

Metabolizam kosti kod reumatoloških bolesti

Bone Metabolism in Rheumatic Diseases

MARKO BAREŠIĆ

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb

SAŽETAK —Kosti koje formiraju kostur u ljudskome tijelu ne služe samo za pokretanje i zaštitu unutarnjih organa, već obavljaju i specifične metaboličke procese od kojih je najbitniji metabolizam kalcija i fosfata. Bolesti u čijoj je patogenezi kronični upalni proces (prvenstveno je riječ o upalnim reumatskim bolestima poput reumatoidnog artritisa) mehanizmima na razini proupalnih stanica, proupalnih citokina i molekula dovode do povećanja broja osteoklasta koji su odgovorni za narušenu homeostazu metabolizma kosti, tj. povećanu resorpciju. Osteoimunologija je interdisciplinarna struka koja proučava povezanost osteologije i disregulacije imunskog sustava i imunskog odgovora. Saznanja dobivena proučavanjem osteoimunoloških mehanizama pomažu boljem razumijevanju gubitka koštane mase kod patoloških proupalnih stanja te omogućuju istraživanje novih lijekova koji bi mogli prekinuti taj proupalni proces.

KLJUČNE RIJEČI: osteoimunologija, pregradnja kosti, proupalne stanice, proupalni citokini, molekule

SUMMARY —The bones that form the human skeleton are not only used to move and to protect internal organs, but also perform specific metabolic processes, of which the most important is the metabolism of calcium and phosphate. Diseases with a chronic inflammatory process in their pathogenesis (primarily inflammatory rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis) at the level of pro-inflammatory cells, pro-inflammatory cytokines and molecules, lead to an increase in the number of osteoclasts responsible for impaired homeostasis of bone metabolism, i.e., increased resorption. Osteoimmunology is an interdisciplinary field that studies the connection between osteology and dysregulation of the immune system and immune response. Insight gained from the study of osteoimmunological mechanisms helps to better understand the loss of bone mass in pathological pro-inflammatory conditions and facilitates research into new medication that could circumvent the pro-inflammatory process.

KEY WORDS: osteoimmunology; bone remodeling; pro-inflammatory cells; pro-inflammatory cytokines and molecules



Uvod

Kosti koje u ljudskom tijelu oblikuju kostur ne sudjeluju samo u procesu pokretanja, zaštite unutarnjih organa i za regulaciju metabolizma kalcija i fosfata. Utvrđena je i njihova uloga u regulaciji metabolizma glukoze, kognitivnih funkcija i muške plodnosti putem bjelančevine osteokalcina (1 – 4). Unatoč tome najbitnija je uloga ipak ona vezana uz proces pregradnje kostura koji se odvija unutar kostiju tijekom cijeloga ljudskog životnog vijeka. Taj metabolički proces ima za cilj ravnotežu izgradnje i razgradnje kostiju, a tijekom godine dana ponovno se stvori i do 10 % kalcificiranih kostiju (1, 5). Osteogeneza se osigurava na dva različita, ali preklapajuća osifikacijska procesa – intraartikularni i intrahondralni. Kosti su dinamični organ koji se trajno izgrađuje i razgrađuje, a sve postupke nadziru složeni regulatorni mehanizmi. Ravnoteža anaboličkih i kataboličkih procesa odvija se uz pomoć koštanih i krvnih stanica te citokina i molekula koje pozitivno ili negativno utječu na njih (1). U određenim situacijama (postmenopauza ili preuranjena menopauza s disbalansom spolnih hormona) događa se smanjenje gustoće i trabekularne i kortikalne kosti s

posljedicom značajnog povećanja kortikalne poroznosti (6). Kosti se zajedno s koštanom srži u određenom smislu mogu smatrati i imunološkim organom zato što sadrže imunosne progenitorske stanice i pluripotentne hematopoetske stanice. Stanice koje sudjeluju u pregradnji kostiju koriste se sličnim mehanizmima i regulatornim citokinima te molekulama kao i imunološki sustav (7).

Dinamičan proces pregradnje kostiju karakteriziran je modeliranjem kostiju tijekom perioda rasta čovjeka te remodeliranjem kostiju tijekom odrasle ljudske dobi (8). Kosti se modeliraju tijekom perioda rasta i sazrijevanja te tijekom cijeljenja koštanih fraktura. Za razliku od toga remodeliranje u odrasloj dobi podrazumijeva obnavljanje koštanog matriksa bez utjecanja na ukupnu koštanu masu (5). Ključne stanice zadužene za modeliranje i remodeliranje su osteociti, osteoblasti i osteoklasti. Osteoblasti dovode do izgradnje, dok osteoklasti do razgradnje koštanih struktura. Osteociti su stanice koje se nalaze u koštanom matriksu, nekoć su bili osteoblasti te imaju mogućnost resorpcije i izgradnje kostiju. U normalnim uvjetima resorpciju kosti nastalu zbog bilo kojega razloga (primjerice, mikrofrakture ili nekoga drugog

oštećenja), vrlo brzo slijedi formiranje nove kosti (osifikacija) djelovanjem osteoblasta. Osteoblasti su porijeklom iz mezenhimalnih matičnih stanica, a nastaju ili intramembranskom ili endohondralnom osifikacijom. Ove dvije vrste osteoblasta razlikuje mjesto nastanka i utjecaj koji na njihov razvoj imaju različiti transkripcijski čimbenici (9). Od čimbenika koji utječu na gensku ekspresiju osteoblasta (bilo pozitivno, bilo negativno) ističu se: koštani morfogenetski proteini (engl. *Bone morphogenetic protein* – BMP) (10, 11), čimbenik rasta fibroblasta (engl. *Fibroblast growing factor* – FGF) (12), paratireoidni hormon (13), vitamin D (14) i put Wnt (15). Na aktivnost osteoblasta utječu i brojni citokini, pojačavajući ili smanjujući njihovu aktivnost i diferencijaciju (tablica 1.).

Osteoklasti uz pomoć osteoblasta reguliraju mobilizaciju matičnih hematopoetskih stanica uz pomoć katepsina K što za posljedicu ima aktivaciju tih istih matičnih hematopoetskih stanica. Proces utječe na proizvodnju prekursorskih limfocita B te dovodi do smanjenog sazrijevanja zrelih limfocita B. Utjecaj na matične hematopoetske stanice očituje se i na razvoj i aktivaciju limfocita T i B, što u konačnici može dovesti do stanične imunodeficijencije (16).

Remodeliranje kostiju u odrasloj dobi odvija se u četiri različita koraka. Prvi korak (latentna faza) uključuje osteocite koji aktiviraju stanice koje oblažu kost, što dovodi do diferencijacije osteoklasta i ogoljenja koštane površine. U drugom koraku (fazi aktivacije) osteoklasti resorbiraju dio kosti, stvaraju udubine (lakune), te nakon što to učine, odumiru programiranom staničnom smrću (apoptozom). U trećem koraku (reverznoj fazi) u lakune ulaze reverzne stanice koje

nalikuju na makrofage te čiste ostatke koji su zaostali nakon osteoklasta. Iste stanice u lakune uz pomoć sekretornih čimbenika privlače osteoblaste. Završni, četvrti korak (faza formiranja) traje i do 6 mjeseci te je karakteriziran aktivnošću osteoblasta koji proizvode organski osteoid koji s vremenom mineralizira (osifikacija kostiju). Nakon završetka faze formiranja kostiju, osteoblasti odumiru apoptozom, a manji dio njih pretvara se u osteocite i ugrađuje se u koštani matriks (17). Citokini i molekule koje utječu na aktivnost osteoklasta prikazani su u tablici 2.

RANKL-RANK

Osteociti su glavni proizvođači liganda receptorskog aktivatora NF κ B (engl. *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* – RANKL). Taj ligand, tj. citokin, odgovoran je za funkciju osteoklasta, no ima i značajnu ulogu u razvojnom procesu limfocita. Zapaženo je da u uvjetima u kojima nedostaje estrogena, RANKL koji je nastao u osteocitima pojačava osteoklastogenezu i dovodi do gubitka koštane mase. U modelima u kojima su u potpunosti odstranjeni osteociti utvrđena je značajna limfopenija na račun nedostatka limfoidne strome u koštanoj srži i timusu (18). Put RANKL-RANK zadužen je za diferencijaciju osteoklasta preko interakcije liganda RANK s RANK. Unutarstaničnom signalizacijom preko NF κ B dolazi do transkripcije gena specifičnih za osteoklaste (TRAcP, receptor kalcitonina, katepsin K, MMP, DC-STAMP, OSCAR i sl.) (16, 19). Osteoprotegerin je regulatorni čimbenik koji spada u superobitelj receptora TNF te se proizvodi u osteoblastima i limfocitima B, te sprečava interakciju RANKL i RANK, tj. može dovesti do smanjene sinteze osteoklasta (20).

Istraživanja puta djelovanja RANKL-RANK dovela su do razvoja cirkulirajućega monoklonskog protutijela denosumaba koje putem inhibicije RANKL smanjuje stvaranje osteoklasta, suprimira njihovu funkciju i smanjuje preživljavanje, tj. dovodi do manje resorpcije kortikalne i trabekularne kosti. Pozitivni učinci denosumaba dokazani su u ispitivanjima faze 3 gdje je dokazano smanjivanje koštane pregradnje, smanjen rizik koštanih fraktura kod bolesnika koji boluju od osteoporoze i povećanje mineralne gustoće kostiju s vremenom uz minimalne neželjene učinke. Registrirane terapijske indikacije denosumaba uključuju liječenje osteoporoze u žena u postmenopauzi i u muškaraca s povećanim rizikom od fraktura, te liječenje gubitka koštane mase povezano s dugotrajnom sustavnom terapijom glukokortikoidima u odraslih bolesnika koji imaju povećani rizik od fraktura (21). Indikacije denosumaba su se s vremenom proširile i na onkološka stanja i bolesti.

Osteoimunologija

Povezanost imunosnog i koštanog sustava utvrđena je na mnogim razinama počevši od samog razvoja krvotvornih

TABLICA 1. Citokini koji utječu na aktivnost osteoblasta

CITOKIN	MJESTO NASTANKA CITOKINA	UČINAK CITOKINA NA OSTEOLASTE
interleukin 6 (IL-6)	stromalne stanice koštane srži, osteoblasti, makrofagi, fibroblasti, mišićno tkivo	snižena aktivnost i diferencijacija
interleukin 11 (IL-11)	stromalne stanice koštane srži	pojačana aktivnost
interleukin 15 (IL-15)	stromalne stanice, NK-stanice	smanjena vijabilnost i povećana apoptoza
interleukin 17F (IL-17F)	limfociti Th17	pojačana aktivnost
interferon gama (INF-gama)	limfociti T, NK-stanice	pojačana aktivnost

Prilagođeno prema ref. 5.

matičnih stanica koje nakon što nastanu, cirkuliraju tijelom te se na kraju nasele unutar koštane srži gdje dijele prostor s brojnim imunostimuliranim stanicama koje sudjeluju u regulaciji hematopetskih mehanizama. Cijeli proces migracije i putovanja stanica događa se nakon poroda i ranog djetinjstva, ali i tijekom sazrijevanja ljudskog organizma. Osteoblasti su bitne stanice kosti koje među brojnim ulogama imaju i onu da sudjeluju u diferencijaciji limfocita (limfocita T i B). Eksperimentalni modeli kod kojih su određeni biljezi i molekule osteoblasta uklonjene ili pojačano naglašene dovele su do smanjenja diferencijacije određenih limfocita. Deplecija kemokina CXCL12 (engl. C-X-C Motif Chemokine Ligand 12) na osteoblastima dovodi do smanjenja progenitorskih limfocita B u koštanoj srži, dok ligand DLL (engl. Delta-Like Ligand 4) na osteoblastima utječe na progenitorske limfocite T (7).

Osteoimunologija je interdisciplinarno područje koje opisuje povezanost imunostimuliranih sustava i njegovih komponenti sa saznanjima o kostima (osteologijom). Uključuje interakciju i komunikaciju između brojnih stanica, signalnih molekula, citokina i morfoloških struktura kostiju. Prva velika istraživanja koja su počela povezivati osteološke i imunostimulirane mehanizme krenula su devedesetih godina prošlog stoljeća kada su se počele sve bolje i bolje definirati i karakterizirati stanice odgovorne za upalne procese, njihovi biljezi i molekule koje te stanice luče. Termin osteologija prvi su put upotrijebili

autori Arron i Choi 2000. godine u časopisu *Nature* (22). Autori su analizirali postojeće i prethodno objavljene radove te zapazili kompleksne regulatorne interakcije između stanica imunostimuliranih sustava i koštanog metabolizma (izgradnje i razgradnje), te pokušali sve to staviti pod jedan nazivnik – osteoimunologija. Novouvedeni termin vrlo brzo je postao popularan među istraživačima tog polja što je i vidljivo prilikom pretraživanja različitih medicinskih baza podataka. Pojam osteoimunologija najčešće je bio povezivan s upalnim reumatskim bolestima poput reumatoidnog artritisa s obzirom na to da su u patogenezi reumatoidnog artritisa uključene upalne stanice, molekule i citokini koji sudjeluju u pregradnji kosti. Upravo je tu izražena pojačana aktivnost i aktivacija pomoćničkih limfocita T koji svojim djelovanjem dovode do oštećenja koštano-mišićnog sustava i pojave erozija. Zabilježena je pojačana ekspresija liganda RANK (RANKL). S vremenom proširila su se područja i patološka stanja koja su obuhvaćena pojmom osteoimunologije te sada uz upalne reumatske bolesti, tu su i osteoporoza, osteopetroza i zanimljivo i slabije istraženo područje mehanizama u podlozi koštanih metastaza kod malignih bolesti (7).

Upalne reumatske bolesti

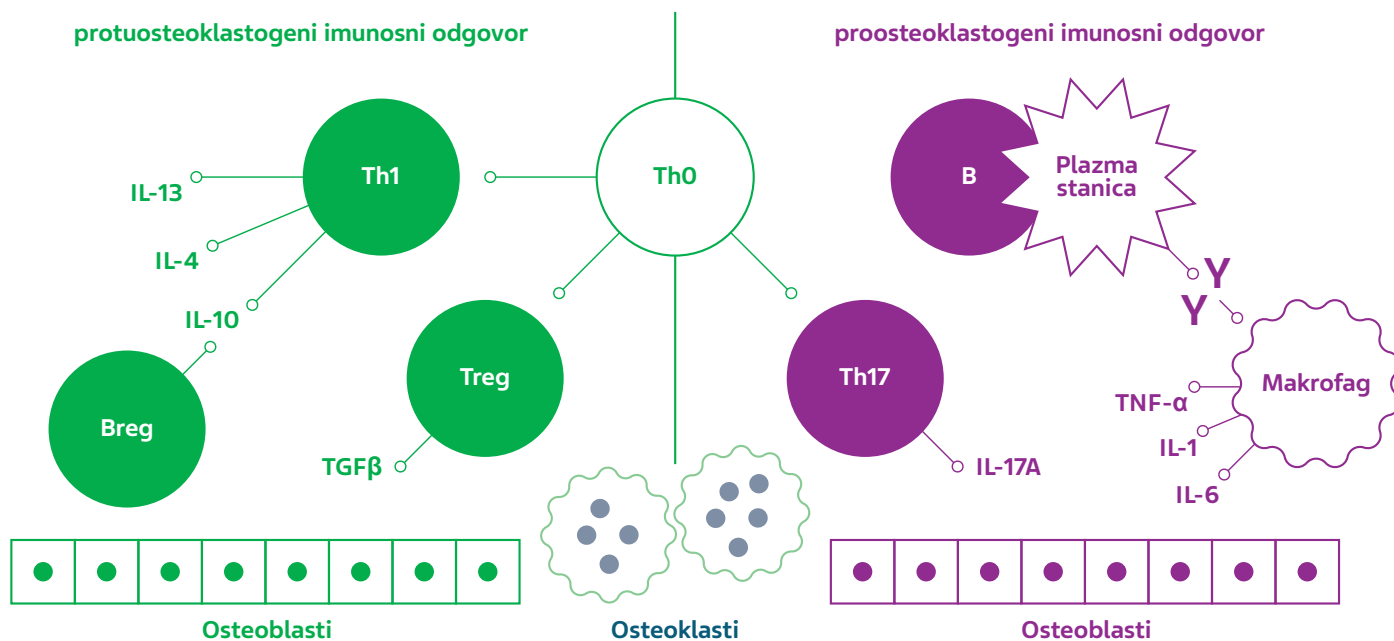
Upalne reumatske bolesti ubrajaju se među česte bolesti odrasle (i dječje) populacije. Osim toga što su učestale,

TABLICA 2. Citokini i molekule koje utječu na aktivnost osteoklasta

CITOKIN/MOLEKULA	MJESTO NASTANKA CITOKINA/MOLEKULA	UČINAK CITOKINA/MOLEKULE NA OSTEOKLASTE
interleukin 1 alfa i 1 beta (IL-1 α i IL-1 β)	aktivirani leukociti, osteoblasti, sinoviociti, endotelne stanice	pojačana aktivnost
interleukin 6 (IL-6)	stromalne stanice koštane srži, osteoblasti, makrofagi, fibroblasti, mišićno tkivo	pojačana aktivnost
interleukin 7 (IL-7)	osteoblasti, stromalne stanice koštane srži, leukociti	pojačana aktivnost
interleukin 8 (IL-8)	aktivirani leukociti	pojačana aktivnost
interleukin 11 (IL-11)	stromalne stanice koštane srži	pojačana aktivnost
interleukin 15 (IL-15)	NK-stanice	pojačana aktivnost
interleukin 17A (IL-17A)	limfociti Th17	pojačana aktivnost
interleukin 23 (IL-23)	dendritične stanice, limfociti Th17	pojačana aktivnost
interleukin 34 (IL-34)	dendritične stanice, limfociti Th17, osteoblasti, sinoviociti	pojačana aktivnost
čimbenik nekroze tumora alfa (TNF- α)	aktivirani leukociti	pojačana aktivnost
interferon gama (INF- γ)	limfociti T, NK-stanice	pojačana aktivnost
ligand receptorskog aktivatora NF κ B (RANKL)	osteoblasti, osteociti, neutrofil, sinoviociti, limfociti T	pojačana aktivnost
osteoprotegerin (OPG)	osteoblasti, limfociti B	pojačana aktivnost
prostaglandini	koštana srž	pojačana aktivnost
čimbenik stimulacije kolonija makrofaga (M-CSF)	osteoblasti, aktivirani limfociti T	pojačana aktivnost

Prilagođeno prema ref. 5.

SLIKA 1. Imunosni odgovor u reumatoidnom artritisu – proosteoklastogeni i protuosteoklastogeni imunosni odgovor (stanice i citokini)



Prilagođeno prema ref. 9.

njihov je značaj i u tome da mogu dovesti do trajnih oštećenja koštano-mišićnog sustava te na kraju i invalidnosti. S obzirom na to da su oboljeli uglavnom radno sposobna populacija, to može utjecati na društvene i socio-ekonomske čimbenike. Najpoznatija upalna reumatska bolest je reumatoidni artritis, kronično stanje s vrlo kompleksnom patofiziološkom osnovom. Bolest zahvaća 0,5 – 1 % svjetske populacije prvenstveno od trećeg do petog desetljeća života te su oboljele osobe češće žene (2,5 puta češće nego muškarci). Uz zglobne tegobe (sinovitis), bolesnici često imaju i izvanzglobne manifestacije bolesti (zahvaćanje plućnog parenhima, krvnih žila, srca, kostiju i sl.) (23, 24). Bolesnici s neliječenim reumatoidnim artritisom zbog same prirode svoje autoimunosne bolesti, disbalansa ravnoteže s prevagom kroničnoga upalnog procesa i pratećih komorbiditeta imaju veću učestalost ozbiljnih i nepopravljivih posljedica kao što su invaliditet, deformiteti zglobova, osteoporoza sa sklonošću nastanka fraktura, učestale ozbiljne infekcije što u konačnici pridonosi većoj sveukupnoj smrtnosti (25, 26). S vremenom terapijski pristupi liječenju reumatoidnog artritisa su evoluirali i postali ciljaniji. Tijekom prethodnih desetljeća primjenjivali su se lijekovi širokog spektra djelovanja, dok se posljednjih godina istraživanja usmjeravaju na lijekove koji inhibiraju patološke stanice, proupalne citokine i molekule te presijecaju signalne putove upale (24). Reumatoidni artritis je bolest prvenstveno posredovana limfocitima Th1, s time da se u posljednje vrijeme patogenetski značaj pripisuje i pomoćničkim limfocitima Th17 koji proizvode IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 i TNF-alfa i druge citokine

odgovorne za patogenezu bolesti (27).

Prema brojnim autorima potvrđeno je da stanice koje sudjeluju u patogenezi reumatoidnog artritisa utječu na regulatorne mehanizme i broj osteoklasta. Prvenstveno se to događa uz pomoć aktiviranih limfocita T koji u konačnici dovode do oštećenja kosti, unatoč tome što postoji povećana proizvodnja interferona gama, citokina koji inhibira osteoklastogenezu. Među limfocitima T, u patogenezi upalnih reumatskih bolesti, pogotovo se ističu limfociti Th17 (stanice proupalnog karaktera). U ranoj fazi bolesti interakcije različitih citokina također dovode do promocije osteoklastogenog učinka. Veća se važnost pripisuje interakciji citokina IL-23 i IL-17, nego IL-12 i IFN-gama. Osim u ranoj fazi, štetni učinci osteoklasta aktiviranih citokinima zabilježeni su i u podmakloj fazi upalne reumatske bolesti (28).

Animalni modeli koji oponašaju reumatoidni artritis (životinje s destruktivnim artritisom) pridonijeli su saznanjima o patogenezi bolesti. Eksperimentalni modeli prvenstveno su provedeni na miševima i pokazali su važnost citokina IL-17. Mišji modeli s destruktivnim artritisom bez mogućnosti proizvodnje IL-17 imali su manja koštana oštećenja. Potvrđeno je da IL-17 ima sposobnost oštećenja kosti čak i kada su zaobiđena međudjelovanja s ostalim proupalnim citokinima (kao što su IL-1 i TNF-alfa) (29).

IL-17 kaskadno potiče nastanak ostalih proupalnih citokina kao što su IL-6, IL-8 i TNF-alfa (s ili bez RANKL). Poznato je da proupalni citokini (TNF, IL-6 i IL-1) potiču kontinuiranu upalu te igraju značajnu ulogu u patogenezi reumatoidnog artritisa. Poticanje osteoklastogeneze istim citokinima

ili čak kombinacijom nekoliko različitih citokina dovodi do trajnog gubitka koštane mase. Neki od navedenih citokina destrukciju kosti uzrokuju direktno, dok neki to rade međudjelovanjem na prekursorske stanice i ligand RANK (RANKL). Stimulacija čimbenika rasta vezivnog tkiva (engl. *connective tissue growth factor* – CTGF) iz sinovijalnih fibroblasta potaknuta je TNF-om te ostalim molekulama (primjerice, TGF- β i sl.) što u konačnici promovira osteoklastogenezu. Pojednostavljeni prikaz proosteoklastogenoga i protuosteoklastogenoga imunskog odgovora prikazan je na slici 1.

Ekperimentalni modeli miševa s artritidom, uzrokovanim kolagenom (engl. *collagen-induced arthritis* – CIA), kojima je monoklonskim protutijelom neutraliziran CTGF, imali su manje izraženu osteoklastogenezu (30, 31).

Interleukin-6 (IL-6) je proupalni citokin s pleiotrofnim učincima u ljudskom tijelu. Unatoč tome što se i u normalnim uvjetima nalazi u organizmu, taj se citokin smatra proupalnom molekulom. Kod oboljelih od reumatoidnog artritisa on se stvara unutar zgloba, a proizvodi ga inflamirana sinovija. IL-6 sudjeluje u regulaciji imunskog odgovora, proliferaciji i diferencijaciji limfocita T, završnoj diferencijaciji limfocita B, aktivaciji makrofaga i osteoklasta. IL-6 ostvaruje svoje učinke vezivanjem za solubilne i membranske receptore te djeluje preko kompleksnih signalnih putova. Vezivanje na membranske receptore, kompleks IL-6 i receptora IL-6 putem glikoproteina 130 (gp130) prenosi signal unutar stanice. Unutarstanično dolazi do aktivacije puta JAK-STAT što uzrokuje upalno zbivanje. IL-6 posredstvom druga dva proupalna citokina (TNF-alfa i IL-17) povećava ekspresiju liganda RANK (RANKL) u sinoviocitima zglobova što pojačava osteoklastičnu aktivnost i uništavanje kostiju (32).

Kronični upalni proces u reumatoidnom artritisu pokretač je oštećenja koštano-zglobnih struktura, a dobro je poznato da kronična upala potiče osteoklastogenezu. Glavni proupalni citokini (TNF-alfa, IL-1 i IL-6) proizvode se u makrofagima te većinom direktno utječu na pojačanu diferencijaciju osteoklasta. Uz to potiču i osteoblaste i sinovijalnu tekućinu da proizvode veću količinu liganda RANK (RANKL). Limfociti Th17 koji su također proupalne stanice dovode do pojačane proizvodnje RANKL. Limfociti Th17 koji su nastali iz regulatornih limfocita T (Tregs) pod utjecajem IL-6 nazivaju se *exFoxp3Th17* i potentni su proizvođači RANKL. Osteoklastogeni limfociti T (O-Treg) nastaju nakon izlaganja Treg IL-1. Limfociti B također proizvode RANKL. Autokrinom signalizacijom uz pomoć TNF-alfa, antitijela na ciklički citrulinški peptid (anti-CCP) potiču osteoklastogenezu. Svi ti mehanizmi dovode do pojačane funkcije osteoklasta i gubitka koštane mase. Kao što upalni proces potiče funkciju osteoklasta, tako djeluje i supresivno na funkciju osteoblasta. Brojne stanice sudjeluju u protuosteoklastogenom procesu.

Klasični regulatorni limfociti (Treg) suprimiraju osteoklaste putem protuupalnih citokina IL-10 i TGF-beta te putem proteina CTLA4 koji dovodi do apoptoze. Regulatorni limfociti B (Breg) također djeluju protuosteoklastogeno. Eozinofili, limfociti Th2 i prirodne limfoidne stanice tipa 2 (ILC2) proizvode protuosteoklastogene citokine IL-4, IL-10 i IL-13. S vremenom utvrđeni su i brojni drugi citokini (IL-15, IL-33 i IL-34) koji imaju utjecaj na osteoklastogenezu, tj. promoviraju je i dovode do oštećenja kosti (9, 33).

Osteoporoza i koštana destrukcija kod oboljelih od reumatoidnog artritisa uzrokovani su sličnim i preklapajućim staničnim i molekularnim mehanizmima. Prvenstveno do oštećenja kostiju dolazi zbog pojačane aktivnosti pomoćničkih limfocita T (CD4+). Kao što je već i spomenuto, radi se o direktnom patološkom utjecaju velikog broja aktiviranih limfocita T koji utječu na osteoklastogenezu, djelujući na prekursor osteoklasta i osteoklaste u stanicama sinovije zgloba. Sazrijevanje prekursora osteoklasta u zrele osteoklaste događa se uz pomoć liganda RANK (RANKL). Proupalni citokini unutar sinovijalne tekućine također djeluju na diferencijaciju osteoklasta i to pogotovo citokini kao što su IL-6, IL-1 i TNF-alfa. Citokini dovode do pojačane aktivacije signalnih putova liganda RANK (RANKL) što u konačnici dovodi do koštanih oštećenja i erozija (9).

Zaključak

S vremenom zapaženo je da su u patofiziološkim mehanizmima upalnih reumatskih bolesti i pojačane pregradnje kosti uključene slične stanice, proupalne molekule i citokini, što je dovelo do nastanka nove interdisciplinarne grane medicine – osteoimunologije. U tim kompleksnim mehanizmima sudjeluju ne samo stanice koje oblikuju kost (osteociti, osteoklasti i osteoblasti) već i stanice koje se nalaze unutar kostiju (progenitorne stanice, multipotentne hematopoetske stanice) te stanice koje cirkuliraju cijelim tijelom (poglavito limfociti). Regulatorni izvanstanični i unutarstanični signalni putovi, molekule i citokini igraju bitnu ulogu u cijelom tom procesu koji je vrlo dinamičan. Prevara prema gubitku koštane mase događa se ne samo u upalnim reumatskim bolestima već i u drugim zbivanjima (primjerice, menopauza). Upravo je za upalne reumatske bolesti karakteristična pretjerana aktivacija osteoklasta što za posljedicu ima pojačanu razgradnju koštanih struktura. Bolje razumijevanje osteoimunoloških principa trebalo bi za cilj imati i bolje razumijevanje patofizioloških mehanizama i patomorfoloških promjena skeleta. U konačnici bi dosadašnja i sva buduća istraživanja trebala rezultirati pojavom novih lijekova koji bi na staničnoj ili molekularnoj razini trebali prekinuti procese koji dovode do neravnoteže između izgradnje i razgradnje kostiju.

LITERATURA

1. Wawrzyniak A, Balawender K. Structural and Metabolic Changes in Bone. *Animals (Basel)*. 2022 Jul 31;12(15):1946. doi: 10.3390/ani12151946.
2. Nakamura M, Imaoka M, Takeda M. Interaction of bone and brain: osteocalcin and cognition. *Int J Neurosci*. 2021 Nov;131(11):1115-1123. doi: 10.1080/00207454.2020.1770247.
3. Niedźwiedzki T, Filipowska J. Bone remodeling in the context of cellular and systemic regulation: the role of osteocytes and the nervous system. *J Mol Endocrinol*. 2015 Oct;55(2):R23-36. doi: 10.1530/JME-15-0067.
4. Wei J, Karsenty G. An overview of the metabolic functions of osteocalcin. *Curr Osteoporos Rep*. 2015 Jun;13(3):180-5. doi: 10.1007/s11914-015-0267-y.
5. Ponzetti M, Rucci N. Updates on Osteoimmunology: What's New on the Cross-Talk Between Bone and Immune System. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Apr 18;10:236. doi: 10.3389/fendo.2019.00236.
6. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A i sur. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet*. 2010 May 15;375(9727):1729-36. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60320-0.
7. Okamoto K, Takayanagi H. Osteoimmunology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 Jan 2;9(1):a031245. doi: 10.1101/cshperspect.a031245.
8. Cappariello A, Maurizi A, Veeriah V, Teti A. Reprint of: The Great Beauty of the osteoclast. *Arch Biochem Biophys*. 2014 Nov 1;561:13-21. doi: 10.1016/j.abb.2014.08.009.
9. Andreev D, Kachler K, Schett G, Bozec A. Rheumatoid arthritis and osteoimmunology: The adverse impact of a deregulated immune system on bone metabolism. *Bone*. 2022 Sep;162:116468. doi: 10.1016/j.bone.2022.116468.
10. Salazar VS, Gamer LW, Rosen V. BMP signalling in skeletal development, disease and repair. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Apr;12(4):203-21. doi: 10.1038/nrendo.2016.12.
11. Bramlage CP, Häupl T, Kaps C i sur. Decrease in expression of bone morphogenetic proteins 4 and 5 in synovial tissue of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R58. doi: 10.1186/ar1923.
12. Takei Y, Minamizaki T, Yoshiko Y. Functional diversity of fibroblast growth factors in bone formation. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:729352. doi: 10.1155/2015/729352.
13. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Jun;22:41-50. doi: 10.1016/j.coph.2015.03.005.
14. van de Peppel J, van Leeuwen JP. Vitamin D and gene networks in human osteoblasts. *Front Physiol*. 2014 Apr 9;5:137. doi: 10.3389/fphys.2014.00137.
15. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med*. 2013 Feb;19(2):179-92. doi: 10.1038/nm.3074.
16. Blin-Wakkach C, Wakkach A, Sexton PM, Rochet N, Carle GF. Hematological defects in the oc/oc mouse, a model of infantile malignant osteopetrosis. *Leukemia*. 2004 Sep;18(9):1505-11. doi: 10.1038/sj.leu.2403449.
17. Capulli M, Paone R, Rucci N. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Arch Biochem Biophys*. 2014 Nov 1;561:3-12. doi: 10.1016/j.abb.2014.05.003.
18. Sato M, Asada N, Kawano Y i sur. Osteocytes regulate primary lymphoid organs and fat metabolism. *Cell Metab*. 2013 Nov 5;18(5):749-58. doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.014.
19. Lacey DL, Timms E, Tan HL i sur. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998 Apr 17;93(2):165-76. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81569-x.
20. Boyce BF, Yao Z, Xing L. Osteoclasts have multiple roles in bone in addition to bone resorption. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2009;19(3):171-80. doi: 10.1615/critreveukargeneexpr.v19.i3.10.

21. Chiu YG, Ritchlin CT. Denosumab: targeting the RANKL pathway to treat rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2017 Jan;17(1):119-128. doi: 10.1080/14712598.2017.1263614.
22. Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system. *Nature.* 2000 Nov 30;408(6812):535-6. doi: 10.1038/35046196.
23. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8. Erratum in: *Lancet.* 2016 Oct 22;388(10055):1984.
24. Smolen JS, Aletaha D, Barton A i sur. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Feb 8;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1.
25. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis - shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Jan;12(1):63-8. doi: 10.1038/nrrheum.2015.171.
26. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017 Jun 10;389(10086):2328-2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1.
27. Kosmaczewska A, Swierkot J, Ciszak L, Wiland P. Rola subpopulacji limfocytów pomocniczych Th1, Th17 i Treg w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów z uwzględnieniem przeciwwzapalnego działania cytokin Th1 [The role of Th1, Th17, and Treg cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis including anti-inflammatory action of Th1 cytokines]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2011 Jun 17;65:397-403. Polish. doi: 10.5604/17322693.948971.
28. Sato K, Suematsu A, Okamoto K i sur. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med.* 2006 Nov 27;203(12):2673-82. doi: 10.1084/jem.20061775.
29. Lubberts E, Koenders MI, van den Berg WB. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(1):29-37. doi: 10.1186/ar1478.
30. Hwang SY, Kim JY, Kim KW i sur. IL-17 induces production of IL-6 and IL-8 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via NF-kappaB- and PI3-kinase/Akt-dependent pathways. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(2):R120-8. doi: 10.1186/ar1038.8.
31. Auréal M, Machuca-Gayet I, Coury F. Rheumatoid Arthritis in the View of Osteoimmunology. *Biomolecules.* 2020 Dec 31;11(1):48. doi: 10.3390/biom11010048.
32. Hashizume M, Hayakawa N, Mihara M. IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF-alpha and IL-17. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Nov;47(11):1635-40. doi: 10.1093/rheumatology/ken363.
33. Rauner M, Sipos W, Pietschmann P. Osteoimmunology. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143(1):31-48. doi: 10.1159/000098223.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prim. Marko Barešić, dr. med.
Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta
KBC Zagreb
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: mbaresic@kbc-zagreb.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

3. rujna 2022./September 3, 2022

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

11. rujna 2022./September 11, 2022

