® Postepy Hig Med Dosw (online), 2011; 65: 597-605
e-ISSN 1732-2693

www.phmd.pl
Review

Received: 2011.07.05
Accepted: 2011.09.08
Published: 2011.09.14

Pentraksyny – znaczenie w patogenezie tocznia rumieniowatego układowego

Pentraxins – their importance in pathogenesis of systemic lupus erythematosus

Katarzyna Jakuszko, Magdalena Krajewska, Wacław Weyde, Katarzyna Grzegorczyk, Marian Klinger

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest chorobą autoimmunologiczną, w której podstawowy mechanizm patogenetyczny to zaburzenia przebiegu apoptozy oraz upośledzenie czynności komórek immunologicznych, prowadzące do kumulacji niezdegradowanego materiału komórkowego. W pracy omówiono substancje zaangażowane w procesy opsonizacji i usuwania materiału komórkowego, m.in. składowe dopełniacza, pentraksyny, kolektyny oraz wpływ ich niedoboru na rozwój i progresję TRU. Wiele doniesień wskazuje na szczególną rolę pentraksyn (białka C-reaktywnego, osoczowego amyloidu P oraz pentraksyny 3), które dzięki przyspieszaniu fagocytozy uszkodzonych komórek własnych i aktywowaniu klasycznej drogi dopełniacza, uczestniczą w ukrywaniu antygenów przed układem immunologicznym. Na podstawie badań na doświadczalnych mysich modelach tocznia wykazano, że CRP uczestniczy w hamowaniu powstawania i progresji choroby nerek oraz obniżaniu wykładników aktywności immunologicznej. Przyczyna występującego w toczniu rumieniowatym układowym niedoboru pentraksyn, mimo obecności podwyższonego stężenia interleukiny 6 oraz innych cech aktywności choroby, nie jest do końca poznana. Przeciwciała anty-mCRP, wiążąc CRP, tworzą kompleksy immunologiczne, ulegają odłożeniu w kłębuszkach nerkowych i w ten sposób mogą inicjować lub nasilać stan zapalny. Obserwowany związek stężenia przeciwciał anty-CRP z klinicznymi i immunologicznymi cechami aktywności toczniowego zapalenia nerek, wskazuje na możliwość ich wykorzystania jako wskaźnika określającego ciężkość choroby i potencjalnej odpowiedzi na leczenie. Nowe badania wykazują, że niskie wartości białka C-reaktywnego u chorych z TRU mogą być również związane z zahamowaniem ekspresji genów CRP przez interferon-α, co sugeruje, że hamowanie wytwarzania interferonu-α może być celem terapeutycznym w toczniu rumieniowatym układowym.

Słowa kluczowe: **toczeń rumieniowaty układowy • pentraksyny • białko C-reaktywne**

Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease, whose main pathomechanism is attributed to the disturbed apoptotic process and dysfunction of the immune cells, leading to the accumulation of undegraded cellular matrix. This paper presents molecules such as complement components, pentraxins, and collectins, which are involved in the opsonization and removal of cellular material, and shows how deficiencies in these processes may contribute to SLE development and progression. Many reports indicate the specific role of the pentraxins (C-reactive protein, serum amyloid P, pentraxin 3), which, due to enhancing the phagocytosis of damaged cells and inducing the classical pathway of complement activation, participate in masking antigens from the immune system. The influence of CRP on inhibition of development and progression

of kidney disease and decreasing the immune activity markers was demonstrated on the basis of research in experimental, mouse models of SLE. The decreased pentraxin response described in systemic lupus erythematosus patients, despite the presence of high levels of interleukin-6 and other markers of disease activity, is still unclear. Anti-mCRP antibodies bind CRP to form immune complexes, which are deposited in glomeruli and may initiate or exacerbate inflammation. In the literature, the correlation between raised levels of anti-CRP antibodies and clinical and immunological activity of lupus nephritis was proved. It shows their importance as a factor determining the severity of the disease and response to treatment. Novel studies suggest that the low CRP response in SLE is due to interferon-α inhibition of gene expression and CRP synthesis. This suggests that therapeutic targets in systemic lupus erythematosus should also be based on inhibiting the synthesis of interferon-α.

Key words: **systemic lupus erythematosus • pentraxins • C-reactive protein**

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=959276

Word count: 3739
Tables: –
Figures: –
References: 74

Adres autorki: lek. Katarzyna Jakuszko, Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej AM, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław; e-mail: kasia.jakuszko@wp.pl

Wykaz krótów: **ANA** – przeciwciała przeciwjądrowe (antinuclear antibodies); **anty-dsDNA** – przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA (anty double-stranded DNA antibodies); **CR1** – receptor dla dopełniacza typu 1 (erythrocyte complement receptor type1); **CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein); **DNA** – kwas deoksyrybonukleinowy (deoxyribonucleic acid); **DNA-za** – deoksyrybonukleaza (deoxyribonuclease); **FcγR** – receptor Fc gamma makrofagów (Fc gamma receptor); **La** – proteina wiążąca RNA (RNA binding protein); **LAP** – wątrobowe białko aktywujące (liver activating protein); **LIP** – wątrobowe białko hamujące (liver inhibitory protein); **LPS** – lipopolisacharyd (lipopolysaccharide); **MAC** – kompleks uszkadzający błonę (membrane attack complex); **MBL** – lektyna wiążąca mannan (mannan binding lectin); **mCRP** – monomeryczne CRP (monomeric CRP); **pCRP** – pentameryczne CRP (pentameric CRP); **PTX3** – pentraksyna 3 (pentraxin 3); **Ro** – kompleks rybonukleoproteiny (ribonucleoprotein complex); **SAP** – osoczowy amyloid P (serum amyloid P); **SCLE** – podostry toczeń skórny (subacute cutaneus lupus erythematosus); **SLE** – (systemic lupus erythematosus); **SnRNP** – mała jądrowa rybonukleoproteina (small nuclear ribonucleoprotein); **STAT-1** – przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji 1 (signal transducer and activator of transcription 1); **STAT-3** – przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji 3 (signal transducer and activator of transcription 3); **TGF-β** – transformujący czynnik wzrostu beta (transforming growth factor beta); **TNF-α** – czynnik martwicy guza alfa (tumor necrosis factor alfa); **TRU** – toczeń rumieniowaty układowy; **TZN** – toczniowe zapalenie nerek.

Wprowadzenie

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest chorobą autoimmunologiczną, która może przybierać różne postacie kliniczne – od rumienia na twarzy, przez dolegliwości stawowe, do poważnych zaburzeń narządowych [47]. Zgodnie z klasyfikacją Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego, do rozpoznania TRU wymagana jest obecność co najmniej czterech, spośród jedenastu kryteriów. Należą do nich zmiany skórne, zmiany w obrębie błon śluzowych i surowiczych, zapalenie stawów, zaburzenia nerkowe, neuropsychiatryczne, hematologiczne oraz immunologiczne [24].

Patogeneza tocznia układowego związana jest z obecnością wielu genetycznych i środowiskowych czynników ryzyka. Mutacje w obrębie genów, kodujących określone elementy układu immunologicznego, m.in. składowe dopełniacza, pentraksyny, receptory uczestniczące w poszczególnych etapach odpowiedzi immunologicznej, należą do czynników odpowiedzialnych za rozwój choroby. Białka kodowane przez te geny mogą wywoływać zaburzenia regulacji limfocytów T i B oraz utratę tolerancji immunologicznej antygenów. Do najlepiej poznanych środowiskowych czynników ryzyka rozwoju TRU należą promieniowanie ultrafioletowe, infekcje wirusowe oraz leki (np. prokainamid, hydralazyna, chinidyna) [47].

Ważnym mechanizmem patogenetycznym rozwoju tocznia są zaburzenia przebiegu apoptozy oraz upośledzenie czynności komórek immunologicznych, prowadzące

do kumulacji niezdegradowanego materiału komórkowego. Charakterystyczne dla TRU zaburzenia funkcji komórek dendrytycznych i limfocytów T, powodują nadreaktywność komórek B i wytwarzanie wielu przeciwciał. Autoprzeciwciała, po utworzeniu kompleksów immunologicznych z antygenami i związaniu z dopełniaczem, odkładają się w kłębuszkach nerkowych, powodując stan zapalny, uszkodzenie tkanek i powstanie charakterystycznych objawów klinicznych [46].

Znaczenie apoptozy w regulacji odpowiedzi immunologicznej

Proces apoptozy, czyli programowanej śmierci komórki, jest jednym z podstawowych mechanizmów homeostazy, uczestniczących w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Komórki apoptotyczne, otoczone przez fagocyty, ulegają połączeniu z lizosomami, co prowadzi do degradacji chromosomalnego kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) do nukleosomów, a następnie do nukleotydów [13]. Anionowe fosfolipidy oraz nukleosomy i rybonukleoproteiny, m.in. kompleks rybonukleoproteiny (Ro), proteina wiążąca RNA (La), mała jądrowa rybonukleoproteina (snRNP), jeśli unikną fizjologicznego usunięcia, stają się głównym źródłem autoantygenów w TRU. Wykazano, że antygeny te są przenoszone z przedziałów wewnątrzkomórkowych i prezentowane na powierzchni umierających komórek, co wywołuje nasiloną odpowiedź immunologiczną [9]. Znanych jest kilka mechanizmów prowadzących do zaburzeń usuwania materiału apoptotycznego u chorych z TRU. Badania na mysim modelu tocznia z mutacją genu deoksyrybonukleazy 1 (DNA-zy 1) wykazały, że główną rolę w rozwoju klasycznych objawów klinicznych odgrywa zaburzenie aktywności tej nukleazy. Nieprawidłowa funkcja DNA-zy 1 powoduje powstanie niezdegradowanego DNA i w konsekwencji tworzenie się kompleksów immunologicznych odkładających się w kłębuszkach nerkowych [43].

U zdrowych osób fosfolipidy są przemieszczane na zewnętrzną powierzchnię błony apoptotycznych lub nekrotycznych komórek pod wpływem fosfolipaz lub kompleksu dopełniacza, ale nie są tam eksponowane. Proces ten ułatwia rozpoznanie umierających komórek przez określone receptory (np. receptor fosfatydyloseryny) i ich szybkie usuwanie przez makrofagi tkankowe [23]. Makrofagi wytwarzają przeciwzapalne cytokiny, m.in. transformujący czynnik wzrostu beta (TGF-β), co prowadzi do zahamowania reakcji immunologicznej, osłabienia prezentowania antygenów przez komórki dendrytyczne i indukcji tolerancji T- i B-komórkowej [58].

U chorych na toczeń rumieniowaty układowy materiał apoptotyczny nie jest sprawnie usuwany przez makrofagi i gromadzi się, przez co staje się dostępny dla komórek prezentujących antygen. Zaobserwowano, że makrofagi pacjentów z TRU mają mniejsze wymiary i charakteryzują się krótszym czasem przeżycia oraz upośledzoną zdolnością fagocytozy, co przy współistnieniu innych zaburzeń, prowadzi do nadmiernego pobudzenia układu odpornościowego [17].

Stymulacja przez autoantygeny jest główną przyczyną powstawania autoreaktywnych limfocytów T i B oraz wytwarzania przeciwciał w toczniu rumieniowatym układowym [42].

Uważa się, że upośledzenie usuwania materiału apoptotycznego stanowi podstawowy mechanizm patogenezy i progresji w tej chorobie. Obserwowane spowolnienie lub zahamowanie fagocytozy komórek apoptotycznych wynika zarówno z zaburzeń budowy i funkcji makrofagów, jak również z niedoboru m.in. składowej dopełniacza C1q, immunoglobuliny M, osoczowego amyloidu P oraz z obecności określonych czynników w surowicy. Wykazano między innymi udział nukleosomów oraz przeciwciał o właściwościach opsonizujących w zahamowaniu procesów usuwania komórek apoptotycznych przez makrofagi. Nie udowodniono wpływu przeciwciał skierowanych przeciw dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA) na szybkość tych procesów [33].

W doświadczalnym, mysim modelu tocznia ($MRL^{+/+}$), charakteryzującym się obecnością przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) oraz toczniowym zapaleniem nerek o umiarkowanym nasileniu, badano zależność szybkości procesu fagocytozy od obecności nukleosomów w surowicy. Wykazano, że obecność nukleosomów powoduje upośledzenie wychwytu komórek apoptotycznych przez makrofagi i zahamowanie fagocytozy we wczesnych etapach choroby, jeszcze przed pojawieniem się w surowicy przeciwciał przeciwjądrowych [32]. Określano również wpływ autoprzeciwciał o potencjalnych właściwościach opsonizujących, skierowanych przeciw antygenom (takim jak beta2-glikoproteina, kompleks fosfatydyloseryny), eksponowanym na komórkach apoptotycznych obecnych w surowicy chorych z TRU. Okazało się, że opsonizacja komórek apoptotycznych przez przeciwciała obecne w ich surowicy zaburza interakcję z receptorami Fc gamma makrofagów (FcγR), przez co zahamowany jest wychwyt niszczonych komórek i zaburzony przebieg fagocytozy [49]. Ukazała się również publikacja opisująca badanie, na podstawie którego stwierdzono, że przeciwciała antyfosfolipidowe powodują zwiększenie wychwytu materiału apoptotycznego przez makrofagi. Towarzyszące temu wydzielanie dużych ilości prozapalnych cytokin, m.in. czynnika martwicy guza alfa (TNF-α), mimo ułatwiania procesu fagocytozy, może zwiększać immunogenność niszczonych antygenów i nasilać reakcję zapalną [35].

Osoczowe opsoniny

W procesie apoptozy ważną rolę odgrywają określone receptory i substancje, takie jak składowe dopełniacza lub immunoglobulina A [48]. Ich niedobór prowadzi do zaburzeń usuwania komórek apoptotycznych i bezpośrednio uczestniczy w patogenezie TRU [42].

Fizjologicznie składowe dopełniacza zwiększają aktywność fagocytów i są niezbędne do efektywnego wychwytu oraz eliminacji zdegradowanych struktur komórkowych podczas procesów zachodzących we wszystkich etapach apoptozy [39]. Składowa C1q, współdziałając z DNA-zami, umożliwia degradację nukleosomów pochodzących z komórek apoptotycznych [18]. Niedobór C1q i innych składowych dopełniacza (m.in. C4) stanowi jeden z najsilniejszych czynników ryzyka genetycznego dla TRU – opsonizacja jest mniej efektywna, nagromadzony materiał nie jest usuwany, powoduje to wydzielanie przez makrofagi prozapalnych cytokin (np. TNF-α) i rozwój przewlekłej autoimmunizacji [19]. Niedobór składowych dopełniacza, wynikający z genetycznego defektu ich syntezy, występuje

rzadko. Częściej obserwowany jest niedobór nabyty, spowodowany obecnością autoprzeciwciał przeciw C1q [44] lub inaktywacją C4 przez leki (np. hydralazynę) [62].

Opisano proces wychwytu komórek apoptotycznych niezależny od dopełniacza, co sugeruje udział innych potencjalnych opsonin, takich jak: kolektyny, pentraksyny i białka przeciwzakrzepowe, w procesach opsonizacji i usuwania materiału komórkowego [10]. Kolektyny są grupą nowo odkrytych opsonin komórek apoptotycznych. Należy do nich lektyna wiążąca mannan (MBL), która charakteryzuje się zdolnością budowy struktur podobnych do C1q i rozpoznawania białek molekularnych na patogenach. MBL inicjuje fagocytozę, zarówno bezpośrednio przez receptory swoiste dla kolektyny, jak i pośrednio, zwiększając odkładanie się składowych dopełniacza [34]. Wśród chorych z TRU oraz reumatoidalnym zapaleniem stawów odnotowano częstszą mutację genu kodującego MBL [27].

Ukazały się również doniesienia, które sugerują, że w procesie opsonizacji komórek apoptotycznych oraz stymulowaniu fagocytozy uczestniczy naturalny antykoagulant – białko S [71]. Niedobór białka S może prowadzić do rozwoju autoimmunizacji [1].

Pentraksyny w patogenezie tocznia rumieniowatego układowego

Pentraksyny, białka ostrej fazy, odgrywają ważną rolę podczas odpowiedzi immunologicznej u ludzi oraz u wielu gatunków zwierząt. Białka te uczestniczą w różnych fazach reakcji zapalnej, ich wydzielanie zwiększa się podczas infekcji i uszkodzenia tkanek, ponieważ jest stymulowane przez cytokiny [22]. Pentraksyny są glikoproteinami, których struktura nie uległa zmianie podczas ewolucji. Są złożone z pięciu identycznych podjednostek. Ze względu na strukturę białka te dzieli się na dwie grupy. Krótkie pentraksyny, takie jak białko C-reaktywne (CRP) i osoczowy amyloid P (SAP), są wytwarzane w wątrobie, głównie pod wpływem stymulacji przez interleukinę 6. Długa pentraksyna 3 (PTX3) jest wytwarzana w tkankach przez komórki jednojądrzaste w odpowiedzi na interleukinę 1β, TNF-α oraz po stymulacji przez lipopolisacharyd (LPS) [36]. Pentraksyny odgrywają ważną rolę w rozpoznawaniu patogenów i uszkodzonych komórek własnych, aktywowaniu klasycznej drogi dopełniacza oraz pobudzaniu fagocytozy [37].

Antygeny jądrowe i jąderkowe, stanowiące główny cel autoprzeciwciał są przez związanie z pentraksynami szybciej usuwane. Białko C-reaktywne wiąże się między innymi z błonami komórkowymi uszkodzonych komórek, z małą jądrową rybonukleoproteiną (snRNP) oraz z chromatyną przez interakcje z histonami – domeną aminową białka H2A, wchodzącego w strukturę rdzenia nukleosomu oraz domeną karboksylową białka H1, łączącego DNA nawinięte na nukleosom. SAP ulega związaniu z chromatyną i antygenami jąderkowymi, a PTX3 z białkami błonowymi dojrzałych komórek apoptotycznych oraz z histonami [22]. Poprzez ukrywanie tych antygenów i przyspieszanie ich usuwania, pentraksyny zapobiegają autoimmunizacji [37].

Wykazano, że komórki apoptotyczne otoczone przez pentraksyny, są fagocytowane za pośrednictwem mechanizmów wykorzystujących receptor Fcγ makrofagów [40,69]. Białko C-reaktywne i osoczowy amyloid P, przez zależne od wapnia wiązanie dojrzałych apoptotycznych limfocytów oraz komórek uszkodzonych przez kompleks dopełniacza, pobudzają fagocytozę oraz zwiększają uwalnianie przez makrofagi przeciwzapalnych i chemotaktycznych cytokin (m.in. interleukiny 10, antagonisty receptora interleukiny 1) [15].

PTX3, wiążąc się z materiałem apoptotycznym, powoduje ukrycie antygenów i utrudnia ich prezentowanie przez komórki dendrytyczne, co prowadzi do zmniejszenia aktywacji autoreaktywnych limfocytów T $CD8^+$ i ograniczenia uszkodzenia tkanek [4]. Opisano także wiązanie się PTX3 do późnych komórek apoptotycznych niezależne od wapnia, podlegające hamowaniu przez CRP i SAP [54].

Pentraksyny, przez połączenie z określonymi sekwencjami w obrębie C1q, mają zdolność aktywacji klasycznej drogi dopełniacza, co również jest ważnym mechanizmem przyczyniającym się do usuwania materiału apoptotycznego [22]. CRP i SAP przed połączeniem się z C1q przechodzą zmiany strukturalne, które polegają na odsłonięciu charakterystycznych miejsc wiązania [59]. PTX3 łączy się z C1q w niezmienionej postaci, jednak ta interakcja ma słabszy wpływ na aktywację kaskady dopełniacza [3]. Poza dobrze poznanym działaniem CRP na aktywację klasycznej drogi dopełniacza, opisano również jego hamujący wpływ na alternatywną drogę dopełniacza w procesie zmniejszenia wytwarzania kompleksu uszkadzającego błonę (MAC). To przeciwstawne działanie CRP podczas wczesnej i późnej fazy aktywacji dopełniacza, ma ogromne znaczenie, ponieważ pobudza opsonizację komórek apoptotycznych, a także chroni komórki przed nadmiernym uszkodzeniem, lizą i uwolnieniem prozapalnych cytokin [21].

Mutacja genu CRP na krótkim ramieniu chromosomu 1 (1q23), powodująca jego niewielkie stężenie w surowicy, jest związana z wytwarzaniem przeciwciał przeciwjądrowych i prowadzi do rozwoju TRU [55]. Analizowano wpływ polimorfizmu genów CRP oraz receptora Fcγ (FcγRIIa, FcγRIIIa, FcγRIIIb) na rozwój określonych objawów klinicznych tocznia. Wykazano, że dwa polimorfizmy w genie CRP, oznaczone jako CRP2 a 61 (G/C) oraz CRP4 a 226 (G/A), mają znaczenie funkcjonalne. Obecność alleli A i C wiąże się z niskim stężeniem białka C-reaktywnego w surowicy. Ponadto z występowaniem allelu A związane jest wysokie ryzyko rozwoju toczniowego zapalenia nerek (TZN) i niskie ryzyko powstania zapalenia stawów, co dowodzi, że tło patogenetyczne zmian nerkowych i stawowych jest różne.

U chorych z toczniowym kłębuszkowym zapaleniem nerek (klasy III i IV WHO) częściej stwierdzano genotyp FcγRIIIa-F176. Allel F, kodujący fenyloalaninę, współistnieje z obecnością receptorów Fcγ o niewielkim powinowactwie do immunoglobuliny G (IgG1, IgG2 i IgG3). Sprzyja to zaburzeniom usuwania kompleksów immunologicznych i aktywacji limfocytów cytotoksycznych. Podklasy IgG2 i IgG3 stanowią składnik złogów immunologicznych, co wskazuje, że zaburzenia funkcji receptorów Fcγ stanowią ważny patomechanizm procesu zapalnego toczącego się w kłębuszkach nerkowych [26].

Wpływ polimorfizmu genów receptorów Fcγ na pozanerkowe objawy kliniczne TRU został również przebadany. Zmiany rumieniowe na twarzy o charakterze

motyla występowały częściej u pacjentów z genotypem FcgRIIIb-NA2, a zapalenie błon surowiczych u chorych z genotypami FcγRIIa-R131 oraz FcγRIIIa-F176 [26]. Polimorfizm receptora FcγRIIIb, uwarunkowany występowaniem dwóch alleli (FcγRIIIb-NA1 i FcγRIIIb-NA2), powodował substytucję czterech aminokwasów w regionie wiążącym fragment Fc immunoglobulin. Receptor FcγRIIIb-NA2 wiązał kompleksy IgG1 i IgG3 z mniejszym powinowactwem od FcγRIIIb-NA1 [56]. Obecność alleli R, kodujących argininę w FcγRIIa oraz alleli F, kodujących fenyloalaninę w FcγRIIIa, korelowała z tworzeniem receptorów o małym powinowactwie do immunoglobuliny G, co sprawiało, że fagocytoza opsonizowanych przez przeciwciała komórek była mniej efektywna [70].

Wpływ CRP na obraz kliniczny tocznia – modele doświadczalne

Znaczenie CRP w hamowaniu rozwoju i progresji autoimmunizacji badano na doświadczalnych modelach tocznia. Mysi model tocznia NZB/NZW F1 wykazuje wiele cech charakterystycznych dla choroby występującej u ludzi, m.in. obecność rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek. Opublikowano badanie, w którym po podaniu myszom pojedynczej dawki antygenów histonowych związanych z CRP, obserwowano przemijające zmniejszenie tworzenia autoprzeciwciał. Wyniki badania potwierdziły hipotezę, która zakładała, że CRP może modyfikować przebieg choroby autoimmunologicznej przez zwiększenie usuwania materiału apoptotycznego, zapobieganie ekspozycji antygenów i pobudzaniu układu immunologicznego [11]. Podskórne podanie CRP przed pojawieniem się białkomoczu, opóźniało rozwój nefropatii i wydłużało przeżycie w tym samym modelu doświadczalnym (NZB/NZW). Natomiast podanie CRP podczas aktywnej choroby, gwałtownie zmniejszało proteinurię oraz hamowało progresję choroby nerek, nie zmieniając stężenia przeciwciał anty-dsDNA [51].

W mysim modelu tocznia MRL/lpr, który w porównaniu z modelem NZB/NZW charakteryzuje się dodatkową obecnością zapalenia naczyń i stawów, szybszym rozwojem toczniowego zapalenia nerek oraz wyższym stężeniem przeciwciał anty-dsDNA, badano wpływ pojedynczej podskórnej dawki CRP na rozwój i progresję nefropatii. Oceniano także skutki podania białka C-reaktywnego na wskaźniki immunologiczne aktywności choroby. Wykazano, że podanie CRP opóźnia rozwój nefropatii, hamuje progresję choroby nerek, wydłuża przeżycie, ale także powoduje obniżenie stężenia przeciwciał anty-dsDNA [52]. Badania te potwierdzają ochronną funkcję CRP i jego rolę jako czynnika modyfikującego przebieg TRU.

Mechanizm tego zjawiska jeszcze nie do końca wyjaśniono. Na podstawie krótkiego okresu półtrwania CRP i jego szybkiego metabolizmu wątrobowego można sądzić, że długotrwała supresja odpowiedzi immunologicznej jest spowodowana dodatkowymi, poza CRP, czynnikami. Ich znaczenie potwierdza badanie, w którym po podaniu pojedynczej dawki monoklonalnego przeciwciała anty-CD25, obserwowano nawrót proteinurii u badanych myszy. Autorzy badania uznali, że dowodzi to wpływu CRP na indukcję regulatorowych limfocytów T CD25, które są prawdopodobnie odpowiedzialne za utrzymywanie się długotrwałej supresji choroby nerek w TRU [38].

Przeciwciała anty-CRP u chorych z toczniem rumieniowatym układowym

Zaburzenia wytwarzania CRP są od dawna znanym zjawiskiem u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym i przyjmuje się, że związany z niedoborem CRP defekt oczyszczania z materiału apoptotycznego prowadzi do rozwoju nadmiernej odpowiedzi immunologicznej. W badaniach opublikowanych w latach osiemdziesiątych ub.w. opisano izolowane niskie stężenia CRP u chorych z TRU, kontrastujące ze stężeniami innych białek ostrej fazy oraz ograniczoną odpowiedź CRP podczas infekcji bakteryjnych w tej grupie [65]. Opublikowano także badania, które wykazały podobne zjawisko u pacjentów z innymi kolagenozami (m.in. twardziną), wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz białaczką, mimo dużej aktywności choroby podstawowej [68]. Ukazały się jednak również publikacje, w których określone grupy pacjentów charakteryzowały się podwyższonymi stężeniami CRP – m.in. w przypadku współistniejącego z TRU zapaleniem błon surowiczych [73], przewlekłego zapalenia błony maziowej [41], infekcji bakteryjnej [20] oraz artropatii Jaccouda (przewlekłego zniekształcającego zapalenia stawów) [63].

W większości doniesień potwierdzono, że w TRU stężenie CRP w surowicy zwykle pozostaje na niskim poziomie, mimo obecności innych wskaźników aktywności choroby (m.in. wysokiego miana przeciwciał przeciwjądrowych i anty-dsDNA, obniżonej aktywności hemolitycznej dopełniacza) oraz mimo podwyższonego stężenia interleukiny 6, która w warunkach fizjologicznych indukuje ekspresję CRP [20].

Przyczyna niskich wartości CRP pozostaje nadal nie do końca poznana. Jedna z teorii zakłada, że niskie stężenia białka C-reaktywnego wiążą się z szybkim usuwaniem CRP z surowicy przez przeciwciała anty-CRP, które oprócz wielu innych rodzajów przeciwciał zostały wykryte u pacjentów z TRU. Po raz pierwszy obecność przeciwciał przeciw CRP opisano w 1985 roku [50]. Zaobserwowano, że przeciwciała te nie wiążą natywnego, pentamerycznego CRP (pCRP), ale inną postać CRP – zmodyfikowane, monomeryczne CRP (mCRP) [7]. Nieodwracalna konwersja pCRP do mCRP odbywa się w określonych warunkach, takich jak zmiana pH, wysokie stężenie mocznika, niskie stężenie wapnia i polega na utracie dominującej struktury drugorzędowej beta i powstaniu struktury alfa helisy [31]. Opublikowano wyniki badania, w którym obecność przeciwciał anty-mCRP stwierdzono w surowicy 78% chorych z TRU oraz 30% z podostrą skórną postacią tocznia rumieniowatego (SCLE) [7].

Rosnące zainteresowanie monomerycznym CRP przyczyniło się do dalszych badań nad jego znaczeniem w patogenezie różnych chorób i takimi funkcjami biologicznymi jak eliminacja kompleksów immunologicznych, aktywacja dopełniacza oraz działanie prozapalne dotyczące płytek krwi i lipoprotein surowicy. Nie ma obecnie wątpliwości, że w proces aterogenezy oprócz tradycyjnych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy, są również zaangażowane cytokiny, pentraksyny, limfocyty T i B oraz przeciwciała, w tym przeciwciała skierowane przeciw pentraksynom [6].

Rozróżnienie izoform białka C-reaktywnego jest istotne ze względu na ich przeciwstawne skutki biologiczne

– prozapalne działanie mCRP i przeciwzapalne pCRP. Odnotowano wiele interakcji mCRP z komórkami biorącymi udział w tworzeniu blaszki miażdżycowej m.in. z neutrofilami, makrofagami, komórkami śródbłonka oraz płytkami krwi. Obecność mCRP, które w przeciwieństwie do postaci pentamerycznej nie ma zdolności hamowania aktywacji neutrofilów oraz agregacji płytek krwi, może sprzyjać rozwojowi i progresji miażdżycy [12]. Ukazały się publikacje, w których wykazano rolę pentraksyn i innych białek (m.in. apolipoproteiny A-1) oraz przeciwciał anty-CRP, anty-SAP, anty-PTX3 we wcześniejszym rozwoju miażdżycy u pacjentów z takimi chorobami autoimmunologicznymi jak TRU, zespół antyfosfolipidowy i reumatoidalne zapalenie stawów [29,30].

Zależność przeciwciał anty-CRP i toczniowego zapalenia nerek

Wykazano związek między obecnością przeciwciał anty-mCRP i klinicznymi oraz laboratoryjnymi cechami aktywności tocznia, zwłaszcza zajęciem nerek. Zasugerowano, że wytwarzanie przeciwciał przeciw mCRP, ale nie przeciw pCRP, jest najbardziej charakterystyczne dla TRU. Najsilniejszą korelację wykładników aktywności klinicznej i immunologicznej obserwowano u chorych z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek – przeciwciała anty-mCRP były obecne w próbkach wszystkich pacjentów z zaostrzeniem choroby nerek. Za kryterium aktywności choroby przyjęto występowanie białkomoczu przekraczającego 0,5 g na dobę, obecność krwiomoczu i/lub aktywnego osadu moczu. Autorzy badali również istnienie zależności między stężeniem krążących przeciwciał anty-mCRP, a takimi wskaźnikami aktywności choroby, jak liczba leukocytów, miano przeciwciał przeciwjądrowych i anty-dsDNA oraz stężenie składowych dopełniacza C1q, C3 i C4. Wartości przeciwciał anty-mCRP korelowały dodatnio ze stężeniami przeciwciał anty-dsDNA oraz ujemnie z aktywnością składowych dopełniacza oraz liczbą leukocytów. Nie wykazano natomiast zależności stężenia anty-mCRP i miana przeciwciał przeciwjądrowych oraz wartości CRP [60].

Inni autorzy wskazują, że podwyższone stężenia przeciwciał anty-mCRP korelują nie tylko ze zwiększoną aktywnością choroby, ale przede wszystkim z aktywnym zajęciem nerek i obecnością klinicznych i/lub serologicznych cech zespołu antyfosfolipidowego [16]. Kolejne badanie potwierdza, że przeciwciała anty-mCRP mają związek zarówno z histologicznymi cechami aktywnego toczniowego zapalenia nerek, jak i z cechami przewlekłego uszkodzenia nerek (takimi jak atrofia kanalików oraz zwłóknienie śródmiąższowe) [66].

Autorzy zacytowanych wyżej badań uznali, że niskie stężenia CRP u pacjentów z TZN wiążą się przede wszystkim z jego nadmiernym usuwaniem. Obecne w surowicy przeciwciała anty-mCRP wiążą CRP, tworząc kompleksy immunologiczne. Te kompleksy w prawidłowych warunkach powinny, z udziałem składowych dopełniacza C1q, C3 i C4, po połączeniu z receptorem typu 1 erytrocytów dla dopełniacza (CR1) ulec eliminacji przez wątrobę [28,45]. Przy stwierdzanej u pacjentów z TRU obniżonej aktywności hemolitycznej dopełniacza, usuwanie kompleksów immunologicznych jest upośledzone, co powoduje ich odkładanie się w tkankach [64]. Ukazały się publikacje, w których wykazano, że kompleksy zawierające przeciwciała anty-mCRP, odkładając się w kłębuszkach nerkowych, mogą inicjować lub nasilać stan zapalny poprzez działanie synergistyczne z innymi przeciwciałami (m.in. anty-C1q, anty-α aktyninowymi, anty-dsDNA) [67,74]. Istnieją również dowody, że mCRP jest wytwarzane przez nabłonek cewek nerkowych, co może powodować tworzenie kompleksów immunologicznych *in situ* i rozwój reakcji zapalnej [25].

Kolejne badanie potwierdziło istotną statystycznie korelację między stężeniami przeciwciał anty-CRP a klinicznymi, laboratoryjnymi i histopatologicznymi cechami aktywności toczniowego zapalenia nerek. Zaobserwowano również wyraźne obniżenie stężenia anty-CRP w surowicy chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, co definiowano na podstawie oceny histopatologicznej bioptatu nerki pobranego po co najmniej 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Wysokie stężenia przeciwciał anty-CRP okazały się czynnikiem predykcyjnym skuteczności leczenia – pacjenci, u których stwierdzono wysokie wartości przeciwciał przed rozpoczęciem terapii, wykazywali gorszą odpowiedź na leczenie. Dotyczyło to szczególnie osób, u których jednocześnie wykazano wysokie miano przeciwciał anty-dsDNA i prawidłowe stężenie składowej C1q dopełniacza. Stwierdzono również istnienie większej zależności między stężeniem przeciwciał anty-CRP a aktywnością choroby w rozplemowym toczniowym zapaleniu nerek (TZN klasy III i IV WHO) niż w typie błoniastym (TZN klasy V WHO). W grupie osób z rozplemowym TZN w wyniku leczenia nastąpiła większa redukcja stężeń przeciwciał anty-CRP w porównaniu z grupą z błoniastym TZN. Kompleksy umiejscowione w mezangium i ścianach włośniczek kłębuszków były złożone z mCRP i przeciwciał skierowanych przeciw niemu. Potwierdza to rolę tych przeciwciał w patogenezie choroby nerek w toczniu rumieniowatym układowym [61].

Wpływ przeciwciał anty-CRP na inne objawy w TRU

Limfopenia, często stwierdzany objaw kliniczny u pacjentów z TRU, może również wynikać z obecności przeciwciał anty-CRP. Zarówno pCRP, jak i mCRP wiążą się z komórkowymi receptorami Fcγ na powierzchni obwodowych limfocytów, co ułatwia ich opsonizację przez przeciwciała i prowadzi do zwiększonej eliminacji przez układ siateczkowo-śródbłonkowy [8,57]. Wykazano ujemną korelację między stężeniami przeciwciał anty-CRP a liczbą limfocytów [60].

Przeciwciała przeciw innym pentraksynom w toczniu rumieniowatym układowym

Podobnie jak w przypadku przeciwciał anty-CRP, potwierdzono związek między stężeniami przeciwciał anty-SAP a aktywnością kliniczną i immunologiczną TRU, określaną mianem przeciwciał przeciwjądrowych i anty-dsDNA. Ponadto obniżenie stężenia przeciwciał anty-SAP poprzedzało wystąpienie remisji, a wzrost miana przeciwciał pojawiał się przed zaostrzeniem klinicznym tocznia. Sugeruje to możliwość wykorzystania stężenia przeciwciał anty-SAP jako dodatkowego markera prognostycznego w TRU [72].

Ukazała się publikacja, w której autorzy wykazali, że w surowicy pacjentów z TRU stężenia krążącej PTX3

są obniżone oraz obecne są przeciwciała przeciw PTX3. Najsilniejszą korelację stwierdzono między stężeniem anty-PTX3 a mianem przeciwciał przeciwjądrowych podczas aktywnej fazy choroby [2]. W kolejnym badaniu potwierdzono, że u chorych z toczniem obserwowane są wyższe wartości przeciwciał anty-PTX3 oraz przeciw wyizolowanym z PTX3 peptydom o potencjalnych właściwościach immunogennych, w porównaniu z pacjentami z innymi chorobami reumatologicznymi (m.in. twardziną układową, reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zespołem Sjögrena). Nie obserwowano takich korelacji między stężeniem przeciwciał anty-PTX3 a aktywnością choroby, co było charakterystyczne dla przeciwciał anty-CRP i anty-SAP. Co ciekawe, najwyższe stężenia przeciwciał anty-PTX3 stwierdzono u pacjentów bez toczniowego zapalenia nerek. Zjawisko to nie jest do końca wyjaśnione, jednak istnieją dane, że przeciwciała anty-PTX3 mogą pełnić funkcję ochronną i zapobiegać zajęciu nerek w toczniu rumieniowatym układowym. Przez działanie antagonistyczne do innych przeciwciał (np. anty-C1q), których obecność wiąże się z powstaniem kłębuszkowego zapalenia nerek, anty-PTX3 mogą wykazywać działanie protekcyjne. Stwierdzono również, że u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym występowały wysokie stężenia anty-PTX3, ale nie było to związane z wyższym ryzykiem powikłań zatorowych lub położniczych [5].

Supresja syntezy CRP przez interferon-α

W ostatnim czasie ukazały się publikacje, z których wynika, że niskie stężenia CRP u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym mogą być związane z jego upośledzoną syntezą. TRU charakteryzuje się zwiększoną ekspresją genów podlegających regulacji przez interferon-α, który bezpośrednio lub przez indukcję innych genów, może hamować wydzielanie CRP [14]. Nadmierne wytwarzanie interferonu-α, najbardziej charakterystyczne podczas początkowych faz oraz zaostrzeń TRU, może odgrywać istotną rolę w patogenezie choroby. W prawidłowych warunkach, w wyniku pobudzenia przez interleukinę 6, wątrobowe czynniki transkrypcyjne LAP i STAT-3, regulujące m.in. ekspresję genów białek ostrej fazy, powodują zwiększenie transkrypcji mRNA i syntezę CRP. W modelu doświadczalnym potwierdzono, że w odpowiedzi na interferon-α dochodzi do zahamowania tych czynników i zwiększenie aktywności białek działających przeciwstawnie (LIP i STAT-1), co w konsekwencji skutkuje zahamowaniem wytwarzania CRP [20]. Sugeruje to, że cele terapeutyczne w toczniu rumieniowatym układowym powinny być skierowane również na hamowanie wytwarzania interferonu-α [53].

Podsumowanie

Upośledzenie usuwania materiału apoptotycznego i stymulacja przez autoantygeny jest główną przyczyną powstawania autoreaktywnych limfocytów T i B oraz wytwarzania przeciwciał w toczniu rumieniowatym układowym. Obserwowane zahamowanie fagocytozy wynika zarówno z zaburzeń budowy i funkcji makrofagów, jak również z niedoboru substancji zaangażowanych w procesy opsonizacji materiału komórkowego. Pentraksyny przez ukrywanie antygenów przed układem immunologicznym i przyspieszanie ich usuwania, zapobiegają autoimmunizacji, dlatego opisywany w toczniu rumieniowatym układowym niedobór CRP, SAP i PTX3 odgrywa dużą rolę w rozwoju i progresji choroby. Badania wskazują, że niskie stężenia CRP w TRU, mimo obecności innych wskaźników aktywności choroby oraz wysokich wartości interleukiny 6, mogą być związane z szybkim usuwaniem CRP z surowicy przez przeciwciała anty-CRP, które oprócz wielu innych rodzajów przeciwciał wykryto u pacjentów. Potwierdzono związek między stężeniami przeciwciał anty-CRP oraz anty-SAP a aktywnością kliniczną i immunologiczną TRU, co wskazuje na możliwość wykorzystania tych przeciwciał jako dodatkowego markera prognostycznego w TRU, określającego ciężkość toczniowego zapalenia nerek i potencjalnej odpowiedzi na leczenie. Nowe badania wykazują, że niskie wartości białka C-reaktywnego u chorych z TRU mogą być również związane z zahamowaniem ekspresji genów CRP przez interferon-α, co sugeruje, że hamowanie wytwarzania interferonu-α może być celem terapeutycznym w toczniu rumieniowatym układowym.

Piśmiennictwo

[1] Anderson H.A., Maylock C.A., Williams J.A., Paweletz C.P., Shu H., Shacter E.: Serum-derived protein S binds to phosphatidylserine and stimulates the phagocytosis of apoptotic cells. Nat. Immunol., 2003; 4: 87–91

[2] Augusto J.F., Onno C., Blanchard S., Dubuquoi S., Mantovani A., Chevailler A., Jeannin P., Subra J.F.: Detection of anti-PTX3 autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford), 2009; 48: 442–444

[3] Baruah P., Dumitriu I.E., Peri G., Russo V., Mantovani A., Manfredi A.A., Rovere-Querini P.: The tissue pentraxin PTX3 limits C1qmediated complement activation and phagocytosis of apoptotic cells by dendritic cells. J. Leukoc. Biol., 2006; 80: 87–95

[4] Baruah P., Propato A., Dumitriu I.E., Rovere-Querini P., Russo V., Fontana R., Accapezzato D., Peri G., Mantovani A., Barnaba V.: The pattern recognition receptor PTX3 is recruited at the synapse between dying and dendritic cells, and edits the cross-presentation of self, viral, and tumor antigens. Blood, 2006; 107: 151–158

[5] Bassi N., Ghirardello A., Blank M., Zampieri S., Sarzi-Puttini P., Mantovani A., Shoenfeld Y., Doria A.: IgG anti-pentraxin 3 antibodies in systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis., 2010; 69: 1704–1710

[6] Bassi N., Zampieri S., Ghirardello A., Tonon M., Zen M., Cozzi F., Doria A.: Pentraxins, anti-pentraxin antibodies, and atherosclerosis. Clin. Rev. Allergy Immunol., 2009; 37: 36–43

[7] Bell S.A., Faust H., Schmid A., Meurer M.: Autoantibodies to C-reactive protein (CRP) and other acute-phase proteins in systemic autoimmune diseases. Clin. Exp. Immunol., 1998; 113: 327–332

[8] Bray R.A., Samberg N.L., Gewurz H., Potempa L.A., Landay A.L.: C-reactive protein antigenicity on the surface of human peripheral blood lymphocytes. Characterization of lymphocytes reactive with anti-neo-CRP. J. Immunol., 1988; 140: 4271–4278

[9] Casciola-Rosen L.A., Anhalt G., Rosen A.: Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. J. Exp. Med., 1994; 179: 1317–1330

[10] Cortes-Hernandez J., Fossati-Jimack L., Carugati A., Potter P.K., Walport M.J., Cook H.T., Botto M.: Murine glomerular mesangial cell uptake of apoptotic cells is inefficient and involves serum-mediated but complement-independent mechanisms. Clin. Exp. Immunol., 2002; 130: 459–466

[11] Du Clos T.W., Zlock L.T., Hicks P.S., Mold C.: Decreased autoantibody levels and enhanced survival of (NZBxNZW) F1 mice treated with C-reactive protein. Clin. Immunol. Immunopathol., 1994; 70: 22–27

[12] Eisenhardt S.U., Thiele J.R., Bannasch H., Stark G.B., Peter K.: C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties. Cell Cycle, 2009; 8: 3885–3892

[13] Enari M., Sakahira H., Yokoyama H., Okawa K., Iwamatsu A., Nagata S.: A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis and its inhibitor ICAD. Nature, 1998; 391: 43–50

[14] Enocsson H., Sjöwall C., Skogh T., Eloranta M.L., Rönnblom L., Wetterö J.: Interferon-α mediates suppression of C-reactive protein: explanation for muted C-reactive protein response in lupus flares? Arthritis Rheum., 2009; 60: 3755–3760

[15] Familian A., Zwart B., Huisman H.G., Rensink I., Roem D., Hordijk P.L., Aarden L.A., Hack C.E.: Chromatin-independent binding of serum amyloid P component to apoptotic cells. J. Immunol., 2001; 167: 647–654

[16] Figueredo M.A., Rodriguez A., Ruiz-Yague M., Romero M., Fernandez-Cruz A., Gomez-de la Concha E., Patino R.: Autoantibodies against C-reactive protein: clinical associations in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. J. Rheumatol., 2006; 33: 1980–1986

[17] Franz S., Gaipl U., Appelt U.: The role of a defective clearance in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Arthritis Res.Ther., 2004; 6: S34

[18] Gaipl 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

[19] Gaipl U.S., Munoz L.E., Grossmayer G., Lauber K., Franz S., Sarter K., Voll R.E., Winkler T., Kuhn A., Kalden J., Kern P., Herrmann M.: Clearance deficiency and systemic lupus erythematosus (SLE). J Autoimmun., 2007; 28: 114–121

[20] Gaitonde S., Samols D., Kushner I.: C-reactive protein and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 2008; 59: 1814–1820

[21] Gershov D., Kim S., Brot N., Elkon K.B.: C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. J. Exp. Med., 2000; 192: 1353–1364

[22] Gewurz H., Zhang X.H., Lint T.F.: Structure and function of the pentraxins. Curr. Opin. Immunol., 1995; 7: 54–64

[23] Hart S.P., Smith J.R., Dransfield I.: Phagocytosis of opsonized apoptotic cells: roles for 'old-fashioned' receptors for antibody and complement. Clin. Exp. Immunol., 2004; 135: 181–185

[24] Hochberg M.C.: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 1997; 40: 1725

[25] Jabs W.J., Logering B.A., Gerke P., Kreft B., Wolber E.M., Klinger M.H., Fricke L., Steinhoff J.: The kidney as a second site of human C-reactive protein formation *in vivo*. Eur. J. Immunol., 2003; 33: 152–161

[26] Jonsen A., Gunnarsson I., Gullstrand B., Svenungsson E., Bengtsson A.A., Nived O., Lundberg I.E., Truedsson L., Sturfelt G.: Association between SLE nephritis and polymorphic variants of the CRP and FcgammaRIIIa genes. Rheumatology (Oxford), 2007; 46: 1417–1421

[27] Kilpatrick D.C.: Mannan-binding lectin and its role in innate immunity. Transfus. Med., 2002; 12: 335–352

[28] Klint C., Gullstrand B., Sturfelt G., Truedsson L.: Binding of immune complexes to erythrocyte CR1 (CD35): difference in requirement of classical pathway components and indication of alternative pathway-mediated binding in C2-deficiency. Scand. J. Immunol., 2000; 52: 103–108

[29] Kravitz M.S., Pitashny M., Shoenfeld Y.: Protective molecules-C-reactive protein (CRP), serum amyloid P (SAP), Pentraxin3 (PTX3), mannose-binding lectin (MBL), and apolipoprotein A1 (ApoA1), and their autoantibodies: prevalence and clinical significance in autoimmunity. J. Clin. Immunol., 2005; 25: 582–591

[30] Kravitz M.S., Shoenfeld Y.: Autoimmunity to protective molecules: is it the perpetuum mobile (vicious cycle) of autoimmune rheumatic diseases? Nat. Clin. Pract. Rheumatol., 2006; 2: 481–490

[31] Kresl J.J., Potempa L.A., Anderson B.E.: Conversion of native oligomeric to a modified monomeric form of human C-reactive protein. Int. J. Biochem. Cell Biol., 1998; 30: 1415–1426

[32] Laderach D., Bach J.F., Koutouzov S.: Nucleosomes inhibit phagocytosis of apoptotic thymocytes by peritoneal macrophages from MRL$^{+/+}$ lupus-prone mice. J. Leukoc. Biol., 1998; 64: 774–780

[33] Licht R., Dieker J. W., Jacobs C.W., Tax W.J., Berden J.H.: Decreased phagocytosis of apoptotic cells in diseased SLE mice. J. Autoimmun., 2004; 22: 139–145

[34] Lu J., Teh C., Kishore U., Reid K.B.: Collectins and ficolins: sugar pattern recognition molecules of the mammalian innate immune system. Biochim. Biophys. Acta, 2002; 1572: 387–400

[35] Manfredi A.A., Rovere P., Galati G., Heltai S., Bozzolo E., Soldini L.: Apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus. Opsonization by antiphospholipid antibodies. Arthritis Rheum., 1998; 41: 205–214

[36] Manfredi A.A., Rovere-Querini P., Bottazzi B., Garlanda C., Mantovani A.: Pentraxins, humoral innate immunity and tissue injury. Curr. Opin. Immunol., 2008; 20: 538–544

[37] Marnell L., Mold C., Du Clos T.W.: C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. Clin. Immunol., 2005; 117: 104–111

[38] McHugh R.S., Shevach E.M.: Cutting edge: depletion of CD4^{+}CD25^{+} regulatory T cells is necessary, but not sufficient, for induction of organ-specific autoimmune disease. J. Immunol., 2002; 168: 5979–5983

[39] Mevorach D.: Clearance of dying cells and systemic lupus erythematosus: the role of C1q and the complement system. Apoptosis, 2010; 15: 1114–1123

[40] Mold C., Baca R., Du Clos T.W.: Serum amyloid P component and C-reactive protein opsonize apoptotic cells for phagocytosis through Fcγ receptors. J. Autoimmun., 2002; 19: 147–154

[41] Moutsopoulos H.M., Mavridis A.K., Acritidis N.C., Avgerinos P.C.: High C-reactive protein response in lupus polyarthritis. Clin. Exp. Rheumatol., 1983; 1: 53–55

[42] Munoz L.E., Gaipl U.S., Franz S., Sheriff A., Voll R.E., Kalden J.R., Herrmann M.: SLE – a disease of clearance deficiency? Rheumatology (Oxford), 2005; 44: 1101–1107

[43] Napirei M., Karsunky H., Zevnik B., Stephan H., Mannherz H.G., Moroy T.: Features of systemic lupus erythematosus in Dnase1-deficient mice. Nat. Genet., 2000; 25: 177–181

[44] Navratil J.S., Korb L.C., Ahearn J.M.: Systemic lupus erythematosus and complement deficiency: clues to a novel role for the classical complement pathway in the maintenance of immune tolerance. Immunopharmacology, 1999; 42: 47–52

[45] Pascual M., Schifferli J.A.: Another function of erythrocytes: transport of circulating immune complexes. Infusionther. Transfusionsmed., 1995; 22: 310–315

[46] Perl A.: Pathogenic mechanisms in systemic lupus erythematosus. Autoimmunity, 2010; 43: 1–6

[47] Rahman A., Isenberg D.A.: Systemic lupus erythematosus. N. Engl. J. Med., 2008; 358: 929–939

[48] Rankin E.C., Isenberg D.A.: IgA deficiency and SLE: prevalence in a clinic population and a review of the literature. Lupus, 1997; 6: 390–394

[49] Reefman E., Horst G., Nijk M.T., Limburg P.C., Kallenberg C.G., Bijl M.: Opsonization of late apoptotic cells by systemic lupus erythematosus autoantibodies inhibits their uptake via an Fcgamma receptor-dependent mechanism. Arthritis Rheum., 2007; 56: 3399–3411

[50] Robey F.A., Jones K.D., Steinberg A.D.: C-reactive protein mediates the solubilization of nuclear DNA by complement *in vitro*. J. Exp. Med., 1985; 161: 1344–1356

[51] Rodriguez W., Mold C., Kataranovski M., Hutt J., Marnell L.L., Du Clos T.W.: Reversal of ongoing proteinuria in autoimmune mice by treatment with C-reactive protein. Arthritis Rheum., 2005; 52: 642–650

[52] Rodriguez W., Mold C., Marnell L.L., Hutt J., Silverman G.J., Tran D., Du Clos T.W.: Prevention and reversal of nephritis in MRL/lpr mice with a single injection of C-reactive protein. Arthritis Rheum. 2006; 54: 325–335

[53] Ronnblom L., Eloranta M.L., Alm G.V.: The type I interferon system in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 2006; 54: 408–420

[54] Rovere P., Peri G., Fazzini F., Bottazzi B., Doni A., Bondanza A., Zimmermann V.S., Garlanda C., Fascio U., Sabbadini M.G., Rugarli C., Mantovani A., Manfredi A.A.: The long pentraxin PTX3 binds to apoptotic cells and regulates their clearance by antigen-presenting dendritic cells. Blood, 2000; 96: 4300–4306

[55] Russell A.I., Cunninghame Graham D.S., Shepherd C., Roberton 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: 1337–1347

[56] Salmon J.E., Pricop L.: Human receptors for immunoglobulin G: key elements in the pathogenesis of rheumatic disease. Arthritis Rheum., 2001; 44: 739–750

[57] Samberg N.L., Bray R.A., Gewurz H., Landay A.L., Potempa L.A.: Preferential expression of neo-CRP epitopes on the surface of human peripheral blood lymphocytes. Cell Immunol., 1988; 116: 86–98

[58] Savill J., Dransfield I., Gregory C., Haslett C.: A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. Nat. Rev. Immunol., 2002; 2: 965–975

[59] Sjoberg A.P., Trouw L.A., McGrath F.D., Hack C.E., Blom A.M.: Regulation of complement activation by C-reactive protein: targeting of the inhibitory activity of C4b-binding protein. J. Immunol., 2006; 176: 7612–7620

[60] Sjöwall C., Bengtsson A., Sturfelt G., Skogh T.: Serum levels of autoantibodies against monomeric C-reactive protein are correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res. Ther., 2004; 6: R87–R94

[61] Sjöwall C., Zickert A., Skogh T., Wetterö J., Gunnarsson I.: Serum levels of autoantibodies against C-reactive protein correlate with renal disease activity and response to therapy in lupus nephritis. Arthritis Res. Ther., 2009; 11: R188

[62] Speirs C., Fielder A.H., Chapel H., Davey N.J., Batchelor J.R.: Complement system protein C4 and susceptibility to hydralazine – induced systemic lupus erythematosus. Lancet, 1989; 1: 922–924

[63] Spronk P.E., ter Borg E.J., Kallenberg C.G.: Patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy: a clinical subset with an increased C reactive protein response? Ann. Rheum. Dis., 1992; 51: 358–361

[64] Sturfelt G., Roux-Lombard P., Wollheim F.A., Dayer J.M.: Low levels of interleukin-1 receptor antagonist coincide with kidney involvement in systemic lupus erythematosus. Br. J. Rheumatol., 1997; 36: 1283–1289

[65] Sturfelt G., Sjöholm A.G.: Complement components, complement activation, and acute phase response in systemic lupus erythematosus. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 1984; 75: 75–83

[66] Tan Y., Yu F., Yang H., Chen M., Fang Q., Zhao M.H.: Autoantibodies against monomeric C-reactive protein in sera from patients with lupus nephritis are associated with disease activity and renal tubulointerstitial lesions. Hum. Immunol., 2008; 69: 840–844

[67] Trouw L.A., Groeneveld T.W., Seelen M.A., Duijs J.M., Bajema I.M., Prins F.A., Kishore U., Salant D.J., Verbeek J.S., van Kooten C., Daha M.R.: Anti-C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q containing immune complexes. J. Clin. Invest., 2004; 114: 679–688

[68] Vigushin D.M., Pepys M.B., Hawkins P.N.: Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. J. Clin. Invest., 1993; 91: 1351–1357

[69] Volanakis J.E.: Human C-reactive protein: expression, structure, and function. Mol. Immunol., 2001; 38: 189–197

[70] Warmerdam P.A., van de Winkel J.G., Vlug A., Westerdaal N.A., Capel P.J.: A single amino acid in the second Ig-like domain of the human Fc gamma receptor II is critical for human IgG2 binding. J. Immunol., 1991; 147: 1338–1343

[71] Webb J.H., Blom A.M., Dahlback B.: Vitamin K-dependent protein S localizing complement regulator C4b-binding protein to the surface of apoptotic cells. J. Immunol., 2002; 169: 2580–2586

[72] Zandman-Goddard G., Blank M., Langevitz P.: Anti-serum amyloid component P antibodies in patients with systemic lupus erythematosus correlate with disease activity. Ann. Rheum. Dis., 2005; 64: 1698–1702

[73] Zein N., Ganuza C., Kushner I.: Significance of serum C-reactive protein elevation in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 1979; 22: 7–12

[74] Zuniga R., Markowitz G.S., Arkachaisri T., Imperatore E.A., D'Agati V.D., Salmon J.E.: Identification of IgG subclasses and C-reactive protein in lupus nephritis: the relationship between the composition of immune depositis and Fcγ receptor type IIA alleles. Arthritis Rheum., 2003; 48: 460–470

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.