

ОБЗОРИ
REVIEWS

КОСТНА БИОЛОГИЯ, ОСТЕОИМУНОЛОГИЯ И РЕВМАТИЧНИ БОЛЕСТИ

И. Момчева¹, Д. Стайков¹, С. Димитров²¹Отделение по ревматология, УМБАЛ – Бургас, България²Клиника по ревматология, МУ – Варна, България

Резюме. *Остеоимунологията (ОИ) е сравнително ново направление в медицината, усъвършенстващо представите ни за патогенезата на ревматичните заболявания. ОИ се фокусира върху връзката и взаимодействието между имунната и мускулно-скелетната система, разглеждайки тези процеси в три основни аспекта: регулиране на костното разграждане от имунната система, отражение на възпалението върху костното формиране, роля на костта и костния мозък като депо за имунни клетки. Промените в костната архитектура могат да бъдат последица от активирани на имунната система. Провъзпалителните цитокини, водещи в патогенезата на възпалителните ставни заболявания, са мощни активатори на експресията на рецепторен активатор на ядрен фактор-кВ (RANKL) и по този начин спомагат за диференциацията на остеокластите. Тази връзка обяснява защо терапията, насочена към цитокини, особено инхибирането на TNF, е много ефективна за забавяне на структурните увреждания при ревматичните заболявания. Познаването на тези механизми би позволило по-добро използване на лекарствените терапии в посока ограничаване на скелетните увреждания.*

Ключови думи: *остеоимунология, имунна система, мускулно-скелетна система, провъзпалителни цитокини*

БИОЛОГИЯ НА КОСТТА

Основните функции на костите на човешкия скелет са да гарантират здравината и подвижността на тялото, да предпазват вътрешните органи и не на последно място, да изпълняват важна метаболитна функция в организма [16]. Костната тъкан е изградена от две основни части:

– Органична част – клетките на костта и органичен матрикс (колаген тип I и неколагенови белтъци);

– Неорганична част – неорганични минерални соли, депозирани в матрикса.

Основната съставка на органичната фракция на костта (около 90%) е матрица от колаген тип I, а остатъкът са колаген тип III и V и неколагенови протеини (протеогликани, остеонектин, остеокалцин и др.). Остеокалцинът (ОС) е полипептид, като нивото му в серума може да служи като маркер за костно изграждане [1, 2]. Основната неорганична съставка на костта, минерализираща колагена, е хидроксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Клетките на костта са 4 вида:

– Остеобласт (ОБ) – мононуклеарна клетка, произхождаща от мезенхимна стволова клетка. Основната ѝ функция е синтез на колаген тип I и други матриксни протеини, както и на металопроотеинази. Отговаря за последващата минерализация на костния матрикс, секретирайки сиалопротеин, заедно с растежни фактори, остеокалцин и алкална фосфатаза. В диференцирането на ОБ се включват няколко сигнални пътя – Wnt сигналният път, BMS (bone morphogenic proteins), интегрини, от значение са и витамин D и паратиреоидният хормон (PTH). Активирането на Wnt пътя насочва мезенхимната стволова клетка към развитието на остеобластни прекурсори [16]. Wnt и PTH инхибират апоптозата (програмираната клетъчна смърт) на ОБ, а BMS може да я индуцира. След участие в процеса на костно формиране 60-70% от ОБ умират чрез апоптоза, останалите стават покривни клетки или остеоцити.

– Остеоцит (ОЦ) – остеоцитите са клетки дълбоко в матрикса, свързани помежду си с каналули. Те са 90% от всички костни клетки, като

играят роля и на механорецептори. Изпращат сигнали на ОБ и остеокластите до повърхността и така участват в процеса на ремоделиране на костта. С възрастта умират, което се изразява в загуба на чувствителност към микроувреди и респективно по-трудно възстановяване на костта.

– Остеокласт (ОК) – големи, многоядрени, произхождащи от моноцитния ред клетки, изключително подвижни. Секретират ензими, резорбират костния матрикс, експресират рецепторен активатор на ядрен фактор- κ B (RANK). Глюкокортикоидите (ГК) са клас медикаменти, които индуцират бързо костна резорбция чрез инхибиране на остеокластната апоптоза.

– Покривни клетки (bone-lining cells) – някои ОБ губят кост-синтезиращия си капацитет и се превръщат в покривни клетки. Те реагират на механични и хормонални сигнали, продуцирайки металопротеази, които резорбират костта. Те могат отново да се превърнат в ОБ и локално да депозират нова кост – процес, наречен моделиране.

Ремоделирането на костта е процес на резорбция, осъществявана от остеокластите, последвана от изграждане на нова кост от остеобластите. За 1 година се ремоделират около 10% от скелета. Този цикъл продължава около 180 дни, от които 14-20 дни са костното разграждане, а 160 дни са костното формиране, вкл. минерализация на костта. Системната регулация на този процес се извършва от паратиреоидния хормон (PTH), калцитриол, полови и растежни хормони и ГК. Целта на ремоделирането е адаптиране към механични въздействия и възстановяване на микрофрактурите в костта.

Множество растежни фактори, продуцирани от костта или циркулиращи към нея, са критични за развитието и функцията на скелета: IGF1 и 2 (insulin-like growth factors), BMPs (bone morphogenetic proteins), TGF- β (transforming growth factor- β), FGFs (Fibroblast growth factors), VEGFs (vascular endothelial growth factors), PDGFs (Platelet derived growth factors), FGF-23 (fibroblast growth factors). Тези фактори могат да действат като паракринни и автокринни [3].

Остеоимунология

Остеоимунологията (ОИ) е сравнително ново направление в медицината, изследващо взаимодействието между имунната система и костния скелет, допринасящо значително за разбирането на ставния деструктивен процес при ревматоиден артрит и други артропатии. ОИ дава и отговори на

въпроси, свързани с ограничаване на структурните увреждания на ставите при провеждане на специфична антиревматична терапия [14].

Концепцията на ОИ се базира на наблюдения, разкриващи, че в основата на костната загуба стоят Т-лимфоцити, активиращи диференцирането на кострезорбиращите клетки – остеокласти [14]. ОИ се фокусира върху връзката и взаимодействието между имунната и мускулно-скелетната система, като промените в костната архитектура могат да бъдат последица от активиране на имунната система [4]. Тя разглежда тези процеси в 3 основни аспекта:

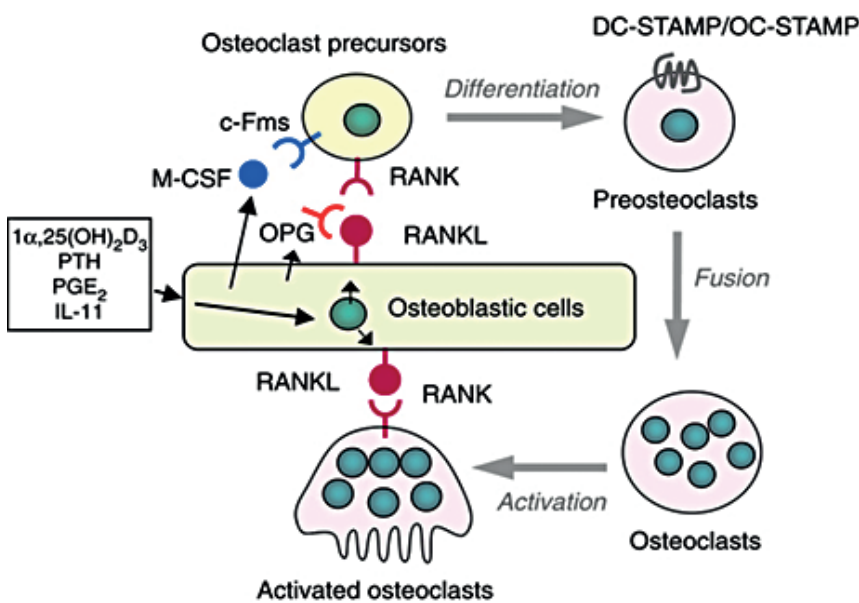
- Регулиране на костното разграждане от имунната система;
- Отражение на възпалението върху костното формиране;
- Роля на костта и костния мозък като депо за имунни клетки.

КОСТНА РЕЗОРБЦИЯ, МЕДИИРАНА ОТ ПРОВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЦИТОКИНИ

При ревматични заболявания системната и локалната загуба на кост отразява тясното взаимодействие между имунната система и костта, което води до увеличаване на остеокластната активност и последващо увеличаване на костната резорбция [13]. Ревматичните болести с най-висока честота са възпалителните и дегенеративните ставни заболявания. Клиничната им картина се определя от наличието на ставно възпаление, което се явява основен пусков механизъм на последващите процеси. Комбинацията от хронично имунно активиране и увреждане на мускулно-скелетната тъкан е отличителен белег на ревматичните заболявания [13]. Ревматоидният артрит (РА) и групата на спондилоартропатии (SpA) са най-честите възпалителни ревматични заболявания, засягащи различни стави и водещи до тяхната деструкция. РА се счита за прототип на деструктивен възпалителен артрит със загуба на кост. При SpA се наблюдават възпаление на аксиалния скелет и ентезити, които водят не само до костна деструкция, но и до извънставно патологично костно формиране [13].

В основата на патогенезата на РА стои имунната дисрегулация с активиране на проинфламаторни цитокини (интерлевкини) – IL-1, -2, -6, -10 и TNF- α . Образувалата се при това автоимунно възпаление грануляционна тъкан (панус) „пълзи“ от синовиата към ставния хрущял и субхондралната кост с последващо образуване на ерозии.

При псориатичен артрит (ПсА) и анкилозиращ спондилит (АС), заболявания от групата на SpA, водещи в патогенезата цитокини са IL-17, -12, -23 и TNF- α , а патоморфологичните характеристики са анкилоза, периостит и синдесмофити. При остеоартрозата (дегенеративно ставно заболяване) основен морфологичен белег са маргиналните остеофити и субхондралната остеохондроза, т.е. и при нея води костното формиране. Основен участник в костното увреждане са остеокластите, които са отговорни за костните ерозии при пациенти с възпалителни ревматични заболявания. Образоването им се контролира от регулаторна триада – рецепторен активатор на ядрен фактор- κ B (RANK), неговия лиганд RANKL и рецептор за остеопротегерин (OPG), известен също като инхибиращ фактор на остеокластогенезата. OPG се свързва с RANKL, затруднявайки взаимодействието RANK-RANKL. Активирането на RANK върху мононуклеарни прекурсори на остеокластите иницира транскрипционна каскада, завършваща с диференциация и активация на остеокластите [13]. Важни фактори за диференциацията на остеокластите са и ключови регулатори на имунния отговор – NF- κ B и ядрения фактор на активираните Т-клетки.



Фиг. 1. RANK-RANKL сигнален път за активация на остеокластите

Експресията върху повърхността на остеокластния прекурсор RANK взаимодейства с RANKL и се оформя комплекс RANK-RANKL, който задвижва каскада от процеси, включващи активирането на Wnt сигнален път и водещи до стимулиране на матурацията, диференциацията

и активацията на остеокластите и до инхибиране на апоптозата им. Регулацията се осъществява в две направления – активиране и потискане на процеса:

- Остеопротегеринът блокира тази интеракция и се явява физиологичен регулатор на костната резорбция.

- Провъзпалителните цитокини, PTH, ГК повишават експресията на RANKL и така активират костното разграждане.

- Активираните Т-клетки продуцират RANKL, който задейства ОК, което не се последва от активиране на ОБ, т.е. не последва изграждане – т.нар. патологично ремоделиране.

Провъзпалителните цитокини като TNF и интерлевкин IL-1, IL-6 и IL-17 са мощни активатори на експресията на RANKL и по този начин също подобряват диференциацията на остеокластите. Тази връзка между провъзпалителните цитокини и образуването на остеокласти най-вероятно обяснява защо терапията, насочена към цитокини, особено блокадата на TNF, е много ефективна при забавяне на структурните увреждания при ревматичните заболявания. От друга страна, TNF потиска остеогенезата чрез засилване на експресията на Dickkopf-1 (DKK1) протеин,

регулиращ отрицателно Wnt сигнален път. Wnt протеините също участват в регулацията на остеокластогенезата, тъй като повишават експресията на OPG и блокират образуването на остеокласти. Ниските нива на Wnt активност водят до ниско костно образуване и висока костна резорбция, докато високите нива на Wnt активност увеличават костното образуване и едновременно блокират костната резорбция. Инхибиторите на Wnt, подобно на DKK1, се експресират в синовиалната тъкан на пациенти с RA, което предполага потискане на костното образуване [14].

Експресията на RANKL е висока в синовиалната тъкан на пациенти с периферна ставна болест на РА, псориатичен артрит и SpA. Установява се, че чрез директни и индиректни механизми при пациенти с артрит Т-клетките стоят в основата на патогенезата на костната загуба [14]. Още една друга група клетки в артритните стави са отговорни за костната деструкция и това са синови-

алните фибробласти. Те експресират RANKL под действието на интерлевкин-17 (IL-17), продуциран от Т-хелперите (Th) 17 клетки [14]. Ето защо IL-17A активира предшественика на остеокластите и увеличава костната резорбция.

Остеокластите като костно-специализирани макрофаги са единствените клетки, способни да разграждат костния матрикс и така участват в процеса на моделиране и ремоделиране на костта. ОК присъстват в синовиата при РА и ПсА [8, 9]. ОК прекурсори кумулират в артритната става, а цитокините стимулират тяхната диференциация. Интеракцията RANKL-RANK е индукция за ОК чрез NF- κ B и фамилия транскрипционни фактори. В синовиата се активират Т-клетки 1 и 17 и фибробластоподобни синовиоцити [5, 6]. Този процес многократно е наблюдаван и описан при РА с отрицателен ефект върху периставната костна маса (остеопороза и ерозии). Други потенциални индуктори на RANKL са проинфламаторните цитокини: TNF- α , IL-1, -6, -17, VEGF (съдово-ендотелен растежен фактор). Тази връзка между проинфламаторни цитокини и остеокластно формиране обяснява защо цитокин-таргетната терапия забавя структурната увреда при РА. Освен локалната костна загуба при РА е известна и по-голяма честота на системна остеопороза (ОП), където освен стандартните рискови фактори имат значение хиподинамията, персистиращото във времето нискостепенно възпаление, глюкокортикоидната терапия [17]. Така, ясно се налага концепцията, че възпалението е независим рисков фактор за остеопороза, респективно за повишен фрактурен риск [8].

Наблюденията при анкилозиращ спондилит (АС) доминиращ процес на костно формиране е интересен аспект на ревматичните болести. Данните от последните наблюдения подкрепят факта, че костното формиране се потиска от възпалението. Интересно е, че TNF-алфа потиска костното образуване, засилвайки експресията на Dickkopf-1 протеин, който регулира отрицателно Wnt пътя. Wnt протеините стимулират диференциацията на ОБ, засилват експресията на OPG, който блокира образуването на ОК. ПсА, АС, ОА и метаболитните артропатии се характеризират с костни шпори до стави и интервертебрални пространства. Тези лезии са базирани на ново

костно формиране. Анти-TNF не влияят на формирането на остеофити/синдесмофити по описаните причини. Таргетните области за образуване на остеофити са периартикуларните зони на периоста в близост до ставния хрущял, ръбовете на прешленните тела и местата на прикрепяне на сухожилия към костта. Тези места са богати на фиброхрущял, който се счита за тъкан за образуване на остеофити [9].

Костно-имунните взаимодействия играят важна роля и в други области на човешкото тяло. Костта е хемопоетичен орган, осигуряващ микро-среда за поддържане и мобилизация на хемопоетични стволови клетки (HSCs), както и място за ранна В-клетъчна диференциация и насочване на плазматични клетки с дълъг живот, имащи роля в поддържане на автоимунни заболявания [3] и резистентност към имunosупресивна терапия. Нова концепция е, че мезенхимните клетки и HSCs образуват уникална ниша в костния мозък, която се регулира от локалната среда, от сигнали от далечни разстояния, хормони [11]. ОБ са необходими за образуване на HSCs, а ОБ развитие се регулира от ОК [12]. Тези и други подобни открития са в основата на разбирането, че костта е динамична, биологично активна тъкан.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Възпалението е основният механизъм, участващ в загубата на кост при възпалителни ревматични заболявания. Провъзпалителните цитокини увеличават активирането на остеокластите и последващата костна резорбция. Ето защо лечението с цитокинови блокери доказано подобрява костното ремоделиране.

Остеоимунологията значително усъвършенства представите ни за патогенезата на ревматични заболявания, особено що се касае до ревматоидния артрит. Взаимодействията между имунната активност и скелетната система на молекулярно ниво обясняват до голяма степен защо възпалителните заболявания са свързани и със загубата на кост. Познанието на тези механизми би позволило по-добро използване на лекарствените терапии в посока ефективно ограничаване на скелетните увреждания.