnie większa zapadalność jest stwierdzana w populacji kolorowych imigrantów w Wielkiej Brytanii, jednak nie wiadomo, czy jest to skutek osobniczej podatności na SLE, czy też wynik sytuacji socjalnej i gorszej dostępności do opieki medycznej. Wśród osób rasy czarnej, częściej spotyka się skórna postać toczenia, a spośród wielu przeciwciał wykrywa się zwykle immunoglobuliny skierowane przeciw RNA i antygenowi Sm. W grupie tych pacjentów również przebieg kliniczny jest cięższy, często powikłany występowaniem toczenia nerkowego [33]. Zdaniem specjalistów, zwiększona podatność i umieralność osób rasy czarnej, są pochodną schorzeń towarzyszących, np. nadciśnienia tętniczego lub niższego statusu socjoekonomicznego. Rzadziej występuje SLE u Amerykanów rasy kaukaskiej, Kanadyjczyków i Hiszpanów, z częstością odpowiednio 1,4; 1,6 i 2,2 na 100 tys. mieszkańców. W Europie najczęściej zachorowań na SLE notuje się we Francji (95,0/100 tys.). Duża zapadalność występuje również wśród Azjatów (10/100tys.) i ludności Afrokaraibskiej (21,9/100 tys.) mieszkającej w USA. Nie stwierdzono jednak wyraźnej zależności od miejsca geograficznego [5,11,142].

2. CZYNNIKI HORMONALNE

Częstsze występowanie SLE u kobiet, większa dynamika procesu chorobowego w okresie zwiększonej aktywności hormonalnej i jego wygaszanie w wieku pomenopauzalnym oraz rzadsze ujawnianie przed okresem dojrzewania płciowego wskazuje na udział żeńskich hormonów płciowych w patogenezie choroby. U mężczyzn SLE występuje rzadziej, a częstość zachorowań wzrasta w niedoczynności gruczołów płciowych, co jest związane ze zmniejszonym wytwarzaniem androgenów, np. w zespole Klinefeltera. Stężenie androgenów koreluje w tych przypadkach odwrotnie proporcjonalnie ze stężeniem estrogenów, a także ryzykiem SLE i nasileniem jego objawów [22,27,40,45].

W grupie chorych na SLE obojga płci stwierdzono zaburzenia w metabolizmie estrogenów. Prowadzą one do wzrostu stężenia $16\ \alpha$ hydroksyestronu, związku o znacznie większej aktywności od estronu. Bezpośrednią przyczyną tej reakcji jest wzrost aktywności enzymów uczestniczących w α hydroksylacji estronu. Ponadto u kobiet z rozpoznaniem SLE stwierdza się mniejsze stężenie androgenów (testosteronu, dihydrotestosteronu i dihydroepiandrosteronu (DHEA)) w porównaniu z populacją kobiet zdrowych [31].

Nasilanie objawów choroby u pacjentek z rozpoznaniem SLE wzrasta w środkowej fazie cyklu miesięczkowego czy też w okresie ciąży, co wiąże się ze zwiększonym stężeniem estrogenów. Do zaostrzenia choroby prowadzi również hormonalna stymulacja owulacji i terapia zastępcza. Zmniejsza się natomiast aktywność SLE po operacyjnym usunięciu jajników i w okresie menopauzy [27]. U kobiet z SLE częściej niż u zdrowych osób obserwuje się nieregularności cyklu miesięczkowego [39].

Działanie estrogenów stosowanych w dawkach fizjologicznych i ponadfizjologicznych wiąże się ze stymulacją odpowiedzi humoralnej oraz hamowaniem apoptozy komórek jednojądrowych krwi obwodowej (peripheral blood mononuclear cell – PBMC). Przez zmniejszenie aktywacji limfocytów Th1 i jednoczesnym wzroście ekspresji CD40L (ligand CD40) dochodzi do wzrostu odpowiedzi Th2 zależnej, a w efekcie do zwiększenia aktywacji i proliferacji komórek B oraz do wytwarzania przeciwciał [1,31,49,62,63,75,124].

Również limfocyty T chorych na SLE wykazują większą wrażliwość na stymulujące działanie estrogenów niż komórki T osób zdrowych. W badaniach eksperymentalnych oceniających ekspresję białka CD40L i mRNA kalcynury w hodowlach *in vitro* stwierdzono, że zastosowanie dużych stężeń estrogenów hamuje proliferacyjną odpowiedź komórek T na mitogeny i antygeny oraz ekspresję IL-2 [31,75,133].

Zaobserwowano ponadto, że estrogeny stymulują różnicowanie komórek dendrytycznych CD11b(+) z mieloidalnych komórek progenitorowych. Mechanizm ich działania polega na indukcji ekspresji białka IRF5 (interferon regulator factor 5). Aktywowane komórki dendrytyczne nasilają procesy autoimmunologiczne [18].

Udział androgenów w rozwoju SLE jest mniej zbadany. Wykazano, że testosteron przyczynia się do zmniejszenia wytwarzania immunoglobulin poprzez hamujący wpływ na PBMC zarówno u osób zdrowych jak i chorych na SLE. W badaniach eksperymentalnych u zwierząt laboratoryjnych i ludzi stwierdzono ponadto, że DHEA wpływa stymulująco na odpowiedź immunologiczną zależną od Th1, a zwrótnie zmniejsza odpowiedź zależną od Th2 [1,21,45].

Ujawnianie się SLE wykazuje też związek z podwyższonym stężeniem prolaktyny (PRL), hormonu o umiarkowanym działaniu immunostymulującym. Jego zwiększone stężenie koreluje dodatnio z nasileniem choroby, obecnością antykoagulantu toczniowego i trudnościami w utrzymaniu ciąży. Ponadto preparaty hamujące wydzielanie PRL, takie jak bromokryptyna, działają korzystnie terapeutycznie i są wykorzystywane w leczeniu SLE [124].

3. CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE

3.1. Leki

Wiele leków może indukować objawy kliniczne i nieprawidłowości laboratoryjne określane jako toczeń polekowy (drug induced lupus – DIL). Mimo wielu podobieństw do SLE w DIL bardzo rzadko dochodzi do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego lub nerek. Nie występują również przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA (double stranded deoxyribonucleic acid – dsDNA), natomiast często (90–100% przypadków) są obecne przeciwciała przeciwko jednoniciowemu DNA (single stranded deoxyribonucleic acid – ssDNA). Na ogół stwierdza się bóle lub zapalenie drobnych stawów palców kończyn. Objawy ustępują zwykle po odstawieniu leku. Zdarzyć się jednak może, że rozwój DIL u osób predysponowanych zapoczątkowuje pełnoobjawowe SLE. Do preparatów najczęściej indukujących polekową postać tocznia należą: hydralazyna, minocyklina, prokainamid, izoniazyd, chloropromazyna, metyldopa, penicylamina, chinina, sulfonamidy oraz kaptopryl [50,84,116].

Szczególną grupą leków, które mogą indukować SLE są interferon alfa (IFN- α) i niektóre przeciwciała monoklonalne [3,146,160].

IFN- α odgrywa ważną rolę w rozwoju wielu zaburzeń autoimmunizacyjnych obserwowanych w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) czy miastenii. Stąd też jego terapeutyczne wykorzystanie wiąże się z ryzykiem indukcji bądź zaostrzenia SLE [58]. Obecność autoprzeciwciał skierowanych przeciw dsDNA stwierdzono u 30% chorych otrzymujących preparaty IFN- α . W badaniach doświadczalnych stwierdzono pozytywną korelację między stężeniem interferonu typu I (IFN typu I), mianem przeciwciał skierowanych przeciw dsDNA ($r=0,509$) i aktywnością procesu chorobowego ocenianego skalą SLEDAI ($r=0,451$) oraz negatywną ze stężeniem składowej komplementu C3 ($r=20,591$). Dodatkowe analizy wielowariantowe z użyciem modeli regresji wykazały, że wzrost stężenia IFN typu I w surowicy krwi o 0,033 jednostki względnej, powodował zwiększenie stężenia przeciwciał typu dsDNA o 1 jednostkę względną [7,13,32].

Do grupy preparatów znajdujących zastosowanie terapeutyczne, które mogą się przyczynić do rozwoju zespołów autoimmunologicznych należą również szczepionki. Istnieje wiele doniesień na temat ich stymulującego działania w rozwoju objawów choroby autoimmunologicznej w tym SLE. Niekorzystne działanie przypisuje się nie tylko zawartym w tych preparatach antygenom indukującym odpowiedź immunologiczną, ale również składnikom szczepionek o działaniu antyseptycznym i pomocniczym, takim jak organiczna pochodna rtęci – thimerosal i adiuwanty. Szczepienia ochronne u pacjentów z SLE dopuszczane są w uzasadnionych przypadkach ze względu na brak wystarczających dowodów, że przyczyniają się do rozwoju tej choroby [138].

3.2. Inne czynniki chemiczne

Czynnikami chemicznymi, które zwiększają ryzyko rozwoju SLE są krzemionka i rozpuszczalne krzemiany,



chlorowcopochodne węglowodorów, rozpuszczalniki organiczne, sole metali ciężkich (srebro, złoto, rtęć) i aminy aromatyczne [4,42,93].

Ekspozycja na pył krzemionki wywołuje krzemicę – chorobę zawodową górników, hutników i pracowników zakładów obróbki minerałów. Wykazano, że w tych grupach zawodowych znamienne częściej w surowicy krwi wykrywane są przeciwciała skierowane przeciw jądrowemu DNA oraz inne autooprzeciwciała.

Wyższe ryzyko SLE wykazano u pracowników przemysłu budowlanego (prace montażowe), osób zajmujących się obróbką minerałów i uczestniczących w produkcji wypełnień amalgamatowych (OR-4,3) [42].

Obserwacje innych autorów oceniających górników kopalń uranu narażonych na pył krzemionki wykazały, że częstość występowania SLE w tej grupie zawodowej wynosiła 93/100 tys. i była prawie 10 razy wyższa niż w populacji ogólnej [27,42,117,142].

Mechanizm, w którym krzemionka pobudza odpowiedź autoimmunologiczną jest związany z aktywacją makrofagów oskrzelików dróg oddechowych, które pochłaniają depozyty zaaspirowanych cząsteczek krzemionki. Ze względu na działanie cytotoksyczne krzemionki na komórkę makrofaga dochodzi do jej rozpadu i uwolnienia autoantygenów, które stymulują wytwarzanie przeciwciał. W procesie tym dochodzi również do wzrostu wytwarzania wielu cytokin prozapalnych, np. interleukiny 1 (IL1) i czynnika martwicy nowotworów alfa (tumor necrosis factor alfa – TNF- α), nasilających odpowiedź autoimmunizacyjną [27,42,142].

Przewlekła ekspozycja na fenylenodiaminę obecną w farbách do włosów oraz heksachlorobenzenu występujący w środkach ochrony roślin odgrywają istotną rolę w rozwoju SLE. Działanie immunostymulujące heksachlorobenzenu potwierdzono w badaniach eksperymentalnych i populacyjnych. Podobne reakcje wywołują inne chlorowcopochodne węglowodorów. W badaniach na myszach linii podatnej na rozwój chorób autoimmunologicznych (MRL^{+/+}) potwierdzono, że rozpuszczalniki organiczne, będące mieszaniną aromatycznych i alifatycznych chlorowcopochodnych węglowodorów, mogą indukować lub też nasilać przebieg chorób autoimmunologicznych [27,42,92,142].

Badania epidemiologiczne wskazują, że rozwój SLE wiąże się z narażeniem na sole rtęci, srebra i złota. Związki te są stosowane w lecznictwie jako środki bakteriobójcze (srebro, rtęć) lub przeciwzapalne (sole złota). Badania doświadczalne na zwierzętach laboratoryjnych zarówno zdrowych jak i podatnych na rozwój SLE potwierdzają stymulujący wpływ powyższych związków na wytwarzanie autooprzeciwciał [27,142].

3.3. Światło ultrafioletowe

Duże znaczenie w wywoływaniu pierwszych objawów SLE oraz kolejnych zaostrzeń choroby odgrywają czynniki środowiskowe, zwłaszcza promieniowanie ultrafioletowe [19]. W miejscach eksponowanych na światło słoneczne tworzą się na skórze typowe dla tocznia zmiany chorobowe (rumień w kształcie motyla, rumień krążkowy). Szkodliwe

działanie promieniowania ultrafioletowego dotyczy jednak nie tylko skóry, lecz także narządów wewnętrznych. Ekspozycja na światło, a szczególnie na UVB może nasilać aktywność tocznia układowego [125].

Promieniowanie UV powoduje też powstawanie nieprawidłowych i niewystępujących naturalnie połączeń (adduktów) między DNA i białkami, które są silnie immunogenne [83].

4. CZYNNIKI GENETYCZNE

Wieloletnie obserwacje kliniczne chorych na SLE i ich rodzin wskazują na istotne znaczenie podłoża genetycznego w rozwoju choroby.

Ocenia się, że u 10–12% pacjentów choroba ta występuje wśród członków najbliższej rodziny. Za genetycznym podłożem SLE przemawia także częstość występowania u 25–69% bliźniąt jednojajowych i jedynie u 2–9% bliźniąt dwujajowych. Obserwacje powyższe skłoniły badaczy do poszukiwania defektów genetycznych, jednak nie udało się jeszcze znaleźć jednoznacznej odpowiedzi. Uzyskane wyniki wskazują, że są to złożone zaburzenia wielogenowe [17,108,123].

Cechy charakterystyczne chorób genetycznych o podłożu wielogenowym to niezgodność sposobu pokoleniowego przekazywania cech z klasycznymi modelami dziedziczenia. Mutacje genowe, które warunkują złożoną chorobę genetyczną np. SLE, różnią się zdolnością do powodowania określonych zmian fenotypowych, charakterystycznych dla choroby. Przy niewielkiej zdolności do penetracji określonych genów, fenotyp SLE nie ujawnia się, mimo stwierdzenia konfiguracji genetycznych, które są związane z jego podwyższonym ryzykiem. Rodzaj mutacji i innych zaburzeń genetycznych stymulujących rozwój SLE nie jest wciąż poznany lub też nieznan jest ich wzajemny wpływ na penetrację, gdy dziedziczą się razem [108,123,156].

Badania genetyczne wskazują, że w grupie chorych na SLE zaburzenia dotyczą regionu występowania genów *HLA* (human leukocyte antigen; HLA), umiejscowionego na krótkim ramieniu chromosomu 6 (6p.21.3). Znajdują się tu nie tylko geny *HLA* klasy *I*, *II* i *III*, lecz również geny m.in. składników dopełniacza *C2* i *C4*, *TNF* i jego receptora, *TAP1* i *TAP2* (transporter associated with antigen processing; *TAP*), białka podobnego do butyrofiliny 2 i licznych białek szoku cieplnego, związanych z procesami immunologicznymi [150].

Prowadzone dotychczas badania genetyczne najczęściej dotyczyły poszukiwania związku między polimorfizmem genu, a występowaniem objawów chorobowych w badanej populacji. Trudności polegały na ocenie zbyt małych liczebnie grup chorych, co powodowało, że polimorfizmy występujące rzadziej nie ujawniały się fenotypowo, prowadząc do uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych, mimo faktycznie istniejącej zależności między odmiennością genu, a występowaniem SLE. Inne niedokładności wynikały z błędnego doboru grup badanych, które często nie były jednorodne. Do badań włączano np. osoby z grup etnicznych różniących się podatnością lub częstością występowania SLE, co prowadziło do uzyskiwania wyników pozytywnych, mimo braku zależności między określonym

polimorfizmem genu, a fenotypem chorobowym. Wad tych nie mają współczesne metody bioinformatyczne, pozwalające analizować ekspresję i polimorfizm, związany np. z występowaniem mutacji wielu tysięcy genów. Metody te określane jako skanowanie całego genomu (metoda genomwide association scan; GWAS) prowadzone są na dużych populacjach liczących kilka tysięcy osób, a następnie potwierdzane na innych, odległych genetycznie czy też odmiennych rasowo. Umożliwia to identyfikację znacznej liczby genów uczestniczących w rozwoju danej choroby przy istotnie zmniejszonym ryzyku popełnienia błędu. Dotychczas zidentyfikowano około 100 genów, które mogą warunkować ujawnienie SLE wpływając na:

1. Tworzenie i przekształcanie kompleksów immunologicznych (KI).
2. Aktywację receptorów Toll-podobnych (Toll like receptor-TLR) i wytwarzanie IFN typu I.
3. Przekaz sygnału w komórkach immunokompetentnych [30,150,171].

Wyniki badań wskazują, że w grupie chorych na SLE występuje zwiększona ekspozycja na antygeny własne uwalniane w procesie apoptozy. Istotną rolę w tym zjawisku odgrywają niektóre związki chemiczne w tym leki, a także promieniowanie UV. Również tworzone KI odkładając się w tkankach przyczyniają się do ich uszkodzenia i wtórnego dostarczania własnych antygenów. Upośledzenie wychwytu i eliminacji zarówno autoantygenów, jak i KI może się przyczynić do aktywacji komórek układu immunologicznego i odpowiedzi autoimmunologicznej. Geny odpowiedzialne za powyższe zaburzenia to geny kodujące składniki układu dopełniacza, receptor komplementu 3 (integrin alpha M), receptory *FcγIIA* i *IIIA*, białko C reaktywne (C reactive protein – *CRP*), a także antygeny *HLA-DR 2* i *3* [43,48,70,140,152,157,163,165].

Barrat i wsp. w swych badaniach podkreślają, że KI zawierające kwasy nukleinowe mogą odpowiadać za aktywację receptorów TLR 3,7 i 9 na splenocytach myszy, limfocytach B i komórkach dendrytycznych człowieka. Uruchomione szlaki wywołują kaskadę zjawisk doprowadzających do wzrostu wytwarzania cytokin i chemokin prozapalnych, aktywacji komórek dendrytycznych, autoreaktywnych limfocytów B i T oraz utraty tolerancji na własne antygeny [10,86]. Chociaż geny odpowiedzialne za rozwój zaburzeń immunologicznych w SLE nie zostały do końca zidentyfikowane wiadomo, że należą do nich: *IRAK1*, *IRF5*, *TNFAIP3*, *TREX1*, *STAT 1* i *4* [48,59,81,129,150,154].

Niektórzy autorzy wskazują, że w patogenezie SLE istotne znaczenie może ograć defekt przekazu sygnału w komórkach B i T związany z mutacją następujących genów: *BLK*, *BANK1*, *PCDCD1*, *PTPN22*, *MECP2* [22,41,59,139,171].

4.1. Geny związane z usuwaniem kompleksów immunologicznych

4.1.1. Składniki układu dopełniacza – C1q, C2, C4A, C4B

Układ dopełniacza jest systemem wrodzonej odpowiedzi immunologicznej na czynniki infekcyjne. Może być aktywowany trzema różnymi drogami: klasyczną z udziałem C1q, alternatywną poprzez bezpośrednią aktywację

C3 oraz pektynową, tj. z udziałem białka-lektyny wiążącej reszty mannozy (mannose binding lectin – MBL), na powierzchni bakterii i innych mikroorganizmów [157].

Niedobory C1q występują rzadko, a objawy kliniczne z nimi związane są zróżnicowane, od minimalnych – klinicznie nieistotnych, poprzez umiarkowane, takie jak zmiany skórne rumieniowo-bliznowaciejące czy nawracający obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka naczyniowa, aż do ciężkiego kłębuszkowego zapalenia nerek, zapalenia naczyń mózgowych czy pneumokokowego zapalenia opon mózgowych. Niedobór C1q w osoczu w przypadku obecności typowych objawów klinicznych SLE osiąga zwykle wartość poniżej 10% normy, chociaż opisywane są także przypadki z bardzo niewielkim stężeniem C1q bez uchwytynych zmian chorobowych [71,157].

Badania eksperymentalne wskazują, że ryzyko rozwoju SLE jest najwyższe w przypadku mutacji dwóch lub większej liczby alleli kodujących składową C1q. Powstające w ten sposób homozygoty odpowiedzialne za brak C1q występują rzadko. Stanowią jednak jeden z najsilniejszych, pojedynczych czynników ryzyka rozwoju SLE, przebiegającego z dużą nadwrażliwością na promieniowanie UV. Choroba w tych przypadkach rozwija się 10 razy częściej, a jej początek przypada u 90% chorych na okres dzieciństwa lub wczesnej młodości [2,51,70,104,151].

Wpływ niedoboru C1q na rozwój SLE jest tak duży, że zacierą się wówczas przewaga zachorowalności kobiet w porównaniu do mężczyzn [2,104,109,157].

Ochronne znaczenie C1q w rozwoju SLE wiąże się z wpływem tej składkowej na obniżenie tworzenia i wzrost rozpuszczalności KI. Główną rolę w tym procesie odgrywa składnik C3b, uwalniany w klasycznej (zależnej od C1q) drodze aktywacji. Ponadto składowa C3b związana z KI rozpoznawana jest przez receptory znajdujące się m.in. na aktywowanych komórkach, odpowiedzialnych za sprawne ich usuwanie z krwiobiegu [118,145].

Aktywacja klasycznego szlaku dopełniacza wpływa także hamująco na aktywność autoreaktywnych komórek B, poprzez stymulację ich negatywnej selekcji [9].

Mutacje i/lub zmniejszenie ekspresji genów kodujących syntezę C1q, mogą się przyczyniać do syntezy nieczynnych biologicznie białek lub też wytwarzanie białek w stężeniach niewystarczających [24,106].

Wyniki badań genetycznych wskazują na związek polimorfizmu SNP (single nucleotide polymorphism) z patogenezą SLE. Stwierdzono, że obniżone stężenie C1q w grupie pacjentów z ciężkimi postaciami choroby istotnie częściej wiąże się z polimorfizmami SNP rs631090 oraz rs587585, a także rs292001 i rs294183 [107].

Są dwa doniesienia, w których opisano istotny związek pomiędzy niedoborem C2 i C4, a występowaniem SLE. Badanie pierwsze prowadzono w grupie 15 osób [108], natomiast drugie w grupie 45 osób [70]. Badanie przeprowadzone w grupie drugiej wskazuje, że homozygotyczny niedobór C2 zwiększa ryzyko rozwoju ciężkich objawów SLE ocenianych za pomocą skali aktywności SLEDAI-2K



i indeksu zniszczeń SLICC/ACR DI. Ponadto chorych z tym defektem genetycznym cechowała predyspozycja do występowania chorób układu krążenia w porównaniu do pacjentów bez tej mutacji. Autorzy wskazują na możliwość niedostatecznego usuwania KI, które odkładając się w ścianach naczyń doprowadzają do ich zapalenia i zwiększania ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych [70,108,109,119].

Heterozygotyczny niedobór C4a i C4b występuje u około 20% chorych rasy kaukaskiej, nie powodując często uchwytanych objawów klinicznych. Homozygoty obserwowane są bardzo rzadko i przyjmuje się, że nie wpływają na ciężkość przebiegu SLE. U trzech pacjentów spośród siedmiu, pochodzących z czterech niespokrewnionych rodzin z delecją fragmentu GT w 13 eksonie genu *C4a*, Yang i wsp. stwierdzili obecność białka skróconego, pozbawionego aktywności biologicznej. U pacjentów tych rozpoznano toczniowe zapalenie nerek i poważne objawy skórne. Autorzy wykazali również u czterech pacjentów spośród siedmiu, pochodzących z czterech niespokrewnionych rodzin homozygotyczne mutacje w intronach genu *C4b*. Zaobserwowali dziewięć identycznych mutacji, a wśród nich mutację 8127 g3a obecną w miejscu donorowym intronu 28, która może odpowiadać za zaburzenia syntezy mRNA. W grupie tej stwierdzono również występowanie zapalenia nerek, a także chorobę Henocha-Schöenleina [166].

W przypadkach niedoboru C2 i C4, komplement może być aktywowany przez szlak lektynowy z udziałem MBL, działając bezpośrednio na C3. Zaobserwowano, że u osób z niedoborem C2 i zależnym od niego defektem usuwania KI, proces ten może być kompensowany przez MBL. W badaniach eksperymentalnych u chorych na SLE stwierdzono odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy stężeniem KI a MBL, zwłaszcza w odniesieniu do KI złożonych z IgM [136,145].

W rozwoju tej choroby szczególnie istotna wydaje się liczba kopii genu dla składowych dopełniacza. Potwierdzają to obserwacje poczynione w grupach chorych w porównaniu do zdrowych ochotników.

Wu i wsp. wykazali, że w populacji zdrowych Amerykanów pochodzenia europejskiego liczba kopii genu dla składowej C4 waha się 2–6. Aż u 60,8% osób tej populacji stwierdzono występowanie 4 kopii, u 27,2% mniej niż 4, a u 12% więcej niż 4 kopie. Z kolei u osób chorych na SLE częściej spotyka się mniejszą liczbę kopii genu C4 niż u zdrowych. Badania porównawcze przeprowadzone w USA w grupie 216 chorych na SLE i u 389 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną wykazały, że aż u 42,2% chorych występowało mniej niż 4 kopie, a jedynie u 6% było ich więcej niż 4. Stąd też autorzy sugerują, iż zmniejszona liczba kopii zwiększa ryzyko rozwoju SLE, podczas gdy większa ich liczba zabezpiecza przed jej rozwojem [163].

Istnieją także doniesienia, w których podkreśla się, że nie tylko mutacje określonych białek układu dopełniacza, ale również mutacje receptora komplementu 1 (komplement receptor 1 – CR1), który wiąże składniki C3b i C4b, mogą predysponować do rozwoju SLE. Zidentyfikowano polimorfizm genu *CR1*, polegający na podstawieniu zasady azotowej tyminy (T) w pozycji 1597 przez cytozynę (C). Skutkiem tego jest obecność w białku CR1 reszty

cysteiny zamiast argininy. Mutacja ta obniża powinowactwo składników komplementu C3b/C4b do receptora, co zostało potwierdzone badaniami *in vitro* na prawidłowym i zmutowanym białku CR1. Powyższa mutacja występuje znacznie częściej w populacji Afroamerykanów (6,3% ze 175) niż u ludzi rasy kaukaskiej (2,4% ze 153). Brak jest jednak dowodów, które potwierdzałyby możliwość udziału wyłącznie pojedynczej mutacji w zwiększaniu ryzyka ujawnienia się SLE czy toczniowego zapalenia nerek [12].

W procesie usuwania KI, poza składowymi dopełniacza, uczestniczy także osoczowa nukleaza -DNA-za I, trawiąca materiał jądrowy z komórek ulegających martwicy. Powstające mniejsze fragmenty DNA, wiążą się z przeciwciałami i następnie oplaszczane są przez składniki dopełniacza. Tak więc nie tylko defekty składowych dopełniacza, ale również niedobór DNA-zy I może być czynnikiem ryzyka wystąpienia SLE [43].

4.1.2. *ITGAM*

Mutacje receptorów wiążących KI mogą wpływać na ich kumulację, a tym samym nasilać proces ich odkładania w różnych narządach. Badania eksperymentalne wskazują na udział mutacji receptora dla C3, dopełniacza określanego jako integryna alfa M (*ITGAM*) w ujawnianiu się SLE. Obserwację tę potwierdzono w grupie 1311 chorych na SLE i u 1783 zdrowych mieszkańców USA pochodzenia europejskiego. Badania powtórzono w grupie 793 osób chorych na SLE i u 857 zdrowych mieszkańców Szwecji. Założeniem badania była konfrontacja uzyskanych wyników na innej, odrębnej populacji. W obu analizowanych grupach badawczych, szwedzkiej i amerykańskiej, stwierdzono polimorfizm w regionie chromosomu 16p11.22. Dotyczyły one występowania polimorfizmu rs11574637, a dokładniej obecności allelu C, który wiązał się ze zwiększonym ryzykiem występowania SLE w tych populacjach (OR 1,30). Polimorfizm ten jest elementem większej grupy skorelowanych polimorfizmów, obejmujących region chromosomu 16p11.22 o długości około 150 tysięcy par zasad (150 kb), w skład którego wchodzi m.in. gen *ITGAM* i część 5' genu integryny alfa X (*ITGAX*). Zaobserwowano też, że w populacji kontrolnej z USA, polimorfizm rs11574637 był skorelowany z dwoma polimorfizmami genu *ITGAM*, rs1143678 (mutacja Pro1146Ser) i rs1143683 znanym, jako mutacja Ala858Val. Znaczenie polimorfizmów rs11574637 i rs1143678 w patogenezie tocznia nie jest jednak dotychczas ostatecznie uznane [59].

Również w innym badaniu obejmującym przedstawicieli rasy kaukaskiej oraz afroamerykańskiej potwierdzono kluczowe znaczenie polimorfizmu rs1143679, powodującego mutację Arg77His. Znaczenie tej mutacji wykazano także w populacjach 278 chorych w odniesieniu do 383 zdrowych Tajów oraz w grupie 910 chorych na SLE w porównaniu do 2360 zdrowych Chińczyków z Hongkongu [165].

4.1.3. *Receptory Fcγ IIA, IIIA i IIIB*

Receptory dla fragmentów Fcγ IgG IIA, IIIA i IIIB (FcγRIIA, RIIIA i RIIIB) umiejscowione na neutrofilach, monocytach i makrofagach aktywnie uczestniczą w eliminacji krążących KI. Dlatego też defekty struktury i funkcji tych receptorów mogą się przyczyniać do kumulacji KI

i zwiększać ryzyko wystąpienia SLE [23,57,70,105,110,143,149,167].

Spostrzeżenia te potwierdzono w badaniach eksperymentalnych *in vitro*. Jako model KI wykorzystano znakowane fluorescencyjnie erytrocyty, które były fagocytowane przez makrofagi ludzkie. Zablokowanie receptorów FcγRIIA i FcγRIIAA oraz receptorów dla C3 i C4 dopełniacza za pomocą mysich przeciwciał monoklonalnych powodowało zmniejszenie fagocytozy i kumulację KI [57]. Udział mutacji genów *FcγRIIA* i *RIIA* w patogenezie SLE potwierdzono u ludzi w licznych badaniach populacyjnych oraz w metaanalizie 17 badań klinicznych. Stwierdzono, że występowanie dwóch kopii (alleli) zmutowanego genu *FcγRIIA*, zawierającego w kodonie 131 argininę zamiast histydyny (R131H), jest związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju SLE (OR-1,3). Mutacja ta wiązała się także z częstszym wystąpieniem zespołu antyfosfolipidowego (APS) (OR-1,65), a jej obecność potwierdzono analizując grupę 481 pacjentów ze współistniejącym SLE i APS, ale także u 1420 chorych tylko na APS w porównaniu do 1665 osób zdrowych. Uzasadnieniem znaczenia powyższej mutacji w rozwoju SLE jest jej wpływ na słabsze wiązanie IgG2 przez FcγRIIA z resztą argininy w pozycji 131 w porównaniu z mutantem, który zawiera w tym miejscu histydynę. Powoduje to mniej skuteczne oczyszczanie z KI i nasila objawy tocznia [72,73].

Analiza genetyczna ujawniła również obecność innej mutacji V158F w genie *FcγRIIAA*, która wiązała się z większym prawdopodobieństwem ujawnienia się toczniowego zapalenia nerek. Przeprowadzona metaanaliza 11 badań klinicznych z udziałem 1154 chorych na SLE i współistniejącym toczniowym zapaleniem nerek w odniesieniu do grupy 1261 pacjentów, ale bez nefropatii potwierdziła, iż ryzyko ujawnienia toczniowego zapalenia nerek u nosicieli mutacji w genie *FcγRIIAA* jest zwiększone (OR-1,47). Wykazano także dodatkowy polimorfizm genu *FcγRIIAA* zależny od występowania fenyloalaniny w pozycji 176 (F176), który nie nasilał podatności na SLE, jednak zwiększał ryzyko rozwoju toczniowego zapalenia nerek (OR-1,47) [15].

Istnieją doniesienia analizujące częstość występowania alleli: *FcγRIIA*-131H lub R, *FcγRIIAA*-176F lub V w populacji 124 japońskich pacjentów chorych na SLE w porównaniu do grupy kontrolnej 100 osób. Nie zaobserwowano w nich zależności między istnieniem określonych polimorfizmów, a wiekiem, stężeniem immunoglobulin i nasileniem objawów toczniowego zapalenia nerek. U pacjentów nosicieli allelu *FcγRIIA*-131R i homozygot *FcγRIIAA*-176V/V obserwowano jednak większe szanse progresji i pogłębienia nefropatii. Analiza wykazała, że w przypadku polimorfizmów *FcγRIIA*-131R w postaci homo- (R/R) lub heterozygotycznej (H/R) bądź *FcγRIIAA*-176V w postaci homozygotycznej (V/V) objawy zapalenia nerek były bardziej nasilone, a choroba miała cięższy przebieg niż w przypadku polimorfizmu *FcγRIIA*-131H (H/H) lub *FcγRIIAA*-176F (F/F lub F/V) [153].

Analizując grupę 2887 chorych na SLE i 3205 zdrowych koreańczyków wykryto kolejny polimorfizm genu *FcγRIIB* typu T/1232. Wariant ten zwiększał ryzyko rozwoju SLE w populacji azjatyckiej (RR-1,2) [87].

Willcocks i wsp. donoszą, iż w przypadku genu *FcγRIIB* w populacji kaukaskiej, istnieje zależność między liczbą jego kopii i stężeniem białka *FcγRIIB* w osoczu, a wydajnością oczyszczania KI przez neutrofile zarówno u osób zdrowych jak i chorych na SLE [103,110,161]. Mniejsza liczba kopii genu sprzyjała wystąpieniu SLE. Zależności takiej nie zaobserwowano w populacji azjatyckiej [101,161].

4.1.4. Białko C reaktywne

Przyczyn zaburzonego usuwania produktów apoptozy w SLE upatruje się nie tylko w defektach składowych dopełniacza, ale również w nieprawidłowym stężeniu białka CRP należącego do grupy białek ostrej fazy [26]. CRP wytwarzane jest głównie w wątrobie i komórkach tłuszczowych. Białko to bierze udział w odpowiedzi immunologicznej, ułatwiając wiązanie dopełniacza, a tym samym opsonizację i fagocytozę czynnika infekcyjnego. Jednakże najważniejszą funkcją CRP jest wiązanie i unieczynnianie endogennych substancji powstałych w wyniku rozpadu własnych tkanek. Białko to moduluje także funkcję granulocytów i monocytów. [135] Podwyższone stężenie CRP we krwi występuje w stanach zapalnych, wykazując dużą dynamikę zmian stężenia. SLE to przewlekła choroba zapalna, w której obserwowane zaburzenia stężenia CRP mogą się przyczyniać do wzrostu liczby KI i nasilać objawy kliniczne. Ponadto wykazano że białko CRP odgrywa istotną rolę w powstawaniu zmian miażdżycowych i związanych z tym zaburzeń układu krążenia u chorych na SLE [34,135]. Prowadzone badania genetyczne wskazują na możliwość udziału defektów genetycznych w zaburzeniach syntezy CRP w przebiegu SLE. Stwierdzono, że stopień ekspresji genu *CRP* uzależniony jest od polimorfizmu GT (G – nukleotyd guanylowy, T-nukleotyd tymidylowy) w I intronie genu *CRP*. Dwa najczęściej spotykane allele w populacji ogólnej GT16 i GT21 współistnieją zwykle z niskim stężeniem CRP w osoczu. Stwierdzono, że chorzy na SLE, u których występują zaburzenia sercowo-naczyniowe, mają wyższe stężenie CRP w osoczu. W grupie tych pacjentów również częściej występował allel GT20. Jego obecność wykazano u 26,0% chorych i u 15,6% osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną [152]. Obserwację tę potwierdzono zarówno w populacji Afroamerykanów – allel ten wykryto u 29,2% chorych oraz u 21,0% zdrowych [152], jak i w populacji Hiszpanów, u których allel GT20 stwierdzono u 33,0% chorych i jego brak u zdrowych [152]. Wyników takich nie uzyskano wśród przedstawicieli rasy kaukaskiej [152]. Jednakże badanie genotypu polegające na ilościowej ocenie alleli GT20, występujących również w układach GT20/GT20, GT20/GTx lub GTx/GTx, potwierdziło, że zarówno u Afroamerykanów jak i Hiszpanów prawdopodobieństwo schorzeń serca jest zależne od liczby alleli GT20 [152].

Gen kodujący CRP predysponujący do zachorowania na SLE zidentyfikowano w regionie chromosomu 1q23.2. Tu również stwierdzono dwa polimorfizmy SNP w pozycjach +838 i + 2043, które mogą zwiększać ryzyko rozwoju SLE, ale także towarzyszyć wzrostowi stężenia CRP w populacji brytyjskiej [134]. Późniejsze badania genetyczne 337 chorych na SLE kobiet rasy białej w porównaniu do grupy 448 zdrowych kobiet potwierdziły znaczenie powyższych polimorfizmów w rozwoju SLE. Ujawniły również znaczenie dodatkowych SNP w pozycjach: -861, -390 i +90



nie tylko jako czynnika ryzyka rozwoju SLE, ale również wzrostu stężenia CRP w osoczu. Genotypowanie w grupie badawczej przeprowadzono metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej, a także polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (PCR-RFLP) oraz sekwencjonowania. Stężenie CRP w osoczu oznaczano immunoenzymatyczną metodą ELISA. Wykazano, że jedynie współistnienie 5 SNP w pozycjach –861, –390, +90, +838, +2043 jest czynnikiem ryzyka rozwoju SLE. Stwierdzono ponadto, iż trzy z powyższych SNP, tj. –861, –390, +90 wykazują związek ze zwiększonym stężeniem CRP u chorych na SLE [78,140].

4.1.5. Antygeny HLA-DR 2 i 3

Region HLA (human leucocyte antigens) to odcinek 3,6 Mpz (milion par zasad) umiejscowiony na chromosomie 6p.21.3. Zawiera ponad 200 genów, z których wiele odgrywa znaczącą rolę w procesach odpowiedzi immunologicznej. Telomerowy region HLA zawiera geny klasy I, które podlegają szeroko rozpowszechnionej ekspresji HLA- A, B i C. Odpowiadają za prezentację antygenów komórkom T typu CD8. W centromerowej klasie II umiejscowione są geny HLA-DR, DQ i DP, które podlegają w znacznym stopniu ekspresji na komórkach prezentujących antygen, pomocniczym limfocytom T CD4, takim jak komórki dendrytyczne czy limfocyty B. Klasa III znajduje się między tymi regionami i zawiera wiele genów związanych z procesami immunologicznymi, np. TNF- α , limfotoksynę A i składniki dopełniacza C2 i C4 [60].

Allele DR i DQ regionu HLA klasy II, a zwłaszcza DR2 i DR3 wykryto u niemal 33% (2/3) chorych na SLE, a ich obecność wiązała się prawie z dwukrotnym wzrostem ryzyka rozwoju SLE. Stwierdzono, że haplotypy zawierające DR3 stwarzały wyższe ryzyko ujawnienia się choroby niż DR2. Największe zaś prawdopodobieństwo rozwoju SLE występowało u homozygot DR3 i heterozygot DR3/DR2. Ponadto wykazano, że haplotypy DR2 znamienne częściej wiązały się z obecnością autoprzeciwciał Sm, natomiast DR3 z występowaniem autoprzeciwciał Ro i La [20,48].

4.1.6. MAMDC1

Badania genetyczne rodzin chorych na SLE zamieszkujących Finlandię wykazały związek przyczynowy między występowaniem mutacji w regionie 14q21-q23, a rozwojem SLE [56]. Przeprowadzona analiza genetyczna w grupie pochodzącej z Wielkiej Brytanii ujawniła w powyższym regionie obecność genu *MAMDC1* (MAM domain containing glycosylphosphatidylinositol anchor 2 – *MAMDC1*), który wpływał na wzrost ryzyka rozwoju SLE. W eksperymencie tym ujawniono występowanie dwóch polimorfizmów tego genu rs961616 (OR-1,29) oraz SNP – rs2297926 (OR 1,34). Gen *MAMDC1* jest wytwarzany w wielu tkankach i różnych typach komórek. Wiadomo, że ekspresja mRNA genu podlega regulacji przez prozapalne cytokiny, takie jak TNF- α i IFN- γ . Białko *MAMDC1* należy do rodziny białek adhezyjnych w nadrodzinie immunoglobulin (immunoglobulin cell adhesion molecules – IgCAM) uczestniczących w procesie przylegania i migracji komórek do miejsc stanu zapalnego [56].

4.2. Geny związane ze szlakiem sygnałowym receptorów TLR

4.2.1. IRF5

Wielu autorów wskazuje, iż receptory Toll-like, a zwłaszcza TLR7, TLR8 oraz TLR9, mogą być zaangażowane w etiopatogenezę SLE [25]. Wydaje się, iż zasadniczą rolę odgrywa aktywacja TLR7, prowadząca do zwiększonego wytwarzania IFN- α [79].

Białko IRF5 (interferon regulatory factor 5 – IRF), zwłaszcza jego postać zmodyfikowana w procesie fosforylacji, jest czynnikiem transkrypcyjnym, zwiększającym ekspresję genu dla IFN typu I oraz innych cytokin i chemokin prozapalnych uczestniczących w rozwoju SLE [35].

Badania eksperymentalne polimorfizmów SNP i polimorfizmów długości genu *IRF5* przeprowadzone w grupie 485 chorych na SLE i u 563 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną pochodzących ze Szwecji wykazały obecność 16 polimorfizmów SNP i 2 polimorfizmy długości. Jednak istotny statystycznie wpływ na rozwój SLE odgrywały tylko dwa. Pierwszy z nich – SNP (rs10488631) był umiejscowiony w regionie 3' genu *IRF5*. Drugi – insercyjno-delecyjny (indel) CGGGG, warunkował występowanie innych, wcześniej uznanych jako znamienne dla rozwoju SLE polimorfizmów w genie *IRF5*: rs2004640, rs10954213 i rs729302. Polimorfizm CGGGG zawierał 3–4 powtórzenia tej sekwencji w allelu dłuższym, w którym występowało dodatkowe miejsce wiązania czynnika transkrypcyjnego SP1. Przyłączanie SP1 do promotora genu *IRF5* wpływało na wzrost jego ekspresji. Podwyższone powinowactwo SP1 do promotora genu *IRF5* potwierdzono badaniem zmiany ruchliwości elektroforetycznej połączeń DNA regionu indel i SP1. Wzrost stężenia IRF5 w komórce stymulował rozwój SLE za pośrednictwem IFN typu I. Pacjenci z rozpoznaniem SLE, u których stwierdzono obecność 3–4 powtórzeń sekwencji CGGGG, wykazywali podwyższoną ekspresję IFN typu I [141].

Udział polimorfizmów genu *IRF5* w patogenezie SLE potwierdzono również w badaniach na populacjach pozaeuropejskich obejmujących mieszkańców USA [47]. W analizowanych grupach stwierdzono obecność: rs2004640, rs2070197 i rs10954213. Występowanie allelu T rs2004640 wiązała się z utworzeniem nowego miejsca składania pierwotnego transkryptu (pre mRNA). Umożliwiło to usuwanie odcinków intronowych z pre mRNA, scalanie eksonów i pojawianie się alternatywnego eksonu 1b w dojrzałym mRNA. Polimorfizm rs10954213 natomiast występował w obrębie sekwencji poliadenylacji AATAAA, wpływając na poziom ekspresji genu. Jednakże większość dostępnych w piśmiennictwie wyników dotyczy badań prowadzonych wśród osób rasy kaukaskiej [81].

Tylko w jednym doniesieniu oceniono polimorfizmy w grupie chińskich pacjentów chorych na SLE [144]. W badaniu uczestniczyło 444 chorych i 410 zdrowych ochotników z Hongkongu. Stwierdzono, że polimorfizm SNP allelu T rs2004640 występował rzadziej niż w innych populacjach badanych dotychczas. W grupie kontrolnej i badanej pochodzenia chińskiego, obecność allelu T wykazano odpowiednio u 26 i 31% w porównaniu z częstością występowania w populacjach USA czy

Europy gdzie występował odpowiednio u 44 i 56%. Mimo różnic w częstości występowania allelu T między populacją chińską, a populacjami Europy czy USA, stwierdzono że predysponuje on do zachorowania na SLE. Obecność genotypu GT oraz mutacji w postaci homozygotycznej (TT) w prezentowanych populacjach zwiększała ryzyko ujawnienia się choroby (odpowiednio OR-1,23 i OR-1,83). Drugi polimorfizm genu *IRF5* związany z allelem A rs10954213 występował w sygnale poliadenylacji AATAAA. Jego występowanie korelowało dodatnio z obecnością krótszego fragmentu mRNA i większą ilością mRNA, szczególnie po stymulacji IFN- α . Również w przypadku tego allelu, stwierdzono jego rzadsze występowanie w populacji chińskiej niż europejskiej. Co więcej zaobserwowano, że odmiennie niż w populacjach europejskich, allel ten występował częściej w grupie kontroli niż u osób chorych [144].

Dopiero stwierdzenie jednoczesnego występowania allelu A rs10954213 i allelu T lub G rs2004640 pozwoliło zaobserwować korelację z rozwojem SLE w populacji chińskiej. Układ alleli TA dla dwóch powyższych polimorfizmów zaobserwowano u 21,9% chorych i u 16,0% zdrowych, podczas gdy GA u 25,8% chorych i 34,3% zdrowych wolontariuszy. Był to wynik odmienny niż w populacjach europejskich. Autorzy podkreślają, że to genetyczne zróżnicowanie może mieć związek z rozdzieleniem się populacji pochodzenia kaukaskiego i chińskiego. Ponadto w populacji chińskiej nie wykryto polimorfizmu rs 2070197, który był obecny u osób rasy kaukaskiej [144].

4.2.2. *IRAK1*

IRAK1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1) jest białkiem uczestniczącym w przekazie sygnału z receptorów TLR w sposób zależny od MyD88 (myeloid differentiation primary response) [37].

W badaniach eksperymentalnych na myszach transgenicznym z usuniętym genem *IRAK1* stwierdzono, że jego brak zmniejsza ryzyko rozwoju SLE. Wykazano, że u zwierząt tych dochodziło do istotnego hamowania aktywacji limfocytów i komórek dendrytycznych, a w efekcie do obniżenia wytwarzania przeciwciał odpornościowych IgG i IgM, ale również autoprzeciwciał oraz do rzadszego rozwoju stanu zapalnego nerek [66].

Przeprowadzone badania genetyczne wykazały, że w rozwoju SLE u zwierząt doświadczalnych znaczącą rolę odgrywały cztery polimorfizmy SNP wpływające na ekspresję *IRAK1*. Należały do nich rs2239673, rs763737, rs5945174, rs7061789 [66].

Uzyskane wyniki potwierdzono także u ludzi, u których stwierdzono, że cztery wyżej wyszczególnione polimorfizmy zwiększały ryzyko zachorowania na SLE zarówno u dorosłych jak i u dzieci w populacjach Amerykanów pochodzenia europejskiego, azjatyckiego, hiszpańskiego i Afroamerykanów [66]. Częstość ujawniania się choroby wzrastała przy jednoczesowej obecności 4 haplotypów G w każdym z powyższych polimorfizmów (postać GGGG) (OR-1,5).

Mutacje genu *IRAK1* umiejscawiały się na stosunkowo niewielkim odcinku 3,3 kb między intronem 10 a 13 obejmując

eksony 11 i 12. Istnieją przypuszczenia, że mutacje odpowiadają za brak wytwarzania naturalnie występującej postaci białka *IRAK1* oznaczonej jako 1c, która nie zawiera sekwencji aminokwasowych kodowanych przez ekson 11 i część eksonu 12. Występujące naturalnie w tym regionie sekwencje zwłaszcza reszty aminokwasowe 503-508 odpowiadają za przemieszczanie się białka *IRAK1* z cytoplazmy do jądra komórkowego. Dlatego też brak postaci 1c białka powoduje jego pozostawanie w cytoplazmie. Ponadto z powodu delekcji części sekwencji, *IRAK1* nie wiąże się z TRAF6 (TNF receptor-associated factor 6), czego następstwem jest hamowanie syntezy fragmentu NF- κ B (nuclear factor kappa-light chain enhancer of activated B cells) stymulującego aktywację limfocytów B oraz wtórnie rozwój typowej dla SLE przewlekłej reakcji zapalnej [66].

4.2.3. *TNFAIP3*

Poszukiwanie defektów genetycznych uczestniczących w patogenezie SLE umożliwiło zidentyfikowanie genu *TNFAIP3* (tumor necrosis factor alpha induced protein 3) określanego także jako A20 [14].

Badania przeprowadzone w grupie 431 pacjentów z rozpoznaniem SLE i u 2155 osób zdrowych ujawniły, poza znanymi zmianami w regionie HLA oraz *IRF5*, nowy gen *TNFAIP3*, związany z negatywną regulacją szlaku sygnałowego aktywacji NF- κ B poprzez ubiquitytację białka adaptorowego RIP (receptor interacting protein) i TRAF6. Uczestniczy on w przekazie sygnału za pośrednictwem receptorów TLR i TNF- α oraz IL1R3. Szlaki te prowadzą do syntezy cytokin prozapalnych, których duże stężenia stwierdza się u chorych na SLE szczególnie w aktywnym okresie choroby [36].

W celu dokładniejszego poznania zidentyfikowanego genu *TNFAIP3* Graham i wsp. przeprowadzili analizę występowania polimorfizmów SNP i haplotypów z częstością wyższą niż 1% w grupie 991 chorych na SLE. Stwierdzono, że obecność polimorfizmu rs6920220 stwarza zwiększone ryzyko rozwoju choroby. Oceniano także haplotypy następujących polimorfizmów rs6920220, rs10499197, rs5029939, rs2230926 i rs7749323. Wykazano, że w patogenezie SLE odgrywają rolę niektóre z nich, które oznaczono cyframi 2, 3 i 4. Haplotyp 2 charakteryzował się mutacją tylko w SNP rs6920220 i był obecny w 19,3% badanych chromosomów. Haplotyp 3 znamionował występowanie mutacji we wszystkich 5 SNP, natomiast haplotyp 4 ujawniono w 1,1% chromosomach. Obecne w nim były mutacje SNP rs10499197, rs5029939, rs2230926 i rs7749323, lecz nie stwierdzono rs6920220. W podsumowaniu autorzy podkreślają, że na wzrost ryzyka SLE wpływają dwie niezależne mutacje – pierwsza w rs6920220, druga w następujących SNP: rs10499197, rs5029939, rs2230926 i rs7749323 [46].

4.2.4. *TREX1*

Mutacje genu *TREX1* (three prime repair exonuclease 1) są związane z wieloma chorobami o podłożu autoimmunologicznym, takimi jak zespół Aicardiiego-Goutiera (AG), Familial Chilblain Lupus (FCL), SLE, waskulopatia siatkówki i leukodystrofia mózgowia [91,92,129,130].



TREX1 jest główną 3–5 egzonukleazą, która katalizuje degradację jądrowego DNA. Białko występuje w retikulum endoplazmatycznym regionu okołojądrowego. Po uruchomieniu szlaku apoptozy w warunkach fizjologicznych, enzym przemieszcza się do jądra komórkowego, gdzie rozpoczyna degradację DNA. Rozpad DNA na mniejsze fragmenty sprawia, że staje się on mniej immunogenny bądź traci właściwości immunogenne. Opisano kilka mutacji genu, które mogą się przyczyniać do zaburzeń prawidłowej budowy, a w efekcie i funkcji TREX1, co może zwiększać ryzyko rozwoju chorób autoimmunologicznych. Wytwarzanie enzymu o wolniejszej degradacji ss- i dsDNA sprzyja ich kumulacji i stwarza ryzyko większej ekspozycji na własne antygeny i wytwarzanie auto-przeciwciał. Dotychczas zidentyfikowano dwie heterozygotyczne, dominujące mutacje genu *TREX1*; D200N i D18N. Badania kinetyczne procesu degradacji ss- lub dsDNA przez heterodimery TREX1 w postaci niezmutowanej i mutantów wykazały, że aktywność degradacji dsDNA ulegała niemal całkowitemu zniesieniu, a szybkość degradacji ssDNA dwukrotnemu zmniejszeniu w przypadku obecności postaci zmutowanych D200N i D18N. Wskazuje to na dominujący wpływ zmutowanego białka na enzym niezmutowany [91,92].

W badaniach eksperymentalnych Rice i wsp. podkreślają znaczenie recesywnej mutacji R114H genu *TREX1* w rozwoju zespołu AG. Mutację tę stwierdzono u 14 spośród 18 członków rodzin dotkniętych chorobą [130]. Tylko u jednego dziecka z zespołem AG mutacja miała charakter heterozygoty typu D200N i była cechą nabytą, nie wykryto jej obecności u rodziców [129].

Mutację genu *TREX1* wywołaną podstawieniem fenyloalaniny przez serynę w pozycji 17 łańcucha polipeptydowego białka (F17S) wykryto u 3 członków rodziny z Bangladeszu. W przypadku tej mutacji nie zaobserwowano jej wpływu na zmianę charakteru aktywności enzymatycznej kodowanego przez ten gen białka TREX1 [129].

U chorych na FCL zidentyfikowano mutację D18N, która wpływała na zmianę struktury reszty aminokwasowej warunkującej aktywność katalityczną TREX1. W tym przypadku powstanie heterodimerów warunkowało utratę aktywności enzymatycznej. Stwierdzono również, że komórki limfoblastyczne z mutacją D18N trudniej ulegały apoptozie zależnej od granzymu A. Wskazywać to może na udział mutacji w patogenezie FCL [91].

Zespół AG jest genetycznie uwarunkowaną encefalopatią, charakteryzującą się zwapnieniami zwojów podstawy i istoty białej mózgu, demielinizacją i zwiększonym stężeniem limfocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Objawy neurologiczne pojawiają się w dzieciństwie i objawiają się progresywną mikrocefalią, spastycznością mięśni, dystonią oraz zahamowaniem psychomotorycznym. Zaobserwowano, że u chorych na SLE występują niektóre objawy kliniczne charakterystyczne dla zespołu AG, a także choroby FCL. Zapalne oraz naczyniowe zmiany skórne na odsłoniętych częściach ciała (twarz, małżowiny uszne, dekolt, grzbiety dłoni) u pacjentów z rozpoznaniem SLE mają taki sam charakter jak w przypadku FCL. Zespół FCL uznawany jest za postać SLE wykazując także podobieństwo do AG. Charakteryzuje się początkiem

we wczesnym dzieciństwie. U osób z rozpoznaniem FCL stwierdza się bolesne, sino-czerwone obrzęki na zajętych obszarach skóry, szczególnie na palcach rąk, stóp, powiekach i nosie przypominające odmrożenia. Zmiany są indukowane przez niską temperaturę i mogą doprowadzić do martwicy skóry i wytworzenia owrzodzeń zwykle w okresie zimowym gojących się z pozostawieniem bliznowatych zaników [29,129,130].

FCL to jedyna skórna postać toczenia rumieniowatego, w której zidentyfikowano mutację tylko jednego genu [53,129,130].

W przeciwieństwie do receptora TLR 9, który uczestniczy w rozpoznawaniu DNA zarówno własnego jak i wirusowego, wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że TREX1 bierze udział w odpowiedzi na DNA pochodzący wyłącznie z komórek gospodarza. Wynikiem tych reakcji jest wzrost syntezy IFN typu I, a odpowiedź oznaczono skrótem ISD (interferon stimulatory DNA response; ISD). Chociaż niewiele wiadomo o układzie przekaźników uczestniczących w ISD, stwierdzono, że następstwem reakcji jest aktywacja czynnika transkrypcyjnego IRF3 i synteza IFN typu I [64,148].

U zwierząt z tą mutacją obserwowano ciężkie zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatię o przebiegu śmiertelnym, których nie stwierdzano po eksperymentalnym usunięciu genu IRF3. Zdrowe pozostawały też myszy z usuniętym receptorem dla IFN typu I (IFN alfa R1) [148]. TREX1 jest zatem negatywnym regulatorem szlaku ISD i w ten sposób wpływa na rozwój odpowiedzi autoimmunologicznej. Wzrost wydzielania IFN typu I stymuluje rozwój zapalenia, uszkodzenie tkanek oraz uwalnianie DNA komórkowego, co pogłębia objawy choroby [147].

4.2.5. *STAT1 i 4*

Gen *STAT4* (signal transducer and activator of transcription-4; STAT4) koduje czynnik transkrypcyjny, który uczestniczy w przekazie sygnału z udziałem niektórych cytokin, w tym IL-12, IL-23 oraz w różnicowaniu limfocytów Th1 i Th17 [159].

Badania genetyczne regionu STAT1-STAT4 przeprowadzone w USA u 1620 pacjentów z rozpoznaniem RZS i u 2635 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną wykazały istotnie częstsze występowanie allelu T w obrębie polimorfizmu rs7574865 [128]. Powyższą mutację oceniano również w grupie 1529 pacjentów we wczesnej fazie RZS oraz u 881 osób zdrowych pochodzących ze Szwecji. Analizę taką przeprowadzono także u 1039 chorych na SLE i u 1248 osób zdrowych, pochodzących z Ameryki Północnej i Szwecji [128]. Allel T w obrębie rs7574865 występował na 27% chromosomów pacjentów z RZS i tylko na 22% chromosomów osób zdrowych w populacji północnoamerykańskiej (OR 1,32). Zbliżony wynik uzyskano w populacji szwedzkich pacjentów we wczesnej fazie RZS [128].

Występowanie allelu T w zakresie polimorfizmu rs7574865 ujawniono także na 31% chromosomów chorych na SLE i tylko na 22% chromosomów osób zdrowych pochodzenia szwedzkiego (OR 1,55).

Metaanaliza uzyskanych wyników potwierdziła wpływ zmutowanego allelu T na wzrost ryzyka rozwoju SLE zarówno w układzie heterozygotycznym (OR-1,56), jak i w układzie homozygotycznym (OR-2,41) [128].

Wyniki badań Kawasaki i wsp. w populacji japońskiej 105 kobiet chorych na SLE w porównaniu do grupy 108 zdrowych ochotników, oceniające 53 polimorfizmy w regionie *STAT1-4*, wykazały istotną rolę polimorfizmów rs7574865, rs11889341 i rs10168266 genu *STAT4* w rozwoju SLE. Nie zaobserwowano natomiast udziału polimorfizmów w regionie *STAT1* na ujawnianie się choroby. Weryfikacja genotypowa na większych liczebnie grupach osób chorych (308) i zdrowych (308) potwierdziła znaczenie polimorfizmu rs7574865 w rozwoju SLE (OR-1,71) [77]. Istnieją doniesienia, w których podkreśla się także znaczenie polimorfizmów rs10168266, rs11889341 i rs7574865 w patogenezie tocznia nerkowego z obecnością przeciwciał anty-dsDNA. Mutacje te były obserwowane częściej w populacji japońskiej (40,2%) niż amerykańskiej pochodzenia europejskiego (19,5%) [77].

Analiza 137 SNP w genie *STAT4* u 1398 chorych i 2560 osób zdrowych ujawniła występowanie polimorfizmu SNP typu rs7574865 u 31,1% pacjentów i u 22,5% osób zdrowych. Ten pojedynczy SNP znamienne częściej stwierdzano u młodych (przed 30 rokiem życia), u których rozwinęło się toczniowe zapalenie nerek z obecnością przeciwciał anty-dsDNA. Ryzyko względne rozwoju toczniowego zapalenia nerek w tych przypadkach oceniono odpowiednio na 1,80, 1,86 i 1,77. Polimorfizm ten natomiast wykrywano rzadziej u osób z obecnością owrzodzeń na śluzówkach jamy ustnej, co może wskazywać na jego związek z ciężkimi postaciami SLE [154].

Chociaż polimorfizm genu *STAT4* występuje częściej u chorych na SLE, dotychczas jednak nie wyjaśniono w jaki sposób wpływa na rozwój choroby.

4.3. Geny związane z przekazem sygnału w komórkach immunokompetentnych

4.3.1. *BANK1*

Gen *BANK1* (B cell scaffold protein with ankyrin repeats 1) koduje białko będące substratem kinaz tyrozynowych uczestniczących w aktywacji komórek B [169]. Dlatego też genetyczne odmienności genu mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie chorób autoimmunizacyjnych. Przeprowadzone badania eksperymentalne w populacji chorych na SLE i zdrowych ochotników z Hongkongu, wykazały udział polimorfizmu rs3733197, rs17266594 oraz rs4522865 tego genu w rozwoju choroby. Analizy regresji ujawniły, że polimorfizmy rs3733197 (mutacja A383T w DNA kodującym domenę ankiryny) i rs17266594 w miejscu alternatywnego składania mają niezależny wpływ na rozwój SLE [22].

Również w populacji europejskiej zaobserwowano związek występowania polimorfizmów genu *BANK1*, ze wzrostem ryzyka ujawnienia się SLE. Kozyrev i wsp. oceniając europejskie grupy 1892 osób chorych oraz 2652 zdrowych zaobserwowali istotnie częstsza obecność polimorfizmów SNP typu rs17266594 (OR-1,22) i rs10516487 (OR-1,22)

u pacjentów z rozpoznaniem SLE [54,79]. Poglębione analizy ujawniły występowanie trzeciego polimorfizmu typu rs3733197 w populacji europejskiej, który także znamienne częściej był obecny u chorych na SLE [80].

Białko *BANK1* występuje w postaci kilku wariantów, o odmiennej strukturze domen regulacyjnych, wpływających na jego zmienną aktywność. Stąd też niektóre postaci *BANK1* mogą doprowadzać do nadmiernej aktywacji komórek B, typowej dla SLE, inne z kolei mogą hamować rozwój tocznia. Analiza cDNA *BANK1* ujawniła występowanie dwóch izoform. Jedna koduje białko o pełnej długości, druga natomiast białko pozbawione domeny wiążącej IP3R (inositol 1,4,5-triphosphate receptor – IP3R), kodowanej przez ekson 2. Proporcja ilościowa między obu postaciami zależy od przebiegu procesu składania pierwotnego transkryptu genu. W toku procesu składania pre-mRNA białka *BANK1* powstaje albo mRNA zawierający informacje dla pełnej sekwencji białka lub wariant pozbawiony eksonu 2. Podstawowe znaczenie dla powstawania transkryptu pełnego bądź pozbawionego eksonu 2, odgrywa polimorfizm rs17266594. U osób, które były homozygotami T w obrębie polimorfizmu rs17266594, stwierdzano większą zawartość mRNA dla pełnego białka *BANK1*. W przypadku homozygot C rs17266594, zawartość pełnego transkryptu była obniżona prawie o 40% na korzyść postaci pozbawionej sekwencji zakodowanej w eksonie 2. Znaczenie kliniczne polimorfizmu C rs17266594 wiąże się z syntezą białka o mniejszej aktywności biologicznej spowodowaną brakiem domen odpowiedzialnych za interakcje z IP3R i domen homologicznych do plekstryny, kodowanych przez ekson 2. Występowanie allelu C rs17266594, zwłaszcza w postaci homozygotycznej, warunkuje syntezę mniej aktywnego białka *BANK1* i stanowi czynnik ochronny dla rozwoju SLE (OR-0,70). Allel T rs17266594, szczególnie w postaci homozygotycznej, zwiększa natomiast ryzyko wystąpienia SLE, poprzez stymulację syntezy w pełni aktywnego białka *BANK1* [80].

Drugi z opisanych przez Kozyreva i wsp. polimorfizmów, który częściej wykrywany jest u chorych na SLE typu rs10516487 wywołany jest mutacją R61H. Autorzy sugerują, że podstawienie cząsteczki argininy, która jest silnie naładowana dodatnio w pH fizjologicznym, przez histydynę, sprzyja silniejszemu wiązaniu, bądź skuteczniejszej aktywacji IP3R przez zmutowany *BANK1* [80].

Trzeci z opisanych polimorfizmów rs3733197 (A383T) spowodowany podstawieniem alaniny w pozycji 383 przez treoninę (A383T), nie został jeszcze dokładnie poznany i jak dotąd nie wiadomo w jaki sposób takie podstawienie wpływa na strukturę i funkcje *BANK1* [54,80].

4.3.2. *BLK*

Niejednokrotnie celem badań genetycznych w epidemiologii chorób jest porównanie częstości występowania określonych polimorfizmów genów osób zdrowych i chorych. Jedną z częściej wykorzystywanych metod badawczych jest skanowanie całego genomu GWAS (genome-wide association scan) [82].

Hom i wsp. w swych badaniach z zastosowaniem techniki GWAS opisali polimorfizm rs13277113 w regionie



promotorowym genu *BLK* (B lymphoid tyrosine kinase), który wpływał na obniżenie ekspresji genu. Występujące homozygoty A cechowały się niższym o 50% poziomem ekspresji w odniesieniu do homozygot G, natomiast w przypadku heterozygot A/G ekspresja kształtowała się pośrednio między nimi. Ocena występowania powyższego polimorfizmu przeprowadzono w grupie 1311 chorych na SLE i u 3340 zdrowych Amerykanów pochodzenia europejskiego, a także u 793 chorych na SLE i u 857 zdrowych ochotników ze Szwecji. Stwierdzono, że allel A rs13277113 był obecny znacznie częściej w grupie chorych na SLE zarówno w populacji USA (OR-1,39), jak i szwedzkiej (OR-1,33) [59].

Han i wsp. stosując metodę GWAS przeprowadzili analizę w chińskiej populacji obejmującej grupę 1047 chorych na SLE i 1205 osób zdrowych. Autorzy zidentyfikowali 78 polimorfizmów SNP. Uzyskane wyniki zweryfikowano następnie na licznie większych grupach u 3152 chorych oraz u 7050 osób zdrowych. Zidentyfikowano 9 nowych miejsc istotnie częściej występujących u chorych na SLE: ETS1, IKZF1, RASGRP3, SLC15A4, TNIP1, 7q11.23, 10q11.22, 11q23.3 i 16p11.2. Potwierdzono również udział wcześniej wykrytych miejsc: *BLK*, *IRF5*, *STAT4*, *TNFAIP3*, *TNFSF4*, 6q21 i 22q11.21 w patogenezie tej choroby. Uzyskane wyniki ujawniły szerszy zakres genów występujących w chińskiej populacji chorych na SLE niż w populacji europejskiej [55].

Technika GWAS przyczyniła się także do ujawnienia związku między obecnością polimorfizmu w regionie genu *BLK* z występowaniem SLE w populacji kaukaskiej. W celu uwiarygodnienia uzyskanych wyników badania przeprowadzono również w odległej genetycznie populacji japońskiej 327 chorych na SLE oraz u 322 zdrowych ochotników. Podobnie jak w populacji kaukaskiej wykazano, że polimorfizm rs13277113A, zwiększał ryzyko rozwoju toczenia (OR-2,44). W przeciwieństwie do populacji kaukaskiej allel A dominował w populacji japońskiej, podczas gdy w kaukaskiej stwierdzano go rzadziej. W populacji japońskiej rs13277113A występował u 35,4% chorych, podczas gdy w populacji kaukaskiej u 16,2% [65].

4.3.3. *PDCD1*

Znaczenie genu *PDCD1* (programmed death cell domain 1) w patogenezie SLE potwierdzają wyniki badań populacyjnych przeprowadzone w Europie i Meksyku oraz obserwacje poczynione na modelach zwierzęcych charakteryzujących się występowaniem mutacji typu nokaut tego genu [69,89,114,121].

Białko *PDCD1* należy do rodziny receptorów CD28 (cluster of differentiation 28), będących białkami błonowymi typu I, występującymi na powierzchni różnych komórek, ale także limfocytów. Aktywacja receptora *PDCD1* związana jest z przyłączeniem do niego odpowiedniego liganda, np. PD-L1 i PD-L2. W wyniku tej reakcji dochodzi do zahamowania aktywacji komórek, zawierających receptor *PDCD1* w tym także limfocytów. Ta funkcja *PDCD1* ma ważne znaczenie w utrzymaniu tolerancji immunologicznej na własne antygeny [6].

Szczególnie istotną częścią białka *PDCD1* jest motyw domeny cytoplazmatycznej ITIM (immunoreceptor tyrosine

based inhibition motif – ITIM) hamujący aktywność immunologiczną. W wyniku fosforylacji reszty tyrozyny w obrębie ITIM, motyw ten wiąże fosfatazy zawierające domenę SH2 (Src homology 2) i w ten sposób hamuje odpowiedź komórkową, ale również autoimmunologiczną [6].

U zwierząt doświadczalnych po usunięciu dwóch kopii genu *PDCD1* metodą rekombinacji homologicznej dochodziło do rozwoju autoimmunologicznej kardiomiopatii, spowodowanej wytwarzaniem autoprzeciwciał wiążących tropinę I. Ponadto tworzące się kompleksy immunologiczne (antygen, IgG3 i C3) odkładając się w narządach doprowadzały do ich uszkodzenia wywołując objawy zapalenia stawów, zapalenia nerek i powiększenie śledziony [113,114].

Wyniki wcześniejszych badań u ludzi, w populacji szwedzkiej i islandzkiej, wykazały związek pomiędzy obecnością fragmentu regionu genomu, w którym znajduje się gen *PDCD1* (2q37) a rozwojem SLE [95,102].

Pogłębione analizy dotyczące polimorfizmu genu *PDCD1*, u chorych na SLE ujawniły polimorfizm w 4 intronie genu, który określono jako allel A PD1.3. Występował on znacznie częściej w populacjach meksykańskiej, szwedzkiej i europejskiej pochodzenia amerykańskiego spontanicznie rozwijających objawy choroby oraz u członków ich rodzin. Autorzy podkreślają możliwy hamujący wpływ allelu PD1.3A na wiązanie wzmacniacza transkrypcji w intronie 4 z czynnikiem transkrypcyjnym RUNX1 (RUNX1 runt DNA binding domain 1), co przyczyniło się do zmniejszenia ekspresji *PDCD1* i nasilenia objawów SLE [121].

Związek między występowaniem polimorfizmu PD1.3A, a zachorowaniem na toczą rumieniowaty układowy potwierdzają także metaanalizy. W badaniu obejmującym 2909 chorych i 3995 osób zdrowych pochodzenia europejskiego zaobserwowano, że polimorfizm PD1.3A wiązał się ze wzrostem ryzyka występowania SLE (OR-1,29). Autorzy sugerują, że czynnikiem ryzyka ujawnienia się choroby mógł być polimorfizm PD1.3G (OR-1,41) [96].

Inna metaanaliza, obejmująca 15 badań wykazała również, że polimorfizm PD1.3A jest czynnikiem ryzyka rozwoju SLE w populacji Ameryki Łacińskiej (OR-3,073) oraz toczniowego zapalenia nerek w populacji pochodzenia europejskiego (OR-2,207) [90].

Lee i wsp. podkreślają natomiast, że polimorfizm PD1.3C (OR-1,297) stwarza większe zagrożenie zachorowania na SLE w populacji europejskiej (OR-1,297) [90].

Dostępne są także badania dotyczące wpływu allelu PD1.3A na ujawnianie się SLE w populacjach hiszpańskiej i meksykańskiej.

Ferreiros-Vidal i wsp. w badaniach przeprowadzonych wśród kobiet zamieszkujących Hiszpanię donoszą o rzadszym występowaniu allelu PD1.3A u kobiet chorych na SLE niż u zdrowych, z częstością występowania odpowiednio 9 i 12,9%. Uzyskane wyniki różnią się od otrzymanych w innych populacjach pochodzenia europejskiego, gdzie w grupach kobiet zdrowych występowania allelu PD1.3A nie przekraczało 5% [41]. Odmienne wyniki uzyskano także wcześniej, porównując wykrywalność allelu

wśród zdrowych i chorych Hiszpanów w zależności od płci. Stwierdzono, że u mężczyzn chorych na SLE w Hiszpanii częstość występowania PD1.3A była podobna do częstości u zdrowych, wynosząc odpowiednio 11,8 i 12,6%. Zidentyfikowano również haplotypy ujawniające się częściej u chorych na SLE Hiszpanek, wśród których dominowały trzy następujące polimorfizmy: PD1.3A, PD1.5C i PD1.6G, najczęściej w układzie: PD1.3G, PD1.5C i PD1.6G [41].

Badania w populacji meksykańskiej przeprowadzone przez Velazqueza i wsp. wskazują na znaczenie mutacji PD1.3A w rozwoju SLE u dzieci. Analizując trzy polimorfizmy PD1.3G/A, PD1.5C/T, PD1.6G/A, w grupie 250 dzieci chorych na SLE i u 355 zdrowych osobników, autorzy stwierdzili, że występowanie allelu PD1.3A zwiększa 2,73-krotnie ryzyko ujawnienia się choroby w dzieciństwie. Pozostałe polimorfizmy nie wykazywały takiej zależności. Nie zaobserwowano związku między obecnością mutacji PD1.3A oraz toczniowym zapaleniem nerek. Haplotyp zawierający wszystkie powyższe mutacje – PD1.3A, PD1.5C, PD1.6G stwierdzono u 5,5% chorych i tylko u 2,1% osób zdrowych [158].

Istnieją także inne doniesienia, w których potwierdzono wpływ mutacji PD1.3A na rozwój SLE i toczniowego kłębuszkowego zapalenia nerek w populacji europejskiej [155]. Jedno z badań prowadzono na grupie 255 szwedzkich pacjentów chorych na SLE. Mutacja PD1.3A w tej grupie zwiększała ryzyko wystąpienia zapalenia nerek (OR-2,6) [122]. W drugim badaniu analizie poddano 224 chore kobiety z populacji amerykańskiej pochodzenia europejskiego. Mutację PD1.3A wykazano u 11% chorych i u 7% zdrowych, ponadto stwierdzono zwiększone ryzyko rozwoju SLE u nosicieli tej mutacji w obu badanych populacjach (OR-1,7) [122].

4.3.4. Białkowa fosfataza tyrozynowa typu *Lyp*

W patogenezie SLE podkreśla się także udział białkowej fosfatazy tyrozynowej *Lyp* (lymphoid-specific protein tyrosine phosphatase), której syntezę koduje gen *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase type N22-PTPN22). Białko *Lyp* to umiejscowiona w cytoplazmie limfocytów T fosfataza swoista dla komórek limfoidalnych, która uczestniczy w hamowaniu ich aktywacji. Ten wewnątrzkomórkowy enzym o m.c. 110 kDa zawiera N-końcową domenę katalityczną i niekatalityczną domenę C-końcową z 4 domenami wzbogaconymi w prolinę. *Lyp* przyłącza się do kinazy tyrozynowej z rodziny Src określanej jako *Csk* poprzez jedną z domen bogatych w prolinę powodując jej deaktywację oraz hamowanie przekazu sygnału z receptorów limfocytów T [74,76,115, 171].

Badania populacyjne u ludzi wskazują, że istotne znacznie w patogenezie SLE ma mutacja R620W, w której arginina (R) podstawiona jest przez tryptofan (W). Modyfikacja ta sprawia, że region bogaty w prolinę fosfatazy *Lyp* nie wiąże się z regionem SH3 (Src homology 3 domain; SH3) białka *Csk*, co blokuje przekaz sygnału i hamuje aktywację limfocytów T [111].

Badania genetyczne wskazują, że mutacja R620W fosfatazy *Lyp*, szczególnie w przypadku zmiany obu kopii genu, zwiększa 3–4-krotnie ryzyko rozwoju SLE. Nie wykazano

natomiast związku obecności tej mutacji z twardziną układową i innymi chorobami autoimmunologicznymi [85,162].

Wyniki badań ostatnich lat potwierdzają, że polimorfizm R620W określane także jako SNP rs2476601 lub 1858C3T zlokalizowany w motywie P1 fosfatazy *Lyp* hamuje interakcję z *Csk* i blokuje powstanie kompleksu, odpowiadającego za aktywację komórek T. Autorzy podkreślają, że powyższy polimorfizm zwiększa nie tylko ryzyko rozwoju SLE, ale również innych chorób autoimmunologicznych np. RZS. Przeprowadzone badania kliniczne w grupie 826 chorych na RZS, 338 chorych na SLE i 1036 zdrowych ochotników wskazują, że allel PTPN22 1558T występował statystycznie częściej u osób z rozpoznaniem RZS (10,4%) niż u zdrowych (7,4%) i powodował wzrost ryzyka wystąpienia RZS u nosiciela allelu (OR-1,45). Podobnie występowanie genotypów PTPN22 1558 C/T i T/T stwierdzono istotnie częściej u chorych na SLE (OR-1,55) [115].

Porównano także częstość występowania polimorfizmu R620W (C1858T) u ludzi z rozpoznaniem SLE, członków ich rodzin oraz wśród zdrowych ochotników (grupa kontrolna). Grupa badawcza liczyła 1680 pacjentów z rozpoznaniem SLE, 1834 członków rodzin chorych i 1467 zdrowych ochotników spośród Amerykanów pochodzenia europejskiego. Allel 1858T znamienne częściej występował u chorych z rodzinnym SLE w porównaniu z kontrolą (OR-1,46). Również heterozygotyczny układ 1858 C/T u tych pacjentów obserwowano częściej w porównaniu z kontrolą (OR-1,63). Autorzy wskazują na znaczenie obecności allelu 1858T w patogenezie SLE uwarunkowanego genetycznie [76].

Kariuki i wsp. donoszą ponadto, iż obecność allelu C1858T wiąże się ze wzrostem wytwarzania IFN- γ i obniżonym stężeniem TNF- α co może potwierdzać jego udział w procesie autoimmunologicznym [74].

Częstość występowania polimorfizmu C1858T oceniano także w populacji polskiej. Badania przeprowadzono w grupie 150 osób chorych na SLE i u 300 zdrowych ochotników. Stwierdzono, że u pacjentów będących homozygotami typu TT i heterozygotami CT ryzyko wystąpienia SLE wzrastało 2,016 razy. Wyniki te były zgodne z obserwacjami innych autorów [120].

Znaczenie polimorfizmu C1858T w rozwoju chorób autoimmunizacyjnych potwierdzono także w metaanalizie sześciu badań przeprowadzonych u chorych na SLE. Wykazano, że ryzyko zachorowania na SLE w przypadku obecności analizowanego polimorfizmu wzrasta (OR-1,49). Dodatkowo wykryto związek tej mutacji z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak RZS, choroba Gravesa i dystrofia mięśniowa typu 1 (OR: 1,58, 1,85 i 1,61) [88,115].

Rolę mutacji R620W bądź delecji genu *PTPN22* oceniano również w mysim modelu SLE. Zaobserwowano, że delecja genu *PTPN22* w wyniku mutacji typu nokaut nie aktywuje procesów autoimmunologicznych, a jedynie nadmierną reaktywność komórek pamięci immunologicznej T. Rozwój pełnoobjawowego SLE w modelu mysim warunkowało występowanie delecji *PTPN22* łącznie z zablokowaniem receptora CD45, czyli białka regulatorowego występującego na powierzchni wszystkich jądrzastych



komórek hematopoetycznych. Autorzy wskazują, że zahamowanie aktywności CD45 mogło być spowodowane mutacją E613R (E613R; podstawienie kwasu glutaminowego w pozycji 613 przez argininę), która blokowała aktywność fosfatazową CD45. W następstwie tej reakcji hamowana była defosforylacja reszty tyrozyny w kinazie tyrozynowej z rodziny Src, a w końcu był blokowany zarówno przekaz sygnału w komórkach T, jak i ich aktywacja. Dopiero wystąpienie dwóch mutacji pod postacią delekcji PTPN22 i mutacji E613R hamując aktywność CD45, powodowało u myszy rozwój objawów klinicznych SLE. U zwierząt stwierdzano powiększenie węzłów chłonnych, poliklonalną aktywację limfocytów oraz zwiększenie liczby komórek pamięci T [171].

5. CZYNNIKI EPIGENETYCZNE

Czynniki epigenetyczne to czynniki, które wpływają na ekspresję genu bez zmiany jego sekwencji nukleotydowej. Przykładem jest enzymatyczna metylacja reszt cytozyny łańcucha DNA do 5 metylcytozyny w regionach promotorowych genów lub modyfikacja potranslacyjnych histonów, przyłączonych do DNA. Reakcja ta wpływa na poziom ekspresji genów poprzez regulację procesu przyłączania określonych czynników transkrypcyjnych w regionie promotorowym.

Nukleotydy cytydylowe w odcinku promotorowym genu są rozpoznawane przez białka MECP1 i 2 (methyl-CpG-binding protein). Białka te wiążą się swoiście z metylowaną cytozyną i ułatwiają przyłączanie innych czynników transkrypcyjnych, regulując ekspresję genów zmodyfikowanych przez metylację [67].

MECP2 odgrywa istotną rolę w regulacji ekspresji genów zależnej od stopnia metylacji ich regionu promotorowego. Białko to wiąże się z metylowanymi resztami cytozyny, a także przyłącza deacetylazę histonową. Enzym ten powoduje odłączanie reszt acetylowych od reszt lizyny histonów rdzeniowych (H3 i H4). Wolne grupy aminowe cząsteczek lizyny są naładowane dodatnio, co zwiększa oddziaływanie elektrostatyczne histonów z ujemnie naładowanym DNA. Struktura chromatyny staje się bardziej zwarta, co utrudnia dodatkową ekspresję genów [8,67].

Badania eksperymentalne przeprowadzone zarówno w populacji koreańskiej jak i europejskiej umożliwiły zidentyfikowanie wielu polimorfizmów genu *MECP2*, które częściej występowały u chorych na SLE. Należały do nich: rs2075596 A (OR-1,38), rs3027933 C (OR-1,38), rs17435 T (OR-1,39), rs1624766 G (OR-1,36), rs1734787 (OR-1,42), rs1734791 (OR-1,39), rs1734792 (OR-1,40), rs2239464 (OR-1,34) [139].

Wydawać się może, że metylacja DNA nie wpływa na ekspresję genów, ponieważ część czynników transkrypcyjnych jest niewrażliwa na stopień metylacji DNA, inne zaś reagują pozytywnie bądź negatywnie na zmiany tych reakcji. Bliższe badania nie potwierdziły powyższych sugestii zwłaszcza w niektórych chorobach, takich jak np. SLE. U chorych stwierdzono jednoznacznie obniżony poziom metylacji DNA w regionie promotorowym wybranych genów, np. *CD70*, *CD40L* [97,98]. Mniejszą ilość reszt metylowych w DNA spotykano stosunkowo często u pacjentów

z rozpoznanym SLE i wiązano ją z patogenezą rozwoju tej choroby. W praktyce klinicznej zaburzenia metylacji mogą być wtórnie indukowane wieloma czynnikami, takimi jak leki np. azacytydyna, decytabina lub pochodne deoksy-cytozyny, prokainamid, hydralazyna, ale także przez promieniowanie UV. Prokainamid jest kompetycyjnym inhibitorem metylotransferazy DNA, natomiast hydralazyna obniża poziom metylacji DNA pośrednio, poprzez hamowanie szlaku sygnałowego ERK (extracellular signal regulated kinase 1) i w efekcie zmniejsza ekspresję DNA metylotransferaz DNMT1 i DNMT3 (DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1 i 3) [8,67].

Znaczenie obniżonej metylacji DNA w etiopatogenezie SLE polega na istotnym zwiększeniu ekspresji wielu genów, związanych z rozwojem odpowiedzi autoimmunologicznej [68,94,99,100,168,170].

Zmniejszona metylacja DNA indukowana przez azacytydynę przyczynia się do wzrostu ekspresji genu *LFA-1*; *CD11a/CD18* (lymphocyte function-associated antigen 1 – LFA-1), odpowiadającego za aktywację komórek immunokompetentnych i rozwój odpowiedzi autoimmunologicznej [131,132].

Zmniejszony poziom metylacji regionu promotorowego nasila ekspresję genu *CD70* na limfocytach CD4(+), co powoduje nadmierną stymulację limfocytów B oraz pobudzenie odpowiedzi immunologicznej, w tym również autoimmunologicznej. Demetylacja genu związana z rozwojem SLE zachodząca w warunkach *in vivo*, a także indukowana czynnikami endogennymi np. prokainamidem czy hydralazyną dotyczy tego samego fragmentu promotora genu *CD70*, co potwierdza znaczenie procesu metylacji regionów promotorowych genów w rozwoju choroby [97].

Częstsze występowanie SLE u kobiet niż u mężczyzn może być związane z udziałem czynników epigenetycznych [16].

U kobiet występują dwa chromosomy X, z których jeden jest nieaktywny transkrypcyjnie m.in. z powodu demetylacji DNA. Potencjalna demetylacja DNA drugiego chromosomu X może nasilić ekspresję genów podatnych na metylację, co może tłumaczyć częstsze występowanie SLE wśród kobiet. Analiza porównawcza ekspresji i metylacji *CD40L* na chromosomach X limfocytów B u kobiet i u mężczyzn z ekspresją genu *CD70* wrażliwego na metylację, ale obecnego na autosomie wykazała, że kopia genu *CD40L* u mężczyzn jest niemetylowana. U kobiet natomiast występują dwie kopie genu, z których jedna jest metylowana, a druga niemetylowana [98]. Pod wpływem inhibitora DNA metylotransferazy 5-azacytydyny, dochodzi do demetylacji jednej kopii genu u kobiet, co dwukrotnie zwiększa ekspresję *CD40L*, bez istotnego wpływu na *CD70*. U mężczyzn nie stwierdzono obniżenia poziomu metylacji genu *CD40L*, ponieważ był on już wcześniej niemetylowany. Z tego powodu nie obserwowano wzrostu ekspresji *CD40L* [98]. Na limfocytach Th pacjentów z rozpoznaniem SLE wykazano wzrost ekspresji *CD40L*, który korelował ze zwiększonym wytwarzaniem IL-10 i obniżonym stężeniem IFN- γ .

Terapeutyczne zastosowanie inhibitora deacetylazy histonowej – trichostatyny A u chorych zwierząt doświadczalnych

powodowało odwrócenie niekorzystnych proporcji przez zmniejszenie ekspresji genu *CD40L* i przyczyniało się do hamowania objawów SLE [126,127].

Modyfikacje potranslacyjne histonów, takie jak fosforylacja, acetylacja i metylacja, zmieniają powinowactwo histonów do DNA. Silne wiązanie histonów z DNA oznacza bardziej kompaktową strukturę chromatyny i mniejszą zdolność ekspresji genów, natomiast słabsze wiązania histonów z DNA rozluźnia strukturę chromatyny i ułatwia ekspresję genów. Modyfikacja reszt aminokwasów zasadowych, takich jak lizyna, w wyniku acetylacji, zmniejsza ładunek dodatni histonu, co upośledza jego oddziaływanie z ujemnie naładowanym DNA. Największe znaczenie praktyczne i możliwe implikacje terapeutyczne SLE dotyczą właśnie procesu acetylacji histonów. Zwiększenie stopnia ich acetylacji powoduje wzrost transkrypcyjnej aktywności wielu genów.

Trichostatyna została dodana do hodowli komórek Th od osób z toczeniem, które charakteryzowały się zwiększoną ekspresją antygenów CD40 oraz IL-10, natomiast obniżonym wytwarzaniem IFN- γ . Zakładano, że ten znany inhibitor deacetylazy histonowej spowoduje w komórkach ludzkich, analogicznie jak u zwierząt doświadczalnych, zmniejszenie ekspresji białka CD40, wiązanego z progresją choroby. Zgodnie z przypuszczeniami, dodawanie trichostatyny spowodowało odwracanie powyższych zakłóceń, które w warunkach *in vivo* istotnie wpływają na rozwój SLE [127].

Trichostatyna hamuje też wytwarzanie interferonu typu I przez aktywowane komórki dendrytyczne [137].

Podobne obserwacje poczyniono z innym inhibitorem deacetylazy histonowej – pochodną kwasu hydroksymawego.

Substancja hamowała progresję objawów twardziny układowej czy SLE u myszy doświadczalnych MRL/lpr [8,126]. Prowadzone są badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ww. związków w leczeniu SLE. Podejmowane są też próby stosowania tych preparatów w leczeniu innych chorób autoimmunologicznych [52].

6. PODSUMOWANIE

Badania nad etiopatogenezą SLE pozwoliły wyodrębnić grupę czynników ryzyka o charakterze fizycznym, biologicznym i chemicznym, które są obecne w środowisku naturalnym człowieka. Bliższe poznanie ich rozpowszechnienia i działania może się przyczynić do podjęcia odpowiedniego postępowania profilaktycznego lub też wdrożenia leczenia w celu zminimalizowania ryzyka rozwoju choroby.

Znacznie mniej wiadomo na temat genetycznego uwarunkowania SLE. Postęp w dziedzinie technik molekularnych i inżynierii genetycznej umożliwił prowadzenie wielokierunkowych badań mutacji w dużych, zróżnicowanych środowiskowo i genetycznie populacjach ludzkich. Wyodrębniono i scharaktryzowano ponad 20 genów wykazujących związek przyczynowy z wystąpieniem SLE. Zidentyfikowano wiele polimorfizmów genów, które modyfikują strukturę i funkcję białek lub poziom ich ekspresji. Dokładniejsze poznanie mechanizmów wpływu tych nieprawidłowości na komórki uczestniczące w odpowiedzi immunologicznej może ułatwić próby ich eliminowania oraz umożliwić projektowanie odpowiednich leków. Mimo intensywnych badań dotychczas dokładnie scharaktryzowano niewielką część spośród około 100 genów, które są prawdopodobnie związane z rozwojem choroby. Dlatego też istnieje potrzeba prowadzenia dalszych wielokierunkowych analiz, które mogą w przyszłości wyjaśnić patogenezę choroby aby jej zapobiec czy też zwalczyć.

PIŚMIENICTWO

- [1] Ackerman S.L.: Sex hormones and the genesis of autoimmunity. *Arch. Dermatol.*, 2006; 142: 371–376
- [2] Aggarwal R., Sestak A.L., D'Sousa A., Dillon S.P., Namjou B., Scofield R.H.: Complete complement deficiency in a large cohort of familial systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2010; 19: 52–57
- [3] Agmon-Levin N., Zafrir Y., Paz Z., Shilton T., Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y.: Ten cases of systemic lupus erythematosus related to hepatitis B vaccine. *Lupus*, 2009; 18: 1192–1197
- [4] Al-Mogairen S.M., Al-Arfaj A.S., Meo S.A., Adam M., Al-Hammad A., Gad El Rab M.O.: Induction of autoimmunity in Brown Norway rats by oral and parenteral administration of sodium silicate. *Lupus*, 2009; 18: 413–417
- [5] Alarcón G.S., Rodríguez J.L., Benavides G.Jr., Brooks K., Kurusz H., Reveille J.D.: Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. V. Acculturation, health-related attitudes and behaviors, and disease activity in Hispanic patients from the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Lupus in Minority Populations, Nature versus Nurture. Arthritis. Care Res.*, 1999; 12: 267–276
- [6] Alarcón-Riquelme M.E.: A RUNX trio with a taste for autoimmunity. *Nat. Genet.*, 2003; 35: 299–300
- [7] Arrue I., Saiz A., Ortiz-Romero P.L., Rodríguez-Peralto J.L.: Lupus-like reaction to interferon at the injection site: report of five cases. *J. Cutan. Pathol.*, 2007; 34(Suppl.1): 18–21
- [8] Ballestar E., Esteller M., Richardson B.C.: The epigenetic face of systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, 2006; 176: 7143–7147
- [9] Barilla-LaBarca M.L., Atkinson J.P.: Rheumatic syndromes associated with complement deficiency. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2003; 15: 55–60
- [10] Barrat F.J., Meeker T., Gregorio J., Chan J.H., Uematsu S., Akira S., Chang B., Duramad O., Coffman R.L.: Nucleic acids of mammalian origin can act as endogenous ligands for Toll-like receptors and may promote systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med.*, 2005; 202: 1131–1139
- [11] Bertoli A.M., Vilá L.M., Reveille J.D., Alarcón G.S., LUMINA study group: Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) LIII: disease expression and outcome in acute onset lupus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008; 67: 500–504
- [12] Birmingham D.J., Irshaid F., Gavit K.F., Nagaraja H.N., Yu C.Y., Rovin B.H., Hebert L.A.: A polymorphism in the type one complement receptor (CR1) involves an additional cysteine within the C3b/C4b binding domain that inhibits ligand binding. *Mol. Immunol.*, 2007; 44: 3510–3516
- [13] Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz M.B., Caron D., Chang C.H.: Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.*, 2005; 35: 630–640
- [14] Boone D.L., Turer E.E., Lee E.G., Ahmad R.C., Wheeler M.T., Tsui C., Hurley P., Chien M., Chai S., Hitotsumatsu O., McNally E., Pickart C., Ma A.: The ubiquitin-modifying enzyme A20 is required for termination of Toll-like receptor responses. *Nat. Immunol.*, 2004; 5: 1052–1060
- [15] Brambila-Tapia A.J., Dávalos-Rodriguez I.P.: Fc γ receptor polymorphisms and systemic lupus erythematosus. *Rev. Invest. Clin.*, 2009; 61: 66–72
- [16] Brooks W.H.: X chromosome inactivation and autoimmunity. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2010; 39: 20–29



- [17] Budarf M.L., Goyette P., Boucher G., Lian J., Graham R.R., Claudio J.O., Hudson T., Gladman D., Clarke A.E., Pope J.E., Peschken C., Smith C.D., Hanly J., Rich E., Boire G., Barr S.G., Zummer M., GenES Investigators, Fortin P.R., Wither J., Rioux J.D.: A targeted association study in systemic lupus erythematosus identifies multiple susceptibility alleles. *Genes Immun.*, 2011; 12: 51–58
- [18] Carreras E., Turner S., Frank M.B., Knowlton N., Osban J., Centola M., Park C.G., Simmons A., Alberola-Ila J., Kovats S.: Estrogen receptor signaling promotes dendritic cell differentiation by increasing expression of the transcription factor IRF4. *Blood*, 2010; 115: 238–246
- [19] Casciola-Rosen L., Rosen A.: Ultraiolet light-induced keratinocyte apoptosis: a potential mechanism for the induction of skin lesion and autoantibody production in LE. *Lupus*, 1997; 6: 175–180
- [20] Castaño-Rodríguez N., Diaz-Gallo L.M., Pineda-Tamayo R., Rojas-Villarraga A., Anaya J.M.: Meta-analysis of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 polymorphisms in Latin American patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev.*, 2008; 7: 322–330
- [21] Chang D.M., Chu S.J., Chen H.C., Kuo S.Y., Lai J.H.: Dehydroepiandrosterone suppresses interleukin 10 synthesis in women with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004; 63: 1623–1626
- [22] Chang Y.K., Yang W., Zhao M., Mok C.C., Chan T.M., Wong R.W., Lee K.W., Mok M.Y., Wong S.N., Ng I.O., Lee T.L., Ho M.H., Lee P.P., Wong W.H., Lau C.S., Sham P.C., Lau Y.L.: Association of BANK1 and TNFSF4 with systemic lupus erythematosus in Hong Kong Chinese. *Genes Immun.*, 2009; 10: 414–420
- [23] Chen J.Y., Wang C.M., Ma C.C., Luo S.F., Edberg J.C., Kimberly R.P., Wu J.: Association of a transmembrane polymorphism of Fcγ receptor IIb (FCGR2B) with systemic lupus erythematosus in Taiwanese patients. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 3908–3917
- [24] Chew C.H., Chua K.H., Lian L.H., Puah S.M., Tan S.Y.: PCR-RFLP genotyping of C1q mutations and single nucleotide polymorphisms in Malaysian patients with systemic lupus erythematosus. *Hum. Biol.*, 2008; 80: 83–93
- [25] Christensen S.R., Shlomchik M.J.: Regulation of lupus-related autoantibody production and clinical disease by Toll-like receptors. *Semin. Immunol.*, 2007; 19: 11–23
- [26] Cieślak D., Hrycaj P.: Od apoptozy do autoimmunizacji – nowe spojrzenie na patogenezę tocznia rumieniowatego układowego. *Reumatologia*, 2007; 45: 382–385
- [27] Cooper G.S., Gilbert K.M., Greidinger E.L., James J.J., Pfau J.C., Reinlib L., Richardson B.C., Rose N.R.: Recent advances and opportunities in research on lupus: environmental influences and mechanisms of disease. *Environ. Health Perspect.*, 2008; 116: 695–702
- [28] Cooper G.S., Makris S.L., Nietert P.J., Jinot J.: Evidence of autoimmune-related effects of trichloroethylene exposure from studies in mice and humans. *Environ. Health Perspect.*, 2009; 117: 696–702
- [29] Crow Y.J., Rehwinkel J.: Aicardi-Goutieres syndrome and related phenotypes: linking nucleic acid metabolism with autoimmunity. *Hum. Mol. Genet.*, 2009; 15: R130–R136
- [30] Cunninghame Graham D.S.: Genome-wide association studies in systemic lupus erythematosus: a perspective. *Arthritis Res. Ther.*, 2009; 11: 119
- [31] Cutolo M., Sulli A., Capellino S., Villaggio B., Montagna P., Seriolo B., Straub R.H.: Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus*, 2004, 13: 635–638
- [32] Dall'era M.C., Cardarelli P.M., Preston B.T., Witte A., Davis J.C.Jr.: Type I interferon correlates with serological and clinical manifestations of SLE. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005; 64: 1692–1697
- [33] Danila M.I., Pons-Estel G.J., Zhang J., Vilá L.M., Reveille J.D., Alarcón G.S.: Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology*, 2009; 48: 542–545
- [34] de Leeuw K., Smit A.J., de Groot E., van Roon A.M., Kallenberg C.G., Bijl M.: Longitudinal study on premature atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Atherosclerosis*, 2009; 206: 546–550
- [35] Demirci F.Y., Manzi S., Ramsey-Goldman R., Minster R.L., Kenney M., Shaw P.S., Dunlop-Thomas C.M., Kao A.H., Rhew E., Bontempo F., Kammerer C., Kamboh M.I.: Association of a common interferon regulatory factor 5 (IRF5) variant with increased risk of systemic lupus erythematosus (SLE). *Ann. Hum. Genet.*, 2007; 71: 308–311
- [36] Dieguez-Gonzalez R., Calaza M., Perez-Pampin E., Balsa A., Blanco F.J., Canete J.D., Caliz R., Carreno L., de la Serna A.R., Fernandez-Gutierrez B., Ortiz A.M., Herrero-Beaumont G., Pablos J.L., Narvaez J., Navarro F., Marengo J.L., Gomez-Reino J.J., Gonzalez A.: Analysis of TNFAIP3, a feedback inhibitor of nuclear factor-κB and the neighbor intergenic 6q23 region in rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Res. Ther.*, 2009; 11: R42
- [37] Dong W., Liu Y., Peng J., Chen L., Zou T., Xiao H., Liu Z., Li W., Bu Y., Qi Y.: The IRAK-1-BCL10-MALT1-TRAF6-TAK1 cascade mediates signaling to NF-κB from Toll-like receptor 4. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 26029–26040
- [38] Donnelly A.M., Halbert A.R., Rohr J.B.: Discoid lupus erythematosus. *Australas. J. Dermatol.*, 1995; 36: 3–10
- [39] Fatnoon N.N., Azarisman S.M., Zainal D.: Prevalence and risk factors for menstrual disorders among systemic lupus erythematosus patients. *Singapore Med. J.*, 2008; 49: 413–418
- [40] Feng F., Nyland J., Banyai M., Tatum A., Silverstone A.E., Gavalchin J.: The induction of the lupus phenotype by estrogen is via an estrogen receptor-α-dependent pathway. *Clin. Immunol.*, 2010; 134: 226–236
- [41] Ferreiros-Vidal I., Gomez-Reino J.J., Barros F., Carracedo A., Carreira P., Gonzalez-Escribano F., Liz M., Martin J., Ordi J., Vicario J.L., Gonzalez A.: Association of PDCD1 with susceptibility to systemic lupus erythematosus: evidence of population-specific effects. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50: 2590–2597
- [42] Finckh A., Cooper G.S., Chibnik L.B., Costenbader K.H., Watts J., Pankey H., Fraser P.A., Karlson E.W.: Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 3648–3654
- [43] Gaipal U.S., Beyer T.D., Heyder P., Kuenkele S., Böttcher A., Voll R.E., Kalden J.R., Herrmann M.: Cooperation between C1q and DNase I in the clearance of necrotic cell-derived chromatin. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50: 640–649
- [44] Gold L.S., Ward M.H., Dosemeci M., De Roos A.J.: Systemic autoimmune disease mortality and occupational exposures. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56: 3189–3201
- [45] Gordon C., Wallace D.J., Shinada S., Kalunian K.C., Forbess L., Braunstein G.D., Weisman M.H.: Testosterone patches in the management of patients with mild/moderate systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2008; 47: 334–338
- [46] Graham R.R., Cotsapas C., Davies L., Hackett R., Lessard C.J., Leon J.M., Burt N.P., Guiducci C., Parkin M., Gates C., Plenge R.M., Behrens T.W., Wither J.E., Rioux J.D., Fortin P.R., Graham D.C., Wong A.K., Vyse T.J., Daly M.J., Altshuler D., Moser K.L., Gaffney P.M.: Genetic variants near TNFAIP3 on 6q23 are associated with systemic lupus erythematosus (SLE). *Nat Genet.*, 2008; 40: 1059–1061
- [47] Graham R.R., Kyogoku C., Sigurdsson S., Vlasova I.A., Davies L.R., Baechler E.C., Plenge R.M., Koeth T., Ortmann W.A., Hom G., Bauer J.W., Gillett C., Burt N., Cunninghame Graham D.S., Onofrio R., Petri M., Gunnarsson I., Svenungsson E., Rönnblom L., Nordmark G., Gregersen P.K., Moser K., Gaffney P.M., Criswell L.A., Vyse T.J., Syvänen A.C., Bohjanen P.R., Daly M.J., Behrens T.W., Altshuler D.: Three functional variants of IFN regulatory factor 5 (IRF5) define risk and protective haplotypes for human lupus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 6758–6763
- [48] Graham R.R., Ortmann W., Rodine P., Espe K., Langefeld C., Lange E., Williams A., Beck S., Kyogoku C., Moser K., Gaffney P., Gregersen P.K., Criswell L.A., Harley J.B., Behrens T.W.: Specific combinations of HLA-DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2007; 15: 823–830
- [49] Grimaldi C.M., Jeganathan V., Diamond B.: Hormonal regulation of B cell development: 17 β-estradiol impairs negative selection of high-affinity DNA-reactive B cells at more than one developmental checkpoint. *J. Immunol.*, 2006; 176: 2703–2710
- [50] Guhl G., Diaz-Ley B., García-García C., Fraga J., Garcia-Diez A.: Chemotherapy-induced subacute lupus erythematosus. *Lupus*, 2009; 18: 859–860
- [51] Gulez N., Genel F., Atlıhan F., Gullstrand B., Skattum L., Schejbel L., Garred P., Truedsson L.: Homozygosity for a novel mutation in the C1q C chain gene in a Turkish family with hereditary C1q deficiency. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2010; 20: 255–258
- [52] Gray S.G., Dangond F.: Rationale for the use of histone deacetylase inhibitors as a dual therapeutic modality in multiple sclerosis. *Epigenetics*, 2006; 1: 67–75

- [53] Gunther C., Meurer M., Stein A., Viehweg A., Lee-Kirsch M.A.: Familial chilblain lupus – a monogenic form of cutaneous lupus erythematosus due to a heterozygous mutation in *TREX1*. *Dermatology*, 2009; 219: 162–166
- [54] Guo L., Deshmukh H., Lu R., Vidal G.S., Kelly J.A., Kaufmann K.M., Dominguez N., Klein W., Kim-Howard X., Bruner G.R., Scofield R.H., Moser K.L., Gaffney P.M., Dozmorov I.M., Gilkeson G.S., Wakeland E.K., Li Q.Z., Langefeld C.D., Marion M.C., Williams A.H., Divers J., Alarcón G.S., Brown E.E., Kimberly R.P., Edberg J.C., Ramsey-Goldman R., Reveille J.D., McGwin G. Jr., Vilá L.M., Petri M.A., Vyse T.J., Merrill J.T., James J.A., Nath S.K., Harley J.B., Guthridge J.M.: Replication of the *BANK1* genetic association with systemic lupus erythematosus in a European-derived population. *Genes Immun.*, 2009; 10: 531–538
- [55] Han J.W., Zheng H.F., Cui Y., Sun L.D., Ye D.Q., Hu Z., Xu J.H., Cai Z.M., Huang W., Zhao G.P., Xie H.F., Fang H., Lu Q.J., Xu J.H., Li X.P., Pan Y.F., Deng D.Q., Zeng F.Q., Ye Z.Z., Zhang X.Y., Wang Q.W., Hao F., Ma L., Zuo X.B., Zhou F.S., Du W.H., Cheng Y.L., Yang J.Q., Shen S.K., Li J., Sheng Y.J., Zuo X.X., Zhu W.F., Gao F., Zhang P.L., Guo Q., Li B., Gao M., Xiao F.L., Quan C., Zhang C., Zhang Z., Zhu K.J., Li Y., Hu D.Y., Lu W.S., Huang J.L., Liu S.X., Li H., Ren Y.Q., Wang Z.X., Yang C.J., Wang P.G., Zhou W.M., Lv Y.M., Zhang A.P., Zhang S.Q., Lin D., Li Y., Low H.Q., Shen M., Zhai Z.F., Wang Y., Zhang F.Y., Yang S., Liu J.J., Zhang X.J.: Genome-wide association study in a Chinese Han population identifies nine new susceptibility loci for systemic lupus erythematosus. *Nat. Genet.*, 2009; 41: 1234–1237
- [56] Hellquist A., Zucchelli M., Lindgren C.M., Saarialho-Kere U., Järvinen T.M., Koskenmies S., Julkunen H., Onkamo P., Skoog T., Panelius J., Räisänen-Sokolowski A., Hasan T., Widen E., Gunnarsson I., Svenungsson E., Padyukov L., Assadi G., Berglund L., Mäkelä V.V., Kivinen K., Wong A., Cunningham Graham D.S., Vyse T.J., D'Amato M., Kere J.: Identification of *MAMDC1* as a candidate susceptibility gene for systemic lupus erythematosus (SLE). *PLoS One*, 2009; 4: e8037
- [57] Hepburn A.L., Mason J.C., Wang S., Shepherd C.J., Florey O., Haskard D.O., Davies K.A.: Both *Fcγ* and complement receptors mediate transfer of immune complexes from erythrocytes to human macrophages under physiological flow conditions *in vitro*. *Clin. Exp. Immunol.*, 2006; 146: 133–145
- [58] Ho V., Mclean A., Terry S.: Severe systemic lupus erythematosus induced by antiviral treatment for hepatitis C. *J. Clin. Rheumatol.*, 2008; 14: 166–168
- [59] Hom G., Graham R.R., Modrek B., Taylor K.E., Ortmann W., Garnier S., Lee A.T., Chung S.A., Ferreira R.C., Pant P.V., Ballinger D.G., Kosoy R., Demirci F.Y., Kamboh M.I., Kao A.H., Tian C., Gunnarsson I., Bengtsson A.A., Rantapää-Dahlqvist S., Petri M., Manzi S., Seldin M.F., Rönnblom L., Sjöström A.C., Criswell L.A., Gregersen P.K., Behrens T.W.: Association of systemic lupus erythematosus with *C8orf13-BLK* and *ITGAM-ITGAX*. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 358: 900–909
- [60] Horton R., Wilming L., Ran V., Lovering R.C., Bruford E.A., Khodiyar V.K., Lush M.J., Povey S., Talbot C.C. Jr, Wright M.W., Wain H.M., Trowsdale J., Ziegler A., Beck S.: Gene map of the extended human *MHC*. *Nat. Rev. Genet.*, 2004; 5: 889–899
- [61] Hrycek A., Olszanecka-Glinianowicz M.: Silicosis and systemic lupus erythematosus – case report. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2008; 24: 18–19
- [62] Hughes G.C., Martin D., Zhang K., Hudkins K.L., Alpers C.E., Clark E.A., Elkon K.B.: Decrease in glomerulonephritis and Th1-associated autoantibody production after progesterone treatment in NZB/NZW mice. *Arthritis Rheum.*, 2009; 60: 1775–1784
- [63] Inui A., Ogasawara H., Naito T., Sekigawa I., Takasaki Y., Hayashida Y., Takamori K., Ogawa H.: Estrogen receptor expression by peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.*, 2007; 26: 1675–1678
- [64] Ishii K.J., Coban C., Kato H., Takahashi K., Torii Y., Takeshita F., Ludwig H., Sutter G., Suzuki K., Hemmi H., Sato S., Yamamoto M., Uematsu S., Kawai T., Takeuchi O., Akira S.: A Toll-like receptor-independent antiviral response induced by double-stranded B-form DNA. *Nat. Immunol.*, 2006; 7: 40–48
- [65] Ito I., Kawasaki A., Ito S., Hayashi T., Goto D., Matsumoto I., Tsutsumi A., Hom G., Graham R.R., Takasaki Y., Hashimoto H., Ohashi J., Behrens T.W., Sumida T., Tsuchiya N.: Replication of the association between the *C8orf13-BLK* region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Arthritis Rheum.*, 2009; 60: 553–558
- [66] Jacob C.O., Zhu J., Armstrong D.L., Yan M., Han J., Zhou X.J., Thomas J.A., Reiff A., Myones B.L., Ojwang J.O., Kaufman K.M., Klein-Gitelman M., McCurdy D., Wagner-Weiner L., Silverman E., Ziegler J., Kelly J.A., Merrill J.T., Harley J.B., Ramsey-Goldman R., Vila L.M., Bae S.C., Vyse T.J., Gilkeson G.S., Gaffney P.M., Moser K.L., Langefeld C.D., Zidovetzki R., Mohan C.: Identification of *IRAK1* as a risk gene with critical role in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 6256–6261
- [67] Januchowski R., Prokop J., Jagodziński P.P.: Role of epigenetic DNA alterations in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J. Appl. Genet.*, 2004; 45: 237–248
- [68] Javierre B.M., Fernandez A.F., Richter J., Al-Shahrour F., Martin-Subero J.L., Rodriguez-Ubreva J., Berdasco M., Fraga M.F., O'Hanlon T.P., Rider L.G., Jacinto F.V., Lopez-Longo F.J., Dopazo J., Forn M., Peinado M.A., Carreno L., Sawalha A.H., Harley J.B., Siebert R., Esteller M., Miller F.W., Ballestar E.: Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus. *Genome Res.*, 2010; 20: 170–179
- [69] Johansson M., Arlestig L., Möller B., Rantapää-Dahlqvist S.: Association of a *PDCD1* polymorphism with renal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 1665–1669
- [70] Jönsson G., Sjöholm A.G., Truedsson L., Bengtsson A.A., Braconier J.H., Sturfelt G.: Rheumatological manifestations, organ damage and autoimmunity in hereditary *C2* deficiency. *Rheumatology*, 2007; 46: 1133–1139
- [71] Karamchic J., Subasic D., Kasumovic M., Hodzic H., Prljaca-Zececivi L., Tufekcic M., Aganovic-Musinovic I.: Clinical management of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with different *C1q-C1C* and *C3* concentrations. *Med. Arh.*, 2010; 64: 75–79
- [72] Karassa F.B., Bijlm M., Davies K.A., Kallenberg C.G., Khamashta M.A., Manger K., Michel M., Piette J.C., Salmon J.E., Song Y.W., Tsuchiya N., Yoo D.H., Ioannidis J.P.: Role of the *Fcγ* receptor IIa polymorphism in the antiphospholipid syndrome: an international meta-analysis. *Arthritis Rheum.*, 2003; 48: 1930–1938
- [73] Karassa F.B., Trikalinos T.A., Ioannidis J.P., *Fcγ*RIIa-SLE Meta-Analysis Investigators: Role of the *Fcγ* receptor IIa polymorphism in susceptibility to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum.*, 2002; 46: 1563–1571
- [74] Kariuki S.N., Crow M.K., Niewold T.B.: The *PTPN22 C1858T* polymorphism is associated with skewing of cytokine profiles toward high interferon- α activity and low tumor necrosis factor α levels in patients with lupus. *Arthritis Rheum.*, 2008; 58: 2818–2823
- [75] Katsiari C.G., Lioussis S.N., Dimopoulos A.M., Charalambopoulou D.V., Mavrikakis M., Sfrikakis P.P.: *CD40L* overexpression on T cells and monocytes from patients with systemic lupus erythematosus is resistant to calcineurin inhibition. *Lupus*, 2002; 11: 370–378
- [76] Kaufman K.M., Kelly J.A., Herring B.J., Adler A.J., Glenn S.B., Namjou B., Frank S.G., Dawson S.L., Bruner G.R., James J.A., Harley J.B.: Evaluation of the genetic association of the *PTPN22 R620W* polymorphism in familial and sporadic systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 2533–2540
- [77] Kawasaki A., Ito I., Hikami K., Ohashi J., Hayashi T., Goto D., Matsumoto I., Ito S., Tsutsumi A., Koga M., Arinami T., Graham R.R., Hom G., Takasaki Y., Hashimoto H., Behrens T.W., Sumida T., Tsuchiya N.: Role of *STAT4* polymorphisms in systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study of the *STAT1-STAT4* region. *Arthritis Res. Ther.*, 2008; 10: R113
- [78] Kim H.A., Chun H.Y., Kim S.H., Park H.S., Suh C.H.: C-reactive protein gene polymorphisms in disease susceptibility and clinical manifestations of Korean systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 2009; 36: 2238–2243
- [79] Klonowska-Szymczyk A., Wolska A., Robak E.: Udział receptorów TLR w procesach autoimmunologicznych. *Postepy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 331–339
- [80] Kozyrev S.V., Abelson A.K., Wojcik J., Zaghlool A., Linga Reddy M.V., Sanchez E., Gunnarsson I., Svenungsson E., Sturfelt G., Jönsen A., Truedsson L., Pons-Estel B.A., Witte T., D'Alfonso S., Barizzone N., Danieli M.G., Gutierrez C., Suarez A., Junker P., Lastrup H., González-Escribano M.F., Martin J., Abderrahim H., Alarcón-Riquelme M.E.: Functional variants in the B-cell gene *BANK1* are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat. Genet.*, 2008; 40: 211–216
- [81] Kozyrev S.V., Lewén S., Linga Reddy P.M., Pons-Estel B., Witte T., Junker P., Lastrup H., Gutiérrez C., Suárez A., González-Escribano M., Martin J., Alarcón-Riquelme M.E.: Structural insertion/deletion variation in *IRF5* is associated with a risk haplotype and defines the precise *IRF5* isoforms expressed in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56: 1234–1241



- [82] Ku C.S., Loy E.Y., Pawitan Y., Chia K.S.: The pursuit of genome-wide association studies: where are we now? *J. Hum. Genet.*, 2010; 55: 195–206
- [83] Kuhn A., Bijl M.: Pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*, 2008; 17: 389–393
- [84] Kulczycka L., Kierstan M.K., Sysa-Jedrzejowska A., Robak E.: Drug-induced lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus – differences and similarities. *Przegl. Lek.*, 2007; 64: 509–514
- [85] Kyogoku C., Langefeld C.D., Ortmann W.A., Lee A., Selby S., Carlton V.E., Chang M., Ramos P., Baechler E.C., Batliwalla F.M., Novitzke J., Williams A.H., Gillett C., Rodine P., Graham R.R., Ardlie K.G., Gaffney P.M., Moser K.L., Petri M., Begovich A.B., Gregersen P.K., Behrens T.W.: Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE. *Am. J. Hum. Genet.*, 2004; 75: 504–507
- [86] Leadbetter E.A., Rifkin I.R., Hohlbaum A.M., Beaudette B.C., Shlomchik M.J., Marshak-Rothstein A.: Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. *Nature*, 2002; 416: 603–607
- [87] Lee Y.H., Ji J.D., Song G.G.: Fcγ receptor IIB and IIIB polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. *Lupus*, 2009; 18: 727–734
- [88] Lee Y.H., Rho Y.H., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G., Nath S.K., Harley J.B.: The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases – a meta-analysis. *Rheumatology*, 2007; 46: 49–56
- [89] Lee Y.H., Woo J.H., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G.: Association of programmed cell death 1 polymorphisms and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Lupus*, 2009; 18: 9–15
- [90] Lee-Kirsch M.A., Chowdhury D., Harvey S., Gong M., Senenko L., Engel K., Pfeiffer C., Hollis T., Gahr M., Perrino F.W., Lieberman J., Hubner N.: A mutation in TREX1 that impairs susceptibility to granulocyte A-mediated cell death underlies familial chilblain lupus. *J. Mol. Med.*, 2007; 85: 531–537
- [91] Lee-Kirsch M.A., Gong M., Chowdhury D., Senenko L., Engel K., Lee Y.A., de Silva U., Bailey S.L., Witte T., Vyse T.J., Kere J., Pfeiffer C., Harvey S., Wong A., Koskenmies S., Hummel O., Rohde K., Schmidt R.E., Dominiczak A.F., Gahr M., Hollis T., Perrino F.W., Lieberman J., Hubner N.: Mutations in the gene encoding the 3'–5' DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat. Genet.*, 2007; 39: 1065–1067
- [92] Lehtinen D.A., Harvey S., Mulcahy M.J., Hollis T., Perrino F.W.: The TREX1 double-stranded DNA degradation activity is defective in dominant mutations associated with autoimmune disease. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 31649–31656
- [93] Li J., McMurray R.W.: Effects of chronic exposure to DDT and TCDD on disease activity in murine systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2009; 18: 941–949
- [94] Li Y., Zhao M., Yin H., Gao F., Wu X., Luo Y., Zhao S., Zhang X., Su Y., Hu N., Long H., Richardson B., Lu Q.: Overexpression of the growth arrest and DNA damage-induced 45α gene contributes to autoimmunity by promoting DNA demethylation in lupus T cells. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62: 1438–1447
- [95] Lindqvist A.K., Steinsson K., Johanneson B., Kristjánssdóttir H., Arnasson A., Gröndal G., Jonasson I., Magnusson V., Sturfelt G., Truedsson L., Svenungsson E., Lundberg I., Terwilliger J.D., Gyllensten U.B., Alarcón-Riquelme M.E.: A susceptibility locus for human systemic lupus erythematosus (hSLE1) on chromosome 2q. *J. Autoimmun.*, 2000; 14: 169–178
- [96] Liu J.L., Zhang F.Y., Liang Y.H., Xiao F.L., Zhang S.Q., Cheng Y.L., Yuan C.D., Chen Q.P., Yang S., Zhang X.J.: Association between the PD1.3A/G polymorphism of the *PDCDI* gene and systemic lupus erythematosus in European populations: a meta-analysis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2009; 23: 425–432
- [97] Lu Q., Wu A., Richardson B.C.: Demethylation of the same promoter sequence increases CD70 expression in lupus T cells and T cells treated with lupus-inducing drugs. *J. Immunol.*, 2005; 174: 6212–6219
- [98] Lu Q., Wu A., Tesmer L., Ray D., Yousif N., Richardson B.: Demethylation of CD40LG on the inactive X in T cells from women with lupus. *J. Immunol.*, 2007; 179: 6352–6358
- [99] Luo Y., Zhang X., Zhao M., Lu Q.: DNA demethylation of the perforin promoter in CD4⁺ T cells from patients with subacute cutaneous lupus erythematosus. *J. Dermatol. Sci.*, 2009; 56: 33–36
- [100] Luo Y., Zhao M., Lu Q.: Demethylation of promoter regulatory elements contributes to CD70 overexpression in CD4⁺ T cells from patients with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2010; 35: 425–430
- [101] Lv J., Yang Y., Zhou X., Yu L., Li R., Hou P., Zhang H.: FCGR3B copy number variation is not associated with lupus nephritis in a Chinese population. *Lupus*, 2010; 19: 158–161
- [102] Magnusson V., Lindqvist A.K., Castillejo-López C., Kristjánssdóttir H., Steinsson K., Gröndal G., Sturfelt G., Truedsson L., Svenungsson E., Lundberg I., Gunnarsson I., Bolstad A.I., Haga H.J., Jonsson R., Klareskog L., Alcocer-Varela J., Alarcón-Segovia D., Terwilliger J.D., Gyllensten U.B., Alarcón-Riquelme M.E.: Fine mapping of the SLEB2 locus involved in susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Genomics*, 2000; 70: 307–314
- [103] Mamtani M., Anaya J.M., He W., Ahuja S.K.: Association of copy number variation in the *FCGR3B* gene with risk of autoimmune diseases. *Genes Immun.*, 2010; 11: 155–160
- [104] Manderson A.P., Botto M., Walport M.J.: The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu. Rev. Immunol.*, 2004; 22: 431–456
- [105] Manger K., Repp R., Jansen M., Geisselbrecht M., Wassmuth R., Westerdal N.A., Pfahlberg A., Manger B., Kalden J.R., van de Winkel J.G.: Fcγ receptor IIa, IIIa, and IIb polymorphisms in German patients with systemic lupus erythematosus: association with clinical symptoms. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002; 61: 786–792
- [106] Marquart H.V., Schejbel L., Sjöholm A., Martensson U., Nielsen S., Koch A., Svejgaard A., Garred P.: C1q deficiency in an Inuit family: identification of a new class of C1q disease-causing mutations. *Clin. Immunol.*, 2007; 124: 33–40
- [107] Martens H.A., Zuurman M.W., de Lange A.H., Nolte I.M., van der Steege G., Navis G.J., Kallenberg C.G., Seelen M.A., Bijl M.: Analysis of C1q polymorphisms suggests association with systemic lupus erythematosus, serum C1q and CH50 levels and disease severity. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68: 715–720
- [108] Mason J.A., Bossingham D.: The clinical characterisation of systemic lupus erythematosus in a Far North Queensland indigenous kindred. *Lupus*, 2009; 18: 144–148
- [109] Meyer O., Hauptmann G., Tappeiner G., Ochs H.D., Mascart-Lemone F.: Genetic deficiency of C4, C2 or C1q and lupus syndromes. Association with anti-Ro (SS-A) antibodies. *Clin. Exp. Immunol.*, 1985; 62: 678–684
- [110] Morris D.L., Roberts A.L., Witherden A.S., Tarzi R., Barros P., Whittaker J.C., Cook T.H., Aitman T.J., Vyse T.J.: Evidence for both copy number and allelic (NA1/NA2) risk at the FCGR3B locus in systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2010; 18: 1027–1031
- [111] Mustelin T., Alonso A., Bottini N., Huynh H., Rahmouni S., Nika K., Louis-dit-Sully C., Tautz L., Togo S.H., Bruckner S., Mena-Duran A.V., al-Khoury A.M.: Protein tyrosine phosphatases in T cell physiology. *Mol. Immunol.*, 2004; 41: 687–700
- [112] Muzaffer M.A., Al-Mayouf S.M.: Clinical and laboratory variables of childhood systemic lupus erythematosus in western province of Saudi Arabia. *Rheumatol. Int.*, 2011; 31: 23–26
- [113] Nishimura H., Nose M., Hiai H., Minato N., Honjo T.: Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*, 1999; 11: 141–151
- [114] Okazaki T., Tanaka Y., Nishio R., Mitsuiye T., Mizoguchi A., Wang J., Ishida M., Hiai H., Matsumori A., Minato N., Honjo T.: Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. *Nat. Med.*, 2003; 9: 1477–1483
- [115] Orozco G., Sánchez E., González-Gay M.A., López-Nevot M.A., Torres B., Cáliz R., Ortego-Centeno N., Jiménez-Alonso J., Pascual-Salcedo D., Balsa A., de Pablo R., Nuñez-Roldan A., González-Escribano M.F., Martín J.: Association of a functional single-nucleotide polymorphism of PTPN22, encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 219–224
- [116] Panting K.J., Pinto M., Ellison J.: Lansoprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2009; 34: 733–734
- [117] Parks C.G., Cooper G.S.: Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus: a review of the evidence and exposure assessment methods in population- and clinic-based studies. *Lupus*, 2006; 15: 728–736
- [118] Patel P.C., Harrison R.E.: Membrane ruffles capture C3bi-opsonized particles in activated macrophages. *Mol. Biol. Cell*, 2008; 19: 4628–4639

- [119] Peralta-Ramirez M.I., Verdejo A., Munoz M.A., Sabio J.M., Jiménez-Alonso J.F., Pérez-García M., Lupus Symptoms Inventory (LSI): Development and validation of a self-evaluation inventory of the subjective symptoms of systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Psychol. Med. Settings*, 2007; 14: 344–350
- [120] Piotrowski P., Lianeri M., Wudarski M., Lacki J.K., Jagodziński P.P.: Contribution of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase non-receptor 22 to systemic lupus erythematosus in Poland. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2008; 26: 1099–1102
- [121] Prokunina L., Castillejo-López C., Oberg F., Gunnarsson I., Berg L., Magnusson V., Brookes A.J., Tentler D., Kristjansdóttir H., Gröndal G., Bolstad A.I., Svenungsson E., Lundberg I., Sturfelt G., Jönsson A., Truedsson L., Lima G., Alcocer-Varela J., Jonsson R., Gyllenstein U.B., Harley J.B., Alarcón-Segovia D., Steinsson K., Alarcón-Riquelme M.E.: A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat. Genet.*, 2002; 32: 666–669
- [122] Prokunina L., Gunnarsson I., Sturfelt G., Truedsson L., Seligman V.A., Olson J.L., Seldin M.F., Criswell L.A., Alarcón-Riquelme M.E.: The systemic lupus erythematosus – associated PDCD1 polymorphism PD1.3A in lupus nephritis. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50: 327–328
- [123] Qari A., Al-Mayouf S., Al-Owain M.: Mode of inheritance in systemic lupus erythematosus in Saudi multiplex families. *Genet. Couns.*, 2009; 20: 215–223
- [124] Rastin M., Hatef M.R., Tabasi N., Sheikh A., Morad Abbasi J., Mahmoudi M.: Sex hormones and peripheral white blood cell subsets in systemic lupus erythematosus patients. *Iran. J. Immunol.*, 2007; 4: 110–115
- [125] Reefman E., de Jong M.C., Kuiper H., Jonkman M.F., Limburg P.C., Kallenberg C.G., Bijl M.: Is disturbed clearance of apoptotic keratinocytes responsible for UVB-induced inflammatory skin lesions in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Res. Ther.*, 2006; 8: R156
- [126] Reilly C.M., Mishra N., Miller J.M., Joshi D., Ruiz P., Richon V.M., Marks P.A., Gilkeson G.S.: Modulation of renal disease in MRL/lpr mice by suberoylanilide hydroxamic acid. *J. Immunol.*, 2004; 173: 4171–4178
- [127] Reilly C.M., Thomas M., Gogal R.Jr., Olgun S., Santo A., Sodhi R., Samy E.T., Peng S.L., Gilkeson G.S., Mishra N.: The histone deacetylase inhibitor trichostatin A upregulates regulatory T cells and modulates autoimmunity in NZB/W F1 mice. *J. Autoimmun.*, 2008; 31: 123–130
- [128] Remmers E.F., Plenge R.M., Lee A.T., Graham R.R., Hom G., Behrens T.W., de Bakker P.I., Le J.M., Lee H.S., Batliwalla F., Li W., Masters S.L., Booy M.G., Carulli J.P., Padyukov L., Alfredsson L., Klareskog L., Chen W.V., Amos C.I., Criswell L.A., Seldin M.F., Kastner D.L., Gregersen P.K.: STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 977–986
- [129] Rice G., Newman W.G., Dean J., Patrick T., Parmar R., Flintoff K., Robins P., Harvey S., Hollis T., O'Hara A., Herrick A.L., Bowden A.P., Perrino W.F., Lindahl T., Barnes D.E., Crow Y.J.: Heterozygous mutations in TREX1 cause familial chilblain lupus and dominant Aicardi-Goutieres syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 2007; 80: 811–815
- [130] Rice G., Patrick T., Parmar R., Taylor C.F., Aeby A., Aicardi J., Artuch R., Montalto S.A., Bacino C.A., Barroso B., Baxter P., Benko W.S., Bergmann C., Bertini E., Biancheri R., Blair E.M., Blau N., Bonthron D.T., Briggs T., Brueton L.A., Brunner H.G., Burke C.J., Carr I.M., Carvalho D.R., Chandler K.E., Christen H.J., Corry P.C., Cowan F.M., Cox H., D'Arrigo S., Dean J., De Laet C., De Praeter C., Dery C., Ferrie C.D., Flintoff K., Frints S.G., Garcia-Cazorla A., Gener B., Goizet C., Goutieres F., Green A.J., Guet A., Hamel B.C., Hayward B.E., Heiberg A., Hennekam R.C., Husson M., Jackson A.P., Jayatunga R., Jiang Y.H., Kant S.G., Kao A., King M.D., Kingston H.M., Klepper J., van der Knaap M.S., Kornberg A.J., Kotzot D., Kratzer W., Lacombe D., Lagae L., Landrieu P.G., Lanzi G., Leitch A., Lim M.J., Livingston J.H., Lourenco C.M., Lyall E.G., Lynch S.A., Lyons M.J., Marom D., McClure J.P., McWilliam R., Melancon S.B., Mewasingh L.D., Moutard M.L., Nischal K.K., Ostergaard J.R., Prendiville J., Rasmussen M., Rogers R.C., Roland D., Rosser E.M., Rostasy K., Roubertie A., Sanchis A., Schiffmann R., Scholl-Burki S., Seal S., Shalev S.A., Corcoles C.S., Sinha G.P., Soler D., Spiegel R., Stephenson J.B., Tacke U., Tan T.Y., Till M., Tolmie J.L., Tomlin P., Vagnarelli F., Valente E.M., Van Coster R.N., Van der Aa N., Vanderver A., Vles J.S., Voit T., Wassmer E., Weschke B., Whiteford M.L., Willemsen M.A., Zankl A., Zuberi S.M., Orcesi S., Fazzi E., Lebon P., Crow Y.J.: Clinical and molecular phenotype of Aicardi-Goutieres syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 2007; 81: 713–725
- [131] Richardson B., Powers D., Hooper F., Yung R.L., O'Rourke K.: Lymphocyte function-associated antigen 1 overexpression and T cell autoreactivity. *Arthritis Rheum.*, 1994; 37: 1363–1372
- [132] Richardson B.C., Strahler J.R., Pivrotto T.S., Qudus J., Bayliss G.E., Gross L.A., O'Rourke K.S., Powers D., Hanash S.M., Johnson M.A.: Phenotypic and functional similarities between 5-azacytidine-treated T cells and a T cell subset in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1992; 35: 647–662
- [133] Rider V., Jones S., Evans M., Bassiri H., Afzar Z., Abdou N.I.: Estrogen increases CD40 ligand expression in T cells from women with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 2001; 28: 2644–2649
- [134] Russell A.I., Cunninghame Graham D.S., Shepherd C., Robertson C.A., Whittaker J., Meeks J., Powell R.J., Isenberg D.A., Walport M.J., Vyse T.J.: Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Hum. Mol. Genet.*, 2004; 13: 137–147
- [135] Sabio J.M., Vargas-Hitos J., Zamora-Pasadas M., Mediavilla J.D., Navarrete N., Ramirez A., Hidalgo-Tenorio C., Jáimez L., Martín J., Jiménez-Alonso J., Grupo Lupus Virgen de las Nieves: Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 2009; 36: 2204–2211
- [136] Saevardottir S., Steinsson K., Ludviksson B.R., Gröndal G., Valdimarsson H.: Mannan-binding lectin may facilitate the clearance of circulating immune complexes – implications from a study on C2-deficient individuals. *Clin. Exp. Immunol.*, 2007; 148: 248–253
- [137] Salvi V., Bosisio D., Mitola S., Andreoli L., Tincani A., Sozzani S.: Trichostatin A blocks type I interferon production by activated plasmacytoid dendritic cells. *Immunobiology*, 2010; 215: 756–761
- [138] Satoh M., Kuroda Y., Yoshida H., Behney K.M., Mizutani A., Akaogi J., Nacionales D.C., Lorenson T.D., Rosenbauer R.J., Reeves W.H.: Induction of lupus autoantibodies by adjuvants. *J. Autoimmun.*, 2003; 21: 1–9
- [139] Sawalha A.H., Webb R., Han S., Kelly J.A., Kaufman K.M., Kimberly R.P., Alarcón-Riquelme M.E., James J.A., Vyse T.J., Gilkeson G.S., Choi C.B., Scofield R.H., Bae S.C., Nath S.K., Harley J.B.: Common variants within MECP2 confer risk of systemic lupus erythematosus. *PLoS One*, 2008; 3: e1727
- [140] Shih P.B., Manzi S., Shaw P., Kenney M., Kao A.H., Bontempo F., Barmada M.M., Kammerer C., Kambh M.I.: Genetic variation in C-reactive protein (CRP) gene may be associated with risk of systemic lupus erythematosus and CRP concentrations. *J. Rheumatol.*, 2008; 35: 2171–2178
- [141] Sigurdsson S., Göring H.H., Kristjansdóttir G., Milani L., Nordmark G., Sandling J.K., Eloranta M.L., Feng D., Sangster-Guity N., Gunnarsson I., Svenungsson E., Sturfelt G., Jönsson A., Truedsson L., Barnes B.J., Alm G., Rönnblom L., Sjövänen A.C.: Comprehensive evaluation of the genetic variants of interferon regulatory factor 5 (IRF5) reveals a novel 5 bp length polymorphism as strong risk factor for systemic lupus erythematosus. *Hum. Mol. Genet.*, 2008; 17: 872–881
- [142] Simard J.F., Costenbader K.H.: What can epidemiology tell us about systemic lupus erythematosus? *Int. J. Clin. Pract.*, 2007; 61: 1170–1180
- [143] Siriboonrit U., Tsuchiya N., Sirikong M., Kyogoku C., Bejrachandra S., Suthipinittharm P., Luangtrakool K., Srinak D., Thongpradit R., Fujiwara K., Chandanayingyong D., Tokunaga K.: Association of Fcγ receptor IIb and IIIb polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Thais. *Tissue Antigens*, 2003; 61: 374–383
- [144] Siu H.O., Yang W., Lau C.S., Chan T.M., Wong R.W., Wong W.H., Lau Y.L., Alarcón-Riquelme M.E.: Association of a haplotype of IRF5 gene with systemic lupus erythematosus in Chinese. *J. Rheumatol.*, 2008; 35: 360–362
- [145] Sontheimer R.D., Racila E., Racila D.M.: C1q: its functions within the innate and adaptive immune responses and its role in lupus autoimmunity. *J. Invest. Dermatol.*, 2005; 125: 14–23
- [146] Spillane A.P., Xia Y., Sniezek P.J.: Drug-induced lupus erythematosus in a patient treated with adalimumab. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007; 56(Suppl.5): S114–S116
- [147] Stetson D.B., Ko J.S., Heidmann T., Medzhitov R.: Trex1 prevents cell-intrinsic initiation of autoimmunity. *Cell*, 2008; 134: 587–598
- [148] Stetson D.B., Medzhitov R.: Recognition of cytosolic DNA activates an IRF3-dependent innate immune response. *Immunity*, 2006; 24: 93–103
- [149] Su K., Yang H., Li X., Li X., Gibbie A.W., Cafardi J.M., Zhou T., Edberg J.C., Kimberly R.P.: Expression profile of FcγRIIb on leukocytes and its dysregulation in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, 2007; 178: 3272–3280



- [150] Suarez-Gestal M., Calaza M., Endreffy E., Pullmann R., Ordi-Ros J., Sebastiani G.D., Ruzickova S., Santos M.J., Papasteriades C., Marchini M., Skopouli F.N., Suarez A., Blanco F.J., D'Alfonso S., Bijl M., Carreira P., Witte T., Migliaresi S., Gomez-Reino J.J., Gonzalez A., European Consortium of SLE DNA Collections: Replication of recently identified systemic lupus erythematosus genetic associations: a case-control study. *Arthritis Res. Ther.*, 2009; 11: R69
- [151] Sun-Tan C., Ozgür T.T., Kilinç G., Topaloğlu R., Gököz O., Ersoy-Evans S., Sanal O.: Hereditary C1q deficiency: a new family with C1qA deficiency. *Turk. J. Pediatr.*, 2010; 52: 184–186
- [152] Szalai A.J., Alarcón G.S., Calvo-Alén J., Toloza S.M., McCrory M.A., Edberg J.C., McGwin G.Jr., Bastian H.M., Fessler B.J., Vilá L.M., Kimberly R.P., Reveille J.D.: Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXX: association between C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms and vascular events. *Rheumatology*, 2005; 44: 864–868
- [153] Tanaka Y., Suzuki Y., Tsuge T., Kanamaru Y., Horikoshi S., Monteiro R.C., Tomino Y.: FcγRIIa-131R allele and FcγRIIIa-176V/V genotype are risk factor for progression of IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005; 20: 2439–2445
- [154] Taylor K.E., Remmers E.F., Lee A.T., Ortmann W.A., Plenge R.M., Tian C., Chung S.A., Nítham J., Hom G., Kao A.H., Demirci F.Y., Kamboh M.I., Petri M., Manzi S., Kastner D.L., Seldin M.F., Gregersen P.K., Behrens T.W., Criswell L.A.: Specificity of the STAT4 genetic association for severe disease manifestations of systemic lupus erythematosus. *PLoS Genet.*, 2008; 4: e1000084
- [155] Thorburn C.M., Prokunina-Olsson L., Sterba K.A., Lum R.F., Seldin M.F., Alarcon-Riquelme M.E., Criswell L.A.: Association of PDCD1 genetic variation with risk and clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort. *Genes Immun.*, 2007; 8: 279–287
- [156] US National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms. <http://www.cancer.gov/dictionary/?CdrID=618610>, <http://www.cancer.gov/dictionary/?CdrID=618613> (18.09.2011)
- [157] Vassallo G., Newton R.W., Chieng S.E., Haeney M.R., Shabani A., Arkwright P.D.: Clinical variability and characteristic autoantibody profile in primary C1q complement deficiency. *Rheumatology*, 2007; 46: 1612–1614
- [158] Velázquez-Cruz R., Orozco L., Espinosa-Rosales F., Carreno-Manjarrez R., Solís-Vallejo E., López-Lara N.D., Ruiz-López I.K., Rodríguez-Lozano A.L., Estrada-Gil J.K., Jiménez-Sánchez G., Baca V.: Association of PDCD1 polymorphisms with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2007; 15: 336–341
- [159] Watford W.T., Hissong B.D., Bream J.H., Kanno Y., Muul L., O'Shea J.J.: Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. *Immunol. Rev.*, 2004; 202: 139–156
- [160] Wetter D.A., Davis M.D.: Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor α therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin. Proc.*, 2009; 84: 979–984
- [161] Willcocks L.C., Lyons P.A., Clatworthy M.R., Robinson J.L., Yang W., Newland S.A., Plagnol V., McGovern N.N., Condliffe A.M., Chilvers E.R., Adu D., Jolly E.C., Watts R., Lau Y.L., Morgan A.W., Nash G., Smith K.G.: Copy number of FCGR3B, which is associated with systemic lupus erythematosus, correlates with protein expression and immune complex uptake. *J. Exp. Med.*, 2008; 205: 1573–1582
- [162] Wu H., Cantor R.M., Graham D.S., Lingren C.M., Farwell L., Jager P.L., Bottini N., Grossman J.M., Wallace D.J., Hahn B.H., Julkunen H., Hebert L.A., Rovin B.H., Birmingham D.J., Rioux J.D., Yu C.Y., Kere J., Vyse T.J., Tsao B.P.: Association analysis of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 in systemic lupus erythematosus families: increased T allele frequency in systemic lupus erythematosus patients with autoimmune thyroid disease. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 2396–2402
- [163] Wu Y.L., Yang Y., Chung E.K., Zhou B., Kitzmiller K.J., Savelli S.L., Nagaraja H.N., Birmingham D.J., Tsao B.P., Rovin B.H., Hebert L.A., Yu C.Y.: Phenotypes, genotypes and disease susceptibility associated with gene copy number variations: complement C4 CNVs in European American healthy subjects and those with systemic lupus erythematosus. *Cytogenet. Genome Res.*, 2008; 123: 131–141
- [164] Yamazaki S., Yoshiike F., Hirai K., Kakegawa T., Ikeda M., Nagata A., Saito G., Nishimura H., Hosaka N., Ehara T.: Silica-associated systemic lupus erythematosus in an elderly man. *Intern. Med.*, 2007; 46: 1867–1871
- [165] Yang W., Zhao M., Hirankarn N., Lau C.S., Mok C.C., Chan T.M., Wong R.W., Lee K.W., Mok M.Y., Wong S.N., Avihingsanon Y., Lin I.O., Lee T.L., Ho M.H., Lee P.P., Wong W.H., Sham P.C., Lau Y.L.: ITGAM is associated with disease susceptibility and renal nephritis of systemic lupus erythematosus in Hong Kong Chinese and Thai. *Hum. Mol. Genet.*, 2009; 18: 2063–2070
- [166] Yang Y., Lhotta K., Chung E.K., Eder P., Neumair F., Yu C.Y.: Complete complement components C4A and C4B deficiencies in human kidney diseases and systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, 2004; 173: 2803–2814
- [167] Ye D., Pan F., Zhang K., Li X., Xu J., Hao J.: A novel single-nucleotide polymorphism of the Fcγ receptor IIIa gene is associated with genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in Chinese populations: a family-based association study. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2006; 31: 553–557
- [168] Yin H., Zhao M., Wu X., Gao F., Luo Y., Ma L., Liu S., Zhang G., Chen J., Li F., Zuo X., Lu Q.: Hypomethylation and overexpression of CD70 (TNFSF7) in CD4⁺ T cells of patients with primary Sjögren's syndrome. *J. Dermatol. Sci.*, 2010; 59: 198–203
- [169] Yokoyama K., Su I.H., Tezuka T., Yasuda T., Mikoshiba K., Tarakhovsky A., Yamamoto T.: BANK regulates BCR-induced calcium mobilization by promoting tyrosine phosphorylation of IP3 receptor. *EMBO J.*, 2002; 21: 83–92
- [170] Zhao M., Tang J., Gao F., Wu X., Liang Y., Yin H., Lu Q.: Hypomethylation of IL10 and IL13 promoters in CD4⁺ T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2010; 2010: 931018
- [171] Zikherman J., Hermiston M., Steiner D., Hasegawa K., Chan A., Weiss A.: PTPN22 deficiency cooperates with the CD45 E613R allele to break tolerance on a non-autoimmune background. *J. Immunol.*, 2009; 182: 4093–4106

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.