

OSTEOIMUNOLOGIJA

Matej Par¹, doc.dr.sc. Vedran Katavić²

[1] Student 4. godine

[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za anatomiju

UVOD

Osteoimunologija je „mlada“ znanost koja je nastala iz težnje da se objasni utjecaj imunskog sustava na kost. Poticaj za istraživanja bila su zapažanja da je resorpcija kosti pojačana u različitim autoimunim bolestima, što je sugeriralo da pri neprimjerenoj aktivaciji imunskog sustava istovremeno dolazi do poremećaja u metabolizmu kosti. Pokušaji da se objasni veza između koštanog metabolizma i aktivnosti imunskog sustava rezultirali su mnogobrojnim novim spoznajama o složenim interakcijama ta dva sustava, a razvoj suvremenih metoda molekularne biologije omogućio nam je bolji uvid u zbivanja na staničnoj i molekularnoj razini. Otkriveni su brojni mehanizmi kojima se te interakcije ostvaruju, a još veći broj je ostao neotkriven i

trenutno je predmetom vrlo intenzivnih istraživanja.

Svrha ovog teksta je, u najkraćim crtama, dati pregled osnovnih mehanizama koji povezuju imunski sustav i kost, a prije svega pokazati da je koštani sustav puno složeniji i dinamičniji nego što se to prije mislilo. Ne treba posebno napominjati da će nove spoznaje i dublje razumijevanje koštanog metabolizma zasigurno imati velik utjecaj na liječenje najrazličitijih stanja i bolesti za koje trenutno ne postoji učinkovita terapija.

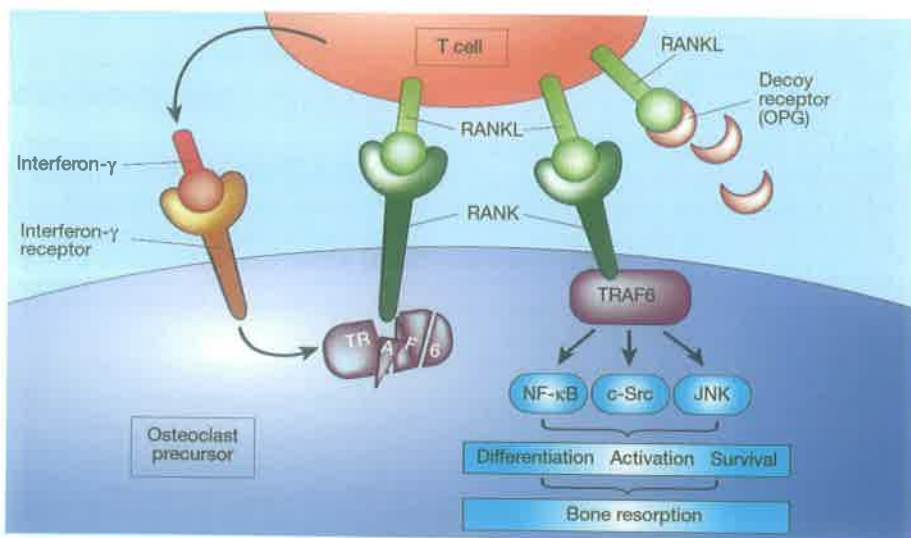
KOST

Kost je tkivo koje se često neopravdano smatra nepromjenjivim, stalnim i metabolički inertnim. Nasuprot tom krivom, ali još uvijek prisutnom tumačenju, danas je poznato da je kost prilično

metabolički aktivna i podložna neprestanom remodeliranju. Smatra se da je remodeliranje ključno za prilagodbu kosti na mehaničko opterećenje (1). U procesu remodeliranja sudjeluju koštane stanice - osteoblasti i osteoklasti (2).

Osteoblasti su stanice zadužene za odlaganje koštanog matriksa. Potječu od mezenhimalnih stanica i nalaze se na površini kosti i u koštanim šupljinama. Odlaze organski matriks koji potom mineralizira. Kada se okruže odloženim matriksom, smanjuje im se metabolička aktivnost i postaju osteociti. Osteociti su, kako međusobno, tako i s osteoblastima na površini, povezani mrežom citoplazmatskih nastavaka. Postoje dokazi da ta mreža služi za komunikaciju između stanica, slično kao neuronska mreža. Čak se smatra da su te umrežene stanice sposobne za određeni stupanj „pamćenja“ (baš kao neuronska mreža), te da im pamćenje omogućava bolju prilagodljivost na opterećenje (3). Glavni poticaj za pojačanu osteoblastičnu aktivnost je (dugotrajnije) mehaničko opterećenje.

Osteoklasti su stanice zadužene za resorpciju kosti. To su velike multipotentne hematopoetske matične stanice. Pomoću specifičnih receptora prijanjaju uz kost i stvaraju izolirano područje u koje kroz četkastu membranu luče proteolitičke enzime i kiseline. Enzimi degradiraju proteinski matriks, a kiseline otapaju mineralne sastojke kosti. Resorpcija kosti je precizno regulirana različitim čimbenicima koji (pozitivno ili negativno) djeluju na osteoklastogenezu i aktivaciju, te apoptozu osteoklasta. Neki od poznatijih su: PTH i 1,25(OH)-D₃ (reguliraju homeostazu kalcija), PTHrP (luče ga osteolitički karcinomi, a djeluje slično kao PTH), estrogen (čiji manjak uzrokuje postmenopausalnu osteoporo-



Slika 1. Najvažnije molekule pomoću kojih limfociti T reguliraju osteoklastogenezu.

Limfociti T na svojoj membrani izražavaju RANKL koji se veže na RANK na površini prekursora osteoklasta. Intracelularni signalni put se nastavlja posredstvom TRAF6 koji aktivira NF- κ B (proteinski kompleks koji funkcionira kao transkripcijski faktor) te c-Src i JNK (protein kinaze, pozitivni regulatori staničnog ciklusa). Njihova aktivacija omogućuje diferencijaciju, aktivaciju i preživljavanje osteoklasta, što ima za posljedicu pojačanu resorpciju kosti. OPG može kompetitivnom inhibicijom spriječiti vezanje RANKL na RANK, a IFN vezanjem na svoj receptor uzrokuje proteolitičku degradaciju TRAF6 i tako prekida intracelularni prijenos signala. (Preuzeto iz 12)

zu) te mnogi drugi. Ravnoteža između osteoklastogeneze i aktivacije osteoklasta s jedne strane, te apoptoze osteoklasta s druge strane, uvjetovat će intenzitet resorpcije kosti.

Procesi odlaganja i resorpcije kosti se odvijaju istovremeno i važni su za regulaciju kalcijemije kao i za prilagodbu kosti mehaničkom opterećenju. Zbog prilično velike koštane metaboličke aktivnosti (u odraslog čovjeka je godišnji turnover čak 10%), važno je da ovi procesi budu međusobno uravnoteženi. Ukoliko se poremeti bilo koji od njih, koštana masa i građa se mijenja ovisno o omjeru odlaganja i resorpcije (4). Ako je poremećaj uzrokovao prevagu odlaganja nad resorpcijom, dolazi do osteopetroze. Obrnuto, ako je ravnoteža pomaknuta u korist resorpcije, takvo stanje se naziva osteoporozom. Budući da su procesi odlaganja i resorpcije vrlo precizno regulirani mnoštvom faktora, od kojih su nam mnogi još nepoznati, jasno je da postoji velik broj različitih stanja u kojima može doći do poremećaja ravnoteže između navedena dva procesa.

IMUNOSNI SUSTAV

Za razliku od drugih organskih sustava koji imaju jasne anatomske granice i određeni smještaj, imunološki sustav je „raspršen“ po čitavom tijelu. Takav raspored odgovara njegovoj funkciji – stanice imunološkog sustava smještene su posvuda u tijelu, a posebno su koncentrirane na mjestima gdje je organizam pojačano izložen stranim tvarima – npr. u plućima, koži i probavnom sustavu. Usto, one su sposobne aktivno migrirati na mjesto na kojem su trenutno potrebne i na njemu se gomilati i obavljati svoju funkciju.

Imunosni sustav djeluje putem kompleksnih interakcija između različitih stanica i topljivih posrednika (što, normalno, zahtijeva preciznu regulaciju i stvara brojna mjesta na kojima može nešto „poći po zlu“), a sve to sa svrhom prepoznavanja i neutraliziranja stranog antigena, bio on porijeklom od nekog infektivnog agensa ili pak od neoplastične stanice vlastitog organizma (5). Stanice imunskog sustava za međusobnu komunikaciju koriste velik broj različitih

signalnih molekula koje najvećim dijelom djeluju lokalno (autokrino i parakrino). Međutim, neke od njih (TNF- α , IL-1, IL-6) djeluju „endokrino“, na većim udaljenostima i izazivaju sustavni odgovor. Također, mnogi citokini na najrazličitije načine djeluju i na ostale stanice u tijelu. Na primjer, interferoni služe za signaliziranje između stanica imunskog sustava, a isto djeluju i na ostale stanice u kojima je prisutna dvostruka uzvojnica RNA. U njima inhibiraju transkripciju i translaciju, sprečavajući time proizvodnju virusnih proteina. Dakle, stanice imunskog sustava su putem svojih brojnih medijatora u stalnoj interakciji, ne samo međusobno, nego i sa svim ostalim stanicama. Mnoge od tih interakcija su još nepoznate, a neke su tek nedavno otkrivene i intenzivno se istražuju.

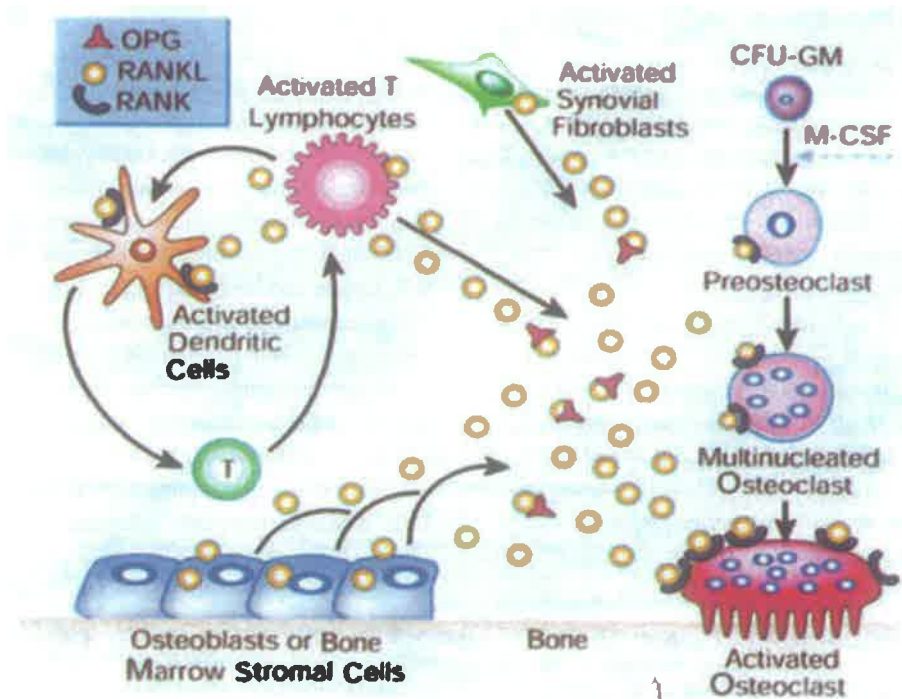
POVEZANOST

Budući da je veliki dio imunskog sustava smješten u neposrednoj blizini kosti (koštana srž), za očekivati je da postoji neka interakcija između imunocita i koštanih stanica. Uz to, poznato je da osteoklasti vuku porijeklo iz hematopoetske loze (razvijaju se iz istih prekursora kao i monociti/makrofagi, limfociti i dendritičke stanice), pa su, po svojem porijeklu, bliži imunskim nego vezivnotkivnim stanicama (6).

Zapažanja da su koštani rast i remodeliranje poremećeni kod autoimunih bolesti (reumatoidni artritis) potaknula su istraživanja sa svrhom pronalaženja mehanizama kojima imunski sustav djeluje na kost. 70-ih godina prošlog stoljeća postalo je jasno da imunociti luče neke topljive faktore koji utječu na osteoklastima posredovanu resorpciju (7). Od tada počinje potraga za tvari prozvanom osteoclast differentiation factor (ODF), odnosno molekulom koju luče imunociti, a koja regulira diferencijaciju osteoklasta.

RANKL

Godine 1998. otkriven je RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand), molekula koju luče osteoblasti, a stimulira diferencijaciju osteoklasta. Godinu ranije pronađen je TRANCE (TNF-rela-



Slika 2. Molekularna zbivanja u parodontitisu.

U fiziološkim uvjetima različite stanice (fibroblasti, dendritičke stanice, osteoblasti, stromalne stanice, aktivirani limfociti T) proizvode RANKL kojim reguliraju osteoklastogenezu. U parodontitisu, upalom potaknuti limfociti T luče povećane količine RANKL zbog čega dolazi do prekomjerne osteoklastične aktivnosti i resorpcije kosti. To se događa i kod ostalih bolesti u kojima upala dovodi do resorpcije (npr. osteoartritis). (Preuzeto i prilagođeno iz 22)

ted activation-induced cytokine), citokin kojim aktivirani limfociti T stimuliraju dendritičke stanice (8). Potpuno neočekivano, uočeno je da su RANKL i TRANCE zapravo jedna te ista molekula (9). Dakle, ista molekula koja sudjeluje u signalizaciji između imunocita, omogućava signalizaciju između koštanih stanica. Tako je otkriven važan faktor koja stimulira diferencijaciju osteoklasta i uvjerljivo povezuje imunوسي sustav s koštanim metabolizmom.

RANK-RANKL-OPG (slika 1)

Sustav RANK i njegovih liganda RANKL-a i OPG-a ključan je za proliferaciju i diferencijaciju osteoklasta (10).

RANKL je transmembranski protein koji pripada u TNF superobitelj, a izražavaju ga osteoblasti i aktivirani limfociti T. Veže se na svoj receptor, RANK (receptor activator of NF- κ B) na prekursorima osteoklasta i dendritičkim stanicama. Vežanjem na receptor, aktivira se unutarstanični signalni put posredovan proteinom TRAF6 (TNF-receptor-associated factor 6) preko kojega se aktivira NF- κ B i nekoliko MAPK (mitogen-activated protein kinase). Na taj način regulira diferencijaciju, aktivaciju i preživljavanje osteoklasta.

OPG (osteoprotegerin) je topljivi receptor za RANKL, a luče ga osteoblasti i dendritičke stanice. Visoko specifično se veže za RANKL i onemogućuje (kompetitivnom inhibicijom) njegovo vezanje za RANK, te na taj način koči diferencijaciju i aktivaciju osteoklasta. Ravnoteža između RANKL i OPG regulira osteoklastogenezu, a time i resorpciju kosti (11).

IFN- γ još je jedan važan citokin koji „pripada“ imunosi sustavu igra važnu ulogu u metabolizmu kosti. Luče ga aktivirani limfociti T, a djeluje tako da potiče degradaciju TRAF6 putem ubikvitin-proteasomskog puta. Tako blokira intracelularni prijenos signala, a time i diferencijaciju osteoklasta. Pri upalnoj reakciji, aktivirani limfociti T pojačano luče IFN- γ , ali i RANKL. Pritom IFN- γ djeluje mehanizmom negativne povratne sprege sprečavajući prekomjernu resorpciju kosti uzrokovanu povećanim lučenjem RANKL-a u upali.

OSTEOIMUNOLOGIJA

Uz brojne dokaze o interakciji koštano-og i imunosi sustava te nakon otkrića ključnih faktora koji povezuju regulaciju osteoklastogeneze i imunosi sustav, 2000. godine skovan je termin osteoimunologija (12). Ta nova, interdisciplinarna znanost prvotno je nastala iz težnje da objasni utjecaj imunosi sustava na osteoklaste. Uz već navedeni RANKL-OPG sustav pronađeni su i mnogi drugi faktori koji utječu na diferencijaciju osteoklasta (IL-1 i ostali). Također je dokazano da je cijeli niz regulacijskih molekula (brojni citokini, receptori, signalne molekule i transkripcijski faktori) zajednički koštanim stanicama i imunocitima. Takvo zajedništvo signalnih putova razumljivo je, budući da osteoklasti i stanice mijeloidnog reda nastaju iz zajedničkog prekursora. Preklapanjem signalnih putova omogućena je „komunikacija“ imunocita i osteoklasta u fiziološkim ali i patološkim uvjetima. Ove spoznaje ukazuju na potrebu da koštani i imunosi sustav prestanemo percipirati zasebno i izolirano, već kao jedinstveni osteo-imunosi sustav koji funkcionalno (a dijelom i anatomski) čini nedjeljivu cjelinu (13, 14, 15).

Nadalje, otkriveno je da osteoklastogeneza nije jedina poveznica između koštano-og i imunosi sustava. Stoga se područje osteoimunologije širi da bi obuhvatilo brojne druge interakcije koštanih stanica i imunocita: između osteoblasta i osteoklasta, limfocita i osteoklasta te osteoblasta i hematopoetskih stanica. Također je uočeno da osteoklasti nisu samo „stanice koje resorbiraju kost“ (16), niti su osteoblasti samo „stanice koje odlažu kost“ (17), već su i jedni i drugi uključeni u složeni i još nedovoljno istražen sustav interakcija s značajnim utjecajem na imunosi i hematopoetski sustav.

INTERAKCIJE

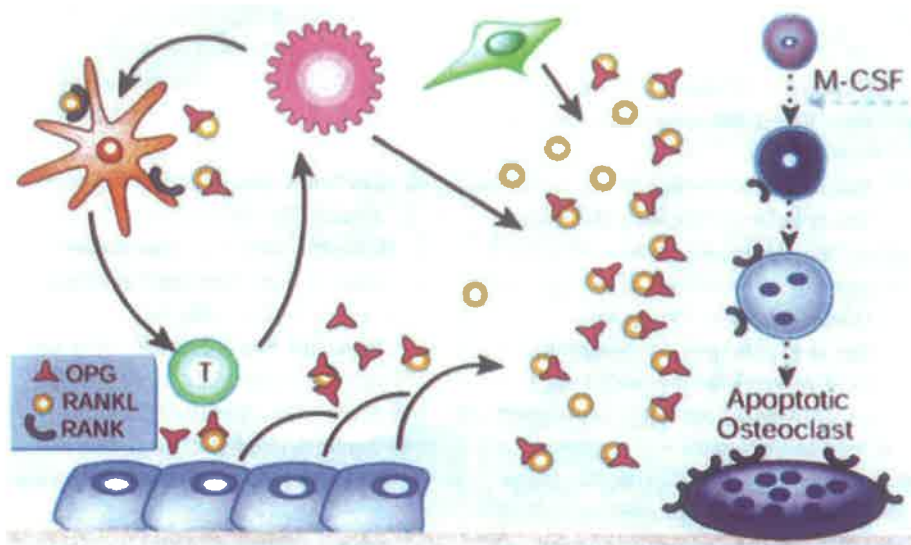
Osteoklasti. Prva zapažena interakcija bila je ona između osteoklasta i limfocita T i upravo je ona dala povod daljnjim istraživanjima i razvoju osteoimunologije. Kako je već navedeno, jedan od važnih faktora (ali nipošto ne i jedini) diferencijacije osteoklasta, RANKL, pro-

izvode aktivirani limfociti T. RANKL, koji može biti transmembranski protein ili u topljivom obliku, veže se na RANK na prekursorima osteoklasta i potiče stvaranje osteoklasta. Zbog toga u kroničnoj upalnoj reakciji (npr. autoimuni artritis, parodontitis) dolazi do stimulacije osteoklastogeneze, pojačane resorptivne aktivnosti posljedičnog gubitka koštane mase. No, ne djeluje samo imunosi sustav na osteoklaste, već se i oni sami ponašaju kao imunosi stanice: potaknuti povećanom količinom TNF u plazmi, prekursori osteoklasta napuštaju koštanu srž i odlaze u periferni krvotok. Tamo djeluju poput imunocita – kao odgovor na TNF izlučuju druge citokine poput IL-1, IL -6 pa i sam TNF. Takva autoamplifikacija TNF mogla bi predstavljati mehanizam kojim prekursori osteoklasta sami sebe potiču na diferencijaciju pri čemu nastaje circulus vitiosus koji bi imao važnu ulogu u upalno posredovanoj resorpciji kosti. (18)

Osteoblasti, „stanice koje odlažu kost“, obavljaju i puno drugih, manje poznatih funkcija. Ključni su za hematopoezu, proces koji se u odraslog čovjek odvija pretežno u koštanoj srži. Tamo osiguravaju mikrookoliš hematopoetskim matičnim stanicama koji im omogućava samoobnavljanje kao i usmjeravanje i diferencijaciju u zrele krvne stanice (19). Važni su za diferencijaciju i sazrijevanje limfocita B. Limfociti B dozrijevaju u Fabriciusovoj burzi kod ptica, a u čovjeka u koštanoj srži. Upravo su osteoblasti stanice koje svojim interakcijama omogućavaju usmjeravanje hematopoetskih matičnih stanica prema limfocitima B i njihovu diferencijaciju te sazrijevanje (20). Usto su nužni i za obnavljanje matičnih stanica (17) i diferencijaciju stanica mijeloidnog reda. Putem sustava RANK-RANKL-OPG te lučenjem M-CSF i još nekih dodatnih kostimulacijskih faktora reguliraju osteoklastogenezu.

OSTEOIMUNOENDOKRINOLOGIJA?

Iz svega navedenog (a naveden je samo mali dio) očigledno je da su regulacija imunosi sustava, koštano-og metabolizma i hematopoeze međusobno isprepleteni procesi koji složenim interakcijama



Slika 3. Nove mogućnosti liječenja parodontitisa.

Primjenom OPG ili anti-RANKL protutijela onemogućeno je vezanje RANKL na njegov receptor, pa zbog izostanka stimulacije RANKL-om ne dolazi do pojačane osteoklastogeneze i aktivacije osteoklasta, a postojeći osteoklasti odumiru apoptozom jer im nedostaje RANKL, koji služi kao faktor preživljavanja. (Preuzeto i prilagođeno iz 22)

djeluju jedan na drugi. Sve to postaje još zamršenije i kompliciranije ako uzmemo u obzir i nedavno otkrivenu ulogu bijelog masnog tkiva koje luči različite topljive faktore s autokrinim, parakrinim i endokrinim djelovanjem. Radi se o tzv. adipokinima - poznato ih je više od 50, a najpoznatiji je leptin – molekula koja pomaže održati stalnost tjelesne težine putem regulacije gladi i izdavanja energije. Uz tu, dobro poznatu funkciju, leptin dodatno djeluje kao proupalni citokin, a ne luče ga samo adipociti već i mnoge imunosne stanice te osteoblasti. Leptin stimulira lučenje proupalnih citokina (TNF- α , IL-6, IFN- α), regulira fagocitozu, aktivira monocite i stimulira proizvodnju slobodnih radikala od strane neutrofila. Taj primjer jasno pokazuje da je i metabolizam masnog tkiva i njegovih hormona uključen u regulaciju osteoimunosnog sustava, otuda termin osteoimunoendokrinologija (15) koji oslikava povezanost tih triju naoko nepovezanih i zasebnih sustava. Ovo vjerojatno najbolje pokazuje kako ni jedan organski sustav (pa tako ni koštani) ne smijemo promatrati izdvojeno, već isključivo u interakciji s mnoštvom ostalih faktora koji na njega djeluju. Pritom treba imati na umu da nam je trenutno poznat samo mali dio te složene i zamršene mreže interakcija

koje sve zajedno doprinose održanju homeostaze u organizmu.

KLINIČKA VAŽNOST

Bolje razumijevanje povezanosti koštanog metabolizma i imunskog sustava otvara nove mogućnosti liječenja različitih bolesti koje zahvaćaju oba sustava. Poznavanje utjecaja imunskog sustava na osteoklastogenezu naglasilo je važnost imunosne reakcije u upalom potaknutoj resorpciji kosti: u raznim upalnim stanjima (RA, parodontitis, artritis TMZ) (21), limfociti T luče povećane količine RANKL (i ostalih kostimulirajućih faktora) koji potiču diferencijaciju i aktivaciju osteoklasta zbog čega dolazi do pojačane resorpcije kosti.

Dobar primjer jedne takve bolesti je parodontitis. Kod parodontitisa dolazi do gubitka pričvrstka uslijed upalne reakcije koju potiču mikroorganizmi iz biofilma na površini zuba (slika 2). Pritom je za gubitak pričvrstka prije svega odgovorna imunosna reakcija domaćina (22), a ne sama flora biofilma: neki ljudi razvijaju jak imunosni odgovor (i jaku resorpciju kosti) čak i u prisustvu malog broja mikroorganizama. S druge strane, kod nekih se parodontitis uopće ne razvije, unatoč vrlo lošoj oralnoj higijeni i obilnim naslagama. Takvo tumačenje

patogeneze parodontitisa naglašava ulogu imunskog odgovora u osteoklastima posredovanoj resorpciji kosti. Iako je pri liječenju parodontitisa i dalje u prvom planu mehanička terapija i uklanjanje biofilma (23), primjenom novih spoznaja u budućnosti će vjerojatno veći naglasak biti na (lokalnoj) supresiji imunskog odgovora ili pak inhibiciji osteoklastogeneze potaknute upalom aktiviranim limfocitima T (24). To podrazumijeva blokiranje vezanja različitih stimulirajućih faktora na receptore na prekursorima osteoklasta, prije svega RANKL (slika 3). Iako su nove terapijske mogućnosti još uvijek u fazi istraživanja, postoje uvjerljivi dokazi o njihovoj korisnosti. U kliničkim pokusima je zapažena učinkovitost anti-RANKL protutijela u terapiji postmenopauzalne osteoporozе. Različiti drugi imunosupresivni lijekovi pokazali su učinkovitost u liječenju RA. U budućnosti možemo očekivati razvoj novih lijekova koji će djelovati kao anticitokini, sprečavajući vezanje citokina na njihove receptore i na taj način, što selektivnije i sa što manje nuspojava blokirati djelovanje određenog citokina (11). Ciljna mjesta djelovanja lijeka također mogu biti i intracelularne signalne molekule, pri čemu bi lijek na određenom mjestu prekidao signalnu kaskadu.

Slična se situacija javlja i kod endoparodontalnih lezija. U upalno promijenjenoj ili nekrotičnoj pulpi aktivirane imunosne stanice proizvode cijeli niz različitih medijatora, među kojima su RANKL i drugi kostimulirajući faktori. Kada oni iz pulpnog prostora dospiju periapikalno, uzrokuju pojačanu osteoklastogenezu i aktivaciju osteoklasta, što rezultira gubitkom kosti oko apeksa i radiografski se vidi kao lokalizirana radiolucencija, odnosno periapikalni proces. Pritom uzrok resorpcije ne mora nužno biti mikrobiološkog podrijetla. Primjerice, pri neuspjeloj endodontskoj terapiji, zaostali iritansi unutar kanala (koji može biti sterilan) potiču i perpetuiraju upalu, a upala dovodi do resorpcije. Pri prepunjenju kanala dolazi do imunosne reakcije organizma protiv stranog tijela (gutaperka ili druga intrakanalna punila), a ona pak stimulira osteoklastogenezu i posljedičnu resorpciju.

Bolje razumijevanje utjecaja imunološkog sustava na koštani metabolizam zasigurno će utjecati i na razvoj implantološke terapije. Prilično osjetljiv proces oseointegracije može biti poremećen ili promijenjen uslijed periimplantitisa, što može dovesti do odbacivanja implantata i neuspjeha terapije. Isto tako, veza postojećeg implantata s kosti može biti ugrožena ako zbog neprimjerene higijene postoji upalna reakcija popraćena nenormalnom remodelacijom i resorpcijom kosti.

Zanimljivo je da je usna šupljina prostor u kojem je stalno prisutan određen stupanj imunološke reakcije usmjeren protiv (normalne, fiziološke) bakterijske flore, ali ona je precizno regulirana tako da ne uzrokuje poremećaj koštanog metabolizma. Ipak, neka novija istraživanja pokazuju da postoji neravnoteža između odlaganja i resorpcije uzrokovana tom slabom, „fiziološkom“ imunološkom reakcijom. Takva reakcija, koja traje čitavog života, a varira od čovjeka do čovjeka (ovisno o sastavu flore, odnosno stupnju higijene), mogla bi biti jedan od uzroka koštane resorpcije povezane sa starenjem. Također se pokušava povezati pojedine mikroorganizme iz oralne flore s intenzitetom resorpcije, pri čemu bi oni koji izazivaju jači imunološki odgovor poticali jaču resorpciju.

ZAKLJUČAK

Osteoimunologija je interdisciplinarna znanost koja se bavi interakcijama koštanog i imunološkog sustava. Ta dva sustava su nerazdvojno povezani u jedinstveni osteo-imunološki sustav koji funkcionira kao cjelina, kako u fiziološkim, tako i u patološkim uvjetima. Stoga brojna stanja i bolesti koje uzrokuju poremećaj u jednom od njih, za sobom povlače i poremećaj onog drugog. Od mnogobrojnih kompleksnih interakcija samo mali dio nam je dobro poznat, dok većina i dalje ostaje predmetom znanstvenih istraživanja. Nove spoznaje omogućit će nam bolje razumijevanje fiziologije i patologije oba sustava, a zasigurno će rezultirati i novim mogućnostima liječenja, od kojih se neka već intenzivno ispituju i pokazuju obećavajuće rezultate.

1. **Guyton AC, Hall JE.** Medicinska fiziologija. 10th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2003. p 901-.
2. **Murray J. Favus, editor.** Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 6th ed. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 20-35.
3. **Turner CH, Robling AG, Duncan RL, Burr DB.** Do bone cells behave like a neuronal network? *Calcif Tissue Int* 2002;70:435-42.
4. **Zaidi M.** Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med* 2007;13:791-801.
5. **Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Marušić M, Taradi M, et al.** *Imunologija*. 6th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
6. **Bar-Shavit Z.** The osteoclast: A multinucleated, hematopoietic-origin, bone-resorbing osteoimmune cell. *J cell biochem* 2007;102:1130-9.
7. **Takayanagi H.** Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. *J Periodontol Res* 2005;40:287-93.
8. **Anderson, DM, et al.** A homologue of TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic cell function. *Nature* 1997;390:175-9.
9. **Yasuda H, et al.** Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:3597-602.
10. **Asagiri M, Takayanagi H.** The molecular understanding of osteoclast differentiation. *Bone*. 2007;40:251-64.
11. **Herman S, Kronke G, Schett G.** Molecular mechanisms of inflammatory bone damage: emerging targets for therapy. *Trends Mol Med* 2008;14:245-53.
12. **Arron JR, Choi Y.** Bone versus immune system. *Nature* 2000;408:535-6.
13. **Takayanagi H.** Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Revs Immunol* 2007;7:292-304.
14. **Takayanagi H.** Interaction between the immune system and bone metabolism: an emerging field of osteoimmunology. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2007;83:136-42.
15. **Caetano-Lopes J, Canhao H, Fonseca JE.** Osteoimmunology - the hidden immune regulation of bone. *Autoimm Rev*, 2008; doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.038
16. **Boyce BF, Yao Z, Zhang Q, et al.** New roles for osteoclasts in bone. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1116:245-4.
17. **Visnjic D, Kalajic Z, Rowe DW, Katic V, Lorenzo J, Aguila HL.** Hematopoiesis is severely altered in mice with an induced osteoblast deficiency. *Blood*. 2004;103:3257-64.
18. **Boyce BF, Schwarz EM, Xing L.** Osteoclast precursors: cytokine-stimulated immunomodulators of inflammatory bone disease. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:427-32.
19. **Taichman RS, Emerson SG.** Human osteoblasts support hematopoiesis through the production of granulocyte colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1994;179:1677-82.
20. **Zhu J, Garrett R, Jung Y, Zhang Y, Kim N, Wang J, et al.** Osteoblasts support B-lymphocyte commitment and differentiation from hematopoietic stem cells. *Blood*. 2007;109:3706-12.
21. **Vernal R, Velasquez E, Gamonal J, Garcia-Sanz JA, Silva A, Sanz M.** Expression of proinflammatory cytokines in osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Arch Oral Biol* 2008;53:910-5.
22. **Cochran DL.** Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodont* 2008;79(8):1569-76.
23. **Lindhe J, editor.** *Klinička parodontologija i dentalna implantologija*. 4th ed. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2004. p 432-63.
24. **Wolf HF, Rateitschak-Plüss EM, Rateitschak K.** *Parodontologija - stomatološki atlas*. 1st ed. Zagreb: Naklada slap; 2009. p 39-66.