

AZ OSTEOPOROSIS ELEKTRONMIKROSKÓPOS DINAMIKÁI

Csontépítő és csontbontó remodelling folyamatok

Papp István dr.¹, Papp Sión Hunor², Szinetár László dr.¹

klinikai farmakológus, háziorvos szakorvos, ¹PTE ETK Doktori Iskola, XV. ker. Háziorvosi Rendelő;

²Semmelweis Egyetem, ÁOK

Összefoglalás: A csont remodelling folyamatait, illetve a sejtek mozgását a scanning elektronmikroszkópos felvételeken végig követve egyértelművé válik, hogy a csont egy „élő dinamikus szövet”. Más sejt- és szövettrendszerekhez hasonlóan élénk mozgás, aktivitás figyelhető meg benne. A mechanikai és egyéb ingerek először a csontbontást aktiválják, amelyhez szorosan kapcsolódik majd az újjáépítés folyamata. A remodelling két fő eleme egymást szervesen kiegészíti, és számos mechanizmuson keresztül szabályozza (coupling). Az állandó bontás-építés dinamikájában a csontszövet megújul. A szervezet öregedésével a fenti összehangolt folyamatokban zavar keletkezhet, ami a csontbontás túlsúlyba kerüléséhez vezethet. Ez évi 2-4%-os vagy még nagyobb csontvesztést eredményezhet. A reszorpciógátló készítmények oly módon avatkoznak bele ebbe a folyamatba, hogy a reszorpciós aktivitást felfüggesztik, és ezáltal a csontanyagcsere/remodelling előnyös irányba tolódik el.

A bázisterápiához tartozik a napi 1000-1500 mg kalcium és 800-2000 NE D-vitamin bevitele. A női hormonpótló kezeléseket a perimenopausás időszakban a klimaxszindróma indokoltá teheti. Szintetikus pótlást jelent a tibolone (androgénhatással), ill. a raloxifen (SERM) a vertebrealis törések prevenciójára. Biszfoszfonátok erős csontbontás-gátlók: alendronát, rizedronát heti, ibandronát havi egyszeri vagy háromhavi, zoledronát évi egyszeri bevételben. A denosumab RANKL-gátló antireszorptív, amelyet hathavonta (s.c.) érdemes adni. A teriparatidot (T-score < -4) intermittálóan adva erős anabolikus (csontépítő) hatású, és a PTH-hoz hasonló hypercalcaemiát nem okoz. Kalcitonin akut csigolyakompressziós fájdalmakban lehet hatékony.

A remodelling két fő eleme tehát egyaránt/felváltva befolyásolható, pl. súlyos osteoporosisban először az anabolikus (teriparatide, abaloparatide*, romosozumab*) szerekkel kell csontsűrűség-növekedést elérni, majd a reszorpciógátló (biszfoszfonátok, raloxifene, denosumab) alkalmazásával a csontvesztést meggátolni.

* FDA által engedélyezett anabolikumok csontépítésre

Rövidítések jegyzéke:

BMU = Bone Mineral Unit/Basic Multicellular Unit

BRU = Bone Remodelling Unit

BMD = Bone Mineral Density, csontsűrűség

FRAX = Fracture Risk Assessment Tool, csonttörések kockázatbecslő szoftvere

PTH = parathormon

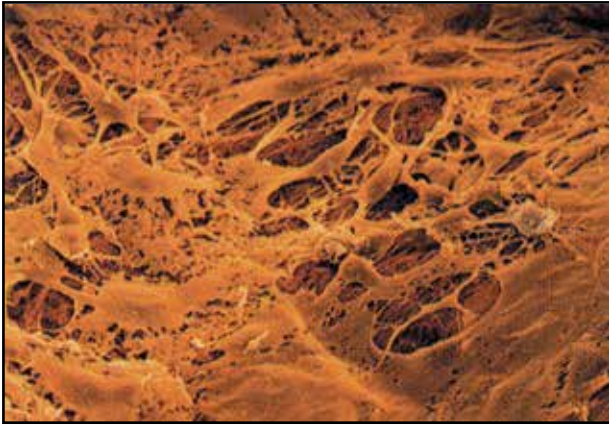
RANK = receptoraktivátor nukleáris faktor kappa-B

SEM = scanning electronmicroscope

DEXA = dual energy X-absorptiometry

SERM = selective estrogen receptor modulator

A képek a Northwestern University elektronmikroszkópos laborjában készültek, aranyporos festéssel.



1. kép. Csontfelszín fedősejtekkel

Az osteoporosis világszerte több millió csonttörést, kórházi kezelést és tartós mozgáskorlátozottságot okoz. Csak a combnyaktörések ellátásának az összköltsége több milliárdba kerül az egészségügyi ellátórendszernek. Számos terápiás lehetőség áll rendelkezésre az osteoporoticus törések számának csökkentésére, melyek reszorpciógátló vagy csontépítő (anabolikus) hatásmechanizmussal járulnak hozzá a csonttörések megelőzéséhez. Az alábbiakban áttekintjük osteoclast-osteoblast sejrendszer remodelling dinamikáját, párhuzamot képezve a sejtes szinten zajló folyamatok és a klinikai következményük, azaz a csonttömegnövekedés és a törések jelentkezése közt.

A csontváz alapvető funkciói: mozgásszervi (lokomóció), belső szervek védelme (mellkaskosár, medence), ionbank (kalcium, foszfor), és hematopoézis (csontvelői sejt képzés, citokinek).

Az osteoporosis (csonttritkulás) a csontrendszer szisztémás betegsége, amelyre az alacsony csonttömeg, a csontszerkezet károsodása, és ennek következtében kialakuló fokozott törékenységek a jellemző. A mikroarchitektúra kóros változása a csigolyák, a csípőtáj (elsősorban a combnyak) és a csuklótáj (alkarsont distális vége) törésein kívül más csontok töréseit is eredményezheti. DEXA-val diagnosztizáljuk (-2,5 SD, T-score), de a törési rizikó felmérésére a konvencionális kétirányú radiológiai felvé-



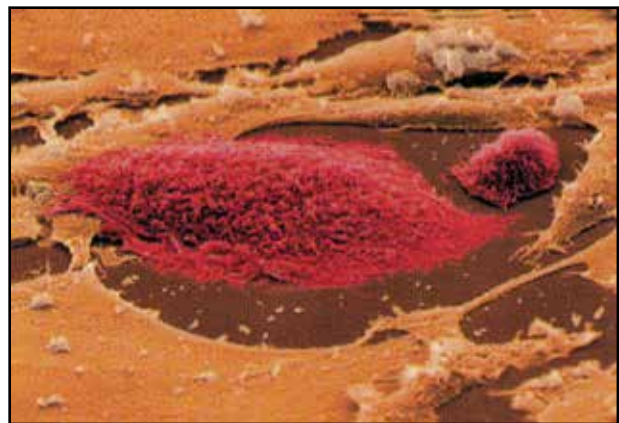
2. kép. Osteoclast áttöri a felszínt

telek mellett jól alkalmazható a CT (vagy QCT), MRI, ill. kvalitatív ultrahang, holott mindegyiknek megvannak a maga korlátjai, és nem adnak meg T- vagy Z-score-t.

A felnőttkori csontszövet rendszeres megújulása szükséges a csont szilárdságának megtartása érdekében. Ezt az állandó átalakulást (remodelling) a csontfelszívódási és a csontképzési folyamatok összehangolt működése biztosítja, amelynek leglényegesebb sejtjei az osteoclastok (Oc), osteocyták (Ocy) és az osteoblastok (Ob). Az osteoporosis az osteoprogenitor sejtek, illetve a jól differenciált csontsejtek működésének a megváltozásaként is értelmezhető, mivel az involúció során ezek túlsúlyba kerülnek. Mindezek hátterében genetikai és környezeti tényezők állnak. Az emberi génállomány a gravitációval szembeni fizikai aktivitás, a megfelelő kalcium tartalmú étrend és a napsugárzás (D-vitamin) hasznosításához szükséges alapinformációkat tartalmazza. A gravitáció elemi szükséglet, hiányában a csont trabekuláris rendszere fokozatosan eltűnik (pl. asztronauták osteoporosisa). Kalcium, illetve napfény hiányában a csontok mineralizációja szenved zavart. A remodellingben fontos szerepet játszik a parathormon (PTH), a kalcitonin, a D-vitamin és aktív metabolitjai, az ösztrogének és androgének, a pajzsmirigyhormonok (T3, T4), a növekedési hormon, a glukokortikoidok, valamint számos citokin és növekedési faktor. A csontrendszer fiziológiás



3. kép. Osteoclastok a felszínre emelkednek - egyesülés előtt



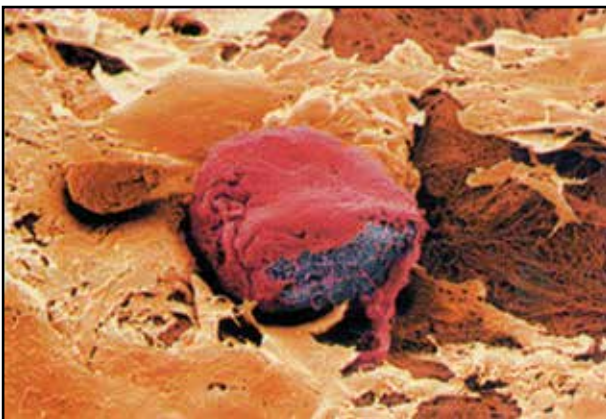
4. kép. Osteoclast óriássejtté alakul - egyesülés után



5. kép. Osteoclast a Howship lacunában - kiemelkedés előtt

működését egyéb tényezők is befolyásolják, mint pl. a fizikai aktivitás, alkoholfogyasztás, dohányzás, bizonyos gyógyszerek stb.

A csontszövet megújulási folyamatának első lépése, a reszorpció (csontfelszívódás) az osteoclastoknak tulajdonítható; a csontfelszín fedősejtrétegének széthúzódása az osteocytákból (Ocy) és az osteoblastokból érkező jelre történik. A csontmátrixban rekedt osteocytáknak karmesteri szerepe van, ugyanis az antigravitációs és mechanikai ingereket elsősorban ezek a sejtek érzékelik. Mind a fedősejtek, mind az osteocyták elsősorban osteoblast progenitorokhoz állnak közel. A remodelling kezdeti szakaszában ezen sejtek együttműködése döntő tényező. A mindent átszövő vékony idegrostokon parancsok érkezik a fedősejtekhez, mire azok félrehúzódnak, és a preosteoclastok, ill. az érett osteoclastok az átépítendő csontfelszínre tudnak emelkedni. A karmesteri parancsok tehát elsősorban az osteoblastoktól jönnek, hiszen nekik lesz az a feladatuk, hogy elkezdjék a csontépítést. A preosteoclastok egyesüléséből az előkészített csontfelszínre többmagvú, fagocitózisra képes óriássejtek érkezik, és ezek az érett osteoclastok már elkezdhetik a csontállomány bontását.



7. kép. Osteoclast összehúzódása gyógyszer hatására

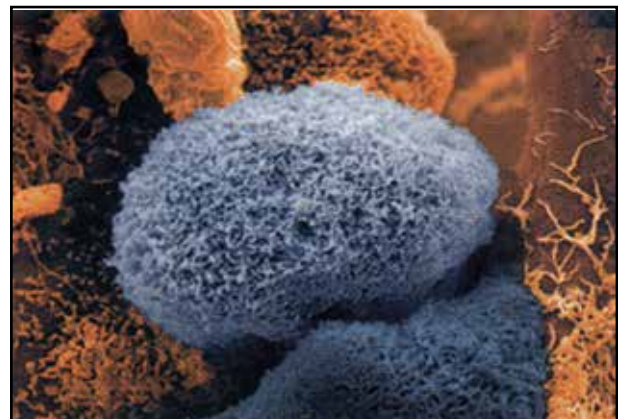


6. kép. Osteoclast a Howship lacunában - kiemelkedett

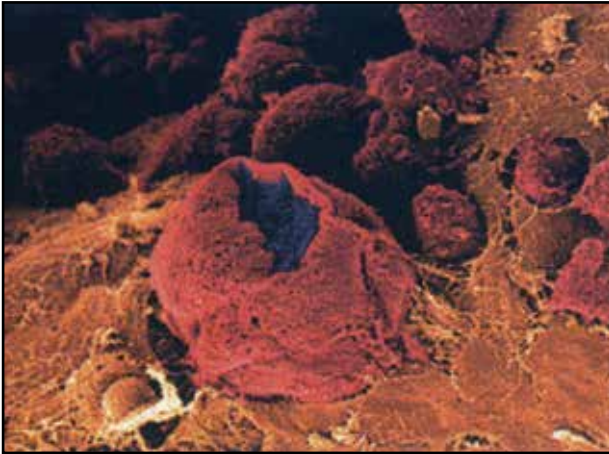
Ez a csontremodelling a legerőteljesebben a csontfelszíneken zajlik. A többmagvú osteoclast fehérjebontó enzimeket, és az ezek működtetéséhez szükséges alacsony pH biztosítására protonokat bocsájt ki. Az osteoclast érett, aktív állapotában nagyméretű sejtmagokat, mitokondriumokat, fejlett Golgi-készüléket tartalmaz, amelyek szekretoros és fagocitáló működésre teszik alkalmassá. Összességében egy különleges feladatra specializálódott makrofágként működik. Enzimjeivel, savságot előidéző protonpumpájával bontja a kollagént, az ásványi sókat és más sejteket (pl. az osteocytákat). Az osteoclast csipkézett, fűrészes sejtsele (ruffled border) jelentősen növeli a felszívódási felületet, valamint biztosítja a sejt megfelelő tapadását a csontfelszínhez.

Az osteoclast a csont kortikális állományában hosszanti alagutat képez, melyet a későbbiekben az osteoblastok töltenek fel koncentrikus csontlamellákkal (Havers-rendszer, osteon).

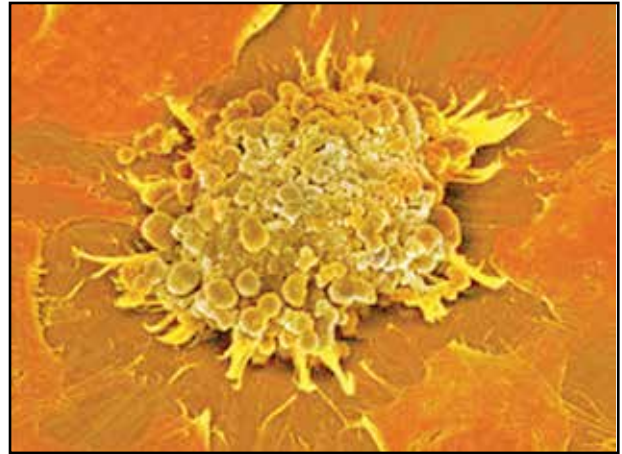
A szivacsos csontállomány trabekuláin az osteoclast 4-12 nap alatt kb. 40-60 μm mély reszorpciós üreget alakít ki. Ezt a kis gödröcskét Howship-féle lacunának hívják, amelynek a mélyén feltűnnek a kollagénrostok. Tevékenysége befejeztével az osteoclast elhagyja a reszorpciós lacunát. Az erre vonatkozó jeleket feltehetően szintén az osteoblastoktól kapja. Az osteoblast a reszorpció során felszabaduló citokinek, növekedési faktorok (pl.



8. kép. Osteoclast elszíneződése gyógyszer hatására



9. kép. Csökkent aktivitású osteoclast



10. kép. Apoptotikus osteoclast - apoptotikus gömbökkel

transforming growth factor béta, TGF- β) és más bomlás-termékek révén érzékeli a folyamat előrehaladtát. Az osteoclast távozik a remodelling helyszínéről, és más területen folytatja a munkáját, vagy apoptózisnak indul. A felszínen történő migrációja során (a csontformáció késése miatt), reszorpciós sávokat húz maga után. A migrációs folyamat alatt nem alakul ki a fűrészkes sejtészél. Az osteoclastok távoztával az osteoblastok emelkednek elő, és megkezdik a csontépítő tevékenységüket a csont szerves állományának lerakásával, amely a későbbiekben mineralizálódik. Így kialakul a minőségében megújult, mennyiségében változatlan csontszövet. Az itt vázolt remodelling folyamat bármely lépésének patológiás megváltozása, amely a csontreszorpció fokozódását és/vagy a csontképzés csökkenését eredményezi, a csonttömeg csökkenéséhez, azaz osteoporosishoz vezet.

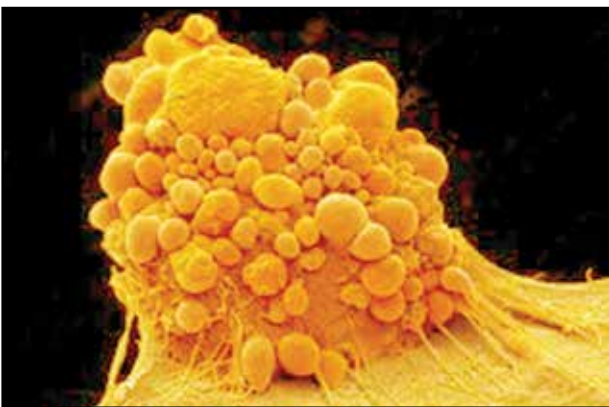
Mind az *in vivo*, mind az *in vitro* kísérletek arra utalnak, hogy az anti-reszorptív készítmények hatására lassul az osteoclastok érése, csökken az osteoclastok reszorpciós aktivitása, és megrövidül az élettartamuk (apoptózis következik be).

Az osteoclastok érésének és aktivitásának csökkenését valószínűleg az osteoblast-aktivitás befolyásolja. Az osteoblastok ugyanis 10 kDa-nál kisebb, osteoclast-

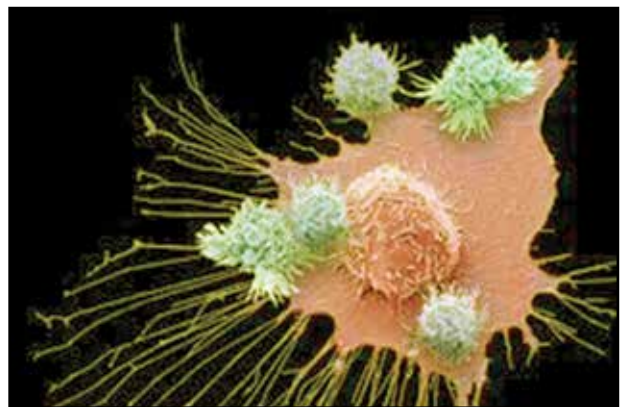
aktivitást gátló anyagokat bocsátanak ki. Az anti-reszorptív készítmények elsősorban az aktív remodelling alatt lévő csontfelszínhez kötődnek, azért az osteoclastok direkt gátlása is feltételezhető. Ilyenkor az osteoclast reszorpciós sejtészéle (ruffled border) eltűnik, protonkibocsátásra nem lesz képes, és ezáltal reszorpciós aktivitást nem mutat. Valószínű, hogy az osteoclast a korábbiakban pinocytosis útján vette fel a csontmátrix anyagait, így ez a képessége megszűnik.

Ily módon az anti-reszorptív készítmények hatásmechanizmusának része az osteoclastok apoptózisának az előidézése. Ez különös jelentőséggel bír osteoporosisban, mely az osteoclastok számának átlagosan 2-3-szoros fokozódásával jár. Az osteoclastok megrövidült élettartama a sejtbe került készítmények intracelluláris hatásának lehet az eredménye, de elképzelhető az is, hogy hatásukra a csontfelszínről eltávolodott osteoclast elveszti életképességét. Ez utóbbit valószínűsítik a scanning elektronmikroszkópos (SEM) felvételek.

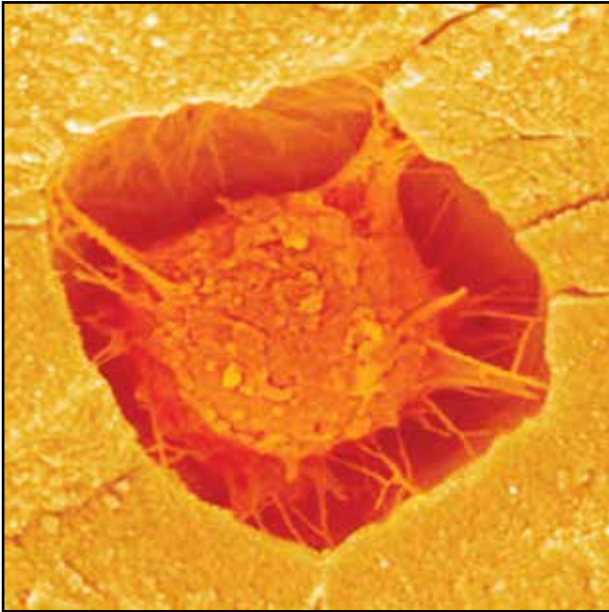
Az ábrákon látható, hogy az osteoclast aktivitása az alatta levő csontfelszínhez kötődött készítmény hatására lecsökken, reszorpciós tevékenysége lelassul. Alatta nem észlelhető Howship-féle lacuna. Az SEM felvételek egyértelműen jelzik, hogy az osteoclast eltávolodik a sejtfel-



11. kép. Apoptotikus osteoclast a csontfelszínre emelkedik

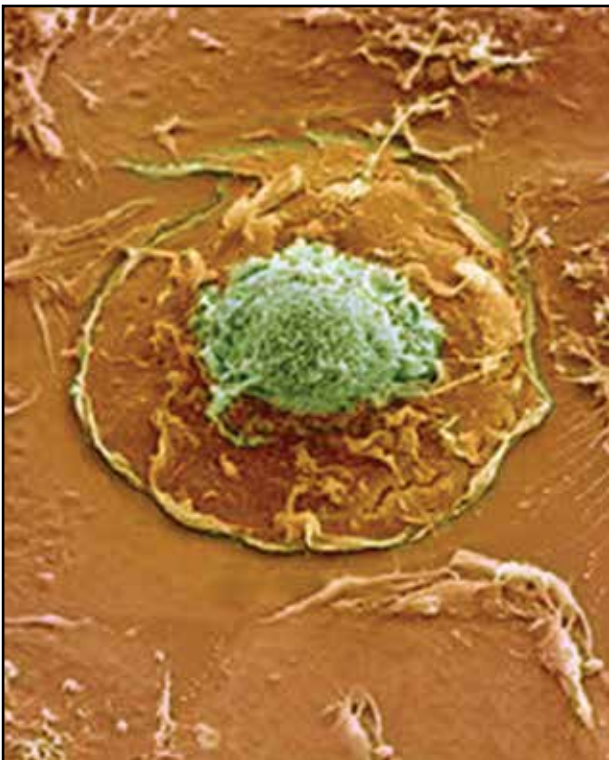


12. kép. Apoptosisnak indult osteoclastot makrofágok veszik körül

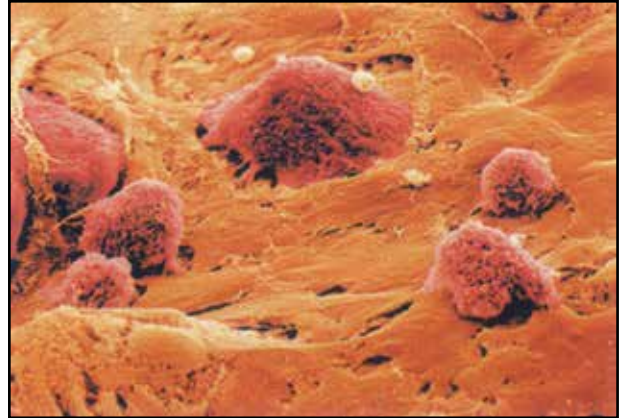


13. kép. Osteoblast - kiemelkedés előtt

szintől, amely hozzájárulhat apoptózisának felgyorsulásához. Így szelektíven gátlásra kerül az osteoclastok csontbontó tevékenysége, ugyanakkor az osteoblast-aktivitást nem befolyásolja számottevően, így a csontanyagcsere a csontképzés irányába tolódik el. Lényeges, hogy a csontállomány kicserélődése nem áll le teljesen, ún. frozen bone nem alakul ki, így a Bone Remodelling Unitok (BRU) továbbra is aktívak maradnak. A remodelling folyamatok előnyös irányba tolódnak el.



15. kép. Osteoblast elkezd csontépítő tevékenységét

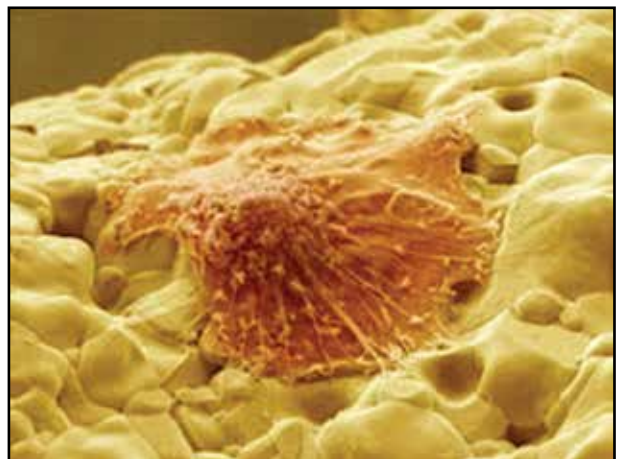


14. kép. Osteoblastok törnek a felszínre

A hydroxiapatit és a kalcium-foszfát beépítése a csontmátrixba egyértelműen az osteoblasthoz kapcsolódik. Az osteoblast érzékeli ezeknek az anyagoknak a minőségét és mennyiségét.

A remodelling egységek (BRU, BMU) környékén fokozott a vaszkularizáció, ezáltal az antireszorptív készítmények egyszerű transzvezális diffúzióval az aktívan reszorbeálódó, azaz az osteoclast alatti terület hydroxiapatit szerkezetéhez kötődnek. A remodelling-gócok elsősorban a mechanikai ingereknek kitett területeken alakulnak ki, amelyeket intenzívebb vérellátás jellemel. Az antireszorptív készítmények hatásának tehát fontos meghatározója az érrendszer és az osteoclastok térbeli elhelyezkedése.

Az osteoclastok napi eróziós rátája 20-50 μm . A kezdeti „mononukleáris osteoclastok” kilences csoportokba szedődnek, és így az összesített sejtmagjaik száma elérheti a 80-100-at. A kezdeti granulocitamakrofág kolóniákból való képződés, majd egyesülés után a reszorpció végrehajtását az apoptózis követi. Ezt a csontfelszínekről való eltávolodásuk jelzi: a letapadáskor kialakult „adherenciás gyűrű” (clear zone) megbomlik, az integrinek által kialakított kapcsolatok megszűnnek. A fogazott szél alatt már nem termelődik H^+ ion és karbon-anhidráz, amelyeket korábban a



16. kép. Osteoblast csontfelszín építésben

proteolízishez használt a sejt. A különböző csatornák (klór–bikarbonát, nátrium–kálium, Na–proton, kalcium–ATPase) és más jelutak sorban kikapcsolódnak, és nitrogén-monoxid (NO) halmozódik fel, mely már a sejthalál végső fázisát jelzi.

A csontsejtek Golgi-apparátusa fokozatosan leépül, és az endoplazmatikus retikulummal együtt feloldódik a citoplazmában. A sejtmag piknotikus lesz, kondenzált, és a DNS fragmentálódik. A heterokromatin marginálisan kezd elhelyezkedni, és apoptotikus testecskék jelennek meg. A sejtmagot behatároló membránok fuzionálnak, majd repedéseket mutatnak. Talán a citoplazmába kijuttott nukleáris anyagok indítják be a makrofágokat, melyek körülveszik az apoptózisnak indult sejteket, és citoplazmatikus nyúlvaikkal megkezdik az elhalt sejtek eltávolítását.

IRODALOM

1. *Szathmári M.*: A csonttörés kockázatának megítélése osteoporosisban. *Orv. Hetil.* 2011.152. 1304-1311.
2. *Lakatos P.*: Az osteoporosis gyógyszeres kezelése. *Orv. Hetil.* 2011.152. 1320-1325.
3. *Ito M. et al.*: Ultrastructural and cytochemical studies on cell death of osteoclasts induced by bisphosphonate treatment. *Bone.* 1999. 25.447-452.
4. *Papp I. et al.*: Utazás a csontsejtek koponyája körül. *Praxis.* 2010.19. 11-14.
5. *Papp I. et al.*: Gyors csontvesztő kórképek. *Praxis.* 2011.19. 12-16.
6. *Kirazali Y. et al.*: Updated report for the management of osteoporosis. *Arch. Osteop.* 2020.15. 137.
7. *Shaocheng M. et al.*: Nanoscale mechanisms in age related hip-fractures. *Nature Res.* 2020.10. 1420.