

PAWEŁ MAREK MAJEWSKI

*Zakład Fizjologii Zwierząt  
Wydział Biologii  
Uniwersytet Warszawski  
Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa  
E-mail: pmajew@biol.uw.edu.pl*

## OSTEOIMMUNOLOGIA, CZYLI O WZAJEMNYCH ODDZIAŁYWANIACH KOMÓREK UKŁADÓW KOSTNEGO I ODPORNOŚCIOWEGO\*

### WSTĘP

Ostatnie dekady przyniosły dużo nowych informacji dotyczących znaczenia układu kostnego w homeostazie zwierząt, w tym człowieka. Wskazują one, że tkanka ta pełni nie tylko funkcje podporowe, czy jest rezerwuarem substancji mineralnych, miejscem różnicowania, dojrzewania i proliferacji licznych linii komórkowych, ale również jest źródłem czynników wpływających na poziom jonów wapnia ( $\text{Ca}^{2+}$ ) oraz fosforanów nieorganicznych (Pi). Zlokalizowane w kościach osteocyty, osteoblasty i osteoklasty są elementem neuro-endokryno-immunologicznych interakcji zachodzących w organizmie (FRANQUINHO i współaut. 2010). Badania przyczyn rzadko występujących u ludzi chorób genetycznych, upośledzających budowę kości, przyczyniły się do odkrycia nowych czynników biorących udział w homeostazie  $\text{Ca}^{2+}$ /Pi oraz interakcji zachodzących między komórkami tkanki kostnej a komórkami układu odpornościowego. W homeostazie  $\text{Ca}^{2+}$ /Pi biorą udział nie tylko hormony takie jak: kalcytonina, parathormon (PTH) czy VitD3, ale istnieje więcej związków pretendujących lub już uznanych za kluczowe czynniki w tej homeostazie. Zalicza się do nich fosfatoniny, a wśród nich czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF23), białko syntetyzowane głównie przez osteocyty i osteoblasty, powodujące zmniejszenie poziomu Pi w organizmie, niezależnie lub wspólnie z wcześniej poznanymi, klasycznymi mechanizmami homeostazy

$\text{Ca}^{2+}$ /Pi (CRENSHAW i współaut. 2011). Innymi czynnikami uczestniczącymi w homeostazie  $\text{Ca}^{2+}$ /Pi, pośrednio i bezpośrednio wpływającymi na gęstość mineralną kości, są m.in.: białka PHEX, KLOTHO, czynnik wzrostu fibroblastów 7 (FGF7), katepsyna B, białko spokrewnione z białkami frizzled (sFRP-4), czy rodzina glikoprotein niekolagenowych macierzy (SIBLING), a wśród nich m.in. pozakomórkowe fosfoglikoproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej (MAPE), czy powstające z nich na drodze proteolitycznego cięcia peptydy bogate w motywy serynowo-asparaginianowe (ASARM) (KIELA i GHISHAN 2009). Ostatnie lata to okres ogromnego postępu i rozwoju wiedzy dotyczącej układu kostnego. Pierwszym krokiem milowym w rozwoju tej nauki było odkrycie nowych czynników regulujących metabolizm kości. Drugim kluczowym elementem było odkrycie, że układ kostny jest regulowany przez układ odpornościowy i sam moduluje jego aktywność na zasadzie obustronnych oddziaływań. Ostatnim przełomem było uznanie tkanki kostnej za pełnoprawny narząd układu hormonalnego.

### OSTEOIMMUNOLOGIA, MODELOWE ODDZIAŁYWANIA MIĘDZY KOMÓRKAMI KOŚCI I UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO

Podstawą interdyscyplinarnej nauki jaką jest osteoimmunologia są oddziaływania po-

\*Projekt został sfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki, grant nr N N401 6291 40.

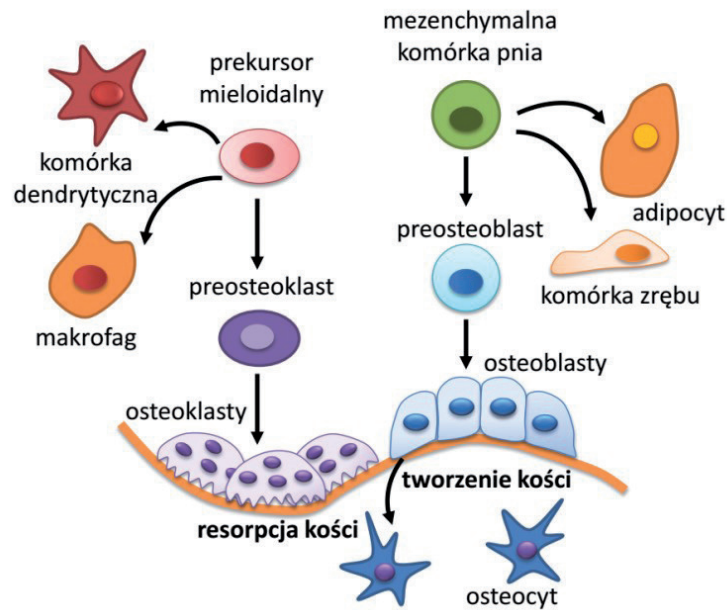
między komórkami układu odpornościowego a komórkami tkanki kostnej (ARRON i CHOI 2000). Pierwsze obserwacje w tej dziedzinie dotyczyły wpływu medium hodowlanego, zebranego z hodowli ludzkich leukocytów, stymulowanych mitogenem, na aktywność osteoklastów, związaną z degradacją kości, zwaną ich resorpcją (HORTON i współaut. 1972). Następnie zidentyfikowano czynnik odpowiedzialny za tę aktywację: interleukinę-1 (IL-1), cytokinę prozapalną, początkowo opisywaną jako ludzki czynnik aktywujący osteoklasty (OAF) (DEWHIRST i współaut. 1985). Kolejne lata przyniosły doniesienia dotyczące wpływu innych cytokin na aktywność osteoklastów, między innymi IL-6, IL-11, IL-15, IL-17 czy TNF oraz doniesienia dotyczące czynników o działaniu przeciwnym, czyli hamujących aktywność osteoklastów, takich jak cytokiny GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, TGF- $\beta$  oraz prostaglandyny (MARTIN i współaut. 1998). Co więcej, zaczęto wiązać wzrost syntezy cytokin z efektem zmniejszania gęstości mineralnej kości, obserwowanym podczas chorób takich, jak reumatoidalne zapalenia stawów czy choroby przyzębia (paradontoza). Wykazano również, że podniesiony poziom cytokin prozapalnych, uwalnianych podczas przewlekłych stanów zapalnych lub związanych z procesem starzenia, zmniejsza gęstość mineralną kości, a głównym efektem ich działania są osteoklasty.

Określenie wzajemnych interakcji pomiędzy osteoblastami i osteoklastami okazało się również kluczowe dla rozwoju osteoimmunologii. Wykazano bowiem, że osteoblasty, poprzez prezentację na swojej powierzchni cząsteczek takich jak ligandy receptora aktywującego jądrowy czynnik  $\kappa$ B (RANKL), aktywują osteoklastogenezę przez receptory jądrowego czynnika  $\kappa$ B (RANK), obecne w błonie komórkowej osteoklastów. Oznacza to, że proces różnicowania osteoklastów z ich prekursorów jest kontrolowany przez osteoblasty (SUDA i współaut. 1999). Co ciekawe, podobne interakcje z osteoklastami mają także inne komórki, w tym komórki układu odpornościowego, a wśród nich najlepiej poznane pod tym względem limfocyty T (KONG i współaut. 1999). Dodatkowo okazało się, że opisane interakcje nie wyczerpują możliwości regulacyjnych ze strony osteoblastów. Komórki te uwalniają bowiem osteoprotegerynę (OPG), początkowo opisaną jako czynnik hamujący osteoklastogenezę (OCIF), który łącząc się z RANKL, blokuje możliwość interakcji RANK/RANKL.

Z przytoczonych informacji wynika, że na stan naszych kości oraz całego organizmu wpływają nie tylko cytokiny prozapalne, ale również interakcje pomiędzy komórka-

mi tkanki kostnej i aktywowanymi komórkami odpornościowymi. O ile wiedza w zakresie zwiększonej aktywności osteoklastów pod wpływem osteoblastów i komórek układu odpornościowego jest obszerna (WALSH i współaut. 2006), o tyle bezpośredni wpływ cytokin, w tym TNF, na aktywność osteoblastów nie jest tak dobrze udokumentowany. Zaburzenia kościotworzenia związane z wpływem TNF na aktywność osteoblastów zaobserwowane zostały między innymi w modelu wrzodziejącego zapalenia jelit (IBD) oraz u pacjentów z chorobą Leśniewskiego-Crohna (KIELA i GHISHAN 2009). W badaniach prowadzonych na transgenicznym mysz, u których możliwe jest wyciszenie aktywacji szlaku NF- $\kappa$ B w osteoblastach, zaobserwowano spadek gęstości mineralnej tkanki kostnej. Dlatego w prawidłowym rozwoju tej tkanki szlak NF- $\kappa$ B wydaje się być głównym efektem działania cytokin prozapalnych i hormonów płciowych (CHANG i współaut. 2009). U gryzoni laboratoryjnych zaobserwowano również, że ekspresja genu kodującego białko PHEX, biorące udział w mineralizacji tkanki kostnej, jest hamowana pod wpływem cytokin prozapalnych, w tym TNF, czyniąc to białko kluczowym czynnikiem w określeniu mechanizmu powstawania osteoporozy u osób z przewlekłym stanem zapalnym (UNO i współaut. 2006). Efekt tej cytokiny wywierany jest przez ścieżkę sygnałową NF- $\kappa$ B, co dodatkowo potwierdza jej kluczowe znaczenie w modulowaniu aktywności osteoblastów przez układ odpornościowy (MAJEWSKI i współaut. 2010).

Można wyróżnić trzy podstawowe typy osteoimmunologicznych mechanizmów wpływu cytokin prozapalnych na zmniejszenie gęstości mineralnej kości (KARMAKAR i współaut. 2010): (1) bezpośrednie oddziaływanie cytokin na osteoklasty, potęgujące ich różnicowanie i stymulację ich właściwości resorpcyjnych, (2) bezpośrednie oddziaływanie cytokin na osteoblasty, hamujące ich różnicowanie i aktywność, (3) stymulację komórek zrębu kości do ekspresji RANKL i jego interakcji z receptorami RANK na prekursorach osteoklastów, promującej różnicowanie się tych komórek. Największy wpływ na układ kostny wydaje się mieć TNF, który dodatkowo działa proapoptotycznie na komórki tkanki kostnej, jednak inne cytokiny takie, jak IL-1 i IL-6, działają podobnie na wymienione powyżej zjawiska. Dodatkowo, IL-17 i limfocyty Th17, które ją uwalniają, zostały zidentyfikowane jako elementy uczestniczące w promocji resorpcji kości (KOTAKE i współaut. 1999, SATO i współaut. 2006). IL-17 oddziałuje na komórki zrębu kości i osteoblasty, stymulując na ich powierzchni ekspresję RANKL, co promuje różnicowanie oste-



Ryc. 1. Uproszczony schemat procesu różnicowania i dojrzewania komórek tkanki kostnej oraz innych komórek, mających z nimi wspólnych prekursorów.

oklastów. Dla kontrastu, funkcja limfocytów Th1 i Th2 w różnicowaniu osteoklastów nie jest jednoznaczna. Badania *in vitro* wykazały bowiem, że produkowane przez nie cytokiny, odpowiednio  $\text{INF-}\gamma$  i IL-4, hamują osteoklastogenezę (SATO i współaut. 2006). Hamujący wpływ  $\text{INF-}\gamma$  na różnicowanie osteoklastów związany jest z obniżeniem ekspresji czynnika TRAF6, jednego z elementów łączących aktywację receptora RANK ze ścieżką sygnałową NF- $\kappa$ B (TAKAYANAGI i współaut. 2000). Co więcej,  $\text{INF-}\gamma$  hamuje różnicowanie się prekursorów osteoblastów należących, w przeciwieństwie do osteoklastów, do komórek mezenchymalnych. Działanie  $\text{INF-}\gamma$  wywierane jest poprzez czynnik transkrypcyjny RUNX2, jeden z kluczowych czynników osteoblastogenezy, co powoduje wzrost apoptozy tych prekursorów. Uproszczony schemat procesu różnicowania i dojrzewania komórek tkanki kostnej przedstawiono na Ryc. 1.

Wiele subpopulacji komórek odpornościowych jest zdolnych do ekspresji czynników RANKL i stymulacji procesu osteoklastogenezy. Takie właściwości przypisuje się wspomnianym już różnym subpopulacjom limfocytów T, limfocytom B i komórkom pamięci immunologicznej (WALSH i współaut. 2006). Podczas życia organizm jest narażony na działanie wielu czynników infekcyjnych, co powoduje ogromne zmiany w układzie odpornościowym, w tym gromadzenie limfocytów T i komórek pamięci, posiadających na swojej powierzchni receptory RANK. Komórki pamięci, będące subpopulacjami limfocytów B i T, preferencyjnie rezydują w szpiku

kostnym, gdzie mają bezpośredni kontakt z osteoblastami i osteoklastami, a zatem mogą wpływać na ich aktywność. Uważa się, że wraz z wiekiem układ odpornościowy coraz silniej wpływa na homeostazę tkanki kostnej, w tym stymuluje rozwój osteoporozy. Podczas gdy większość badań w dziedzinie osteoimmunologii skupiona jest na chorobach związanych ze stanem zapalnym tkanki kostnej, takich jak choroba zwyrodnieniowa stawów lub reumatoidalne zapalenie stawów, warto zauważyć, że zdrowie publiczne pogarsza się głównie ze względu na wzrost zachorowalności na osteoporozę, której jedną z przyczyn jest wzrost poziomu czynników zapalnych, w tym cytokin (WALSH i współaut. 2006). Badania wykazały, że rozwój osteoporozy wiąże się przede wszystkim z negatywnym wpływem cytokin prozapalnych, zmieniających stan równowagi pomiędzy procesami tworzenia i resorpcji kości, zachodzącymi nieustannie w tkance kostnej. Cytokiny prozapalne wpływają na oba procesy, odpowiednio aktywując proces resorpcji tkanki kostnej przez osteoklasty i hamując proces tworzenia kości przez osteoblasty (CHANG i współaut. 2009).

Poza elementami nabytej odpowiedzi odpornościowej, również komponenty odpowiedzi wrodzonej wchodzi w interakcję z komórkami tkanki kostnej. Wykazano, że podanie gryzoniom laboratoryjnym w okolicy kości czaszki zastrzyku z elementami ścian bakterii, a konkretnie lipopolisacharydu bakteryjnego (LPS) pozyskanego z bakterii Gram-ujemnych, powoduje przesunięcie

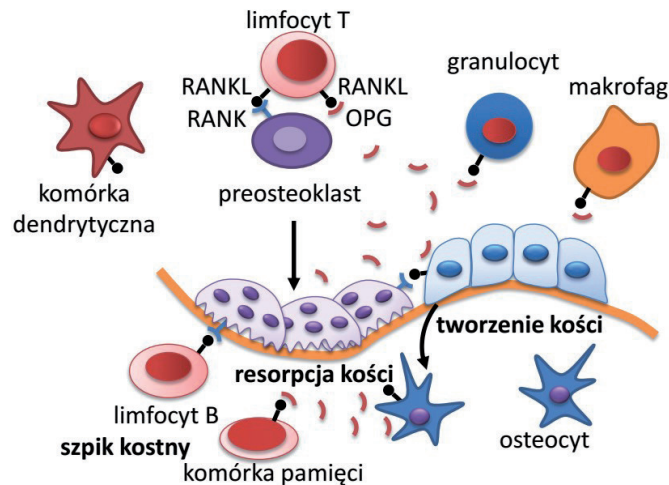
równowagi metabolizmu kości w kierunku jej resorpcji, związanej ze zwiększeniem osteoklastogenezy, aktywowanej przez komórki inne niż limfocyty T (SATO i współaut. 2004). Oznacza to, że pozostałe komórki układu odpornościowego zdolne są do interakcji z komórkami tkanki kostnej, podobnie jak limfocyty T. Poza tym, że limfocyty T wpływają na zmniejszenie gęstości mineralnej kości, wiadomo też, że w specyficznych warunkach mogą one również wywierać efekt odwrotny. Wykazano, że limfocyty Treg hamują osteoklastogenezę w warunkach *in vitro* w obecności IL-4 i TGF- $\beta$  (KIM i współaut. 2007). Opisany wpływ komórek odpornościowych na osteoblasty i osteoklasty nie wyczerpuje wzajemnych interakcji zachodzących pomiędzy tymi komórkami. Badania wykazały, że osteoblasty i inne komórki zrębu kości tworzą specyficzną niszę dla procesu hematopoezy (CALVI i współaut. 2003), a więc między innymi różnicowania i dojrzewania komórek immunologicznych. Jest to dowód na istnienie dwukierunkowych oddziaływań między komórkami obydwu układów. Ze względu na budowę anatomiczną, szpik kostny nie jest nieprzenikalną strukturą, co pozwala wielu komórkom, w tym odpornościowym, na modulowanie procesów w nim zachodzących. Dlatego też homeostaza szpiku jest często zmieniana przez odpowiedź odpornościową szczególnie, gdy układ odpornościowy jest aktywowany. W stanach patologicznych, takich jak zapalenie stawów, infiltrujące szpik limfocyty i inne jednojądrzaste leukocyty dostarczają czynników zmieniających metabolizm kości, zaburzając stan równowagi pomiędzy osteoblastami a osteocytami (WALSH i współaut. 2006). Natomiast spośród komórek tkanki kostnej największy wpływ na procesy hematopoetyczne wydają się mieć osteoblasty, zlokalizowane po wewnętrznej stronie kości, przylegające bezpośrednio do niszy, w której znajduje się szpik. Stwierdzono, że osteoblasty funkcjonują jako istotny element wspierający hematopoetyczne komórki pnia. Adhezja osteoblastów z komórkami pnia zachodzi na skutek interakcji N-katheryn i  $\beta$ -katenin (ZHANG i współaut. 2003). Wykazano, że wzrost liczby osteoblastów w tych miejscach po stymulacji receptorów dla parathormonu (PTH) i białka PTH-podobnego (PTHrP) powoduje wzrost liczby hematopoetycznych komórek pnia (CALVI i współaut. 2003). W uzupełniającym tę obserwację eksperymencie wykazano, że zmniejszenie liczby osteoblastów powoduje zmniejszenie liczby hematopoetycznych komórek pnia (VISNJC i współaut. 2004).

Przytoczone dane literaturowe wskazują, że większość dotychczas prowadzonych badań skupiona była na określaniu wzajem-

nych interakcji między komórkami odpornościowymi a osteoklastami, natomiast wpływ tych komórek na osteoblasty był badany mniej intensywnie. Niewiele wiadomo również na temat wpływu komórek układu odpornościowego na komórki tkanki chrzęstnej czy osteocyty występujące w macierzy tkanki kostnej. Mechanizmy związane z wpływem wrodzonej odpowiedzi odpornościowej na układ kostny także nie zostały dobrze scharakteryzowane. Wiadomo jednak, że zarówno osteoblasty, jak i osteocyty posiadają receptory Toll-podobne (TLR), należące do grupy receptorów rozpoznających wzorce molekularne (PPR) (GREENBLATT i SHIM 2013). Sprawia to, iż komórki układu kostnego są zdolne do rozpoznawania cząsteczek będących molekularnymi wzorcami związanymi z patogenami (PAMP). O ile obecność receptorów TLR w osteoklastach nie powinna dziwić, gdyż komórki te wywodzą się (Ryc. 1) z tego samego typu komórek progenitorowych, co posiadające te receptory makrofagi i komórki dendrytyczne (WALSH i współaut. 2006), to obecność TLR w osteoblastach jest zaskakująca. Występowanie receptorów TLR w osteoblastach sugeruje, że patogeny mogą bezpośrednio modulować ich aktywność. Co więcej, wykazano, że ekspresja cząsteczek RANKL w osteoblastach jest bezpośrednio stymulowana przez LPS, aktywujący wewnątrzkomórkowe ścieżki sygnałowe przez receptory TLR (KIKUCHI i współaut. 2001). Niestety, wciąż niewiele wiadomo, w jaki sposób homeostaza kości wpływa na aktywność komórek układu odpornościowego.

## REGULACJA HOMEOSTAZY KOŚCI PRZEZ OŚ RANKL-RANK-OPG

Komórki kości i komórki odpornościowe oddziałują zarówno przez bezpośredni kontakt, jak i za pośrednictwem cytokin i chemokin (MURTHY 2011). Jedno z lepiej poznanych oddziaływań, już wstępnie opisane w niniejszym artykule, zachodzi za pośrednictwem receptorów RANK, ich endogennych ligandów ogólnie określanych mianem RANKL i osteoprotegeryny (OPG) blokującej interakcję RANK/RANKL. Oś RANK-RANKL-OPG jest kluczowa w różnicowaniu osteoklastów, a jej działanie zostało dobrze udokumentowane w polskiej literaturze. Warto wspomnieć, że oś tę często określa się jako oś TRANCE-RANK-OPG, w której TRANCE oznacza cytokinę aktywującą związaną z TNF, syntetyzowaną przez limfocyty T. Odkrycie TRANCE związane było z próbą identyfikacji czynnika łączącego OPG, którym okazało się białko TRANCE (WONG i współaut. 1999). RANK jest białkiem receptorowym, tkwiącym w błonie komórko-



Ryc. 2. Uproszczony schemat interakcji osi RANK-RANKL-OPG oraz komórek w niej uczestniczących.

OPG, osteoprotegeryna; RANK, aktywator receptora jądrowego czynnika  $\kappa$ B; RANKL, ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika  $\kappa$ B.

wej osteoklastów (WADA i współaut. 2006), natomiast ligand tego receptora, RANKL, analogiczny do białka TRANCE zidentyfikowanego w aktywowanych limfocytach T, jest białkiem syntetyzowanym przez osteoblasty. Połączenie RANK/RANKL aktywuje procesy tworzenia dojrzałych osteoklastów. Badania wykazały, że OPG jest wytwarzana niemal przez wszystkie ludzkie komórki (SIMONET i współaut. 1997), a jej główną biologiczną funkcją jest tworzenie trwałych kompleksów z RANKL, co hamuje proces osteoklastogenezy. A zatem, połączenie OPG/RANKL hamuje proliferację i aktywację osteoklastów, warunkowane przez obecność połączenia RANK/RANKL (SIMONET i współaut. 1997). Schematyczne interakcje opisanej osi i komórek w niej uczestniczących przedstawiono na Ryc. 2. Osteoklastogeneza jest procesem wieloetapowym, w którym należy wyróżnić: rekrutację komórek prekursorowych, ich różnicowanie i fuzję jednojądrzastych prekursorów w dojrzałe, aktywne formy wielojądrzaste (WADA i współaut. 2006). Do prawidłowego przebiegu tego procesu niezbędna jest obecność białka RANKL. Połączenie RANKL z receptorem RANK wywołuje w prekursorach osteoklastów kaskadę reakcji pozwalających na różnicowanie i aktywację tych komórek, a działanie białka OPG reguluje przebieg procesu (COCHRAN 2008). Wyniki licznych badań wskazują, że stosunek RANKL do OPG w tkance kostnej lub zębinie jest głównym wskaźnikiem kierunku zmian w niej występujących (MAO i współaut. 2006). Resorpcja kości zachodzi, kiedy spada poziom białek OPG w stosunku do poziomu białek RANKL. Proces mineralizacji kości postępuje, gdy poziom OPG jest podobny do poziomu

RANKL. Regulacja tego stosunku pozwala na kontrolę procesów związanych z metabolizmem tkanki kostnej, w tym patologicznych spadków gęstości mineralnej kości (MENEZES i współaut. 2008).

#### NOWE ODKRYCIA W REGULACJI METABOLIZMU KOŚCI

Fosforany nieorganiczne (Pi) biorą udział w metabolizmie węglowodanów, białek i tłuszczów, uczestniczą w utrzymaniu równowagi kwasowo-zasadowej, w procesach magazynowania i przekazywania energii, a także w zachowaniu homeostazy tkanki kostnej. Pi stanowią grupę anionów wewnątrzkomórkowych i są podstawowym składnikiem budującym hydroksyapatyt, główny element budulcowy nieorganicznej macierzy tkanki kostnej. Jony Pi są absorbowane z pożywienia, a w procesie tym uczestniczą wyspecjalizowane białka błonowe, zwane kanałami typu NaPi2b. Te aktywne wymienniki jonów sodu ( $\text{Na}^+$ ) i Pi, występują w błonach komórek nabłonka jelita cienkiego. U dorosłego człowieka w ten sposób jest wychwytywane z pożywienia około 1,4g Pi dziennie. Obecne w krwiobiegu Pi mogą być absorbowane przez tkanki i narządy, a znaczna ich część, około 600 mg/dobę, gromadzona jest w tkance kostnej, w postaci hydroksyapatytu. Obecne w osoczu Pi są wraz z nim filtrowane w nerkach, jednak przed ich utratą z wydalaniem moczem chronią je kanały typu NaPi2a, zlokalizowane w kanalikach nerkowych bliższych nefronów nerki (kanałiki proksymalne), które ponownie przywracają Pi do krwiobiegu w procesie reabsorpcji. Procesy absorpcji w jelitach i reabsorpcji

w nerkach sprawiają, że narządy te pełnią kluczową funkcję w homeostazie Pi w organizmie, kontrolując ich poziom. Regulacja stężenia Pi może zachodzić na różnych poziomach: (i) regulacji aktywności białek kanałowych NaPi2b i NaPi2a, występujących odpowiednio w nabłonku jelita cienkiego i nerkowych kanalikach proksymalnych, przy udziale VitD3, (ii) wspólnie z mechanizmem regulacji jonów  $Ca^{2+}$ ; w zależności od tempa metabolizmu, poszczególne tkanki i narządy mogą pozyskiwać Pi z krwiobiegu, w szczególności gdy poziom  $Ca^{2+}$  we krwi zmniejsza się, przytarczyca zaczyna uwalniać parathormon (PTH), który zwiększa poziom tych jonów we krwi, a wraz z nim poziom Pi, (iii) eliminacji Pi w kłębuszkach nerkowych, gdzie jony te zostają początkowo odfiltrowane z osocza, a następnie część z nich ulega resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych bliższych, co skutkuje zwiększeniem ich poziomu w krwiobiegu. Za proces ten odpowiadają kanały sodowo-fosforanowe NaPi2a, regulowane głównie przez kalcytriol i fosfatoniny, w tym czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF23) (KIELA i GHISHAN 2009).

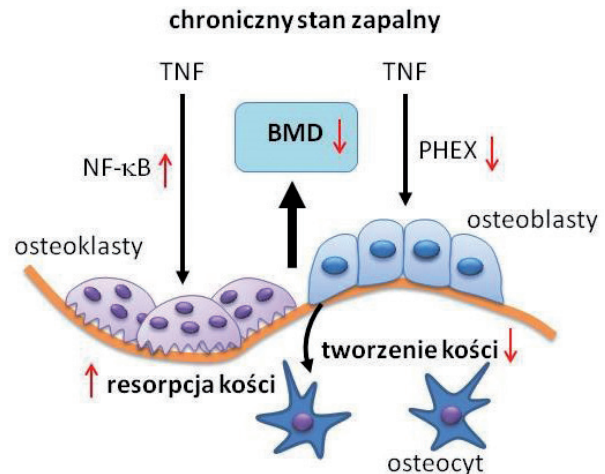
Najważniejszymi czynnikami regulującymi metabolizm tkanki kostnej i poziomu Pi są kalcytriol, PTH i FGF23. Informacja zawarta w postaci stężenia tych związków w osoczu odbierana jest przez nerki, dzięki obecności receptora FGFR/KLOTHO, będącego ko-faktorem FGF23. FGFR/KLOTHO jest kompleksem występującym w formie sekrecyjnej lub w postaci receptorów błonowych komórek nabłonka cewek nerkowych, a występuje głównie w cewkach dalszych nefronów nerki i w przytarczycach (HU i współaut. 2010). Badania na transgenicznym myszom wykazały, że zwierzęta pozbawione genu *KLOTHO* już w młodym wieku cierpią na przedwczesnemu starzeniu z postępującą osteoporozą (KUROSU i współaut. 2005). Nazwa białka pochodzi od procesu starzenia, stymulowanego jego brakiem i od imienia jednej z Mojr z mitologii greckiej, nawijającej na wrzeciono nić życia (MAŁYSZKO 2009). Białko FGF23 należące do fosfatonin, jest syntetyzowane przez osteocyty i osteoblasty. Do rodziny fosfatonin zaliczają się również inne białka blokujące reabsorbcję Pi w kanalikach dalszych nefronów nerkowych. Najważniejsze fosfatoniny to: białko wydzielnicze-4 spokrewnione z białkami frizzled (sFRP-4), pozakomórkowe fosfoglikoproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej (MEPE) i czynnik wzrostu fibroblastów 7 (FGF7) (CRENSHAW i współaut. 2011). Fosfatoniny pełnią kluczową funkcję w rozwoju takich chorób jak: indukowana przez nowotwór osteomalacja, autosomalna dominująca krzywica hipofosfatemiczna, związana z

chromosomem X krzywica hipofosfatemiczna (XLH), autosomalna recesywna hipofosfatemia oraz syndrom McCune'a-Albrighta (LAN-SKE i RAZZAQUE 2007). Dzięki badaniom nad mechanizmami rozwoju tych chorób udało się poznać czynniki biorące udział w regulacji poziomu Pi. Wykazano, że w związanej z chromosomem X krzywicy hipofosfatemicznej dochodzi do mutacji, skutkującej brakiem funkcjonalnej endopeptydazy regulującej poziom Pi (PHEX). Mutacja ta prowadzi do zmniejszenia poziomu Pi w organizmie; obserwuje się również odbiegające od normy poziomy VitD3, wysoki poziom fosfatazy alkalicznej w osoczu i niedostateczną mineralizację kości (FRANCIS i współaut. 1995, STROM i współaut. 1997). Gen kodujący białko PHEX ulega ekspresji jedynie w osteocytach, osteoblastach i wytwarzających żebrinę odontoblastach, co świadczy o jego ogromnym wpływie na metabolizm tkanki kostnej. Efektem mutacji genu kodującego PHEX jest utrata Pi w nerkach, poprzez zmniejszenie ekspresji i aktywności opisanych już wyżej wyścienników NaPi2a. Mutacja ta nie wpływa jednak bezpośrednio na resorpcję Pi w nerkach, lecz za pośrednictwem uwalnianych przez kości fosfatonin. Dane literaturowe, choć niejednoznacznie, wskazują, że fosfatoniną tą jest FGF23, hamujący w nerkach reabsorbcję zwrotną Pi. Podwyższony poziom FGF23 w osoczu jest wykrywany u pacjentów z XLH. Dodatkowo, poza zmianami w funkcjonowaniu nerek u pacjentów z XLH, inaktywacja PHEX prowadzi również do obniżenia aktywności mineralizacyjnej kości, będącej wynikiem aktywności osteoblastów (LIU i współaut. 2003). Wykazano, iż białko PHEX wpływa na metabolizm tkanki kostnej poprzez wiązanie przeciwdziałające proteolitycznemu cięciu (MARTIN i współaut. 2008) pozakomórkowych fosfoglikoprotein macierzy zewnątrzkomórkowej (MEPE), białka macierzy dentyiny (DMP) czy osteopontyny (OPN), będących najbardziej rozpowszechnionymi niekolagenowymi białkami macierzy kości i dentyiny (KIELA i GHISHAN 2009). Białka te inicjują mineralizację tkanki kostnej i dentyiny, a działanie to jest możliwe dzięki domenom wiążącym jony  $Ca^{2+}$  i budowie klasyfikującej je do rodziny białek niekolagenowych macierzy (SIBLING). Białko PHEX, łącząc się z MEPE i DMP, przeciwdziała ich cięciu, co uniemożliwia uwalnianie małych peptydów, odpornych na działanie proteaz i bogatych w motywy serynowo-asparaginianowe (ASARM) (KIELA i GHISHAN 2009). Zarówno w badaniach *in vivo* i *in vitro* wykazano, że ASARM hamują mineralizację kości poprzez wiązanie się z kryształami hydroksyapatytu oraz obniżanie ekspresji białka PHEX (ADDISON i współaut. 2008, 2010).

### BIAŁKO PHEX, A SPADEK MINERALIZACJI TKANKI KOSTNEJ PODCZAS PRZEWEKŁYCH STANÓW ZAPALNYCH

PHEX jest regulowany nie tylko przez białka ASARM, lecz przede wszystkim przez szereg hormonów i cytokin. Ekspresja białka PHEX wzrasta pod wpływem insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1), hormonu wzrostu (GH), a hamowana jest przez PTH, PTHrP i VitD3. Badania prowadzone na gryzoniach laboratoryjnych wykazały, że prozapalna cytokina TNF hamuje ekspresję białka PHEX *in vivo* i *in vitro*. Ponadto wykazano, że podczas chronicznego stanu zapalnego w modelach zwierzęcych IBD, jak i u ludzi z tą chorobą, podniesiony poziom cytokin prozapalnych zakłóca homeostazę metabolizmu kości, zaburzając równowagę pomiędzy odkładaniem a resorpcją składników mineralnych. Obniżona gęstość mineralna kości jest często obserwowana u pacjentów z IBD, 31-59% dorosłych cierpiących na tę chorobę ma osteopenię, podczas gdy 5-41% ma osteoporozę, a u większości dzieci występuje znaczny ubytek masy kości (KIELA i GHISHAN 2009). Mechanizmy związane z regulacją poziomu Pi są skomplikowane, związane z wzajemnymi oddziaływaniami licznych czynników i nie zostały jeszcze do końca scharakteryzowane. Na przykład, wciąż nie wiadomo w jaki sposób czynnik FGF23 jest blokowany przez białko PHEX. Uproszczony schemat wpływu TNF na metabolizm kości przedstawiono na Ryc. 3.

Cytokina prozapalna TNF nie tylko zwiększa resorpcję kości poprzez wpływ na aktywność osteoklastów, ale także oddziałuje bezpośrednio na aktywność osteoblastów. Badania prowadzone na gryzoniach laboratoryjnych oraz osteoblastach od nich pozyskanych wykazały, że TNF hamuje tworzenie hydroksyapatytu przez osteoblasty, poprzez zmniejszenie ekspresji białka PHEX (UNO i współaut. 2006). Ponadto, chroniczny stan zapalny wpływa na inne elementy osi regulacyjnej nerki-kości-jelito, biorące udział w homeostazie  $Ca^{2+}/Pi$ . Wykazano, że obniżeniu ulega poziom białka KLOTHO czy poziom kotransporterów NaPi2a w kanalikach bliższych nefronów nerkowych. W świetle tych danych wpływ chronicznego zapalenia wydaje się być bardziej kompleksowy niż przypuszczano. Na uwagę zasługuje fakt, że zmiana poziomu białka PHEX w osteoblastach może wpływać na znaczną część dotychczas opisanych elementów osi regulacyjnej nerki-kości-jelito regulacyjnej. PHEX poprzez wpływ na poziom ekspresji białka FGF23 lub/i jego proteolizę, wpływa na poziom ekspresji białek potrzebnych do mineraliza-

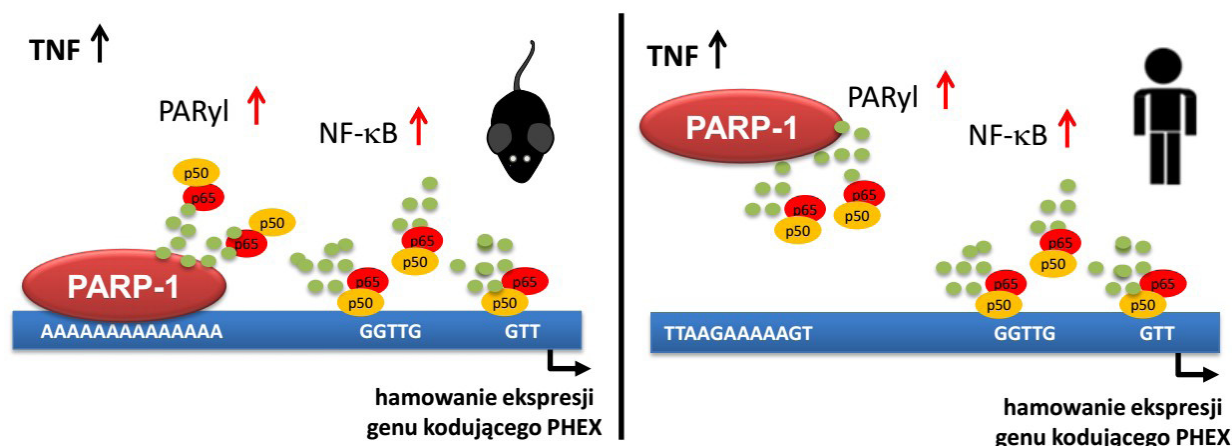


Ryc. 3. Wpływ chronicznego stanu zapalnego na strukturę kości, obserwowany na poziomie aktywności osteoklastów i osteoblastów, zmienionej przez główną cytokinę prozapalną TNF.

Efektom działania TNF jest obniżenie gęstości mineralnej kości (BMD). Pozostałe wyjaśnienia zawarto w tekście.

cji kości oraz chroni przed powstawaniem cząsteczek bogatych w motywy serynowo-asparaginianowe powstałe z pozakomórkowych fosfoglikoprotein (ASARM), które hamują mineralizację kości i resorpcję zwrotną Pi w nerkach. Ponadto, zmniejszając poziom FGF23, PHEX pośrednio stymuluje resorpcję  $Ca^{2+}/Pi$  w jelicie cienkim, poprzez mechanizm zależny od stężenia VitD3 (CHRISTAKOS i współaut. 2016). Funkcje PHEX w organizmie wskazują na potrzebę dalszego prowadzenia badań związanych z regulacją ekspresji tego białka, w tym mechanizmu jego transkrypcyjnej represji w ludzkich osteoblastach pod wpływem TNF, uwalnianego przez komórki odpornościowe.

Badania wpływu TNF na osteoblasty gryzoni laboratoryjnych wykazały, że ekspresja genu kodującego PHEX jest hamowana za pośrednictwem czynników transkrypcyjnych ścieżki sygnałowej NF-κB. Dodatkowo, w mechanizmie represji tego genu uczestniczy białko polimerazy poli(ADP-rybozy)-1 (PARP-1), które modyfikuje posttranslacyjnie czynniki transkrypcyjne szlaku NF-κB, takie jak białko RelA (synonim: p65), poprzez jego poly(ADP-rybozylację) (MAJEWSKI i współaut. 2010). Powiązanie represji czynników transkrypcyjnych ścieżki sygnałowej NF-κB z aktywnością enzymatyczną białka PARP-1 nie zostało dotychczas w pełni scharakteryzowane, ale badania mojego Zespołu wskazują, że podobny do opisanego mechanizm występuje w regulacji ekspresji białka PHEX w ludzkich osteoblastach (KĘDZIERSKA i współaut. 2013). Schemat sugerowane-



Ryc 4. Sugerowany mechanizm represji genu kodującego białko PHEX przez TNF na poziomie promotora genu kodującego PHEX. W represji tej uczestniczą czynniki transkrypcyjne ścieżki sygnałowej NF- $\kappa$ B (białka p65 i p50) oraz białko PARP-1. Poly(ADP-rybozylacja) białek na przedstawionym schemacie została opisana jako parylacja (PARyl) białek p65. Pozostałe wyjaśnienia zawarto w tekście.

go wpływu TNF na ekspresję białka PHEX w osteoblastach gryzoni laboratoryjnych i ludzkich przedstawiono na Ryc. 4.

#### PODSUMOWANIE

Osteoimmunologia to dziedzina wiedzy, która zajmuje się głównie wzajemnymi oddziaływaniami pomiędzy komórkami tkanki kostnej i komórkami odpornościowymi. Jednak w kontekście obserwowanego w ostatnich latach wzrostu wiedzy dotyczącej regulacji metabolizmu kości, w tym przedstawionej regulacji poziomu wapnia i fosforanów nieorganicznych, czynników hormonalnych uwalnianych przez tkankę kostną, czy nieopisywanym w niniejszym artykule wpływie mikroflory jelitowej (CHARLES i współaut. 2015), trudno tę dziedzinę ograniczać do wspomnianych na wstępie interakcji. Podsumowując najważniejsze informacje zawarte w niniejszym artykule, dotyczące tak zwanych kamieni milowych w rozwoju osteoimmunologii należy zaznaczyć, że: (i) na komórki tkanki kostnej wpływają cytokiny i receptory znajdujące się na powierzchni komórek odpornościowych; (ii) komórki tkanki kostnej dostarczają czynników niezbędnych dla komórek hematopoetycznych szpiku kostnego, w tym dla różnicujących się limfocytów B i limfocytów pamięci, wybierających szpik jako swoją niszę (iii) funkcjonowanie osi RANKL-RANK-OPG wskazuje na istnienie fizjologicznego związku pomiędzy układem odpornościowym, a metabolizmem kości, co dodatkowo potwierdza odkrycie cytokin wykazujących działanie osteotropowe w metabolizmie tkanki kostnej.

#### Streszczenie

Wzajemne oddziaływania pomiędzy komórkami układu odpornościowego, a komórkami tkanki kostnej są opisywane od ponad 40 lat. Pomimo upływu czasu, w polskiej literaturze, stosunkowo rzadko się o nich wspomina, a termin osteoimmunologia będący określeniem interdyscyplinarnej nauki zajmującej się tymi oddziaływaniami, praktycznie nie jest używany. Celem niniejszego artykułu jest próba przybliżenia tej dziedziny wiedzy, opisanie nowości w spojrzeniu na regulację metabolizmu tkanki kostnej oraz zwrócenia uwagi na szerszy kontekst regulacyjny, związany z istnieniem osi nerki – kości – jelito. Homeostaza zarówno poziomu składników mineralnych osocza krwi, jak i gęstości mineralnej kości zostaje zachowana na skutek dynamicznych zmian aktywności komórek kościotwórczych osteoblastów, komórek kościogubnych osteoklastów oraz osteocytów, będących jedną z końcowych form dojrzewających osteoblastów, aktywnie regulujących te procesy. Równowaga pomiędzy aktywnością wszystkich typów komórek jest regulowana między innymi przez hormony i cytokiny oraz przez bezpośredni kontakt z komórkami odpornościowymi. Czynniki te wpływają na poziom uwalniania i odkładania substancji mineralnych, odpowiednio przez osteoklasty i osteoblasty.

#### LITERATURA

- ADDISON W. N., NAKANO Y., LOISEL T., CRINE P., MCKEE M. D., 2008. *MEPE-ASARM peptides control extracellular matrix mineralization by binding to hydroxyapatite: An inhibition regulated by PHEX cleavage of ASARM*. J. Bone Mineral Res. 23, 1638-1649.
- ADDISON W. N., MASICA D. L., GRAY J. J., MCKEE M. D., 2010. *Phosphorylation-dependent inhibition of mineralization by osteopontin ASARM peptides is regulated by PHEX cleavage*. J. Bone Mineral Res. 25, 695-705.
- ARRON J. R., CHOI Y., 2000. *Bone versus immune system*. Nature 408, 535-536.
- CALVI L. M., ADAMS G. B., WEIBRECHT K. W., WEBER J. M., OLSON D. P., KNIGHT M. C., MARTIN R. P., SCHIPANI E., DIVIETI P., BRINGHURST



- F. R., MILNER L. A., KRONENBERG H. M., SCADDEN D. T., 2003. *Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche*. Nature 425, 841-846.
- CHANG J., WANG Z., TANG E., FAN Z., MCCAULEY L., FRANCESCHI R., GUAN K., KREBSBACH P. H., WANG C. Y., 2009. *Inhibition of osteoblastic bone formation by nuclear factor-kappaB*. Nat. Med. 15, 682-689.
- CHARLES J. F., ERMANN J., ALIPRANTIS A. O., 2015. *The intestinal microbiome and skeletal fitness: Connecting bugs and bones*. Clin. Immunol. 159, 163-169.
- CHRISTAKOS S., DHAWAN P., VERSTUYF A., VERLINDEN L., CARMELET G., 2016. *Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects*. Physiol. Rev. 96, 365-408.
- COCHRAN D. L., 2008. *Inflammation and bone loss in periodontal disease*. J. Periodontol. 79, 1569-1576.
- CRENSHAW T. D., RORTVEDT L. A., HASSEN Z., 2011. *Triennial Growth Symposium: a novel pathway for vitamin D-mediated phosphate homeostasis: implications for skeleton growth and mineralization*. J. Animal Sci. 89, 1957-1964.
- DEWHIRST F. E., STASHENKO P. P., MOLE J. E., TSURUMACHI T., 1985. *Purification and partial sequence of human osteoclast-activating factor: identity with interleukin 1 beta*. J. Immunol. 135, 2562-2568.
- FRANCIS F., HENNIG S., KORN B., REINHARDT R., DEJONG P., POUSTKA A., LEHRACH H., ROWE P. S. N., GOULDING J. N., SUMMERFIELD T., MOUNTFORD R., READ A. P., POPOWSKA E. i współaut., 1995. *A Gene (Pex) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets*. Nat. Genet. 11, 130-136.
- FRANQUINHO F., LIZ M. A., NUNES A. F., NETO E., LAMGHARI M., SOUSA M. M., 2010. *Neuropeptide Y and osteoblast differentiation - the balance between the neuro-osteogenic network and local control*. FEBS J. 277, 3664-3674.
- GREENBLATT M. B., SHIM J. H., 2013. *Osteoimmunology: a brief introduction*. Immune Network 13, 111-115.
- HORTON J. E., RAISZ L. G., SIMMONS H. A., OPPENHEIM J. J., MERGENHAGEN S. E., 1972. *Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes*. Science 177, 793-795.
- HU M. C., SHI M., ZHANG J., PASTOR J., NAKATANI T., LANSKE B., RAZZAQUE M. S., ROSENBLATT K. P., BAUM M. G., KURO-O M., MOE O. W., 2010. *Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule*. FASEB J. 24, 3438-3450.
- KARMAKAR S., KAY J., GRAVALLESE E. M., 2010. *Bone damage in rheumatoid arthritis: mechanistic insights and approaches to prevention*. Rheumat. Dis. Clin. North Am. 36, 385-404.
- KĘDZIERSKA U., SALAH Y., KIELA P. R., MAJEWSKI P. M., 2013. *Involvement of poly(ADP-ribose)ylation in regulation of human osteoblast function after tumor necrosis factor treatment in vitro*. 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the Japanese Society for Bone and Mineral Research, Kobe, Japan.
- KIELA P. R., GHISHAN F. K., 2009. *Recent advances in the renal-skeletal-gut axis that controls phosphate homeostasis*. Lab. Investig. 89, 7-14.
- KIKUCHI T., MATSUGUCHI T., TSUBOI N., MITANI A., TANAKA S., MATSUOKA M., YAMAMOTO G., HISHIKAWA T., NOGUCHI T., YOSHIKAI Y., 2001. *Gene expression of osteoclast differentiation factor is induced by lipopolysaccharide in mouse osteoblasts via Toll-like receptors*. J. Immunol. 166, 3574-3579.
- KIM Y. G., LEE C. K., NAH S. S., MUN S. H., YOO B., MOON H. B., 2007. *Human CD4+CD25+ regulatory T cells inhibit the differentiation of osteoclasts from peripheral blood mononuclear cells*. Biochem. Biophys. Res. Comm. 357, 1046-1052.
- KONG Y. Y., FEIGE U., SAROSI I., BOLON B., TAFURI A., MORONY S., CAPPARELLI C., LI J., ELLIOTT R., MCCABE S., WONG T., CAMPAGNUOLO G., MORAN E., BOGOCH E. R., VAN G., NGUYEN L. T. i współaut., 1999. *Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand*. Nature 402, 304-309.
- KOTAKE S., UDAGAWA N., TAKAHASHI N., MATSUZAKI K., ITOH K., ISHIYAMA S., SAITO S., INOUE K., KAMATANI N., GILLESPIE M. T., MARTIN T. J., SUDA T., 1999. *IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis*. J. Clin. Invest. 103, 1345-1352.
- KUROSU H., YAMAMOTO M., CLARK J. D., PASTOR J. V., NANDI A., GURNANI P., MCGUINNESS O. P., CHIKUDA H., YAMAGUCHI M., KAWAGUCHI H., SHIMOMURA I., TAKAYAMA Y., HERZ J., KAHN C. R., ROSENBLATT K. P., KURO-O M., 2005. *Suppression of aging in mice by the hormone Klotho*. Science 309, 1829-1833.
- LANSKE B., RAZZAQUE M. S., 2007. *Mineral metabolism and aging: the fibroblast growth factor 23 enigma*. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 16, 311-318.
- LIU S., GUO R., SIMPSON L. G., XIAO Z. S., BURNHAM C. E., QUARLES L. D., 2003. *Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX*. J. Biol. Chem. 278, 37419-37426.
- MAJEWSKI P. M., THURSTON R. D., RAMALINGAM R., KIELA P. R., GHISHAN F. K., 2010. *Cooperative role of NF-kappaB and poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1) in the TNF-induced inhibition of PHEX expression in osteoblasts*. J. Biol. Chem. 285, 34828-34838.
- MALYSZKO J., 2009. *Białko Klotho a przewlekła choroba nerek*. Forum Nefrol. 2, 69-73.
- MAO D., EPPLE H., UTHGENANN B., NOVACK D. V., FACCIO R., 2006. *PLCgamma2 regulates osteoclastogenesis via its interaction with ITAM proteins and GAB2*. J. Clin. Investig. 116, 2869-2879.
- MARTIN A., DAVID V., LAURENCE J. S., SCHWARZ P. M., LAFER E. M., HEDGE A. M., ROWE P. S. N., 2008. *Degradation of MEPE, DMP1, and release of SIBLING ASARM-Peptides (Minhibins): ASARM-peptide(s) are directly responsible for defective mineralization in HYP*. Endocrinology 149, 1757-1772.
- MARTIN T. J., ROMAS E., GILLESPIE M. T., 1998. *Interleukins in the control of osteoclast differentiation*. Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr. 8, 107-123.
- MENEZES R., GARLET T. P., LETRA A., BRAMANTE C. M., CAMPANELLI A. P., FIGUEIRA RDE C., SOGAYAR M. C., GRANJEIRO J. M., GARLET G. P., 2008. *Differential patterns of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin expression in human periapical granulomas: possible association with progressive or stable nature of the lesions*. J. Endodont. 34, 932-938.

- MURTHY M. B., 2011. *Osteoimmunology – Unleashing the concepts*. J. Indian Soc. Periodontol. 15, 190-198.
- SATO K., SUEMATSU A., OKAMOTO K., YAMAGUCHI A., MORISHITA Y., KADONO Y., TANAKA S., KODAMA T., AKIRA S., IWAKURA Y., CUA D. J., TAKAYANAGI H., 2006. *Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction*. J. Exp. Med. 203, 2673-2682.
- SATO N., TAKAHASHI N., SUDA K., NAKAMURA M., YAMAKI M., NINOMIYA T., KOBAYASHI Y., TAKADA H., SHIBATA K., YAMAMOTO M., TAKEDA K., AKIRA S., NOGUCHI T., UDAGAWA N., 2004. *MyD88 but not TRIF is essential for osteoclastogenesis induced by lipopolysaccharide, diacyl lipopeptide, and IL-1alpha*. J. Exp. Med. 200, 601-611.
- SIMONET W. S., LACEY D. L., DUNSTAN C. R., KELLEY M., CHANG M. S., LUTHY R., NGUYEN H. Q., WOODEN S., BENNETT L., BOONE T., SHIMAMOTO G., DEROSE M., ELLIOTT R., COLOMBERO A., TAN H. L., TRAIL G., SULLIVAN J., DAVY E., BUCAY N. i współaut., 1997. *Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density*. Cell 89, 309-319.
- STROM T. M., FRANCIS F., LORENZ B., BODDRICH A., ECONS M. J., LEHRACH H., MEITINGER T., 1997. *Pex gene deletions in Gy and Hyp mice provide mouse models for X-linked hypophosphatemia*. Human Mol. Genet. 6, 165-171.
- SUDA T., TAKAHASHI N., UDAGAWA N., JIMI E., GILLESPIE M. T., MARTIN T. J., 1999. *Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families*. Endocr. Rev. 20, 345-357.
- TAKAYANAGI H., OGASAWARA K., HIDA S., CHIBA T., MURATA S., SATO K., TAKAOKA A., YOKOCHI T., ODA H., TANAKA K., NAKAMURA K., TANIGUCHI T., 2000. *T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma*. Nature 408, 600-605.
- UNO J. K., KOLEK O. I., HINES E. R., XU H., TIMMERMANN B. N., KIELA P. R., GHISHAN F. K., 2006. *The role of tumor necrosis factor alpha in down-regulation of osteoblast PheX gene expression in experimental murine colitis*. Gastroenterology 131, 497-509.
- VISNJIC D., KALAJZIC Z., ROWE D. W., KATAVIC V., LORENZO J., AGUILA H. L., 2004. *Hematopoiesis is severely altered in mice with an induced osteoblast deficiency*. Blood 103, 3258-3264.
- WADA T., NAKASHIMA T., HIROSHI N., PENNINGER J. M., 2006. *RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease*. Trends Mol. Med. 12, 17-25.
- WALSH M. C., KIM N., KADONO Y., RHO J., LEE S. Y., LORENZO J., CHOI Y., 2006. *Osteoimmunology: interplay between the immune system and bone metabolism*. Ann. Rev. Immunol. 24, 33-63.
- WONG B. R., JOSIEN R., CHOI Y., 1999. *TRANCE is a TNF family member that regulates dendritic cell and osteoclast function*. J. Leukocyte Biol. 65, 715-724.
- ZHANG J., NIU C., YE, L., HUANG H., HE X., TONG W. G., ROSS J., HAUG J., JOHNSON T., FENG J. Q., HARRIS S., WIEDEMANN L. M., MISHINA Y., LI L., 2003. *Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size*. Nature 425, 836-841.

## SŁOWNIK

- FOSFATONINY – grupa białek syntetyzowanych i uwalnianych do krwioobiegu głównie przez komórki tkanki kostnej, takie jak osteocyty i osteoblasty. Do grupy tej zalicza się związki obniżające poziom fosforanów nieorganicznych (Pi) we krwi, związki blokujące ich reabsorpcję na poziomie kanalików proksymalnych nerek oraz hamujące syntezę aktywnej formy witaminy D – kalcytriolu (VitD3). Główną fosfatonią jest czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF23), określaný również mianem hormonu fosfaturycznego. Pozostałe fosfatoniny to między innymi: czynnik wzrostu fibroblastów 7 (FGF7), białko spokrewnione z białkami frizled (sFRP-4) oraz fosfoglikoproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej (MEPE).
- KLOTHO – białko będące kofaktorem czynnika FGF23. Układ białko KLOTHO, receptor dla czynników wzrostu fibroblastów i FGF23 (KLOTHO/FGFR/FGF23) ma w organizmie działanie przeciwstawne do działania VitD3, obniżające poziom fosforanów nieorganicznych we krwi. Brak białka KLOTHO powoduje między innymi podwyższenie poziomu Pi oraz zwężenie naczyń krwionośnych.
- NERKI – KOŚCI – JELITO – ós regulująca poziom wapnia (Ca<sup>2+</sup>) i fosforanów nieorganicznych (Pi). Regulacja poziomu tych jonów zachodzi głównie poprzez wpływ na aktywność kanałów występujących w błonach komórek jelita cienkiego (resorpcja) i nerkowych kanalików nefronów (reabsorpcja). Regulacja ta odbywa się głównie za pośrednictwem dobrze poznanych hormonów i fosfatonin uwalnianych do krwioobiegu przez komórki tkanki kostnej.
- PHEX – zależna od cynku metalopeptydaza, obecna głównie w błonach komórkowych osteocytów i osteoblastów. Endopeptydaza ta bierze udział w regulacji poziomu fosforanów nieorganicznych (Pi).

**KOSMOS Vol. 66, 4, 665–675, 2017**

PAWEŁ MAREK MAJEWSKI

*Department of Animal Physiology, Faculty of Biology, University of Warsaw, Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa,  
E-mail: pmajew@biol.uw.edu.pl*

OSTEOIMMUNOLOGY – INTERACTIONS OF THE IMMUNE CELLS AND BONE TISSUE

Summary

Interactions between cells of the immune system and cells of bone tissue are reported for over 40 years. Despite the passage of time, relatively little about them is mentioned in Polish literature and the term osteoimmunology is practically not used. The purpose of this article is an attempt to outline shortly current knowledge in this field, with particular attention paid to regulation of bone tissue metabolism linked to the existence of the kidney-bone-gut axis. Homeostasis of both the level of minerals in the blood plasma and the mineral density of the bone is maintained as a result of dynamic changes in the activity of osteoblasts, osteoclasts and osteocytes, being one of the final forms of maturing osteoblasts, actively regulating these processes. The balance between the activities of these cells is regulated by, inter alia, hormones and cytokines as well as direct contact with immune cells. These factors affect the level of mineral release and deposition by osteoclasts and osteoblasts, respectively.

Key words: bone metabolism, bone mineral density, osteoimmunology, PHEX, phosphatonins