

# Comparison of the Usefulness of Diagnostic Tests for Rheumatoid Arthritis

Chang-Eun Park

Department Biomedical Laboratory Science, Namseoul University, Cheonan 31020, Korea

## 류마티스 관절염 진단을 위한 검사의 유용성 비교

박창은

남서울대학교 임상병리학과

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease, which is mainly characterized by disease of joints affected with synovial hyperplasia, pathological immune response, and progressive destruction: all of which represent an important social health problem. These provide new insights in its pathogenesis of rheumatoid arthritis diagnosis and disease progression in molecular changes. This review focuses on new serological and immunological markers which seem to be useful in early diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. Therefore, such tests are widely conducted for serological biomarkers and the developments with such immunological factors to identify patients who are at risk for disease progression. This evidence of the disease based on laboratory medicine could provide the best outcome for patients. Finally, data from recent studies will help to refine the ultimate usefulness of this novel approach for early diagnosis, treatment, and helping clinicians to optimize therapy by using this approach.

**Keywords:** Evidence-based laboratory medicine, Laboratory markers, Rheumatoid arthritis

Corresponding author: Chang-Eun Park  
Department Biomedical Laboratory Science,  
Namseoul University, Cheonan 31020, Korea  
Tel: 82-41-580-2722  
E-mail: eun2777@hanmail.net

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Received: October 22, 2015  
Revised: October 28, 2015  
Accepted: November 2, 2015

Copyright © 2015 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

### 서론

자가면역질환은 다양한 요인에 의해 일어난다. 특히, 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis, 류마티스 인자)은 만성적인 질환이며, 면역 글로불린(IgG)의 Fc 단편의 결정 인자에 대항하는 자가 항체인 류마티스 인자(rheumatoid, RF)의 생성 때문에 자가면역 질환으로 야기되고, 최종적으로 세포를 파괴시키는 염증성 자가면역 질환이다(McInnes와 Schett G, 2011). 이 류마티스 관절염 환자는 정상인에 비해 심혈관 질환이 현저히 증가하고 이로 인해 사망률 위험이 더 높게 나타나는 것으로 보고하고 있다(Meune 등, 2010).

다른 질병과의 연관성 및 유병률 측면에서는 이는 전형적인 질

병의 발병 위험 요인과 질병의 특성으로 보아 류마티스 관절염에서는 심혈관 질환(cardiovascular disease, CVD)의 위험성이 높게 나타난다(Solomon 등, 2010). 류마티스 관절염은 전 세계에서 1%의 유병률을 보이고 가장 흔한 염증성 류마티스 질환으로 2005년에서 2025년 사이에 약 22%가 증가할 것으로 추정한다(Crowson 등, 2013).

류마티스 관절염의 병리학적 특징으로는 만성 유희막성 염증 때문에 비가역적인 관절 파괴를 수반하고 유희막 내층 세포(synovial lining cell)의 과증식이 해당한다. 이는 발병 이후 관절을 파괴하고 인접 연골과 뼈를 침식시키고, 유희막 조직에 염증을 일으키는 것이 가장 큰 특징이다. 이때 유희막은 유희막 내층과 유희막 내하층에 의해 형성된 결합 조직인데, 유희막 내층에는 형태학적 특이성을 보

이는데 이곳에 식세포와 유사한 윤활세포, 섬유아세포와 유사한 윤활막 세포가 존재한다. 윤활내하층은 관절의 원활한 움직임을 위해 느슨한 결합 조직으로 혈액, 림프관, 신경섬유, 식세포, 섬유아세포, 지방세포가 포함되어 있다(Lettieri Barbato 등, 2014).

이러한 병리학적인 특성에 관여하는 인자들 중 구성세포들은 갖는 류마티스 관절염 환자는 항 시트룰린 단백질 항체(anti-citrullinated protein antibodies; ACPA)에 의해 염증이 수반되고, 윤활액막에서 다양한 단백질(fibrin, vimentin, fibrinectin, collagen type II)이 높게 발현하는 시트룰린화에 중요한 과정이 존재한다. 시트룰린화는 ACPA에 의한 고도의 염증 동안 윤활막에서 발현하는 여러 단백질의 인식을 위해 중요한 단계이다. 한편, 류마티스 관절염은 유전적 및 환경적 요인(흡연, 감염, 성 호르몬, 출생의 체중, 알코올 섭취, 사회경제적 위치)의 조합에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다(Cauwels 등, 2014).

류마티스 관절염에서 자가 면역 과정은 사이토카인, 면역 복합체 및 항원과 같은 외부 자극에 반응하는 세포내 키나아제를 사용하여 면역 세포의 활성화를 이루고, 복잡한 사이토카인의 네트워크는 염증과 전신 질환을 촉진하는 양성 피드백 조절을 통해 전신질환을 유도한다(Brennan과 McInnes, 2008; Través 등, 2014). 또한 류마티스 관절염은 만성염증과 관련된 내피세포(endothelial) 기능장애를 수반하며 죽상경화(atherosclerosis)의 일반적인 경로를 공유하는 병태생리학적 특성을 지닌다(Zordan 등, 2014). 이에 면역학적인 기전에 관여하는 인자들과 만성 염증기전에 관여하는 복합인자들이 관여하여 병리학적 기전을 조절하게 된다.

이에 류마티스 관절염의 병인론적 측면을 유전정보를 통해서 규명하기에는 아직까지 부족한 실정이다. 그러나 최근에는 Suzuki와 Yamamoto(2015)는 Peptidylarginine의 deiminase type 4 (PADI4) 유전자가 류마티스 관절염에 관련된 유전자로 규명하고 PADI4는 peptidylcitrulline이나 peptidylarginine로의 전환을 촉매하여 시트룰린을 함유한 에피토프가 많은 류마티스 관절염의 특이 자가 항체에 특이적으로 표적하고 있는 것으로 보고하였다. 이 유전자의 역할을 이해하기 위해서는 류마티스 관절염에 대한 민감성과 관련된 각각의 유전자의 생리적 중요성을 이해하는 것이 중요하다.

특히 유전적인 요인은 류마티스 관절염의 질병발달과 민감성을 암시하고 있으며, 유전적으로 관련된 항원은 주조직적합복합체(major histocompatibility complex, MHC-II)로 인간백혈구항원(human leukocytes antigens-DRB1, HLA-DRB1)에 대해서는 잘 확립되어 있다(Oliver와 Silman, 2006). 또한 최근 Yang 등(2015)은 사이토카인 매개면역이 병인론적으로 중요한 역할을 한다는 것을 규명하였고, 특히, 인터루킨-15(interleukin-15, IL-15)

가 관절염 동물모델과 류마티스 관절염환자 활액에서 검출되어 치료적으로 중요한 물질로 보고하였다.

한편 최근 후성유전학적 측면에서 모든 질병을 이해하고자 하는데, 류마티스 관절염도 DNA 메틸화반응(deoxyribonucleic acid methylation, DNA methylation)을 통해 류마티스 관절염의 치료를 위한 DNA 메틸화 경로를 표적으로 하는 장점과 환경적 요인의 단점에도 불구하고 현재의 치료법은 실제로 DNA 메틸화의 변형을 통해 항염증 효과를 조절할 수 있을 것으로 인식하여 병태생리학적 및 치료용으로 활용을 할 수 있을 것으로 보고하였다(Cribbs 등, 2015). 이를 비추어보면 최근에 만성질환이 메틸화, 인산화, 유비퀴틴화 등의 과정을 통해 질병의 치료적인 측면을 접근하고 있다.

그리고 Nile 등(2008)은 IL-6의 프로모터 영역에 하나의 CpG (-C-phosphate-G-)의 메틸화는 IL-6 유전자 조절에 영향을 미칠 수 있고, 류마티스 관절염의 병리학적으로 역할을 한다. 대사산물의 종류와 신진 대사의 변화가 류마티스 관절염에서 사이토카인 매개 염증진행 과정을 관찰하는 좋은 지표가 될 수 있다(Chimenti 등, 2015). 만성 염증성 질환이 있는 환자의 임상적 치료 관리를 향상시키기 위하여나 잠재적인 표지인자를 규명하기 위해서는 대사체 분석(metabolomic analysis)이 중요한 역할을 수행할 것이다. 여기에서 류마티스 관절염의 발병 기전과 대사체의 변형, 치료 반응에 대한 대사체의 특징을 찾는 연구가 최근 수행 중에 있다. 이러한 연구를 통해 병리학적 메커니즘에 대한 최근 정보는 실험실에서 본 연구실험의 수행을 위해 효율적으로 접근할 수 있고 이를 통해 환자의 치료 및 진행경과를 극복하기 위해 최적의 연구실험 실행과 바이오마커의 선택이 우선적으로 이루어져야 할 것이다(Smolens 등, 2012). 따라서 류마티스 관절염의 병인론적 특성을 이해하기 위해서는 다양측면에서 접근이 요구되어지고 있다. 특히 단일 유전자나 단일 단백질 수준에서 이해하기보다 복잡한 신호전달과정에서 이루어지는 변화를 이해가 요구되어지고 있다.

## 본 론

류마티스 관절염의 진단을 위해 최근 연구를 되돌아보면 다양한 염증반응과 면역반응에서 접근하여 바이오마커를 활용하여 조기 진단과 치료의 경과를 보고자한다. 최근 몇 년 동안 류마티스 관절염분야에서는 연구자들이 질병의 초기에 초점을 맞추어 순환형 자가 항체, 급성기의 반응물질, 사이토카인, 케모카인의 발견을 통해 임상 증상을 선행적으로 찾고 있다. 특히 IgM-류마티스 인자, 항 CCP항체, C-반응성 단백질(CRP), 적혈구침강계수(ESR), 면역반응 인자들이 규명되고 활용되고 있다. 그 중 anti-CCP 또는 전염증 단계(proinflammatory)에서 분비되는 종양괴사인자- $\alpha$  (tumour

necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )의 마커는 사이토카인으로 초기 개시 인자로, 후기에는 인터루킨-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), 인터루킨-1 $\beta$ , CD27-CD70, 인터루킨-17이 병태생리학적으로 중요하게 관여하는 요인으로 알려져 있다(Badolato와 Oppenheim, 1996; Oh와 Park, 1997; Arend, 2001; Koller, 2006; Zhu 등, 2012; Han 등, 2015; Gerlag 등, 2015).

Angiotensin II는 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6처럼 전염증성 사이토카인을 up-regulation하는데 관여한다(Lapteva 등, 2002; Chang과 Wei, 2015). 이때 안지오텐신 경로에서는 내피 세포 기능 장애에 관여하여 류마티스 관절염과 관련된 심혈관계 질환에 이환율과 사망률을 감소시키는 중요한 의미를 갖는다(Dessein 등, 2013). 이는 심혈관계의 유병률에 긴밀한 관련성을 찾을 수 있는 좋은 마커라 할 수 있다.

류마티스 인자 또는 anti-CCP의 혈청학적 양성율은 류마티스 관절염의 류머티즘 분류 기준을 하는데 미국과 유럽에서 점수화로 사용되는 인자의 일부분이다(Kaneko 등, 2011). 또한 Anti-SSA autoantibodies (Anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A, anti-Ro, combination anti-SSA/Ro, anti Ro/SSA autoantibodies), Anti-SSA autoantibodies (Anti-Sjögren's-syndrome-related antigen B, anti-La, combination anti-SSA/La, anti La/SSB autoantibodies)는 원발성 쇼그렌증후군(Sjögren's syndrome, SS)을 진단하기 위한 중요한 기준이 되는 인자이다. 비록 항-동원체 항체(anti-centromere antibody, ACA)의 쇼그렌증후군에서 양성은 가끔 나오는 경우가 있지만 ACA는 진단기준에는 포함되지 않는다. 그러나 ACA가 침 또는 눈물에서 손상을 반영하여 분비하는 자가 항체로서 SS의 진단을 위한 유용한 혈청학적 인자로 사용된다(Kitagawa 등, 2012). 관절염의 증상을 호소하는 면에서 쇼그렌증후군과 류마티스 관절염은 유사하며, 자가면역질환으로 유사하다. 그러나 뼈의 골 침식이 일어나지 않는 것과 외분비샘에서 분비되는 물질을 통한 자가항체를 검출하는데에서 큰 차이를 보인다.

임상 증상과 징후, 그리고 국소 감염의 진단결과는 활동성 류마티스 관절염에서는 잘 관찰되기 때문에 류마티스 관절염 환자에서 국소적인 감염의 진단은 가끔 어렵다. 류마티스 관절염은 원인 불명의 전신성 염증 질환, 중증, 진행성을 보인다. 류마티스 관절염의 조기 진단은 돌이킬 수 없는 손상이 발생하기 전에 효과적인 치료가 개시 될 수 있도록 또는 심각한 파괴적인 질병으로 발전할 것 인지를 개별적으로 규명하는 것이 중요하다.

류마티스 인자는 일반적으로 류마티스 관절염에 대한 혈청학적 표지인자로 사용하는데 류마티스 인자는 75.9%의 허용 감도를 갖고, 다른 류마티스 질환 환자는 78.7%, 만성 염증성 질환을 가진 환자는 75.4%의 낮은 특이도를 갖는 점이 한계이다.

류마티스 관절염 환자의 혈청에서 류마티스 인자와 anti-CCP가 양성인 경우에 항핵주변인자(antiperinuclear factor, APF)와 자가 항체인 항미세소관 조직화중심 미세소관(anti microtubule organizing center-microtubule, anti-MTOC-MT)이 양성으로 나오는 결과가 모두 일치하지 않는다. 그러나 자가면역의 표적(autoimmune target, AIT)에 의한 anti-MTOC-MT는 독립적인 혈청학적 표지인자이기에 초기 류마티스 관절염의 진단을 위해서는 유용성을 갖는다. 그래서 의심되는 류마티스 관절염 환자의 평가를 위해서는 류마티스 인자, anti-CCP, APF, anti-MTOC-MT가 유용하게 사용될 수 있다(Kim과 Kim, 2013).

CD64는 류마티스 관절염과 관련된 염증으로부터 국소적 감염을 감별하기 위해 류마티스 관절염 환자에게 유용한 마커로 활용된다(Nishino 등, 2010). 이 호중구의 CD64는 급성염증반응에 민감한 지표로 CRP와 동반하여 검출하면 조기검출의 지표로 활용될 수 있다.

Anti-CCP 검사는 류마티스 관절염의 진단에 특히 유용하다. 조기 질병 과정에 출현하고, 비가역적 손상의 중증 질환을 예측할 수 있다. 이 때 역가는 항-TNF 치료법의 효능에 대한 조기 예측자로 활용될 수 있다(Hayashi와 Kumagai, 2010). 이는 대중적으로 가장 많이 측정되는 인자이다.

질병의 진행상황에 맞는 치료제의 신속한 개시가 구조적 및 기능적으로 극복하는데 중요하기 때문에 류마티스 관절염의 진단은 초기에 이루어져야 한다. ACPAs (Anti-citrullinated protein/peptide antibodies)는 류마티스 관절염에 대한 진단 마커로 잘 확립되어 있어 질병의 분류 기준에 포함된다(Goëb 등, 2009). 류마티스 관절염 환자에서 이때 관여하는 anti-CCP 자가 항체를 표적으로 하는 citrullinating enzyme PAD4 (anti-PAD4) 및 mutated citrullinated vimentin (anti-MCV)는 류마티스 관절염 환자의 PADI4 유전자와 연관성이 있다. 이 항체 ACPAs의 조기 발견은 분명하고 anti-MCV는 질병의 활동성에 대한 좋은 마커로 활용될 수 있다. 또한 anti-CCP와 anti-MCV는 유전적으로 citrullinating 효소 PAD4와 연관되며, Th1과 Th2의 사이토카인과 관련된 것으로 Th1-관련된 사이토카인은 anti-MCV와 anti-CCP와 연관성이 있고, antibodies against citrullinated peptide/proteins (ACPAs)의 생성하는 구조를 가진다(Reyes-Castillo 등, 2015).

Cyclic citrullinated peptide (CCP; sequence-HCHQEST-XGRSRGCG)는 N말단과 C말단에 시스테인과 이황화 결합의 환형 구조를 갖는 시트룰린으로 15개의 펩티드로 구성되어 있다. CCP11A (sequence-HCHQESTXGRARGCG)를 이용한 류마티스 관절염의 진단 결과에서는 높은 민감도(87%)와 특이도(100%)를 보였고 이 CCP11A는 CCP보다 더 높은 류마티스 관절염 진단을

수행하는데 특이도가 높은 마커로 평가된다(Park 등, 2015). 한편 류마티스 관절염 환자에서 anti-CCP-2가 좀 더 정확하고 신뢰성 있는 검사항목으로 보고하였다(Zhang 등, 2014).

류마티스 관절염의 전임상단계에서 증가된 IL-23의 중요성은 진단에 앞서 현저한 증상이 있는 동안과는 역 상관성을 보여 초기 질환에 유용하게 활용될 수 있다(Andersen 등, 2015). 세포독성 T 림프구 항원8을 일명, 인터루킨-17 (IL-17)로 불리는데 이는 전신성 염증과 T 세포 활성화에 관여하고, IL-17을 분비하는 CD4+ 세포군으로 류마티스 관절염처럼 자가면역질환과 염증반응이 수반되는 질병에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Nalbandian 등, 2009). 이외에 수많은 바이오 마커는 최근 연구에서 혈청 중 연골 올리고머 기질 단백질과 소변의 C- 말단에 교차하는 결합 텔로펩타이드 II 형의 콜라겐의 수준을 가지고 표지인자로 활용할 것이라고 언급되었지만 이러한 연골에는 비특이적으로 반응하게 되었다(Attur 등, 2013).

또한 최근에 류마티스 관절염의 접근을 발달과정에 작용하는 miRNAs로 규명하고 있다. 이 miRNAs는 면역계의 발달 및 기능 유지에 중요한 역할을 하고, 다양한 자가면역질환 발달에도 관여한다(Jimenez 와 Piera-Velazquez, 2013). 이들 중 miRNAs가 염증성 사이토카인 IL-17을 자가면역질환을 촉진하는데 이때 IL-17을 생성하는 T세포에서 현저히 up-regulation에 관여하는 인자 6가지의 micro RNA (let-7a, miR-26, miR-146a/b, miR-150, miR-155) 규명하였다(Niimoto 등, 2010). 또한 miR-146a, miR-155, miR-132, miR-16는 류마티스 관절염 환자의 말초혈액단핵세포(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)에서 증가된 것을 알려져 있다(Pauley 등, 2008). TNF- $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ 를 자극하는 류마티스 관절염의 윤활막세포에서 현저히 up-regulation에 관여하는 miR-146a/b와 miR-155가 발현하는 것으로 보고하였다(Nakasa 등, 2008). 이러한 다양한 단편의 miR를 통해 질병의 기전과 발달과정을 좀 더 명확히 규명하는데 활용될 수 있다.

이러한 TNF- $\alpha$ 와 IL-6는 류마티스 관절염의 병태생리학적으로는 월등히 지배적이지만 IL-1, IL-17, 혈관표피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)는 질병의 진행에 현저히 영향을 미치는 것으로 사료된다.

Prohibitin은 인간의 염증반응의 조절에 관여하고(Theiss와 Sitaraman, 2011), IL-6의 발현을 조절한다(Kishimoto, 2005). 또한 NF- $\kappa$ B 활성을 하는 TNF- $\alpha$ 를 억제시킨다(Theiss 등, 2009). 이에 prohibitin은 류마티스 관절염에서 자가항원으로 추정되고 림프구의 증식을 억제시키는 것으로 보고한다(Shi 등, 2015).

Calprotectin (MRP8/MRP14)은 calcium과 zinc의 결합단백질의 복합체로 S100 단백질 그룹에 속한다. 이 단백질은 염증부위

의 내피세포에서 염증반응이 활성화되는 동안에 백혈구에 의해 직접적으로 방출된다. 혈장 내 calprotectin 수준이 증가되는 경우는 류마티스 관절염처럼 염증성 만성질환에서 발견된다. C-반응성단백질과 적혈구침강계수와 상관성이 보여 소아성 류마티스 질환의 진단을 위해 새로운 염증 마커로 활용할 수 있다(Mariani 등, 2015).

Procalcitonin은 염증성 류마티스 질환의 환자에서 현저하게 증가하는 수치를 보이지 않아 특이 마커로는 미약하지만 세균성 감염에 의한 류마티스 질환을 감별하는데 유의한 마커로 활용할 수 있는 것으로 보고하였다(Schwenger 등, 1998; Sato 등, 2012).

Semaphorins은 세포표면 및 용해성 단백질로서 중추신경계의 발달조절 및 엑손을 중재하는 요인으로 알려져 있다(Kruger 등, 2005). Sema4A은 수지상세포와 B 세포에서 현저히 발현하여 나타났다(Smith 등, 2011). Sema4A은 NF- $\kappa$ B 경로를 통해 RASFs (synovial fibroblasts of RA)에서 IL-6의 생산을 유도한다(Wang 등, 2015).

이외 치료과정에서 측정하는 Vectra DA 혈액 검사는 류마티스 관절염 환자의 질병의 진행도를 객관적으로 평가하는 방법으로 류마티스 관절염의 병태생리학적 다양성을 반영한 12가지 바이오 마커의 농도에 기초를 두어 1~100의 규모에서 평가하는 방식이다 이는 치료약물(methotrexate, sulphasalazine, hydroxychloroquine) 및 생물학적 제제(tumor necrosis factor inhibitors, rituximab, abatacept, tocilizumab), 사이토카인 제제(과립구 대식세포 콜로니 자극인자(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF), IL-1, IL-6 및 그의 수용체, IL-17, IL-20, IL-21, IL-23)의 반응을 모니터링 하는데 유용하게 사용될 수 있을 것으로 보고한다(Segurado와 Sasso, 2014).

따라서 이는 류마티스 관절염에 대한 그 동안의 축적된 기초정보에 기인하자면 조기 진단, 예후 능력, 진단 성능, 유용성, 발병 기전을 설명할 수 있다. 이외에도 임상적 측면에서는 방사선적 특성을 통해 유병률에 대해 류마티스 관절염을 진단한다(Otter 등, 2010; Gibson 등, 2015; Teixeira 등, 2015; Castro-Santos 등, 2015).

## 결론

류마티스 관절염은 일반적으로 만성적인 염증의 진행과 자가면역질환으로 관절에 영향을 미치는 고통스럽고 쇠약한 질환이다. 특히 류마티스 관절염은 장기간의 염증성 질환이고 잘 치료되지 않는 약제로 잘 알려져 있어 류마티스 관절염의 초기 정확한 진단이 기능장애의 유병률을 감소시키고 삶의 질을 향상시킬 수 있어 연구를

수행하였다. 따라서 이 질환을 조기진단하고 치료하는 과정에 있어서 과학적 근거를 기반으로 한 바이오마커의 인자들을 발굴하여 병리학적 기전을 이해하고 관여하는 인자들을 재조명하여 진단에 정보를 제공하고자 하는 것이 궁극적인 목적이다. 한편 본 연구는 높은 평가를 받는 최근의 논문을 포함하여 전면적으로 검색을 통해 바이오마커를 도출하는 전략을 수행하여 가급적 편향적인 마커를 최소화하려고 시도하였으나 단일 데이터들의 유효성을 평가하기에는 여전히 제한점이 있다. 그러나 본 연구는 류마티스성 관절질환의 혈청학적, 면역학적 반응에서 요구되는 바이오마커를 조사하여 진단검사의학을 통해 효율적으로 임상에 활용하고자 하였고, 향후 다중 바이오마커의 정보를 통해 특정 표적 치료 환자를 기본으로 하는 평가 및 조기진단에 민감도와 특이도가 높은 마커를 발굴하는데 유용하게 활용될 수 있을 것으로 기대한다. 결론적으로 몇몇의 바이오마커는 류마티스 관절염의 진행과정 및 임상 질환의 발병 전에 탐지할 수 있도록 통상적으로 사용된다. 그런데 이들은 특이도, 민감도에 차이를 보여 이를 예방하기 위해서는 류마티스 관절염의 조기진단, 환자의 분류, 특이적인 치료반응에 대한 예측을 더욱 더 향상시키고 새로운 바이오마커를 위한 연구가 요구된다. 이를 위해 OMICS 학문의 영역인 유전체학(genomics), 단백체학(proteomics), 대사체학(metabolomics), 이미징, 메타지노믹(metagenomics), 생물정보학(bioinformatics) 분야를 활용하여 어떻게 이러한 기술을 완성하여 치료 결정을 위한 임상시도 및 임상진단분야에 적극 활용해야 할지를 고민해야 할 것으로 사료된다. 한편 류마티스 관절염처럼 자가면역질환은 사망률이 높은 심혈관계 질환으로 유병률이 높은 것으로 알려져 있는데 심혈관계질환에 연관된 단백질들을 발굴하는 노력이 필요하고 자가면역질환의 바이오마커를 찾는 단백질 기술들이 요구된다.

## 요 약

류마티스 관절염은 주로 관절의 활막 세포의 증식, 병리학적 면역 반응과 관절의 진행성 파괴를 특징으로 하는 만성 염증성 질환이다. 이 질환은 중요한 사회적 건강 문제로 대두된다. 이 논문을 통해 분자수준에서 변화와 류마티스 관절염의 진단 또는 질병의 진행에 대한 발병 기전을 새로운 관점에서 발병기전을 제공한다. 또한 조기 진단과 류마티스 관절염의 예후에 도움이 될 것으로 보인다. 새로운 혈청학적 및 면역학적 바이오마커에 초점을 맞추고 있다. 따라서 넓게 질병 진행의 위험 환자를 식별하는 혈청학적, 생체 면역학적 요인 등을 규명하고 적용시키는 것을 도출할 수 있다. 진단 검사 의학을 기반으로 하는 증거는 환자에게 최선의 결과를 제공할 수 있다. 마지막으로, 최근의 연구 데이터는 이 접근을 통해서 치

료를 최적화하기 위해 조기 진단 및 치료에 도움이 되는 새로운 접근 방식으로 궁극적인 유용성을 정립하는데 도움이 될 것으로 사료된다.

**Acknowledgements:** 이 논문은 2015년도 남서울대학교 학술연구비 지원에 의해 연구되었음.

**Funding:** 2015년도 남서울대학교 학술연구비

**Conflict of interest:** None

## References

- Andersen T, Hvid M, Johansen C, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML, Hørslev-Petersen K, *et al.* Interleukin-23 in early disease development in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2015, 19:1-5.
- Arend WP. Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001, 45:101-106.
- Attur M, Krasnokutsky-Samuels S, Samuels J, Abramson SB. Prognostic biomarkers in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology.* 2013, 25:136-144.
- Badolato R, Oppenheim JJ. Role of cytokines, acute-phase proteins, and chemokines in the progression of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1996, 26:526-538.
- Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2008, 118:3537-3545.
- Castro-Santos P, Laborde CM, Díaz-Peña R. Genomics, proteomics and metabolomics: their emerging roles in the discovery and validation of rheumatoid arthritis biomarkers. *Clin Exp Rheumatol.* 2015, 33:279-286.
- Cauwels A, Rogge E, Vandendriessche B, Shiva S, Brouckaert P. Extracellular ATP drives systemic inflammation, tissue damage and mortality. *Cell Death Dis.* 2014, 5:e1102.
- Chang Y, Wei W. Angiotensin II in inflammation, immunity and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2015, 179:137-145.
- Chimenti MS, Triggianese P, Conigliaro P, Candi E, Melino G, Perricone R. The interplay between inflammation and metabolism in rheumatoid arthritis. *Cell Death Dis.* 2015, 17:e1887.
- Cribbs A, Feldmann M, Oppermann U. Towards an understanding of the role of DNA methylation in rheumatoid arthritis: therapeutic and diagnostic implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2015, 7:206-219.
- Crowson CS, Liao KP, Davis JM, Solomon DH, Matteson EL, Knutson KL, *et al.* Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2013, 166:622-628.
- Dessein PH, Solomon A, Woodiwiss AJ, Norton GR, Tsang L, Gonzalez-Gay MA. Marked independent relationships between circulating interleukin-6 concentrations and endothelial activation in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2013, 2013:510243.
- Gerlag DM, Norris JM, Tak PP. RA: from risk factors and pathogenesis to prevention: Towards prevention of autoantibody-positive rheumatoid arthritis: from lifestyle modification to preventive treatment. *Rheumatology.* 2015, pii: kev347.

14. Gibson DS, Bustard MJ, McGeough CM, Murray HA, Crockard MA, McDowell A, *et al.* Current and future trends in biomarker discovery and development of companion diagnostics for arthritis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015, 15:219-234.
15. Goëb V, Jouen F, Gilbert D, Le Loët X, Tron F, Vittecoq O. Diagnostic and prognostic usefulness of antibodies to citrullinated peptides. *Joint Bone Spine.* 2009, 76:343-349.
16. Han BK, Olsen NJ, Bottaro A. The CD27-CD70 pathway and pathogenesis of autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2015, 15:199-207.
17. Hayashi N, Kumagai S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid arthritis. *Rinsho Byori.* 2010, 58:466-479.
18. Jimenez SA, Píera-Velázquez S. Potential role of human-specific genes, human-specific microRNAs and human-specific non-coding regulatory RNAs in the pathogenesis of systemic sclerosis and Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2013, 12:1046-1051.
19. Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, Takeuchi T. Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford).* 2011, 50(7):1268-1274.
20. Kim DA, Kim TY. Anti-microtubule organizing center with microtubule by autoimmune target test is also useful serological marker in rheumatoid arthritis evaluation. *Rheumatol Int.* 2013, 33:805-808.
21. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine-40 years in immunology. *Annu Rev Immunol.* 2005, 23:1-21.
22. Kitagawa T, Shibasaki K, Toya S. Clinical significance and diagnostic usefulness of anti-centromere antibody in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2012, 31:105-112.
23. Koller MD. Targeted therapy in rheumatoid arthritis. *Wien Med Wochenschr.* 2006, 156:53-60.
24. Kruger RP, Aurandt J, Guan KL. Semaphorins command cells to move. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005, 6:789-800.
25. Lapteva N, Ide K, Nieda M, Ando Y, Hatta-Ohashi Y, *et al.* Activation and suppression of renin-angiotensin system in human dendritic cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002, 296:194-200.
26. Lettieri Barbato D, Aquilano K, Baldelli S, Cannata SM, Bernardini S, Rotilio G, *et al.* Proline oxidase-adipose triglyceride lipase pathway restrains adipose cell death and tissue inflammation. *Cell Death Differ.* 2014, 21:113-123.
27. Mariani A, Marsili M, Nozzi M, Faricelli R, Chiarelli F, Breda L. Serum calprotectin: review of its usefulness and validity in paediatric rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2015, 33:109-114.
28. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011, 365:2205-2219.
29. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and metaanalysis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010, 103:253-261.
30. Nakasa T, Miyaki S, Okubo A, Hashimoto M, Nishida K, Ochi M, *et al.* Expression of microRNA-146 in rheumatoid arthritis synovial tissue. *Arthritis Rheum.* 2008, 58:1284-1292.
31. Nalbandian A, Crispín JC, Tsokos GC. Interleukin-17 and systemic lupus erythematosus: current concepts. *Clin Exp Immunol.* 2009, 157:209-215.
32. Niimoto T, Nakasa T, Ishikawa M, Okuhara A, Izumi B, Deie M, *et al.* MicroRNA-146a expresses in interleukin-17 producing T cells in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010, 11:209.
33. Nile CJ, Read RC, Akil M, Duff GW, Wilson AG. Methylation status of a single CpG site in the IL6 promoter is related to IL6 messenger RNA levels and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008, 58:2686-2693.
34. Nishino J, Tanaka S, Kadono Y, Matsui T, Komiya A, Nishimura K, *et al.* The usefulness of neutrophil CD64 expression in the diagnosis of local infection in patients with rheumatoid arthritis in daily practice. *J Orthop Sci.* 2010, 15:547-552.
35. Oh JS, Park CB. Study on Seropositive Rate of Rheumatoid arthritis Test in the Medi-screeners. *Korean J Clin Lab Sci.* 1997, 29:35-42.
36. Oliver JE, Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2006, 35:169-174.
37. Otter SJ, Lucas K, Springett K, Moore A, Davies K, Cheek L, *et al.* Foot pain in rheumatoid arthritis prevalence, risk factors and management: an epidemiological study. *Clin Rheumatol.* 2010, 29:255-271.
38. Park M, Pyun JC, Akter H, Nguyen BT, Kang MJ. Evaluation of a specific diagnostic marker for rheumatoid arthritis based on cyclic citrullinated peptide. *J Pharm Biomed Anal.* 2015, 115:107-113.
39. Pauley KM, Satoh M, Chan AL, Bubbs MR, Reeves WH, Chan EK. Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2008, 10:R101.
40. Reyes-Castillo Z, Palafox-Sánchez CA, Parra-Rojas I, Martínez-Bonilla GE, Del Toro-Arreola S, Ramírez-Dueñas MG, *et al.* Comparative analysis of autoantibodies targeting peptidyl-larginine deiminase type 4, mutated citrullinated vimentin and cyclic citrullinated peptides in rheumatoid arthritis: associations with cytokine profiles, clinical and genetic features. *Clin Exp Immunol.* 2015, 182:119-131.
41. Sato H, Tanabe N, Murasawa A, Otaki Y, Sakai T, Sugaya T, *et al.* Procalcitonin is a specific marker for detecting bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2012, 39:1517-1523.
42. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection.* 1998, 26:274-276.
43. Segurado OG, Sasso EH, Vectra DA for the objective measurement of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014, 32:S-29-34.
44. Shi LL, Chen P, Xun YP, Yang WK, Yang CH, Chen GY, *et al.* Prohibitin as a novel autoantigen in rheumatoid arthritis. *Cent Eur J Immunol.* 2015, 40:78-82.
45. Smith EP, Shanks K, Lipsky MM, DeTolla LJ, Keegan AD, Chapoval SP. Expression of neuroimmune semaphorins 4A and 4D and their receptors in the lung is enhanced by allergen and vascular endothelial growth factor. *BMC Immunol.* 2011, 12:30.
46. Smolen JS, Alehata D, Redlich K. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: new insights from old clinical data? *Nat Rev Rheumatol.* 2012, 8:235-243.

47. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, *et al.* Explaining the cardiovascular risk associated with RA traditional risk factors versus markers of RA severity. *Ann Rheum Dis.* 2010, 69:1920-1925.
48. Suzuki A, Yamamoto K. From genetics to functional insights into rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015, 33:40-43.
49. Teixeira PC, Ferber P, Vuilleumier N, Cutler P. Biomarkers for cardiovascular risk assessment in autoimmune diseases. *Proteomics Clin Appl.* 2015, 9:48-57.
50. Theiss AL, Jenkins AK, Okoro NI, Klapproth JM, Merlin D, Sitaraman SV. Prohibitin inhibits tumor necrosis factor alpha-induced nuclear factor-kappa B nuclear translocation via the novel mechanism of decreasing importin  $\alpha 3$  expression. *Mol Biol Cell.* 2009, 20:4412-4423.
51. Theiss AL, Sitaraman SV. The role and therapeutic potential of prohibitin in disease. *Biochim Biophys Acta.* 2011, 1813:1137-1143.
52. Través PG, Pardo V, Pimentel-Santillana M, González-Rodríguez Á, Mojena M, Rico D, *et al.* Pivotal role of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) in the macrophage response to pro-inflammatory and anti-inflammatory challenge. *Cell Death Dis.* 2014, 5:e1125.
53. Wang L, Song G, Zheng Y, Tan W, Pan J, Zhao Y, *et al.* Expression of Semaphorin 4A and its potential role in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015, 17:227.
54. Yang XK, Xu WD, Leng RX, Liang Y, Liu YY, Fang XY, *et al.* Therapeutic potential of IL-15 in rheumatoid arthritis. *Hum Immunol.* 2015, 15:478-484.
55. Zhang WC, Wu H, Chen WX. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide 2 antibody and anti-cyclic citrullinated peptide 3 antibody in rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med.* 2014, 52(6):779-790.
56. Zhu S, Pan W, Song X, Liu Y, Shao X, Tang Y, *et al.* The microRNA miR-23b suppresses IL-17-associated autoimmune inflammation by targeting TAB2, TAB3 and IKK- $\alpha$ . *Nat Med.* 2012, 18:1077-1086.
57. Zordan P, Rigamonti E, Freudenberg K, Conti V, Azzoni E, Rovere-Querini P, *et al.* Macrophages commit postnatal endothelium-derived progenitors to angiogenesis and restrict endothelial to mesenchymal transition during muscle regeneration. *Cell Death Dis.* 2014, 5:e1031.