

Un “terzo incomodo” nella patogenesi delle artriti

An unwelcome host in the pathogenesis of arthritides

G. Lapadula, F. Iannone

Università degli Studi di Bari, Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica (DiMIMP), Sezione di Reumatologia

«*Human rheumatoid arthritis has long been classified, by naive observers, as an “autoimmune disease”*» (1)

Il modello immunopatogenetico dominante per tutti gli anni 80 e parte degli anni 90 prevedeva un ruolo fondamentale dei linfociti nella genesi della sinovite reumatoide.

I modelli patogenetici costruiti per spiegare l'artrite reumatoide, artrite apparentemente priva di elementi etiologici, nel passato erano stati focalizzati su anomalie umorali (il FR, l'ipergammaglobulinemia, gli immunocomplessi), molto evidenti nel decorso della artrite reumatoide (2, 3); in tempi più recenti, probabilmente a seguito dell'enorme miglioramento della comprensione del ruolo e delle diverse funzioni delle cellule del sistema immunitario, coinciso con la comparsa di tecnologie innovative di fenotipizzazione dei linfociti basate sull'uso di anticorpi monoclonali, essi sono stati incentrati sulla prevalente importanza delle cellule T. La nuova metodologia, superando d'un balzo le difficoltà connesse alle primitive tecniche biologiche ancora in uso negli anni 70 (rosettazione ed altri test funzionali in vitro) aveva consentito di individuare gli attori principali della risposta immune ad antigeni noti. Le conoscenze acquisite, con quel pizzico di feticismo che affligge chi si è ben impraticato di tecnologie complicate ed innovative, furono trasferite *sic et simpliciter* ad una patologia, l'artrite reumatoide, ove alcuni dati umorali ed altri dati istopatologici sembravano indicare un notevole coinvolgimento del sistema immunitario. La teoria “T cellulare”, principalmente sostenuta dalla scuola di Panayi, aveva fatto piazza pulita d'un sol colpo di tutte quelle ipotesi, spesso mal dimostrate o basate su presupposti non dimostrati o

addirittura fantasiosi, che avevano tenuto il campo negli anni precedenti (l'importanza patogenetica del FR, degli IC circolanti, dei meccanismi di attivazione del complemento, etc.) (4).

L'idea che la flogosi articolare, con il danno che ne consegue, fosse determinata da un meccanismo immunologico con, al centro, i linfociti CD4 attivati da un antigene “putativo” apparve subito come una affascinante ipotesi, più adeguata delle precedenti a spiegare la complessa fenomenologia articolare e sistemica dei pazienti con AR.

Neanche questa idea, tuttavia, nella sua formulazione iniziale ha potuto resistere alle considerazioni, divenute inevitabili con il miglioramento delle conoscenze sulle citochine, alla fine degli anni 80. Già nel 1990 Firestein e Zvaifler avevano introdotto l'idea che, per quanto importanti, le interazioni fra linfociti e fra questi e le APC, non sembravano spiegare appieno l'enorme incremento delle citochine di origine fibroblasto-macrofagica nelle articolazioni di pazienti affetti da AR (5).

Nel 2002 Firestein, appena modulando la forza di alcune delle affermazioni contenute nell'editoriale del 1990, sottolineava come non fosse necessaria l'induzione antigene-mediata dell'artrite: una reazione del lining sinoviale può esser presente *prima* di ogni infiltrato linfocitario. I linfociti interverrebbero in un secondo momento, richiamati dalle citochine macrofagiche e potrebbero interagire con le cellule sinoviali con un meccanismo di contatto diretto fra cellule (non antigene-dipendente) (6-10).

Il danno articolare sarebbe dovuto alla liberazione locale di citochine che attiva la trasformazione del lining sinoviale in un tessuto granulomatoso aggressivo (il panno) all'interno del quale si verificano irreversibili modificazioni morfologico-funzionali, capaci di perpetuarne l'aggressività e la capacità di indurre l'attivazione degli osteoclasti dell'osso delle aree nude (11, 12).

In questo modello la cartilagine articolare, insieme all'osso subcondrale, viene vista come un mero bersaglio dell'intero processo, ovvero come uno

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Giovanni Lapadula
Cattedra di Reumatologia, Policlinico di Bari
Piazza G. Cesare 11, 70124 Bari
e-mail: g.lapadula@reumbari.uniba.it

spettatore senza ruoli attivi negli eventi intrarticolari, successivamente e innocentemente coinvolto nel danno, una sorta di vittima predestinata, che viene dissolta “dagli enzimi proteolitici prodotti dai sinoviociti del panno o rilasciati dai granulociti nel liquido sinoviale che bagna la superficie articolare” (6).

Che la cartilagine di incrostazione sia vista come un mero elemento passivo anche in una ipotesi patogenetica “scintillante” di citazioni bibliografiche aggiornatissime, la dice lunga sia sul significato di molte citazioni, sia sul gran lavoro da compiere per la riunificazione degli itinerari di ricerca in una problematica comprensibile a chi si interessa di clinica.

Studi oramai non più recenti, hanno dimostrato che la cartilagine di incrostazione non è affatto un tessuto amorfo, e che le cellule che la abitano non sono “cellule dormienti” murate vive nella matrice che le circonda (13).

Ambedue le teorie patogenetiche (la “T cellulare” e la “macrofagica”) convergono comunque nell’idea che l’elemento fattuale del danno sia nello squilibrio del network di vari mediatori che si documenta durante gli eventi flogistici articolari.

A partire dai primi studi che dimostravano che lo stimolo antigenico ripetuto di linfociti T helper CD4+ *in vitro* determina lo sviluppo di pattern sintetici ristretti e stereotipati di citochine nelle popolazioni linfocitarie generate (14), è stato prodotto, fino ad oggi, un enorme numero di lavori orientati a categorizzare la patogenesi delle artriti nell’uomo sulla base della dicotomia Th1/Th2. La abbondantissima letteratura sull’argomento vuole dimostrare che le cellule Th1 e le loro citochine non solo sono presenti nelle articolazioni dei pazienti con AR, ma contribuiscono anche alla perpetuazione della infiammazione cronica. Tuttavia, a differenza di quanto è stato possibile concludere per l’artrite sperimentale da collagene, non si può stabilire in maniera definitiva se la predominanza delle cellule Th1 sia primitivamente responsabile dell’infiammazione reumatoide o se questo squilibrio Th1/Th2 debba essere considerato la sua conseguenza (15).

Di fatto non è solo ai mediatori di origine linfocitaria che si possono riferire la flogosi e il danno osteo-cartilagineo della artrite reumatoide; oltre al forte richiamo alle citochine macrofagiche fatto da Firestein (5, 6) vi sono importanti dati che riguardano il sistema neuroendocrino (16) i neuropeptidi (17-19), i nitrossidi (20), le prostaglandine, le chemochine (21, 22), l’IL-10 (23, 24), l’IL-1 e l’IL-1ra(25), il TNF α ed il suo recettore solubile (26,

27), insieme con svariati altri growth factors (28). Non vi è, tuttavia, nella letteratura, su questo argomento, tranne rarissime eccezioni (29) altra idea che cartilagine ed osso subcondrale non siano dei meri bersagli dei fenomeni patologici che avvengono nel cavo articolare.

Senza voler contestare o confutare teorie patogenetiche che hanno tuttora un vastissimo consenso nella comunità scientifica, ritengo che le nozioni sulla fisiopatologia del tessuto cartilagineo e dell’osso subcondrale abbiano raggiunto una “maturità” sufficiente per esser prese in considerazione quando si voglia intendere appieno quanto accade nell’ambiente articolare.

La cartilagine di incrostazione, insieme con l’osso subcondrale, costituisce un sistema integrato, metabolicamente attivo che partecipa attivamente, con le proprie caratteristiche modalità di risposta agli stimoli ambientali e quindi anche ai fenomeni che accompagnano la sinovite reumatoide. L’attività dei condrociti e delle cellule dell’osso è regolata dalla interazione di questi elementi con la matrice extracellulare con un meccanismo di “inside-out signalling”, modulato, a sua volta dai mediatori solubili veicolati dalla stessa matrice extracellulare e prodotti dalle stesse cellule. Di fatto le cellule del complesso cartilagine/osso subcondrale, si comportano come dei veri e propri integratori dei molteplici segnali che provengono dall’ambiente circostante, che esse provvedono ad interpretare, fornendo una risposta coerente con la modificazione ambientale che ha provocato lo stimolo stesso: le cellule producono o distruggono la matrice extracellulare che le ha stimulate e modulano, inibiscono o sintetizzano nuovi mediatori solubili che influenzano l’attività funzionale delle cellule viciniori (30-44).

La flessibilità metabolica dei tessuti “target” del danno infiammatorio della artrite reumatoide, insieme con la caratteristica ripetitività e ridondanza dei mediatori utilizzati da cartilagine ed osso, trasforma il bersaglio del danno articolare in uno degli attori principali della modulazione del danno stesso (5, 6, 16-28). Se si comprende e si accetta l’idea che:

- a) nel novero dei mediatori della normale attività metabolica delle cellule della cartilagine e dell’osso vi sono gli stessi fattori volta a volta riconosciuti avere un ruolo negli eventi che portano al danno strutturale delle articolazioni;
- b) i fattori in campo non hanno necessariamente azioni simili o sinergiche quando agiscono in “microambienti” differenti;

si capisce che non si potrà più formulare una teoria patogenetica dell'artrite reumatoide che non tenga conto del fatto che nel cavo articolare oltre a linfociti e macrofagi vi sono cellule e strutture che possono modificare, modulandola, l'attività di quegli stessi elementi che determinano il danno.

Gli eventi strettamente legati alla produzione di citochine prodotte dagli elementi cellulari dell'infiltrato sinoviale costituiscono, dunque, solo la fase iniziale di una cascata di eventi che tende a "complicarsi" con l'intervento di vari fattori prodotti localmente dall'osso e dagli stessi condrociti che si tramutano così da target ad attore principale del danno strutturale della articolazione.

Parole chiave - Artrite reumatoide, patogenesi, cartilagine di incrostazione, interleuchine.

Key words - *Rheumatoid arthritis, pathogenesis, articular cartilage, interleukins.*

BIBLIOGRAFIA

- Greenwald R. Cartilage degradation in animal models of inflammatory joint disease. In: Woessner JF, Howell DS. editors. Joint cartilage degradation. Basic and clinical aspects. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, 1993: 385-408.
- Zvaifler NJ. The immunopathology of joint inflammation. *Adv Immunol* 1973; 16: 265-336.
- Plotz PH. Studies on immune complexes. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1151-45.
- Panayi GS. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: from molecules to the whole patient. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 533-6.
- Firestein GS, Zvaifler NJ. How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis? *Arthritis Rheum* 1990; 33: 768-73.
- Firestein GS, Zvaifler NJ. How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis?: II. T cell- independent mechanisms from beginning to end. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 298-308.
- Kraan MC, Versendaal H, Jonker M, Bresnihan B, Post WJ, Hart BA, et al. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1481-8.
- Marinova-Mutafchieva L, Williams RO, Funa K, Maini RN, Zvaifler NJ. Inflammation is preceded by tumor necrosis factor-dependent infiltration of mesenchymal cells in experimental arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 507-13.
- Dayer JM, Burger D. Cytokines and direct cell contact in synovitis: relevance to therapeutic intervention. *Arthritis Res* 1999; 1: 20
- McInness IB, Leung BP, Liew FY. Cell-cell interactions in synovitis. Interactions between T lymphocytes and synovial cells. *Arthritis Res* 2000; 2: 374-8.
- Takayanagi H, Iizuka H, Juji T, Nakagawa T, Yamamoto A, Miyazaki T, et al. Involvement of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 259-69.
- Gravallese EM, Goldring SR. Cellular mechanisms and the role of cytokines in bone erosions in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2143-51.
- Fassbender HG. Role of chondrocytes in the development of osteoarthritis. *Am J Med* 1987; 83: 17-24.
- Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348-57.
- Schulze-Koops H, Kalden JR. The balance of Th1/Th2 cytokines in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15:677-91.
- Panayi GS. Hormonal control of rheumatoid inflammation. *Br Med Bull* 1995; 51: 462-71.
- Lapadula G, Iannone F, Zuccaro C, Covelli M, Lo Bianco G, Patella V, et al. Expression of membrane-bound peptidases (CD10 and CD26) on human articular chondrocytes. Possible role of neuropeptidases in the pathogenesis of osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 143-8.
- Iannone F, Lapadula G. Neuropeptides and human osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 386-7.
- Iannone F, De Bari C, Dell'Accio F, Covelli M, Patella V, Lo BG, et al. Increased expression of nerve growth factor (NGF) and high affinity NGF receptor (p140 TrkA) in human osteoarthritic chondrocytes. *Rheumatology* 2002; 41: 1413-8.
- Del Carlo M. Jr, Loeser RF. Nitric oxide-mediated chondrocyte cell death requires the generation of additional reactive oxygen species. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 394-403.
- Lisignoli G, Toneguzzi S, Pozzi C, Piacentini A, Riccio M, Ferruzzi A, et al. Proinflammatory cytokines and chemokine production and expression by human osteoblasts isolated from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1999; 26: 791-9.
- Szekanecz Z, Koch A. Chemokines and angiogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 202-8.
- Lapadula G, Iannone F, Dell'Accio F, Covelli M, Pipitone V. Interleukin-10 in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 629-32.
- Iannone F, De Bari C, Dell'Accio F, Covelli M, Cantatore FP, Patella V, et al. Interleukin-10 and interleukin-10 receptor in human osteoarthritic and healthy chondrocytes. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 139-45.
- Firestein GS, Boyle DL, Yu C, Paine MM, Whisenand TD, Zvaifler NJ, et al. Synovial interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 balance in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 644-52.
- Chu CQ, Field M, Feldmann M, Maini RN. Localization of tumor necrosis factor alpha in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1125-32.

27. Deleuran BW, Chu CQ, Field M, Brennan FM, Katsikis P, Feldmann M, et al. Localization of interleukin-1 alpha, type 1 interleukin-1 receptor and interleukin-1 receptor antagonist in the synovial membrane and cartilage/pannus junction in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 801-9.
28. van den Berg WB. The role of cytokines and growth factors in cartilage destruction in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1999; 58: 136-41.
29. Pap T, van der Laan WH, Aupperle KR, Gay RE, Verheijen JH, Firestein GS, et al. Modulation of fibroblast-mediated cartilage degradation by articular chondrocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2531-6.
30. Lapadula G, Iannone F, Zuccaro C, Patella V, La Canina R, Lo Bianco G. Adhesion molecules expression on chondrocytes in human osteoarthritis: correlation with the degree of cartilage damage. 20th symposium of ESOA Abstract book 1994; 20-1.(Abstract)
31. Lapadula G. L'interazione condrociti-matrice extracellulare nella patogenesi dell'osteoartrosi. *Reumatismo* 1995; 47: 232-41.
32. Lapadula G, Iannone F, Zuccaro C, Covelli M, Patella V, Lo Bianco G, et al. Chondrocyte phenotyping in human osteoarthritis. *Clin Rheum* 1998; 17: 99-104.
33. Lapadula G, Iannone F, Zuccaro C, Grattagliano V, Covelli M, Patella V, et al. Integrin expression on chondrocytes; correlations with the degree of cartilage damage in human osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 247-54.
34. Chiquet M, Matthisson M, Koch M, Tannheimer M, Chiquet ER. Regulation of extracellular matrix synthesis by mechanical stress. *Biochem Cell Biol* 1996; 74: 737-44.
35. Damsky C, Tremble P, Werb Z. Signal transduction via the fibronectin receptor: do integrins regulate matrix remodeling? *Matrix* 1992; Suppl 1: 184-91.
36. Hannigan GE, Dedhar S. Protein kinase mediators of integrin signal transduction. *J Mol Med* 1997; 75: 35-44.
37. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11-25.
38. Ilic D, Damsky CH, Yamamoto T. Focal adhesion kinase: at the crossroads of signal transduction. *J Cell Sci* 1997; 110: 401-7.
39. Lub M, van VS, Oomen SP, Pieters RA, Robinson M, Figdor CG, et al. Cytoplasmic tails of beta 1, beta 2, and beta 7 integrins differentially regulate LFA-1 function in K562 cells. *Mol Biol Cell* 1997; 8: 719-28.
40. O'Toole TE, Katagiri Y, Faull RJ, Peter K, Tamura R, Quaranta V, et al. Integrin cytoplasmic domains mediate inside-out signal transduction. *J Cell Biol* 1994; 124: 1047-59.
41. Arner EC, Tortorella MD. Signal transduction through chondrocyte integrin receptors induces matrix metalloproteinase synthesis and synergizes with interleukin-1. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1304-14.
42. Damsky CH, Werb Z. Signal transduction by integrin receptors for extracellular matrix: cooperative processing of extracellular information. *Curr Opin Cell Biol* 1992; 4: 772-81.
43. Ginsberg MH, Du X, Plow EF. Inside-out integrin signalling. *Curr Opin Cell Biol*. 1992; 4: 766-71.
44. Ingber DE. Extracellular matrix as a solid-state regulator in angiogenesis: identification of new targets for anti-cancer therapy. *Semin Cancer Biol* 1992; 3: 57-63.