

# MEHANIZMI DESTRUKCIJE HRSKAVICE I KOSTI U REUMATOIDNOM ARTRITISU

---

Ravlić-Gulan, Jagoda; Gulan, Gordan; Rubinić, Dušan; Matovinović, Damir; Nemeč, Boris

Source / Izvornik: **Medicina, 2003, 40, 71 - 76**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:784999>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



## MEHANIZMI DESTRUKCIJE HRŠKAVICE I KOSTI U REUMATOIDNOM ARTRITISU

### MECHANISMS OF CARTILAGE AND BONE DESTRUCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Jagoda Ravlić-Gulan<sup>1</sup>, Gordan Gulan<sup>2</sup>, Dušan Rubinić<sup>2</sup>, Damir Matovinović<sup>2</sup>, Boris Nemeč<sup>2</sup>

#### SAŽETAK

Reumatoidni artritis (RA) sistemska je, progresivna, kronična, upalna i autoimuna bolest zglobova koja dovodi do ireverzibilnih oštećenja zglobnih struktura i uzrokuje tešku invalidnost. Usprkos intenzivnim istraživanjima, patogenetski mehanizam bolesti još nije sasvim razjašnjen, ali se pretpostavlja da različiti putovi nastanka bolesti vode u zajednički put destrukcije zglobova. U ovom preglednom članku opisani su važniji stanični i molekularni mehanizmi destrukcije zglobnih struktura tijekom razvoja RA. Pritom su navedene međustanične interakcije koje dovode do neravnoteže odnosa matriks metaloproteinaza i njihovih inhibitora. Opisan je i izravan molekularni model destrukcije kosti koji uključuje neravnotežu membranskih i solubilnih liganada koji se izražavaju na stanicama koštanog i imunološkog sustava, što konačno dovodi do poticanja sazrijevanja osteoklasta i resorpcije kosti. Razjašnjavanje molekularnih patogenetskih mehanizama destrukcije hrskavice i kosti svakako će pridonijeti pronalasku novih i specifičnih farmakoterapijskih pristupa u liječenju RA.

*KLJUČNE RIJEČI:* reumatoidni artritis, destrukcija zgloba, MMP, RANKL

#### UVOD

Reumatoidni artritis (RA) česta je i jedna od najtežih autoimunih i upalnih destruktivnih bolesti zglobova, koja je često praćena nizom izvanzglobnih poremećaja kao što su reumatoidni čvorići, vaskulitisi, upala seroznih membrana i plućna fibroza. Karakteristično su zahvaćeni mali zglobovi ruku i nogu, poslije se proces centripetalno širi i na velike zglobove (koljeno, kuk, rame), a potom i na kralježnicu. Histopatološke promjene u zahvaćenim zglobovima mijenjaju se tijekom progresije bolesti, a karakterizirane su tkivnim edemom, neova-

#### ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, progressive, chronic, inflammatory and autoimmune joint disease in which substantial irreversible joint destruction and severe functional disability occur. In spite of intensive research efforts in the field of RA, pathogenic mechanism remains incompletely understood. It is likely that disparate disease courses converge into a common route of joint destruction. In this review, some potential cellular and molecular mechanisms involved in joint destruction during the course of rheumatoid arthritis are described. Disturbed intercellular interactions which could result in overproduction of matrix metalloproteinases in comparison to their inhibitors are summarized. A direct molecular mechanism in which stimulation of osteoclastogenesis and bone resorption was explained by disbalance of distinct membrane-bound and soluble ligands, expressed simultaneously on bone and immune cells, has also been described. The continuing elucidation of pathophysiological pathways relevant in RA, offer substantial hope for the continued development of specific pharmacotherapy for the treatment of RA.

*KEY WORDS:* rheumatoid arthritis, joint destruction, MMP, RANKL

skularizacijom, hipertrofijom sinovijalne membrane i snažnom infiltracijom upalnih stanica, te odlaganjem fibrina. Usprkos postojanju čitava niza terapijskih pokušaja u zaustavljanju procesa destrukcije zglobova, kronični je tok s teškim oštećenjem zglobnih struktura neizbježan, a to često dovodi do teške invalidnosti.<sup>1,2</sup> Usprkos intenzivnim istraživanjima u području reumatoidnog artritisa, etiologija i patogenetski mehanizmi nisu razjašnjeni. Još uvijek se ne zna je li za pokretanje RA odgovoran upalni odgovor na mikroorganizme ili mehaničku ozljedu i/ili je RA primarna autoimuna bolest kao posljedica poremećene imunološke regulacije. Čini se da različiti inicijacijski putovi nastanka RA vode prema zajedničkom putu destrukcije zglobova. Pretpostavlja se da je destrukcija zglobnih struktura u reumatoidnom artritisu posljedica neravnoteže matriks metaloproteinaza i njihovih tkivnih inhibitora, a opisan je i noviji molekularni mehanizam koji izaziva izravnu aktivaciju osteoklasta.

Ustanova: <sup>1</sup> Zavod za fiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Rijeka, B. Branchetta 20, 51000 Rijeka

<sup>2</sup> Katedra za ortopediju i fizikalnu medicinu, Medicinski fakultet Rijeka, Klinika za ortopediju Lovran, M. Tita 1, 51415 Lovran

Prispjelo: 24.1.2003.

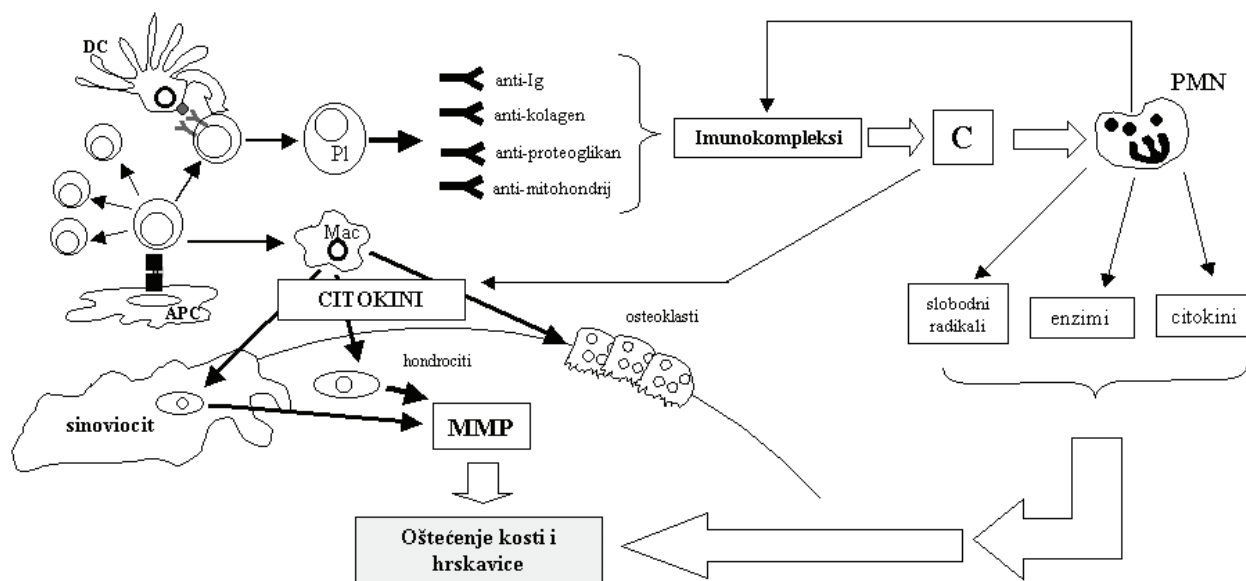
Prihvaćeno: 3.2.2003

Adresa za dopisivanje: Doc.dr.sc. Jagoda Ravlić-Gulan, Zavod za fiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Rijeka, B. Branchetta 20, 51000 Rijeka

## MEHANIZAM DESTRUKCIJE ZGLOBOVA: METALOPROTEINAZE I INHIBITORI METALOPROTEINAZA

Oštećenje hrskavice i subhondralne kosti tijekom reumatoidnog artritisa započinje predočavanjem artritogenog antigena T pomoćničkim stanicama, u imunogenetski sklonom domaćinu (slika 1.). Antigen prezentirajuće stanice (APC: makrofazi i dendritičke stanice sinovijalne membrane) fagocitiraju, prerađuju i prezenti-

raju antigen limfocitima T u sklopu molekula II. razreda glavnog sustava tkivne podudarnosti (MHC). Tako aktivirani limfociti T stimuliraju B stanice na lučenje čitavog spektra auto-protutijela, među kojima su najpoznatiji reuma faktor (RF ili protutijelo usmjereno protiv vlastita imunoglobulina G), te auto-protutijela usmjerena protiv komponenata hrskavičnog matriksa: kolagena i proteoglikana, stvarajući imune komplekse.<sup>3</sup> U hrskavici se imuni kompleksi stvaraju na mjestu gdje protutije-



Slika 1. Shematski prikaz imunopatogenetskih zbivanja u reumatoidnom artritisu

APC – antigen prezentirajuća stanica, T – limfocit T, DC – dendritička stanica, B – limfocit B, PI – plazma stanica, Mac – makrofag, C – complement, PMN – polimorfonuklearna stanica, MMP – matriks metaloproteinaze

Figure 1. Immunopathogenic mechanism in rheumatoid arthritis;

APC – antigen presenting cell, T – T lymphocyte, DC – dendritic cell, B – B lymphocyte, PI – plasma cell, Mac – macrophage, C – complement, PMN – polymorphonuclear cell, MMP – matrix metalloproteinases

la mogu doseći izvanstanični hrskavični matriks, a to je površni sloj hrskavice koji je propusan za protutijela, te na mjestima gdje su nestali veliki proteoglikanski agregati koji reguliraju propusnost hrskavice. Imuni se kompleksi u reumatoidnom artritisu osobito gomilaju u perifernim dijelovima meniskusa zbog smanjena sadržaja proteoglikana. To je jedan od razloga zbog čega meniskusi veoma brzo bivaju razoreni u koljenim zglobovima zahvaćenim reumatoidnim sinovitisom. Za imune komplekse veže se komplement, što pokreće kaskadne reakcije aktivacije komplementa i posljedično oslobađanje kemotaktičnih i aktivacijskih čimbenika upale.<sup>4</sup>

U reumatoidnom artritisu sinovijalna membrana je bogato infiltrirana upalnim stanicama, od kojih neutrofili čine značajan dio.<sup>6</sup> Migracija i aktivacija neutrofila potpomognuta je brojnim solubilnim čimbenicima, među kojima najznačajniju ulogu ima čimbenik tumorske nekroze (TNF- $\alpha$ ), ključni citokin u svim fazama neutrofilima posredovanog oštećenja zgloba (slika 2.). Neutrofili iz sinovijalne tekućine ostaju slobodni ili adheri-

raju za površinu hrskavice fagocitirajući imune komplekse. I u jednom i u drugom slučaju oslobađaju različite produkte (slobodne radikale, enzime, citokine itd.) koji pridonose destrukciji hrskavice i kosti.<sup>4</sup>

Rezultat prepoznavanja antigena predočenog na APC nije samo klonska ekspanzija T limfocita<sup>7</sup> već i poticaj sinovijalnim makrofazima na lučenje citokina, među kojima su najvažniji interleukin 1 (IL-1) i TNF- $\alpha$ . Na lučenje tih citokina makrofazi mogu biti potaknuti i C3a komponentom komplementa, nastalom stvaranjem imunih kompleksa i aktivacijom komplementa.<sup>8</sup>

Osim čimbenika rasta, od kojih su najznačajniji epidermalni čimbenik rasta (EGF), čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita (PDGF), zna se da citokini IL-1 i TNF- $\alpha$  značajno potiču sintezu i lučenje matriks metaloproteinaza (MMP) iz hondrocita, sinoviocita i makrofaga. Također, IL-1 i TNF- $\alpha$  aktiviraju osteoklaste i potiču razgradnju kosti.<sup>9</sup>

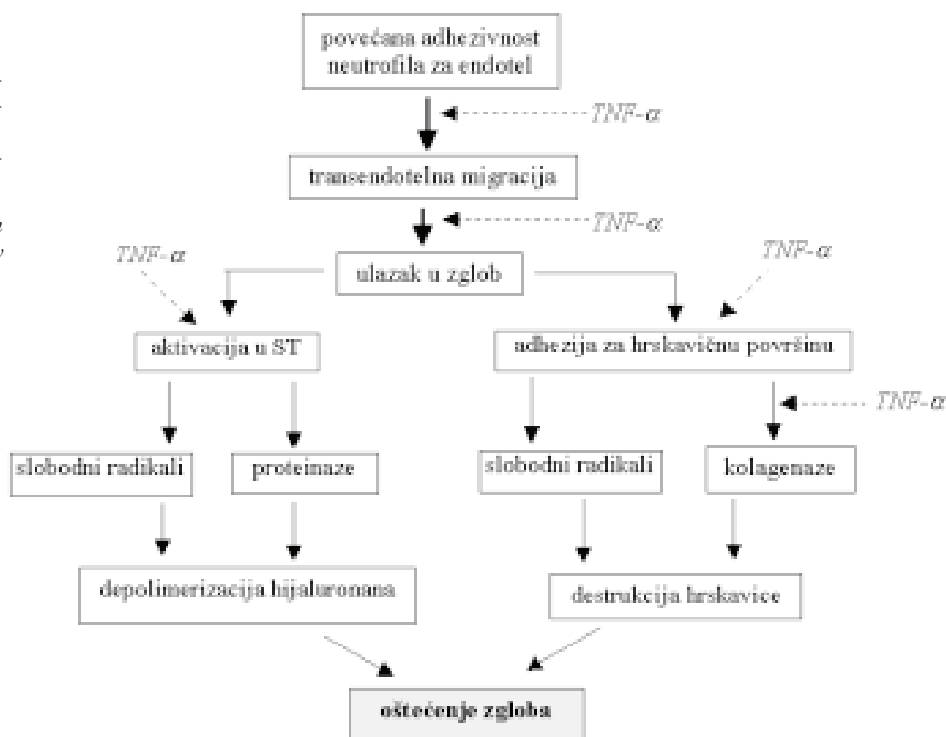
Matriks metaloproteinaze su grupa proteolitičkih enzima odgovornih za degradaciju i remodeliranje matriksa

Slika 2. Shematski prikaz oštećenja zgloba posredovanog neutrofilima i TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  - čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$

Figure 2. Schematic presentation of joint destruction induced by neutrophils and TNF- $\alpha$ ;

TNF- $\alpha$  - tumor necrosis factor  $\alpha$ .



sa. Do sada je definirano 15 članova te enzimske porodice. MMP se sintetiziraju i luče u inaktivnom obliku proenzima. Sadrže cink, a za njihovu aktivaciju potreban je kalcij.<sup>10</sup> MMP se sintetiziraju i luče iz sinoviocita, hondrocita, makrofaga, neutrofila i T limfocita, a mogu biti u solubilnom ili u membranskom obliku.<sup>10,11</sup> Aktiviraju ih enzimi među kojima je najznačajniji plazmin. Plazmin nastaje iz plazminogena, a tu reakciju potiče tkivni plazminogeni aktivator (TPA) koji je izoliran iz humane hrskavice. Njegovu sintezu i lučenje potiče IL-1 koji se u velikim količinama nalazi u sinoviji i sinovijalnoj tekućini bolesnika s RA. Iz hrskavice je izoliran i inhibitor plazminogenog aktivatora (iPA), čije su vrijednosti snižene u zglobu bolesnika s RA<sup>12</sup> (slika 3.).

U najznačajnije matriks metaloproteinaze ubrajaju se: *kolagenaze*, enzimi sposobni za razgradnju nativnog kolagena u obliku trostruke uzvojnice, *gelatinaze*, enzimi koji razgrađuju denaturirani kolagen, te *stromelizin*, enzim koji je odgovoran za aktivaciju kolagenaza i za degradaciju proteoglikana. Sinteza MMP-a može biti potaknuta s TNF- $\alpha$ , IL-1, EGF, PDGF, dok transformirajući čimbenik rasta  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), interferon  $\beta$  (IFN- $\beta$ ), IFN- $\gamma$  i kortikosteroidi mogu inhibirati njihovu sintezu. U reumatoidnom artritisu zabilježeno je izrazitije lučenje citokina koji stimuliraju sintezu MMP-a, u usporedbi s onima koji je inhibiraju.<sup>10,13</sup>

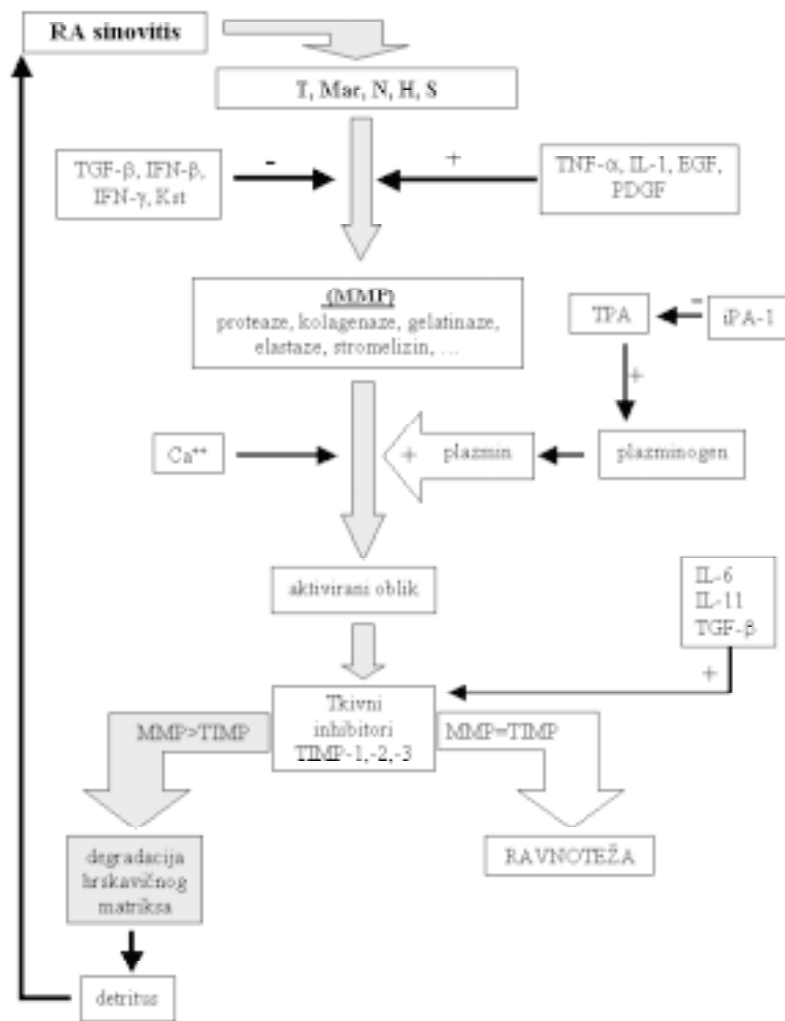
Zbog uloge u razaranju staničnog matriksa, aktivnost je MMP-a, *in vivo*, usko kontrolirana nespecifičnim inhibitorima kao što je  $\alpha$ 2-makroglobulin, te specifičnim inhibitorima koji se vežu samo za aktivne oblike MMP-a. Toj skupini pripada grupa enzima poznatih pod zajedničkim nazivom tkivni inhibitori metaloproteinaza (TIMP, od engl. *tissue inhibitors of metalloproteinases*).<sup>13</sup>

TIMP specifično inhibiraju MMP tvoreći nekovalentni, visokoafinitetni kompleks u omjeru 1:1. Imunohistološkim obilježavanjem ustanovljeno da se TIMP sintetizira u obložnom sloju sinovijalne membrane, endotelnim stanicama i hondrocitima oboljelih od RA, a da se njihova sinteza i lučenje može potaknuti s IL-6, IL-11, TGF- $\beta$ .<sup>13</sup>

U sinovijalnoj membrani bolesnika s RA pronađena je povećana razina TIMP-a u odnosu prema sinovijalnoj membrani degenerativno promijenjenog zgloba. Ta povećana količina TIMP-a još uvijek nije dovoljna da dosegne visoku razinu sinteze MMP-a, te se smatra da je poremećen odnos u sintezi MMP-a i njihovih antagonista uzrokom brze i obilne razgradnje međustanične tvari hrskavice, kosti, tetiva i ligamenata. Nastali detritus mehanički i kemijski podržava nastali sinovitis, te tako nastaje začarani krug koji vodi do značajnih oštećenja zglobova (slike 2. i 3.).

#### MEHANIZAM DESTRUKCIJE ZGLOBOVA: IZRAVNA AKTIVACIJA OSTEOKLASTA

Komplikacije vezane uz koštani sustav u RA uključuju fokalne koštane erozije, jukstaartikularnu osteopeniju na mjestu aktivne upale te sistemsku osteopeniju, što izaziva značajne koštane deformacije, funkcionalne smetnje i povećan rizik od koštanih fraktura.<sup>14,15</sup> Postoje jasni dokazi da su osteoklasti, stanice s više jezgara podrijetlom od monocitno/makrofagne linije, glavni medijatori oštećenja kosti u RA.<sup>15-17</sup> Noviji radovi opisuju izravno međudjelovanje imunoloških stanica, prije svega aktiviranih limfocita T i stanica koštanog sustava, kao jedan od središnjih mehanizama koji promovira diferen-



Slika 3. Patogenetski mehanizam nastanka sinovitisa u reumatoidnom artritisu zbog poremećene ravnoteže matrici metaloproteinaza i njihovih inhibitora, te učinak različitih citokina i čimbenika rasta

**T** – limfociti T, **Mac** – makrofazi, **N** – neutrofil, **H** – hondroblasti, **S** – sinoviociti, **MMP** – matrici metaloproteinaze, **TIMP** – tkivni inhibitori MMP, **Kst** – kortikosteroidi, **TPA** – tkivni plazminogeni aktivator, **iPA** – inhibitor plazminogeni aktivator, **IL** – interleukini, **TNF-α** – čimbenik tumorske nekroze a, **TGF-β** – transformirajući čimbenik rasta b, **IFN** – interferon, **PDGF** – čimbenik rasta podrijetom iz trombocita, **EGF** – epidermalni čimbenik rasta.

Figure 3. Pathogenic mechanism of synovitis induction in rheumatoid arthritis and the resulting disbalance of matrix metalloproteinases and their inhibitors, as well as the role of some cytokines and growth factors in the RA pathogenesis;

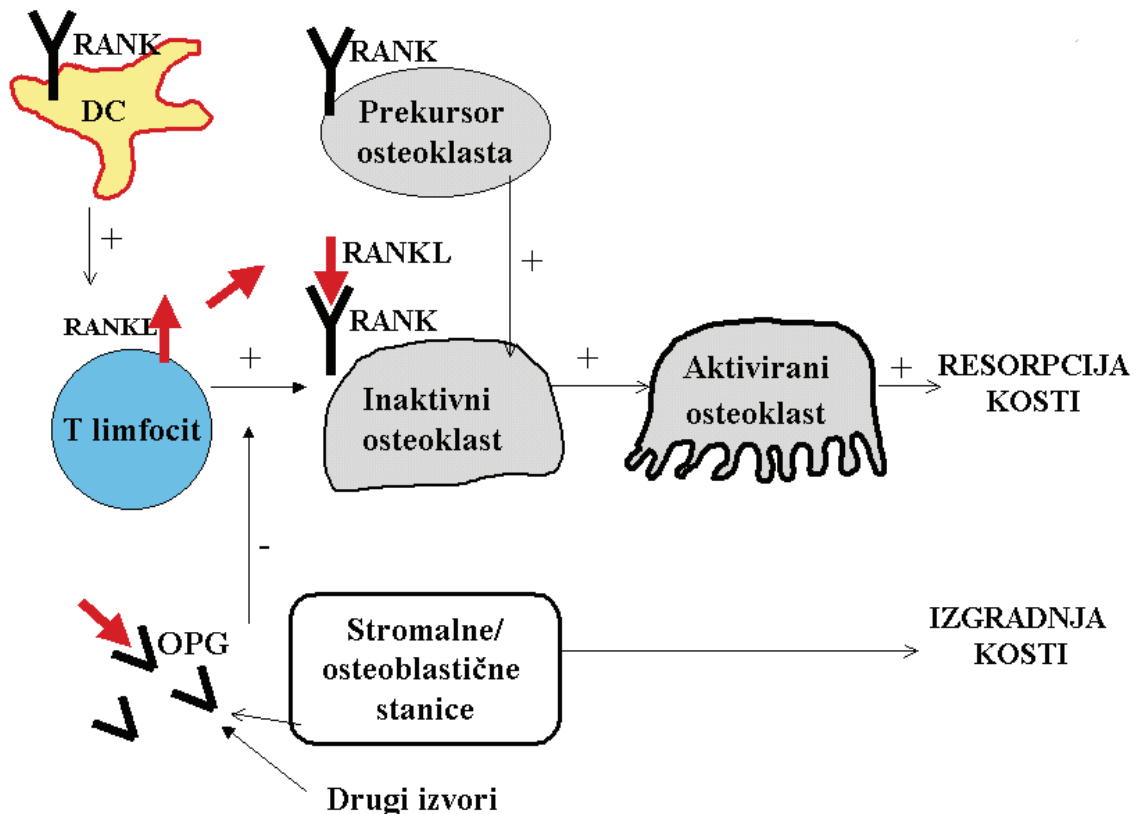
**T** – T lymphocyte, **Mac** – macrophages, **N** – neutrophils, **H** – chondroblasts, **S** – synoviocytes, **MMP** – matrix metalloproteinases, **TIMP** – tissue inhibitors of MMP, **Kst** – corticosteroids, **TPA** – tissue plasminogen activator, **iPA** – inhibitor of plasminogen activator, **IL** – interleukins, **TNF-α** – tumor necrosis factor a, **TGF-β** – transforming growth factor b, **IFN** – interferon, **PDGF** – platelet derived growth factor, **EGF** – epidermal growth factor.

cijaciju i aktivaciju osteoklasta što dovodi do povećane koštane resorpcije.<sup>15</sup> Nedavno su opisani receptori i ligandi u ovom novome molekularnom i staničnom konceptu osteoklastogeneze, koštane resorpcije i homeostaze hrskavice i kostiju<sup>18-20</sup> (slika 4.).

Osnovni citokin koji sudjeluje u poticanju osteoklastične aktivnosti spominje se RANKL (od engl. *receptor activator of nuclear factor κB ligand* ili ligand za receptor koji aktivira transkripcijski čimbenik u jezgri NFκB), koji se još naziva OPG-L (od engl. *osteoprotegerin ligand* ili ligand za osteoprotegerin), ODF (od engl. *osteoclast differentiation factor* ili diferencijacijski čimbenik za osteoklaste) ili TRANCE (od engl. *TNF-related activation-induced cytokine* ili citokin induciran aktivacijom sličnom TNF-u). Javlja se kao membranska forma ponajprije na aktiviranim limfocitima T, osteoblastima i stromalnim stanicama koštane srži.<sup>21-24</sup> Sličnu biološku aktivnost pokazuje i solubilna izvanstanična forma istog proteina. U prisutnosti permisivnih koncentracija M-CSF (od engl. *macrophage colony-stimulating factor* ili čimbenik stimulacije kolonija makrofaga), RANKL stimulira *in vitro* diferencijaciju, proliferaciju i aktivaciju osteoklasta i istodobno potiskuje apoptozu osteoklasta, što rezultira povećanim brojem funkcionalno aktivnih osteoklasta i povećanom koštanom resorpcijom.<sup>25</sup>

RANKL ostvaruje svoje biološke učinke vezanjem i aktiviranjem RANK (od engl. *receptor activator of nuclear factor κB* ili aktivirajući receptor za NF-κB) transmembranskog receptora iz porodice TNF receptora koji se pretežno izražava na nezrelim i zrelim osteoklastima, dendritičnim stanicama, B i T limfocitima.<sup>24, 26</sup> Vezanjem RANKL-a za RANK receptor na osteoklastima izravno se pokreće unutarstanični put sazrijevanja, aktivacije i preživljavanja osteoklasta (pojačana ekspresija transkripcijskog čimbenika NF-κB, protoonkogeni c-Fos, cjun, c-Src, te antiapoptotske kinaze B/Akt). Isto je tako jasno dokazan utjecaj RANKL-RANK sustava na imunološki sustav.<sup>27</sup> Uz to što ta međumolekularna interakcija izravno djeluje na razvoj limfatičnog tkiva, vezanje RANKL-a za RANK na dendritičnim stanicama dovodi do povećanog preživljavanja dendritičnih stanica. To se smatra mogućim razlogom neprimjerene aktivacije autoreaktivnih T limfocita u patogenezi RA.<sup>28, 29</sup> Pritom je poznato da su aktivirani T limfociti daljnji izvor transmembranskog i solubilnog RANKL-a, što dalje aktivira mehanizam resorpcije kosti i opravdava širok spektar koštanih komplikacija u RA: koštane i zglobne erozije, jukstaartikularnu osteoporozu i sistemsku osteoporozu.

OPG (osteoprotegerin) solubilni je receptor koji također pripada superfamiliji TNF receptora, a djeluje kao



Slika 4. Patogenetski mehanizam destrukcije kosti zbog neravnoteže membranskih i solubilnih liganada: RANKL, RANK i OPG te povezanost imunološkog sustava s procesima koštane resorpcije

**DC** – dendritična stanica, **RANKL** – ligand za receptor koji aktivira transkripcijski čimbenik u jezgri NFκB, **RANK** – aktivirajući receptor za NF-κB, **OPG** – osteoprotegerin

Figure 4. Pathogenic mechanism of bone destruction induced by disbalance of membrane-bound and soluble ligands: RANKL, RANK and OPG, as well as involvement of immune cells in the processes of bone destruction;

**DC** – dendritic cell, **RANKL** – receptor activator of nuclear factor κB ligand, **RANK** – receptor activator of nuclear factor κB, **OPG** – osteoprotegerin

receptor antagonist. Njega ubikvitarno proizvode različite stanice, a vezanjem za transmembransku ili solubilnu formu RANKL-a, sprječava njegovo vezanje za RANK.<sup>25</sup> Tako se *in vivo* učinci povećane ekspresije OPG-a ili injiciranja OPG-a u normalne ekperimentalne životinje očituju u inhibiciji osteoklastogeneze, aktivacije osteoklasta i resorpcije kosti, što rezultira osteopetrozom.<sup>29</sup> Suprotno tome, nedostatak OPG-a povezan je s pojačanom resorpcijom kosti i masivnom osteoporozom.<sup>30</sup> Danas se smatra da je RANKL-RANK-OPG sustav središnji molekularni mehanizam koji povezuje koštani i imunološki sustav. Posljedice na koštanom sustavu rezultat su omjera RANKL:OPG u pojedinog bolesnika. Danas su poznati brojni proupalni citokini koji usmjeravaju koštano pregradnju u smjeru resorpcije kosti (proresorptivni citokini). To su IL-1, TNFα, IL-6, IL-11, IL-15, IL-17, M-CSF, peptid srodan parathormonu i prostaglandin E2 (PGE2).<sup>31</sup> Zna se da u sinovijalnoj membrani i sinovijalnoj tekućini bolesnika s RA upravo prevladavaju stanice koje su izvor proresorptivnih citokina. Zna se, isto tako, da IL-1 i TNFα, koji su prisutni u zglobovima RA bolesnika u velikim količinama, potiču ne samo RANKL ovisnu već i RANKL neovisnu resorpciju kosti.<sup>18-20</sup> Značajnoj resorpciji kosti u RA bolesnika svakako pridonosi

si imobilizacija, kao i obilna sistemska upotreba kortikosteroida. S obzirom na molekularni mehanizam djelovanja OPG-a u smislu pleotropnog učinka na koštani i imunološki sustav, kao i na dokazani protektivni učinak u animalnim modelima RA, vjeruje se da bi upotreba rekombinantnog OPG-a u terapiji RA bolesnika mogla značajno pomoći u sprječavanju teških koštanih oštećenja koja vode u deformitet i invalidnost.

#### LITERATURA

1. Feldmann M. Pathogenesis of arthritis: recent research progress. *Nat Immunol* 2001;2(9):771-3.
2. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell* 1996;85:307-10.
3. Goldring SR, Gravalles EM. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:195-9.
4. Fassbender HG. What destroys the joint in rheumatoid arthritis? *Arch Orthop Trauma Surg*. 1998;117:2-7.
5. Williams RO, Feldmann M, Maini RN. Cartilage destruction and bone erosion in arthritis: the role of tumour necrosis factor alpha. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:75-80.
6. Edwards SW, Hallett MB. Seeing the wood for the trees: the forgotten role of neutrophils in rheumatoid arthritis. *Immunol Today* 1997;18:320-4.

7. Miossec P. Are T cells in rheumatoid synovium aggressors or bystanders? *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:181-5.
8. Haeffner-Cavaillon N, Cavaillon JM, Laude M, Kazatchkine MD. C3a(C3adesArg) induces production and release of interleukin 1 by cultured human monocytes. *J Immunol.* 1987;139:794-9.
9. Mauviel A. Cytokine regulation of metalloproteinase gene expression. *J Cell Biochem.* 1993;53:288-95.
10. Martel-Pelletier J, Welsch DJ, Pelletier JP. Metalloproteinases and inhibitors in arthritic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:805-29.
11. Goetzl EJ, Banda MJ, Leppert D. Matrix metalloproteinases in immunity. *J Immunol.* 1996;156:1-4.
12. Busso N, Hamilton JA. Extravascular coagulation and the plasminogen activator/plasmin system in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2268-79.
13. Close DR. Matrix metalloproteinase inhibitors in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:62-7.
14. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:23-7.
15. Goldring SR, Gravallese EM. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:195-9.
16. Bromley M, Woolley DE. Chondroclasts and osteoclasts at subchondral sites of erosion in the rheumatoid joint. *Arthritis Rheum* 1984;27:968-75.
17. Gravallese EM, Harada Y, Wang JT, Gorn AH, Thornhill TS, Goldring SR. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol* 1998;152:943-51.
18. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* 1999;20:345-57.
19. Wong BR, Josien R, Choi Y. TRANCE is a TNF family member that regulates dendritic cell and osteoclast function. *J Leukoc Biol* 1999;65:715-24.
20. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000;15:2-12.
21. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T i sur. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-76.
22. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S i sur. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:3597-602.
23. Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M i sur. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem* 1997;272:25190-4.
24. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER i sur. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997;390:175-9.
25. Jimi E, Akiyama S, Tsurukai T, Okahashi N, Kobayashi K, Udagawa N i sur. Osteoclast differentiation factor acts as a multifunctional regulator in murine osteoclast differentiation and function. *J Immunol* 1999;163:434-42.
26. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E i sur. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:3540-5.
27. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C i sur. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999;397:315-23.
28. Josien R, Wong BR, Li HL, Steinman RM, Choi Y. TRANCE, a TNF family member, is differentially expressed on T cell subsets and induces cytokine production in dendritic cells. *J Immunol.* 1999 Mar 1;162(5):2562-8.
29. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R i sur. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-19.
30. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C i sur. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-8.
31. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* 1996;14:397-440.