Biochemiczne markery dla chrząstki, kości, zwyrodnienia, przebudowy kości, odczynu zapalnego.

Karine Louati, MD and Francis Berenbaum, MD, PhD

Stawy są zbudowane z trzech zasadniczych komponentów: kość, chrząstka stawowa, maziówka. Wszystkie trzy składowe mogą być zmienione w schorzeniach reumatycznych takich jak osteoartroza czy reumatoidalne zapalenie stawów.
Osteoartroza jest schorzeniem całego stawu charakteryzującym się tworzeniem osteofitów, sklerotyzacją warstwy podchrzęstnej, uszkodzeniem chrząstki stawowej, zmianami w obrębie błony maziowej (zapalne, proliferacyjne, zgrubienie błony maziowej).

Potencjalnymi biochemicznymi markerami w tkankach stawowych dla celów badawczych są cytokiny, enzymy, zewnątrzkomórkowe składniki macierzy, takie jak prekursorylub produkty degradacji kolagenu i proteoglikanów. Ich stężenie jest związane z metabolizmem tkanki i może być oznaczane we krwi, moczu, lub płynie maziowym. W praktyce klinicznej markery stanu zapalnego uważa się za dobrze skorelowane z zapaleniem błony maziowej. Markery degeneracji chrząstki stawowej mają umiarkowaną lub dobrą korelację z klinicznymi i radiologicznymi zmianami w przebiegu osteoartrozy, markery metabolizmu kości są mniej miarodajne w osteoartrozie i schorzeniach stawów niż w osteoporozie, prawdopodobnie ze względu na wielkość przedziału kostnego [1-3].

Chrząstka
Chrząstka jest nieunaczynionątkanką złożoną z chondrocytów i zewnątrzkomórkowej macierzy(ECM). Ta druga jest zbudowana głównie z kolagenu (głównie kolagen typu II), małych protein nie-kolagenowych (agrekanu, proteoglikanu o wysokiej masie cząsteczkowej i oligomerycznego białka macierzy chrząstki (COMP). Ten skład jest regulowany przez chondrocyty w odpowiedzi na zmiany w zakresie ich chemicznego i mechanicznego środowiska. Stan chrząstki utrzymywany jest przez równowagę procesów katabolicznych i anabolicznych, za wyjątkiem stanu patologicznego, kiedy degeneracja przewyższa regenerację i dochodzi do utraty macierzy chrząstki.
Niektóre markery pochodzące z macierzy chrząstki mogą być oceniane ilościowo: testy immunoenzymatycznedlawydzielanychmarkerów, reakcja łańcuchowa polimerazy(PCR) dlaekspresjiDNA[4]

- KomponentyECM:
    - Zwiększenie kolagenu typu II w surowicy i w moczu oraz propeptyduamino-końcowego prokolagenu typu IIA(PIIANP) w osoczu dla syntezy chrząstki
    - C-telopeptyd kolagenu typu II(CTX-II) w moczu,N-końcowy propeptyd kolagenu typu II(PIINP), oligomerycznebiałko macierzychrząstki (COMP), białka wiążące w surowicy ifragmenty agrekanu dladegradacjichrząstki
- Enzymyrozkładające macierz:
    - Enzymy proteolityczne : metaloproteinazy(MMPs)jak MMP-3, MMP-9 iMMP-13
    - Agrekanazy takie jak dezintegryna i metaloproteinaza trombospondyno- podobna (ADAMTS): ADAMTS-4 lub ADAMTS-5

Kości
Kość jest tkanka utworzoną głównie z osteoblastów(komórki kościotwórcze), osteoklastów (komórki kościogubne), i komórek zwanych osteocytami. Te komórki są wkomponowane w zmineralizowaną organiczną macierz zbudowaną z kolagenu (głównie kolagen typu I), proteoglikanów takich jak kwas hialuronowy i siarczan chondroityny, a także komponentów nieorganicznych, jak hydroksyapatyt. Przebudowa kości odbywa się nieustannie na zasadzie równowagi pomiędzy regeneracja i degeneracją. Kość pozostająca w kontakcie z chrząstką (podchrzęstna warstwa kości) ulega zmianie w osteoartrozie objawiając się podchrzęstną sklerotyzacją kości i tworzeniem osteofitów.

- Markery procesów kościotwórczych : osteokalcyna w surowicy, fosfataza alkaliczna w surowicy, propeptydy kolagenu typu I (N-końcowy propeptydprokolagenu typu I(PINP) oraz C-końcowego propeptyduprokolagenutypuI(PICP)
- Markerami degradacji sąprzede wszystkimróżnefragmentykolagenu typu I (CTX-I) w moczuisurowicy, N-telopeptyd kolagenu typu I (NTX-I) iC-końcowy propeptydprokolagenutypuI(ICTP) [3]

Stan zapalny

Zapalenie maziówki jest częstym objawem osteoartrozy. Dochodzi do proliferacja synowiocytów i przerostu tkanki. Synowiocyty uwalniają do szpary stawowej mediatory stanu zapalnego i enzymy degenerujące macierz. Ich aktywacja zachodzi wskutek działania mediatorów stanu zapalnego i molekuł macierzy chrząstki, inicjujących cykl sprzężeń zwrotnych w obrębie maziówki, których wynikiem jest postępującezwyrodnieniestawów.[1]

Biochemicznemarkeryprocesuzapalnego:

- Białka ostrej fazy: białko C-reaktywne (CRP) iOB
- Mediatory procesu zapalnego: cyklooksygenaza(COX),ProstaglandynaE2 (PGE2), PGD2, PGF2a,tromboksan i PGI2[2]
- Krążące lub miejscowo występujące cytokiny: interleukina-1 (IL-1), IL-6, IL-17, IL-18, TNF-α I chemokiny jak CC- ligand chemokiny(CCL5) iIL-8[5]
- Tlenek azotu[6]
- Produkty degradacji maziówki: hialuronian lub kwas hialuronowy (HA)

Chociaż istnieje wiele biomarkerów stawowych , które mogą być potencjalnymi narzędziami diagnostycznymi / prognostycznymi w zapaleniach , jednak ich zastosowanie obecnie w praktyce klinicznej jest trudne, i większość z nich ma znaczenie tylko w badaniach klinicznych.

Piśmiennictwo:

1. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. Lancet 2015
2. Lee AS, Ellman MB, Yan D, Kroin JS, Cole BJ, van Wijnen AJ, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. Gene 2013;527**:**440-7.
3. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet 2011;377**:**2115-26.
4. Bay-Jensen AC, Sondergaard BC, Christiansen C, Karsdal MA, Madsen SH, Qvist P. Biochemical markers of joint tissue turnover. Assay Drug Dev Technol 2010;8**:**118-24.
5. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2015;23**:**22-30.
6. Goldring MB, Berenbaum F. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide. Clin Orthop Relat Res 2004**:**S37-46.