

류마티스관절염과 자가면역

Rheumatoid Arthritis and Autoimmunity

이 수 곤*

류마티스관절염은 원인이 알려지지 않은 질환으로 여자에서 남자보다 3-4배 많이 발생하며 전체 인구의 1% 정도 이환되어 있다. 류마티스관절염은 주 병변이 활막염이지만 발열, 피곤, 빈혈과 폐, 신경, 눈, 침샘 그리고 피하결절 형성 등 전신 증세가 동반되어 나타날 수 있다. 일반적으로 관절염은 서서히 발생하여 손, 손목, 무릎, 발, 발목 등의 관절에 대칭적으로 관절염의 증세인 부종과 통증이 나타난다. 관절염이 진행되면서 주변의 연골과 골을 파괴하고 인대 힘줄, 관절 캡슐 조직을 약화시켜 결국 관절의 변형과 운동 기능을 상실하게 한다. 관절염은 강약을 반복하며 계속 진행되는 특징을 가지고 있는데 관절염 발생후 2년 이내에 대부분의 관절 파괴가 발생하기 때문에 가능한 빠른 시기에 효과적인 치료를 하는 것이 바람직하다. 관절염의 증세를 개선하기 위하여 염증을 억제시키는 약물(NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatory drugs)이 사용되지만 관절염의 진행을 억제시키지는 못한다. 관절염의 진행을 억제시키는 약제를 총칭하여 DMARD(disease modifying anti-rheumatic drugs)라고 한다. 대표적인 약물이 methotrexate이다. Methotrexate는 투여 후 4-6주 후에 효과가 나타난다. 다른 DMARD에 비하여 비교적 효과가 빨리 나타나고 약제 내성이 적기 때문에 가장 신뢰할 수 있는 DMARD이고 다른 DMARD 치료의 기준이 되고 있다. 그러나 methotrexate만으로는 질병의 진행을 만족스럽게 막을 수 없다. 30-40% 환자들은 methotrexate 치료에도 불구하고 관절의 파괴가 진행된다. Hydroxychloroquine, sulfasalazine과 같은 DMARD를 병합하여 사용하면 methotrexate만으로는 만족스럽지 않던 환자들도 좋은 치료효과

를 경험한다. 이것은 류마티스관절염의 병태생리 기전이 다양한 경로를 통해 이루어짐을 의미하는 것이다. 최근 methotrexate와 유사한 기전을 가진 leflunomide의 개발로 류마티스관절염의 치료는 한 단계 향상되었다고 할 수 있다. Methotrexate에 충분하게 반응하지 않는 환자에 leflunomide 단독¹⁾ 혹은 methotrexate와 병합투여²⁾ 하였을 때 52%와 63%의 환자에서 만족할 만한 효과를 경험한다. 류마티스관절염의 병태생리 기전을 이해하게 되면서 종양괴사인자가 중추적인 역할을 하게 됨을 알게 되었고 이에 대한 억제제가 관절염의 호전에 도움이 되는 것이 무작위 이중맹검 임상시험으로 확인되었다. 생물학적 제제의 이용으로 류마티스관절염의 치료에 많은 진전이 있어 왔지만 아직도 원인 항원과 자가면역 기전은 연구되어야 할 부분이 많이 남아있는 상황이다.

이 글은 류마티스관절염에서의 자가면역과 관련된 최신 지견을 다루고자 한다. 첫째 자가면역의 일반론, 둘째 류마티스관절염에서 자가항체의 생성 과정과 병태생리 기전을 알아보고, 셋째 림프구의 depletion이 미치는 임상적 효과에 관하여 기술하고자 한다.

자가면역의 일반론

일반적으로 자가면역 질환은 병적인 자가항체의 출현을 특징으로 한다. 면역체계의 중요한 두 가지 세포는 T 림프구와 B 림프구이며 이들은 자가항원과 외부항원을 구별하고 외부항원도 바이러스인지 박테리아인지를 구별할 수 있다. B 림프구는 외부항원 분자에 결합하는 항체를 각각 한가지씩 생산하는데 T 림프구의 도움이 있는 경우에만 가능하다. T 림프구는 정상적인 면역반응, 즉 외부의 항원에 대하여 유도되므로 자가면역은 자

* 연세대학교 의과대학 내과학교실

가항원과 외부항원을 T 림프구가 혼동하는 것으로부터 시작되며 혼돈된 T 세포가 자가항원을 인지하는 B 림프구를 도와서 자가항체를 생성할 수 있다.

동물에 자가항원을 주사하여 자가면역을 유도할 수 있지만 대부분 수주 내에 사망한다. 사망에 이르지 않고 만성적인 염증이 발생하는 사람의 류마티스관절염의 자가면역과는 차이가 있다. 사람에서의 자가면역 기전은 단순한 자가항원의 투입에 의해 발생되지는 않는 것이다. 인간의 자가면역은 대부분 특정 원인 없이 우연히 발생된다. 그런데 한번 발생하면 거의 일생 동안 지속이 되는데 이것은 우연히 생성된 자가항체가 B 림프구 자신으로 하여금 계속 자가항체를 생성하게 하는 악순환을 되풀이 하는 성질까지 갖춘 자가항체를 만들어 내는 경우 설명될 수 있다.

항체를 만드는 면역글로불린의 유전자 repertoire는 germline gene의 random rearrangement에 의하여 만들어 지는데 이것이 외부항원과 결합하는 항체이면 B 림프구는 생존하여 계속해서 항체를 생성하게 된다. 일반적으로 새로 만든 항체가 자가항원에 결합하게 되면 B 림프구는 사멸하게 된다. 그러나 특수한 경우 자가항체를 생성하는 B 림프구가 죽지 않고 생존할 수 있는데 이때 T 림프구의 도움이 반드시 있어야 한다. 즉 T 림프구가 자가항체를 통해 B 림프구를 도와 줄 수 있어야 하고 B 림프구도 자기 자신이 자가항원을 인식하고 있음을 몰라야 한다. 이렇게 T, B 림프구를 속일 수 있는 자가항체는 다행히도 흔하지 않다. 이런 이유로 우리 몸에서는 대부분 자가면역이 일어 나지 않고 우리 몸의 일부 항원에 대해서만 자가 면역이 형성되게 된다.

자가항체가 존재한다고 자가면역질환이라고 볼 수는 없다. 검출되는 자가항체가 면역 과민반응에 의해 기관이나 조직을 손상시켜야 한다. 자가항체는 자가항원인식 T 림프구의 도움을 받은 B 림프구가 생성한다. EB virus 감염 혹은 IL-10의 영향으로 B 림프구가 활성화되는 경우를 제외하고는 T 림프구의 도움이 없이는 자가항체 생성 B 림프구는 존재할 수가 없다. 따라서 자가면역질환임을 증명하려면 자가항체와 자가항원특이 T 림프구의 존재 그리고 조직의 손상이 림프구에 의해 일어남을 증명하여야 한다. 그러나 아직까지 자가면역질환에서 어떻게 자가항체가 만들어지는지 그리고 자가항체가 어떻게 질병을 일으키는지 명확하게 알려져 있지 않고 있다.

류마티스관절염에서 자가항체의 생성 과정과 병태생리 기전

류마티스관절염에는 항체에 대한 항체가 존재하는 것이 특징이다. 항체는 Ig G, A, M, D, E 다섯 가지의 class가 있는데 류마티스관절염에서는 IgG class에 대한 항체가 존재하며 이를 류마티스인자(RF: rheumatoid factor)라고 한다. 자가항체인 류마티스인자가 류마티스관절염 환자의 70-80%에서 검출되기 때문에 류마티스관절염이 자가면역 질환이라고 인식되고 있다. 류마티스인자는 IgM, G, A class가 존재한다. 일반적으로 혈액 검사를 할 때는 agglutination을 일으키는 IgM class의 류마티스인자를 이용하여 검사한다. IgM class의 류마티스인자 면역복합체는 보체와 결합하면 곧 제거된다. 따라서 인체에 큰 해를 입히지는 않는다.

B 림프구는 동일한 외부항원을 인식하는 T 림프구로부터 도움을 받는다. B 림프구의 표면에 항체가 있는데 외부항원이 결합되면 외부항원은 세포내로 탐식되어 소화효소에 의해 잘게 부서진다. 세포내부의 carrier molecule에 부착되어 B 림프구 표면으로 이동되고 T 림프구에 제시된다. 만약 T 림프구가 제시된 항원을 외부항원으로 인식하면 항체 생성을 하도록 도움을 주고 도움을 받은 B 림프구는 분열하며 형질세포(plasma cell)로 분화한다. 류마티스관절염의 활막염 조직에는 B 림프구와 면역글로불린 생성 형질세포가 밀집되어 있고 많은 형질세포가 류마티스인자를 생성하고 있다. 류마티스인자는 자가항체인 류마티스인자의 생성을 스스로 자극하는 조건을 갖추고 있다. 그 기전을 살펴보면 다음과 같다^{3,4}. B 림프구 표면의 류마티스인자는 외부항원이 함유된 IgG 분자를 섭취한다. B 림프구는 외부항원 분자를 소화시켜 세포표면에 제시하고 외부항원을 인지하는 T 림프구로부터 도움을 받아 계속 항체를 분비하도록 도움을 받을 수 있다.

나행스럽게도 우리 몸에는 류마티스인자가 B 림프구로부터 잠시만 생성되도록 하는 제어 장치가 있다. 일단 T 림프구의 도움을 받은 B 림프구는 림프절로 이동한다. 이 때 외부항원이 함유되지 않은 자가항원 즉 IgG 분자가 B 림프구 표면 항체에 섭취되면 B 림프구는 사망 신호를 받고 죽게 된다. 류마티스인자를 만드는 B 림프구 주위에 외부항원이 붙어있지 않은 IgG가 많이 있으므로 죽게 된다는 의미이다.

그러나 만약 B 림프구가 IgG 류마티스인자를 만들 수 있게 되면 상황이 달라진다. IgG 류마티스인자는 이 체계를 속일 수 있다. B 림프구는 처음에는 IgM 류마티스인자를 만든다. IgG 류마티스인자를 만들기 위해서는 반드시 림프질의 follicle center로 이동해야 한다. 대부분 IgG 류마티스인자를 만들지 못하고 사멸하므로 IgG 류마티스인자를 만드는 사람은 드물다. 그러나 매우 특수한 상황 즉 바이러스 혹은 세균에 대한 IgG 항체가 random rearrangement(somatic editing)에 의하여 IgG 류마티스인자를 만들 수 있다. 이러한 세포는 follicle에서 외부항원이 부착되지 않은 IgG가 주위에 존재하더라도 생존할 수 있고 자신의 IgG 류마티스인자에 의해 clumping이 될 수 있다. 외부항원이 없는 IgG 항체를 섭취하게 되면 B 림프구는 사멸할 수 있으나 IgG와 보체가 유착되어 있는 상태에서는 B 림프구가 생존한다. 이는 IgG 류마티스인자를 만들어 내는 B 림프구는 사망 신호를 받지 않게 된다는 것이다. 다시 말하면 B 림프구가 IgG class의 류마티스인자를 만들어 내면 자신의 항체로부터 생존 신호를 받게 되고 T 림프구의 도움을 계속 받을 수 있어 자가항체 악순환의 고리가 형성된다.

IgG class의 류마티스인자는 self-association이 되어 보체와 결합을 하여도 대식세포에 의해 제거되지 않아 위험하다. 왜냐하면 self-association된 면역복합체는 혈관을 빠져 나올 만큼 크기가 작아 혈관 밖 조직의 대식세포를 자극하여 염증을 일으킬 수 있기 때문이다.

대식세포를 자극하는 IgG 류마티스인자는 CD16a(혹은 FcRIIIa)라고 하는 대식세포 표면의 수용체와 결합하여 염증반응이 시작된다⁵⁾. 류마티스관절염에서 염증이 일어나는 관절 활막, 폐, 심장 등에 있는 대식세포에만 이러한 수용체가 있어 이 조직에서 염증이 일어난다고 본다. 이 때 관절 조직에 IgG 류마티스인자를 생성하는 B 림프구가 출현하면 상황이 더 나빠질 수 있다.

IgG 류마티스인자는 self-association하여 큰 격자모양 복합체를 형성한다. 복합체 내부에 활성화된 보체와 type II collagen에 대한 항체가 연골의 표면에 농축될 수 있다. Neutral elastase가 연골에 상기 물질이 침착되도록 도와 준다.

한편 류마티스관절염의 IgG는 Fc의 불변 부위의 어떤 부위에 galactose residue가 대조군에 비해 적게 표현되어 있으며 이는 B 림프구에 galactosyl transferase의 결핍을 의미하는데 임

상적으로는 질병의 활성도와 연관되어 있다⁶⁾.

한편 류마티스인자를 생성하는 유전자는 항원에 의해 affinity maturation이 일어난다. 즉 germline gene product는 insulin, tetanus toxoid, β MG에 다발성으로 반응한다. 그러나 시간이 지나면서 IgG Fc와 단일 반응을 강하게 일으키는 affinity maturation을 일으킨다. 최초의 다반응(polyreactive) 류마티스인자가 생성되었을 때 type II collagen과 같은 epitope과 reactivity가 있게 되면 활막염이 관절연골에 모여질 수 있고 또한 증진될 수 있어 발병 이전에 기여할 수 있다⁷⁾.

그러나 류마티스인자가 음성인 환자도 있어 실제로 류마티스인자가 질병 발생에 관여하는지 여부에 대한 논란이 있어 왔다. 최근에는 유행시트루린화 단백(CCP; cyclic citrullinated peptide)에 대한 자가항체가 류마티스관절염 환자에서 증세가 발현되기 전부터 발견되고 비교적 특이적으로 발견되며⁸⁾ 특별히 류마티스인자가 음성인 환자에서도 발견이 된다고 보고되고 있어 시트루린화 단백질에 대한 자가항체가 발병 이전에 관여할 수 있음이 시사되고 있다. Peptidyl arginine을 citrulline으로 전환시키는 효소는 PADI(peptidyl arginine deiminase)이다. 이 효소는 류마티스관절염의 염증 활막조직에서 고도로 표현되어 있다. 이 효소의 주요 기질은 fibrin으로 추정되고 있으며 citrullinated fibrin이 류마티스관절염의 자가항체일 수도 있다는 증거들이 제시되고 있다⁹⁾. 항CCP항체의 친구 B 림프구가 류마티스관절염 환자와 정상인에서 관찰이 되며 류마티스관절염의 활막 조직에서 citrullinated fibrin에 반응하는 IgA, IgM이 PADI와 citrullinated peptide와 co-localization됨이 관찰되었다. 이는 활성화에 의해 항CCP항체가 생성될 수 있음을 시사하는 것이고 활막조직에서 자가 항원이 deimination이 되면 국소적으로 자가항체의 생성을 유도할 수 있다는 의미이다. 임상적으로도 류마티스관절염의 발병 초기에 70%의 환자에서 검출되고 있다¹⁰⁾.

상기한 두가지 자가 항체 이외에도 다양한 자가항체가 검출되고 있어 류마티스관절염에서 자가항체가 존재한다는 사실은 부정할 수 없을 것 같다. IgG와 반응하는 조력 T 림프구가 류마티스관절염 환자에서 발견된 바가 없으므로 T 림프구는 일단 특정 항원과 결합한 후 류마티스인자 특이 B 림프구에 결합하여 도움을 주게 될 것이다. 이러한 항원 중 대표적인 것이 p205이다. 아직 기능은 모르지만 류마티스관절염 환자의 활막과 활액에서 발

견되고 T 림프구를 자극할 수 있다¹¹⁾. 흥미로운 것은 p205가 면역글로불린 중체의 3, 4 불변부위(constant region)와 높은 펩티드서열 유사도를 보인다고 하는 것이나¹²⁾.

또한 류마티스관절염에서 glucose 6 phosphatase isomerase(GPI)에 대한 항체의 존재가 발견되었다¹³⁾. 류마티스관절염의 실험동물 모델인 TCR transgenic mice에서 ubiquitous 항원인 G6PI가 자가항원으로 발견되었다. 류마티스관절염의 64%에서 이 항체가 증가해 있고 항체 분석을 통하여 항원유도면역 반응임이 밝혀졌다. 조직검사에서 활막세포와 소동맥의 내피세포를 따라서 이 항체가 관찰되고 있다. 그러나 혈청음성적추관절증과 같은 다른 질환에서도 이 항체가 증가해 있고 건강인 및 다른 결합조직 질환에서도 비슷한 빈도로 발견되고 있는 점으로 아직 자가항원으로서의 가치에 대하여 논란의 여지가 있다^{14,15)}. 그러나 전신질환이 없는 류마티스관절염(5%)에서보다 류마티스결절(18%), 혈관염(45%), Felty syndrome(92%)에서 높게 나타나 이 항체는 관절의 전신 증세의 발현과 연관되어 있음이 알려져 있다¹⁶⁾.

류마티스관절염에서 림프구의 Depletion이 미치는 임상적 효과

자가항체는 우연히 만들어지게 되는데 대부분은 몸에서 문제를 일으키지 않고 제거가 되지만 어떤 경우 항체가 계속적으로 만들어지는 악순환을 거듭하게 되고 항체의 특징에 따라서 질병을 일으킨다. 이론적으로 자가항체를 만드는 세포를 제거하면 이러한 악순환을 막을 수 있다.

최근까지 류마티스관절염의 병리기전에서 T 림프구와 대식세포 및 섬유아세포가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있었다. 류마티스관절염의 발병에 T 림프구가 관여하고 있을 것이라는 증거는 다음과 같다. 첫째 류마티스관절염의 활막에 CD4+ T 림프구가 심하게 침윤되어 있으며¹⁷⁾, 둘째 류마티스관절염의 발병과 MHC class II allele과 연관되어 있고¹⁸⁾, 셋째 동물 모델에서 항원특이 CD4+ T 림프구가 중요한 역할을 하고 있으며, 넷째 apheresis를 통하여 림프구를 제거하면 임상적으로 관절염이 호전된다는 사실이다.

이를 기초로 하여 CD4+ T 림프구 제거 요법이 시행되었다. 1989-1995년 사이에 8번의 공개 임상시험에서는 효과가 있음이 판명되었으나 133명을 대상으로 한 3차례의 무작위 대조군 임상시험

결과는 호전 효과가 없는 것으로 판명되었다¹⁹⁾. 이에 대한 설명으로는 첫째 CD4+ T 림프구의 제거가 불충분했을 것이라고 보고 있다. 몇 개의 항원 특이 T 림프구만 존재하여도 세포매개 면역반응을 일으킬 수 있기 때문이라는 것이다. 둘째 CD4+ T 림프구의 제거가 말초혈액에만 일어나서는 효과가 없고 관절염의 활막 조직에서 일어나야 하기 때문이라고 주장하고 있다. 셋째 naive T cell(CD45RA+)이 memory T cell(CD45RO+)에 비해 더 민감하게 제거되었기 때문일 것으로 추측하고 있다. 그 후 non-depleting anti-CD4 T cell monoclonal antibody 약제에 대한 무작위 대조군 임상시험을 4주간 136명에 대하여 시행한 결과 ACR20가 위약군에서 20%, 치료군에서 50%로 의미있는 개선 효과를 보이기는 하였지만 실제 T 림프구에 대한 치료는 기대에 못 미치고 있다²⁰⁾.

최근 B 림프구를 target으로 하는 치료가 각광을 받고 있다. B 림프구의 CD20에 대한 chimeric monoclonal antibody인 rituximab이 그것이다. Rituximab은 2차례의 주사로 지속적인 B 림프구의 depletion을 유도하고 위약 대조군에 비하여 의미있는 임상적 호전을 보인다. Uncontrolled trial에서 rituximab이 단독 혹은 glucocorticoid와 cyclophosphamide 복합 치료로 류마티스관절염의 임상증상이 효과적으로 개선되었다고 보고하였다. 이어진 controlled trial에서 161명의 류마티스인자 양성 류마티스관절염을 대상으로 28주 투여후 관찰한 결과 methotrexate+rituximab/rituximab+cyclophosphamide 투여군이 methotrexate 단일군에 비해 의미있게 임상 증세가 개선되었다. 염증과 관련된 기준의 20%가 개선되는 지표인 미국류마티스학회(ACR) 20를 만족하는 비율이 대조군에서 38%임에 비하여 rituximab 군에서는 65-73%이었고, ACR50는 13%와 33-43%, ACR 70는 5%와 15-23%로 나타났다. 유럽류마티스학회(EULAR) criteria를 적용하였을 때에도 대조군에서 50%, rituximab 투여군에서 83-85%의 의미있는 개선 효과를 보였다²¹⁾.

Rituximab 투여 후 말초혈액의 B 림프구 수는 거의 측정할 수 없을 정도로 내려가고 24 주간 동안 유지된다. 혈중의 총 면역글로불린치는 많이 떨어지지 않지만 자가항체인 류마티스인자는 기저치에 비하여 100-140 IU/L 만큼 의미있게 감소한다. 그리고 류마티스인자와 항CCP항체가 증가하

면 관절염이 재발한다. 22명의 재발 예에서 B 림프구 감소증이 소실되고 IgM, IgA RF와 항CCP 항체가 증가할 때 재발함을 보고하였다²²⁾. 이것은 rituximab이 자가항체 생성 B 림프구에만 예민하게 반응할 가능성을 보여 주는 것으로 류마티스관절염의 발병기전에 자가면역이 관여함을 보여 주는 결과로 매우 흥미롭다.

결론적으로 자가면역 질환의 특징은 병적 자가항체를 생성하는 것이다. 류마티스관절염에서 대표적인 병적 자가항체는 IgG 류마티스인자인데 이 자가항체는 스스로 류마티스인자의 생성을 촉진시킬 수 있을 뿐 아니라 면역복합체를 형성하여 보체 활성화를 통한 만성 활막염 뿐 아니라 전신적인 염증을 일으킬 수 있다. 그러나 류마티스관절염 환자에서 모두 류마티스인자가 발견되는 것은 아니며 이런 환자들에서 최근 발견된 항 CCP 항체

의 존재는 류마티스관절염이 자가면역 질환 특히 B 림프구의 문제가 있는 질환임을 시사하는 소견이다. 그 동안 T 림프구와 활막의 대식세포 그리고 섬유아 세포가 병태 생리에 주요한 기능을 한다고 알려져 왔으며 B 림프구는 비교적 수동적인 역할을 한다고 알려져 왔는데 항CD20단클론항체가 류마티스관절염에 우수한 효과를 보이고, 특히 자가항체 생성 억제와 연관이 깊음이 알려져 B 림프구의 중요성이 각광을 받고 있다. 류마티스인자와 항CCP 항체 이외에도 G6PI, p205와 같은 항원에 대한 항체의 존재가 밝혀졌지만 아직 류마티스관절염의 원인 항원에 대한 명확한 설명을 할 수 없으므로 향후 다른 항원의 존재가 연구되어질 것으로 생각되며, B 림프구를 표적으로 한 병태생리 기전의 연구 및 이를 통한 치료 방법의 개발이 많이 이루어질 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Emery P, Broedveld FC, Lemmel EM et al. (2000) : A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology(Oxford)*, **39** : 655
2. Weinblatt M, Kremer JM, Coblyn JS (1999) : Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, **42** : 1322
3. <http://www.ucl.ac.uk/~regfjxe/Arthritis.htm>
4. Edwards JCW, Cambridge G and Abrahams VM (1999) : Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? *Immunology*, **97** : 1868-1876
5. Abrahams VM, Cambridge G, Lydyard PM and Edwards JCW (2000) : Induction of tumour necrosis factor alpha production by human monocytes: a key role for Fc gamma RIIa in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, **43** : 608-616
6. Axford JS, Lydyard PM, Isenberg DA et al. (1987) : Reduced B-cell galactosyltransferase activity in rheumatoid arthritis. *Lancet*, **2** : 1486
7. Lafyatis R, Flipo RM, Duquesnoy B et al. (1992) : Antibodies in rheumatoid synovial fluids bind to a restricted series of protein antigens in rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum*, **35** : 1016
8. De Rycke L, Peene I, Hoffman IE et al. (2004) : Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis*, **63** : 1587
9. Massson-Bessiere C, Sebbag M, Girbal-Neuhausser E (2001) : The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deaminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. *J Immunol*, **166** : 4177
10. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA et al. (2000) : The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, **43** : 1831
11. Blass S, Schumann F, Hain NA et al. (1999) : p205 is a major target of autoreactive T cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, **42** : 971
12. Blass S, Engel JM, Burmester GR (1999) : The immunologic homunculus in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, **42** : 2499
13. Matsumoto I, Staub A, Benoist C, Mathis D (1999) : Arthritis provoked by linked T and B cell recognition of a glycolytic enzyme. *Science*, **286** : 1732
14. Goldbach-Mansky R, Matsumoto I, Benoist C et al. (2001) : Prevalence of reactivity to glucose-6-phosphate isomerase in patients with synovitis of recent onset (abstract). *Arthritis Rheum*, **44** : S76
15. Herve CA, Wait R, Venables PJ (2003) : Glucose-6-phosphate isomerase is not a specific autoantigen in

- rheumatoid arthritis. *Rheumatology(Oxford)*, **42** : 986
16. van Gaalen FA, Toes RE, Ditzel HJ et al. (2004) : Association of autoantibodies to glucose-6-phosphate isomerase with extraarticular complications in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, **50** : 395
17. Schmidt D, Goronzy JJ, Weyand CM (1996) : CD4+ CD7- CD28- T cells are expanded in rheumatoid arthritis and are characterized by autoreactivity. *J Clin Invest*, **97** : 2027
18. de Vries N, Tijssen H, van Riel PL, van de Putte LB (2002) : Reshaping the shared epitope hypothesis: HLA-associated risk for rheumatoid arthritis is encoded by amino acid substitutions at positions 67-74 of the HLA-DRB1 molecule. *Arthritis Rheum*, **46** : 921
19. Epstein WV (1996) : Expectation bias in rheumatoid arthritis clinical trials. The anti CD4 monoclonal antibody experience. *Arthritis Rheum*, **39** : 1773
20. Panayi GS, Choy EH, Connolly DJA et al. (1996) : T cell hypothesis in RA tested by humanized non-depleting anti CD4 mAb treatment II: Clinical activity is related to pharmacodynamic effects (abstract). *Arthritis Rheum*, **39** : S244
21. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J et al. (2004) : Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, **350** : 2572
22. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC et al. (2003) : Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, **48** : 2146