

Univerzita Karlova  
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory  
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Michaela Bartoňová

Imunopatologické aspekty a nové možnosti léčby revmatoidní artritidy  
Immunopathology aspects and new treatment options for rheumatoid arthritis

Bakalářská práce

Školitel: prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D.

Praha, 2017

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne 24. 08. 2017

.....

Michaela Bartoňová

Děkuji vedoucímu této práce prof. MUDr. Ladislavu Šenoltovi, Ph.D. za odborné vedení a cenné rady při zpracování předložené bakalářské práce.

## Abstrakt

Revmatoidní artritida (RA) je systémové zánětlivé autoimunitní onemocnění, které postihuje klouby. Významnou měrou negativně ovlivňuje kvalitu života a je spojeno se zvýšenou mortalitou. Ačkoli není zcela známa její etiologie, předpokládá se, že na propuknutí onemocnění se podílejí jak genetické, tak environmentální rizikové faktory. Znalost těchto rizikových faktorů nám pomáhá stanovit riziko propuknutí RA u ohrožených jedinců a také nám poskytuje nové poznatky pro možnou prevenci. Na patogenezi RA se podílejí aktivované mezenchymální buňky a buňky vrozeného a adaptivního imunitního systému, například endotelové buňky, synoviální fibroblasty, monocyty, makrofágy, dendritické buňky, T a B lymfocyty. RA je nevyléčitelné onemocnění, ale v současné době existuje řada léků, jejichž užíváním lze docílit stavu nízké aktivity nemoci, nebo dokonce remise. Velký úspěch byl zaznamenán s použitím biologické léčby a inhibitorů Janusových kináz. Protože část pacientů na tuto léčbu neodpovídá dostatečně, je nezbytný další vývoj léků s jinými mechanismy působení. Příkladem může být např. inhibice faktoru stimulujícího kolonie granulocytů a makrofágů, inhibice interleukinu 6 nebo interleukinu 17 a bispecifické protilátky. V neposlední řadě rostou na významu tzv. biosimilární léky, jimiž by se léčba, díky nižší ceně, mohla stát dostupnější pro více pacientů.

**Klíčová slova:** revmatoidní artritida, rizikové faktory, patologie, inhibitory Janusových kináz, biologická léčba, biosimilární léky

## **Abstract**

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory autoimmune disease, which affects joints. It significantly affects the quality of life and is associated with increased mortality. Although its etiology is not fully known, it is believed that both genetic and environmental risk factors are involved in its outbreak. Knowledge of these risk factors helps us to determine the risk of RA outbreaks in vulnerable populations and provides us with knowledge about possible prevention. Pathogenesis of RA is caused by activated mesenchymal cells and cells of the innate and adaptive immune system, such as endothelial cells, synovial fibroblasts, monocytes, macrophages, dendritic cells, T and B lymphocytes. It is an incurable disease, but there are several medications, which improve disease activity or can even cause remission. Great success has been observed in biological treatment and inhibitors of Janus kinases. In some cases, the response to this relatively new therapy is not sufficient, and new drugs based on other mechanism should be developed. Examples include inhibition of granulocyte and macrophage colony stimulating factor, inhibition of interleukin 6 or interleukin 17 and bispecific antibodies. There is a growing importance of biosimilar drugs, which would make treatment, thanks to a lower price, more affordable for more patients.

**Key words:** rheumatoid arthritis, risk factors, pathology, Janus kinase inhibitors, biological therapy, biosimilar drugs

## Seznam použitých zkratk

<b>ACPAs</b>	anti-citrullinated protein antibodies	protilátky proti citrulinovaným proteinům
<b>ACR</b>	American College of Rheumatology	Americká revmatologická asociace
<b>APC</b>	antigen-presenting cell	antigen prezentující buňka
<b>bDMARDs</b>	biological DMARDs	biologické DMARDs
<b>BMI</b>	body mass index	index tělesné hmotnosti
<b>boDMARDs</b>	biological original DMARDs	biologické originální DMARDs
<b>bsDMARDs</b>	biosimilar DMARDs	biosimilární DMARDs
<b>CAIs</b>	carbonic anhydrase inhibitors	inhibitory karbonické anhydrázy
<b>CD</b>	cluster of differentiation	diferenciační antigen
<b>CRP</b>	C-reactive protein	C-reaktivní protein
<b>csDMARDs</b>	conventional syntetic DMARDs	konvenční syntetické DMARDs
<b>CTLA-4</b>	cytotoxic-T-lymphocyte antigen	cytotoxický T-lymfocytární antigen
<b>DHODH</b>	dihydroorotate dehydrogenase	dihydroorotát dehydrogenáza
<b>DMARDs</b>	disease-modifying antirheumatic drugs	chorobu modifikující antirevmatické léky
<b>EBV</b>	Epstein–Barr virus	virus Epstein-Barrové
<b>EMA</b>	European Medicines Agency	Evropská agentura pro léčivé přípravky
<b>ESR</b>	erythrocyte sedimentation rate	sedimentace erytrocytů
<b>EULAR</b>	European League Against Rheumatism	Evropská liga proti revmatismu
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
<b>G-CSF</b>	granulocyte colony-stimulating factor	faktor stimulující kolonie granulocytů
<b>GM-CSF</b>	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů
<b>Hsp70</b>	70 kilodalton heat shock protein	protein teplotního šoku o hmotnosti 70 kD
<b>ICAM-1</b>	intercellular adhesion molecule 1	mezibuněčná adhezivní molekula 1
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	interferon $\gamma$	interferon $\gamma$

<b>Ig</b>	immunoglobulin	imunoglobulin
<b>IL</b>	interleukin	interleukin
<b>JAK</b>	Janus kinase	Janusovy kinázy
<b>LT-<math>\beta</math></b>	lymphotoxin- $\beta$	lymfotoxin- $\beta$
<b>MCP-1</b>	monocyte chemoattractant protein 1	monocytový chemotaktický protein 1
<b>MHC</b>	major histocompatibility komplex	hlavní histokompatibilitní komplex
<b>MMP</b>	matrix metalloproteinases	matrixové metaloproteinázy
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	nuclear factor $\kappa$ B	nukleární faktor $\kappa$ B
<b>NK buňky</b>	natural killer cells	přírozeně zabíjející buňky
<b>NSAIDs</b>	nonsteroidal anti-inflammatory drugs	nesteroidní protizánětlivé léky
<b>PAD</b>	peptidylarginine deiminase	peptidylarginin deimináza
<b>RA</b>	rheumatoid arthritis	revmatoidní artritida
<b>RF</b>	rheumatoid factor	revmatoidní faktor
<b>sDMARDs</b>	syntetic DMARDs	syntetické DMARDs
<b>STAT</b>	signal transducer and activator of transcription	přenašeč signálů a aktivátor transkripce
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	transforming growth factor $\beta$	transformující růstový faktor $\beta$
<b>Th</b>	T helper cell	pomocné T lymfocyty
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	tumor necrosis factor $\alpha$	tumor nekrotizující faktor $\alpha$
<b>Treg</b>	regulatory T cells	regulační T lymfocyty
<b>tsDMARDs</b>	targeted syntetic DMARDs	cílené syntetické DMARDs
<b>TYK2</b>	tyrosine kinase 2	tyrozin kináza 2

# Obsah

1. Úvod .....	1
2. Etiologie RA a její rizikové faktory.....	3
2.1. Genetické rizikové faktory .....	3
2.2. Environmentální rizikové faktory.....	4
3. Imunopatologické aspekty RA .....	6
4. Možnosti léčby RA .....	11
4.1. bsDMARDs.....	13
4.2. JAK inhibitory.....	13
4.2.1. Baricitinib.....	14
4.2.2. Decernotinib .....	15
4.2.3. Filgotinib .....	15
4.2.4. Tofacitinib .....	15
4.3. Inhibitory TNF .....	16
4.3.1. Adalimumab .....	17
4.3.2. Etanercept.....	17
4.3.3. Infliximab .....	18
4.4. Antagonisté receptoru pro IL-1 .....	18
4.4.1. Anakinra.....	18
4.5. Inhibitory receptoru pro IL-6.....	18
4.5.1. Tocilizumab.....	19
4.5.2. Sarilumab.....	19
4.6. Inhibitory IL-6.....	20
4.6.1. Clazakizumab .....	20
4.6.2. Olokizumab .....	20
4.7. Blokátory kostimulace T lymfocytů.....	20
4.7.1. Abatacept.....	20
4.8. Depleční terapie proti B lymfocytům.....	20
4.8.1. Rituximab .....	20
4.9. Inhibitory GM-CSF a receptoru pro GM-CSF .....	21
4.9.1. Mavrilimumab .....	21
4.9.2. MOR103.....	21
4.10. Inhibitory IL-17 .....	22
4.11. Bispecifické protilátky.....	22
5. Závěr.....	24
6. Použitá literatura.....	25



# 1. Úvod

Rheumatoidní artritida (rheumatoid arthritis, RA) je systémové autoimunitní onemocnění, které vede k chronickému zánětu synoviální tkáně, což má za následek nevratné poškození chrupavek a kostí kloubů (Nielen et al. 2004; Puente et al. 1988). RA ovšem nepostihuje jen klouby, ale může vést i k závažným extraartikulárním projevům, kdy zánět může zasáhnout i srdce a plíce a vést ke kardiovaskulárním a respiračním onemocněním (van den Hoek et al. 2017; Zamora-Legoff et al. 2017). Je známo, že RA je spojena se zvýšenou mortalitou, ke které velkou měrou přispívají právě kardiovaskulární choroby (Aviña-Zubieta et al. 2008). Možné příčiny častého výskytu kardiovaskulárních chorob mohou být vedlejší účinky léčby, zánět, snížená mobilita a nedostatek cvičení. Současný výskyt RA a kardiovaskulárních chorob naznačuje, že zánětlivé pochody zodpovědné za poškození synovie by mohly být také příčinou vzniku aterosklerózy, a že tyto dvě choroby nejspíše sdílejí některé imunopatologické mechanismy (Choi et al. 2002). Chronický zánět je také spojen se zvýšeným rizikem vzniku lymfomů (Baecklund et al. 2006).

Cílem této práce je popsat problematiku RA se zaměřením na rizikové faktory propuknutí tohoto onemocnění, imunologické mechanismy zapojené do její patogeneze a možnosti její léčby s důrazem kladeným převážně na biologickou léčbu a inhibitory Janusových kináz (Janus kinase, JAK).

Celosvětová prevalence RA byla v roce 2010 odhadnuta na 0,24 %, ovšem mezi jednotlivými státy se významně liší (Cross et al. 2014), viz. tabulka č. 1.

Tabulka č. 1: Prevalence RA ve vybraných státech

Stát	Alžírsko	Jižní Korea	Japonsko	Francie	Srbsko	Itálie	Brazílie
Prevalence v %	0,13	0,27	0,30	0,31	0,35	0,41	0,46
Stát	Španělsko	Irsko	Švédsko	Indie	Finsko	Spojené království	USA
Prevalence v %	0,50	0,50	0,70	0,75	0,80	0,81	1,00

Data převzata z: Slimani a Ladjouze-Rezig 2014; Sung et al. 2013; Shichikawa et al. 1999; Guillemin 2005; Zlatković-Švenda et al. 2013; Rossini et al. 2014; Senna et al. 2004; Carmona et al. 2002; Power et al. 1999; Neovius et al. 2011; Malaviya et al. 1993; Aho et al. 1998; Symmons et al. 2002; Lawrence et al. 1998

Nízká prevalence byla pozorována například v Alžírsku (Slimani a Ladjouze-Rezig 2014), naproti tomu poměrně vysoká byla pozorována v USA (Lawrence et al. 1998). Na jihu Evropy je tedy převážně nižší prevalence RA v porovnání se severní Evropou a USA. Zajímavou výjimkou je indiánský kmen zvaný Odžibvejové, u kterého byla zjištěna prevalence RA 6,8 % (Harvey et al. 1981). Z těchto velkých rozdílů v prevalenci mezi jednotlivými státy lze usoudit, že na riziko propuknutí RA mají vliv jak genetické, tak environmentální faktory. Tuto teorii o vlivu genetických faktorů podporuje studie, při které bylo zjištěno, že karibská populace, původně pocházející z Afriky a žijící v Manchesteru ve Spojeném království, má nižší prevalenci RA než europoidní rasa žijící na stejném místě (MacGregor et al. 1994).

O vlivu environmentálních faktorů hovoří studie, během které bylo zjištěno, že Pákistánci žijící ve Spojeném království trpí častěji RA než Pákistánci žijící v Pákistánu (Hameed a Gibson 1997).

RA postihuje ženy přibližně 2-3krát častěji než muže (Cross et al. 2014; Zlatković-Švenda et al. 2013), avšak u mužů byl pozorován závažnější průběh nemoci a četnější výskyt extraartikulárních projevů. Ženy ovšem musejí zase častěji podstoupit chirurgický zákrok, neboť u nich dochází k většímu poškození kloubů. Důvodem nižšího výskytu RA u mužů je nejspíše to, že muži mají určité obranné mechanismy, které je chrání před propuknutím RA. K narušení těchto mechanismů jsou zapotřebí jisté genetické predispozice, kvůli nimž poté může dojít k vážnějšímu průběhu RA (Weyand et al. 1998).

Toto chronické onemocnění představuje značnou zátěž jak pro jednotlivce, tak pro celou společnost, protože významnou měrou zapříčiňuje pracovní neschopnost. Je spojeno s chronickou bolestí, ztuhlostí a zvýšenou mortalitou. Často má trvalé následky a pacienti mají sníženou schopnost vykonávat některé běžné činnosti, čímž se snižuje kvalita jejich života (Pincus et al. 1984; Sokka et al. 2010). Ačkoliv úmrtnost spojená s RA během posledních dekad klesla, stále zůstává vyšší než u zdravé populace (Dadoun et al. 2013). Při celosvětovém srovnání 289 nemocí a zranění, které způsobují postižení, skončila RA dle zátěže, kterou nemocným jedincům způsobuje, na 43. místě hned za malárií a deficitem jodu a před srpkovitou anémií (Vos et al. 2013).

Aby se zastavila progresse této nemoci a nedocházelo dále k nevratnému poškození kloubů, je zcela zásadní včasná diagnóza a zahájení léčby během co nejkratší doby od nástupu prvních symptomů (Nell 2004). Pro diagnostiku RA se využívá stanovení revmatoidního faktoru (rheumatoid factor, RF) a protilátek proti citrulinovaným proteinům (anti-citrullinated protein antibodies, ACPAs) (Nell 2005; Nielen et al. 2004). Tyto cirkulující autoprotilátky mohou být detekovány už 9 let před propuknutím klinických příznaků RA (Rantapää-Dahlqvist et al. 2003), proto jejich analýza nachází uplatnění při sledování jedinců s klinicky suspektními artralgiemi, tj. v případě zvýšeného rizika rozvoje onemocnění. Testování ACPA se ukázalo být přínosnější než testování RF. V ideálním případě se provádí analýza obou protilátek současně (Nell 2005).

Dříve byla RA diagnostikována podle klasifikačních kritérií vytvořených roku 1987 (Arnett et al. 1988), která ovšem nebyla dostatečná pro diagnostikování časně formy RA, a proto bylo třeba vytvořit kritéria nová. Podle nových doporučení z roku 2010 od Americké revmatologické asociace (American College of Rheumatology, ACR) a Evropské ligy proti revmatismu (European League Against Rheumatism, EULAR) by měli být jedinci hodnoceni jako RA, pokud mají synovitidu přítomnou alespoň v jednom kloubu, kterou nelze lépe vysvětlit pomocí jiné diagnózy. RA je definována dosažením skóre 6 a výše z 10. Do výpočtu tohoto skóre se zahrnuje počet a typ oteklých a citlivých kloubů, délka trvání symptomů, alespoň jeden serologický test (RF nebo ACPA) a jeden test na reaktanty akutní fáze, což je sedimentace erytrocytů (erythrocyte sedimentation rate, ESR) nebo C-reaktivní protein (C-reactive protein, CRP) (Aletaha et al. 2010).

## 2. Etiologie RA a její rizikové faktory

Etiologie RA zůstává prozatím neobjasněna, ale předpokládá se, že se na jejím vzniku spolupodílejí genetické a environmentální faktory, které předurčují náchylnost jedince k tomuto onemocnění.

### 2.1. Genetické rizikové faktory

Bylo identifikováno více než 100 lokusů spojených s rizikem RA (Okada et al. 2014). Hlavní histokompatibilitní komplex (major histocompatibility complex, MHC) II. třídy je zapojen do etiologie a patogeneze autoimunitních chorob. Pro zahájení imunitní odpovědi musí nejprve dojít k aktivaci T lymfocytů, k níž dochází pomocí antigenu navázaného na MHC glykoproteiny II. třídy, které se nacházejí na povrchu antigen prezentujících buněk (antigen-presenting cell, APC). S rizikem vzniku RA jsou spojeny hlavně alely HLA-DR1 a HLA-DR4, přesněji alely HLA-DRB1\*0101, DRB1\*0401, DRB1\*0404. Hypotéza sdíleného epitopu říká, že u těchto HLA-DR alel existuje konzervovaná sekvence 5 aminokyselin, tzv. sdílený epitop, která se nachází ve třetí hypervariabilní oblasti na pozici 70-74 na  $\beta$ 1 řetězci těchto HLA-DR alel. Sdílený epitop hraje roli v prezentaci artritogenních antigenů T lymfocytům a je spojen se zvýšeným rizikem RA (Gregersen et al. 1987; MacGregor et al. 1995; Wagner et al. 1997; van Zeben et al. 1991). Sdílený epitop má kladný náboj a podílí se na tvorbě vazebného místa na MHC glykoproteinech II. třídy (Hill et al. 2003). Zajímavé je, že MHC glykoproteiny II. třídy se záporně nabitým vazebným místem (například alela DRB1\*0402) mohou chránit před rizikem propuknutí RA (Reviron et al. 2001).

V lokusu HLA-DRB1 mimo sdílený epitop se na pozici 11 nachází valin, který hlavně u jeho homozygotních nosičů způsobuje závažné poškození kloubů na ruce a nohu a je také spojen se zvýšenou mortalitou. Naproti tomu byla ale u těchto jedinců pozorována lepší účinnost biologické terapie blokující tumor nekrotizující faktor  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) (Viatte et al. 2015).

Další genetickou predispozicí zodpovědnou za náchylnost k RA by mohla být zvýšená schopnost citrulinovat peptidy, kterou mají na svědomí některé haplotypy lokusu peptidylarginin deiminázy 4 (peptidylarginine deiminase 4, PAD4) produkující velmi stabilní transkripty, které kódují enzym PAD4 zodpovědný za citrulinaci peptidů (Suzuki et al. 2003).

Jednou z možných příčin vzniku autoimunitní reakce při RA může být bakterie *Porphyromonas gingivalis*, která se nachází v ústní dutině a způsobuje parodontózu. Tato bakterie citrulinuje proteiny, například fibrinogen a  $\alpha$ -enolázu, ovšem na rozdíl od lidských PAD enzymů musí nejprve dojít k proteolytickému rozštěpení proteinu. Tento rozdílný mechanismus citrulinace bakteriálními PAD enzymy může tedy pravděpodobně zapříčinit porušení tolerance vůči těmto peptidům a způsobit vznik epitopů, vůči kterým neexistuje imunologická tolerance (Wegner et al. 2010).

Na HLA-DRB1\*0401 se nachází aminokyselinový motiv QKRAA, který je spojen s rizikem RA. Tento motiv váže protein DnaK, což je protein teplotního šoku o hmotnosti 70 kD (70 kilodalton heat shock protein, Hsp70) produkovaný bakterií *Escherichia coli*. Vazba proteinu DnaK na QKRAA motiv HLA-DR může vést k silné imunitní reakci T lymfocytů vůči tomuto proteinu. Tento poznatek by mohl vysvětlit potenciální roli bakteriálních Hsp při vzniku RA u jedinců s HLA-DRB1\*0401 (Auger a Roudier 1997). V posledních letech se diskutuje role střevního mikrobiomu na patogenezi řady imunitně zprostředkovaných onemocnění, včetně RA (Scher et al. 2016).

Rizikové faktory vyskytující se v rodině, jako například genetická predispozice, hrají významnější roli při vzniku séropozitivní RA. Dědičnost ACPA-pozitivní RA je ~50 % a ACPA-negativní RA se odhaduje na ~20 %. Séropozitivní a séronegativní RA mají rozdílnou etiologii. Výše uvedené faktory ovlivňují riziko propuknutí RA u mužů a žen stejnou měrou a jsou méně důležité u RA, která propuká ve vyšším věku. Riziko propuknutí RA bylo 3krát vyšší u příbuzných prvního stupně (potomci, sourozenci a rodiče) od pacientů trpících RA a 2krát vyšší u příbuzných druhého stupně (strýc, teta, synovec, neteř, prarodiče, vnoučata, nevlastní sourozenci). U starších jedinců je menší riziko onemocnění RA nejspíše proto, že u osob s genetickou predispozicí k propuknutí RA tato nemoc nastupuje v mladším věku, kdežto aby se nemoc projevila u starších jedinců, musí nejprve dojít k nahromadění environmentálních faktorů (Frisell et al. 2013).

## 2.2. Environmentální rizikové faktory

V poslední době narůstá význam environmentálních rizikových faktorů, které jsou často ovlivnitelné a jejich pochopením můžeme významně ovlivnit riziko propuknutí RA u ohrožených jedinců.

Nejvýznamnější environmentální rizikový faktor představuje kouření tabáku, které zvyšuje riziko propuknutí ACPA-pozitivní RA u jedinců se sdíleným epitopem. Nejvíce jsou ohroženi těžcí kuřáci se dvěma kopiemi sdíleného epitopu. Riziko spojené s kouřením je tedy závislé i na genotypu jedince a také na tom, jak často a jaké množství cigaret lidé vykouří. Kouření má pravděpodobně vliv na citrulinaci peptidů u geneticky náchylných jedinců. Následně může dojít ke ztrátě imunologické tolerance k těmto novým epitopům a vyvolání protilátkové odpovědi a následně, často s odstupem let, propuknutí RA (Karlson et al. 2010; Källberg et al. 2011; Lundström et al. 2009).

Nízký socioekonomický status spolu se vzděláním představují další rizikové faktory RA, přičemž nízký socioekonomický status má zároveň vliv i na zvýšenou mortalitu osob postižených RA (Ghawi et al. 2015). Riziko onemocnění RA představuje také zvýšený index tělesné hmotnosti (body mass index, BMI), kdy v závislosti na věku zvyšuje obezita riziko o 40-70 % (Lu et al. 2014a).

Dalším rizikovým faktorem je vystavení oxidu křemičitému, ke kterému může dojít například na stavbách, ale převážně při vrtání hornin a drcení kamenů (Stolt 2005). Stejně jako kouření, i vystavení oxidu křemičitému představuje riziko jen u ACPA-pozitivní RA (Stolt et al. 2010). Oxid křemičitý

indukuje aktivaci transkripčního faktoru nukleární faktor  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B), který reguluje produkci prozánětlivých mediátorů jako TNF- $\alpha$  a interleukin 1 $\alpha$  (interleukin 1 $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ ) (Chen et al. 1995). Riziko roste s mírou expozice oxidu křemičitému. Může docházet ke vzájemné interakci mezi vystavením oxidu křemičitému a kouřením, protože tyto jedinci měli nejvyšší riziko propuknutí RA (Stolt et al. 2010).

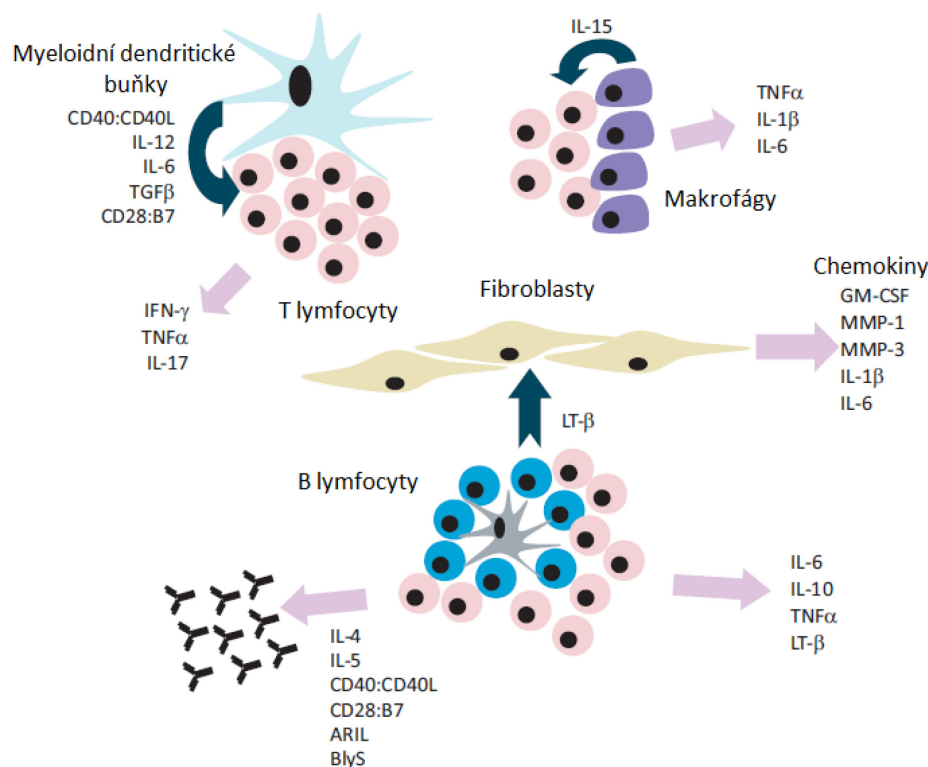
Studium vlivu environmentálních faktorů nám umožnilo zjistit, že pravidelné a umírněné pití alkoholu může představovat účinnou prevenci proti propuknutí RA a u pacientů, u kterých RA již propukla, snižuje závažnost tohoto onemocnění (Lu et al. 2014b; Maxwell et al. 2010). Alkohol snížil riziko propuknutí séropozitivní RA hlavně u kuřáků nesoucích jednu nebo dvě HLA-DRB1 alely sdíleného epitopu. Právě kouření a tyto alely jsou hlavní rizikové faktory předpovídající vznik séropozitivní RA (Källberg et al. 2009). Umírněná konzumace alkoholu pravděpodobně působí protizánětlivě tím, že inhibuje NF- $\kappa$ B, který je důležitý pro prozánětlivé signální dráhy, a zároveň zvyšuje produkci protizánětlivého cytokinu IL-10 (Mandrekar et al. 2006).

Z výše uvedeného lze usoudit, že séropozitivní a séronegativní RA mají odlišné genetické a environmentální rizikové faktory a pravděpodobně i rozdílnou patogenezi.

### 3. Imunopatologické aspekty RA

Přesný průběh patogeneze RA není znám, ale předpokládá se, že se na ní významnou měrou podílejí aktivované mezenchymální buňky a buňky vrozeného a adaptivního imunitního systému, například endotelové buňky, synoviální fibroblasty, monocyty, makrofágy, dendritické buňky, T a B lymfocyty (Cohen et al. 2006; Fischer et al. 2015). Pro RA je charakteristická ztráta tolerance T a B lymfocytů, což jsou buňky adaptivního imunitního systému, k citrulinovaným autoantigenům (James et al. 2014).

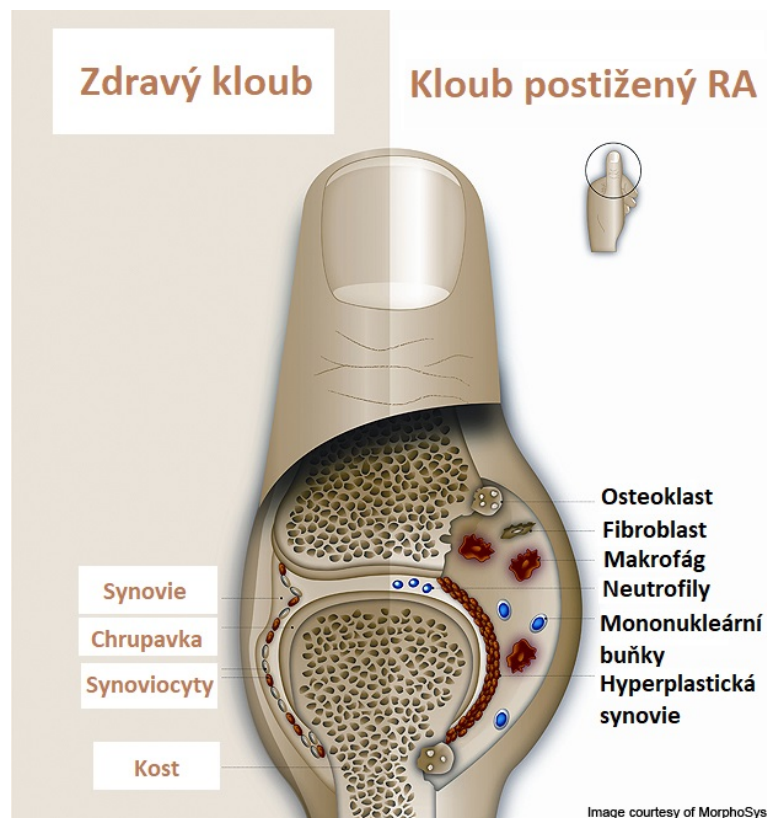
Synoviální membrána je za normálních okolností tenká a obsahuje relativně malý počet buněk, ale vlivem infiltrace imunitních a efektorových buněk během zánětu se stává hyperplastickou. Uvnitř postiženého kloubu dochází ke vzájemným interakcím mnoha druhů imunokompetentních buněk. T lymfocyty interagují pomocí různých cytokinů a povrchových receptorů s B lymfocyty, myeloidními dendritickými buňkami a makrofágy, což vede k uvolnění řady prozánětlivých cytokinů a destruktivních mediátorů (viz. obrázek č. 1). Tyto buňky a jimi produkováné cytokiny jsou zodpovědné za šíření zánětlivé imunitní odpovědi a působením efektorových buněk dochází k poškození chrupavky a destrukci kosti (Brown a Isaacs 2014). Cytokiny zapojené do progresu poškození kloubů jsou například IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  a IL-17. Naproti tomu bylo zjištěno, že interferon  $\gamma$  (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) má ochranný charakter proti poškození kloubů. Synoviální tekutina pacientů s časnou a etablovanou formou RA obsahuje odlišné spektrum cytokinů. Například TNF- $\alpha$  hraje roli při časně formě RA, kdežto IL-1 $\beta$  v průběhu etablované RA (Kirkham et al. 2006).



Obrázek č. 1: T lymfocyty (růžové), B lymfocyty (tmavě modré), myeloidní dendritické buňky (světle modrá), makrofágy (fialové), synoviální fibroblasty (béžové), prozánětlivé cytokiny a destruktivní mediátory (světle fialové šipky), folikulární dendritické buňky (šedé). Převzato a upraveno podle Brown a Isaacs 2014.

V synovii se mohou tvořit folikuly tvořené B a T lymfocyty a folikulárními dendritickými buňkami. Tyto folikuly mohou také přes lymfotoxin- $\beta$  (lymphotoxin- $\beta$ , LT- $\beta$ ) interagovat s fibroblasty a vést tak k produkci místně destruktivních proteáz a dalších prozánětlivých mediátorů (viz. obrázek č. 1). Výsledkem je destruktivní zánětlivé prostředí v kloubu, které má schopnost se samo udržovat (Brown a Isaacs 2014). Příkladem destruktivních proteáz jsou například matrixové metaloproteinázy (matrix metalloproteinases, MMP) (van Hamburg et al. 2011).

U kloubu dochází k poškození ve dvou úrovních. Nejprve u časně formy RA dojde vlivem zánětu ke ztluštění synoviální membrány a vylučování tekutiny do kloubu. Synovitida neboli zánět synoviální membrány se typicky projevuje bolestí, otokem a ztuhlostí kloubů a vede ke snížené pohyblivosti. Pokud není léčena, vede k destrukci kloubu, která je patrná na rentgenových snímcích jako erozivní poškození v místech úponu synoviální membrány ke kosti a případné zúžení kloubní šterbiny (Brown a Isaacs 2014).



Obrázek č. 2: Porovnání zdravého kloubu a kloubu postiženého revmatoidní artritidou. Převzato a upraveno ze zdroje: <http://www.drugdevelopment-technology.com/projects/mor103/mor1031.html> (staženo 20. 08. 2017)

V patogenezi RA hrají důležitou roli T lymfocyty, které produkují prozánětlivé cytokiny, interagují s makrofágy a synoviálními fibroblasty. Bylo zjištěno, že T lymfocyty v synovii produkují například IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  a TNF- $\beta$ . T lymfocyty rozpoznávají citrulinované peptidy a také stimulují B lymfocyty k produkci protilátek. T lymfocyty pravděpodobně hrají roli v etiologii RA, protože nejvíce T lymfocytů bylo detekováno během prvních 5 let od diagnózy RA a jejich snížený počet byl pozorován u pacientů na biologické léčbě (James et al. 2014; Steiner et al. 1999; Van Gaalen et al. 2004).

Během RA pravděpodobně dochází k narušení funkce regulačních T lymfocytů (regulatory T cells, Treg), které udržují rovnováhu mezi prozánětlivými a regulačními pochody a kontrolují tedy zánětlivé pochody. Treg mohou mít například porušenou produkci protizánětlivého cytokinu IL-10 (McGeachy et al. 2007). Důležitou roli hrají také pomocné T lymfocyty 1 (T helper 1 cells, Th1), což je druh Th lymfocytů s diferenciací antigenem 4+ (cluster of differentiation, CD) (James et al. 2014).

Na patogenezi RA se podílí také Th17 lymfocyty, které jsou vysoce prozánětlivé, hojně se vyskytují v synoviální tekutině a postižené synoviální tkáni a produkují IL-17, který ovlivňuje efektorové buňky imunitního systému a indukuje tvorbu dalších prozánětlivých cytokinů. IL-17 je navíc produkován žírnými buňkami (Harrington et al. 2005; Hueber et al. 2010; Park et al. 2005). IL-17 indukuje tvorbu chemokinu IL-8 a podporuje syntézu MMP, čímž přispívá k poškození chrupavky (van Hamburg et al. 2011). Dále indukuje diferenciaci osteoklastů, což vede k poškození kostí (Kotake et al. 1999; Pettit et al. 2001). Inhibice osteoklastů může zabránit odbourávání kostí, která ale samotná v léčbě RA není účinná (Redlich et al. 2002). IL-17 se také podílí na angiogenezi v zánětem postiženém kloubu (Kotake et al. 1999). Toto zjištění je dalším důkazem toho, že inhibice IL-17 by se dala využít v klinické praxi (Pickens et al. 2010). Nicméně samotná inhibice IL-17 neprokázala v klinických studiích při léčbě RA dostatečnou účinnost (Blanco et al. 2017; Genovese et al. 2013). Bylo však zjištěno, že IL-17 indukuje v makrofázích sekreci TNF- $\alpha$ , čímž zhoršuje zánětlivý proces. IL-17 by tak mohl představovat vhodného partnera TNF inhibitorů při léčbě RA. Zatím však není jasné, zda jsou v léčbě RA bispecifické inhibitory TNF/IL-17A účinnější než samotné TNF inhibitory (Fischer et al. 2015).

Dalšími buňkami důležitými v patogenezi RA jsou makrofágy, které patří mezi APC schopné fagocytózy. Makrofágy produkují řadu cytokinů a chemokinů, jako například IL-1, IL-6, IL-8, transformující růstový faktor  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ), TNF- $\alpha$ , faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) a monocytový chemotaktický protein 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1). MCP-1 je chemokin, který reguluje chemotaxi fagocytů a ve zvýšené míře se nachází v synoviální tekutině pacientů s RA (Koch et al. 1992; Miyasaka et al. 1988). ACPA imunokomplexy mají schopnost stimulovat makrofágy k tvorbě prozánětlivých cytokinů a tuto jejich schopnost dále zvyšuje RF. Výsledkem je zhoršení systémového zánětu a závažnější průběh RA (Sokolove et al. 2014).

TNF- $\alpha$  je prozánětlivý cytokin, který se vyskytuje v kloubech pacientů trpících RA a přispívá tak k jejich poškození (Saxne et al. 1988). Je všeobecně známo, že před průnikem cirkulujících leukocytů do synovie musí nejprve dojít ke kontaktu leukocytů s adhezivními molekulami přítomnými na endotelových buňkách vystylajících stěny cév. Inhibicí TNF- $\alpha$  lze dosáhnout snížení exprese E-selektinu a mezibuněčné adhezivní molekuly 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) endoteliálními buňkami. E-selektin a ICAM-1 jsou právě tyto adhezivní molekuly důležité pro prvotní interakci leukocytů s endoteliemi. Tímto mechanismem následně tedy dochází ke snížení průniku leukocytů do synovie (Paleolog et al. 1996). K průniku leukocytů do synovie nestačí jen přítomnost adhezivních molekul na endotelových buňkách, ale je dále potřebná i existence signálu, který



je zprostředkován chemotaktickými molekulami, takzvanými chemokiny. Inhibice TNF- $\alpha$  má vliv i na sníženou produkci chemokinu IL-8, který je chemotaktický pro lymfocyty a neutrofile (Koch et al. 1992). Inhibice TNF- $\alpha$  pravděpodobně negativně reguluje oba tyto kroky důležité pro infiltraci leukocytů do synovie (Paleolog et al. 1996).

Na vzniku synovitidy se podílí cirkulující imunokomplexy, což jsou komplexy antigenu s protilátkami (Zhao et al. 2008). U většiny pacientů s RA se v séru nachází ACPA - autoprotilátky proti citrulinovaným peptidům produkované plazmatickými buňkami (Schellekens et al. 1998). Tyto peptidy vznikají posttranslační modifikací, kdy je aminokyselina arginin přeměněna na citrulin. K této modifikaci dochází deiminací pomocí enzymu PAD (Girbal-Neuhauser et al. 1999). Citrulinované peptidy pravděpodobně aktivují Th lymfocyty tím, že se ve velké míře váží na MHC glykoproteiny II. třídy se sdíleným epitopem. Tato jejich zvýšená schopnost vázat se na MHC molekuly je pravděpodobně způsobena tím, že modifikací argininu na citrulin dochází ke změně náboje, kdy je nabitá skupina zaměněna za nenabitou skupinu, která má lepší schopnost vázat se do vazebného místa těchto MHC molekul (Hill et al. 2003).

Autoimunitní reakce pak nastane nejspíše proto, že došlo k narušení imunologické tolerance vůči nemodifikovanému proteinu. Citrulinací aktivované T lymfocyty stimulují B lymfocyty, které začnou tvořit polyklonální autoprotilátky proti celému proteinu, nebo komplexu, který tento citrulinovaný protein obsahuje (Schellekens et al. 1998). Imunokomplexy obsahující citrulinovaný fibrinogen se nacházejí až u poloviny pacientů s ACPA-pozitivní RA. U pacientů s ACPA-pozitivní RA jsou zvýšené hladiny IgG a IgM imunokomplexů (Zhao et al. 2008).

Výskyt ACPA je častější u žen, kuřáků tabáku a u osob starších 45 let. ACPA u žen jsou také silně asociovány s obdobím okolo menopauzy (mezi 45. až 55. rokem života), přičemž byl pozorován pokles v prevalenci ACPA u starších žen. Na rozvoj RA by tedy mohl mít vliv akutní pokles funkce vaječníků a hladiny estrogenu v krvi, což by vysvětlovalo častější výskyt této nemoci u žen oproti mužům (Alpizar-Rodriguez et al. 2017). ACPA-pozitivní pacienti mají závažnější průběh nemoci a poškození kloubů než ACPA-negativní pacienti. ACPA se nachází až u 70 % pacientů s časnou formou RA (Kroot et al. 2000).

RF je autoprotilátka proti Fc části imunoglobulinu G (immunoglobulin G, IgG) a je výsledkem polyklonální aktivace B lymfocytů. RF tvoří imunokomplexy, které se nachází v séru a synoviální tekutině, a jejich přítomnost u jedinců, u kterých nebyla zatím diagnostikována RA, je považována za rizikový faktor k propuknutí této nemoci (Puente et al. 1988). RF má schopnost aktivovat komplement (Sabharwal et al. 1982). RF je tvořen v revmatoidní synoviální membráně (Smiley et al. 1968), zejména pak B lymfocyty pacientů se séropozitivní RA produkují RF buď spontánně (Koopman a Schrohenloher 1980), nebo působením stimulace některými mikroorganismy, např. virem Epstein-Barrové (Epstein-Barr virus, EBV) (Slaughter et al. 1978).

Vysoké koncentrace autoprotilátek RF a ACPA jsou spojeny s vážnějším průběhem nemoci a nižší pravděpodobností dosažení remise (Miriovsky et al. 2010). Průběh onemocnění spolu s ACPA ještě více zhoršuje přítomnost alel sdíleného epitopu. Právě sdílený epitop vede ke zvýšené schopnosti MHC glykoproteinů II. třídy vázat citrulinované peptidy a následně tedy k větší produkci ACPA (Hill et al. 2003; Van Gaalen et al. 2004). Díky účinné léčbě může někdy dojít k poklesu koncentrace RF a ACPA, není to ovšem pravidlem. Koncentrace RF klesá rychleji, více a u většího počtu pacientů s RA než koncentrace ACPA. Někteří pacienti se tedy mohou stát RF-negativní, ale ojediněle se stanou ACPA-negativní (Böhler et al. 2013).

## 4. Možnosti léčby RA

Možnosti léčby RA jsou nefarmakologické, farmakologické a chirurgické. Do nefarmakologické léčby patří pravidelné cvičení, jehož cílem je posílit svaly, zachovat maximum pohybu kloubu a jeho funkčnost (Pavelka a Vencovský 2010). RA je prozatím nevyléčitelné onemocnění, proto je cílem léčby dosažení remise nebo nízké aktivity nemoci (Smolen et al. 2017). Čím déle se po diagnóze otálí se zahájením léčby, tím horších výsledků je během terapie dosaženo. Dochází k nevratnému poškození kloubů a je menší šance dosáhnout remise. Z tohoto důvodu je zcela zásadní zahájit léčbu co nejdříve se stanovením diagnózy (van der Linden et al. 2010). Pacienti, kteří hned na začátku onemocnění obdrželi intenzivnější terapii, mají větší šanci na dosažení nižší aktivity nemoci, lepší pohyblivost a menší progresi poškození kloubů než pacienti užívající standardní léčbu (Grigor et al. 2004).

K léčbě RA lze v dnešní době vybírat z široké palety dostupných léků patřících do různých kategorií. Základem terapie jsou choroby modifikující antirevmatické léky (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs), které zmírňují zánět a redukují progresi strukturálního poškození. Dělí se do několika kategorií, viz. tabulka č. 2. (Smolen et al. 2014).

Tabulka č. 2: Schválené DMARDs pro léčbu RA a jejich rozdělení do kategorií

1. sDMARDs	
1.1. csDMARDs	methotrexát, sulfasalazin, leflunomid, hydroxychlorochin, chlorochin a soli zlata
1.2. tsDMARDs	baricitinib a tofacitinib
2. bDMARDs	
2.1. boDMARDs	adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, anakinra, sarilumab, tocilizumab, abatacept a rituximab
2.2. bsDMARDs	odvozené od adalimumabu, etanerceptu, infliximabu a rituximabu

Syntetické DMARDs (syntetic DMARDs, sDMARDs), konvenční syntetické DMARDs (conventional syntetic DMARDs, csDMARDs), cílené syntetické DMARDs (targeted syntetic DMARDs, tsDMARDs), biologické DMARDs (biological DMARDs, bDMARDs), biologické originální DMARDs (biological original DMARDs, boDMARDs) a biosimilární DMARDs (biosimilar DMARDs, bsDMARDs). Data převzata z: Smolen et al. 2014.

Nesteroidní protizánětlivé léky (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) jsou pouze symptomatické, snižují bolest, ztuhlost a zlepšují pohyblivost, ale nechrání klouby před poškozením. S jejich dlouhodobým používáním je také spojena nezanedbatelná kardiovaskulární a gastrointestinální toxicita. Takže by měly být NSAIDs podávány po kratší dobu a v nízkých dávkách (Pavelka a Vencovský 2010).

Glukokortikoidy mají rychlý a výrazný protizánětlivý účinek, navíc mohou zabránit destrukci kloubů a významně zmírňují příznaky onemocnění. Nicméně při dlouhodobém užívání mají závažné vedlejší nežádoucí účinky (např. osteoporóza, infekce, gastrointestinální krvácení nebo žaludeční vředy (Kirwan et al. 1995; Saag et al. 1994). Glukokortikoidy se doporučuje podávat jako součást iniciační léčebné strategie v případě aktivního onemocnění nebo u etablované RA při relapsu onemocnění. Dávku je nutné postupně snižovat až k vysazení, ideálně do 3 měsíců, maximálně však do 6 měsíců (Šenolt et al. 2017).

Mezi csDMARDs řadíme methotrexát, sulfasalazin, leflunomid, hydroxychlorochin, chlorochin a soli zlata. Mechanismus účinku csDMARDs není přesně znám a jsou tedy využívány jen na základě empirických zkušeností (Smolen et al. 2014). Jediným csDMARD se známým mechanismem účinku je leflunomid, který inhibuje dihydroorotát dehydrogenázu (dihydroorotate dehydrogenase, DHODH) (Greene et al. 1995). Hydroxychlorochin a chlorochin jsou léky používané také při léčbě malárie (Smolen et al. 2014). Soli zlata se v současnosti prakticky nevyužívají, protože mají závažné vedlejší účinky (Ward et al. 1983).

Methotrexát je nejčastěji předepisovaný DMARD, který navíc příznivě ovlivňuje mortalitu způsobenou RA. Bylo zjištěno, že snižuje úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění (Choi et al. 2002). Pokud není přítomna žádná kontraindikace, je doporučováno začít léčbu methotrexátem, obvykle spolu s užíváním glukokortikoidů, jejichž dávka se musí postupně snižovat až k vysazení. Doporučená dávka methotrexátu je 25-30 mg týdně spolu s užíváním kyseliny listové. Po dosažení cíle léčby (obvykle do 6 měsíců od začátku terapie) lze zkusit dávku methotrexátu snížit. Pokud ovšem nedojde ke zlepšení do 3 měsíců od zahájení léčby, lze methotrexát buď kombinovat s jiným csDMARDs (leflunomid, sulfasalazin), nebo jej zcela nahradit. V případě přítomnosti nepříznivých prognostických ukazatelů (vysoká aktivita nemoci, pozitivní autoprotilátky a časně erozivní poškození kloubů) by měla být indikována biologická léčba (Smolen et al. 2017).

Biologické DMARDs byly vyvinuty tak, aby byly vysoce specifické ke konkrétním molekulám exprimovaným na buněčném povrchu nebo sekretovaným do extracelulárního prostoru. Řadíme mezi ně například inhibitory TNF, inhibitory receptoru pro IL-6, blokátory kostimulace T lymfocytů a depleční terapii proti B lymfocytům. Receptor pro IL-6 inhibuje tocilizumab a nově schválený sarilumab. Cytokin IL-6 blokuje clazakizumab, olokizumab a zatím neschválený sirukumab. Inhibitory IL-1 nejsou v léčbě RA příliš účinné, proto se v této indikaci téměř nepoužívají (Smolen et al. 2014).

Léčba bDMARDs se zahajuje po selhání léčby pomocí csDMARDs. Je doporučeno bDMARDs kombinovat s methotrexátem nebo jiným csDMARD. Po dosažení cíle léčby lze snížit dávku nebo zvýšit interval podávání biologického léku. Při selhání léčby prvním bDMARD jej lze nahradit za jiný, případně zahájit léčbu inhibitorem JAK (Smolen et al. 2017).

Výše uvedená nabídka léků ovšem není dostačující, protože mnoho pacientů stále nedosáhne remise nebo snížení aktivity nemoci. Proto se dále intenzivně pracuje na vývoji nových léků, které by byly ještě účinnější a účinkovaly by i u pacientů, u kterých dosavadní dostupná léčba selhala (Smolen et al. 2017). Příkladem těchto nových léků jsou například hybridy NSAIDs a inhibitorů karbonické anhydrázy (carbonic anhydrase inhibitors, CAIs). Tyto NSAIDs–CAIs hybridy, hlavně tedy hybrid s ibuprofenem, zatím ukázaly na krysím modelu svůj potenciál zmírňovat příznaky RA, například bolest (Bua et al. 2017).

## 4.1.bsDMARDs

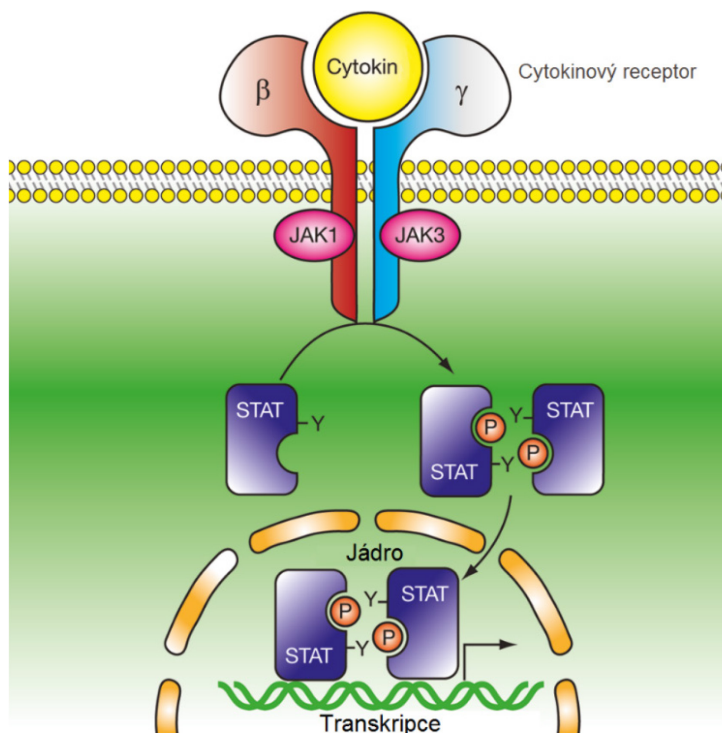
Navzdory výhodám biologické léčby ne všichni pacienti, kterým by tato léčba mohla pomoci, ji obdrží, a to kvůli její vyšší ceně (Alten a Cronstein 2015). Novou nadějí pro tyto pacienty jsou bsDMARDs, jejichž vývoj je úzce spojen s vypršením patentů na původní biologické léky. Tyto bsDMARDs slibují nižší cenu, a tedy i lepší dostupnost biologické léčby pro pacienty. Podle Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) musí být bsDMARD velmi podobný příslušnému boDMARD, ovšem může obsahovat menší rozdíly v klinicky nedůležitých částech. Aktivní složka bsDMARD musí být podobná aktivní složce boDMARD, ale protože se obě skládají ze složitých molekul a jsou vytvořeny živými organismy, může při jejich výrobě dojít k rozdílu mezi jednotlivými várkami. Není tedy možné vyrobit jejich naprosto identické molekuly a generické léky (Skingle 2015).

Před schválením bsDMARD musí být provedeny preklinické a klinické studie (Alten a Cronstein 2015). Aby byly tyto léky schváleny FDA nebo Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (European Medicines Agency, EMA), případné rozdíly oproti boDMARDs nesmějí mít vliv na bezpečnost a účinnost léčby (Skingle 2015). Ve studiích se nezjišťuje účinnost a bezpečnost bsDMARD samostatně, ale porovnává se vzhledem k jeho boDMARD a větší důraz je kladen na preklinické studie. Naproti tomu při vývoji boDMARDs je kladen velký důraz na klinické studie I., II. a III. fáze (Alten a Cronstein 2015). Prozatím byly v EU a jiných zemích schváleny biosimilární léky adalimumabu, etanerceptu, infliximabu a rituximabu a další (jako například odvozené od golimumabu a certolizumabu pegol) jsou ve vývoji (Braun a Kay 2017).

## 4.2.JAK inhibitory

JAK inhibitory jsou cílené syntetické DMARDs, mezi které řadíme baricitinib, filgotinib, decernotinib a tofacitinib. Jsou to chemické sloučeniny, které mohou vstoupit do buňky a regulovat intracelulární přenosy signálu. Na rozdíl od csDMARDs byly speciálně vyvinuty tak, aby měly za cíl konkrétní molekulární struktury (Smolen et al. 2014). Léčba se jimi může zahájit při nedostatečném účinku csDMARDs, ale jejich podávání je preferováno až po selhání terapie bDMARDs (Smolen et al. 2017).

Mechanismus jejich účinku spočívá v inhibování signalizace zprostředkované pomocí cytoplazmatických JAK, mezi které řadíme 4 enzymy: JAK1, JAK2, JAK3 a tyrozin kinázu 2 (tyrosine kinase 2, TYK2). Tyto kinázy hrají důležitou roli v buněčné signalizaci využívané cytokiny a růstovými faktory, které jsou často zvýšené u pacientů s RA. Tato signalizace je zapojená do patogeneze nádorového bujení i autoimunitních chorob (Dymock a See 2013). JAK jsou navázány na intracelulární části receptorů a jsou aktivovány navázáním ligandu na příslušný receptor. Následně se JAK vzájemně fosforylují a dojde také k fosforylaci tyrozinových zbytků na intracelulárních doménách receptorů. Na tyto tyrozinové zbytky se váže přenašeč signálů a aktivátor transkripce (signal transducer and activator of transcription, STAT), což je transkripční faktor. STAT jsou následně fosforylovány JAK, dimerizují a přesunou se do jádra, kde aktivují transkripci genů pro tvorbu cytokinů (Van Rompaey et al. 2013).



Obrázek č. 3: Schéma JAK signalizace. Po stimulaci receptoru cytokinem dojde k aktivaci JAKs, což vede k fosforylaci STATs a jejich následné dimerizaci. STATs poté putují do jádra, kde aktivují transkripci genů. Převzato a upraveno z Shuai a Liu 2003.

#### 4.2.1. Baricitinib

Baricitinib je selektivní inhibitor JAK1 a JAK2, který neinhibuje JAK3 a další nepříbuzné kinázy. Je podáván perorálně (Fridman et al. 2010). Signalizace JAK2 je důležitá při tvorbě erytrocytů, proto se předpokládá, že úplná inhibice JAK signalizace není vhodná (Neubauer et al. 1998). Kromě léčby RA se zkoumá i účinnost JAK1/JAK2 inhibice baricitinibem při léčbě psoriázy. Tato studie je ve fázi II. b a má prozatím slibné výsledky (Papp et al. 2016).

Při pokusech *in vitro* inhiboval baricitinib fosforylaci STAT3 stimulovanou IL-6 a IL-23 (Fridman et al. 2010). Cytokin IL-23 je důležitý pro udržení fenotypu Th17 lymfocytů (Stritesky et al. 2008). Tím, že byl inhibován STAT3, došlo k inhibici produkce IL-17 a IL-22, což jsou patogenní cytokiny produkované Th17 lymfocyty (Duvallet et al. 2011). Baricitinib také inhiboval tvorbu MCP-1 (Fridman et al. 2010).

Klinické studie provedené na pacientech ukázaly, že je vhodné baricitinib podávat v dávce 4 mg jednou denně. Vyšší dávky nepřinášely benefit v podobě vyšší účinnosti, ale byly spojeny s častějším výskytem vedlejších účinků, jako například pokles hladiny hemoglobinu. Dobrých výsledků bylo dosaženo u pacientů s kombinovanou léčbou baricitinibu a methotrexátu, i u pacientů na monoterapii baricitinibem, a také u pacientů, kteří dříve užívali bDMARDs, ale tuto léčbu buď z důvodu nedostatečné účinnosti, nebo výskytu vedlejších účinků museli ukončit (Genovese et al. 2016a; Keystone et al. 2015). Baricitinib byl v únoru 2017 schválen v Evropské unii pod názvem Olumiant pro léčbu RA buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s methotrexátem (Markham 2017).

### 4.2.2. Decernotinib

Decernotinib (VX-509) je perorálně podávaný selektivní inhibitor JAK3. Mezi vedlejší účinky patří infekce, zvýšení jaterních aminotransferáz a hladiny lipidů v krvi. Je provázen snížením počtu neutrofilů a lymfocytů. U pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď na jiné DMARDs, byla monoterapie tímto lékem účinná. (Fleischmann et al. 2015). Dobrých výsledků při léčbě RA decernotinibem bylo také dosaženo během kombinované terapie s methotrexátem. V současné době stále probíhají klinické studie (Genovese et al. 2016b).

### 4.2.3. Filgotinib

Filgotinib (GLPG0634) je perorálně podávaný selektivní JAK1 inhibitor, který neinhibuje JAK2. Nemělo by tedy docházet k vedlejším účinkům jako anémie a snížení hematopoézy. Také nemá vliv na CD8+ T lymfocyty a přirozeně zabíjející buňky (natural killer cells, NK buňky), z čehož vyplývá, že neinhibuje ani JAK3. Filgotinib inhibuje *in vitro* diferenciaci Th1, Th2 a Th17 lymfocytů a signalizaci prozánětlivých cytokinů, jako například IL-6 (Galien et al. 2015; Van Rompaey et al. 2013). V současné době stále probíhají klinické studie, které mají za úkol zhodnotit bezpečnost a účinnost tohoto JAK1 inhibitoru. Dobrých výsledků bylo dosaženo i při kombinované terapii s methotrexátem. Prozatím je doporučována dávka 200 mg denně (Westhovens et al. 2017). Kromě již zmíněné léčby RA probíhají také klinické studie filgotinibu při léčbě Crohnovy choroby (Vermeire et al. 2017).

### 4.2.4. Tofacitinib

Tofacitinib, dříve známý jako CP-690,550, je účinný JAK3 inhibitor, který má vůči JAK1 100krát a vůči JAK2 20krát nižší účinnost. U 30 dalších kináz neprokázal účinnost (Changelian et al. 2003). I přesto byl během klinických studií pozorován u pacientů pokles hladiny hemoglobinu, nejspíše kvůli jisté míře inhibice JAK2 (Kremer et al. 2009). Přestože zasahuje jako ostatní JAK inhibitory do biologických drah, není považován za biologický lék. Je to syntetická chemická perorálně podávaná sloučenina, která tím, že zasahuje do buněčné signalizace, narušuje účinek několika cytokinů (Smolen et al. 2014).

Tofacitinib byl původně vytvořen za účelem využití k imunosupresi při transplantacích orgánů. Inhibuje fosforylaci cytoplazmatické tyrozin kinázy JAK3 indukovanou IL-2 a následně také jeden z jejích klíčových substrátů STAT5 (Changelian et al. 2003). Dobrých výsledků bylo dosaženo i v klinických studiích zaměřených na účinnost tofacitinibu při léčbě psoriázy (Bachelez et al. 2015).

Tofacitinib snížil v séru hladinu IL-6, který má pravděpodobně funkci na počátku RA a také má vliv na její zhoršení (Milici et al. 2008; Sasai et al. 1999). IL-6 inhibuje diferenciaci Treg a indukuje tvorbu IL-17 (Pesce et al. 2013). Je pravděpodobné, že dále například inhibuje signalizaci přes IL-21 receptor, čímž snižuje množství IL-17 produkovaného Th17 lymfocyty (Milici et al. 2008). Cytokin IL-21 hraje roli při diferenciaci Th17 lymfocytů, které ho také produkují, čímž pravděpodobně dále podporují diferenciaci dalších Th17 lymfocytů (Korn et al. 2007; Nurieva et al. 2007).

Tofacitinib zmírňuje zánět v synovii a v kostní dřeni a inhibuje progresi strukturálního poškození kloubů i u pacientů s časnou RA (Conaghan et al. 2016; van der Heijde et al. 2013a). Monoterapie tofacitinibem se ukázala být účinnější než monoterapie methotrexátem (Lee et al. 2014). Přechod z léčby pomocí TNF inhibitoru, konkrétně 40 mg subkutánně podaného adalimumabu každé 2 týdny, na léčbu perorálně podávaným tofacitinibem, byl obvykle dobře snášen (Fleischmann et al. 2012). Porovnání kombinované terapie tofacitinibu nebo adalimumabu s methotrexátem ukázalo podobnou účinnost (van Vollenhoven et al. 2012). Rovněž bylo prokázáno, že byl tofacitinib v kombinaci s methotrexátem signifikantně účinnější i u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba pomocí TNF inhibitorů (Burmester et al. 2013).

Mezi možné vedlejší účinky patří například infekce a zvýšení koncentrace kreatininu v séru (Kremer et al. 2009). Během léčby tofacitinibem byl rovněž pozorován vzrůst hladiny lipidů v krvi, který se upravuje užíváním atorvastatinu, který nesnižuje účinek tofacitinibu (McInnes et al. 2014). Nicméně vzrůst hladiny lipidů v krvi byl pozorován i u jiných léků, například tocilizumabu a baricitinibu (Maini et al. 2006; Genovese et al. 2016a). Dále byl pozorován pokles počtu neutrofilních granulocytů (van der Heijde et al. 2013b).

Tofacitinib byl FDA schválen v USA 6. listopadu 2012 pod komerčním názvem Xeljanz. Dále byl schválen v Japonsku a Rusku. V EU byl Xeljanz schválen pro léčbu RA v březnu 2017. Byla schválena perorálně podávaná dávka 5 mg dvakrát denně pro léčbu dospělých pacientů se středně až těžce závažným průběhem RA s nedostatečnou odpovědí nebo nesnášenlivostí methotrexátu. Může být užíván jako monoterapie, nebo v kombinaci s methotrexátem, případně jinými csDMARDs (He et al. 2013; Rakieh a Conaghan 2013).

### **4.3. Inhibitory TNF**

Inhibitory TNF mají schopnost zpomalit a v některých případech až zastavit rentgenovou progresi poškození kloubů (Lipsky et al. 2000). Jejich protizánětlivý účinek je založen pravděpodobně na tom, že snižují hladiny MMPs v séru (Brennan et al. 1997; Catrina et al. 2002). Dále snižují expresi adhezivních molekul a následně tedy i vstup prozánětlivých buněk do synovie (Tak et al. 1996).

Jsou to biologické léky, jejichž příkladem je adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab a infliximab. Všechny výše uvedené léky jsou již schváleny k léčbě RA (Braun a Kay 2017). Přesto, že všechny neutralizují TNF- $\alpha$ , což je cytokin důležitý v patogenezi RA, nejsou identické, protože se odlišují svou molekulární strukturou (Hyrich et al. 2007). Certolizumab pegol je Fab fragment protilátky konjugovaný s molekulou polyethylenglykolu a golimumab je monoklonální protilátka proti TNF- $\alpha$ . K těmto dvěma lékům zatím ještě neexistuje schválený biosimilární lék (Braun a Kay 2017; Keystone et al. 2008; Smolen et al. 2009).

Nicméně i přes slibné výsledky této terapie nedochází u části pacientů k dostatečné klinické odpovědi a někteří pacienti musí tuto léčbu ukončit z důvodu výskytu nežádoucích účinků (Maini et al. 1999;



Weinblatt et al. 2003). Pro představu lze uvést studii s infliximabem, která selhala v účinnosti u 25 % pacientů (van der Bijl et al. 2007). Část pacientů může postupně ztratit odpověď na tuto léčbu (sekundární selhání účinku). Například u pacientů užívajících již zmíněný infliximab bylo v jiné studii zjištěno, že během prvního roku ztratila léčba účinek u 55 % pacientů, u kterých dříve účinkovala. Proto se hledají nové způsoby léčby RA založené na jiných mechanismech účinku (Buch et al. 2007).

Problém této terapie představuje tvorba protilátek proti těmto lékům, což může být důvodem výše zmíněného postupného snížení odpovědi na léčbu, včetně rozvoje nežádoucích účinků. Současné užívání methotrexátu během terapie TNF inhibitory může snížit tvorbu těchto protilátek (Anderson 2005; Maini et al. 1998). Pravděpodobnost tvorby protilátek je vyšší například u infliximabu, protože je to chimérická protilátka, která se skládá z lidské a myši části, vůči které může vzniknout imunitní odpověď. V jedné studii byly protilátky proti infliximabu detekovány u 43 % pacientů a byly spojeny s nižší koncentrací infliximabu v séru (Wolbink et al. 2006). Protilátky proti adalimumabu jsou také spojeny s nižší koncentrací adalimumabu v séru a neúčinností léčby (Bartelds et al. 2007).

EULAR doporučuje, že pokud dojde k selhání léčby pomocí jednoho TNF inhibitoru, lze jej nahradit jiným TNF inhibitem, ovšem nesmí to být biosimilární lék odvozený od stejné molekuly. Tato záměna by mohla mít stejnou účinnost jako zvolit bDMARD s jiným mechanismem účinku (Smolen et al. 2017). Úspěšnost této záměny potvrzuje studie, během které bylo zjištěno, že záměna neúspěšné terapie TNF inhibitem za jiný TNF inhibitor je často provázena pozitivní odpovědí na tuto léčbu. Ovšem pacienti, kteří musí ukončit léčbu i druhým TNF inhibitem, takto činí často ze stejných důvodů jako u TNF inhibitoru prvního (Hyrich et al. 2007).

#### **4.3.1. Adalimumab**

Adalimumab je monoklonální IgG1 protilátka proti TNF- $\alpha$  (van de Putte et al. 2003). Pod názvem Humira byl schválen FDA v roce 2002 (Jani et al. 2016). Lepších výsledků je dosaženo při kombinované terapii s methotrexátem než při monoterapii (Breedveld et al. 2006). Jeho biosimilární lék s názvem ABP 501 (Amjevita) byl 23. září 2016 schválen FDA (Braun a Kay 2017). Další biosimilární lék s názvem ZRC-3197 (Exemptia) je v současné době klinicky testován (Jani et al. 2016).

#### **4.3.2. Etanercept**

Etanercept je fúzní protein receptoru pro TNF a Fc části IgG1, který váže a inaktivuje TNF (Braun a Kay 2017). Inhibuje aktivaci endotelových buněk zprostředkovanou transmembránovým TNF, ačkoliv infliximab je v této inhibici účinnější (Scallon et al. 2002). Také indukuje apoptózu makrofágů (Catrina et al. 2005). Intravenózní etanercept byl ve srovnání s perorálně podaným methotrexátem účinnější při zpomalení destrukce kloubů a zmírnění příznaků RA (Bathon et al. 2000). Ještě lepších výsledků bylo ovšem dosaženo při kombinované terapii etanerceptu s methotrexátem (Klareskog et al. 2004). Jeho biosimilární lék SB4 (Benepali) byl schválen v Evropě a pod názvem Brenzys je dostupný také v Jižní Koreji. Další lék s názvem GP2015 (Erelzi) byl 30. srpna 2016 schválen FDA a nyní čeká na schválení od EMA (Braun a Kay 2017).

### **4.3.3. Infliximab**

Infliximab je chimérická monoklonální IgG1 protilátka proti TNF- $\alpha$ , která byla schválena pod názvem Remicade (Müller-Ladner et al. 2015). Bylo zjištěno, že komplexy tvořené infliximabem a rozpustným nebo transmembránovým TNF- $\alpha$  jsou více stabilní než ty tvořené etanerceptem. Infliximab také váže monomerní i trimerní formu rozpustného TNF- $\alpha$ , zatímco etanercept váže jen jeho trimerní formu. Infliximab inhibuje aktivaci endotelových buněk zprostředkovanou transmembránovým TNF (Scallon et al. 2002). Také indukuje apoptózu makrofágů (Catrina et al. 2005).

V roce 2013 byl EMA schválen jeho biosimilární lék známý jako CT-P13 (Remsima, Inflectra), který byl později schválen i FDA (Braun a Kay 2017). CT-P13 je chimérická monoklonální IgG1 protilátka, která je produkována stejnou buněčnou linií jako infliximab. Byl dobře snášen a prokázal srovnatelnou účinnost a bezpečnost jako infliximab (Yoo et al. 2013). Byly schváleny i další biosimilární léky, například SB2 (Flixabi) a v Indii byl schválen BOW015 (Infimab) (Braun a Kay 2017).

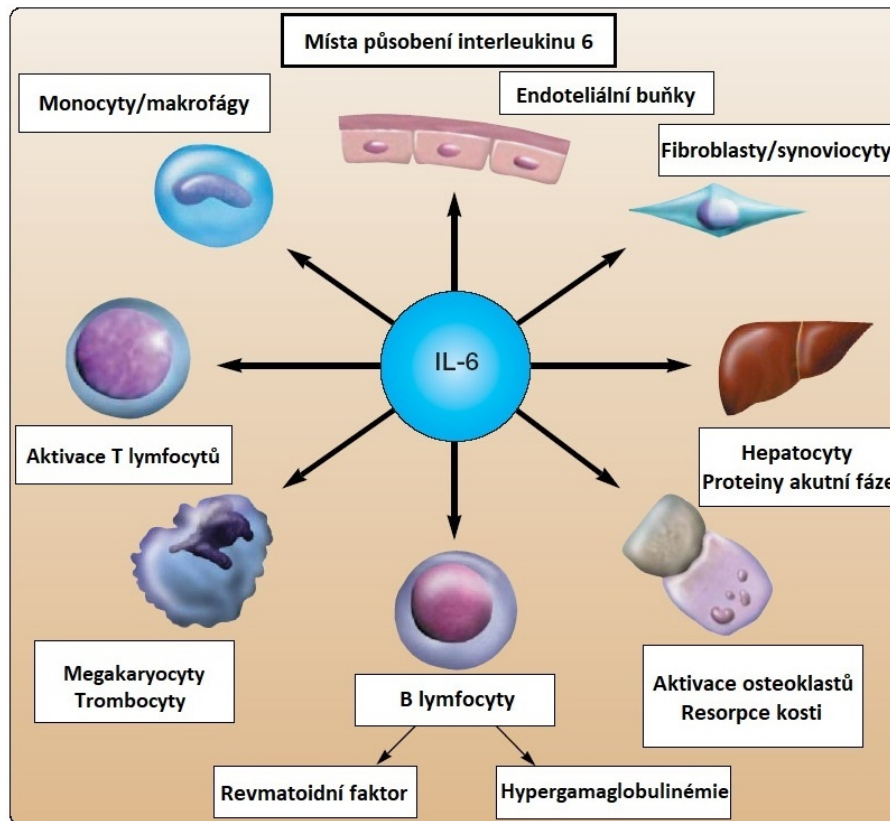
## **4.4. Antagonisté receptoru pro IL-1**

### **4.4.1. Anakinra**

Anakinra, schválená pod názvem Kineret, je rekombinantní antagonist receptoru pro IL-1, který blokuje signalizaci zprostředkovanou cytokinem IL-1. Od přirozeně se vyskytujícího antagonisty receptoru pro IL-1 se liší jen přítomností methioninové skupiny. IL-1 stimuluje tvorbu MMPs, čímž přispívá k poškození chrupavky. Anakinra blokuje proliferaci T lymfocytů stimulovanou IL-1. Mezi časté vedlejší účinky léčby patří lokální kožní reakce po vpichu a infekce. Anakinra je podávána subkutánně jednou denně, protože má krátký poločas rozpadu. Tato vlastnost může být pravděpodobně důvodem, proč byl v porovnání s ní zaznamenán lepší účinek terapie TNF inhibitory (Fleischmann et al. 2004, 2006). Kombinovaná terapie anakinry s etanerceptem se neosvědčila, protože byla spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků, a navíc nebyla účinnější než monoterapie etanerceptem. (Genovese et al. 2004). Anakinra nachází uplatnění v léčbě Stillovy choroby (Giampietro et al. 2013).

## **4.5. Inhibitory receptoru pro IL-6**

Cytokin IL-6 je zvýšeně exprimován v synoviální tkáni pacientů s RA a jeho vysoké koncentrace byly pozorovány i v séru a synoviální tekutině (Steiner et al. 1999). IL-6 má vliv na diferenciaci B lymfocytů na plazmatické buňky a na aktivaci T lymfocytů (Lotz et al. 1988; Muraguchi et al. 1988). Zvýšená koncentrace IL-6 v kloubech může aktivovat synoviální fibroblasty a osteoklasty, což má za následek zvýšenou resorpci kostí a poškození kloubů. Blokáce receptoru pro IL-6 inhibuje tvorbu osteoklastů, což vede ke snížení biomarkerů typických pro zánět v kloubu a zmírnění poškození kloubů (Axmann et al. 2009; Boyapati et al. 2016; Kotake et al. 1996; Mihara et al. 1995).



Obrázek č. 4: Místa působení IL-6. Převzato a upraveno ze zdroje: <http://www.remedia.cz/Okruhy-temat/Revmatologie/Biologicka-lecba-revmatoidni-artritidy-a-dalsich-revmatickych-onemocneni/8-1p-am.magarticle.aspx> (staženo 21. 08. 2017)

#### 4.5.1. Tocilizumab

Tocilizumab je humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka proti receptoru pro IL-6. Mezi časté vedlejší účinky patří například infekce a zvýšení hladiny aminotransferáz. Lepší účinnosti než při monoterapii tocilizumabem bylo dosaženo během jeho kombinované terapie s methotrexátem (Maini et al. 2006). Bylo také zjištěno, že monoterapie tocilizumabem dosáhla lepších výsledků při léčbě RA než monoterapie methotrexátem (Jones et al. 2010). Kombinovaná terapie s methotrexátem prokázala účinnost i u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba TNF inhibitory (Emery et al. 2008). Byl schválen FDA v roce 2010 pod názvem Actemra pro léčbu středně těžké až těžké formy RA, a to u dospělých, u kterých selhala předchozí léčba inhibitory TNF (Thompson 2010).

#### 4.5.2. Sarilumab

Sarilumab je monoklonální IgG1 protilátka blokující jak rozpustný, tak transmembránový receptor pro IL-6, čímž blokuje signalizaci cytokinu IL-6, který je důležitý v patogenezi RA. Potlačuje resorpci kostí a poškození kloubů, vede ke snížení MMPs, a zvyšuje hladinu osteokalcinu, který se podílí na tvorbě kostí (Boyapati et al. 2016). Sarilumab v kombinaci s csDMARDs prokázal účinnost u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba pomocí inhibitorů TNF (Fleischmann et al. 2017). Podává se subkutánně a pod názvem Kevzara byl schválen v Kanadě a v květnu 2017 také v EU. V ostatních státech na schválení prozatím čeká (Scott 2017).

## **4.6. Inhibitory IL-6**

### **4.6.1. Clazakizumab**

Clazakizumab (dříve známý jako BMS945429 nebo ALD518) je humanizovaná monoklonální protilátka, která je podávána subkutánně a váže cirkulující cytokin IL-6. Prozatím je stále ve vývoji pro léčbu RA. Bylo zjištěno, že clazakizumab je účinnější než terapie methotrexátem. Prokázal účinnost jako monoterapie i jako kombinovaná terapie s methotrexátem, ovšem kombinovaná terapie dosáhla ještě lepších výsledků (Weinblatt et al. 2015).

### **4.6.2. Olokizumab**

Olokizumab (CDP6038) je humanizovaná monoklonální protilátka, která váže cytokin IL-6 a tím snižuje hladinu volného IL-6 v krvi. Bylo zjištěno, že byl účinný u pacientů, u kterých selhala léčba inhibitory TNF. Vedlejší účinky, mezi které patří například infekce, byly podobné jako u ostatních inhibitorů zasahujících do signalizace zprostředkované IL-6. Je také ještě ve vývoji a klinické studie hodnotící jeho bezpečnost a účinnost stále probíhají (Genovese et al. 2014a).

## **4.7. Blokátory kostimulace T lymfocytů**

### **4.7.1. Abatacept**

Abatacept je rozpustný rekombinantní fúzní protein, který se skládá z extracelulární domény lidského cytotoxického T-lymfocytárního antigenu (cytotoxic-T-lymphocyte antigen, CTLA-4) a Fc části lidského IgG1. Snižuje aktivitu imunitního systému tím, že blokuje kostimulační děje mezi imunokompetentními buňkami, konkrétně mezi APC a T lymfocyty, a tím zabraňuje aktivaci a proliferaci T lymfocytů a rozvoji imunitní reakce. Do kostimulace jsou zapojeny CD80/CD86 na APC a CD28 na T lymfocytech. Abatacept se váže na CD80/CD86 na APC, čímž zabraňuje kostimulaci T lymfocytů, a tedy jejich aktivaci. Také ovlivňuje expresi adhezivních molekul na monocytech, čímž snižuje jejich migraci do synovie a zvyšuje tedy jejich množství v krvi. (Bonelli et al. 2013; Kremer et al. 2005). Abatacept nemá vliv na tvorbu Treg, nenavozuje tedy stav imunologické tolerance, a nečiní T lymfocyty anergickými. Tím, že inhibuje aktivaci T lymfocytů, také inhibuje aktivaci dendritických buněk, což jsou APC. T lymfocyty mají díky abataceptu sníženou schopnost produkovat prozánětlivé cytokiny jako IL-17 a IFN $\gamma$  (Patakas et al. 2016).

## **4.8. Depleční terapie proti B lymfocytům**

### **4.8.1. Rituximab**

Rituximab je chimérická monoklonální protilátka vyrobená pomocí genetického inženýrství, jejíž jedna část je myší a druhá lidská. Váže CD20 na povrchu B lymfocytů (Reff et al. 1994). CD20 je ideální cíl

pro depleční terapii, protože je exprimován na povrchu B lymfocytů, ale ne na povrchu kmenových a plazmatických buněk, takže hladiny IgG, IgM a IgA zůstaly v normálním rozmezí. Rituximab redukuje počet B lymfocytů jejich lýzou na základě cytotoxicity závislé na komplementu, na základě cytotoxicity buněčně zprostředkované, nebo na základě signálem zprostředkované apoptózy. Byl schválen pro léčbu RA jako kombinovaná terapie s methotrexátem u pacientů, u kterých předešlá terapie TNF inhibitory neměla dostatečný účinek (Cohen et al. 2006).

Několik jeho biosimilárních léků bylo schváleno v Rusku a Indii a jiné léky jsou stále ještě testovány v klinických studiích, nebo čekají na schválení FDA a EMA (Braun a Kay 2017).

## **4.9. Inhibitory GM-CSF a receptoru pro GM-CSF**

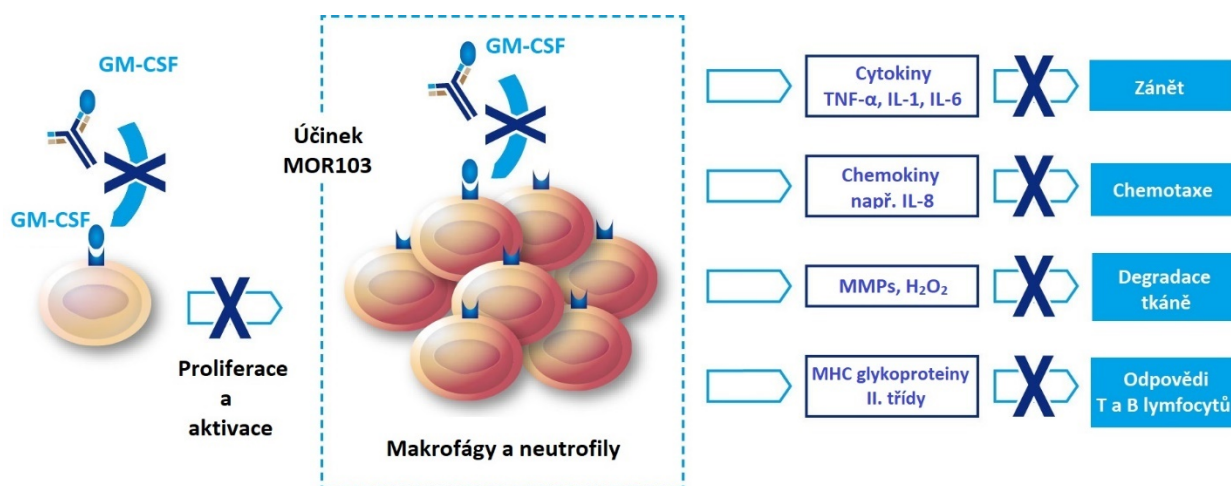
Inhibice GM-CSF může představovat novou možnost léčby pro pacienty, u kterých neúčinkovaly léky založené na jiných mechanismech. Nicméně tento typ terapie je stále ještě klinicky testován (Burmester et al. 2017). Již dříve bylo zjištěno, že pacienti s RA mají v synoviální tekutině zvýšenou hladinu GM-CSF (Bell et al. 1995). GM-CSF je důležitý pro aktivaci a diferenciaci makrofágů, dendritických buněk a neutrofilů a jeho inhibicí bylo dosaženo snížení počtu makrofágů a neutrofilů (Burmester et al. 2017). Dále podporuje diferenciaci a patogenitu prozánětlivých Th17 lymfocytů, kterými je zároveň i produkován (El-Behi et al. 2011; Sonderegger et al. 2008).

### **4.9.1. Mavrilimumab**

Mavrilimumab je monoklonální protilátka, která blokuje receptor pro GM-CSF. Je podáván subkutánně a je to první biologický lék, který byl klinicky testován za účelem inhibice této dráhy. V prozatím provedených klinických studiích ukázal slibné výsledky při snížení aktivity RA, nicméně je třeba provést studie další a jeho účinek potvrdit (Burmester et al. 2017).

### **4.9.2. MOR103**

MOR103 je monoklonální protilátka proti GM-CSF, která byla v prozatím provedené klinické studii dobře snášena a prokázala účinnost při snížení aktivity RA. Vzhledem k rozdílnému mechanismu účinku mavrilimumabu (jeho cílem je receptor pro GM-CSF) a MOR103 (váže přímo GM-CSF) mohou existovat rozdíly v jejich snášenlivosti a účinku a je třeba provést další studie. MOR103 se prozatím jeví jako slibný kandidát pro léčbu RA (Behrens et al. 2015).



Obrázek č. 5: MOR103 neutralizuje GM-CSF, čímž dochází ke snížení proliferace a aktivace makrofágů a neutrofilů. Také zasahuje do několika patofyziologických drah u preklinických modelů RA. Převzato a upraveno ze zdroje: <https://www.morphosys.com/pipeline/proprietary-product-portfolio/mor103> (staženo 20. 08. 2017)

#### 4.10. Inhibitory IL-17

Vzhledem k úloze IL-17 v patogenezi RA byla snaha vytvořit léčbu založenou na jeho inhibici. Ovšem prozatím provedené studie secukinumabu, což je monoklonální IgG1 protilátka, která váže a neutralizuje IL-17, prokázaly nižší účinnost této terapie při léčbě RA. U pacientů, u kterých neúčinkovala inhibice TNF, bylo dosaženo lepších výsledků při terapii abataceptem než užíváním secukinumabu. Z toho vyplývá, že v porovnání s již schválenými terapiemi, nepřináší secukinumab pokrok v léčbě RA. Je možné, že IL-17 hraje menší roli v patogenezi RA, než se doposud myslelo. Secukinumab byl již schválen pro léčbu psoriázy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy (Blanco et al. 2017; Genovese et al. 2013). Další neúspěch při léčbě RA byl zaznamenán při inhibici receptoru pro IL-17, kterou má na starosti monoklonální IgG2 protilátka brodalumab (Martin et al. 2013; Pavelka et al. 2015).

Naproti tomu ale jiná monoklonální protilátka proti IL-17, subkutánně podaný ixekizumab, prozatím v klinických studiích fáze II. prokázala úspěšnost. Ixekizumab by se mohl stát novým lékem podávaným pacientům s RA, u kterých selhala jiná léčba, včetně inhibitorů TNF (Genovese et al. 2014b).

#### 4.11. Bispecifické protilátky

Další novou slibnou možností léčby jsou bispecifické protilátky, které představují možnost inhibice 2 signálních drah pomocí jedné molekuly. Tato metoda by mohla být přínosná pro pacienty, kterým dostatečně nezabrala léčba, která inhibovala jeden cytokin, nebo u kterých postupem času došlo ke snížení účinnosti této léčby. Příkladem je bispecifická protilátka, která inhibuje IL-17 a TNF- $\alpha$ . Je založena na zjištění, že kombinovaná inhibice IL-17 a TNF- $\alpha$  je účinnější, má protizánětlivý účinek a obnovuje hemostázu kostí, která je narušena při RA. Konkrétně jsou synoviální fibroblasty

stimulovány IL-17 a TNF- $\alpha$  k produkci IL-6, IL-8, faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) a MMPs. Nízká dávka této bispecifické protilátky ukázala stejnou účinnost jako vysoká dávka inhibitoru TNF- $\alpha$  a u myší prokázala schopnost snižovat zánět a zabraňovat poškození kostí a chrupavky tím, že inhibovala efekt těchto 2 cytokinů na jiné prozánětlivé cytokiny a MMPs (Fischer et al. 2015).

Kromě výše uvedené protilátky se pracuje například ještě na bispecifické protilátce inhibující IL-1 $\beta$  a IL-17A, která prokázala schopnost zabraňovat destrukci chrupavky u myší a také dokáže zabránit rozšíření Th17 lymfocytů. U synoviálních fibroblastů prokázala schopnost snížit produkci IL-6 (Wang et al. 2017). U myší prokázaly vysoké dávky této protilátky vyšší účinnost než adalimumab (Wu et al. 2016).

## 5. Závěr

Na patogenezi RA se podílí aktivované mezenchymální buňky a buňky vrozeného a adaptivního imunitního systému, například endotelové buňky, synoviální fibroblasty, monocyty, makrofágy, dendritické buňky, T a B lymfocyty. I přes značné porozumění mechanismům podílejícím se na poškození chrupavek a kostí je třeba pokračovat ve výzkumu, který by nám pomohl k ještě lepšímu pochopení patologie RA, což by mohlo vést k vývoji účinnějších léků.

Velmi důležité je určení rizikových faktorů RA, které se dělí na genetické a environmentální. Tyto rizikové faktory nám mohou pomoci k prevenci a časně diagnostice RA, proto jejich další výzkum má značný význam. Včasná diagnóza a zahájení léčby je zcela zásadní z hlediska předcházení nevratnému poškození kloubů.

Ačkoliv RA zůstává nevléčitelnou chorobou, existuje rozsáhlá nabídka léků, které modifikují její příznaky, snižují aktivitu nemoci a mohou vést i k remisi. K tradičně užívaným lékům patří např. glukokortikoidy, NSAIDs a csDMARDs. Velký pokrok v léčbě RA znamenalo zavedení biologické léčby podávané pacientům, u kterých selhala předchozí terapie csDMARDs. Prvními biologickými léky byly inhibitory TNF, ovšem u části pacientů ani tato terapie neprokázala dostatečný účinek, a tak bylo nezbytné zaměřit vývoj nové léčby na přípravky s jiným mechanismem působení. Schválená je již terapie založená na inhibici receptoru pro IL-6 a IL-1, inhibici kostimulace T lymfocytů a depleční terapie proti B lymfocytům. Relativně nový typ schválené léčby představuje inhibice JAK.

Nicméně i výše uvedené přípravky jsou v některých případech neúspěšné, a proto se intenzivně pracuje na vývoji léků založených na ovlivnění jiných molekul. Například terapie založené na inhibici signalizace zprostředkované cytokinem IL-6 nebo GM-CSF má prozatím v klinických studiích slibné výsledky. Bispecifické protilátky ukázaly účinnost *in vitro*. Efekt inhibice IL-17 u RA zůstává nadále sporný, nicméně našel významné uplatnění v léčbě spondyloartritid.



## 6. Použitá literatura

- AHO, Kimmo, Oili KAIPIAINEN-SEPPÄNEN, Markku HELIÖVAARA a Timo KLAUKKA, 1998. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Finland. *Seminars in arthritis and rheumatism*. **27**(5), 325–334.
- ALETAHA, Daniel, Tuhina NEOGI, Alan J. SILMAN, Julia FUNOVITS, David T. FELSON, Clifton O. BINGHAM, Neal S. BIRNBAUM, Gerd R. BURMESTER, Vivian P. BYKERK, Marc D. COHEN, Bernard COMBE, Karen H. COSTENBADER, Maxime DOUGADOS, Paul EMERY, Gianfranco FERRACCIOLI, Johanna M. W. HAZES, Kathryn HOBBS a et al., 2010. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. **62**(9), 2569–2581.
- ALPIZAR-RODRIGUEZ, D., Laure BRULHART, Ruediger B. MUELLER, Burkhard MÖLLER, Jean DUDLER, Adrian CIUREA, Ulrich A. WALKER, Ines VON MÜHLENEN, Diego KYBURZ, Pascal ZUFFEREY, Michael MAHLER, Sylvette BAS, Danielle GASCON, Céline LAMACCHIA, Pascale ROUX-LOMBARD, Kim LAUPER, Michael J. NISSEN, Delphine S. COURVOISIER, Cem GABAY a Axel FINCKH, 2017. The prevalence of anticitrullinated protein antibodies increases with age in healthy individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. **36**(3), 677–682.
- ALTEN, Rieke a Bruce N. CRONSTEIN, 2015. Clinical trial development for biosimilars. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. **44**(6), S2–S8.
- ANDERSON, Paul J., 2005. Tumor necrosis factor inhibitors: Clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. **34**(5), 19–22.
- ARNETT, Frank C., Steven M. EDWORTHY, Daniel A. BLOCH a Dennis J. MCSHANE, 1988. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. **31**(3), 315–324.
- AUGER, Isabelle a Jean ROUDIER, 1997. A function for the QKRAA amino acid motif: mediating binding of DnaJ to DnaK. Implications for the association of rheumatoid arthritis with HLA-DR4. *Journal of Clinical Investigation*. **99**(8), 1818.
- AVIÑA-ZUBIETA, J. Antonio, Hyon K. CHOI, Mohsen SADATSAFAVI, Mahyar ETMINAN, John M. ESDAILE a Diane LACAILLE, 2008. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis & Rheumatism*. **59**(12), 1690–1697.
- AXMANN, Roland, Christina BÖHM, Gerhard KRÖNKE, Jochen ZWERINA, Josef SMOLEN a Georg SCHETT, 2009. Inhibition of interleukin-6 receptor directly blocks osteoclast formation in vitro and in vivo. *Arthritis & Rheumatism*. **60**(9), 2747–2756.
- BAECKLUND, Eva, Anastasia ILIADOU, Johan ASKLING, Anders EKBOM, Carin BACKLIN, Fredrik GRANATH, Anca Irinel CATRINA, Richard ROSENQUIST, Nils FELTELIUS, Christer SUNDSTRÖM a Lars KLARESKOG, 2006. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. **54**(3), 692–701.
- BACHELEZ, Hervé, Peter CM VAN DE KERKHOF, Robert STROHAL, Alexey KUBANOV, Fernando VALENZUELA, Joo-Heung LEE, Vladimir YAKUSEVICH, Sergio CHIMENTI, Jocelyne PAPACHARALAMBOUS, James PROULX a OTHERS, 2015. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. **386**(9993), 552–561.
- BARTELDTS, G. M. C. A WIJBRANDTS, M. T NURMOHAMED, S. STAPEL, W. F LEMS, L. AARDEN, B. A C DIJKMANS, P. P. TAK a G. J. WOLBINK, 2007. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **66**(7), 921–926.
- BATHON, Joan M., Richard W. MARTIN, Roy M. FLEISCHMANN, John R. TESSER, Michael H. SCHIFF, Edward C. KEYSTONE, Mark C. GENOVESE, Mary Chester WASKO, Larry W. MORELAND, Arthur L.

WEAVER a OTHERS, 2000. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. **343**(22), 1586–1593.

BEHRENS, Frank, Paul P TAK, Mikkel ØSTERGAARD, Rumen STOILOV, Piotr WILAND, Thomas W HUIZINGA, Vadym Y BERENFUS, Stoyanka VLADEVA, Juergen RECH, Andrea RUBBERT-ROTH, Mariusz KORKOSZ, Dmitriy REKALOV, Igor A ZUPANETS, Bo J EBJJERG, Jens GEISELER, Julia FRESENIUS, Roman P KOROLKIEWICZ, Arndt J SCHOTTELIUS a Harald BURKHARDT, 2015. MOR103, a human monoclonal antibody to granulocyte–macrophage colony-stimulating factor, in the treatment of patients with moderate rheumatoid arthritis: results of a phase Ib/IIa randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **74**(6), 1058–1064.

BELL, A. L., M. K. MAGILL, W. R. MCKANE, F. KIRK a A. E. IRVINE, 1995. Measurement of colony-stimulating factors in synovial fluid: potential clinical value. *Rheumatology international*. **14**(5), 177–182.

BLANCO, Francisco J., Rüdiger MÖRITZKE, Eva DOKOUPILOVA, Christine CODDING, Jeffrey NEAL, Mats ANDERSSON, Susanne ROHRER a Hanno RICHARDS, 2017. Secukinumab in Active Rheumatoid Arthritis: A Phase III Randomized, Double-Blind, Active Comparator- and Placebo-Controlled Study: SECUKINUMAB IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Arthritis & Rheumatology*. **69**(6), 1144–1153.

BÖHLER, Christoph, Helga RADNER, Josef S. SMOLEN a Daniel ALETAHA, 2013. Serological changes in the course of traditional and biological disease modifying therapy of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. **72**(2), 241–244.

BONELLI, M., E. FERNER, L. GÖSCHL, S. BLÜML, A. HLADIK, T. KARONITSCH, H. P. KIENER, R. BYRNE, B. NIEDERREITER, C. W. STEINER, E. RATH, M. BERGMANN, J. S. SMOLEN a C. SCHEINECKER, 2013. Abatacept (CTLA-4IG) treatment reduces the migratory capacity of monocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. **65**(3), 599–607.

BOYAPATI, Anita, Jérôme MSIHID, Stefano FIORE, Janet VAN ADELSBERG, Neil M. H. GRAHAM a Jennifer D. HAMILTON, 2016. Sarilumab plus methotrexate suppresses circulating biomarkers of bone resorption and synovial damage in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a biomarker study of MOBILITY. *Arthritis Research & Therapy* [online]. **18**(1) [vid. 2017-08-21]. Dostupné z: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-016-1132-9>

BRAUN, J. a J. KAY, 2017. The safety of emerging biosimilar drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Drug Safety*. **16**(3), 289–302.

BREEDVELD, Ferdinand C., Michael H. WEISMAN, Arthur F. KAVANAUGH, Stanley B. COHEN, Karel PAVELKA, Ronald van VOLLENHOVEN, John SHARP, John L. PEREZ, George T. SPENCER-GREEN a PREMIER INVESTIGATORS, 2006. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis & Rheumatism*. **54**(1), 26–37.

BRENNAN, F. M., K. A. BROWNE, P. A. GREEN, J. M. JASPAR, R. N. MAINI a M. FELDMANN, 1997. Reduction of serum matrix metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 3 in rheumatoid arthritis patients following anti-tumour necrosis factor-alpha (cA2) therapy. *British journal of rheumatology*. **36**(6), 643–650.

BROWN, Philip M. a John D. ISAACS, 2014. Rheumatoid arthritis: from palliation to remission in two decades. *Clinical Medicine*. **14**(Suppl 6), s50–s55.

BUA, Silvia, Lorenzo DI CESARE MANNELLI, Daniela VULLO, Carla GHELARDINI, Gianluca BARTOLUCCI, Andrea SCOZZAFAVA, Claudiu T. SUPURAN a Fabrizio CARTA, 2017. Design and Synthesis of Novel Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Carbonic Anhydrase Inhibitors Hybrids (NSAIDs–CAIs) for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Journal of Medicinal Chemistry*. **60**(3), 1159–1170.

BUCH, M. H., S. J. BINGHAM, D. BRYER a P. EMERY, 2007. Long-term infliximab treatment in rheumatoid arthritis: subsequent outcome of initial responders. *Rheumatology*. **46**(7), 1153–1156.

BURMESTER, Gerd R., Ricardo BLANCO, Christina CHARLES-SCHOEMAN, Jürgen WOLLENHAUPT, Cristiano ZERBINI, Birgitta BENDA, David GRUBEN, Gene WALLENSTEIN, Sriram KRISHNASWAMI, Samuel H. ZWILLICH, Tamas KONCZ, Koshika SOMA, John BRADLEY a Charles MEBUS, 2013. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *The Lancet*. **381**(9865), 451–460.

BURMESTER, Gerd R, Iain B MCINNES, Joel KREMER, Pedro MIRANDA, Mariusz KORKOSZ, Jiri VENCOVSKY, Andrea RUBBERT-ROTH, Eduardo MYSLER, Matthew A SLEEMAN, Alex GODWOOD, Dominic SINIBALDI, Xiang GUO, Wendy I WHITE, Bing WANG, Chi-Yuan WU, Patricia C RYAN, David CLOSE a Michael E WEINBLATT, 2017. A randomised phase IIb study of mavrilimumab, a novel GM-CSF receptor alpha monoclonal antibody, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **76**(6), 1020–1030.

CARMONA, Loreto, Virginia VILLAVERDE, César HERNÁNDEZ-GARCÍA, Javier BALLINA, Rafael GABRIEL a Armando LAFFON, 2002. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology*. **41**(1), 88–95.

CATRINA, Anca Irinel, Jon LAMPA, S. ERNESTAM, E. KLINT, J. BRATT, L. KLARESKOG a Ann-Kristin ULFGREN, 2002. Anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy (etanercept) down-regulates serum matrix metalloproteinase (MMP)-3 and MMP-1 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. **41**(5), 484–489.

CATRINA, Anca Irinel, Christina TROLLMO, Erik AF KLINT, Marianne ENGSTROM, Jon LAMPA, Ylva HERMANSSON, Lars KLARESKOG a Ann Kristin ULFGREN, 2005. Evidence that anti-tumor necrosis factor therapy with both etanercept and infliximab induces apoptosis in macrophages, but not lymphocytes, in rheumatoid arthritis joints: Extended report. *Arthritis & Rheumatism*. **52**(1), 61–72.

COHEN, Stanley B., Paul EMERY, Maria W. GREENWALD, Maxime DOUGADOS, Richard A. FURIE, Mark C. GENOVESE, Edward C. KEYSTONE, James E. LOVELESS, Gerd-Rüdiger BURMESTER, Matthew W. CRAVETS, Eva W. HESSEY, Timothy SHAW, Mark C. TOTORITIS a REFLEX TRIAL GROUP, 2006. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis & Rheumatism*. **54**(9), 2793–2806.

CONAGHAN, Philip G, Mikkel ØSTERGAARD, Michael A BOWES, Chunying WU, Thomas FUERST, Désirée VAN DER HEIJDE, Fedra IRAZOQUE-PALAZUELOS, Oscar SOTO-RAICES, Pawel HRYCAJ, Zhiyong XIE, Richard ZHANG, Bradley T WYMAN, John D BRADLEY, Koshika SOMA a Bethanie WILKINSON, 2016. Comparing the effects of tofacitinib, methotrexate and the combination, on bone marrow oedema, synovitis and bone erosion in methotrexate-naive, early active rheumatoid arthritis: results of an exploratory randomised MRI study incorporating semiquantitative and quantitative techniques. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **75**(6), 1024–1033.

CROSS, Marita, Emma SMITH, Damian HOY, Loreto CARMONA, Frederick WOLFE, Theo VOS, Benjamin WILLIAMS, Sherine GABRIEL, Marissa LASSERE, Nicole JOHNS, Rachelle BUCHBINDER, Anthony WOOLF a Lyn MARCH, 2014. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **73**(7), 1316–1322.

DADOUN, Sabrina, Nadine ZEBoulON-KTORZA, Christophe COMBESCURE, Muriel ELHAI, Sylvie ROZENBERG, Laure GOSSEC a Bruno FAUTREL, 2013. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. **80**(1), 29–33.

DUVALLET, Emilie, Luca SEMERANO, Eric ASSIER, Géraldine FALGARONE a Marie-Christophe BOISSIER, 2011. Interleukin-23: A key cytokine in inflammatory diseases. *Annals of Medicine*. **43**(7), 503–511.

DYMOCK, Brian W a Cheng Shang SEE, 2013. Inhibitors of JAK2 and JAK3: an update on the patent literature 2010 – 2012. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. **23**(4), 449–501.

EL-BEHI, Mohamed, Bogoljub CIRIC, Hong DAI, Yaping YAN, Melissa CULLIMORE, Farinaz SAFAVI, Guang-Xian ZHANG, Bonnie N DITTEL a Abdolmohamad ROSTAMI, 2011. The encephalitogenicity of TH17

cells is dependent on IL-1- and IL-23-induced production of the cytokine GM-CSF. *Nature Immunology*. **12**(6), 568–575.

EMERY, P., E. KEYSTONE, H. P. TONY, A. CANTAGREL, R. VAN VOLLENHOVEN, A. SANCHEZ, E. ALECOCK, J. LEE a J. KREMER, 2008. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **67**(11), 1516–1523.

FISCHER, Jens A. A., Axel J. HUEBER, Stacy WILSON, Margarete GALM, Wolfgang BAUM, Christopher KITSON, Johannes AUER, Stefan H. LORENZ, Jörg MOELLEKEN, Martin BADER, Alain C. TISSOT, Seng-Lai TAN, Stefan SEEGER a Georg SCHETT, 2015. Combined Inhibition of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  and Interleukin-17 As a Therapeutic Opportunity in Rheumatoid Arthritis: Development and Characterization of a Novel Bispecific Antibody: Combined TNF $\alpha$ /IL-17 Inhibition in RA. *Arthritis & Rheumatology*. **67**(1), 51–62.

FLEISCHMANN, R M, J TESSER, MH SCHIFF, J SCHECHTMAN, G-R BURMESTER, R BENNETT, D MODAFFERI, L ZHOU, D BELL a B APPLETON, 2006. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **65**(8), 1006–1012.

FLEISCHMANN, Roy, Maurizio CUTOLO, Mark C. GENOVESE, Eun Bong LEE, Keith S. KANIK, Seth SADIS, Carol A. CONNELL, David GRUBEN, Sriram KRISHNASWAMI, Gene WALLENSTEIN, Bethanie E. WILKINSON a Samuel H. ZWILLICH, 2012. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis & Rheumatism*. **64**(3), 617–629.

FLEISCHMANN, Roy M., Nemanja S. DAMJANOV, Alan J. KIVITZ, Anna LEGEDZA, Thomas HOOCK a Nils KINSMAN, 2015. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Twelve-Week, Dose-Ranging Study of Decernotinib, an Oral Selective JAK-3 Inhibitor, as Monotherapy in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Decernotinib as Monotherapy in Patients With RA. *Arthritis & Rheumatology*. **67**(2), 334–343.

FLEISCHMANN, Roy, Richard STERN a Imran IQBAL, 2004. Anakinra: an inhibitor of IL-1 for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. **4**(8), 1333–1344.

FLEISCHMANN, Roy, Janet VAN ADELSBERG, Yong LIN, Geraldo da Rocha CASTELAR-PINHEIRO, Jan BRZEZICKI, Pawel HRYCAJ, Neil M. H. GRAHAM, Hubert VAN HOOGSTRENTEN, Deborah BAUER a Gerd R. BURMESTER, 2017. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: SARILUMAB PLUS csDMARDs IN RA PATIENTS WHO WERE TREATED UNSUCCESSFULLY WITH ANTI-TNF. *Arthritis & Rheumatology*. **69**(2), 277–290.

FRIDMAN, J. S., P. A. SCHERLE, R. COLLINS, T. C. BURN, Y. LI, J. LI, M. B. COVINGTON, B. THOMAS, P. COLLIER, M. F. FAVATA, X. WEN, J. SHI, R. MCGEE, P. J. HALEY, S. SHEPARD, J. D. RODGERS, S. YELESWARAM, G. HOLLIS, R. C. NEWTON, B. METCALF, S. M. FRIEDMAN a K. VADDI, 2010. Selective Inhibition of JAK1 and JAK2 Is Efficacious in Rodent Models of Arthritis: Preclinical Characterization of INCB028050. *The Journal of Immunology*. **184**(9), 5298–5307.

FRISELL, Thomas, Marie HOLMQVIST, Henrik KÄLLBERG, Lars KLARESKOG, Lars ALFREDSSON a Johan ASKLING, 2013. Familial Risks and Heritability of Rheumatoid Arthritis: Role of Rheumatoid Factor/Anti-Citrullinated Protein Antibody Status, Number and Type of Affected Relatives, Sex, and Age: Familial Risk of RA. *Arthritis & Rheumatism*. **65**(11), 2773–2782.

GALIEN, René, Reginald BRYNS, Annegret VAN DER AA, Pille HARRISON a Chantal TASSET, 2015. Absence of Effects of Filgotinib on Erythrocytes, CD8+ and NK Cells in Rheumatoid Arthritis Patients Brings Further Evidence for the JAK1 Selectivity of Filgotinib. *Arthritis & Rheumatology*. **67**(10).

GENOVESE, Mark C., Stanley COHEN, Larry MORELAND, Deborah LIUM, Sean ROBBINS, Richard NEWMARK, Pirow BEKKER a FOR THE 20000223 STUDY GROUP, 2004. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis & Rheumatism*. **50**(5), 1412–1419.

GENOVESE, Mark C., Patrick DUREZ, Hanno B. RICHARDS, Jerzy SUPRONIK, Eva DOKOUPILOVA, Vadim MAZUROV, Jacob A. AELION, Sang-Heon LEE, Christine E. CODDING, Herbert KELLNER a OTHERS, 2013. Efficacy and safety of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis: a phase II, dose-finding, double-blind, randomised, placebo controlled study. *Annals of the rheumatic diseases*. **72**(6), 863–869.

GENOVESE, Mark C, Roy FLEISCHMANN, Daniel FURST, Namieta JANSSEN, John CARTER, Bhaskar DASGUPTA, Judy BRYSON, Benjamin DUNCAN, Wei ZHU, Costantino PITZALIS, Patrick DUREZ a Kosmas KRETSOS, 2014a. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: outcomes of a randomised Phase IIb study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **73**(9), 1607–1615.

GENOVESE, Mark C., Maria GREENWALD, Chul-Soo CHO, Alberto BERMAN, Ling JIN, Gregory S. CAMERON, Olivier BENICHO, Li XIE, Daniel BRAUN, Pierre-Yves BERCLAZ a Subhashis BANERJEE, 2014b. A Phase II Randomized Study of Subcutaneous Ixekizumab, an Anti-Interleukin-17 Monoclonal Antibody, in Rheumatoid Arthritis Patients Who Were Naive to Biologic Agents or Had an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Ixekizumab in Biologics-Naive and TNF Inadequate Responder RA Patients. *Arthritis & Rheumatology*. **66**(7), 1693–1704.

GENOVESE, Mark C., Joel KREMER, Omid ZAMANI, Charles LUDIVICO, Marek KROGULEC, Li XIE, Scott D. BEATTIE, Alisa E. KOCH, Tracy E. CARDILLO, Terence P. ROONEY, William L. MACIAS, Stephanie DE BONO, Douglas E. SCHLICHTING a Josef S. SMOLEN, 2016a. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. **374**(13), 1243–1252.

GENOVESE, Mark C., Ronald F. VAN VOLLENHOVEN, César PACHECO-TENA, Yanqiong ZHANG a Nils KINNMAN, 2016b. VX-509 (Decernotinib), an Oral Selective JAK-3 Inhibitor, in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis: VX-509 WITH METHOTREXATE FOR RHEUMATOID ARTHRITIS. *Arthritis & Rheumatology*. **68**(1), 46–55.

GHAWI, Husam, Cynthia S. CROWSON, Jennifer RAND-WEAVER, Elizabeth KRUSEMARK, Sherine E. GABRIEL a Young J. JUHN, 2015. A novel measure of socioeconomic status using individual housing data to assess the association of SES with rheumatoid arthritis and its mortality: a population-based case–control study. *BMJ open*. **5**(4), e006469.

GIAMPIETRO, Cecilia, Meriem RIDENE, Thierry LEQUERRE, Nathalie Costedoat CHALUMEAU, Zahir AMOURA, Jérémie SELLAM, Jean SIBILIA, Pierre BOURGEOIS a Bruno FAUTREL, 2013. Anakinra in Adult-Onset Still's Disease: Long-Term Treatment in Patients Resistant to Conventional Therapy: Long-Term Efficacy and Safety of Anakinra in AOSD. *Arthritis Care & Research*. **65**(5), 822–826.

GIRBAL-NEUHAUSER, Elisabeth, Jean-Jacques DURIEUX, Michel ARNAUD, Pascal DALBON, Mireille SEBBAG, Christian VINCENT, Michel SIMON, Tatsuo SENSHU, Christine MASSON-BESSIÈRE, Colette JOLIVET-REYNAUD a OTHERS, 1999. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro) flaggrin by deimination of arginine residues. *The Journal of Immunology*. **162**(1), 585–594.

GREENE, Sharon, Kiyotaka WATANABE, Julie BRAATZ-TRULSON a Lillian LOU, 1995. Inhibition of dihydroorotate dehydrogenase by the immunosuppressive agent leflunomide. *Biochemical pharmacology*. **50**(6), 861–867.

GREGERSEN, Peter K., Jack SILVER a Robert J. WINCHESTER, 1987. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. **30**(11), 1205–1213.

GRIGOR, Catriona, Hilary CAPELL, Anne STIRLING, Alex D MCMAHON, Peter LOCK, Ramsay VALLANCE, Wilma KINCAID a Duncan PORTER, 2004. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. **364**(9430), 263–269.

GUILLEMIN, F, 2005. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **64**(10), 1427–1430.

HAMEED, K. a T. GIBSON, 1997. A comparison of the prevalence of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases amongst Pakistanis living in England and Pakistan. *Rheumatology*. **36**(7), 781–785.

HARRINGTON, Laurie E, Robin D HATTON, Paul R MANGAN, Henrietta TURNER, Theresa L MURPHY, Kenneth M MURPHY a Casey T WEAVER, 2005. Interleukin 17–producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nature Immunology*. **6**(11), 1123–1132.

HARVEY, Joan, Michael LOTZE, Mary Betty STEVENS, Gertrude LAMBERT a Dennis JACOBSON, 1981. Rheumatoid arthritis in a Chippewa Band. I. Pilot screening study of disease prevalence. *Arthritis and Rheumatism*. **24**(5), 717–721.

HE, Ying, Angel YS WONG, Esther W. CHAN, Wallis CY LAU, Kenneth KC MAN, Celine SL CHUI, Alan J. WORSLEY a Ian CK WONG, 2013. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC musculoskeletal disorders*. **14**(1), 298.

HILL, J. A., S. SOUTHWOOD, A. SETTE, A. M. JEVNIKAR, D. A. BELL a E. CAIRNS, 2003. Cutting Edge: The Conversion of Arginine to Citrulline Allows for a High-Affinity Peptide Interaction with the Rheumatoid Arthritis-Associated HLA-DRB1\*0401 MHC Class II Molecule. *The Journal of Immunology*. **171**(2), 538–541.

HUEBER, A. J., D. L. ASQUITH, A. M. MILLER, J. REILLY, S. KERR, J. LEIPE, A. J. MELENDEZ a I. B. MCINNES, 2010. Cutting Edge: Mast Cells Express IL-17A in Rheumatoid Arthritis Synovium. *The Journal of Immunology*. **184**(7), 3336–3340.

HYRICH, Kimme L., Mark LUNT, Kath D. WATSON, Deborah P. M. SYMMONS, Alan J. SILMAN a BRITISH SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY BIOLOGICS REGISTER, 2007. Outcomes after switching from one anti–tumor necrosis factor  $\alpha$  agent to a second anti–tumor necrosis factor  $\alpha$  agent in patients with rheumatoid arthritis: Results from a large UK national cohort study. *Arthritis & Rheumatism*. **56**(1), 13–20.

CHANGELIAN, Paul S., Mark E. FLANAGAN, Douglas J. BALL, Craig R. KENT, Kelly S. MAGNUSON, William H. MARTIN, Bonnie J. RIZZUTI, Perry S. SAWYER, Bret D. PERRY, William H. BRISSETTE, Sandra P. MCCURDY, Elizabeth M. KUDLACZ, Maryrose J. CONKLYN, Eileen A. ELLIOTT, Erika R. KOSLOV, Michael B. FISHER a et al., 2003. Prevention of organ allograft rejection by a specific janus kinase 3 inhibitor. *Science*. **302**(5646), 875–878.

CHEN, Fei, Shao-Cong SUN, Douglas C. KUH, Lesley J. GAYDOS a Laurence M. DEMERS, 1995. Essential Role of NF- $\kappa$ B Activation in Silica-Induced Inflammatory Mediator Production in Macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **214**(3), 985–992.

CHOI, Hyon K., Miguel A. HERNÁN, John D. SEEGER, James M. ROBINS a Frederick WOLFE, 2002. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *The Lancet*. **359**(9313), 1173–1177.

JAMES, Eddie A., Mary RIECK, Jennifer PIEPER, John A. GEBE, Betty B. YUE, Megan TATUM, Melissa PEDA, Charlotta SANDIN, Lars KLARESKOG, Vivianne MALMSTRÖM a Jane H. BUCKNER, 2014. Citrulline-Specific Th1 Cells Are Increased in Rheumatoid Arthritis and Their Frequency Is Influenced by Disease Duration and Therapy: Ex Vivo Frequency of Citrulline-Specific CD4+ T Cells in RA. *Arthritis & Rheumatology*. **66**(7), 1712–1722.

JANI, Rajendrakumar H., Rajiv GUPTA, Girish BHATIA, Gaurav RATHI, Patnala ASHOK KUMAR, Reena SHARMA, Uma KUMAR, Liyakat A. GAURI, Praveen JADHAV, Girishchandra BARTAKKE a OTHERS, 2016. A prospective, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, active controlled study to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (Exemptia; ZRC-3197) and adalimumab (Humira) in patients with rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases*. **19**(11), 1157–1168.

JONES, G., A. SEBBA, J. GU, M. B. LOWENSTEIN, A. CALVO, J. J. GOMEZ-REINO, D. A. SIRI, M. TOMSIC, E. ALECOCK, T. WOODWORTH a M. C. GENOVESE, 2010. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **69**(01), 88–96.

KÄLLBERG, H., B. DING, L. PADYUKOV, C. BENGTSSON, J. RONNELID, L. KLARESKOG, L. ALFREDSSON a EIRA STUDY GROUP, 2011. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **70**(3), 508–511.

KÄLLBERG, H, S JACOBSEN, C BENGTSSON, M PEDERSEN, L PADYUKOV, P GARRED, M FRISCH, E W KARLSON, L KLARESKOG a L ALFREDSSON, 2009. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **68**(2), 222–227.

KARLSON, E W, S-C CHANG, J CUI, L B CHIBNIK, P A FRASER, I DE VIVO a K H COSTENBADER, 2010. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **69**(01), 54–60.

KEYSTONE, Edward C, Peter C TAYLOR, Edit DRESCHER, Douglas E SCHLICHTING, Scott D BEATTIE, Pierre-Yves BERCLAZ, Chin H LEE, Rosanne K FIDELUS-GORT, Monica E LUCHI, Terence P ROONEY, William L MACIAS a Mark C GENOVESE, 2015. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **74**(2), 333–340.

KEYSTONE, Edward, Désirée Van Der HEIJDE, David MASON, Robert LANDEWÉ, Ronald Van VOLLENHOVEN, Bernard COMBE, Paul EMERY, Vibeke STRAND, Philip MEASE, Chintu DESAI a Karel PAVELKA, 2008. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: Findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis & Rheumatism*. **58**(11), 3319–3329.

KIRKHAM, Bruce W., Marissa N. LASSERE, John P. EDMONDS, Katherine M. JUHASZ, Paul A. BIRD, C. Soon LEE, Ron SHNIER a Ian J. PORTEK, 2006. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: A two-year prospective study (the DAMAGE study cohort). *Arthritis & Rheumatism*. **54**(4), 1122–1131.

KIRWAN, John R., ARTHRITIS a Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study GROUP, 1995. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. **333**(3), 142–147.

KLARESKOG, Lars, Désirée van der HEIJDE, Julien P de JAGER, Andrew GOUGH, Joachim KALDEN, Michel MALAISE, Emilio Martín MOLA, Karel PAVELKA, Jacques SANY, Lucas SETTAS, Joseph WAJDULA, Ronald PEDERSEN, Saeed FATENEJAD a Marie SANDA, 2004. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. **363**(9410), 675–681.

KOCH, Alisa E., S. L. KUNKEL, L. A. HARLOW, B. JOHNSON, H. L. EVANOFF, G. Kenneth HAINES, M. D. BURDICK, R. M. POPE a R. M. STRIETER, 1992. Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Investigation*. **90**(3), 772.

KOOPMAN, William J. a Ralph E. SCHROHENLOHER, 1980. Enhanced in vitro synthesis of IgM rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. **23**(9), 985–992.

KORN, Thomas, Estelle BETTELLI, Wenda GAO, Amit AWASTHI, Anneli JÄGER, Terry B. STROM, Mohamed OUKKA a Vijay K. KUCHROO, 2007. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory TH17 cells. *Nature*. **448**(7152), 484–487.

KOTAKE, Shigeru, Kazuto SATO, Kang Jung KIM, Naoyuki TAKAHASHI, Nobuyuki UDAGAWA, Ichiro NAKAMURA, Akira YAMAGUCHI, Tadimitsu KISHIMOTO, Tatsuo SUDA a Sadao KASHIWAZAKI, 1996. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *Journal of bone and mineral research*. **11**(1), 88–95.

KOTAKE, Shigeru, Nobuyuki UDAGAWA, Naoyuki TAKAHASHI, Kenichiro MATSUZAKI, Kanami ITOH, Shigeru ISHIYAMA, Seiji SAITO, Kazuhiko INOUE, Naoyuki KAMATANI, Matthew T. GILLESPIE a

OTHERS, 1999. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *Journal of Clinical Investigation*. **103**(9), 1345.

KREMER, Joel M., Bradley J. BLOOM, Ferdinand C. BREEDVELD, John H. COOMBS, Mark P. FLETCHER, David GRUBEN, Sriram KRISHNASWAMI, Rubén BURGOS-VARGAS, Bethanie WILKINSON, Cristiano A. F. ZERBINI a Samuel H. ZWILLICH, 2009. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis & Rheumatism*. **60**(7), 1895–1905.

KREMER, Joel M., Maxime DOUGADOS, Paul EMERY, Patrick DUREZ, Jean SIBILIA, William SHERGY, Serge STEINFELD, Elizabeth TINDALL, Jean-Claude BECKER, Tracy LI, Isaac F. NUAMAH, Richard ARANDA a Larry W. MORELAND, 2005. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: Twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. **52**(8), 2263–2271.

KROOT, EJ, BA DE JONG, MA VAN LEEUWEN, H. SWINKELS, FH VAN DEN HOOGEN, M. VAN'T HOF, LB VAN DE PUTTE, MH VAN RIJSWIJK, WJ VAN VENROOIJ a PL VAN RIEL, 2000. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* [online]. **43**(8), 1831–1835. Dostupné z: doi:10.1002/1529-0131(200008)43:8<1831::AID-ANR19>3.0.CO;2-6

LAWRENCE, Reva C., Charles G. HELMICK, Frank C. ARNETT, Richard A. DEYO, David T. FELSON, Edward H. GIANNINNI, Stephen P. HEYSE, Rosemarie HIRSCH, Marc C. HOCHBERG, Gene G. HUNDER, Matthew H. LIANG, Stanley R. PILLEMER, Virginia D. STEEN a Frederick WOLFE, 1998. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis & Rheumatism*. **41**(5), 778–799.

LEE, Eun Bong, Roy FLEISCHMANN, Stephen HALL, Bethanie WILKINSON, John D. BRADLEY, David GRUBEN, Tamas KONCZ, Sriram KRISHNASWAMI, Gene V. WALLENSTEIN, Chuanbo ZANG, Samuel H. ZWILLICH a Ronald F. VAN VOLLENHOVEN, 2014. Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. **370**(25), 2377–2386.

LIPSKY, Peter E., Desiree MFM VAN DER HEIJDE, E. William ST. CLAIR, Daniel E. FURST, Ferdinand C. BREEDVELD, Joachim R. KALDEN, Josef S. SMOLEN, Michael WEISMAN, Paul EMERY, Marc FELDMANN a OTHERS, 2000. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. **343**(22), 1594–1602.

LOTZ, MARTIN, F. JIRIK, P. KABOURIDIS, C. TSOUKAS, T. HIRANO, T. KISHIMOTO a D. A. CARSON, 1988. B cell stimulating factor 2/interleukin 6 is a costimulant for human thymocytes and T lymphocytes. *Journal of Experimental Medicine*. **167**(3), 1253–1258.

LU, Bing, Linda T HIRAKI, Jeffrey A SPARKS, Susan MALSPEIS, Chia-Yen CHEN, J Adebukola AWOSOGBA, Elizabeth V ARKEMA, Karen H COSTENBADER a Elizabeth W KARLSON, 2014a. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **73**(11), 1914–1922.

LU, Bing, Daniel H. SOLOMON, Karen H. COSTENBADER a Elizabeth W. KARLSON, 2014b. Alcohol Consumption and Risk of Incident Rheumatoid Arthritis in Women: A Prospective Study: Alcohol Consumption and Risk of RA. *Arthritis & Rheumatology*. **66**(8), 1998–2005.

LUNDSTRÖM, Emeli, Henrik KÄLLBERG, Lars ALFREDSSON, Lars KLARESKOG a Leonid PADYUKOV, 2009. Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: All alleles are important. *Arthritis & Rheumatism*. **60**(6), 1597–1603.

MACGREGOR, A. J., Lisa K. RISTE, J. M. HAZES a A. J. SILMAN, 1994. Low prevalence of rheumatoid arthritis in black-Caribbeans compared with whites in inner city Manchester. *Annals of the rheumatic diseases*. **53**(5), 293–297.



MACGREGOR, A, W OLLIER, W THOMSON, D JAWAHEER a A SILMAN, 1995. HLA-DRB1\*0401/0404 genotype and rheumatoid arthritis: increased association in men, young age at onset, and disease severity. *The Journal of rheumatology*. **22**(6), 1032–1036.

MAINI, R. N., F. C. BREEDVELD, JR KALDEN, JS SMOLEN, D DAVIS, JD MACFARLANE, C ANTONI, B LEEB, MJ ELLIOTT, JN WOODY, TF SCHAIBLE a M FELDMANN, 1998. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. **41**(9), 1552–1563.

MAINI, R. N., P. C. TAYLOR, J. SZECHINSKI, K. PAVELKA, J. BRÖLL, G. BALINT, P. EMERY, F. RAEMEN, J. PETERSEN, J. SMOLEN, D. THOMSON, T. KISHIMOTO a CHARISMA STUDY GROUP, 2006. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis & Rheumatism*. **54**(9), 2817–2829.

MAINI, Ravinder, E. William ST CLAIR, Ferdinand BREEDVELD, Daniel FURST, Joachim KALDEN, Michael WEISMAN, Josef SMOLEN, Paul EMERY, Gregory HARRIMAN, Marc FELDMANN a OTHERS, 1999. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *The Lancet*. **354**(9194), 1932–1939.

MALAVIYA, A. N., S. K. KAPOOR, R. R. SINGH, A. KUMAR a I. PANDE, 1993. Prevalence of rheumatoid arthritis in the adult Indian population. *Rheumatology International*. **13**(4), 131–134.

MANDREKAR, Pranoti, Donna CATALANO, Bernadette WHITE a Gyongyi SZABO, 2006. Moderate Alcohol Intake in Humans Attenuates Monocyte Inflammatory Responses: Inhibition of Nuclear Regulatory Factor Kappa B and Induction of Interleukin 10. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. **30**(1), 135–139.

MARKHAM, Anthony, 2017. Baricitinib: First Global Approval. *Drugs*. **77**(6), 697–704.

MARTIN, David A., Melvin CHURCHILL, Luis Felipe FLORES-SUAREZ, Mario H. CARDIEL, Daniel WALLACE, Richard MARTIN, Kristine PHILLIPS, Jeffrey L. KAINE, Hua DONG, David SALINGER, Erin STEVENS, Chris B. RUSSELL a James B. CHUNG, 2013. A phase Ib multiple ascending dose study evaluating safety, pharmacokinetics, and early clinical response of brodalumab, a human anti-IL-17R antibody, in methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. **15**(5), 164.

MAXWELL, J. R., I. R. GOWERS, D. J. MOORE a A. G. WILSON, 2010. Alcohol consumption is inversely associated with risk and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. **49**(11), 2140–2146.

MCGEACHY, Mandy J, Kristian S BAK-JENSEN, Yi CHEN, Cristina M TATO, Wendy BLUMENSCHNEIN, Terrill MCCLANAHAN a Daniel J CUA, 2007. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain TH-17 cell-mediated pathology. *Nature Immunology*. **8**(12), 1390–1397.

MCINNES, Iain B., Ho-Youn KIM, Sang-Heon LEE, David MANDEL, Yeong-Wook SONG, Carol A. CONNELL, Zhen LUO, M. Julia BROSNAN, Andrea ZUCKERMAN, Samuel H. ZWILLICH a OTHERS, 2014. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study. *Annals of the rheumatic diseases*. **73**(1), 124–131.

MIHARA, M., Y. MORIYA, T. KISHIMOTO a Y. OHSUQI, 1995. Interleukin-6 (IL-6) induces the proliferation of synovial fibroblastic cells in the presence of soluble IL-6 receptor. *British journal of rheumatology*. **34**(4), 321–325.

MILICI, Anthony J., Elizabeth M. KUDLACZ, Laurent AUDOLY, Samuel ZWILLICH a Paul CHANGELIAN, 2008. Cartilage preservation by inhibition of Janus kinase 3 in two rodent models of rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. **10**(1), 1.

MIRIOVSKY, B. J., K. MICHAUD, G. M. THIELE, J. R. O'DELL, G. W. CANNON, G. KERR, J. S. RICHARDS, D. JOHNSON, L. CAPLAN, A. REIMOLD, R. HOOKER a T. R. MIKULS, 2010. Anti-CCP antibody and rheumatoid factor concentrations predict greater disease activity in men with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **69**(7), 1292–1297.

MIYASAKA, Nobuyuki, Kazuto SATO, Makoto GOTO, Minoru SASANO, Motonobu NATSUYAMA, Kazuhiko INOUE a Kusuki NISHIOKA, 1988. Augmented interleukin-1 production and hla-dr expression in the synovium of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis & Rheumatology*. **31**(4), 480–486.

MÜLLER-LADNER, Ulf, SeungSuh HONG, Choongseob OH a Peter TAYLOR, 2015. Scientific rationale behind the development and approval of biosimilar infliximab (CT-P13) in Europe. *Expert Review of Clinical Immunology*. **11**(sup1), 5–14.

MURAGUCHI, ATSUSHI, TOSHIO HIRANO, B. TANG, T. MATSUDA, Y. HORII, K. NAKAJIMA a T. KISHIMOTO, 1988. The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells. *Journal of Experimental Medicine*. **167**(2), 332–344.

NELL, V. P. K., 2004. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. **43**(7), 906–914.

NELL, V P K, 2005. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **64**(12), 1731–1736.

NEOVIUS, M., J. F. SIMARD, J. ASKLING a FOR THE ARTIS STUDY GROUP, 2011. Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **70**(4), 624–629.

NEUBAUER, Hans, Ana CUMANO, Mathias MÜLLER, Hong WU, Ulrike HUFFSTADT a Klaus PFEFFER, 1998. Jak2 Deficiency Defines an Essential Developmental Checkpoint in Definitive Hematopoiesis. *Cell*. **93**(3), 397–409.

NIELEN, Markus M. J., Dirkjan VAN SCHAARDENBURG, Henk W. REESINK, Rob J. VAN DE STADT, Irene E. VAN DER HORST-BRUIJNSMA, Margret H. M. T. DE KONING, Moud R. HABIBUW, Jan P. VANDENBROUCKE a Ben A. C. DIJKMANS, 2004. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis & Rheumatism*. **50**(2), 380–386.

NURIEVA, Roza, Xuexian O. YANG, Gustavo MARTINEZ, Yongliang ZHANG, Athanasia D. PANOPOULOS, Li MA, Kimberly SCHLUNS, Qiang TIAN, Stephanie S. WATOWICH, Anton M. JETTEN a Chen DONG, 2007. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature*. **448**(7152), 480–483.

OKADA, Yukinori, Di WU, Gosia TRYNKA, Towfique RAJ, Chikashi TERAOKA, Katsunori IKARI, Yuta KOCHI, Koichiro OHMURA, Akari SUZUKI, Shinji YOSHIDA, Robert R. GRAHAM, Arun MANOHARAN, Ward ORTMANN, Tushar BHANGALE, Joshua C. DENNY a et al., 2014. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. **506**(7488), 376–381.

PALEOLOG, Ewa M., Mary HUNT, Michael J. ELLIOTT, Marc FELDMANN, Ravinder N. MAINI a James N. WOODY, 1996. Deactivation of vascular endothelium by monoclonal anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. **39**(7), 1082–1091.

PAPP, K., M.A. MENTER, M. RAMAN, D. DISCH, D.E. SCHLICHTING, C. GAICH, W. MACIAS, X. ZHANG a J.M. JANES, 2016. A Randomized Phase 2b Trial of Baricitinib, an Oral JAK1/JAK2 Inhibitor, in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis. *British Journal of Dermatology*. **174**(6), 1266–1276.

PARK, Heon, Zhaoxia LI, Xuexian O YANG, Seon Hee CHANG, Roza NURIEVA, Yi-Hong WANG, Ying WANG, Leroy HOOD, Zhou ZHU, Qiang TIAN a Chen DONG, 2005. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nature Immunology*. **6**(11), 1133–1141.

PATAKAS, Agapitos, Rui-Ru JI, William WEIR, Sean E. CONNOLLY, Robert A. BENSON, Steven G. NADLER, James M. BREWER, Iain B. MCINNES a Paul GARSIDE, 2016. Abatacept Inhibition of T Cell Priming in Mice by Induction of a Unique Transcriptional Profile That Reduces Their Ability to Activate Antigen-Presenting Cells: EFFECT OF ABATACEPT ON T CELLS AND APCs DURING PRIMARY IMMUNE RESPONSES. *Arthritis & Rheumatology*. **68**(3), 627–638.

PAVELKA, K. a J. VENCOVSKÝ, 2010. Doporučení České reumatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. *Čes. Revmatol.* **4**, 182–191.

PAVELKA, Karel, Yun CHON, Richard NEWMARK, Shao-Lee LIN, Scott BAUMGARTNER a Ngozi ERONDU, 2015. A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Brodalumab in Subjects with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate. *The Journal of Rheumatology.* **42**(6), 912–919.

PESCE, B., L. SOTO, F. SABUGO, P. WURMANN, M. CUCHACOVICH, M. N. LÓPEZ, P. H. SOTELO, M. C. MOLINA, J. C. AGUILLÓN a D. CATALÁN, 2013. Effect of interleukin-6 receptor blockade on the balance between regulatory T cells and T helper type 17 cells in rheumatoid arthritis patients: IL-6R blockade on T<sub>regs</sub> and Th17 cells. *Clinical & Experimental Immunology.* **171**(3), 237–242.

PETTIT, Allison R., Hong JI, Dietrich VON STECHOW, Ralph MÜLLER, Steven R. GOLDRING, Yongwon CHOI, Christophe BENOIST a Ellen M. GRAVALLESE, 2001. TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. *The American journal of pathology.* **159**(5), 1689–1699.

PICKENS, S. R., M. V. VOLIN, A. M. MANDELIN, J. K. KOLLS, R. M. POPE a S. SHAHRARA, 2010. IL-17 Contributes to Angiogenesis in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Immunology.* **184**(6), 3233–3241.

PINCUS, Theodore, Leigh F. CALLAHAN, William G. SALE, Arthur L. BROOKS, Lee E. PAYNE a William K. VAUGHN, 1984. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis & Rheumatology.* **27**(8), 864–872.

POWER, D., M. CODD, L. IVERS, S. SANT a M. BARRY, 1999. Prevalence of rheumatoid arthritis in Dublin, Ireland: a population based survey. *Irish journal of medical science.* **168**(3), 197–200.

PUENTE, Antonio Del, William C. KNOWLER, David J. PETTITT a Peter H. BENNETT, 1988. The incidence of rheumatoid arthritis is predicted by rheumatoid factor titer in a longitudinal population study. *Arthritis & Rheumatology.* **31**(10), 1239–1244.

RAKIEH, Chadi a Philip G. CONAGHAN, 2013. Tofacitinib for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Advances in Therapy.* **30**(8), 713–726.

RANTAPÄÄ-DAHLQVIST, Solbritt, Ben A. W. DE JONG, Ewa BERGLIN, Göran HALLMANS, Göran WADELL, Hans STENLUND, Ulf SUNDIN a Walther J. VAN VENROOIJ, 2003. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis: Anti-CCP Antibody and IgA-RF Predict RA. *Arthritis & Rheumatism.* **48**(10), 2741–2749.

REDLICH, Kurt, Silvia HAYER, Romeo RICCI, Jean-Pierre DAVID, Makiyeh TOHIDAST-AKRAD, George KOLLIAS, Günter STEINER, Josef S. SMOLEN, Erwin F. WAGNER a Georg SCHETT, 2002. Osteoclasts are essential for TNF- $\alpha$ -mediated joint destruction. *Journal of Clinical Investigation.* **110**(10), 1419–1427.

REFF, Mitchell E., K. CARNER, K. S. CHAMBERS, P. C. CHINN, J. E. LEONARD, R. RAAB, R. A. NEWMAN, N. HANNA a D. R. ANDERSON, 1994. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood.* **83**(2), 435–445.

REYRON, Denis, Aleth PERDRIGER, Eric TOUSSIROU, Daniel WENDLING, Nathalie BALANDRAUD, Sandrine GUIES, Gilbert SEMANA, Pierre TIBERGHIE, Pierre MERCIER a Jean ROUDIER, 2001. Influence of Shared Epitope–Negative HLA–DRB1 Alleles on Genetic Susceptibility to Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* **44**(3), 535–540.

ROSSINI, Maurizio, Elisa ROSSI, Davide BERNARDI, Ombretta VIAPIANA, Davide GATTI, Luca IDOLAZZI, Cristian CAIMMI, Marisa DEROSA a Silvano ADAMI, 2014. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Italy. *Rheumatology International.* **34**(5), 659–664.

SAAG, KG, R KOEHNKE, JR CALDWELL, R BRASINGTON, LF BURMEISTER, B ZIMMERMAN, JA KOHLER a DE FURST, 1994. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *The American Journal of Medicine.* **96**(2), 115–123.

- SABHARWAL, Umesh K., John H. VAUGHAN, Sherman FONG, Peter H. BENNETT, Dennis A. CARSON a John G. CURD, 1982. Activation of the classical pathway of complement by rheumatoid factors. *Arthritis & Rheumatology*. **25**(2), 161–167.
- SASAI, Mitsuko, Yukihiko SAEKI, Shiro OHSHIMA, Katsuhiko NISHIOKA, Toru MIMA, Toshio TANAKA, Yoshinori KATADA, Kazuyuki YOSHIZAKI, Masaki SUEMURA, Tadimitsu KISHIMOTO a OTHERS, 1999. Delayed onset and reduced severity of collagen-induced arthritis in interleukin-6-deficient mice. *Arthritis & Rheumatism*. **42**(8), 1635–1643.
- SAXNE, Tore, M. A. PALLADINO, D. HEINEGARD, Norman TALAL a F. A. WOLLHEIM, 1988. Detection of tumor necrosis factor  $\alpha$  but not tumor necrosis factor  $\beta$  in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis & Rheumatology*. **31**(8), 1041–1045.
- SCALLON, Bernie, Ann CAI, Nancy SOLOWSKI, Amy ROSENBERG, Xiao-Yu SONG, David SHEALY a Carrie WAGNER, 2002. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **301**(2), 418–426.
- SCOTT, Lesley J., 2017. Sarilumab: First Global Approval. *Drugs*. **77**(6), 705–712.
- SENNA, Erika Rodrigues, Ana Letícia P. DE BARROS, Edvânia O. SILVA, Isabella F. COSTA, Leonardo Victor B. PEREIRA, Rozana Mesquita CICONELLI a Marcos Bosi FERRAZ, 2004. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *The Journal of Rheumatology*. **31**(3), 594–597.
- SHICHIKAWA, Kanji, Koji INOUE, Shigenaga HIROTA, Akira MAEDA, Hiroshi OTA, Masami KIMURA, Toshio USHIYAMA a Masaki TSUJIMOTO, 1999. Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Kamitonda, Wakayama, Japan, 1965–1996. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **58**(12), 751–756.
- SHUAI, Ke a Bin LIU, 2003. Regulation of JAK–STAT signalling in the immune system. *Nature Reviews Immunology*. **3**(11), 900–911.
- SCHELLEKENS, Gerard A., Ben AW DE JONG, Frank HJ VAN DEN HOOGEN, L. B. VAN DE PUTTE a Walther J. VAN VENROOIJ, 1998. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *Journal of Clinical Investigation*. **101**(1), 273.
- SCHER, Jose U., Dan R. LITTMAN a Steven B. ABRAMSON, 2016. Review: Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases: MICROBIOME IN RHEUMATIC DISEASES. *Arthritis & Rheumatology*. **68**(1), 35–45.
- SKINGLE, Diana, 2015. Biosimilars: what do patients need to consider? *RMD open*. **1**(1), e000141.
- SLAUGHTER, LAURA, DENNIS A. CARSON, FRED C. JENSEN, TL t HOLBROOK a J. H. VAUGHAN, 1978. In vitro effects of Epstein-Barr virus on peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and normal subjects. *Journal of Experimental Medicine*. **148**(5), 1429–1434.
- SLIMANI, S. a A. LADJOUZE-REZIG, 2014. Prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Algeria: a prospective study. *Rheumatology*. **53**(3), 571–573.
- SMILEY, J. Donald, Charlotte SACHS a Morris ZIFF, 1968. In vitro synthesis of immunoglobulin by rheumatoid synovial membrane. *Journal of Clinical Investigation*. **47**(3), 624.
- SMOLEN, Josef S., Jonathan KAY, Mittie K. DOYLE, Robert LANDEWÉ, Eric L. MATTESON, Jürgen WOLLENHAUPT, Norman GAYLIS, Frederick T. MURPHY, Jeffrey S. NEAL, Yiyang ZHOU a OTHERS, 2009. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *The Lancet*. **374**(9685), 210–221.
- SMOLEN, Josef S, Robert LANDEWÉ, Johannes BIJLSMA, Gerd BURMESTER, Katerina CHATZIDIONYSIOU, Maxime DOUGADOS, Jackie NAM, Sofia RAMIRO, Marieke VOSHAAR, Ronald VAN VOLLENHOVEN, Daniel ALETAHA, Martin ARINGER, Maarten BOERS, Chris D BUCKLEY, Frank BUTTGEREIT a et al., 2017. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with

synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **76**(6), 960–977.

SMOLEN, Josef S, Désirée VAN DER HEIJDE, Klaus P MACHOLD, Daniel ALETAHA, 2014. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs: Table 1. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **73**(1), 3–5.

SOKKA, Tuulikki, Hannu KAUTIAINEN, Theodore PINCUS, Suzanne MM VERSTAPPEN, Amita AGGARWAL, Rieke ALTEN, a et al., 2010. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis research & therapy*. **12**(2), R42.

SOKOLOVE, Jeremy, Dannelle S. JOHNSON, Lauren J. LAHEY, Catriona A. WAGNER, Danye CHENG, Geoffrey M. THIELE, Kaleb MICHAUD, a et al., 2014. Rheumatoid Factor as a Potentiator of Anti-Citrullinated Protein Antibody-Mediated Inflammation in Rheumatoid Arthritis: Interaction Between RF and ACPAs in RA. *Arthritis & Rheumatology*. **66**(4), 813–821.

SONDEREGGER, Ivo, Giandomenica IEZZI, Reinhard MAIER, Nicole SCHMITZ, Michael KURRER a Manfred KOPF, 2008. GM-CSF mediates autoimmunity by enhancing IL-6-dependent Th17 cell development and survival. *The Journal of Experimental Medicine*. **205**(10), 2281–2294.

STEINER, G., M. TOHIDAST-AKRAD, G. WITZMANN, M. VESELY, A. STUDNICKA-BENKE, A. GAL, M. KUNAVAR, P. ZENZ a J. S. SMOLEN, 1999. Cytokine production by synovial T cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. **38**(3), 202–213.

STOLT, P., 2005. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **64**(4), 582–586.

STOLT, P., A. YAHYA, C. BENGTSSON, H. KALLBERG, J. RONNELID, I. LUNDBERG, L. KLARESKOG, L. ALFREDSSON a THE EIRA STUDY GROUP, 2010. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **69**(6), 1072–1076.

STRITESKY, G. L., N. YEH a M. H. KAPLAN, 2008. IL-23 Promotes Maintenance but Not Commitment to the Th17 Lineage. *The Journal of Immunology*. **181**(9), 5948–5955.

SUNG, Yoon-Kyoung, Soo-Kyung CHO, Chan-Bum CHOI a Sang-Cheol BAE, 2013. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in South Korea. *Rheumatology International*. **33**(6), 1525–1532.

SUZUKI, Akari, Ryo YAMADA, Xiaotian CHANG, Shinya TOKUHIRO, Tetsuji SAWADA, Masakatsu SUZUKI, Miyuki NAGASAKI, a et al., 2003. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nature genetics*. **34**(4), 395.

SYMMONS, D., G. TURNER, R. WEBB, P. ASTEN, E. BARRETT, M. LUNT, D. SCOTT a A. SILMAN, 2002. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology*. **41**(7), 793–800.

ŠENOLT, L, H MANN, J ZÁVADA, K PAVELKA a J VENCOVSKÝ, 2017. Doporučení České revmatologické společnosti pro farmakoterapii revmatoidní artritidy 2017. *Čes. Revmatol*. **25**(1), 8–24.

TAK, Paul P., Peter C. TAYLOR, Ferdinand C. BREEDVELD, TJ SMEETS, MR DAHA, PM KLUIN, AE MEINDERS a RN MAINI, 1996. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. **39**(7), 1077–1081.

THOMPSON, C. A., 2010. FDA approves tocilizumab to treat rheumatoid arthritis. *American Journal of Health-System Pharmacy*. **67**(4), 254–254.

VAN DE PUTTE, L B A, R RAU, FC BREEDVELD, JR KALDEN, MG MALAISE, PLCM VAN RIEL a et al., 2003. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody

adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **62**(12), 1168–1177.

VAN DEN HOEK, J., H. C. BOSCHUIZEN, L. D. ROORDA, G. J. TIJHUIS, M. T. NURMOHAMED, G. A. M. VAN DEN BOS a J. DEKKER, 2017. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatology International*. **37**(4), 487–493.

VAN DER BIJL, A. E., Y. P. M. GOEKOOP-RUITERMAN, J. K. DE VRIES-BOUWSTRA, S. TEN WOLDE, K. H. HAN, M. V. VAN KRUGTEN, C. F. ALLAART, F. C. BREEDVELD a B. A. C. DIJKMANS, 2007. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. **56**(7), 2129–2134.

VAN DER HEIJDE, Désirée, Yoshiya TANAKA, Roy FLEISCHMANN, Edward KEYSTONE, Joel KREMER, Cristiano ZERBINI, Mario H. CARDIEL, Stanley COHEN, Peter NASH, Yeong-Wook SONG, Dana TEGZOVÁ, Bradley T. WYMAN, David GRUBEN, Birgitta BENDA, Gene WALLENSTEIN, Sriram KRISHNASWAMI, Samuel H. ZWILLICH, John D. BRADLEY, Carol A. CONNELL a AND THE ORAL SCAN INVESTIGATORS, 2013a. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: Twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis & Rheumatism*. **65**(3), 559–570.

VAN DER HEIJDE, Désirée, Yoshiya TANAKA, Roy FLEISCHMANN, Edward KEYSTONE, Joel KREMER, Cristiano ZERBINI, Mario H. CARDIEL, Stanley COHEN, Peter NASH, Yeong-Wook SONG, Dana TEGZOVÁ, Bradley T. WYMAN, David GRUBEN, Birgitta BENDA, Gene WALLENSTEIN, Sriram KRISHNASWAMI, Samuel H. ZWILLICH, John D. BRADLEY, Carol A. CONNELL a AND THE ORAL SCAN INVESTIGATORS, 2013b. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: Twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis & Rheumatism*. **65**(3), 559–570.

VAN DER LINDEN, Michael P. M., Saskia LE CESSIE, Karim RAZA, Diane VAN DER WOUDE, Rachel KNEVEL, Tom W. J. HUIZINGA a Annette H. M. VAN DER HELM-VAN MIL, 2010. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis: Impact of Delay in Assessment of Early Arthritis Patients. *Arthritis & Rheumatism*. **62**(12), 3537–3546.

VAN GAALEN, Floris A., Jill VAN AKEN, Tom W. J. HUIZINGA, Gezienna M. Th. SCHREUDER, Ferdinand C. BREEDVELD, Eric ZANELLI, Walther J. VAN VENROOIJ, Cornelis L. VERWEIJ, René E. M. TOES a René R. P. DE VRIES, 2004. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. **50**(7), 2113–2121.

VAN HAMBURG, J. P., P. S. ASMAWIDJAJA, N. DAVELAAR, A. M. C. MUS, E. M. COLIN, J. M. W. HAZES, R. J. E. M. DOLHAIN a E. LUBBERTS, 2011. Th17 cells, but not Th1 cells, from patients with early rheumatoid arthritis are potent inducers of matrix metalloproteinases and proinflammatory cytokines upon synovial fibroblast interaction, including autocrine interleukin-17A production. *Arthritis & Rheumatism*. **63**(1), 73–83.

VAN ROMPAEY, L., R. GALIEN, E. M. VAN DER AAR, P. CLEMENT-LACROIX, L. NELLES, B. SMETS, L. LEPESCHEUX, T. CHRISTOPHE, K. CONRATH, N. VANDEGHINSTE, B. VAYSSIERE, S. DE VOS, S. FLETCHER, R. BRYNS, G. VAN 'T KLOOSTER, J. H. M. FEYEN a C. MENET, 2013. Preclinical Characterization of GLPG0634, a Selective Inhibitor of JAK1, for the Treatment of Inflammatory Diseases. *The Journal of Immunology*. **191**(7), 3568–3577.

VAN VOLLENHOVEN, Ronald F., Roy FLEISCHMANN, Stanley COHEN, Eun Bong LEE, Juan A. GARCÍA MEIJIDE, Sylke WAGNER, Sarka FOREJTOVA, Samuel H. ZWILLICH, David GRUBEN, Tamas KONCZ, Gene V. WALLENSTEIN, Sriram KRISHNASWAMI, John D. BRADLEY a Bethanie WILKINSON, 2012. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. **367**(6), 508–519.

VAN ZEBEN, Derkjen, Johanna MW HAZES, Aeilko H. ZWINDERMAN, Arnold CATS, Gezienna MT SCHREUDER, Joe D'AMARO a Ferdinand C. BREEDVELD, 1991. Association of HLA-DR4 with a more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis. Results of a followup study. *Arthritis & Rheumatology*. **34**(7), 822–830.

VERMEIRE, Séverine, Stefan SCHREIBER, Robert PETRYKA, Tanja KUEHBACHER, Xavier HEBUTERNE, Xavier ROBLIN, Maria KLOPOCKA, Adrian GOLDIS, Maria WISNIEWSKA-JAROSINSKA, Andrey BARANOVSKY a OTHERS, 2017. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. **389**(10066), 266–275.

VIATTE, Sebastien, Darren PLANT, Buhm HAN, Bo FU, Annie YARWOOD, Wendy THOMSON, Deborah P. M. SYMMONS, Jane WORTHINGTON, Adam YOUNG, Kimme L. HYRICH, Ann W. MORGAN, Anthony G. WILSON, John D. ISAACS, Soumya RAYCHAUDHURI a Anne BARTON, 2015. Association of HLA-DRB1 Haplotypes With Rheumatoid Arthritis Severity, Mortality, and Treatment Response. *JAMA*. **313**(16), 1645.

VOS, Theo, Abraham D. FLAXMAN, Mohsen NAGHAVI, Rafael LOZANO, Catherine MICHAUD, Majid EZZATI, Kenji SHIBUYA, Joshua A. SALOMON, Safa ABDALLA, Victor ABOYANS a OTHERS, 2013. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. **380**(9859), 2163–2196.

WAGNER, Ulf, Sylke KALTENHÄUSER, Heidemarie SAUER, Sybille ARNOLD, Wolfram SEIDEL, Holm HÄNTZSCHEL, Joachim R. KALDEN a Ralf WASSMUTH, 1997. HLA markers and prediction of clinical course and outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. **40**(2), 341–351.

WANG, Yunxin, Qiang WU, Zhihang LIU, Xiaochen GUO, Lijiao ZHOU, Yuyang WANG, Liying SONG, Nan WANG, Qi ZHENG, Wenfei WANG, Guiping REN a Deshan LI, 2017. A recombinant IgG-like bispecific antibody acting as interleukin-1 $\beta$  and interleukin-17A inhibitor exhibits a promising efficacy for rheumatoid arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. **89**, 426–437.

WARD, John R., H. JAMES WILLIAMS, Marlene J. EGGER, James C. READING, Eric BOYCE, Mary ALTZ-SMITH, Cecil O. SAMUELSON, Robert F. WILLKENS, Marilyn A. SOLSKY, Stanley P. HAYES a OTHERS, 1983. Comparison of auranofin, gold sodium thiomalate, and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. **26**(11), 1303–1315.

WEGNER, Natalia, Robin WAIT, Aneta SROKA, Sigrun EICK, Ky-Anh NGUYEN, Karin LUNDBERG, Andrew KINLOCH, Shauna CULSHAW, Jan POTEPA a Patrick J. VENABLES, 2010. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and  $\alpha$ -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. **62**(9), 2662–2672.

WEINBLATT, Michael E., Edward C. KEYSTONE, Daniel E. FURST, Larry W. MORELAND, Michael H. WEISMAN, Charles A. BIRBARA, Leah A. TEOH, Steven A. FISCHKOFF a Elliot K. CHARTASH, 2003. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis & Rheumatism*. **48**(1), 35–45.

WEINBLATT, Michael E., Philip MEASE, Eduardo MYSLER, Tsutomu TAKEUCHI, Edit DRESCHER, Alberto BERMAN, Jun XING, Moshe ZILBERSTEIN, Subhashis BANERJEE a Paul EMERY, 2015. The Efficacy and Safety of Subcutaneous Clazakizumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results From a Multinational, Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo/Active-Controlled, Dose-Ranging Study. *Arthritis & Rheumatology*. **67**(10), 2591–2600.

WESTHOVENS, R, P C TAYLOR, R ALTEN, D PAVLOVA, F ENRÍQUEZ-SOSA, M MAZUR, M GREENWALD, A VAN DER AA, F VANHOUTTE, C TASSET a P HARRISON, 2017. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1). *Annals of the Rheumatic Diseases*. **76**(6), 998–1008.

WEYAND, Cornelia M., Dorle SCHMIDT, Ulf WAGNER a Jörg J. GORONZY, 1998. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. **41**(5), 817–822.

WOLBINK, Gerrit Jan, Marijn VIS, Willem LEMS, Alexandre E. VOSKUYL, Els DE GROOT, Michael T. NURMOHAMED, Steven STAPEL, Paul P. TAK, Lucien AARDEN a Ben DIJKMANS, 2006. Development of

antiinfluximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. **54**(3), 711–715.

WU, Qiang, Yunxin WANG, Qiuying WANG, Dan YU, Yuyang WANG, Liying SONG, Zhihang LIU, Xianlong YE, Pengfei XU, Hongxue CAO, Deshan LI a Guiping REN, 2016. The bispecific antibody aimed at the vicious circle of IL-1 $\beta$  and IL-17A, is beneficial for the collagen-induced rheumatoid arthritis of mice through NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Immunology Letters*. **179**, 68–79.

YOO, Dae Hyun, Pawel HRYCAJ, Pedro MIRANDA, Edgar RAMITERRE, Mariusz PIOTROWSKI, Sergii SHEVCHUK, Volodymyr KOVALENKO, Nenad PRODANOVIC, Mauricio ABELLO-BANFI, Sergio GUTIERREZ-UREÑA, Luis MORALES-OLAZABAL, Michael TEE, Renato JIMENEZ, Omid ZAMANI, Sang Joon LEE, HoUng KIM, Won PARK a Ulf MÜLLER-LADNER, 2013. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **72**(10), 1613–1620.

ZAMORA-LEGOFF, Jorge A., Megan L. KRAUSE, Cynthia S. CROWSON, Jay H. RYU a Eric L. MATTESON, 2017. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. **56**(3), 344–350.

ZHAO, Xiaoyan, Nwora Lance OKEKE, Orr SHARPE, Franak M. BATLIWALLA, Annette T. LEE, Peggy P. HO, Beren H. TOMOOKA, Peter K. GREGERSEN a William H. ROBINSON, 2008. Circulating immune complexes contain citrullinated fibrinogen in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. **10**(4), R94.

ZLATKOVIĆ-ŠVENDA, Mirjana I., Roksanda M. STOJANOVIĆ, Sandra B. ŠIPETIĆ-GRUJIČIĆ a Francis GUILLEMIN, 2013. Prevalence of rheumatoid arthritis in Serbia. *Rheumatology International*. **34**, 649–658.