

# **Przeciążenie kolana aktywuje układ NFkappaB-RANKI-RANK-OPG: Odmienne przyczyny bólu wymagają (...)**

**II Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XIV Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków 11-13.10.2007**

**Streszczenia:**

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2007, vol 9 (Suppl. 2), s132-134.

**L36**

**PRZECIĄŻENIE KOLANA AKTYWUJE UKŁAD NFkappaB-RANKL-RANK-OPG: ODMIENNE PRZYCZYNY BÓLU WYMAGAJĄ ODMIENNEGO LECZENIA**

Badurski J. E.

Centrum Osteoporozy i Chorób Kostno-Stawowych, Białystok

Przyciąganie ziemskie oraz różne nasilenie i typy obciążenia wymuszają bądź anaboliczne bądź kataboliczne reakcje ze strony chondrocytów (ChC), osteoblastów (OB) i osteoklastów (OK). Niewłaściwe obciążenie stawów kolanowych towarzyszące otyłości, koślawości czy szpotawości, jest najczęstszą przyczyną choroby zwyrodnieniowej kolana (OAK). Jest naturalnym wyborem w badaniu mechanizmów destrukcji chrząstki i kości. Częściowo tłumaczy również źródła i rodzaje bólu kolana. Ból w znacznej większości jest skutkiem i objawem albo zapalenia błony maziowej (ból wywołany ruchem) albo obrzęku szpiku (OszpK) w kości podchrzęstnej (ból nocny). Występowanie i rozmiary OszK dodatnio korelują ze stopniem destrukcji kości i

chrząstki oraz z nasileniem bólu.

Wspólne pochodzenie ChC i OB może tłumaczyć jednakową ich reakcję na obciążenie. Optymalnym dla obu typów komórek jest umiarkowane i pulsacyjne obciążenie (prawidłowa waga, codzienna aktywność fizyczna, prawidłowe krzywizny stawu), wtedy indukują w nich odpowiedź anaboliczną. Bezruch prowadzi do zaniku aktywności ChC i OB, zaś nadmierne i stałe obciążenie (otyłość, szpotawość i koślawość) wywołują w nich reakcję kataboliczną. OK reagują inaczej: zarówno bezruch (osteoporoza uogólniona) jak i nadmierne, stałe obciążenie (osteoporoza miejscowa) stymulują osteoklastyczną resorpcję kości podchrzęstnej, torując miejsce inwazji szpiku kostnego. W/w zmiany w chrząstce i kości podchrzęstnej wynikają z aktywacji w ChC i w OB czynnika jądrowego NFkappaB, który wywołuje w nim reakcję wydzielniczą ściśle uzależnioną od rodzaju bodźca.

W ChC obciążenie optymalne, tak, jak i czynniki wzrostowe TGF-alfa i IGF-1, indukują wydzielanie składników chrząstki – kolagenu t. II i glikozaminglikanów. Nadmierny zaś i stały nacisk, tak, jak cytokiny zapalne IL-1beta, PGE2 i TNF-alfa – pobudzają wydzielanie enzymów degradujących chrząstkę i prowadzą do martwicy ChC. Tą „złą” aktywację w ChC hamują: małe dawki sterydów, niektóre NLPZ, flawonoidy, Wit. E, Wit.C, glukozamina, diacerrheina, sulfasalazyna, leflunomid (i być może kalcytonina, stront i OPG?).

W OB obciążenie optymalne, tak, jak i TGF-alfa, IGF-1 oraz estrogeny, indukują wydzielanie kolagenu t. I i osteoprotegeryny (OPG). Nadmierne zaś i stałe obciążenie, podobnie do IL-1beta i PGE2 – wymuszają wydzielanie RANK-Liganta, który – po związaniu się z receptorem RANK – stymuluje dojrzewanie i aktywność OK, nasilając resorpcję kości. OPG wiąże się z RANKL nie dopuszczając do wzrostu i aktywności OK. Sam ból również aktywuje OK poprzez substancję P, cytokiny zapalne i RANKL uwolniony z OB i Limfocytów T.

Prawidłowa przebudowa kości wymaga zatem równowagi pomiędzy OPG a RANKL, zarówno w osteoporozie uogólnionej, jak i miejscowej. Nadmiar pierwszego oznacza anabolizm, a drugiego –

katabolizm.

Receptor RANK wykryto również na powierzchni ChC. Jest bardzo prawdopodobne, że aktywacja tego receptora w wyniku połączenia z RANKL – a wydzielonego przez pobudzone OB, limfocyty T, synowioocyty lub komórki dendrytyczne – mogłaby wymusić w ChC reakcję kataboliczną.

Kliniczne zróżnicowanie źródła bólu, synovitis vs OszpK, pozwala na zróżnicowanie leczenia. Przy przewadze OszpK – ze wskazaniem do leczenia p/resorpcyjnego (anty-RANKL) i p/obrzękowego, przy objawach synovitis – do p/zapalnego.

### **L36**

#### **KNEES OVERLOADING ACTIVATES THE NFkappaB-RANKL-RANK-OPG COMPLEX: VARIOUS PAIN CAUSES DEMAND FOR DIFFERENT TREATMENT**

Badurski J. E.

Centre of Osteoporosis & Osteoarthicular Diseases, Białystok, Poland

Gravity as well as different range of loading on entire skeleton and on weight-bearing joints, as knees, may induce or anabolic or catabolic responses from chondrocytes (ChC), osteoblasts (OB), osteoclasts (OC). Overloading of knees accompanied by obesity or by the varus or valgus asymmetry are recognize as a most common causes of knee osteoarthritis (OAK), therefore exemplifies natural choice for study on mechanisms of bone and cartilage destruction. Partially also explanted origin and nature of knee pain. Pain is usually the effect and symptom or synovitis (movement-related pain) or bone marrow edema (BME) in subchondral bone (pain at night). Presence and size of BME usually positively correlated with the extent of cartilage and subchondral bone damage and with intensity of knee pain.

Similar response of ChC and OB to mechanical stress may be explained by their common origin. Given optimal, moderate and pulsating stress (everyday physical activity, correct body weight and articular geometry) induce anabolic response.

Immobility causes decline in ChC and OB activity, but excessive and permanent stress (obesity, varus or valgus knee) trigger off catabolic reaction. OCs react differently: both immobility (generalized as in the case of osteoporosis) and excessive, permanent overloading (localized osteoporosis) may stimulate osteoclastic resorption within the subchondral bone, enabled this way to bone marrow invasion and even communication with joint cavity.

Changes in the cartilage and subchondral bone are the effect of activation of the Nuclear Factor kappaB (NFkappaB) in ChC and OB, which causes a secretory reaction strictly dependent on the kind of stimulus.

In ChC optimal loading, as do growth factors TGF- $\alpha$  and IGF-1 do, induce secretion of cartilage components: collagen type II and Glycosaminoglycans (Gags). Excessive and permanent overloading, as do inflammatory cytokines IL-1, PGE2 and TNF- $\beta$ , stimulate secretion of enzymes (e.g. Metalloproteinases) which degrade the cartilage matrix and cause ChC apoptosis. This „bad” activation of ChC is inhibited by small doses of steroids, some non-steroid anti-inflammatory drugs, flavonoids, vitamins E and C, glucosamine, diacerrheine, sulfasalazine, leflunomide (and probably calcitonin, strontium, and OPG?).

In OB optimal loading, as do TGF- $\alpha$ , IGF-1 and estrogen, stimulate collagen type I and osteoprotegerin (OPG, decoy RANKL receptor) secretion. Excessive and permanent overloading, as do IL-1 $\beta$ , PGE-2 and others, force RANK-Ligand secretion, which, having bound with the RANK receptor, stimulates the maturation and activity of OC and increases bone resorption. OPG bonds with RANKL preventing OC growth and activity. Interestingly, nociceptive pain itself via substance P stimulated bone resorption by RANKL-dependent mechanism after “catabolic” OB, synoviocyte or lymphocyte T cells activation by proinflammatory cytokines. RANK is also present on the surface of ChC. The activation of this receptor with RANKL by similar factors might hypothetically induce a catabolic reaction in ChC.

Hence, physiological bone remodeling and skeletal homeostasis demand RANKL – OPG balance, in both generalized and localized conditions. Excessive RANKL leads to bone loss and excessive OPG to bone formation.

Clinical differentiation of the cause of pain – synovitis against BMO – allows for optimization of treatment. Prevalent BMO calls for antiresorptive (anti-RANKL) and anti-edema therapy. Prevalent synovitis requires anti-inflammatory treatment.