

Wybrane nowe aspekty patogenezы tocznia rumieniowatego – spojrzenie interdyscyplinarne

Selected novel aspects in pathogenesis of lupus erythematosus – interdisciplinary view

Agnieszka Kalińska-Bienias¹, Bartosz Foroniewicz², Piotr Bienias³, Cezary Kowalewski¹

¹Klinika Dermatologii i Immunodermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Instytutu Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

³Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeł Derm 2016, 103, 345–353

DOI: 10.5114/dr.2016.62884

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

toczeń rumieniowaty skórny, toczeń rumieniowaty układowy, białka szoku termicznego, galektyna 3, patogenezа.

KEY WORDS:

cutaneous lupus erythematosus, systemic lupus erythematosus, heat-shock proteins, galectin-3, pathogenesis.

Toczeń rumieniowaty to choroba autoimmunizacyjna charakteryzująca się złożonymi zaburzeniami immunologicznymi, dotyczącymi odpowiedzi humoralnej i komórkowej. Pomimo intensywnie prowadzonych badań wiele procesów patologicznych dotyczących tej choroby jest wciąż niewyjaśnionych. W badaniach interdyscyplinarnych nad etiopatogenezą tocznia rumieniowatego i jego powikłań szczególne zainteresowanie w ostatnim czasie dotyczy białek szoku termicznego, przeciwciał skierowanych przeciwko tym białkom oraz galektyny 3. Zagadnienia te są intensywnie badane nie tylko przez dermatologów i reumatologów, lecz także kardiologów (w aspekcie powikłań sercowo-naczyniowych) i nefrologów (w aspekcie toczniowej choroby nerek). W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy dermatologicznej, nefrologicznej i kardiologicznej na ten temat.

ABSTRACT

Lupus erythematosus is an autoimmune disease characterized by complex immune disturbances concerning humoral and cell-mediated immune responses. Despite intensive research, many pathological processes regarding this disorder remain unexplained. During interdisciplinary investigations on the etiology of lupus and its complications special interest has recently been referred to heat-shock proteins, antibodies directed against such proteins and galectin-3. These issues are extensively studied not only by dermatologists and rheumatologists, but also by cardiologists (in terms of cardiovascular complications) and nephrologists (in terms of lupus nephritis). This study presents the current state of dermatological, nephrological and cardiological knowledge on this topic.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Agnieszka Kalińska-Bienias
Klinika Dermatologii
i Immunodermatologii
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
ul. Koszykowa 82A
02-008 Warszawa
tel.: +48 606 618 564
e-mail: agnieszka.kalinska@interia.pl

WPROWADZENIE

Rozwój chorób autoimmunizacyjnych jest wynikiem zaburzeń tolerancji wobec własnych anty-

genów. Antygenami rozpoznawanymi przez układ immunologiczny mogą być cząsteczki jądrowe, cytoplazmatyczne, powierzchniowe i wydzielnicze. W patogenezie chorób autoimmunizacyjnych zna-

czenie ma nie tylko charakter antygeny, lecz także wiek pacjentów, płeć, infekcje, stosowane leki oraz zaburzenia genetyczne. W powstawaniu zaburzeń immunologicznych często ważne jest współdziałanie wielu czynników wynikające ze ścisłej interakcji między uwarunkowaniami genetycznymi a środowiskowymi. Pomimo intensywnie prowadzonych badań wiele procesów patologicznych zachodzących w toczniu rumieniowatym (ang. *lupus erythematosus* – LE) pozostaje wciąż niewyjaśnionych. Wiadomo, że LE to choroba autoimmunizacyjna charakteryzująca się złożonymi zaburzeniami immunologicznymi, dotyczącymi odpowiedzi humoralnej i komórkowej. W obrazie klinicznym wyróżnia się postać skórą (ang. *discoid lupus erythematosus* – DLE) oraz postać układową (ang. *systemic lupus erythematosus* – SLE), w której procesy chorobowe dotyczą także narządów wewnętrznych. Fundamentem klasyfikacji jest fakt, że SLE i DLE są formami tego samego schorzenia, u którego podłoża leży ten sam proces chorobowy. Warto pamiętać, że w około 5% przypadków DLE rozwijają się objawy SLE, co również wymaga interdyscyplinarnego podejścia do pacjenta, podobnie jak w przypadkach SLE. Wśród czynników ryzyka wystąpienia LE szczególnie często wymienia się odziedziczony, określony haplotyp HLA, mutacje w genach dla składowych dopełniacza, wpływ żeńskich hormonów płciowych (częstsze zachorowania u kobiet) oraz przyjmowanie określonych leków. Za najważniejsze czynniki patogenetyczne uznaje się natomiast przewlekły proces zapalny, uszkodzenie śródbłonna naczyń, zaburzenia funkcji limfocytów i apoptozy oraz zwiększoną aktywność licznych cytokin prozapalnych. Najistotniejszą cechą zaburzeń immunologicznych w toczniu jest wzmożone wytwarzanie przeciwciał skierowanych przeciwko różnym antygenom (głównie jądra komórkowego), ale dotychczas nie udało się ustalić w sposób niebudzący wątpliwości, który antygen zapoczątkowuje reakcję autoimmunologiczną [1–3].

W badaniach interdyscyplinarnych dotyczących etiopatogenezy różnych chorób dermatologicznych i niedermatologicznych, w tym również LE, szczególną uwagę zwraca się ostatnio na białka szoku termicznego (ang. *heat-shock proteins* – HSP). Jak wykazały liczne badania, HSP są silnie immunogenne oraz odgrywają istotną rolę w procesach odpowiedzi immunologicznej. Białka szoku termicznego należą do grupy białek opiekuńczych (tzw. chaperonów) i stanowią filogenetycznie stary system ochrony komórki. Nazwa tej grupy białek powstała w 1962 roku, kiedy Ritossa odkrył, że podwyższenie temperatury w organizmie powoduje zwiększoną syntezę licznych białek. Obecnie wiadomo, że nie tylko podwyższenie temperatury komórek, lecz także inne czynniki stresowe zwiększają ich ekspresję [4]. Do

czynników tych zalicza się m.in. infekcje, toksyny, metale ciężkie, alkohol, hipoksję oraz – co jest istotne w patogenezie LE – promieniowanie ultrafioletowe i estrogeny [5]. Do stresorów należą też cząsteczki prozapalne, takie jak czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor* – TNF) i interferon γ (IFN- γ), oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. ibuprofen). Wzmożona ekspresja HSP stanowi nieswoistą, uniwersalną odpowiedź komórek na czynniki stresowe, dlatego białka te nazywane są również białkami stresu komórkowego [4].

Wykazano, że HSP mogą mieć znaczenie również w nabytej odpowiedzi immunologicznej poprzez udział w prezentowaniu antygeny, aktywowaniu komórek prezentujących antygen i produkcję cytokin prozapalnych [6]. Coraz więcej danych potwierdza też udział przeciwciał skierowanych przeciwko HSP (anty-HSP) w patogenezie tocznia oraz wtórnych do tej choroby powikłań układowych i dlatego zagadnienie to jest intensywnie badane nie tylko przez dermatologów i reumatologów, lecz także kardiologów (w aspekcie powikłań sercowo-naczyniowych) i nefrologów (w aspekcie toczniowej choroby nerek) [7].

Kolejnym markerem, który w wyniku przeprowadzonych w ostatnich latach badań może się przyczynić do pełniejszego rozumienia patogenezy tocznia i jego powikłań, jest galektyna 3 (Gal-3). Stwierdzono, że Gal-3 jest zaangażowana w podstawowe procesy biologiczne, takie jak wzrost i różnicowanie komórek, cykl komórkowy, sygnalizacja komórkowa, apoptoza czy angiogeneza, ponadto nasila włóknienie oraz bierze udział w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Niestety aktualna wiedza na temat roli Gal-3 w patogenezie tocznia jest jeszcze niepełna i oparta na nielicznych wynikach badań [8].

ASPEKTY DERMATOLOGICZNE

W przebiegu LE skóra może być jednym z zajętych organów (jak w SLE) bądź jedynym (jak w DLE) i dlatego stanowi obszar intensywnych badań dotyczących zachodzących w niej procesów patologicznych. Pytanie, czy HSP odgrywają podstawową rolę w patogenezie LE, jest nadal otwarte. Należy jednak podkreślić, że wielu badaczy sugeruje, że mogą one mieć znaczenie nie tylko w procesach patogenetycznych, ale nawet jako marker aktywności choroby oraz być istotnym elementem skutecznego leczenia [4]. Dokładny mechanizm działania HSP u chorych na LE jest mało poznany, jednak wyniki przeprowadzonych badań pozwalają na stwierdzenie, że białka tej rodziny pełnią różną funkcję w zależności od miejsca występowania. Pula wewnątrzkomórkowa HSP ma działanie ochronne (antyapoptotyczne), a pula pozakomórkowa może być silnie immunogenna (proapoptotyczna) [6]. Stwierdzono, że stę-

zenie HSP decyduje o losie komórek, co jest efektem modulowania procesu apoptozy w zależności od natężenia czynnika lub czynników stresowych. W przypadku niewielkiego narażenia na czynniki stresowe HSP pomagają utrzymać homeostazę i chronią komórki przed zniszczeniem (zapobiegają nieprawidłowemu zwijaniu się łańcuchów polipeptydowych, denaturacji białek czy zaburzeniom ich oligomeryzacji), podczas gdy w przypadku silnego stresu i wystąpienia nieodwracalnych uszkodzeń biomolekuły te kierują komórki na drogę apoptozy. W sytuacjach stresowych stężenie HSP może wzrosnąć kilkakrotnie, należy jednak podkreślić, że są one również produkowane w warunkach fizjologicznych i stanowią około 1–2% wszystkich białek w komórce [1]. Ich obecność stwierdza się w cytoplazmie, mitochondriach, siateczce śródplazmatycznej, jak również w jądrze i błonie komórkowej [9]. Funkcje HSP różnią się nieco w zależności od masy cząsteczkowej wyrażanej w kDa, co jest podstawą ich klasyfikacji. Wyróżnia się sześć głównych grup: HSP niskocząsteczkowe (np. HSP10), HSP40, HSP60, HSP70, HSP90 i HSP100. Nazewnictwo jest umowne i pochodzi albo od głównego białka, albo od średniej masy cząsteczkowej białek w rodzinie, ponieważ występują także białka HSP o pośrednich masach, np. HSP47 czy HSP65 [1]. W toku wielu badań wykazano, że szczególnie istotne z punktu widzenia patogenezy LE są białka HSP60, HSP70 i HSP90. Szerokie zainteresowanie wzbudziło stwierdzenie obecności tych białek w surowicach pacjentów z SLE oraz wykryte w latach 90. ubiegłego wieku przeciwciała krążące anty-HSP60, anty-HSP70 i anty-HSP90. Nie miałym zaskoczeniem okazał się fakt, że te ochronne dla komórki białka mogą w określonych warunkach być antygenami i pobudzać układ immunologiczny do produkcji autoprzeciwciał [7].

Dotychczas nie udało się również jednoznacznie ustalić, jakie komórki są źródłem HSP, które są oznaczane w płynach zewnątrzkomórkowych badanych pacjentów, np. w surowicy. Doniesienia z badań *in vitro* potwierdzają, że różne komórki w hodowlach ludzkich i zwierzęcych wykazują nadprodukcję HSP skutkującą ich uwalnianiem do przestrzeni pozakomórkowej w odpowiedzi na nasilony stres komórkowy [9]. Stwierdzono, że uwalniane poza komórkę HSP mogą mieć również działanie prozapalne w kaskadzie reakcji na stres. W przestrzeniach pozakomórkowych białka HSP mają cechy tzw. molekularnego wzorca związanego z uszkodzeniem (ang. *damage-associated molecular pattern* – DAMP), który przez interakcje z licznymi receptorami (m.in. CD14, CD36, CD40, CD91, LOX-1, TLR-2 i 4) odgrywa istotną rolę w syntezie cytokin prozapalnych [10–12].

Bardzo interesującym zagadnieniem, zwłaszcza dla dermatologów, jest rola HSP w keratynocytach,

a w przypadku LE ich ekspresja w zmianach skórnych. Aktualnie w bazie PubMed dostępnych jest niewiele prac związanych z tą tematyką i dotyczą one najczęściej ekspresji białka HSP70. Prawdopodobnie większe zainteresowanie białkiem HSP70 niż pozostałymi HSP wiąże się z faktem, że w warunkach eksperymentalnych *in vitro* komórki syntetyzują białko HSP70 na niskim poziomie, który znacznie wzrasta w warunkach stresu, natomiast ekspresja HSP90 osiąga wysoki poziom już w warunkach prawidłowych [13].

Pionierskie badania przeprowadzili w 2011 roku Wang i wsp. przy użyciu zarówno pierwotnych hodowli keratynocytów, jak i na liniach komórkowych wyprowadzonych ze swoistych dla LE zmian skórnych [14]. Autorzy poczynili kilka istotnych spostrzeżeń. Po pierwsze ludzkie keratynocyty są ważnym źródłem zewnątrzkomórkowego białka HSP70, większym niż fibroblasty, makrofagi czy limfocyty, a po drugie keratynocyty poddane działaniu znakowanego HSP70 prezentują go na swojej powierzchni, stymulując limfocyty T CD3+ do produkcji INF- γ . Kolejną istotną obserwacją jest uwalnianie białka HSP70 niezależnie od nekrolizy keratynocytów. Badacze nie obserwowali istotnych różnic pomiędzy stężeniem HSP70 w supernatantach uzyskanych ze skóry zdrowej w porównaniu ze zmianami skórnymi swoistymi dla LE. Jest to sprzeczne z wynikami wcześniejszych analiz przeprowadzonych przez grupę Ghoreishi i wsp., którzy wykazali w badaniu immunohistochemicznym większą ekspresję białka HSP70 w zmianach skórnych SLE (zarówno w naskórku, jak i w skórze właściwej) w porównaniu ze skórą zdrową, natomiast brak istotnych różnic pomiędzy zmianami skórnymi typu DLE oraz skórą zdrową [15]. Badacze zauważyli różne miejsca znakowania immunohistochemicznego w keratynocytach: w SLE i DLE znakowanie miało charakter jądrowy i cytoplazmatyczny, natomiast w skórze zdrowej przeważała ekspresja cytoplazmatyczna. W przeprowadzonym przez Villalobus-Hurtado i wsp. badaniu *lupus band test* (LBT) w wycinkach pobranych ze skóry pozornie zdrowej w SLE nieoczekiwanie stwierdzono świecenie białka HSP70 wzdłuż błony podstawnej nakładające się na złogi IgG, IgM i składowej C3 dopełniacza [16]. Niezwykle interesujące są badania, w których Furukawa i wsp. wykazali, że hodowle keratynocytów poddane działaniu stresogennej i cytotoksycznej prostaglandyny J2 zarówno indukują syntezę białka HSP70, jak i jednocześnie zwiększają wiązanie przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom charakterystycznym dla SLE, takim jak: Ro/SS-A, La/SS-B i U1RNP [5]. Może to sugerować zwiększoną ekspresję tych antygenów w jądrach komórkowych keratynocytów pod wpływem białka HSP70. Podobne zjawiska w keratynocytach badacze zaobserwo-

wali także pod wpływem działania promieniowania ultrafioletowego [5].

Podobnie jak w badaniach tkankowej ekspresji HSP, niewiele jest również analiz dotyczących krążących białek HSP oraz przeciwciał anti-HSP w surowicy pacjentów z SLE [17]. Aktualnie nie ma danych na temat występowania białek HSP i przeciwciał anti-HSP w surowicy pacjentów z DLE.

Minota i wsp. oraz Dhillon i wsp. pierwsi stwierdzili obecność przeciwciał anti-HSP70 i anti-HSP90 w około 50% przypadków SLE, jednak badania te zostały przeprowadzone w bardzo małej grupie pacjentów [18–20]. W badaniach Conroy i wsp. [21] przeciwciała anti-HSP90 były wykrywane istotnie częściej w SLE niż w grupie kontrolnej ($p < 0,025$), a wyższe miana przeciwciał anti-HSP90 korelowały z obniżonym komponentem C3 dopełniacza ($p < 0,02$). U 26% pacjentów obserwowano przeciwciała anti-HSP90 w klasie IgG, natomiast u 35% pacjentów w klasie IgM. Ci sami autorzy przeprowadzili badania u dzieci z SLE i stwierdzili, podobnie jak u dorosłych, zwiększone wartości przeciwciał anti-HSP70 i anti-HSP90 [22]. Kindas-Mugge i wsp. nie wykazali natomiast istotnych różnic pomiędzy stężeniami przeciwciał anti-HSP70 u pacjentów z SLE a grupą kontrolną osób zdrowych oraz związku pomiędzy mianem tych przeciwciał a aktywnością choroby [23]. Powyższe badania nie pozwalają na jednoznaczne określenie, czy przeciwciała anti-HSP mają związek z aktywnością SLE i jak je wykorzystać w praktyce. Ciekawe wyniki uzyskali Panchapakesan i wsp., którzy zaobserwowali, że przeciwciała anti-HSP65 są skierowane przeciwko bakteryjnemu HSP (*Bacille-Calmette-Guerin*), a ich stężenie było istotnie wyższe u 48 pacjentów z SLE niż u 65 osób zdrowych [24]. Podobnych różnic jednak nie zauważyli Gruber i wsp. [25]. Wśród możliwych czynników aktywujących powstawanie przeciwciał anti-HSP wymienia się m.in. zjawisko mimikry antygenowej, wynikające z podobieństwa pomiędzy białkami HSP bakterii i ludzi, sięgające nawet 50% [26]. Liczne infekcje uczulają gospodarza na bakteryjne HSP, co powoduje, że własne cząsteczki HSP stają się autoantygenami. Tasneem i wsp. wykazali, że interakcja pomiędzy ekstraktami bakteryjnymi *Mycobacterium tuberculosis* (ang. *mycobacterium tuberculosis sonic extract* – MTSE) zawierającymi m.in. białka HSP70 a surowicą pacjentów z SLE może być wynikiem reaktywności krzyżowej [27].

W ostatnich latach przeprowadzane są prace eksperymentalne na modelach zwierzęcych oceniające możliwość zastosowania inhibitorów białka HSP90, m.in. analogu geldanamycyny – 17-DMAG w leczeniu tocznia [28, 29]. Wstępne wyniki tych badań wydają się obiecujące. Zaobserwowano m.in. zmniejszenie poziomu przeciwciał anti-dsDNA, proteinurii,

hamowanie proliferacji limfocytów pomocniczych Th1 i Th17, redukcję IFN- γ i ekspresji IL-17 na limfocytach CD4+ [30]. Są to jednak badania wstępne i nie wiadomo, czy znajdą zastosowanie w praktyce klinicznej.

Kolejnym markerem, który wzbudza duże zainteresowanie w aspekcie patogenezy LE, jest Gal-3. Wiadomo, że jest ona jednym z 14 zidentyfikowanych dotychczas białek należących do rodziny lektyn, wiążącym β -galaktozydy i odgrywającym ważną rolę w odpowiedzi zapalnej, immunologicznej oraz apoptozie i angiogenezie. Galektyna 3 jest lektyną o unikalnej strukturze. Jej pojedynczy łańcuch polipeptydowy ma dwie domeny: C-końcową, która odpowiada za wiązanie cukrów i aktywność pektynową, oraz N-końcową, biorącą udział m.in. w tworzeniu struktur multimerycznych. Wiedza na temat znaczenia Gal-3 nie wykracza poza doniesienia wstępne, ale opublikowane dotychczas wyniki są niezwykle interesujące. W skórze zdrowej Gal-3 wykazuje ekspresję w keratynocytach, melanocytach, komórkach dendrytycznych i fibroblastach, gdzie występuje w cytoplazmie, jądrze komórkowym oraz może być wydzielana do przestrzeni międzykomórkowej [31]. Różnorodność funkcji pełnionych przez Gal-3 zwróciła uwagę badaczy w kontekście wielu chorób zapalnych skóry, a ostatnio LE [32]. Stwierdzono, że hodowle keratynocytów, które nie produkują Gal-3, są bardziej wrażliwe na apoptozę indukowaną przez promieniowanie ultrafioletowe. W 2015 roku ukazała się praca, w której wykazano, że przeciwciała anti-Gal-3 mogą odgrywać istotną rolę w toczniu [33]. Badania przeprowadzono u 85 pacjentów z SLE ze zmianami skórnymi oraz u 31 pacjentów z SLE bez zmian skórnych. Stwierdzono, że poziom anti-Gal-3 był wybitnie podwyższony w surowicy chorych ze zmianami skórnymi w porównaniu z pacjentami bez zmian skórnych. Duże wartości przeciwciał anti-Gal-3 korelowały z leukopenią oraz obniżoną składową C3 dopełniacza. Przeciwciała anti-Gal-3 podane podskórnym myszom powodowały wystąpienie zmian odpowiadającym histopatologicznie LE.

ASPEKTY NEFROLOGICZNE

Do zmian w nerkach dochodzi u około 50% chorych z SLE, a zajęcie nerek w przebiegu tej choroby jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [34]. Nefropatia toczniowa (*lupus nephritis* – LN) to niezwykle złożony proces uszkodzenia struktur nerkowych w przebiegu nakładającej się na siebie odpowiedzi immunologicznej i zapalnej, aktywacji wielu cytokin, czynników wzrostu czy apoptozy. Liczne obserwacje doświadczalne i kliniczne sugerują także zaangażowanie HSP w rozwój tej choroby. Auto-

przeciwciała anti-HSP90 w klasie IgG stwierdza się u 26–50% pacjentów z SLE, a przeciwciała w klasie IgM u około 35% i są to chorzy z mniejszym stężeniem składowej C3 dopełniacza i o większym ryzyku rozwoju LN [21]. Ponadto w biopsjach nerek pacjentów z LN obserwuje się zlokalizowane podśródbłonkowo, podnabłonkowo i mezangialne złoże kompleksów immunologicznych zawierających HSP90, których nie stwierdza się u pacjentów z innymi typami glomerulopatii. Wydaje się, że HSP90 może stanowić autoantygen swoisty dla LN [35].

Udział innych białek grupy HSP w rozwoju nefropatii toczniowej, a także innych chorób nerek znany jest od dawna [36]. Już na początku lat 90. XX wieku w modelu eksperymentalnym na szczepie myszy o nazwie MRL(Fas)-lpr, u których w wieku 12–22 tygodni występuje układowa choroba autoimmunologiczna odpowiadająca SLE, stwierdzono nasiloną transkrypcję genu dla HSP70. Badając komórki układu limfatycznego nerek tych myszy, wykazano zarówno nadmierną ekspresję tego genu, jak i siedmiokrotny wzrost jego produktu, czyli białka HSP70, w porównaniu ze zwierzętami zdrowymi [37].

Analiza powyższych obserwacji nasuwa pytanie, czy aktywacja HSP jest przyczyną czy następstwem choroby? Warto pamiętać, że odpowiedź tkanek nerkowych na tzw. szok termiczny dotyczy procesów patofizjologicznych, a także rozwoju osobniczego i ciąży. Wiadomo, że w nerkach osobników zdrowych, ale jeszcze niedojrzałych ilość mRNA dla HSP jest wielokrotnie większa niż u dorosłych. Ponadto w serii badań eksperymentalnych potwierdzono, że taka wrodzona nadreaktywność na szok termiczny ma działanie ochronne w stosunku do nerek, i to nie tylko w niedojrzałym narządzie, lecz także u dorosłych [38]. Natomiast takie czynniki, jak niedokrwienie, ekspozycja na toksyny czy stres oksydacyjny, przyczyniają się do gromadzenia w nerkach HSP o różnej wielkości, wywołując w ten sposób odpowiedź obronną. Co ciekawe, preparaty immunoglobulin poliwalentnych pochodzące od zdrowych dorosłych stosowane w leczeniu dożylnym zawierają naturalne autoprzeciwciała anti-HSP90 w klasie IgG o niskim powinowactwie [39]. Inna interesująca obserwacja dotycząca HSP doprowadziła w latach późniejszych do badań klinicznych. Okazało się, że ciąża u myszy MRL(Fas)-lpr, zwłaszcza wielokrotna, chroni je przed rozwojem postaci skórnej LE, jednak przyspiesza progresję LN [40]. Z jednej strony oznacza to, że postać skórna i narządowa LE mają najprawdopodobniej różne podłoże patogenetyczne, z drugiej jednak sugeruje, że czynniki związane z ciążą, a odpowiedzialne za tolerancję matki wobec antygenów płodowych pochodzących od ojca mogą mieć wpływ na stopień zajęcia narządów przez chorobę autoimmunologiczną. Poszukiwania takiego „immunosu-

presyjnego” czynnika ciążowego doprowadziły do identyfikacji EPF (ang. *early pregnancy factor*), który okazał się zewnątrzkomórkową formą białka HSP10 [41]. To HSP o masie 10 kDa i o udowodnionym działaniu immunoregulacyjnym stało się kluczem do poszukiwań sposobu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i łuszczycy (badania kliniczne II fazy), a także tocznia (badania eksperymentalne). Okazało się, że rekombinowany czynnik HSP10 u myszy MRL(Fas)-lpr zapobiega zarówno postaci skórnej LE, jak i hamuje rozwój nefropatii LN [42]. Na wyniki kolejnych badań z zastosowaniem tego czynnika niestety musimy jeszcze poczekać.

Niezwykle obiecujące są dane dotyczące kolejnego czynnika patogenetycznego tocznia – Gal-3. Białko to dzięki zdolności wiązania odpowiednich cukrów może uczestniczyć w tzw. lektynowej drodze aktywacji dopełniacza, która jest szybsza od klasycznej, gdyż nie wymaga wcześniejszego wytworzenia kompleksów immunologicznych (ang. *immune complexes* – IC) i może, niezależnie od tej ostatniej, aktywować dopełniacz m.in. w chorobach autoimmunologicznych. U pacjentów z RZS i chorobą Behçeta obserwuje się zależność pomiędzy ekspresją Gal-3 a aktywnością choroby [43–45]. U pacjentów z SLE, znacznie częściej u tych z zajęciem nerek, stwierdza się w surowicy obecność przeciwciał anti-Gal-3, co stało się podstawą przypuszczeń, że Gal-3 może być jednym z autoantygenów uczestniczących w patogenezie choroby [46]. Analiza histopatologiczna biopsji nerek pacjentów z LN przyniosła informacje, że kłębuszkowa ekspresja Gal-3 jest istotnie wyższa u pacjentów z LN niż u pacjentów bez SLE, ponadto koreluje z serologicznymi markerami aktywności SLE i wskaźnikiem aktywności histopatologicznej [47]. Nie wiadomo jednak, jakie jest pochodzenie tej lektyny u pacjentów z LN. Najlepiej zbadaną drogą patogenetyczną prowadzącą do produkcji autoprzeciwciał w SLE jest uwolnienie z komórek materiału wewnątrzjądrowego wskutek nieprawidłowej apoptozy, uformowanie krążących mikrocząstek zawierających antygeny wewnątrzjądrowe, które następnie mogą się stać autoantygenami i tworzyć IC. Te z kolei mogą się osadzać w kłębuszkach nerkowych, niezależnie od IC powstających tam lokalnie. Nielsen i wsp. [48] zaobserwowali, że ekspresja genu dla białka wiążącego Gal-3 (G3BP) jest wyższa u pacjentów z SLE niż u osób zdrowych. Ponadto stężenie G3BP u chorych z LN jest markerem ilości Gal-3 w krążących mikrocząsteczkach i że jest ono również obecne w złogach kłębuszkowych. Mogłoby to potwierdzać, że mikrocząsteczki pochodzące z apoptozy komórek są źródłem autoantygenów, a jednym z nich może być Gal-3.

Analizując udział poszczególnych białek, cyto-kin czy też czynników wzrostu w patogenezie LN,

należy pamiętać, że toczeń jest chorobą bardzo niejednorodną. Tylko na podstawie klasyfikacji histopatologicznej można wyróżnić ponad 6 typów LN, a przecież każdy chory podlega wpływom odmiennych czynników środowiskowych, zwłaszcza infekcji. Dlatego nie dziwi duża różnorodność przeciwciał stwierdzanych w tej populacji. Pacjenci kwalifikowani do badań nie zawsze stanowią jednorodną grupę, w podobnym wieku, o podobnej aktywności choroby, panelu przeciwciał i typie histopatologicznym. Z tych powodów wyniki powyższych badań, chociaż obiecujące, należy interpretować ostrożnie. Najbliższe lata najprawdopodobniej pokażą, czy białka HSP i Gal-3 znajdą zastosowanie w diagnostyce lub leczeniu chorych z LN. Oczekując na wyniki kolejnych badań, należy pamiętać, że u każdego pacjenta z toczniem powinno się wykluczyć obecność krwinkomoczu, białkomoczu, leukocyturii oraz ocenić wygląd i funkcję nerek. W tym celu należy rutynowo wykonywać badanie ogólne moczu oraz okresowo badanie USG i mierzyć stężenie kreatyniny w surowicy. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości wskazane jest rozszerzenie diagnostyki nefrologicznej i wspólne prowadzenie opieki nad chorym.

ASPEKTY KARDIOLOGICZNE

Pomimo wspólnych aspektów patogenetycznych różnych postaci LE, swoiste powikłania dotyczące układu krążenia występują prawie wyłącznie u pacjentów z SLE. Do najistotniejszych klinicznie powikłań sercowo-naczyniowych należą: przedwczesna miażdżycza najczęściej objawiająca się stabilną chorobą wieńcową lub zawałem serca, niedokrwienność udaru mózgu, zapalenie osierdza i/lub mięśnia sercowego, uszkodzenie zastawek serca (w tym patognomiczne dla SLE nieinfekcyjne zapalenie wsierdza typu Libmana i Sacksa), incydenty zakrzepowo-zatorowe, różnego rodzaju zaburzenia rytmu serca oraz nadciśnienie płucne i systemowe nadciśnienie tętnicze. Wymienione powikłania mogą w różnie długim czasie prowadzić do wystąpienia pełnoobjawowej, ostrej lub przewlekłej niewydolności serca [49]. Aktualnie nie ma istotnych naukowych przesłanek wskazujących na wspólne szlaki patogenetyczne omawianych powikłań sercowo-naczyniowych i postaci skórnej LE.

Szczególnie istotne znaczenie w rokowaniu u pacjentów z SLE (zwłaszcza u młodych kobiet) ma przedwczesna progresja miażdżycy prowadząca do rozwoju choroby wieńcowej lub niedokrwiennego udaru mózgu. W niedawno opublikowanej metaanalizie Ballocca i wsp. wykazali, że w 8-letniej obserwacji ponad 17 tysięcy pacjentów z SLE zawał serca wystąpił u 4,1%, udar mózgu u 7,3%, a łącznie wszystkie incydenty sercowo-naczyniowe u 25,4%

poddanych ocenie chorych [50]. Patogeneza miażdżycy (aterogeneza) u pacjentów z SLE nie jest do końca poznana i stanowi obszar wielokierunkowych badań naukowych mających na celu zbliżenie się do poznania istoty tego procesu. Za przyspieszony rozwój miażdżycy u chorych na SLE tylko częściowo odpowiadają klasyczne czynniki ryzyka, takie jak: zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, otyłość czy siedzący tryb życia. W odróżnieniu od populacji ogólnej najważniejszą rolę w patogenezie przedwczesnej miażdżycy u pacjentów z SLE odgrywają: przewlekły proces zapalny, obecność licznych autoprzeciwciał oraz częste i długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów (nasilających lub promujących występowanie cukrzycy, zaburzeń lipidowych i nadciśnienia tętniczego). Spośród licznych patofizjologicznych zaburzeń przyspieszających aterosclerozę u chorych na SLE za najbardziej istotne uznaje się nadmierną aktywację makrofagów i limfocytów T oraz nadmierne wytwarzanie poliklonalnych auto-przeciwciał (m.in. przeciwciał przeciwdądrowych, przeciwciał antykardiolipinowych, przeciwciał przeciwko białku C-reaktywnemu oraz przeciwciał przeciwko komórkom śródbłonna naczyniowego). Krążące w krwiobiegu kompleksy immunologiczne odkładają się w naczyniach, co skutkuje zaburzeniem funkcjonowania śródbłonna oraz zapoczątkowuje reakcję zapalną i prowadzi do przyspieszonej aterosclerozy, niezależnie od tradycyjnych czynników ryzyka [51].

W szeroko zakrojonych badaniach nad nowymi biomarkerami uszkodzenia śródbłonna i niedokrwienia mięśnia sercowego u pacjentów z SLE coraz więcej uwagi poświęca się również białkom szoku cieplnego. Liczne badania dotyczące populacji ogólnej wykazały, że HSP60 i HSP70 (oraz rzadziej badane HSP65 i HSP90) mogą stanowić potencjalne markery ryzyka rozwoju miażdżycy tętnic i chorób sercowo-naczyniowych. Oprócz ochronnego wpływu tych białek na narażone na czynniki stresowe komórki wykazano, że HSP mogą być pośrednio związane również z progresją procesu aterosclerozy. Zwiększona ekspresja HSP na komórkach blaszki miażdżycowej i wtórnie do tego zwiększona produkcja auto-przeciwciał anti-HSP może skutkować nasileniem procesu zapalnego i dalszą progresją miażdżycy. Reakcje autoimmunologiczne przeciw różnym antygenom obecnym w blaszce miażdżycowej, w tym HSP, mogą rozpocząć błędne koło procesów nasilających uszkodzenie ściany naczynia. Potwierdzeniem tej hipotezy są wyniki badań, które sugerują, że obecność i stężenie przeciwciał anti-HSP są niezależnymi czynnikami predykcyjnymi ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy. Niezwykle interesująca wydaje się też idea, mogąca

mieć zastosowanie w przyszłości u ludzi, by poprzez terapeutyczne wywołanie stanu tolerancji na autoantygeny HSP hamować proces aterogenezy (tzw. szczepionka na miażdżycę) [52–58].

Czy u pacjentów z SLE najważniejszym procesem przyspieszającym miażdżycę jest rozwój autoimmunologicznej reakcji przeciwko HSP? Odpowiedź na to pytanie pozostaje w tej chwili otwarta. Jeden z pierwszych dowodów, że taki związek może zachodzić, dostarcza praca Dieude i wsp. [59]. W analizie tej, obejmującej 402 badanych (w tym 292 pacjentów z SLE) wykazano, że obecność przeciwciał anti-HSP60 była związana ze zwiększonym ryzykiem istotnych tętniczych zdarzeń naczyniowych (incydent mózgowo-naczyniowy, zawał serca, dławica piersiowa, zakrzepica tętnicza) w całej badanej grupie (OR = 2,26; 95% CI: 1,13–5,52), zwłaszcza u pacjentów z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (OR = 5,54; 95% CI: 1,89–16,25). Obecność przeciwciał anti-HSP60 nie była natomiast związana z występowaniem żylnych zdarzeń naczyniowych ani nie miała wartości predykcyjnej u pacjentów bez przeciwciał antyfosfolipidowych [59]. W badaniu przeprowadzonym przez grupę polskich naukowców u 16 chorych na SLE nie stwierdzono związku pomiędzy stężeniem anti-HSP70 a grubością ocenianego ultrasonograficznie kompleksu *intima-media* w tętnicach szyjnych, która jest uznanym wskaźnikiem wczesnych zmian miażdżycowych w układzie krążenia [60].

Innym markerem, który może być wykorzystany w diagnostyce kardiologicznej u pacjentów z SLE, jest Gal-3. W świetle wyników najnowszych badań to mające liczne funkcje białko odgrywa istotną rolę w procesie niekorzystnego remodelingu mięśnia sercowego, będącego podłożem rozwoju niewydolności serca. Postępujące uszkodzenie miokardium skutkuje stymulacją wydzielania Gal-3 przez aktywowane makrofagi, co prowadzi do zwiększonego uwalniania różnych mediatorów, m.in. transformującego czynnika wzrostu β oraz interleukiny (IL)-1 i IL-2. Ponadto, co wydaje się najbardziej istotne, Gal-3 powoduje nasiloną proliferację sercowych fibroblastów i nadmierną syntezę kolagenu. Efektem końcowym zwiększonego wydzielania Gal-3 jest stymulacja syntezy kolagenu (zwłaszcza typu I), co zaburza homeostazę macierzy pozakomórkowej, prowadzi do upośledzenia skurczowej oraz rozkurczowej funkcji miokardium i ostatecznie do wystąpienia *de novo* lub progresji objawów już istniejącej niewydolności serca [61]. Jak wykazały niektóre badania kliniczne, zwiększone stężenie Gal-3 jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, w tym czynnikiem predykcyjnym zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u osób z rozpoznaną niewydolnością serca (niezależnie od predyktorów echokardiograficznych) [62, 63]. Galek-

tyna 3 traktowana jest głównie jako marker włóknienia, a tym samym jej stężenie nie zależy w takim stopniu od aktualnych warunków hemodynamicznych w układzie krążenia (np. wolemii), jak to ma miejsce w przypadku mających ugruntowaną rolę w diagnostyce i monitorowaniu chorych z niewydolnością serca peptydów natriuretycznych [62, 63].

Proces włóknienia serca w SLE nie wydaje się tak istotny w rozwoju uszkodzenia serca jak np. w przebiegu twardziny układowej. Jednak w pracy autorów tureckich stężenie Gal-3 było istotnie zwiększone u chorych z aktywną postacią SLE w stosunku do pacjentów, u których chorobę oceniono jako nieaktywną ($17,4 \pm 11,3$ vs $6,5 \pm 8,9$ ng/ml, $p = 0,0019$). W badaniu tym wykazano również, że u pacjentów z SLE stężenie Gal-3 było istotnie większe nie tylko w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych ($p < 0,001$), lecz także z chorymi z twardziną układową ($p < 0,001$) [32]. Ze względu na pionierski charakter oraz małe liczebnie grupy w omawianym badaniu znaczenie Gal-3 jako markera uszkodzenia serca i ewentualnego nasilania procesu zapalnego w układowych chorobach tkanki łącznej wymaga dalszej oceny i przeprowadzenia kolejnych badań.

Mimo częstszego występowania miażdżycy i innych powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na SLE, obecnie nie zaleca się obowiązkowych, rutynowych kardiologicznych badań przesiewowych u pacjentów bez objawów choroby, w tym oznaczania HSP czy Gal-3. Należy natomiast przeprowadzić edukację tych chorych pod kątem możliwych objawów wynikających z powikłań sercowo-naczyniowych oraz zachęcać do modyfikacji stylu życia oraz dobrej kontroli lub eliminacji klasycznych czynników ryzyka.

PODSUMOWANIE

Analizując udział poszczególnych białek w patogenezie LE, należy pamiętać, że toceń jest chorobą bardzo niejednorodną. U chorych w wyniku złożonych zaburzeń immunologicznych i przewlekłego procesu zapalnego może dochodzić do zajęcia różnych narządów i tkanek. Pomimo wielu wspólnych aspektów patogenetycznych różnych postaci LE dotychczas nie wyjaśniono, dlaczego schorzenie to cechuje się tak dużą różnorodnością pod względem obrazu klinicznego, aktywności choroby czy stwierdzanych przeciwciał. Najbliższe lata najprawdopodobniej pokażą, czy białka szoku termicznego i Gal-3 znajdują zastosowanie w diagnostyce lub leczeniu tych chorych. Z tego powodu wyniki przedstawionych badań, chociaż obiecujące, należy interpretować ostrożnie. Niezwykle interesująca wydaje się też idea leczenia ukierunkowanego na te molekuly, które być może znajdzie zastosowanie w przyszłości.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. **Shukla H.D., Pitha P.M.:** Role of hsp90 in systemic lupus erythematosus and its clinical relevance. *Autoimmune Dis* 2012, 2012, 728605.
2. **Kuhn A., Landmann A.:** The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2014, 48, 14-19.
3. **Tebbe B., Orfanos C.E.:** Epidemiology and socioeconomic impact of skin disease in lupus erythematosus. *Lupus* 1997, 6, 96-104.
4. **Wu T., Tanguay R.M.:** Antibodies against heat shock proteins in environmental stresses and diseases: friend or foe? *Cell Stress Chaperones* 2006, 11, 1-12.
5. **Furukawa F., Ikai K., Matsuyoshi N., Shimizu K., Imamura S.:** Relationship between heat shock protein induction and the binding of antibodies to the extractable nuclear antigens on cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1993, 101, 191-195.
6. **Pockley A.G.:** Heat shock proteins as regulators of the immune response. *Lancet* 2003, 362, 469-476.
7. **Van Eden W., Wick G., Albani S., Cohen I.:** Stress, heat shock proteins, and autoimmunity: how immune responses to heat shock proteins are to be used for the control of chronic inflammatory diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007, 1113, 217-237.
8. **Nielsen C.T., Lood C., Ostergaard O., Iversen L.V., Voss A., Bengtsson A. i inni:** Plasma levels of galectin-3-binding protein reflect type I interferon activity and are increased in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2014, 1, e000026.
9. **Yokota S., Fujii N.:** Immunomodulatory activity of extracellular heat shock proteins and their autoantibodies. *Microbiol Immunol* 2010, 54, 299-307.
10. **Hauet-Broere F., Wieten L., Guichelaar T., Berlo S., van der Zee R., van Eden W.:** Heat shock proteins induce T cell regulation of chronic inflammation. *Ann Rheum Dis* 2006, 65 (Suppl 3), i65-i68.
11. **van Eden W., Spiering R., Broere F., van der Zee R.:** A case of mistaken identity: HSPs are no DAMPs but DAMPERs. *Cell Stress Chaperones* 2012, 17, 281-292.
12. **Saito K., Kukita K., Kutomi G., Okuya K., Asanuma H., Tabeya T. i inni:** Heat shock protein 90 associates with Toll-like receptors 7/9 and mediates self-nucleic acid recognition in SLE. *Eur J Immunol* 2015, 45, 2028-2041.
13. **Takayama S., Reed J.C., Homma S.:** Heat-shock proteins as regulators of apoptosis. *Oncogene* 2003, 22, 9041-9047.
14. **Wang D., Eiz-Vesper B., Zeitvogel J., Dressel R., Werfel T., Wittmann M.:** Human keratinocytes release high levels of inducible heat shock protein 70 that enhances peptide uptake. *Exp Dermatol* 2011, 20, 637-641.
15. **Ghoreishi M., Katayama I., Yokozeki H., Nishioka K.:** Analysis of 70 KD heat shock protein (HSP70) expression in the lesional skin of lupus erythematosus (LE) and LE related diseases. *J Dermatol* 1993, 20, 400-405.
16. **Villalobos-Hurtado R., Sanchez-Rogriguez S.H., Avalos-Diaz E., Herrera-Esparza R.:** Possible role of Hsp70 in autoantigen shuttling to the dermo-epidermal junction in systemic lupus erythematosus. *Reumatismo* 2003, 55, 155-158.
17. **Arora S.K., Singh G., Sehgal S.:** Comparative evaluation of anti-heat shock protein antibodies in SLE and healthy controls. *Scand J Rheumatol* 1995, 24, 160-163.
18. **Dhillon V.B., McCallum S., Norton P., Twomey B.M., Erkeller-Yuksel F., Lydyard P. i inni:** Differential heat shock protein overexpression and its clinical relevance in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1993, 52, 436-442.
19. **Minota S., Cameron B., Welch W.J., Winfield J.B.:** Autoantibodies to the constitutive 73-kD member of the hsp70 family of heat shock proteins in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1988, 168, 1475-1480.
20. **Minota S., Koyasu S., Yahara I., Winfield J.:** Autoantibodies to the heat-shock protein hsp90 in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1988, 81, 106-109.
21. **Conroy S.E., Faulds G.B., Williams W., Latchman D.S., Isenberg D.A.:** Detection of autoantibodies to the 90 kDa heat shock protein in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Br J Rheumatol* 1994, 33, 923-926.
22. **Conroy S.E., Tucker L., Latchman D.S., Isenberg D.A.:** Incidence of anti Hsp 90 and 70 antibodies in children with SLE, juvenile dermatomyositis and juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1996, 14, 99-104.
23. **Kindas-Mugge I., Steiner G., Smolen J.S.:** Similar frequency of autoantibodies against 70-kD class heat-shock proteins in healthy subjects and systemic lupus erythematosus patients. *Clin Exp Immunol* 1993, 92, 46-50.
24. **Panchapakesan J., Daglis M., Gatenby P.:** Antibodies to 65 kDa and 70 kDa heat shock proteins in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Immunol Cell Biol* 1992, 70, 295-300.
25. **Gruber R., Lederer S., Bechtel U., Lob S., Riethmuller G., Feucht H.E.:** Increased antibody titers against mycobacterial heat-shock protein 65 in patients with vasculitis and arteriosclerosis. *Int Arch Allergy Immunol* 1996, 110, 95-98.
26. **Faulds G., Conroy S., Madaio M., Isenberg D., Latchman D.:** Increased levels of antibodies to heat shock proteins with increasing age in Mrl/Mp-lpr/lpr mice. *Br J Rheumatol* 1995, 34, 610-615.
27. **Tasneem S., Islam N., Ali R.:** Crossreactivity of SLE autoantibodies with 70 kDa heat shock proteins of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiol Immunol* 2001, 45, 841-846.
28. **Liu Y., Ye J., Shin Ogawa L., Inoue T., Huang Q., Chu J. i inni:** The HSP90 inhibitor ganetespib alleviates disease progression and augments intermittent cyclophosphamide therapy in the MRL/lpr mouse model of systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2015, 10, e0127361.
29. **Shimp S.K., Chafin C.B., Regna N.L., Hammond S.E., Read M.A., Caudell D.L. i inni:** Heat shock protein 90 inhibition by 17-DMAG lessens disease in the MRL/lpr mouse model of systemic lupus erythematosus. *Cell Mol Immunol* 2012, 9, 255-266.
30. **Tukaj S., Zillikens D., Kasperkiewicz M.:** Inhibitory effects of heat shock protein 90 blockade on proinflammatory human Th1 and Th17 cell subpopulations. *J Inflamm (Lond)* 2014, 11, 10.
31. **Larsen L., Chen H.Y., Saegusa J., Liu F.T.:** Galectin-3 and the skin. *J Dermatol Sci* 2011, 64, 85-91.
32. **Koca S.S., Akbas F., Ozgen M., Yolbas S., Ilhan N., Gundogdu B. i inni:** Serum galectin-3 level in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2014, 33, 215-220.
33. **Shi Z.R., Tan G.Z., Meng Z., Yu M., Li K.W., Yin J. i inni:** Association of anti-acidic ribosomal protein P0 and anti-galectin 3 antibodies with the development of skin lesions in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2015, 67, 193-203.
34. **Cameron J.S.:** Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10, 413-424.

35. **Kenderov A., Minkova V., Mihailova D., Giltiy N., Kyurkchiev S., Kehayov I. i inni:** Lupus-specific kidney deposits of HSP90 are associated with altered IgG idiotypic interactions of anti-HSP90 autoantibodies. *Clin Exp Immunol* 2002, 129, 169-176.
36. **Lovis C., Mach F., Donati Y.R., Bonventre J.V., Polla B.S.:** Heat shock proteins and the kidney. *Ren Fail* 1994, 16, 179-192.
37. **Deguchi Y.:** Enhanced expression of heat shock protein gene in kidney lymphoid cells of lupus-prone mice during growing process. *Autoimmunity* 1991, 10, 1-5.
38. **Riordan M., Sreedharan R., Kashgarian M., Siegel N.J.:** Modulation of renal cell injury by heat shock proteins: lessons learned from the immature kidney. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006, 2, 149-156.
39. **Pashov A., Kenderov A., Kyurkchiev S., Kehayov I., Hristova S., Lacroix-Desmazes S. i inni:** Autoantibodies to heat shock protein 90 in the human natural antibody repertoire. *Int Immunol* 2002, 14, 453-461.
40. **Kokeny G., Godo M., Nagy E., Kardos M., Kotsch K., Casalis P. i inni:** Skin disease is prevented but nephritis is accelerated by multiple pregnancies in autoimmune MRL/LPR mice. *Lupus* 2007, 16, 465-477.
41. **Morton H.:** Early pregnancy factor: an extracellular chaperonin 10 homologue. *Immunol Cell Biol* 1998, 76, 483-496.
42. **Kulkarni O.P., Ryu M., Kantner C., Sardy M., Naylor D., Lambert D. i inni:** Recombinant chaperonin 10 suppresses cutaneous lupus and lupus nephritis in MRL-(Fas)lpr mice. *Nephrol Dial Transplant* 2012, 27, 1358-1367.
43. **Dumic J., Dabelic S., Flogel M.:** Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta* 2006, 1760, 616-635.
44. **Lee Y.J., Kang S.W., Song J.K., Park J.J., Bae Y.D., Lee E.Y. i inni:** Serum galectin-3 and galectin-3 binding protein levels in Behcet's disease and their association with disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2007, 25 (Suppl 4), S41-45.
45. **Ohshima S., Kuchen S., Seemayer C.A., Kyburz D., Hirt A., Klinzing S. i inni:** Galectin 3 and its binding protein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003, 48, 2788-2795.
46. **Lim Y., Lee D.Y., Lee S., Park S.Y., Kim J., Cho B. i inni:** Identification of autoantibodies associated with systemic lupus erythematosus. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 295, 119-124.
47. **Kang E.H., Moon K.C., Lee E.Y., Lee Y.J., Lee E.B., Ahn C. i inni:** Renal expression of galectin-3 in systemic lupus erythematosus patients with nephritis. *Lupus* 2009, 18, 22-28.
48. **Nielsen C.T., Ostergaard O., Rekvig O.P., Sturfelt G., Jacobsen S., Heegaard N.H.:** Galectin-3 binding protein links circulating microparticles with electron dense glomerular deposits in lupus nephritis. *Lupus* 2015, 24, 1150-1160.
49. **Chrzanowska A., Irzyk K., Dudzik-Niewiadomska I., Bienias P., Ciuzyński M.:** Zmiany w układzie krążenia u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym. *Folia Cardiologica* 2016, 11, 111-118.
50. **Balocco F., D'Ascenzo F., Moretti C., Omede P., Cerrato E., Barbero U. i inni:** Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015, 22, 1435-1441.
51. **McMahon M., Skaggs B.:** Pathogenesis and treatment of atherosclerosis in lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 2014, 40, 475-495.
52. **Deniset J.F., Pierce G.N.:** Heat shock proteins: mediators of atherosclerotic development. *Curr Drug Targets* 2015, 16, 816-826.
53. **Kim J., Jang S.W., Park E., Oh M., Park S., Ko J.:** The role of heat shock protein 90 in migration and proliferation of vascular smooth muscle cells in the development of atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 2014, 72, 157-167.
54. **Pockley A.G.:** Heat shock proteins, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002, 105, 1012-1017.
55. **Sun H., Shen J., Liu T., Tan Y., Tian D., Luo T. i inni:** Heat shock protein 65 promotes atherosclerosis through impairing the properties of high density lipoprotein. *Atherosclerosis* 2014, 237, 853-861.
56. **Wick G., Jakic B., Buszko M., Wick M.C., Grundtman C.:** The role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2014, 11, 516-529.
57. **Zampieri S., Iaccarino L., Ghirardello A., Tarricone E., Arienti S., Sarzi-Puttini P. i inni:** Systemic lupus erythematosus, atherosclerosis, and autoantibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2005, 1051, 351-361.
58. **Zilaee M., Ferns G.A., Ghayour-Mobarhan M.:** Heat shock proteins and cardiovascular disease. *Adv Clin Chem* 2014, 64, 73-115.
59. **Dieude M., Correa J.A., Neville C., Pineau C., Levine J.S., Subang R. i inni:** Association of autoantibodies to heat-shock protein 60 with arterial vascular events in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2011, 63, 2416-2424.
60. **Nowak B., Szmyrka-Kaczmarek M., Durazińska A., Borysewicz K., Płaskiej R., Korman L. i inni:** Przeciwciała anty-HSP70 w surowicy chorych na tocznię rumieniowatą układową. *Reumatologia* 2010, 48, 31-36.
61. **Kałań M., Witczak A., Mosiewicz J., Donica H.:** Rola galektyny-3 w niewydolności serca. *Post Hig Med Dosw* 2015, 69, 1107-1113.
62. **Lala R.I., Puschita M., Darabantiu D., Pilat L.:** Galectin-3 in heart failure pathology: "another brick in the wall"? *Acta Cardiol* 2015, 70, 323-331.
63. **Suarez G., Meyerrose G.:** Heart failure and galectin 3. *Ann Transl Med* 2014, 2, 86.

Otrzymano: 9 VIII 2016 r.

Zaakceptowano: 15 IX 2016 r.