

## **Immunopatogenesi ed immunoterapia dell'artrite reumatoide**

U. FIOCCO, L. COZZI, M. ROSADA, S. TODESCO

*Parole chiave: Artrite reumatoide - patogenesi - immunoterapia.*

## **Immunopathogenesis and immunotherapy of rheumatoid arthritis**

*Key words: Rheumatoid arthritis - pathogenesis - immunotherapy.*

### **Summary**

---

In rheumatoid arthritis unknown (hetero and/or auto) antigens, present in the joints, stimulate a chronic inflammatory cell-mediated immune reaction of Delayed Hypersensitivity type (DHT). The lack of aetiology understanding was the major limitation in obtaining effective therapy. The inflammatory reaction of rheumatoid synovitis may be classified on the basis of different DTH reaction phases: a cognitive and activation phase; an effector phase of inflammation and an invasive phase of cartilage and bone destruction. The critical component for CD4 T-cell activation, the T-cell receptor (TCR) recognizing antigenic-peptide in the context of major histocompatibility complex (MHC) class II structures, has been defined in molecular terms. This has promoted the development of new approaches in the specific modulation of T-cell activity. Considerable progress has been made in defining the function of adhesion molecules, encompassing several distinct molecular classes, involved in cell differentiation/proliferation and selective recruitment and retention of specific cell types in the synovial microenvironment. The balance between cytokines and their inhibitors plays a major role in the persistence of chronic inflammation and several cytokines-based approaches are being experimentally used.

## Introduzione

---

Nell'artrite reumatoide (AR) etero e/o auto antigeni (Ag) ignoti inducono nella membrana sinoviale e nelle cartilagini articolari un processo infiammatorio cronico con le caratteristiche di una risposta autoimmune di tipo cellulo-mediato, ma la mancata conoscenza dell'etiologia ha rappresentato fino ad ora la principale limitazione per la messa a punto di una terapia efficace.

Il concetto dell'AR come malattia autoimmune è derivato dalla evidenza delle alterazioni «umorali», quali gli autoanticorpi e gli immunocomplessi, prodotti nel cavo articolare. L'idea di una risposta cellulo-mediata nella patogenesi della sinovite è stata suggerita dalle iniziali osservazioni della presenza di neoangiogenesi e di infiltrati linfocitari perivascolari nelle fasi precoci della sinovite (20, 28).

Il concetto di una reazione di ipersensibilità ritardata si è andato affermando negli anni '60 in base allo studio di modelli sperimentali (7) ed alla dimostrazione della prevalenza di T linfociti e della produzione di linfochine nel cavo articolare (32).

Il ruolo delle cellule T nelle malattie immunomediate si è andato meglio delineando a partire dagli anni '80, con l'introduzione degli anticorpi monoclonali (AbMo). Da allora una estesa caratterizzazione immunoistochimica degli infiltrati sinoviali ha permesso di dimostrare nell'AR gli aspetti considerati tipici di una malattia autoimmune T cellulo-mediata, come la presenza di T linfociti in stretto contatto con aree di abnorme espressione di molecole MHC di classe II (CII) (endoteli, sinoviociti, condrociti). La distribuzione micro-anatomica simile alla zona paracorticale dei linfonodi, con marcata prevalenza di cellule CD4 nelle aree degli aggregati linfocitari perivascolari e dei centri germinativi, in presenza di cellule dendritiche MHC CII positive, ha indotto ad ipotizzare una alterata immunoregolazione, con persistente immunostimolazione autologa dei T linfociti (16).

Di recente, l'introduzione di metodiche di biologia molecolare ha permesso di definire le basi molecolari del riconoscimento antigenico e dell'attivazione della cellula T, portando ad una più precisa caratterizzazione delle risposte funzionali dei T linfociti in vivo.

Una reazione di ipersensibilità ritardata viene innescata dalla introduzione di un antigene (Ag) estraneo in un tessuto periferico di un organismo sensibilizzato all'Ag. Negli eventi successivi, il riconoscimento dell'Ag e l'attivazione di una cellula CD4 Ag-specifica, induce il rilascio di citochine con reclutamento di altri leucociti, tra cui monociti, che una volta attivati, assumeranno il ruolo di cellule effettrici finali della reazione.

I diversi stadi della sinovite reumatoide si possono definire in base agli eventi di una reazione cellulo-mediata (Tabella I).

Tabella I - Stadi della sinovite reumatoide.

<b>STADIO 1:</b>	<b>FASE COGNITIVA E DI ATTIVAZIONE</b> — Presentazione peptide - MHC e riconoscimento (TCR-CD4) — Attivazione TCD4 Ag-specifiche e cellule endoteliali
<b>STADIO 2:</b>	<b>FASE EFFETTRICE O INFIAMMATORIA</b> — Prolif./differ. TCD4 «Memory» Ag-specifiche — Immigrazione: PMN / T / B / M / cell. dendritiche — Neoangiogenesi — Attivaz./differ.: T / B / M
<b>STADIO 3:</b>	<b>FASE INVASIVA</b> — Prolif./differ. M, fibroblasti, condrociti — Degradazione matrice cartilaginea ed ossea

## Stadio 1: fase cognitiva o di attivazione

### Natura dell'antigene (etero/auto Ag?)

Il danno tissutale derivato da una risposta T-cellulare può essere mediato da un Ag peptidico esogeno oppure da un Ag autologo, riconosciuto da cellule TCD4 autoreattive. Nell'AR possono essere rilevanti sia un Ag esogeno per l'innescò della risposta, che un auto-Ag, in grado di reagire in modo crociato con il precedente, per il mantenimento della stessa. La partecipazione di un Ag esogeno può essere suggerita dalla somiglianza della sinovite reumatoide con quella di artriti croniche infettive (clamidia, yersinia, borrelia), in cui Ag estranei persistono nel cavo articolare inducendo una stimolazione T Ag-specifica (25, 39).

Invece l'associazione dell'AR con Ag MHC di classe II (CII) e la presenza di infiltrati T-cellulari nella sinovia, in analogia con altre malattie autoimmuni, inducono a sospettare l'esistenza di un auto-Ag specifico localizzato nel tessuto bersaglio. Cloni di cellule T, specifici per auto-Ag come il collagene di tipo II o le proteine heat-shock protein (65 KDa) sono stati dimostrati nel cavo articolare di pazienti con AR, ma poiché il riconoscimento di tali molecole non è ristretto per gli alleli MHC CII associati alla AR, esse non possono essere considerate al momento Ag etiologici della malattia (33).

### Presentazione e riconoscimento dell'Ag

L'associazione dell'AR con alleli MHC CII DR4 e DR1 (29) e solo con alcuni sottotipi di questi (Dw4; Dw14; Dw15), sottolinea il ruolo importante delle molecole MHC CII nel determinare il riconoscimento dell'auto-Ag da parte delle cellule T autologhe. Un approccio interessante in malattie autoimmuni come l'AR in cui l'auto-Ag è ignoto, è stato l'identificazione delle sequenze molecolari condivise da alleli diversi associati alla stessa malattia, come la terza regione ipervariabile della catena beta 1 per il DR1 e DR4 (38). In base alla conformazione delle molecole di CII, tale sequenza risulta potenzialmente in grado di reagire con gli epitopi dell'auto-Ag e con il recettore specifico TCR delle cellule T autoreattive e può quindi essere utilizzata per selezionare etero- o auto-Ag rilevanti per la malattia (35).

Una risposta T cellulare verso un auto-Ag associato alla malattia dovrebbe comportare un repertorio ristretto delle regioni variabili (V) dei TCR nei linfociti dell'AR, analogamente a quanto evidenziato in malattie autoimmuni sperimentali come l'encefalite allergica sperimentale e l'artrite da collagene (11).

Al momento, lo studio dell'organizzazione dei geni TCR con sonde molecolari o AbMo ha permesso di dimostrare soltanto che il repertorio TCR espresso dai linfociti sinoviali è differente da quello del sangue periferico e che in alcuni pazienti è presente un clonotipo dominante (oligoclonalità) a livello sinoviale, comune alle diverse sedi articolari, ma variabile da soggetto a soggetto (35).

È interessante come l'oligoclonalità sia stata dimostrata solo con l'analisi di cellule T sinoviali già attivate in vivo (IL2R+), in grado di proliferare all'IL2 (19).

La frequenza delle cellule T oligoclonali (1:600) è risultata sovrapponibile a quella riportata nel corso di risposte cellulo-mediate specifiche, in sedi localizzate (leishmania). Tali dati suggeriscono, in analogia a quanto rilevato nelle artriti reattive e nella malattia di Lyme, che le cellule T IL2R+ rappresentino T linfociti Ag-specifici, proliferanti verso un Ag etiologicamente rilevante per la sinovite reumatoide (19, 25).

## **Stadio 2: fase effettrice. - Stadio 3: fase invasiva**

---

Di recente la possibilità di evidenziare direttamente nei tessuti la trascrizione di geni di recettori, di interleuchine ed enzimi, mediante l'ibridizzazione in situ con sonde molecolari, ha reso possibile precisare la localizzazione, lo stato di attivazione e di differenziazione funzionale delle cellule della sinovite reumatoide e definire le tappe che costituiscono i punti nodali della risposta cellulare nella sinovia.

### **Molecole di adesione**

Dopo il riconoscimento dell'Ag, la transizione del fenotipo delle cellule TCD4CD45RA vergini (naive) in quello di cellule presentate (memory) CD4CD45RO, è accompagnato da un aumento nella densità delle molecole di adesione espresse sulla membrana che ha un ruolo importante nel tipo preferenziale di migrazione delle T memory verso i tessuti periferici e nel loro posizionamento e differenziazione in tali sedi (1, 26, 39).

L'attivazione Ag di una TCD4 memory e la conseguente adesione all'endotelio, ha come effetto l'attivazione delle cellule endoteliali (espressione di molecole di adesione, di molecole MHC CII, produzione di citochine), dalle quali dipende la regolazione della chemiotassi, adesione e migrazione di leucociti nel tessuto (39).

Le molecole di adesione sono risultate intensamente espresse su endoteli, infiltrati sinoviali e lining sinoviale nell'AR (13) (Tabella II). L'assenza di recettori di migrazione tessuto-specifici, a differenza di quanto osservato per la cute e le mucose intestinali, suggerisce la trasformazione della sinovia reumatoide in un organo linfoide secondario, per il perdurare della immunostimolazione locale. Ciò comporta un incremento dell'afflusso di T linfociti, ed in particolare l'immigrazione nella sinovia anche di cellule TCD4 naive, attraverso l'endotelio alto delle venule post-capillari (39).

La compartimentalizzazione delle varie popolazioni cellulari all'interno della sinovia è regolata dalla espressione delle molecole di adesione e dalla presenza di interleuchine (IL) (14).

Cellule come i PMN, prive di molecole di superficie come le integrine VLA4, recettori della fibronectina, passano rapidamente nel liquido sinoviale, attratti dall'IL8 prodotta dal lining sinoviale. I TCD4 memory, che esprimono intensamente le VLA4 (26) (Tabella II), aderiscono ad endoteli e sinoviociti, per l'espressione di un ligando specifico su tali cellule (VCAM-1) e si posizionano nell'interstizio, ricco di fibronectina (13).

Anche tra le cellule CD4 è stata notata una localizzazione differente per la frazione TCD45RA, che risulta prevalente negli aggregati perivascolari di minori dimensioni, rispetto alla TCD4CD45RO, che occupa gli aggregati linfocitari più estesi (18). Ciò suggerisce una continua immigrazione di cellule naive attraverso gli endoteli sinoviali. L'accresciuta espressione dell'IL-2R presente sulle cellule CD4CD45RA naive nel sangue periferico, ed invece su quelle TCD4CDRO memory nella sinovia, rinforza l'idea di una transizione nella sinovia del fenotipo naive in quello memory, per attivazione locale (23).

**Tabella II** - Espressione di molecole di adesione nella sinovite reumatoide.

LINFOCITI	ENDOTELI	SINOVIOCITI
<i>RECETTORI DI MIGRAZIONE</i>	<i>LIGANTI</i>	<i>LIGANTI</i>
LFA-1( $\beta$ 2integrine) CD11a CD18	ICAM-1(superfam. Ig) CD54	ICAM-1
VLA-4( $\beta$ 1integrine) CD49d CD29	VCAM-1 Fibronectina	VCAM-1 CS-1
CD2	LFA3(superfam. Ig) CD58	LFA-3
LECAM-1(selectine) Leu 8 - CD62	Adressina vascolare	
Recettore TCD4 memory	ELAM-1(selectine)	ELAM-1
H-CAM (cart. link prot.) CD44	Adressina vascolare	Acido ialuronico Collagene
TCD4 liquido sinoviale		
incremento	riduzione	
CD2	CD62	
CD29	CD15	
CD44		
CD49		
CD54		
CD58		

L'intensa espressione di molecole di adesione da parte dei sinoviociti, evidenziata solo di recente nell'AR (22), riveste un notevole interesse e rappresenta una delle vie di mantenimento ed amplificazione della reazione infiammatoria indotta dalle cellule T, in stretta connessione con il network delle citochine.

Oltre all'adesione specializzata con i T linfociti, che induce la produzione di citochine, le molecole di adesione intervengono anche nel controllo della differenziazione e proliferazione dei sinoviociti in risposta alla degradazione della matrice intercellulare (22). Rilevante in tal senso risulta l'espressione di protooncogeni (*myc*; *cfos*) e di fattori di crescita (PDGF), in grado di attivare proteasi (catepsine; collagenasi) e tirosinchinasi, evidenziata nelle sedi di distruzione della cartilagine e dell'osso (12, 37).

## Citochine

Lo studio della localizzazione delle citochine nella sinovite reumatoide ha dimostrato una prevalente localizzazione sia dei trascritti (mRNA), che delle molecole proteiche delle citochine proinfiammatorie (IL1, TNF), a livello dei sinoviociti (tipo A e B) nel lining e nella giunzione condro-sinoviale (4, 5) (Tabella III). Tale aspetto, associato all'assenza di linfocine prodotte dalle cellule T, ha suggerito un ruolo preponderante del monocita/macrofago nel perpetuare la malattia (10).

In realtà i dati più recenti ottenuti con l'ibridizzazione in situ, dimostrano la presenza di trascrizione spontanea in vivo, nei T linfociti sinoviali dei geni per l'IL2, IL3, IL4, IL6, INF e quindi confermano il ruolo effettrice di tali cellule nella reazione infiammatoria della sinovite (34). L'attivazione dei T linfociti nella sinovia ed il loro pattern di trascrizione di linfocine, caratteristico di cellule sia di tipo naive che memory (1), può spiegare la riaccensione dell'AR in corso di terapia con IL2 (21).

La scarsità di molecole proteiche indotte dai T linfociti (IL2, INF $\gamma$ ) a livello della membrana sinoviale si può spiegare o in base ad un elevato turnover da parte di cellule attivamente proliferanti, od alla espressione di pattern di produzione di linfocine ristretti, da parte di cellule T molto differenziate per la continua stimolazione locale (1). In alternativa, un blocco di sintesi post-trascrizionale può essere invece indotto da linfocine immunosoppressive come l'IL10 ed il TGF-B (34).

Anche considerando i T linfociti responsabili dell'innesco e della stimolazione autoAg-specifica nel corso della reazione infiammatoria della sinovite (25), va sottolineato il ruolo fondamentale delle principali IL proinfiammatorie IL1 e TNF, tra loro sinergiche, nell'amplificazione della progressione della malattia. Tale ruolo, del quale vi sono evidenze simili in altre patologie autoimmuni, è basato sulla capacità di indurre la produzione di altre citochine specializzate (IL1, INF $\gamma$ , GM-CSF, PDGF, IL6, IL8), l'espressione di molecole di adesione e la produzione di enzimi e mediatori (2, 4).

**Tabella III** - Localizzazione delle citochine nella sinovite reumatoide.

	<i>Citochine</i>	<i>Proteina</i>	<i>mRNA</i>	<i>Recettore</i>
LINING SINOVIALE	IL-1 $\beta$	+		IL-1R
	TNF $\alpha$	+		TNF $\alpha$ R
	IL-6	+		
	IL-8	+		
	TGF $\beta$ 1	+		
	PDGF $\beta$			+
	EGF			+
AGGREGATI LINFOCITARI (Zona di transizione)	IL-6	+		IL-2 $\alpha$ R
AREE PERIVASCOLARI	TGF- $\beta$ 1	+		TNF $\alpha$ R
LINFOCITI ISOLATI (sinovia)	IL-2		+	IL-2 $\alpha$ R
	IL-4		+	
	IL-6		+	
	INF- $\gamma$		(+)	
	IL-3		(+)	
ENDOTELI	IL-6	+		TNF $\alpha$ R
	GM-CSF	+		
	PDGF- $\beta$	+		
GIUNZIONE CONDRO-SINOVIALE	IL1 $\alpha$	+		IL-1R
	TNF $\alpha$	+		TNF $\alpha$ R
	IL-6	+		IL-1ra
	GM-CSF	+		
	TGF- $\beta$ 1	+		

### Immunoterapia specifica

In questi ultimi anni con la comprensione dei meccanismi responsabili della patogenesi della sinovite reumatoide, si è andato affermando il concetto di una immunoterapia «specifica» in sostituzione della terapia immunosoppressiva convenzionale non selettiva. L'utilizzazione di precisi bersagli molecolari come recettori e mediatori implicati nella risposta immune permetterebbe una immunoregolazione selettiva ed una minor tossicità, rispetto alla terapia convenzionale (11).

I tentativi di immunoterapia specifica già noti per l'AR, riguardano l'utilizzo di anticorpi poli/monoclonali, la vaccinazione con cellule T e l'impiego di interleuchine ricombinanti (Tabella IV).

Dato che il processo della sinovite reumatoide ricalca le fasi di una reazione T cellulo-mediata, i bersagli ideali dell'immunoterapia specifica sono le molecole che interagiscono più a monte nella cascata di eventi che portano all'amplificazione della risposta cellulare ed al danno tissutale.

La mancata conoscenza dell'Ag e l'assenza di un repertorio ristretto per i T linfociti nell'AR, rappresentano attualmente un limite agli interventi mirati alle molecole MHC-CII ed al TCR, che sono risultati efficaci nei modelli sperimentali (11). Esistono tuttavia esperienze preliminari sulla utilizzazione di anticorpi poli/monoclonali contro le molecole MHC-CII, privi di effetti collaterali e dotati di una certa risposta clinica (9, 27) e sulla vaccinazione con cellule T, che si è dimostrata di scarsa efficacia clinica (11).

L'immunoterapia specifica con anticorpi monoclonali ha ricevuto un grande impulso grazie alla estesa caratterizzazione delle molecole di membrana dei leucociti ed alle acquisizioni derivate dalla sua applicazione nella terapia dei tumori e del trapianto (36).

Nel tentativo di immunoterapia specifica dell'AR sono stati impiegati AbMo diretti verso antigeni linfocitari e verso interleuchine (Tabella IV). I primi si possono suddividere in molecole di adesione specifica: MHC-CII; molecole di adesione aspecifica: CD4 e CD54; molecole di attivazione: CD25-CD7 e molecole panlinfocitarie: CD5 e CDw52.

**Tabella IV** - Immunoterapia specifica attuata nell'artrite reumatoide.

AGENTI		BERSAGLI			
FARMACOLOGICI:					
— Ciclosporina		Recettore di membrana T e B (calcineurina-ciclofillina?)			
BIOLOGICI:					
— Interleuchine ricombinanti: IFN $\gamma$					
— Inibitori interleuchine ricombinanti: IL-1ra		IL-1 $\alpha$			
		IL-1 $\beta$			
— Vaccini cellule T sinoviali		TCR			
— Anticorpi					
Policlonali		MHC-CII	T	M	B
Monoclonali murini		MHC-CII	T	M	B
		IL-6			
		CD5	T	B	
		CD7	T		
		CD25(IL-2R)	T	B	M
		CD4	T	M	
		CDw52	T	B	M
		CD54(ICAM-1)	T	B	M E
conjugati con tossine		CD5			
chimerici		CD7			
		CD4			
umanizzati		CDw52			

Al momento tutti gli studi risultano condotti su piccoli gruppi di pazienti in trial non controllati. Inizialmente sono stati impiegati solo AbMo murini, che possono indurre risposte anti-topo, che limitano l'efficacia della terapia. Grazie alla ingegneria genetica è stato possibile ottenere AbMo chimerici (associazione di catene pesanti umane e variabili murine) ed ora anche AbMo umanizzati (AbMo umano con regioni ipervariabili murine) (15) (Tabella IV). Complessivamente da tali esperienze è emersa l'assenza di effetti collaterali rilevanti ed in particolare di immunodepressione o di reazioni anafilattiche, anche dopo ripetute inoculazioni. Incoraggiante è anche la presenza di una discreta percentuale di risposte cliniche, in media della durata di qualche mese ed in genere non accompagnate da modificazioni degli indici di flogosi.



Data l'evidenza di un coinvolgimento dei TCD4 nella patogenesi dell'AR e l'efficacia della ciclosporina, gli AbMo più diffusamente impiegati sono quelli anti-CD4. Attualmente i pazienti trattati sono più di cento. Gli effetti collaterali sono risultati molto lievi, come comparsa di sindrome flu-like, forse indotta da produzione di IL6. Una risposta clinica, riportata nel 60% dei casi, risulta discretamente variabile a seconda dell'AbMo utilizzato. Il meccanismo d'azione non è noto e l'efficacia non è correlata all'entità della deplezione linfocitaria, di solito limitata alle prime 24 ore dall'inoculazione (24).

Il tentativo di modulare il network delle citochine nella immunoterapia specifica dell'AR può seguire due approcci differenti, quali l'utilizzazione di citochine ricombinanti, oppure il blocco dell'azione di citochine dannose, che prevede l'impiego di AbMo anti-citochine o anti-recettore o di inibitori come recettori antagonisti (ra) ricombinanti, la cui produzione naturale è stata evidenziata nel cavo articolare dell'AR (2, 6) (Tabella IV). L'utilizzazione di INF $\gamma$  ricombinante nell'AR è risultata priva di efficacia (3), mentre l'impiego di AbMo anti-IL6 e IL2R è risultato più incoraggiante (24).

Sembrano inoltre promettenti, in base ai dati ottenuti nei modelli sperimentali, l'impiego di IL1ra, ora allo studio nell'uomo e gli AbMo anti-TNF ed il TNFsR (4, 6).

## Riassunto

---

La presenza nell'ambito sinoviale di auto e/o eteroantigeni, tuttora sconosciuti, provoca nell'artrite reumatoide un processo infiammatorio cronico su base immunitaria cellulo-mediato, sul modello della reazione da ipersensibilità ritardata (RIR) ed il mancato riconoscimento dell'agente/i eziologico/i costituisce un ostacolo fondamentale nella ricerca di una terapia efficace.

La sinovite reumatoide può essere schematicamente suddivisa sulla base di tre differenti momenti della RIR: una prima fase cognitiva o di attivazione; un secondo momento flogistico effettore ed una terza fase caratterizzata dal progressivo coinvolgimento cartilagineo ed osseo. Il riconoscimento, in termini molecolari, dei complessi in grado di promuovere l'attivazione dei linfociti TCD4, dei loro rapporti con il sistema maggiore di istocompatibilità di classe II ha consentito lo sviluppo di nuove possibilità terapeutiche connesse ad una modulazione specifica dell'attività dei linfociti T. Inoltre le nuove conoscenze circa le funzioni delle molecole di adesione coinvolte nei processi di proliferazione e differenziazione cellulare ed in altre fasi della flogosi reumatoide, e le interazioni fra citochine ed i rispettivi inibitori hanno ulteriormente contribuito ad allargare lo studio di un approccio immunoterapeutico selettivo.

Nel presente lavoro, gli Autori analizzano sotto l'aspetto immunopatologico le differenti fasi della sinovite reumatoide e le caratteristiche principali di un'immunoterapia specifica mirata.

## Bibliografia

1. AKBAR A.N., SALMON M., JANOSSY G.: The synergy between naive and memory T cells during activation. *Immunol. Today* **12**: 184, 1991.
2. AREND W.P., DAYER J.M.: Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **33**: 305, 1990.
3. CANON G.W., PINKUS S.H., EMKEY R.D.: Double blind trial of recombinant  $\gamma$ -interferon versus placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **32**: 964, 1989.
4. CHU C.Q., FIELD M., ALLARD S.: Detection of cytokines at the cartilage/pannus junction in patients with rheumatoid arthritis: implication for the role of cytokines in cartilage destruction and repair. *Br. J. Rheum.* **31**: 653, 1992.
5. DELEURAN B.W., CHU C.Q., FIELD M.: Localization of tumor necrosis factor receptors in the synovial tissue and cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **35**: 1170, 1992.
6. DINARELLO C.A., THOMPSON R.C.: Blocking IL-1: interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunol. Today* **12**: 404, 1991.
7. DUMONDE D.C.: Rheumatoid arthritis as a disorder of cell-mediated immunity. In: Rheumatoid Arthritis. MULLER W., HARVERTH G.H., FEHR K. (eds.) Academic Press, London and New York, 1968, pag. 447.
8. EL-GABALAWY H.S., KILLOR J.: Immunohistologic study of T-cell receptor  $\delta$ -chain expression in rheumatoid synovial membranes. *Semin. Arthritis Rheum.* **21**: 239, 1992.
9. FIOCCO U., COZZI L., COZZI E., FAGIOLO U., FERRONE S.: Murine monoclonal antibody to HLA class II antigens in the treatment of rheumatoid arthritis: a phase I clinical trial. *Eur. J. Clin. Invest.* **21**, (Part. II), 369, 1991.
10. FIRESTEIN G.S., ZVAIFLER N.J.: How important are T-cells in chronic rheumatoid synovitis? *Arthritis Rheum.* **33**: 768, 1990.
11. PANAYI G.S., LANCHBURY J.S.S., KINGSLEY G.: First International Symposium on the immunotherapy of the rheumatic diseases. London, 20-22th February 1991. *Br. J. Rheumatol.* **30** (Suppl. 2): 1, 1991.
12. GAY S., TRABANDT A., STRANKY G.: Molecular and cellular basis of rheumatoid joint destruction. In: Rheumatology, state of the art. BALINT G. (ed.) Excerpta Medica, Amsterdam, 1992, pag. 15.
13. HALE L.P., MARTIN M.E., MCCOLLUM D.E.: Immunohistological analysis of the distribution of cell adhesion molecules within the inflammatory synovial microenvironment. *Arthritis Rheum.* **32**: 22, 1989.
14. HAYNES B.F., HALE L.P., DENNING S.M.: The role of leukocyte adhesion molecules in cellular interactions: implications for the pathogenesis of inflammatory synovitis. *Springer Semin. Immunopathol.* **11**: 163, 1989.
15. ISAACS J.D., WATTS R.A., HAZLEMANN B.L.: Humanised monoclonal antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Lancet* **340**: 740, 1992.
16. JANOSSY G., PANAYI G., DUKE P.: Rheumatoid arthritis: a disease of T-lymphocytes/macrophage immunoregulation. *Lancet* **ii**: 839, 1981.
17. KAVANAUGH A., NORRIS S., LIPSKY P.: Pharmacokinetic analysis of rheumatoid arthritis patients treated with anti-CD54 (Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-1) monoclonal antibody. *Arthritis Rheum.* **35**, (suppl. 9), A223, 1992.
18. KOCH A.E., ROBINSON P.G., RADOSEVICH J.A.: Distribution of CD45RA and CD45RO T-lymphocyte subsets in rheumatoid arthritis synovial tissue. *J. Clin. Immunol.* **10**: 192, 1990.
19. KORTHAUER U., HENNERKES B., MENNINGER H.: Oligoclonal T cells in rheumatoid arthritis identification strategy and molecular characterization of a clonal T cell receptor. *Scand. J. Immunol.* **36**: 855, 1992.
20. KULKA J.P., BOCKING E., ROPES M.W.: Early joint lesions of rheumatoid arthritis. *Arch. Patol.* **59**: 129, 1955.

21. LAVELLE-JONES M., AL-HADRANI A., SPIERS E.M.: Reactivation of rheumatoid arthritis during continuous infusion of interleukin 2: evidence of lymphocytic control of rheumatoid disease. *Br. Med. J.* **301**: 97, 1990.
22. LINDSLEY H.B., SMITH D.D., DAVIS L.S.: Regulation of the expression of adhesion molecules by human synoviocytes. *Semin. Arthritis Rheum.* **21**: 330, 1992.
23. MAURER D., FELTZMANN T., PETERA P.: Evidence for the presence of activated CD4 T cells with naive phenotype in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* **87**: 429, 1992.
24. MOLLER G.: Antibodies in disease therapy. Immunological Reviews n. 129. Munksgaard, Copenhagen, 1992.
25. PANAYI G.S., LANCHBURY J.S., KINGSLEY G.H.: The importance of the T cell in initiating and maintaining the chronic synovitis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **35**: 729, 1992.
26. PITZALIS C., KINGSLEY G., HASKARD D., PANAYI G.: The preferential accumulation of helper-inducer T lymphocytes in inflammatory lesions: evidence for regulation by selective endothelial and homotypic adhesion. *Eur. J. Immunol.* **18**: 1397, 1988.
27. SANY J., CLOT J., BONNEAU M.: Immunomodulating effect of human placenta eluted gammaglobulins in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **25**: 17, 1982.
28. SCHUMACHER H.R., KITRIDOU R.C.: Synovitis of recent onset. A clinicopathologic study during the first month of disease. *Arthritis Rheum.* **15**: 465, 1972.
29. STASTNY P.: Mixed lymphocyte culture typing cells from patients with rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* **4**: 572, 1974.
30. TAKAHASHI H., SODERSTROM K., NILSSON E.: Integrins and other adhesion molecules on lymphocytes from synovial fluid and peripheral blood of rheumatoid arthritis patients. *Eur. J. Immunol.* **22**: 2879, 1992.
31. TUGWELL P., BOMBARDIER C., GENT M.: Low dose cyclosporin versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* **335**: 1051, 1990.
32. VAN BOXEL J.A., PAGET S.A.: Predominantly T cell infiltrate in rheumatoid synovial membranes. *N. Engl. J. Med.* **293**: 517, 1975.
33. VAN EDEN W.: Experimental arthritis models have revealed the critical significance of immunity to the 65-KDa heat shock protein in human arthritis diseases. In: Rheumatology, State of the art. BALINT G. (ed.) Excerpta Medica, Amsterdam, 1992, pag. 102.
34. WAALEN K., SIOUD M., NATVIG J.B., FORRE O.: Spontaneous in vivo gene transcription of interleukin-2, interleukin-3, interleukin-4, interleukin-6, interferon-gamma, interleukin-2 receptor (CD25) and proto-oncogene c-myc by rheumatoid synovial T lymphocytes. *Scand. J. Immunol.* **36**: 865, 1992.
35. WALPORT M.J., OLLIER W.E.R., SILMAN A.J.: Immunogenetics of rheumatoid arthritis and the arthritis and rheumatism council's national repository. *Br. J. Rheumatol.* **31**: 701, 1992.
36. WATTS R.A., ISAACS J.D.: Immunotherapy of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **51**: 577, 1992.
37. WILLIAMS W.V., VON FELDT J.M., RAMANUJAM T., WEINER D.B.: Tyrosine kinase signal transduction in rheumatoid synovitis. *Semin. Arthritis Rheum.* **21**: 317, 1992.
38. WINCHESTER R.J., GREGERSEN P.K.: The molecular basis of susceptibility to rheumatoid arthritis: the conformation equivalence hypothesis. *Springer Semin. Immunopathol.* **10**: 119, 1988.
39. ZIFF M.: Role of the endothelium in chronic inflammatory synovitis. *Arthritis Rheum.* **34**: 1345, 1991.