

# Etiopatogenia de la artritis reumatoide

E. Loza, \*A. Sánchez-Ibarrola

Sección de Reumatología, Hospital de Navarra, y \*Servicio de Inmunología, Clínica Universitaria, Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

**RESUMEN:** La etiopatogenia de la artritis reumatoide permanece sin resolver. Se supone que sobre una base genética predisponente actuarían factores ambientales, quizá infecciosos, que desencadenarían el proceso inflamatorio. Sin embargo, se desconoce si existe un desencadenante infeccioso y si la enfermedad es primariamente autoinmune o inflamatoria.

Aunque el papel preciso de los linfocitos T como iniciadores o perpetuadores del proceso inflamatorio es aún controvertido, se piensa que los linfocitos T CD4+ reconocen antígenos y estimulan a otras poblaciones celulares como linfocitos B, macrófagos y fibroblastos sinoviales para producir mediadores inflamatorios.

La destrucción articular resulta de la proliferación de la capa íntima sinovial formándose el "pannus" que al desarrollarse invade el cartilago y hueso adyacente. Los sinoviocitos tipo fibroblástico y los macrófagos constituyen los elementos celulares predominantes del "pannus" invasor.

**SUMMARY:** The etiopathogenesis of rheumatoid arthritis remains unresolved. Based on a genetic predisposition an exogenous agent, perhaps infectious, is supposed to trigger the inflammatory process. Nonetheless it is not known whether there is an infectious trigger and if the disease is primarily autoimmune or inflammatory.

Although the precise role of T cells as initiators or perpetuators of inflammatory process is still controversial, the CD4+ T cells are thought to recognize antigens and stimulate B cells, macrophages, and synovial fibroblasts to produce inflammatory mediators. Joint destruction results from the proliferation of the synovial intimal layer to form a pannus that overgrows and invades adjacent cartilage and bone. Fibroblast-

like synoviocytes and macrophages are the predominant cellular components of the invading pannus.

## Palabras clave

Artritis reumatoide. Etiopatogenia. Citoquinas. Linfocitos T. Macrófagos

## Key words

Rheumatoid arthritis. Etiopathogenesis. Cytokines. T lymphocytes. Macrophages

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica caracterizada por la inflamación de las articulaciones sinoviales y por la presencia de manifestaciones extraarticulares (la mayoría debidas a serositis, formación de nódulos o vasculitis) que denotan su carácter sistémico (1-3).

La etiología de la enfermedad es desconocida. La teoría más aceptada es que sobre una base genética predisponente actuarían factores ambientales, quizá infecciosos, que en los sujetos predispuestos desencadenarían el proceso inflamatorio (4) (Figura 1).

Los mecanismos patogénicos de la enfermedad tampoco están aclarados. Aunque clásicamente se ha otorgado un papel central a los linfocitos T (LT) en el inicio y mantenimiento del proceso inflamatorio, dicho protagonismo de las células T se encuentra actualmente en discusión (5-7), admitiéndose que otros tipos celulares (células dendríticas, macrófagos, sinoviocitos tipo fibroblástico, linfocitos B), contribuyen a la destrucción articular progresiva que ocurre en la enfermedad, probablemente en diferentes estadios evolutivos. El primer acontecimiento sería la presentación de un antígeno (actualmente desconocido) a los LT-CD4+, lo cual induciría su activación y

proliferación clonal, produciendo a su vez la activación de otras poblaciones celulares residentes en la sinovial reumatoide y la liberación de citoquinas proinflamatorias, prostaglandinas y enzimas responsables de la destrucción del cartílago y hueso (8) (Figura 2).

## Etiología

### Factores genéticos

La influencia genética en la predisposición para el desarrollo de la AR ofrece pocas dudas. Se ha demostrado una concordancia para el desarrollo de AR 4-6 veces mayor en gemelos univitelinos que en gemelos no univitelinos (9, 10). Se estima que los factores genéticos suponen aproximadamente el 30-35% de la susceptibilidad para padecer la enfermedad (11). Los factores genéticos se consideran múltiples, siendo los mejor conocidos los genes del sistema HLA, los cuales contribuyen al menos en un 25% del riesgo genético (12).

Los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) son moléculas que se expresan de forma constitutiva en las células presentadoras de antígeno (fagocitos mononucleares, células de Langerhans, células dendríticas) y linfocitos B. También se expresan en otros tipos celulares tras su activación (LT, células endoteliales, sinoviocitos tipo fibroblástico etc.). Las moléculas HLA de clase II intervienen en la presentación de antígenos propios o extraños a los LT CD4+ (reconocidos por el receptor del LT com-

plementario al complejo MHC-antígeno) (Figura 3) y en la eliminación intratímica de clones de LT autorreactivos.

En 1978 Statny estableció la asociación del antígeno HLA-Dw4, más tarde HLA-DR4, con la AR (13). Los avances en biología molecular han permitido una mejor definición de estas asociaciones genéticas. Así se ha demostrado que la asociación se establece no con un serotipo DR en particular sino con determinados alelos situados en el locus (o gen) DRB1 que codifican la cadena  $\beta$  de la molécula DR, concretamente una

Figura 2. Esquema de los mecanismos patogénicos iniciados por los linfocitos T en la artritis reumatoide.

APC: célula presentadora de antígeno; LB: linfocito B; LT: linfocito T; PMN: polimorfonucleares

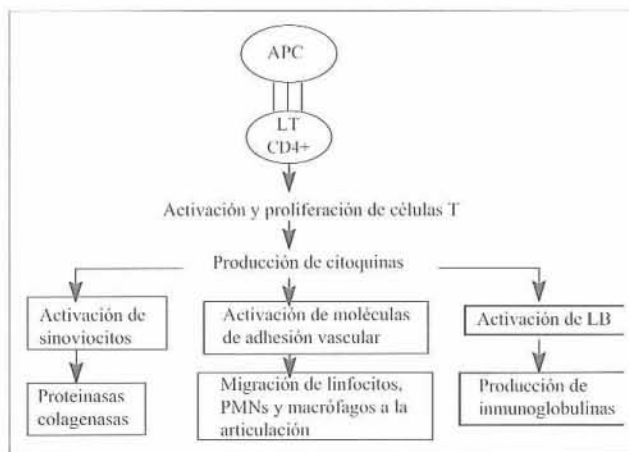


Figura 1. Etiopatogenia de la artritis reumatoide. La hipótesis más aceptada postula que sobre un individuo genéticamente predispuesto actuarían factores ambientales (quizá infecciosos) que desencadenarían el proceso inflamatorio

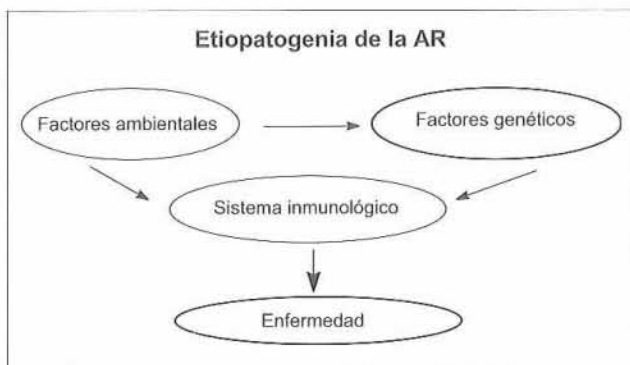
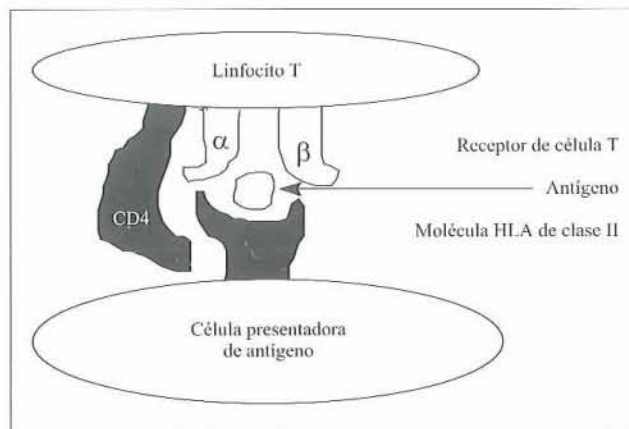


Figura 3. Presentación de antígeno al linfocito T por la célula presentadora de antígeno.



## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Tabla 1

## Alelos DRB1 que confieren susceptibilidad para padecer artritis reumatoide

Especificidad DR	Alelos DRB1	Aminoácidos 70-74
DR1	DRB1*0101	QRRAA
DR4	DRB1*0401	QKRAA
DR4	DRB1*0404	QRRAA
DR4	DRB1*0405	QRRAA
DR6	DRB1*1402	QRRAA
DR10	DRB1*1001	RRRA

Se muestran los alelos más frecuentemente involucrados.

Q: glutamina; K: lisina; R: arginina; A: alanina

secuencia característica de aminoácidos (similar aunque no idéntica en todos ellos). Esta secuencia de aminoácidos está localizada en el primer dominio de la tercera región hipervariable de la cadena  $\beta$  de la molécula DR que se extiende desde la posición 70 a la 74. Este epítipo puede ser codificado por alelos DR4 y no DR4 (DR1, DR10, DR6), por eso se denomina "epítipo compartido" o "epítipo reumatoide" (14-17).

La secuencia o "epítipo compartido" de los diferentes alelos DRB1 que confieren susceptibilidad para padecer AR se localiza en la zona  $\alpha$ -helicoidal de la cadena  $\beta$ . Esta región forma parte de la hendidura de unión para el péptido antigénico, y las cadenas laterales de sus aminoácidos se relacionan con el péptido y/o con zonas del receptor de la célula T (TCR). Dicha secuencia determina la aparición de un hueco o bolsillo ("pocket") en la zona de unión al péptido que condicionaría el tipo de antígeno susceptible de presentación (18).

Las teorías por las cuales esta secuencia de aminoácidos confiere susceptibilidad para padecer AR son varias: a) condicionar las características del péptido antigénico que presentan al LT (todavía hoy desconocido), b) influir en la selección de un TCR "artrítogénico" durante el desarrollo fetal (es decir selección de familias o clones de LT que puedan responder frente a los antígenos artrítogénicos), c) el epítipo actuaría él mismo como un péptido antigénico presentado a las células T autorreactivas.

En la Tabla 1 se muestran las especificidades DR, los alelos DRB1 y la secuencia aminoacídica del epítipo reumatoide correspondiente, más frecuentemente asociados con la enfermedad. La mayoría de los estudios se refieren a poblaciones de origen caucásico; estudios en otros grupos étnicos han observado diferencias sobre qué alelos asociados a la AR son más prevalentes. Así los alelos DRB1\*0401, \*0404 y \*0408 predominan en poblaciones caucásicas, el DRB1\*0405 en poblaciones japonesas, griegas, españolas y polinesias, el DRB1\*0101 y \*0102 en italianos, el DRB1\*0101 y \*1001 en asiáticos, judíos y algunas poblaciones hispanoamericanas y el DRB1\*1402 en indios nativos de Norteamérica (15, 19-27).

Estudios recientes han mostrado una estrecha relación entre la gravedad clínica de la enfermedad y la presencia de alelos que codifican el epítipo reumatoide. Se ha observado un efecto dosis dependiente ya que los pacientes con doble dosis de alelos de riesgo tienen una enfermedad aún más grave que los que sólo tienen uno. También se ha visto que aunque el epítipo reumatoide constituye per se un factor de riesgo para la gravedad de la enfermedad, aquellos que presentan lisina en vez de arginina en la posición 71 desarrollan una enfermedad más agresiva. Todos estos hallazgos han permitido especular sobre la posibilidad de que estos marcadores genéticos sean factores de severidad más que de susceptibilidad (16, 28-31).

No obstante hay que mencionar que no todos los trabajos concuerdan con los datos descritos previamente; existen estudios que no observan relación entre la presencia del epítipo reumatoide y asociación con la enfermedad o con el grado de severidad de la misma (32, 33). Incluso se ha postulado que moléculas HLA-DQ en desequilibrio de unión con los alelos HLA-DR involucrados son los alelos que verdaderamente confieren susceptibilidad para la AR, en tanto que los alelos DR realmente conferirían protección frente a la enfermedad (34).

Los estudios en los últimos 10 años han indicado claramente que los factores genéticos que influyen en el inicio y desarrollo de la AR son mucho más complejos de lo que se pensaba. De hecho no todos los pacientes con AR son portadores de alelos del MHC que codifican el epítipo compartido; en diferentes estudios los enfermos que lo presentan oscilan entre el 50 y 90% (35). Actualmente se considera a la AR

como una enfermedad multigénica en la que múltiples factores de riesgo confieren susceptibilidad de que aparezca la enfermedad (genes de reacción inmunitaria HLA y no HLA, genes de receptores de células T, genes de apoptosis, genes de citoquinas etc.). Los determinantes de riesgo genético no serían genes únicos mutados sino polimorfismos frecuentes que son normales si se les considera aislados. Las combinaciones múltiples de los genes de riesgo causarían susceptibilidad para la enfermedad (4, 18, 36).

### Factores ambientales

La idea de que una infección pudiera provocar el desarrollo de la AR es una antigua y atractiva hipótesis que desde hace muchos años ha seguido influyendo en los modelos patogénicos de la enfermedad. Esta idea se basa en que algunas infecciones producen cuadros de poliartitis similares a la AR (11) y en la evidencia de que en pacientes con AR existen títulos más altos de anticuerpos frente a diversos microorganismos que en la población sana (37). Los microorganismos más frecuentemente involucrados se muestran en la tabla 2.

Los posibles mecanismos por los cuales una infección pudiera desencadenar la enfermedad son diversos: a) transformación de las células sinoviales (y por tanto convertirlas en antigénicas), b) sus antígenos pudieran persistir en la sinovial durante largos períodos provocando una respuesta inmune prolongada, c) inducción de anticuerpos que también reaccionen frente a estructuras propias (reacción cruzada). Sin embargo ningún estudio ha podido demostrar la existencia de un agente infeccioso como agente causal (38-42). Esto pudiera ser debido a que actualmente no se disponga de herramientas para identificarlos o bien a que una vez desencadenada la enfermedad el microorganismo desaparezca sin dejar rastro.

### Patogenia

Una vez que el teórico factor ambiental ha actuado sobre un individuo genéticamente predispuesto la respuesta anómala de su sistema inmunológico es lo que produce el inicio y mantenimiento del proceso inflamatorio. Esto es debido probablemente a un fallo en los mecanismos de control que deberían autolimitar la respuesta una vez que el agente externo ha sido eliminado (en el supuesto de que realmente haya sido eliminado).

El desarrollo de la enfermedad se iniciaría con la presentación de un antígeno a los LT y culminaría

Tabla 2

#### Agentes infecciosos involucrados en la etiopatogenia de la artritis reumatoide

- **Micoplasmas**
- **Micobacterias**
- **Enterobacterias**
- **Virus DNA**
  - **Virus de Epstein-Barr, Citomegalovirus, grupo herpes, parvovirus B19, adenovirus**
- **Virus RNA**
  - **Rubéola, parotiditis, sarampión**

con la formación del "pannus" (tejido de granulación responsable de la ulterior destrucción de la articulación) (43). La patocronia de la enfermedad podría ser como sigue (44). El inicio de la inflamación articular (sinovitis) se considera el primer estadio, aquí se produce un acúmulo de leucocitos en la membrana sinovial en y alrededor de los pequeños vasos sanguíneos lo que origina un daño al endotelio vascular. Posteriormente el infiltrado leucocitario agudo es reemplazado por células mononucleares, especialmente LT, que a menudo parecen estar organizados de una manera similar a la región paracortical de un nódulo linfático que está llevando a cabo una respuesta inmune. Alrededor de los LT se encuentran linfocitos B (LB) y células plasmáticas. Los mecanismos que perpetúan el proceso inflamatorio no son conocidos; puede ser debido a la persistencia del antígeno iniciador, o bien a un cambio en la respuesta inmune dirigida ahora contra constituyentes de la articulación dañada (colágeno tipo II, glicosaminoglicanos, proteínas de golpe de calor, complejos DNA/histonas). Durante el proceso inflamatorio crónico se produce una marcada hiperplasia de la membrana sinovial que culmina con la transformación en un tejido de granulación agresivo (pannus), llegando al estadio terminal de la AR que conduce a la destrucción de tendones, ligamentos, cartilago y hueso. La conexión entre la hiperplasia sinovial y la reacción inmune subintimal parece ser debida a factores solubles (citoquinas) producidos por los linfocitos, macrófagos y células del revestimiento sinovial (sinoviocitos). Estos factores solubles serían también responsables de las manifestaciones sistémicas de la

Tabla 3

## Funciones de las principales citoquinas involucradas en la patogenia de la artritis reumatoide

Función	Citoquina
Quimiotaxis y activación de neutrófilos	IL-8, GM-CSF, TNF-alfa, IL-1
Reclutamiento mononuclear	IL-1, TNF-alfa, GM-CSF, TGF-beta
Hiperplasia sinovial	IL-1, TNF-alfa, PDGF, FGF
Neovascularización	IL-1, TNF-alfa, PDGF, FGF, IL-8
Expresión de antígenos MHC clase II	GM-CSF, TGF-alfa, INF-gamma
Destrucción matriz extracelular	IL-1, TNF-alfa
Resorción ósea	IL-1, TNF-alfa
Efectos sistémicos	IL-6, IL-1, TNF-alfa
Efecto antiinflamatorio	TGF-beta, IL-10, IL-4

FGF: factor de crecimiento de fibroblastos; GM-CSF factor estimulador de colonias de monocitos-granulocitos; IL: interleuquina; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF: factor transformante de crecimiento; TNF: factor de necrosis tumoral

enfermedad. En la Tabla 3 se exponen las funciones de las principales citoquinas que intervienen en los mecanismos patogénicos de la enfermedad.

### Activación de linfocitos T

El problema central en la AR es la naturaleza de los antígenos que dirigen la inflamación sinovial. Estos antígenos pueden ser exógenos, endógenos o mezcla de ambos. La asociación de la AR con el epítipo compartido sugiere que los LT juegan un papel en la patogenia de la enfermedad, ya que la única función conocida (además de intervenir en la selección clonal de LT en el timo) de las moléculas DR es la de presentar antígeno a los LT CD4+, primer paso en la activación celular (45).

Probablemente la activación de los LT ocurre inicialmente a nivel sistémico, (y no localmente en la articulación), produciéndose posteriormente un reclutamiento de LT a la membrana sinovial reumatoide (MSR), facilitado por el alto nivel de expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales. En la MSR se producen condiciones óptimas para el establecimiento de un tejido linfoide ectópico que mantendría una respuesta inmune crónica persistente (46, 47). La activación y proliferación clonal de los LT produciría a su vez (mediado por la producción de cito-

quinas, fundamentalmente IL-2 e interferón- $\gamma$ ) la activación de otras poblaciones celulares (macrófagos, fibroblastos, células dendríticas, LB) estableciéndose de este modo un complejo mecanismo que finalmente conduciría a la destrucción articular y al mantenimiento del proceso inflamatorio (Figura 2) (8).

La hipótesis anteriormente expuesta adjudica un papel central a los LT en el inicio y mantenimiento del proceso inflamatorio. Sin embargo, como veremos posteriormente, existe controversia sobre el papel de los LT en la patogenia de la enfermedad e incluso existen teorías que postulan que la AR podría iniciarse por mecanismos T independientes. Probablemente los LT jugarían un papel predominante en los estadios iniciales de la enfermedad, en tanto que en la fase crónica otras poblaciones celulares se encargarían del mantenimiento del proceso inflamatorio (macrófagos, fibroblastos).

Desde hace más de 20 años se conoce que las células T representan la población dominante en el infiltrado sinovial en la AR (48). La teoría del epítipo compartido implica que la enfermedad se produce por un mecanismo T-dependiente (14). En el reconocimiento del antígeno interviene un complejo trimolecular formado por la molécula MHC de clase II, el péptido antigénico en cuestión y el TCR. Si admi-

timos que dos de los componentes son idénticos en diferentes pacientes (la molécula HLA y el antígeno), sería de esperar que la diversidad de los TCR que reconocen el complejo fuera restringida, es decir, clonal (49). Se han realizado múltiples estudios para analizar la población de LT con el fin de detectar los TCRs usados de modo preferente en la AR y por tanto identificar los clones antígeno-específicos relevantes en la patogenia de la enfermedad. Los estudios recientes no han sido capaces de demostrar de forma concluyente la presencia de poblaciones clonales de LT en sangre periférica, líquido sinovial o membrana sinovial (50-57). Sin embargo, la frecuencia de células antígeno-específicas en las lesiones dirigidas por antígeno puede ser inferior al 1% del total del infiltrado de LT, lo que dificultaría técnicamente la detección de dichos clones; por tanto los datos actuales no excluyen la posibilidad de un papel crítico de las respuestas clonales de células T antígeno-específicas en el inicio o progresión de la AR (58).

Los bajos niveles de expresión y producción en la sinovial reumatoide de citoquinas derivadas de LT, inicialmente descrito para la IL-2 y el interferón- $\gamma$  y posteriormente para el TNF- $\beta$  e IL-4, es otro de los argumentos para cuestionar el papel directo de las células T en la patogenia de la enfermedad (59, 60). Sin embargo, ello pudiera ser debido a mecanismos de autocontrol del proceso inflamatorio y no a una anergia de células T. Así, se piensa que una de las principales razones de la relativa escasez de IL-2 en la articulación reumatoide es consecuencia de la acción inhibitoria de otros mediadores como la IL-10 y el TGF- $\beta$  (61-63).

Un estudio reciente sobre el perfil de citoquinas en la AR ha objetivado en los pacientes con artritis de reciente comienzo (menos de 1 año) un aumento del número de células mononucleares secretoras de IL-2 e interferón- $\gamma$  (citoquinas primariamente derivadas de LT), mientras que en pacientes con artritis crónica se observó un aumento en el número de células mononucleares secretoras de IL-6, IL-10 y TNF- $\alpha$  (citoquinas predominantemente secretadas por los macrófagos) (64). Estos hallazgos apoyarían la hipótesis de que las células T contribuyen a la iniciación de la artritis, en tanto que los macrófagos se encargarían de su mantenimiento. En este sentido la aparente falta de eficacia de los tratamientos dirigidos a la deplección de LT (65-68) y el éxito terapéutico del bloqueo de mediadores derivados del macrófago como el TNF- $\alpha$  (69, 70) reforzarían esta hipótesis.

## Linfocitos B

El concepto de la AR como enfermedad autoinmune surgió hace más de 50 años con el descubrimiento en el suero de los pacientes del factor reumatoide (FR). Estudios posteriores demostrando la presencia de otros autoanticuerpos en estos pacientes (anticuerpos anti-DNA de cadena sencilla, anti-histonas, anti-colágeno etc.), la detección en la MSR de células plasmáticas productoras de FR y el hallazgo de un aumento del número de células circulantes que espontáneamente secretan inmunoglobulinas, indican la importancia de los LB en la patogénesis de la enfermedad (72).

Los FRs son autoanticuerpos que se unen a la porción constante (Fc) de las moléculas IgG (73). Existen varios tipos de FR (74): FR producido en personas sanas, FR producido en enfermedades linfoproliferativas y en enfermedades inflamatorias crónicas diferentes de la AR y FR producido en la AR. Los FRs que aparecen en la AR son de alta afinidad y de especificidad restringida al fragmento Fc, son frecuentes los isotipos IgG e IgA y pueden estar codificados por múltiples genes de región variable de cadenas pesadas y ligeras que frecuentemente han acumulado mutaciones somáticas, no expresando los idiotipos públicos presentes en los FR monoclonales sino idiotipos privados. Estos datos indican que, a diferencia de los FR naturales que aparecen debido a la activación policlonal B secundaria a estímulos inespecíficos, en la AR la producción de FR es un proceso que requiere ayuda T específica (75, 76).

El FR se considera un agente perpetuador de la respuesta inflamatoria, lo cual podría relacionarse con dos mecanismos: a) la activación del sistema del complemento por parte del FR que se ha unido a la IgG y que reconocen antígenos presentes en la sinovial, generando agentes proinflamatorios y quimiotácticos (75) y b) los LB con FR en su membrana podrían procesar y presentar a los LT antígenos (atrapados en los inmunocomplejos) reconocidos por un anticuerpo IgG, lo cual produciría activación de LT (74).

Entre la población de LB existe un subtipo que expresa en la membrana la molécula CD5 (presente en todos los LT maduros), denominándose a esta subpoblación LB-CD5+ (77). Esta población de LB-CD5+ parece jugar un papel importante en la patogenia de la enfermedad debido a los siguientes hechos: a) en pacientes con AR los LB-CD5+ producen FRs monorreactivos, de alta afinidad y con

mutaciones somáticas (y por tanto patogénicos en la enfermedad) (78); b) los LB-CD5<sup>+</sup>-FR<sup>+</sup> son capaces de presentar antígeno a células T autorreactivas (74, 79); c) existe evidencia de una expansión de esta población celular en sangre periférica (80) y líquido sinovial (81) de pacientes con AR y d) estudios realizados en la MSR mediante la producción de híbridos de LB han demostrado la presencia de LB-CD5<sup>+</sup> en la membrana sinovial (82). Estos híbridos son capaces de producir IgG y por tanto realizar "cambio de clase" (class-switching), lo que sugiere que estas células son capaces de responder a señales derivadas de células T.

### Células dendríticas

La célula dendrítica es una de las más potentes células presentadoras de antígeno (83). Descritas inicialmente en los órganos linfoides, posteriormente se han aislado en diferentes tejidos no linfoides como la piel (células de Langerhans) pulmón, tracto gastrointestinal, sangre periférica y MSR (84). A diferencia de otras células presentadoras de antígeno como LB y monocitos, estas células poseen la capacidad de estimular células T autólogas en ausencia de antígeno exógeno en la reacción mixta de linfocitos autólogos (MLR) (85).

En líquido sinovial y MSR se ha demostrado un aumento de células dendríticas en comparación con sangre periférica (86, 87). Debido a estos y otros hallazgos se ha propuesto la teoría de que la AR puede ser iniciada por una respuesta autorreactiva a péptidos propios sin el requisito de un antígeno exógeno desencadenante (88). La teoría propone que el estímulo inicial podría ser la producción inespecífica de citoquinas (TNF- $\alpha$  y/o GM-CSF) en la articulación como respuesta a estímulos también inespecíficos (pequeños traumatismos, infecciones, reacciones alérgicas o vacunales, depósito de inmunocomplejos). Posteriormente se produciría el reclutamiento y maduración de células dendríticas con capacidad de presentar autopéptidos endógenos a LT autorreactivos portadores de receptores de baja afinidad para tales péptidos. Este modelo supone que las primeras fases de la AR se producen por mecanismos T independientes.

### Macrófagos

Los macrófagos constituyen uno de los componentes más importante del infiltrado de células mononucleares en la sinovial reumatoide (42, 89).

Probablemente procedentes de la médula ósea (90) son reclutados a la articulación en respuesta a diversos factores quimiotácticos y muestran un alto grado de activación. Las señales de activación son diversas: fagocitosis de material extraño, unión de inmunocomplejos o factores del complemento, o estimulación por varias citoquinas como IL-2, Interferón- $\gamma$  y GM-CSF. A su vez los macrófagos activados producen una amplia variedad de mediadores de la inflamación (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL-6, IL-8, IL-10, TGF- $\beta$ ) que regulan el comportamiento de otras células de la MSR (91-93). La IL-1 $\beta$  y el TNF- $\alpha$  son el prototipo de citoquinas proinflamatorias. Producen neovascularización, síntesis de prostaglandina E2, proliferación de sinoviocitos, aumento de la expresión de moléculas de adhesión, producción de reactantes de fase aguda y estímulo de la síntesis de otras citoquinas como IL-6 y GM-CSF (91).

### Sinoviocitos

La capa íntima de la membrana sinovial es la interfase existente entre el espacio articular y la sinovial. Se distinguen dos tipos de células en esta capa superficial: sinoviocitos tipo A que tienen capacidad fagocítica (macrófago-like) y se piensan derivan de la línea monocítica, y los sinoviocitos tipo B que son células mesenquimales especializadas de origen fibroblástico (fibroblasto-like) (94). En la sinovial reumatoide se observa una hipertrofia de la íntima alcanzado de 5 a 10 capas celulares (normalmente presenta 1 o 2 capas) que se produce por acumulación predominante de los sinoviocitos tipo A (95).

Los sinoviocitos de tipo fibroblástico sintetizan las metaloproteasas, enzimas degradadoras de matriz extracelular, como la estromelina y la colagenasa, así como factores angiogénicos. La exposición a IL-1 y TNF- $\alpha$  (citoquinas derivadas de los macrófagos) incrementan esta función mediante activación de los fibroblastos (96-98).

Actualmente el mecanismo por el cual se produce la activación de los sinoviocitos tipo B o fibroblásticos es objeto de debate. En este sentido existen dos posibles teorías. El modelo tradicional sugiere que responden de forma pasiva a los factores producidos por los macrófagos y por las células T. Alternativamente, estas células pudieran ser transformadas por estímulos T independientes que pueden conducir a una activación autónoma (mutaciones somáticas que originarían defectos en la apoptosis o infección

por retrovirus), y que convertirían a estas células en agresores autónomos en la sinovitis crónica reumatoide (7, 99).

### Mecanismo de la destrucción articular: "pannus"

La consecuencia de la activación de las diferentes poblaciones celulares residentes en la MSR y de la producción de las diversas citoquinas, derivadas de dicha activación, es la aparición de un tejido responsable de la destrucción articular denominado "pannus". La definición del pannus no está aclarada. Para unos autores lo constituye la membrana sinovial inflamada (en su totalidad), en tanto que otros lo consideran un tejido conectivo vascular especializado situado en o cerca de la interfase cartilago-membrana sinovial (7).

Los principales componentes del "pannus" (en donde los linfocitos están prácticamente ausentes) lo constituyen los macrófagos y los sinoviocitos de tipo fibroblástico (100). Los sinoviocitos parecen ser las células efectoras encargadas de la destrucción del

hueso y cartilago a través de la producción de los principales enzimas degradadores de tejido (colagenasas, estromelina y catepsinas). Los macrófagos serían los responsables de la activación de los sinoviocitos (a través de la producción de IL-1- $\beta$  y TNF- $\alpha$ ) y de promover la neoangiogénesis sinovial (a través de la IL-8 fundamentalmente) que permite la proliferación del pannus.

En resumen, la etiopatogenia de la AR permanece sin resolver. La naturaleza de los antígenos que dirigen el proceso inflamatorio (exógenos, endógenos o mezcla de ambos) es desconocida. Los mecanismos patogénicos que intervienen en la enfermedad tampoco están aclarados. Aunque clásicamente se ha otorgado un papel central a los LT en el inicio y mantenimiento del proceso inflamatorio, dicho protagonismo de las células T se encuentra actualmente en discusión. Independientemente de los acontecimientos iniciales, lo que conduce a la destrucción articular es la activación de los sinoviocitos tipo fibroblasto mediada fundamentalmente por la acción de los macrófagos residentes en la sinovial reumatoide.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson RJ. Rheumatoid arthritis: clinical and laboratory features. In: Schumacher HR Jr, ed. Primer on the Rheumatic Diseases. Tenth edition. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993:781-810.

2. McCarthy DJ. Clinical picture of rheumatoid arthritis. In: McCarthy DJ and Koopman WJ, ed. Arthritis and allied conditions. Twelfth edition. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993:781-810.

3. Abdel-Nasser AM, Rasker JJ, Valkenburg HA. Epidemiological and Clinical Aspects Relating to the Variability of Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:123-140.

4. Weyand CM, Goronzy JJ. Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Med Clin North Am* 1997;81:29-55.

5. Gay S, Gay R, Koopman WJ. Molecular and cellular mechanisms of

joint destruction in rheumatoid arthritis: two cellular mechanisms explain joint destruction? *Ann Rheum Dis* 1993;52:S39-S47.

6. Koopman WJ, Gay S. Do nonimmunologically mediated pathways play a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin N Am* 1993;19:107-122.

7. Zwaifler NJ, Firestein GS. Pannus and pannocytes. Alternative models of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:783-789.

8. Yocum DE. T cells: Pathogenic Cells and Therapeutic Targets in Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29:27-35.

9. Aho K, Markku K, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol* 1986; 13:899-902.

10. Silman AJ, MacGregor A, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Ollier WER. Twin concordance rates of rheumatoid arthritis: results of a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993; 32:903-907.

11. Alarcón GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:589-604.

12. Wordsworth G. Genes and arthritis. *Br Med Bull* 1995; 51:249-266.

13. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 1978;298:869-71.

14. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-1213.



## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

15. Willkens RF, Nepom GT, Marks CR et al. Association of HLA-Dw16 with rheumatoid arthritis in Yakima Indians: Further evidence for the "Shared Epitope" hypothesis. *Arthritis Rheum* 1991;34:43-47.

16. Weyand CM, Goronzy JJ. Prognosis in rheumatoid arthritis: Applying new technologies to old questions. *J Rheumatol* 1993;20:1817-1820.

17. Winchester R. The molecular basis of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Adv Immunol* 1994;56:389-466.

18. Weyand CM, Goronzy JJ. Inherited and noninherited risk factors in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7:206-213.

19. Boki KA, Panayi GS, Vaughan RW, Drosos AA, Moutsopoulos HM, Lanchbury JS. HLA class II sequence polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in Greeks. The HLA-DRbeta shared-epitope hypothesis accounts for the disease in only a minority of Greek patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:749-755.

20. Goronzy JJ, Weyand CM, Fathman CG. Shared T-cell recognition sites on human histocompatibility leucocyte antigen class II molecules of patients with seropositive rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1986;104:1042-1049.

21. Ohta N, Nishimura YK, Tanimoto K, Horiuchi Y, Abe C, Shiokawa Y, Abe T, Katagiri M, Yoshiki T, Sasazuki T. Association between HLA and Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 1982;5:123-132.

22. Tan PL, Farmiloe S, Roberts M, Geursen A, Skinner MA. HLA-DR4 subtypes in New Zealand Polynesians: predominance of Dw 13 in the healthy population and association of Dw 15 with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:15-19.

23. Yelamos J, García-Lozano JR, Moreno I, Aguilera I, González MF,

García A, Núñez-Roldán A, Sánchez B. Association of HLA-DR4-Dw15 (DRB1\*0405) and DR10 with rheumatoid arthritis in Spanish population. *Arthritis Rheum* 1993; 36:811-814.

24. Angelini G, Morozzi G, Delfino L, Pera C, Falco M, Marcolongo R, Gianelli S, Ratti G, Ricci S, Fanetti G, et al. Analysis of HLA DP, DQ, and DR alleles in adult Italian rheumatoid arthritis patients. *Hum Immunol* 1992; 34:135-142.

25. de Vries N, Ronningen KS, Tilanus MG, Bouwens-Rombouts A, Segal R, Egeland T, Horsby E, van de Putte LB, Brautbar C. HLA-DR1 and rheumatoid arthritis in Israeli Jews: sequencing reveals that DRB1\*0102 is the predominant HLA-DR1 subtype. *Tissue antigens* 1993;41:26-30.

26. Tancja V, Mehra NK, Anand C, Malaviya AN. HLA-linked susceptibility to rheumatoid arthritis. A study of forty-one multicase families from northern India. *Arthritis Rheum* 1993;36:1380-1386.

27. de Juan MD, Belmonte I, Barado J, Martínez-Laso J, Figueroa M, Arnaiz-Villena A, Cuadrado E. Differential associations of HLA-DR antigens with rheumatoid arthritis (RA) in Basques: high frequency of DR1 and DR10 and lack of association with HLA-DR4 or any of its subtypes. *Tissue antigens* 1994; 43:320-323.

28. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 1992; 117:801-806.

29. Moreno I, Valenzuela A, García A, Yelamos J, Sánchez B, Hernández W. Association of the Shared Epitope with Radiological Severity of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:6-9.

30. Nepom GT, Gersuk V, Nepom BS. Prognostic Implications of HLA Genotyping in the Early Assessment of

Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1996; (suppl 44)23:5-9.

31. Reveille JD, Alarcón GS, Fowler SE, Pillemmer SR, Neuner R, Clegg DO, Mikhail IS, Trentham DF, Leisen JC, Bluhm G, Cooper SM, Duncan H, Tuttleman M, Heyse SP, Sharp JT, Tilley B. HLA-DRB1 genes and disease severity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1802-1807.

32. Teller K, Budhal L, Zhang M, Haramati N, Keiser HD, Davidson A. HLA-DRB1 and DQB Typing of Hispanic American Patients with Rheumatoid Arthritis: The "Shared Epitope" Hypothesis May Not Apply. *J Rheumatol* 1996; 23:1363-68.

33. Harrison B, Thomson W, Symmons D, Ollier B, Wiles N, Payton T, Barret E, Silman A. The influence of HLA-DRB1 alleles and rheumatoid factor on disease outcome in an inception cohort of patients with early inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2174-2183.

34. Zanelli E, Gonzalez-Gay MA, David DS. Could HLA-DRB be the protective locus in rheumatoid arthritis? *Immunol Today* 1995; 16:274-278.

35. Goronzy JJ, Weyand CM. Interplay of T lymphocytes and HLA-DR molecules in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5:169-177.

36. Reveille JD. The genetic contribution to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:187-200.

37. Mäki-Ilkka O, Viljanen MK, Tiinen S, Toivanen P, Granfors K. Antibodies to arthritis-associated microbes in inflammatory joint diseases. *Rheumatol Int* 1991;10:231-234.

38. Lawrence JS. Rheumatoid arthritis: nature or nurture? *Ann Rheum Dis* 1970;29:357-9.

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

39. Moreland LW, Koopman WJ. Infection as a cause of arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1991;3:639-49.

40. Inman RD. Infectious etiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17:859-70.

41. Nikkari S, Luukkainen R, Nikkari L, Skurnik M, Toivanen P. No evidence of adenoviral hexon regions in rheumatoid synovial cells and tissue. *J Rheumatol* 1994; 21:2179-83.

42. Zhang D, Nikkari S, Vainionpää R, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, Toivanen P. Detection of Rubella, Mumps, and Measles Virus Genomic RNA in Cells from Synovial Fluid and Peripheral Blood in Early Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1260-5.

43. Harris ED Jr. Rheumatoid Arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Eng J Med* 1990;322:1277-1289.

44. Zvaifler NJ. Current (1995) concepts of pathogenesis of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology in Europe* 1995;24 (suppl 2):151-154.

45. Breedveld FC. New insights in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25 (suppl 53):3-7.

46. Tak PP, Thirkow FW, Daha MR et al. Expression of adhesion molecules in early rheumatoid synovial tissue. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;77:236-242.

47. Weyand CM, Goronzy JJ. T cell responses in rheumatoid arthritis: systemic abnormalities-local disease. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:210-217.

48. van Boxel JA, Paget SA. Predominantly T cell infiltrate in rheumatoid synovial membranes. *N Eng J Med* 1975; 293:517.

49. Goronzy JJ, Weyand CM. T cells in rheumatoid arthritis. Paradigms and

facts. *Rheum Dis Clin N Am* 1995; 21:655-674.

50. Williams WV, Tang Q, Demarco D, VonFeldt J, Zurier RB, Weiner DB. Restricted heterogeneity of T cell receptor transcripts in rheumatoid synovium. *J Clin Invest* 1992; 90:326-333.

51. Howell MD, Diveley JP, Lundeen KA, Esty A, Winters ST, Carlo DJ, Brostoff SW. Limited T-cell receptor b-chain heterogeneity among interleukin 2 receptor-positive synovial suggests a role for superantigen in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:10921-10925.

52. Davey MP, Munkirs DD. Patterns of T cell receptor variable b gene expression by synovial fluid and peripheral blood T cells in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;68:79-87.

53. Lunardi C, Marguerie C, So AK. An altered repertoire of T cell receptor V gene expression by rheumatoid synovial fluid T lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1992; 90:440-446.

54. Jenkins RN, Nikacin A, Zimmerman A, Meek K, Lipski PE. T cell receptor Vb gene bias in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1993;92:2688-2701.

55. Cooper SM, Roessner KD, Naito-Hoopes M, Howard DB, Gaur LK, Budd RC. Increased usage of Vb2 and Vb6 in rheumatoid synovial fluid T cells. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1627-1636.

56. Alam A, Lulé J, Coppin H, Lambert N, Mazières B, de Préval C, Cantagrel A. T-cell receptor variable region of the b-chain gene use in peripheral blood and multiple synovial membranes during rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 1995; 42:331-339.

57. Fischer DC, Opalka B, Hoffmann A, Mayr W, Haubeck HD. Limited heterogeneity of rearranged T cell receptor Va and Vb transcripts in synovial fluid T cells in early stages of

rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:454-462.

58. Fox DA. The role of T cells in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. New perspectives. *Arthritis Rheum* 1997; 40:598-609.

59. Firestein GS, Alvaro-Gracia JM, Maki R. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1990;44: 3347-3353.

60. Chen E, Keystone EC, Fish EN. Restricted cytokine expression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36:901-910.

61. Katsikis P, Chu CQ, Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. Immunoregulatory role of interleukin 10 in rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 1994;179:1517-1527.

62. Cush JJ, Splawski JB, Thomas R, McFarlin JE, Schulze-Koops H, Davis IS, Fujita K, Lipsky PE. Elevated interleukin-10 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:96-104.

63. Lozt M, Kekow J, Carson DA. Transforming growth factor-beta and cellular immune responses in synovial fluids. *J Immunol* 1990;144:4189-4194.

64. Kanik KS, Hagiwara F, Yarboro CH, Schumacher HR, Wilder RL, Klinman DM. Distinct patterns of cytokine secretion characterize new onset synovitis versus chronic rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:16-22.

65. Fox DA. Biological therapies: a novel approach to the treatment of autoimmune diseases. *Am J Med* 1995;99:82-88.

66. Weinblatt ME, Maddison PJ, Bulpitt KJ, Hazleman BL, Urowitz MB, Sturrock RD, Coblyn JS, Maier AL, Spreen WR, Manna WK, Johnston JM. CAMPATH-1H, a humanized monoclonal antibody, in refractory rheumatoid arthritis: an intravenous dose-

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

escalation study. *Arthritis Rheum* 1995;38:1589-1594.

67. Van der Lubbe PA, Dijkmans BAC, Markusse HM, Næssander U, Bredveld FC. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of CD4 monoclonal antibody therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1097-1106.

68. Olsen NJ, Brooks RH, Cush JJ, Lipsky PF, St. Clair EW, Matteson EL, Gold KN, Cannon GW, Jackson CG, McCune WJ, Fox DA, The Xoma RA Investigator Group, Nelson B, Lorenz T, Strand V. A double-blind, placebo-controlled study of anti-CD5 immun-conjugate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1102-1108.

69. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-147.

70. Maini RN, Breeveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B, Elliott MJ, Woody JN, Schaible TF, Feldmann M. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1552-1563.

71. Waller E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1940; 17:172-178.

72. Maini RN, Plater-Zyberk C, Andrew F. Autoimmunity in Rheumatoid Arthritis. An Approach via a Study of B Lymphocytes. *Rheum Dis Clin North Am* 1987; 13:319-338.

73. Sasso EH, Barber CV, Nardella FA et al. Antigenic specificities of human monoclonal and polyclonal IgM rheuma-

toid factors. The Cg2- Cg3 interface region contains the major determinants. *J Immunol* 1988;140: 3098-107.

74. Carson DA, Chen PP, Kipps TJ. New roles for Rheumatoid Factor. *J Clin Invest* 1991; 87:379-383.

75. Vaughan JH. Pathogenetic concepts and origins of rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1-6.

76. Ezaki I, Shingu M, Hashimoto M, Isayama T, Tohmatsu JI, Kanda H, Nobunaga M, Watanabe T. Analysis of the genes encoding the variable regions of human IgG rheumatoid factor. *J Rheumatol* 1994; 21:2005-10.

77. Hayakawa K, Hardy RR. Normal, autoimmune, and malignant CD5+ B cells: the LY-1 B lineage? *Ann Rev Immunol* 1988;6:197-218.

78. Mantovani L, Wilder RL, Casali P. Human rheumatoid B-1a (CD5+ B) cells make somatically hypermutated high affinity IgM rheumatoid factors. *J Immunol* 1993; 151:473-88.

79. Roosnek E, Lanzavecchia A. Efficient and selective presentation of antigen-antibody complexes by rheumatoid factor B cells. *J Exp Med* 1991; 173:487-9.

80. Youinou P, Mackenzie LE, Lamour A, Mageed RA, Lydyard PM. Human CD5-positive B Cells in lymphoid malignancy and connective tissue diseases. *Eur J Clin Invest* 1993; 23:139-150.

81. Loza E, Tinturé T, Sánchez-Ibarrola A. CD5 and CD23 expression on B cells in peripheral blood and synovial fluid of rheumatoid arthritis patients: relationship with interleukin-4, soluble CD23 and tumour necrosis factor alpha levels. *Rheumatology* 1999;38:325-328.

82. Plater-Zyberk C, Brown CMS, Andrew EM, Maini RN. CD5+ B in

rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 1992; 651:540-50.

83. Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol* 1991; 9:271-296.

84. Zvaifler NJ, Steinman RM, Kaplan G, Lau IT, Rivelis M. Identification of immunostimulatory dendritic cells in the synovial effusions of patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1985; 76:789-80.

85. Nussenzweig MC, Steinman RM. Contribution of dendritic cells to stimulation of the murine syngeneic mixed leukocyte reaction. *J Exp Med* 1980; 151:1196-1212.

86. Waalen K, Forre O, Natvig JB. Dendritic cells in rheumatoid inflammation. *Springer Semin Immunopathol* 1988; 10:141-156.

87. Thomas R, Davis LS, Lipsky PE. Rheumatoid synovium is enriched in mature antigen-presenting dendritic cells. *J Immunol* 1994;152:2613-2623.

88. Thomas R, Lipsky PE. Presentation of self peptides by dendritic cells. Possible implications for the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:183-190.

89. Firestein GS. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 3:398-406.

90. Schur PH. Arthritis and autoimmunity. *Arthritis Rheum* 1994;37: 1818-1825.

91. Barrera P, Boerbooms AM, van de Putte JB, van der Meer JW. Effects of antirheumatic agents on cytokines. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:234-253.

92. Weckmann AL, Alcocer-Varela J. Cytokine inhibitors in autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26:539-557.

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

93. Alvaro-Gracia JM, Zvaifler NJ, Firestein GS. Cytokines in chronic inflammatory arthritis. IV. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-mediated induction of class II MHC antigen on human monocytes: A possible role in rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 1989; 170:865-875.

94. Henderson B, Pettipher R. The synovial lining cell: biology and pathobiology. *Semin Arthritis Rheum* 1985;15:1-32

95. Edwards JCW, Willoughby DA. Demonstration of bone marrow derived cells in synovial lining by means of giant intracellular granules as

genetic markers. *Ann Rheum Dis* 1982; 41:177-182.

96. Macnaul KL, Chartrain N, Lark M, Tocci MJ, Hutchinson NI. Disordinated expression of stromelysin, collagenase, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in rheumatoid human synovial fibroblasts: synergistic effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  on stromelysin expression. *J Biol Chem* 1990;265:17238-17245.

97. Kumkumian GK, Lafyatis R, Remmers EF, Case JP, Kim SJ, Wilder RL. Platelet-derived growth factor and IL-1 interactions in rheumatoid arthritis: regulation of synoviocyte proliferation, prostaglandin produc-

tion, and collagenase transcription. *J Immunol* 1989; 143:833-837.

98. Dayer JM, Beutler B, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E<sub>2</sub> production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J Exp Med* 1985; 162:2163-2168.

99. Firestein GS. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? *Arthritis Rheum* 1996;39:1781-1790.

100. Bresnihan B. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26:717-719.