



# Az arthrosis kialakulásának modern szemlélete

**Gaál János dr., Ph.D., Med. Habil. egyetemi docens, főorvos**

Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház Reumatológiai Osztály, debrecen



Levelezési cím:

Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház, Reumatológiai Osztály  
4031 Debrecen, Bartók Béla út 2–26., e-mail: [gaalja@freemail.hu](mailto:gaalja@freemail.hu)

A szerző az osteoarthritis (arthrosis) kialakulásának okait és pathogenezisét tárgyalja közleményében. Ennek során részletezi a klasszikus és nem klasszikus rizikó tényezők szerepét. Részletekbe menően elemzi az ízületek öregedésének molekuláris pathomechanizmusát, a subchondrális csont, az elhízás, a mikro- és makro-RNS-ek, a metalloproteázok, a mikrovezikulumok, az angiogenezis, a pathológiás innerváció és az immunrendszeri eltérések részvételét az arthrosis folyamatában. Végül pedig összefoglalja a betegség kialakulásának folyamatáról alkotott jelenlegi elképzeléseinket.

**Kulcsszavak:** arthrosis, rizikótényezők, molekuláris pathomechanizmus

Az arthrosis (osteoarthrosis), vagy más néven osteoarthritis (OA) az ízület valamennyi elemének progresszív károsodásával járó kórkép, amelynek klinikai megnyilvánulási formái a fájdalom és a funkcionális károsodás. A betegséget eredetileg egyszerű kopásos elváltozásnak tartották, amelyet az öregedéssel és az élet során elszenvedett mikro- és makrotraumákkal, valamint az azokat követő reparatív elváltozásokkal hoztak összefüggésbe („wear and tear hipotézis”). Újabb adataink szerint azonban alapvetően nemcsak többről, de másról is van szó.

A betegség eredete multifaktoriális, nyilvánvalóan szerepet játszik az emberre válás során kialakult felegyenesedett testtartással és két lábon járással együtt járó megváltozott statikai terhelés, a kezek használata és a megnövekedett élettartam. A klasszikus rizikótényezők (genetika, repetitív traumák, 60 feletti kor, posztmenopauzás státusz, megelőző ízületi gyulladás, elhízás) patogenetikai szerepét ma sem vonjuk kétségbe, sőt az újabb adatok azok mélyebb megértését tették lehetővé. Az ízület egészét tekintve jellegzetes pato-

anatómiai elváltozáson megy át, melynek eredményeképpen az ízületi porc fragmentálódik, elvékonyodik, a subchondrális csont megvastagszik, rendezetlenné válik, az enthesiseknél kitüremkedik, krónikus synovitis alakul ki, az ízület körüli lágyrészekben gyulladás alakul ki, az izmok a folyamatos fájdalom okozta neurogén gátlás miatt elvékonyodnak.

Az OA alapvetően nem örökítő betegség, bár kétségtelen, hogy bizonyos mértékű genetikai meghatározottság is jellemző rá. Leírtak kapcsolódást bizonyos HLA-antigénekkal, a 2. kromoszóma hosszú karjának abnormalitásával, a 12. kromoszóma prokollagén génjének egyes mintázataival, bizonyos ösztrogén- és D-vitamin-receptor génpolimorfizmusokkal (1).

Számos OA-ra hajlamosító tényezőt ismerünk, de újabb ismereteink szerint a legfontosabb rizikótényező az életkor. Az ízület összes eleme megváltozik a korrallal, a meniscusok, a szalagok, csont, a porc cellularitása csökken. Az extracelluláris mátrix szerkezete felbomlik, irregulárisává válik, benne glükózilált végtermékek szaporodnak fel, amelyek abnormális kereszt-

kötéseket alakítanak ki a kollagénrostok között, de megváltoztatják a porcsejtek szignalizációját is. Az egyik fő felületaktív glükoprotein a lubricin, amely nemcsak a porcsejtek, de az ízületi struktúrák jó részének felületén is jelen van, egyre kisebb mennyiségben termelődik, csökkentve a szöveti károsodást javító mechanizmusok eredményességét. A porcsejtek öregedésük során többféle citokint/növekedési faktort szekretálnak, ilyenek a SASP (senescence-associated secretory protein), az SMS (senescence-messaging secretome), amelyek hatására a szomszédos sejtek megállapodnak a sejtciklus G2 fázisában, emellett mátrix metalloproteázok (MMP-k) aktiválódnak, amely az alapállomány vesztesét is gyorsítja. Az öregedő sejtekben kumulálódik a DNS-károsodás, az oxidatív stressz fokozódik, a szabályozó mikro-RNS-ek fokozott felszabadulása miatt módosul a génexpresszió. Egyre gyakoribbá válnak az epigenetikus módosulások (DNS-metiláció, hisztonok metilációja, acetilációja, ubiquitinációja, foszforilációja) és a DNS-telomerek elvesztése. A transzláció hibaszázaléka emelkedik, a mitokondriumok egy része

diszfunkcionálissá válik, az intercelluláris kommunikáció és a sejtek tápanyag-érzékelése megromlik. Idősödő porcban az autofágia (károsodott/diszfunkcionális organellumok eltávolítása) csökken, aktiválódik a p16ink4a tumorszuppresszor gén, amelynek fehérjeje (a SASP-hoz és SMS-hez hasonlóan) a sejtciklus megállításában játszik szerepet (2). A nem megfelelően hajtogatott proteinek által az endoplazmatikus retikulumban kiváltott stresszreakció (unfolded protein response) fokozza a kondrociták apoptózisát, amelyet az ízület az összejtészlet kimerülése miatt nem tud pótolni (3). Szintén fontos aspektus, hogy az öregedés során az ízületben alacsony intenzitású gyulladás (inflammaging) zajlik. Az öregedő porcsejtekben nagy mennyiségű IL-6 termelődik, de egyéb proinflammatorikus citokinek (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-15, IL-17, IL-18, ILK-1, MCP-1, CCL-2, adipokinek), valamint a nem specifikus gyulladásos marker, a humán kitináz enzim szabadul fel (öregedésfüggő szekretoros fenotípus alakul ki) (2, 4). A porcsejtek öregedésének patogenetikai szerepét alátámasztó adat, hogy kísérletes állatmodellben öregedő porcsejteket transzplantálva normál porcba, az OA-t indít el (2).

A subchondralis csontnak szintén fontos szerepe van az OA kialakulásában. Az oszteoblasztokra a Wnt- $\beta$  catenin rendszer aktiválódása, a növekedési faktorok (TGFB $\beta$ , IGF-1, VEGF) és a perifériás neurotransmitterek (SP, CGRP) fokozott lokális, bizonyos adipokinek (leptin, rezisztin, viszfatin) szisztémás termelődése anabolikus hatású. Ennek következtében a csontot építő sejtek száma és működése fokozódik, ennek eredményeképpen subchondralis sclerosis alakul ki (5, 6, 7). A subchondralis csont sclerosisa később önálló patogenetikai szerephez jut azáltal, hogy a megkeményedett csontalap a porcra hárítja a mechanikus erőbehatások jó részét, tovább rontva az egyébként is károsult porcállományt (8).

Az elhízás kóroki szerepét régebbi, mechanisztikus felfogásunk szerint a teherviselő ízületek túlhasználataiban láttuk. A kép azonban ennél lényegesen komplexebb, hiszen az elhízott betegekben fellépő akcelerált OA nemcsak a teherviselő ízületeket érinti. Az utóbbi években vált ismertté, hogy a magasabb BMI bizonyos mikro-RNS-ek (pl. miRNA-221, miRNA-222, miRNA-365) fokozott, mások csökkent (pl.

miRNA-25, miRNA-27) expressziójával járva a porcsejtek számos funkcióját (biomechanikai szignalizáció, pro- és antiinflammatorikus citokinek termelése, lipidmetabolizmus, regenerációs képesség) képes megváltoztatni (9). Mindezek mellett a zsírszövet által termelt adipokinek közül a leptin az innate és adaptív immunitás sejteire hatva bizonyos proinflammatorikus citokinek (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-12) szekrécióját fokozza, direkt módon hatva kondrocitapoptózist okoz, illetve bizonyos metalloproteázokat (MMP 1, 2, 3, 9, 13) aktiválva hozzájárul a porcalapállomány lebontásához (10). Továbbmenve, a zsírszövetben jelenlévő immunsejtek (jórészt CD8+ T-sejtek, NKT-sejtek, B-sejtek) által termelt citokinek (TNF-, IL-1, IL-6, IFN-, MIP-1, GRO, RANTES) alacsony intenzitású synovitis okozó hatása is hozzájárul a kísérő ízületi gyulladás kialakulásához (10).

A patológiás innerváció és a fokozott angiogenezis szerepet játszik a subchondralis sclerosis és az osteophyták kialakulásában egyaránt. Az arthrosisos ízületben lévő kondrociták, a synovialis membrán sejtjei és a subchondralis osteoblastok által termelt VEGF/PDGF/NGF az ízületi struktúrákban és a subchondralis csontban neoangiogenezist indukál (11). Az újonnan kialakuló kiserek falában lévő szabad idegvégződésekből P-anyag és CGRP szabadul fel, amelyeknek többféle hatásuk is van. A subchondralis csontsejtekben IL-1 és TNF $\alpha$  felszabadulását indukálják, következményes MMP-13-aktivációval, prosztaglandin E2-termeléssel, reaktív oxigénradikálok felszabadulásával és porcdestrukcióval (12). Mindezek mellett a P-anyag receptoraként szolgáló (és a kondrociták felszínén szintén fokozottan expresszált) NK1R mechanikus stresszreceptoraként is funkcionálva a porcsejtek fokozott apoptózisát váltja ki. Ez a két jelenség együtt a periartikuláris struktúrák beidegzésének korral járó csökkenésével felnagyítja a mechanikus inzultusoknak (így a túlsúllynak, túlhasználatnak) az arthrosist indukáló hatását (11, 13).

Kulcsfontosságú az MMP-családba tartozó, az aggregán hálózatot (ADAMTS-család) és kollagént bontó enzimek (MMP13), valamint egyes szerin- és ciszteinproteázok, valamint a cathepsin-K fokozott aktivitása is. Ez utóbbiak a porc alapállományának bontásán túl a többi MMP aktiválásához is hozzájárulnak. Az MMP-k aktivációjában

számos tényező játszhat szerepet, legismertebb a mitogének és proinflammatorikus citokinek aktiváló hatása. Az újonnan felismert aktivátorok közé tartozik a P-anyag, a leptin, de a mechanikus stressz is (ez utóbbi a már említett NK1R közvetített útvonalon) (10). Az utóbbi évek felfedezései közé tartozik, hogy a különböző nem kódoló, de szabályozó funkciót ellátó RNS-fragmentumok jelentős szerepet játszanak az MMP-k működésében. Bizonyos, az MMP-k szintjét és aktivitását csökkentő mikro-RNS-ek (miR-13, 24, 27, 140, 222, 488) expressziója csökken, más, ezzel ellentétes hatásúaké viszont nő OA-betegekben (miR-22, 22, 145). A hosszú, egyes (lncRNA) és cirkuláris (circRNA) RNS-fragmentumok MMP-aktivitást reguláló hatását egyre több tanulmány igazolta. E mellett szól, hogy bizonyos hosszú RNS-fragmentumok (lncRNA-CIR, lncRNA-GAS5, CircRNA-CER) génjeit elnémító beavatkozások kísérleti állatokban megakadályozzák az OA kialakulását (14). A DNS epigenetikai módosulásainak is van szerepe az MMP-k aktivitásában, hiszen az MMP-gének promotor régióinak hipometilációja fokozott, hipermetilációja csökkent MMP-aktivitással jár (15). Végül, de nem utolsósorban pedig a csökkent autofágia (a károsodott vagy hibásan hajtogatott proteinek intracelluláris eltávolításának mechanizmusa) a porcsejtekben az MMP-k fokozott termelésével jár együtt. Az autofágiát fokozó szerek (Torin1) megelőzik, az azt csökkentő szerek (3-metil-adenin) fokozzák az OA progresszióját kísérleti állatokban (14).

Egyre több szó esik az irodalomban az extracelluláris vezikulák különböző típusairól, amelyek alapvető szerepet játszanak a sejtek közötti kommunikációban, szignálokat közvetítenek, biológiai folyamatokat befolyásolnak. A porc extracelluláris vezikulái, az ACV-k (articular cartilage vesicles) egészséges porcban az extracelluláris matrix károsodásának kijavításában is szerepet játszanak a potenciális toxikus anyagok (ATP, kalcium, foszfát-kristályok) neutralizálásával. Arthrosisos porcban az ACV-k tartalma megváltozik: proteoglikán-, II. típusú kollagén-, fibronectin-, thrombospondin-tartalmuk csökken, a kondrocitahiperpláziát kiváltó faktorokat ( $\beta$ ig-H3, DEL-1, vitronectin), proteázokat és autoantigénként viselkedő citrullinált fehérjéket viszont nagy mennyiségben tartalmaznak.

Mindezek mellett az ACV-k a kondrociták pericelluláris mátrix matabolizmusát fokozó mikro-RNS-eket (pl. miRNA-140) csökkent mennyiségben, az autofágia hatékonyságát csökkent mikro-RNS-eket (pl. MiRNA-155) fokozott mértékben tartalmaznak. Ezek a faktorok együttesen csökkentik az extracelluláris mátrix minőségét, a porcsejtek fokozott öregedését, elhalását, kompenzatorikus kondrocitahiperpláziát és synovitist váltanak ki (16).

A betegség kialakulásának kronológiájában az első momentumok egyike az arra hajlamos egyénben ízületi porc különféle tényezők (pl. túlsúly, túlhasználat, dysplasia, makro- és mikrotraumák, életkor) által kiváltott károsodása. Az innate immunrendszert a különféle receptorok (TLR2, TLR4, NK1R) által felismert mechanikai stressz a glikációs végtermékek, a porc károsodások során szabadabbá vált mátrixproteinek (fibronektin-, cartilage oligomeric protein [COMP], fibromodulin-, proteoglikán- és kollagénfragmentumok) aktiválják. Az aktivált porcsejtek és a synovialis membrán antigénprezentáló sejtjei proinflammatorikus citokineket termelve (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18) és az adaptív immunitás T- és B-sejtjei szá-

mára antigént prezentálva alacsony intenzitású synovitist váltanak ki. A synoviumba való sejtes beáramlás, a további proinflammatorikus citokinprodukciónak az ízület szintje minden sejtjét aktív állapotban tartva synovialis hiperpláziát, mononukleáris sejtes infiltrációt és immunkomplex depozíciót indukál (17). Az OA-betegek synovialis membránjában a sejtek 22%-a CD4+ T-limfocita, de emelkedett a Th9-, a Th17-, csökkent a Treg-sejtszám, és az ott jelen lévő T-sejtek aktivált állapotban vannak (CD69+, CD25+, CD38+, CD43+, CD45RO+, CD80+, HLA DR+) (18).

A betegség előrehaladásában a kulcs szerepet két fő citokin játssza: az IL-1 $\beta$  és a TNF $\alpha$ . Az IL-1 $\beta$  a porc alapállományát bontó enzimeket aktiválja, gátolja az ezekkel ellentétes hatású szöveti metalloproteáz inhibitorok (TIMP-ek) és plazminogén aktivátor inhibitorok (PAI-k) termelését. A TNF $\alpha$  egyrészt az IL-1 $\beta$  által elindított aktivációs folyamatban, másrészt az IL-1 $\beta$ -val közösen egyéb proinflammatorikus citokinek termelésének, pl. az IL-6, IL-17, IL-18, leukémia gátló faktor (LIF) indukciójában, ezzel a folyamat kiterjesztésében vesz részt. A porcpusztulás és a kísérő gyulladás eszkalációjában a szintén ezen citokinek ál-

tal indukált nitrogén-oxid szintetáz enzim terméke, a NO, valamint a ciklooxygenáz 2. izoformjának (COX2) termékei, a prosztaglandinok is szerepet játszanak. Számos antigén ellen indul meg a kóros adaptív immunitás, ide tartoznak a kondrociták egyes felületi antigénjei és több, részben strukturális, részben enzimaktivitású fehérje (cartilage link protein, aggregán, oszteopontin, fibronektin, YKL-39, cartilage intermediate layer protein, triózfoszfát izomeráz) (1). A károsodásokat kijavító „repair” mechanizmusok (a mesenchymalis sejteknek a subchondralis csontból történő migrációja, porcsejtek differenciálódása, a porcsejtek anabolikus aktivitásának fokozódása) nem tud lépést tartani a folyamattal. Az így kialakult károsodások előrehaladását a zsírszövetből felszabaduló adipokinek, a patológiássá vált innerváció, a fokozott angiogenezis, a porcsejteknek a nem kódoló RNS-fragmentumok és kórossá vált tartalmú ACV-k általi megváltozott anyagcseréje tovább fokozzák. Mindezekhez (kezelés nélkül) hozzájárul a megkeményedett subchondralis csontnak a felette lévő porcborítást folyamatosan károsító hatása, amely az ízület strukturális és funkcionális károsodását okozza.

## Irodalom

1. Pelletier JP, Mertel-Pelletier JHD. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: WJ K, ed. *Arthritis and Allied Conditions*. 14 th. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2001:2195–2215.
2. Loeser RF, Collins JA, Diekman BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(7):412–420. doi:10.1038/nrrheum.2016.65
3. Hughes A, Oxford AE, Tawara K, et al. Oxford JT. Endoplasmic Reticulum Stress and Unfolded Protein Response in Cartilage Pathophysiology; Contributing Factors to Apoptosis and Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):665. doi:10.3390/ijms18030665
4. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):580–592. doi:10.1038/nrrheum.2016.136
5. Loeser RF. Osteoarthritis year in review 2013: biology. *Osteoarthr Cartil*. 2013;21(10):1436–1442. doi:10.1016/j.joca.2013.05.020
6. Maruotti N, Corrado A, Cantatore FP, et al. Osteoblast role in osteoarthritis pathogenesis; Osteoblast role in osteoarthritis pathogenesis. 2017. doi:10.1002/jcp.25969
7. Grässel S, Muschter D. Peripheral Nerve Fibers and Their Neurotransmitters in Osteoarthritis Pathology. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):931. doi:10.3390/ijms18050931
8. Yuan G-H, Masuko-Hongo K, Kato T, et al. Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(3):602–611. doi:10.1002/art.10768
9. Papanagnou P, Stivarou T, Tsironi M. The Role of miRNAs in Common Inflammatory Arthropathies: Osteoarthritis and Gouty Arthritis. *Biomolecules*. 2016;6(4). doi:10.3390/biom6040044
10. Azamar-Llamas D, Hernández-Molina G, Ramos-Ávalos B, et al. Adipokine Contribution to the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5468023. doi:10.1155/2017/5468023
11. Grässel S, Muschter D. Peripheral Nerve Fibers and Their Neurotransmitters in Osteoarthritis Pathology. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5). doi:10.3390/ijms18050931
12. Lotz M, Vaughan JH, Carson DA. Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes. *Science*. 1988;241(4870):1218–1221. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2457950>. Accessed October 31, 2018.
13. Lotz M, Carson DA, Vaughan JH. Substance P activation of rheumatoid synovialocytes: neural pathway in pathogenesis of arthritis. *Science*. 1987;235(4791):893–895. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2433770>. Accessed October 31, 2018.
14. Li H, Wang D, Yuan Y, et al. New insights on the MMP-13 regulatory network in the pathogenesis of early osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):248. doi:10.1186/s13075-017-1454-2
15. Roach HI, Aigner T. DNA methylation in osteoarthritic chondrocytes: a new molecular target. *Osteoarthr Cartil*. 2007;15(2):128–137. doi:10.1016/j.joca.2006.07.002
16. Gao T, Guo W, Chen M, et al. Extracellular Vesicles and Autophagy in Osteoarthritis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1–8. doi:10.1155/2016/2428915
17. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):18. doi:10.1186/s13075-017-1229-9
18. Li Y-S, Luo W, Zhu S-A, et al. T Cells in Osteoarthritis: Alterations and Beyond. *Front Immunol*. 2017;8:356. doi:10.3389/fimmu.2017.00356