

ОСТЕОАРТРОЗА И ИМУНИТЕТ

И. Момчева¹, И. Казмин¹, Св. Христова², В. Маджова²

¹Отделение по ревматология, УМБАЛ – Бургас

²Катедра по обща медицина и клинична лаборатория, МУ – Варна

Резюме. Нискостепенното възпаление е част от патогенезата на остеоартрозната болест (ОА) от най-ранните ѝ стадии и допринася за акселериране на дегенеративния процес. Водещо участие в него има вроденият имунитет. Активирането на вродения имунен отговор стартира със стимулиране на намиращите се върху клетъчната мембрана рецептори за разпознаване на секретирани от патогенни молекули – PAMPs (патоген-асоциирани молекулни модели). Но PAMPs могат да бъдат активирани и чрез свързани с ендогенни увреждания молекулни модели (DAMPs). В групата на DAMPs са и toll-like рецепторите (TLRs). Нарушаването на матриксната хомеостаза в хода на ОА е пример за активиране на тези рецептори при хронична увреда. Системата на комплемента е ключов елемент от вродената имунна защита. Тя е една от серумните ензимни системи, чиято функция е опсонизация на антигените. Рецепторите за комплемента по повърхността на клетъчните мембрани адхезират прицелните за фагоцитоза обекти. Чрез C3R се активират самата комплементна каскада, а също така и кислородният метаболизъм на клетката, който има основно значение за фагоцитозата. Продуктите от увреждането на хрущяла, освободени в хода на ставна дегенерация, са отделен клас мощни модулатори на комплемента. Фракциите на комплемента се свързват към комплементните рецептори по повърхността на клетъчните мембрани на хондроцити и синовиоцити чрез TLR. Системата на комплемента участва в множество процеси в хода на артрозната болест: дегенерация на хондроцити, деградация на ECM, нискостепенно възпаление в артрозната става, клетъчен лизис, небалансирано ремоделиране на костите, образуване на остеофити и репаративни процеси като неоангиогенеза. Проучванията ще покажат дали поддържащото на балансирано активиране на комплемента може да бъде бъдеща терапевтична стратегия при лечение на ОА и да предотврати прогресията ѝ.

Ключови думи: остеоартроза, имунитет, рецептори, система на комплемента, фагоцитоза

Нискостепенното възпаление е част от патогенезата на остеоартрозната болест (ОА) от най-ранните ѝ етапи и допринася за акселериране на дегенеративния процес. Водещо участие в него има вроденият имунитет, несвързано с изразен адаптивен имунен отговор. Този факт се подкрепя от множество проучвания [1].

Циркулиращите макрофаги, заедно с другите фагоцитиращи клетки (полинуклеари, Мо, Ео, ОК, Ма в слезка, лимфни възли, кожа, купферови клетки в черния дроб, мезенгеални фагоцити в бъбреци, микроглиални клетки в ЦНС, А-синовиоцити в синовиум, хистиоцити в съединителната тъкан), са главни клетъчни представители на вродения неспецифичен имунитет. Участват още NK клетки (нито В-, нито Т-, унищожавачи инвазирани от вируси или туморно-променени клетки) и физикалните бариери (кожа и лигавици) [2]. Тук е мястото да се отбележи и ролята на дендритните клетки като координатори на имунната система. Те са макро-

фаги, специализирани като антиген-презентиращи клетки, и са отделен клон на миелоидния ред. Мигрират от костния мозък в различни органи и тъкани (обикновено контактуващи с външната среда) и изпълняват роля на имунологични сензори. Присъствайки в повечето тъкани, експресират върху клетъчната си мембрана TLR, те активират или потискат Т-клетките и са важна връзка между вродения и адаптивния имунитет [3].

Активирането на вродения имунен отговор стартира със стимулиране на намиращите се върху клетъчната мембрана рецептори за разпознаване на секретирани от патогена молекули – класически микробни лиганди. Тези рецептори се обозначават с PAMPs – патоген-асоциирани молекулни модели. Извън случаите на инфекция, същите рецептори разпознават и се активират при увреждане на клетки и извънклетъчен матрикс [4]. В условия на дегенеративни процеси в ставата, компоненти на ECM, фибронектинови

изоформи, фрагменти от хиалуронова киселина са предполагаеми лиганди за PAMPs. В тези случаи PAMPs могат да бъдат активирани чрез свързани с ендогенни увреждания молекулни модели (DAMPs), а не чрез микробни лиганди. В групата на DAMPs са и toll-like receptors (TLRs), конститутивно експресирани върху клетъчна мембрана на различни клетки, вкл. макрофаги – чрез TLR-4 [5, 6]. Много от PAMPs рецепторите на бозайниците са членове на семейство TLRs. Човек има поне 10 TLRs. Различни лиганди активират различни TLRs. Нарушаването на матриксната хомеостаза в хода на ОА е пример за активиране на тези рецептори при хронична увреда. TLRs 1-7 и 9 са открити в синовиума при ОА и РА и при *in vitro* изпитвания синовиалните фибробласти реагират на тяхното активиране [7, 8, 9, 10]. Последващият клетъчен отговор е чрез активиране на специфични транскрипционни фактори, сред които основна роля играе nuclear-factor κ B (NF- κ B). TLR активацията в SM е стимул за NF- κ B активация и последваща продукция на хемокини (IL-8 и CCL5) и цитокини (IL-1, IL-6 и TNF), с присъединяване и активиране на Ма, гранулоцити и лимфоцити [11]. Хондроцитите също могат да служат за таргет за TLR активация. Множество матриксни металопроотеинази, продуцирани от хрущяла при ОА са зависими от активирането на NF- κ B [12, 13]. Въпреки недокрай изяснената роля на TLRs при ОА, тяхното таргетиране, както и на пътищата на активирането им следва да бъдат изследвани като потенциални терапевтични подходи при ОА.

Хуморалните фактори на вродения имунитет са CRP и системата на комплемента.

Системата на комплемента е ключов елемент от вродената имунна защита [14, 15]. Тя е една от серумните ензимни системи, чиято функция е опсонизация на антигените. Това означава улесняване на взаимодействията антиген-имуноцит и антиген-антитяло, подготовка на антигена за фагоцитоза, увеличаване на мембранный пермеабилитет, медиация на възпалението. През последното десетилетие системата на комплемента също се разглежда като мост между вродения и придобития имунитет. Състои се от повече от 50 протеина и гликопротеина, в т.ч. серумни протеини и рецептори на клетъчната мембрана, които се синтезират основно от хепатоцитите [16] и в по-малки количества от тъканните макрофаги, кръвните моноцити, епителните клетки на стомашно-чревния и урогениталния тракт, синовиоцити тип А. Те представляват около 5%

от глобулиновата фракция на кръвния серум и циркулират в кръвта като неактивни прекурсори. Гените на HLA клас III молекули кодират някои от компонентите на комплемента: C2, C4 и C3 проактиватора [3]. Когато екзогенен или ендогенен тригер задейства системата на комплемента, протеази разцепват протеините на комплемента, активират ги и задействат каскадата му. Активирането е верижна реакция, основана на протеолиза, като на всяко стъпало на каскадата активността на системата нараства. Трите пътя на активиране на комплемента (класически, алтернативен и лектинов) имат общ ключов етап на активиране – протеаза C3-конвертаза. Тя разцепва и активира компонент C3, създавайки C3a и C3b [17, 18]. Продуктите от разграждането на C3 могат да служат за оценка на активацията на комплементарната система. За разлика от посочените C3 фрагменти, C3c не се свързва с други структури, като патогени, клетъчни рецептори и плазмени протеини, поради което е надежден стабилен биомаркер за оценка активацията на C3. Конверсията на C3 в C3c се извършва за около час при телесна температура и за разлика от другите фракции на C3, които са с кратък полуживот, той е стабилен и се използва за оценка на C3 нивата в лабораторните изследвания [19, 20]. На повърхността на много клетки има рецептори за комплемента – CR. Тяхната функция е да адхезират прицелните за фагоцитоза обекти. Чрез C3R се активират самата комплементарна каскада, а също така и кислородният метаболизъм на клетката, който има основно значение за фагоцитозата. Дефекти в C и CR (генетично детерминирани) водят до дефект във фагоцитозата, респективно инфекции, автоимунитет и др. [3].

C4 участва в класическия (пропердинов) път на активиране на комплемента (активира се от специфични антитела, за разлика от алтернативния, който се активира без наличие на такива). Ако при възпаление C4 е с нормално ниво, тогава е по-вероятно да е активиран алтернативният път. C4 е намален при активирани C3CT, автоимунен тиреоидит, бактериален и вирусен менингит, стрептококов и стафилококов сепсис и др. Повишава се при хронични възпалителни състояния, бременност и др. [21, 22]. За всеки един от пътищата на комплементарната каскада има тригери на активация [23, 24].

Алтернативният път се активира неспецифично и основен компонент е C3; класическият – от специфично антитяло и в него основен участник е C4, а лектиновият път – чрез разпознаване на

карбохидрати върху микробната повърхност (маноза-свързан лектин-MBL и маноза-свързан протеин-MBP) [25, 26]. Активирането на комплемента се основава на протеолиза и генериране на малки разтворими фрагменти. Най-често използваните методи за количествено определяне на C3 и C4 измерват интактни протеини, както и основните разтворими фрагменти, образувани при активирането [27]. Последното звено от активиране на комплементната каскада е свързването на C5b с C6 и C7 в мембрано-атакуващ комплекс (MAC). MAC е цитолитичен ендодукт на каскадата на комплемента, който чрез C5b се присъединява към клетъчната мембрана, образува трансмембранен канал, което води до осмотичен лизис на прицелната клетка. Лизата на мембраната се ускорява от C9 (перфорин), получава се мембранен канал, през който проникват калциеви йони, NaCl и вода [3, 17, 18]. Крайният резултат от активиране на комплемента е лиза на таргетните клетки, опсонизация, последвани от хемотаксис на макрофаги и неутрофили и транспорт на имунни комплекси до купферовите клетки в черния дроб и до слезка с цел очистиването им [28, 29].

Системата на комплемента като част от вродения имунитет е една от първите линии на защита срещу външни патогени. Отделно от тази основна, еволюционно детерминирана защитна функция, тя играе роля и в отстраняването на клетъчните отломки и имунни комплекси, опсонизация и стимулиране на В- и Т-лимфоцити [30]. Продуктите от увреждането на хрущяла, освободени в хода на ставна дегенерация, апоптоични хондроцити представляват отделен клас мощни модулатори на комплемента [31, 32, 33, 34]. Различни компоненти на ЕСМ и техни фрагменти в дегенеративните стави също могат да активират комплемента [35, 36]. Фибромодулин [37], хрущялен олигомерен матриксен протеин (COMP) [38] и остеоадхерин [39] могат да активират комплементната каскада и по класическия, и по алтернативния път. Активирането на комплемента в ставата може да стане и директно – при механичен стрес, както и чрез локална продукция на фактори на комплемента от синовиоцити тип А при активиране на артрозната болест. В подкрепа на тази теза са данните от проучвания при травми на стави през първите няколко седмици след травмата [40, 41]. Други матриксни компоненти действат като комплементни инхибитори, като NC4 домейна на колаген тип IX [42, 43]. Редица данни от последните проучвания подкрепят тезата, че нискостепенното възпаление при ОА включва ангажиране на TLR

и активиране на комплементната каскада чрез деградиционните продукти на ставна деструкция [44, 45, 46, 47]. Последвалата възпалителна синовиална реакция води до синтез и освобождаване на разнообразие от цитокини и хемокини [48, 49]. Хуморалните фактори на възпалението са мощен хепатостимулиращ фактор за синтез на CRP и други острофазови протеини. CRP в серума претърпява калциево-зависимо свързване с белтъчни молекули като фосфорилхолин, ядрен хроматин, плазмени липопротеини с много ниска плътност и образува агрегати с тях. Тези агрегати също активират комплементната каскада, чиято активност расте на всяко следващо стъпало от каскадата до образуване на MAC. Следва фагоцитоза, транспорт до купферови клетки и слезка и като краен резултат – отстраняване на чужди, увредени и апоптоични клетки. Поддържането на нискостепенно възпаление в ОА става повишава метаболитната активност на хондроцитите, включително продукцията на MMP, които от своя страна имат катаболен ефект върху хрущяла.

При ОА основните клетки в ставната течност са хондроцити и синовиоцити. Фракциите на комплемента се свързват към комплементните рецептори по повърхността на техните клетъчни мембрани чрез TLR [50]. Sandeep Silawal поставя въпроса дали поддържането на балансирано активиране на комплемента може да представлява бъдеща терапевтична стратегия при лечение на ОА и да предотврати прогресията ѝ [51]. Принос в тази насока има и екип от български имунолози. През 2018 г. те публикуват своето наблюдение върху мишки с колаген-индуциран моноартрит като модел на активирана ОА. Доказват експресия на C5aR, върху мишите хондроцити, и C5aR и C3aR в синовиоцитите и повлияване на ставното възпаление при тях чрез прилагане на C5aR антагонист [52].

Системата на комплемента участва в множество процеси в хода на артрозната болест: дегенерация на хондроцити, деградиация на ЕСМ, нискостепенно възпаление в артрозната става, клетъчен лизис, небалансирано ремоделиране на костите, образуване на остеофити и репаративни процеси като неоангиогенеза. Пред науката все още стои недоизяснен въпросът дали каскадата на комплемента играе роля само на почистваща система или и на водещ патогенетичен фактор при активирана ОА.

Целенасочени изследвания относно участието на хуморални и клетъчни фактори на вродения имунитет биха допринесли за лечебното им таргетиране като бъдеща патогенетична терапия на болестта.