

Personalizacja w leczeniu chorób reumatycznych

Brygida Kwiatkowska

Wstęp

Personalizacja w leczeniu chorób reumatycznych opiera się na zrozumieniu różnic między pacjentami chorującymi na tę samą chorobę poprzez identyfikację markerów biochemicznych, klinicznych i genetycznych bądź epigenetycznych wpływających na wczesne wykrycie choroby (często w jej fazie przedklinicznej), dobrą odpowiedź na zastosowane leczenie i zminimalizowanie objawów niepożądanych. W praktyce wykorzystuje się biomarkery molekularne, obrazowania i kliniczne. Pozwala to na wyodrębnienie właściwego pacjenta (ustalenia prawidłowego rozpoznania we wczesnym okresie choroby), zastosowania właściwego leku lub leków, doboru określonej dawki leku i włączenie skutecznego leczenia we wczesnym okresie choroby. Medycyna personalizowana jest przeciwieństwem medycyny tradycyjnej, która opiera się na dostosowaniu leczenia do widocznych objawów choroby, a zmiana leku na kolejny wynika z pojawienia się objawów niepożądanych lub braku skuteczności.

Biomarkery molekularne

Biomarkery molekularne oparte są na pomiarach kwasów nukleinowych, białek, lipidów, węglowodanów i innych metabolitów biocząsteczek we krwi obwodowej, błonie maziowej, płynie stawowym oraz innych płynach ustrojowych i tkankach.

Celem medycyny personalizowanej jest ustalenie biomarkerów molekularnych charakterystycznych dla danej choroby reumatycznej przed wystąpieniem jej objawów oraz przewidywanie odpowiedzi na zastosowane leczenie.

Badania ostatnich lat oparte na nowych technikach sekwencjonowania kwasów nukleinowych, takich jak: proteomika, lipidomika, glikomika czy metabolomika, umożliwiły identyfikację nowych biomarkerów. Największym zainteresowaniem cieszą się miRNA (mikro RNA – endogenne pojedyncze nici RNA z 19–25 nukleotydami) stano-

wiące rodzinę małych, niekodujących cząsteczek RNA, które są podstawowymi regulatorami odpowiedzi immunologicznej. Najczęstszym typem zmienności genetycznej w ludzkim genomie są polimorfizmy pojedynczego nukleotydu, co może mieć wpływ na funkcjonowanie miRNA i bezpośrednio wpływać na przebieg kliniczny choroby.

Wpływ czynników genetycznych na rozwój, przebieg i leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów

Zmienność genetyczna odgrywa istotną rolę w etiologii reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), przyczyniając się w ok. 2/3 do zwiększenia ryzyka rozwoju tej choroby. Ostatnie badania nad rozwojem RZS wykazują, że przedkliniczna faza choroby zaczyna się od wymiernej dysregulacji immunologicznej na wiele lat przed pojawieniem się pierwszych objawów.

Wśród wielu badań nad czynnikami genetycznymi odpowiedzialnymi za rozwój i przebieg RZS wykazano powiązanie 14 odpowiedzialnych za rozwój choroby, a wśród nich najważniejsze to: *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DPB1*, *PADI4*, *PTPN22*, *TRAF-1-C5*, *STAT4* i *C5orf30*. Obecność antygeny HLA-DRB1 koreluje z cięższym i postępującym z szybszą destrukcją stawów RZS. W przypadku *CTLA4* (*cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4*) umiejscowienie *PTPN22* (*protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22*) powiązane jest z występowaniem cukrzycy typu 1, autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, toczeniem rumieniowatym układowym, a umiejscowienie *PADI4* (*peptidyl argininę deimineses citrulinating enzyme 4*) wykazuje silną ekspresję w leukocytach krwi obwodowej, szpiku kostnym i błonie maziowej i ma wpływ na produkcję przeciwciał anty-CCP. Z kolei *TRAF1-C5* (*tumor necrosis factor receptor-associated factor 1-complement component 5*) odgrywa kluczową rolę w proliferacji i różnicowaniu komórek, śmierci komórki, remodelowaniu kości, aktywacji i hamowania cytokin zapalnych. Podstawową funkcję w sygnalizacji typu I interferonu i w regulacji transkrypcji regionu 5' pełni *STAT4* (*signal transducer and activator of transcription 4*), wpływając na JAK i białka NF- κ B/Rel. W przyszłości może być celem terapeutycznym w leczeniu RZS. Z kolei *C5orf30* (*Fc γ receptor, chromosome 5 open reading frame 30*) to negatywny regulator odpowiedzialny za niszczenie tkanek.

Polimorfizm genów odgrywa ważną rolę w odpowiedzi zarówno na leczenie klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (kLMPCh), jak i biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (bLMPCh) [2]. Wykazano, że występowanie polimorfizmu pewnych genów może korelować ze zmniejszeniem skuteczności, wystąpieniem objawów niepożądanych lub dobrą odpowiedzią na kLMPCh (tab. 1.).

Ze względu na dużą niejednorodność w wynikach nad genetycznymi aspektami odpowiedzi na stosowane leczenie, badania te nadal nie mogą być stosowane w codziennej praktyce.

Opublikowano również wiele badań wykazujących zależności między polimorfizmem niektórych genów a odpowiedzią na leki biologiczne (tab. 2.).

Niemniej jednak podobnie jak w przypadku kLMPCh w przypadku bLMPCh wyniki tych badań są niejednoznaczne i nadal nie mogą być stosowane w personalizacji leczenia tej choroby. Ponadto ostatnie badania wykazują jednoznacznie

Tabela 1. Farmakogenetyka klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby [3]

Lek	Gen	Warianty genetyczne	Efekt kliniczny
metotreksat	<i>RFC-1 (SLC19A1)</i> <i>ABCB1 (MDR1)</i> <i>MTHFR</i> <i>MTHFR</i> <i>TYMS</i> <i>TYMS</i> <i>ATIK</i> <i>SHMT1</i>	80G>A (AA genotyp) 3435C>T (T allele) 677C>T 1298A>C 5'-UTR z powtarzalnym elementem 3'-UTR 6 bp usunięty 347C>G (GG genotyp) 1420C>T	zwiększenie skuteczności zmniejszenie skuteczności zwiększenie toksyczności w większości badań efekt kontrowersyjny zmniejszenie skuteczności, zwiększenie toksyczności zwiększenie skuteczności zwiększenie toksyczności zwiększenie toksyczności
leflunomid	<i>DHODH</i> <i>CYP1A2</i> <i>ESR1</i>	19C>A (AA genotyp) CYP1A2*1F (CC genotyp) SNF	zmniejszenie skuteczności zwiększenie toksyczności zwiększenie skuteczności u kobiet
sulfasalazyna	<i>NAT2</i>	NAT2*4	zwiększenie toksyczności, ↑ skuteczności (powolna acetylacja)
azatiopryna	<i>TPMT</i>	TPMT*2, *3, *3C	zwiększenie toksyczności
hydroksy-chlorochina	<i>IL-10</i> <i>TNF</i>	108A>G 819C>T 592C>A -308A>G	zwiększenie skuteczności zwiększenie skuteczności
cyklosporyna	<i>Pgp-1 (MDR1)</i>	2677G>T/A 3435C>T SNPs – ekson 21 i 26	zwiększenie skuteczności zwiększenie skuteczności

różnice w genetycznym uwarunkowaniu chorych na RZS z obecnymi przeciwciałami ACPA w stosunku do chorych bez tych przeciwciał [4]. Trudności w przewidywaniu efektów leczenia wynikają z niejednorodności RZS oraz z tego, że badania dotyczyły małej populacji chorych na RZS.

Markery kliniczne monitorujące przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów

W najbliższych latach może zostać wprowadzony marker klinicznej odpowiedzi na leczenie i monitorujący skuteczność leczenia, tzw. kompleks białkowy MRP8/14 (*myeloid related protein 8 and 14*). Kompleks białkowy MRP8/14 gromadzi się w zmienionych zapalnie stawach i w naciekach z leukocytów. Oznaczanie stężenia MRP8/14 po 4 tygodniach stosowania inhibitorów TNF- α może być użyteczne we wczesnym monitorowaniu skuteczności leczenia – na skuteczność terapii wskazuje istotne statystycznie zmniejszenie stężenia MRP8/14. Duże stężenie MRP8/14 i duża wartość DAS28 przed włączeniem leczenia koreluje z dobrą odpowiedzią na terapię inhibitorami TNF- α [5]. Być może marker ten będzie pierwszy do zastosowania w codziennej praktyce reumatologicznej.

Istotną rolę w monitorowaniu skuteczności leczenia odgrywa ocena aktywności choroby. Badania ostatnich lat krytykują niedoskonałość DAS28 jako markera ocenia-

Tabela 2. Farmakogenetyka biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby [3]

Lek	Gen	Wariant	Efekt kliniczny
inhibitory TNF- α	TNF TNF TNF TNFRSF1A TNFRSF1B CD84 FCGR2A FCGR3A NLRP3/CARD8 PTPRC	-238A>G (AA genotyp) -308G>A (GG genotyp) -857C>T kilka SNPs 196T>G SNPs H131R (RR genotyp) 158V>F (FF genotyp) SNPs rs10919563	zwiększenie skuteczności zwiększenie skuteczności (szczególnie dla etanerceptu) efekty kontrowersyjne nieprzekonujące wyniki zmniejszenie skuteczności lub bez wpływu na skuteczność dobra odpowiedź na etanercept zwiększenie skuteczności? zwiększenie skuteczności? zwiększenie skuteczności zwiększenie skuteczności
rytuksymab	IL-6 FCGR3A TGFB1 BAFF	-174G>C (CC genotyp) 158V>F (nośnik V allele) SNPs -871C>T (nośnik C allele)	predyktor braku odpowiedzi na leczenie wyniki niezgodne, wpływ płci? mały pozytywny efekt zwiększenie skuteczności
tocilizumab	IL-6 receptor	AAC haplotyp	zmniejszenie skuteczności

jącego aktywność choroby. Ostatnio w wielu publikacja proponuje się wykorzystanie panelu z wykorzystaniem 12 protein biorących udział w patofizjologii RZS, mogącymi

Tabela 3. Parametry oceniane z zastosowaniem *Multi-Biomarker Disease Activity Panel*

Oceniany panel	Szczegółowe wskaźniki oceniane w ramach panelu
białka ostrej fazy	CRP SAA
cytokiny i białka z nimi związane	IL-6 TNF-RI
molekuły adhezyjne MMPs	VCAM-1 MMP-1 lub kolagenaza 1 MMP-3 lub stromelysina 1
białka związane ze szkieletem	YKL-40 lub ludzka glikoproteina chrząstki 39
czynniki wzrostu	EGF VEGF-A
hormony	leptyna rezystyna

Przy przeliczeniu wartość MBDA mieści się między 1 a 100.

Interpretacja uzyskiwanych wyników oceniających aktywność RZS przy użyciu MBDA:

- 1–28 – brak aktywności lub niska aktywność,
- 29–43 – umiarkowana aktywność,
- > 44 wysoka aktywność.

<p>MBDA-ACPA-</p> <p>Prawdopodobieństwo zaostrzenia RZS 13,0%</p>	<p>MBDA+ ACPA-</p> <p>Prawdopodobieństwo zaostrzenia RZS 33,3%</p>
<p>MBDA- ACPA+</p> <p>Prawdopodobieństwo zaostrzenia RZS 31,8%</p>	<p>MBDA+ ACPA+</p> <p>Prawdopodobieństwo zaostrzenia RZS 74,6%</p>

Rycina 1. Korelacja między wartością MBDA i obecnością ACPA i możliwością zaostrzenia RZS

pełnić funkcję biomarkerów aktywności choroby, tzw. MBDA (*Multi-Biomarker Disease Activity Panel*) (tab. 3.)[6].

Wiele badań wykazuje korelację MBDA z dotychczas stosowanymi w codziennej praktyce parametrami oceniającymi aktywność RZS, takimi jak DAS28 i CDAI [7].

MBDA w połączeniu z ACPA może być również markerem zapowiadającym zaostrzenie RZS u chorych w okresie remisji przy leczeniu kLMPCh [9] (ryc. 1.).

Możliwości wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów

Kluczowe znaczenie w leczeniu RZS ma wczesne wykrycie choroby. Personalizacja w chorobach reumatycznych pozwoli w przyszłości na opracowanie takich biomarkerów, których obecność będzie świadczyć o RZS, zanim pojawią się pierwsze objawy kliniczne. Obecnie podejmowane są próby zastosowania różnego typu formularzy dla chorych z początkowymi objawami RZS niespełniającymi jeszcze kryteriów dla tej choroby, u których istnieje duże prawdopodobieństwo jej rozwoju (tab. 4.).

Maksymalna wartość uzyskana w kwestionariuszu to 14 pkt. U 84% pacjentów, którzy uzyskali $\geq 8,0$ pkt, rozwija się RZS, natomiast przy wartości ≤ 6 pkt w 91% nie dochodzi do rozwoju RZS.

Innym prostym kwestionariuszem oceniającym czynniki ryzyka rozwoju RZS jest kwestionariusz oparty na 9 pytaniach (tab. 5.).

W związku z trudnościami diagnostycznymi RZS we wczesnym okresie, zwłaszcza u chorych z nieobecnymi przeciwciałami anti-CCP i RF, wykazano nowe markery serologiczne dla tej choroby, które prawdopodobnie zostaną włączone do jej standardowej diagnostyki. Do markerów tych należy 14-3-3-eta-proteina oraz przeciwciała anti-Car-P (*anti-carbamylated protein*). Wykrycie 14-3-3-eta-proteiny u chorych na RZS cechuje 77-procentowa czułość i 93-procentowa swoistość. We wczesnym okresie RZS wykazanie obecności RF, przeciwciała anti CCP i 14-3-3-eta-proteiny związk-

Tabela 4. Formularz skriningowy oceniający możliwość progresji w reumatologicznym zapaleniu stawów u chorych na niesklasyfikowane zapalenie stawów (NZS) [9]

Lp.	Pytanie	Liczba punktów	Uzyskana wartość
1.	Jaki jest wiek chorego w latach (przelicznik 0,02/rok)?		
2.	Jaka jest płeć? Jeżeli kobieta	1	
3.	Jakie jest rozmieszczenie zajętych stawów? małe stawy rąk/stóp asymetrycznie kończyny górne kończyny górne i dolne	0,5 0,5 1 1,5	
4.	Jaka długo trwa sztywność poranna wg 100 mm skali VAS? 26–90 >90	1 2	
5.	Jaka jest liczba bolesnych stawów? 4–10 ≥ 11	0,5 1	
6.	Jaka jest liczba obrzękniętych stawów? 4–10 ≥ 11	0,5 1	
7.	Jakie jest stężenie białka CRP (mg/l)? 5–50 ≥ 51	0,5 1	
8.	Czy pacjent ma dodatni wynik na obecność RF? Jeżeli tak	1	
9.	Czy pacjent ma dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-CCP? Jeżeli tak	1	
10.	Uzyskana suma punktów		

sza rozpoznawalność z 72% na 78% [11]. Przeciwciała anti-Car-P występują u 39% chorych na RZS i są silnymi predyktorami rozwoju RZS u zdrowych osób z bólami stawów i nieobecnyimi przeciwciałami anti-CCP i RF. Przeciwciała anti Car-P są wykrywane u chorych na RZS jeszcze przed pojawieniem się przeciwciała anti-CCP i RF i nie wykazują powiązania z genetycznymi i środowiskowymi (palenie papierosów) czynnikami ryzyka rozwoju RZS. Związane są natomiast niezależnie z obecnością anti-CCP z progresją zmian radiologicznych w RZS [12, 13]. Niestety nadal u prawie 24% chorych na RZS nie stwierdza się przeciwciał anti-CCP, Car-P i RF, co utrudnia rozpoznanie we wczesnych okresach choroby.

Biomarkery obrazowe w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Ultrasonografia i rezonans magnetyczny stanowią podstawowe badania w celu wykrycia RZS we wczesnych okresach. Wykazano, że w przypadku prawidłowych badań radiologicznych i niespełniania jeszcze kryteriów klasyfikacyjnych dla RZS, 86,7% chorych, u których wykrywa się *synovitis* i *tenosynovitis* w obrazie MRI po 12 miesiącach,

Tabela 5. Kalkulator ryzyka rozwoju RZS [10]

Czy u pacjenta w rodzinie (I stopień pokrewieństwa) ktoś chorował na RZS?	Jeżeli tak – 1 pkt
Czy pacjent spożywa alkohol?	Jeżeli nie – 1 pkt
Czy objawy zaczęły się wcześniej niż 12 miesięcy temu?	Jeżeli tak – 1 pkt
Czy objawy są przerywane okresami poprawy?	Jeżeli tak – 1 pkt
Czy objawy dotyczą obu górnych i dolnych kończyn?	Jeżeli tak – 2 pkt
Czy odczuwany ból jest równy lub większy niż 50?	Jeżeli tak – 1 pkt
Czy pacjent odczuwa sztywność poranną równą lub trwająca dłużej niż 1 godzinę?	Jeżeli tak – 1 pkt
Czy pacjent zauważył obrzęk przynajmniej 1 stawu?	Jeżeli tak – 1 pkt
Obecność przeciwciał	
RF obecny, anty-CCP nieobecne	0 pkt
RF nieobecny, anty-CCP obecne < 3 × GGN	2 pkt
RF nieobecne, anty CCP obecne ≥ 3 × GGN	3 pkt
RF i anty-CCP obecne	4 pkt

Razem

Interpretacja uzyskanych wyników.

Liczba pkt	Ryzyko RZS	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
0–4	niskie	3%	7%	7%	12%	12%
5–6	średnie	17%	29%	36%	38%	44%
7–13	wysokie	43%	63%	74%	81%	81%

ma potwierdzone RZS. Opierając się na wynikach badania USG wykazujących typowe dla RZS zmiany we wczesnym zapaleniu stawów, u 63,3% uzyskuje się potwierdzenie rozpoznania po 12 miesiącach trwania choroby [14]. Rezonans magnetyczny może być również markerem rozwoju RZS u chorych tylko z bólami stawów bez klinicznych cech zapalenia. Wykazano, że wśród pacjentów z bólami stawów u 31% z cechami zapalenia w MRI i aż u 78% z cechami zapalenia w MRI i obecnymi przeciwciałami anty-CCP po roku rozwinęło się RZS [15]. Wykorzystanie USG i MRI oraz oznaczanie obecności przeciwciał anty-CCP pozwala na identyfikację pacjentów chorych na RZS przed pojawieniem się typowych objawów klinicznych tej choroby. Umożliwi to w przyszłości personalizację leczenia poprzez zastosowanie w tej grupie chorych leczenia zapobiegającego lub opóźniającego rozwój choroby. Pilotażowe badanie PRAIRI z zastosowaniem rytuksymabu w dawce jednorazowej 1000 mg dożylnie vs placebo z premedykacją 100 mg metylprednisolonu w obu grupach wykazało zmniejszenie się ryzyka rozwoju RZS u 53% chorych po 18 miesiącach obserwacji w grupie leczonej rytuksymabem [16].

Personalizacja w leczeniu innych zapalnych chorób reumatycznych

Podobnie jak w przypadku RZS aktualnie prowadzone są badania genetyczne mogące w przyszłości być wykorzystywane do personalizacji leczenia.

W zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) poziom prolidazy w surowicy może w przyszłości być wykorzystywany jako marker dobrej odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF- α [17].

W pierwotnym zespole Sjögrena obecność przeciwciał anti-CarP występujących u 27% chorych silnie koreluje z obecnością czynnika reumatoidalnego i β_2 -mikroglobuliną oraz z nasileniem nacieków zapalnych w śliniankach i cięższym przebiegiem choroby, co wymaga bardziej agresywnego leczenia u tych chorych [18].

W przypadku twardziny układowej polimorfizm pewnych genów może wpływać na zmiany narządowe lub na przebieg choroby (tab. 6.) [19, 20].

W toczniu rumieniowatym układowym aktualnie znanych jest wiele biomarkerów wpływających zarówno na przebieg choroby, jak i na zastosowane leczenie: obecność genu *TNFS4* koreluje z zajęciem nerek, *NFSG2A* ze zmianami skórnymi o typie motyla, *ITGAM* ze zmianami skórnymi o typie rumienia krążkowego. Ostatnio wykazano dodatnią korelację między liczbą plazmoblastów (SLPBs) liczoną w cytometrii przepływowej a aktywnością choroby i poziomem dsDNA. Być może w przyszłości będzie to nowy marker oceniający aktywność tocznia i wpływający na stosowane leczenie, podobnie jak indukowane przez typ I INF chemokina IP-10 oraz białka powierzchniowe CD64 i SIGLEC1 [21].

Podsumowanie

Badania genetyczne w chorobach reumatycznych mogą pozwolić na wczesną selekcję pacjentów, bez objawów klinicznych, u których w przyszłości może rozwinąć się choroba. Umożliwi to zastosowanie profilaktycznego leczenia zapobiegającego powstaniu pełnoobjawowej choroby. Jednocześnie będzie można dobrać celowaną terapię dla danego pacjenta na podstawie jego cech genetycznych, tak aby jednocześnie osiągnąć maksymalną skuteczność i dobrą tolerancję leku z ograniczeniem możliwości wystąpienia objawów niepożądanych. Personalizacja leczenia obniży koszty leczenia poprzez zastoso-

Tabela 6. Polimorfizm genów odpowiadający za zmiany narządowe w twardzinie układowej

Objawy narządowe	Gen	Polimorfizm genu
włóknienie płuc	<i>IRF5</i> <i>TNFAIP3</i> <i>IRAK1</i> <i>CD226</i>	rs2004640TT rs5029939 rs1059702TT rs763361-rs34794968-rs727088
nadciśnienie płucne	<i>TNFAIP3</i> <i>UPAR (CD87)</i> <i>KCNA5</i>	rs5029939 rs344781 rs10744676C
owrzodzenia palców	<i>UPAR (CD87)</i>	rs344781
ogólny przebieg choroby	<i>IRF5</i>	rs4728142

wanie mniejszej liczby leków oraz ograniczenie wystąpienia schorzeń współistniejących. Jednak aby to osiągnąć, konieczne jest kontynuowanie badań genetycznych na większej populacji chorych, tak aby poznać wszystkie mechanizmy prowadzące do powstania choroby reumatycznej i wpływające na jej przebieg u indywidualnego pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Ali A.M., Vino S. Genetic markers as therapeutic target in rheumatoid arthritis: A game changer in clinical therapy? *Rheumatol Int* 2016; 36: 1601-1607.
2. Castañeda S., López-Mejías R., González-Gay M.A. Gene polymorphisms and therapy in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12: 225-229.
3. Plant D., Wilson A.G., Barton A. Genetic and epigenetic predictors of responsiveness to treatment in RA. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 329-337.
4. Viatte S., Barton A. Genetics of rheumatoid arthritis susceptibility, severity, and treatment response. *Semin Immunopatol* 2017; 39: 395-408.
5. Nair S.C., Welsing P.M.J., Choi I.Y.K. i wsp. A Personalized Approach to Biological Therapy Using Prediction of Clinical Response Based on MRP8/14 Serum Complex Levels in Rheumatoid Arthritis Patients.
6. Centola M., Cavet G., Shen Y. i wsp. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2013; 8: e60635.
7. Hirata S., Li W., Defranoux N. i wsp. A multi-biomarker disease activity score tracks clinical response consistently in patients with rheumatoid arthritis treated with different anti-tumor necrosis factor therapies: A retrospective observational study. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 344-349.
8. Rech J., Hueber A.J., Englbrecht M. i wsp. Prediction of disease relapses by multibiomarker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1637-1644.
9. van der Helm-van Mil A. H., le Cessie S., van Dongen H. i wsp. A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients With Recent-Onset Undifferentiated Arthritis: How to Guide Individual Treatment Decisions. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 433-440.
10. van de Stadt L.A., Witte B.I., Bos W.H., van Schaardenburg D. A prediction rule for the development of arthritis in sero-positive arthralgia patients. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1920-1926.
11. Maksymowych W.P., Naides S.J., Bykerk V. i wsp. Serum 14-3-3 η is a novel marker that complements current serological measurements to enhance detection of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2014; 41: 2104-2113.
12. Gavrila B.I., Ciofu C., Stoica V. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis, what is new? *J Med Life* 2016; 9: 144-148
13. Montes A., Regueiro C., Perez-Pampin E. i wsp. Anti-Carbamylated Protein Antibodies as a Reproducible Independent Type of Rheumatoid Arthritis Autoantibodies. *PLoS One* 2016; 11: e0161141.
14. Navalho M., Resende C., Rodrigues A.M. i wsp. Bilateral Evaluation of the Hand and Wrist in Untreated Early Inflammatory Arthritis: A Comparative Study of Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging. *J Rheumatol* 2013; 40: 1282-1292.
15. Van Steenbergen H.W., Mangus L., Reijnierse M. i wsp. Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relations to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1824-1830.
16. Gerlag D., Safy M., de Hair M. i wsp. OP0182 Prevention of Rheumatoid Arthritis by B Cell Directed Therapy in The Earliest Phase of The Disease: The Prairi Study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 suppl 2: 125-126.
17. Bospinar S.I., Kirnam M., Bospinar O. i wsp. Serum prolidase level in ankylosing spondylitis: low serum levels as a new potential gold standard biomarker for disease activity. *Rheumatol Int* 2016; 36: 1609-1616
18. Bergum B., Koro C., Delaleu N. i wsp. Antibodies against carbamylated proteins are present in primary Sjögren's syndrome and are associated with disease severity. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (8): 1494-1500.

19. Dobora R., Mihai C., Distler O. Personalized medicine in systemic sclerosis: facts and promises. *Curr Rheum Rep* 2014; 16: 425-436.
20. Assassi S., Radstake T.R., Mayes M.D. i wsp. Genetics of scleroderma: implications for personalized medicine? *BMC Medicine* 2013; 11: 9-15.
21. Biesen R., Rose T., Hoyer B.F. i wsp. Autoantibodies, complement and type I interferon as biomarkers for personalized medicine in SLE. *Lupus* 2016; 25: 823-829.