

МЕХАНИЗМЫ ИММУНООПОСРЕДОВАННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ КОСТНО-СУСТАВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАХ

Мукополисахаридозы (МПС) – наследственные болезни накопления, обусловленные нарушением обмена ГАГ, по причине генетической неполноценности лизосомальных ферментов, участвующих в их расщеплении. При МПС нерасщепленные ГАГ активно накапливаются в соединительной ткани организма. Накопленные ГАГ запускают аутоиммунный воспалительный процесс путем активации Толл-подобных рецепторов 4, стимулирования воспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β) и активации деструктивных энзимов (ММР 13, катепсин СТ) и NO, что является причиной развития апоптоза хондроцитов. Результатом апоптоза, индуцированного накоплением ГАГ является деструкция и низкая регенерация костно-суставной ткани.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, гликозаминогликаны, воспаление, апоптоз, костно-суставная система.

Актуальность: Мукополисахаридозы (МПС) – болезни накопления, обусловленные нарушением обмена гликозаминогликанов (ГАГ) в результате генетической неполноценности лизосомальных ферментов, участвующих в их расщеплении [1]. МПС относятся к редким, орфанным заболеваниям, распространенность варьирует от типа МПС и составляет 1 случай на 20000 – 100000 новорожденных. Наблюдаемая при МПС неполноценность названных ферментов, приводит к нарушению деградации и активному накоплению ГАГ в лизосомах соединительной ткани. В связи с чем, при всех типах МПС костно-суставная система вовлекается в патологический процесс, имеющий прогрессирующий характер, вплоть до ее деструкции [2]. Поражение костно-суставной системы является причиной развития ранней инвалидизации, в связи, с чем необходимо изучить патогенез повреждения костно-суставной системы при МПС с целью разработки патогенетической терапии.

При МПС идет активное накопление нерасщепленных ГАГ во всех соединительнотканых структурах. В зависимости от типа накапливающегося ГАГ (дерматан сульфат, кератан сульфат, хондроитин сульфат, гепаран сульфат) в настоящее время различают 7 типов МПС: I, II, III, IV, VI, VII и IX. ГАГ - полисахариды, представляющие собой углеводную часть протеогликанов. Продукция ГАГ в виде полисахаридных цепей происходит в аппарате Гольджи фибробластов. ГАГ, являясь гетерополисахаридами, принимают участие в организации внутриклеточного матрикса, как основное вещество, и обеспечивают межклеточные коммуникации. Важной частью обмена ГАГ, является их распад, который происходит в лизосомах под воздействием таких ферментов как эндогликозидаза, экзогликозидаза и сульфатаза. ГАГ, взаимодействуя с большим количеством протеинов (включая хемокины, цитокины, факторы роста, морфогены, ферменты и адгезивные молекулы) индуцируют воспаление в разных клетках [3]. Так, накопленные ГАГ, связываясь с Толл-подобными рецепторами 4 (TLR4), запускают воспалительные процессы путем стимулирования воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1 β и NF κ B, активирования деструктивных энзимов ММР 13, катепсин СТ и NO, что приводит к апоптозу хондроцитов. Апоптоз, индуцированный накоплением ГАГ, является ведущим фактором в деструкции хрящевой ткани и дегенеративном изменении суставов при МПС [3]. M.Simonago доказано, что в патогенезе МПС основным путем воспаления является TLR4 опосредованный путь. В норме активация TLR4 сигнального пути индуцируется воздействием липополисахаридов (ЛПС), являющихся основным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий. ЛПС увеличивают экспрессию генов кодирующих TLR4, посредством связывания и активации генов LBP (ЛПС связывающий белок), CD14 (мембранный гликозилфосфатидилинозитол-связанный белок, компонент рецепторного комплекса CD14/TLR4/MD2, распознающего ЛПС) и MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88, цитозольный адаптерный белок), участвующих в передаче сигнала от TLR [4]. Структурная схожесть эндогенных фрагментов ГАГ, в частности дерматан сульфата, с ЛПС, приводит при МПС к активации TLR4 сигнального пути. Причем доказано, что дерматан сульфат стимулирует высвобождение NO из здоровых клеток в большей степени, чем ЛПС [5]. В исследованиях M.Simonago, проведенных на крысах, было продемонстрировано, что дерматан сульфат так же как ЛПС может стимулировать высвобождение NO и, тем самым, вызывать апоптоз хондроцитов [4].

Результатом активации TLR4 пути является синтез и секреция воспалительных медиаторов, включая хемокины (MIP1 α), цитокины (ФНО- α и ИЛ1) и матриксную металлопротеиназу (MMP). В свою очередь, ГАГ усиливают экспрессию генов CD44 и MyD88, что является достаточным для активации TLR4 сигнала. В экспериментальных исследованиях при инактивации TLR4 у мышей с МПС VII типа была отмечена положительная динамика в отношении роста и плотности костных пластинок и, самое главное, происходила нормализация уровня ФНО- α [5].

В исследованиях Wang было выявлено, что введение здоровым мышам ГАГ, таких как гиалуроновая кислота, гепаран сульфат, кератан сульфат, индуцирует у них клинику воспаления в виде артрита, тендосиновита, дерматита и клеточную инфильтрацию в различные соединительнотканые структуры. Циркулирующие или локально освобожденные ГАГ стимулируют клональную экспансию различных клеток, включая Т-лимфоциты, В-лимфоциты и макрофаги (МФ). Эти данные указывают на запуск процессов иммунизации против собственных антигенов, таких как ГАГ, что изменяет в организме иммунный ответ и вызывает хронический воспалительный процесс [6]. Так как избыток ГАГ при МПС является метаболическим фактором запуска воспалительного процесса, G.S.Hotamisligil предложил термин metaflammation - воспаление запущенное метаболическим процессом [7].

Di Rosario в своих работах по изучению головного мозга мышей с МПС III-В типа продемонстрировал повышенное стимулирование множественных иммуно-связанных генов врожденного и адаптивного иммунитета, включая гены Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, комплемент, иммуноглобулины, TLR и антиген презентующие молекулы [8]. Наряду с этим, S.Killedar установил, что введение лимфоцитов мышей с МПС III В типа здоровым мышам вызывает у последних нейровоспаление с дальнейшим развитием клиники поражения центральной нервной системы. Также им было выявлено значительное увеличение экспрессии генов цитокинов: IFN- γ , IFN- α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-17 и ФНО- α . Отмечалось увеличение в нейроглии CD3e, CD4 и CD8a, что свидетельствует об инфильтрации Т-лимфоцитами клеток головного и спинного мозга мышей с МПС III. Эти данные позволяют предположить, что накапливающиеся гепаран сульфат при МПС III инициирует патологический иммунный ответ и запускает аутоиммунный процесс, который в дальнейшем приводит к нейровоспалению [9].

При МПС синовиальная мембрана гиперплазирована, что обусловлено более быстрой (по сравнению со здоровыми) пролиферацией синовиальных клеток, как результат повышенных уровней ФНО- α , ИЛ-1 и TGF β . В свою очередь TGF β представляет из себя белок, который контролирует пролиферацию и клеточную дифференцировку незрелых хондроцитов и синовиоцитов. В исследованиях M.Simonago установлено, что, несмотря на активацию провоспалительных цитокинов, приводящих к апоптозу хондроцитов, в целом не отмечается значительного снижения количества последних, что объясняется увеличенной экспрессией TGF β . Однако, низкий уровень остеоонектина, как следствие остеопении, приводит к недостаточному связыванию кальция в костях и уменьшению их минерализации, синтезу незрелых хондроцитов, не способных формировать здоровую костную ткань [10]. В свою очередь, развитие остеопении связано с повышением уровня остеокластов, являющихся медиаторами воспаления и эрозии костной ткани. При МПС остеопения поддерживается большим количеством остеокластов и их предшественников в костном

мозге. Остеокластогенезис зависит от взаимодействия RANK и его лиганда RANKL. Экспрессия генов RANKL регулируется цитокинами ФНО- α , ИЛ1- β . Известно, что синовиоциты у больных МПС секретируют RANK, который привлекает макрофаги из крови и стимулирует их дифференцировку в остеокласты, которые приводят к остеопениии.

RANK – рецептор активатор NF κ B (ядерный фактор транскрипции карра В), так же известен как TRANCE рецептор, является членом семейства ФНО- α рецепторов. RANK является рецептором для RANK лиганда (RANKL) и частью RANK/RANKL/OPG опосредованного пути, который регулирует дифференцировку и активацию остеокластов. OPG - это рецептор приманка для RANK, регулирует стимуляцию RANK сигнального пути, конкурируя за RANKL. Значительное увеличение экспрессии RANKL гена было установлено в хондроцитах, синовиоцитах и фибробласт-подобных синовиоцитах у крыс с МПС VI типа [11]. Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ1 β и ФНО- α являются мощными стимуляторами резорбции костных остеокластов путем индукции экспрессии RANKL и активации рецепторов на поверхности моноцитов. Исследования на животных с МПС VI и VII показали, что при МПС предшественники остеокластов и другие клетки макрофагального происхождения могут высвобождать провоспалительные цитокины и поддерживать остеокластогенезис. Вышеупомянутый NF- κ B – универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Нарушение регуляции NF- κ B вызывает воспаление и аутоиммунные заболевания. NF- κ B активируется цитокинами, такими как ФНО- α , ИЛ1 [12].

Медиаторы воспаления, активированные TLR4-опосредованным путем, оказывают большое влияние на увеличение апоптоза хондроцитов и изменения в матриксе путем стимулирования экспрессии генов на матриксной металлопротеиназе (MMP), что было доказано на животных с МПС VI и VII типами. MMP относится к семейству внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса, вызывая тем самым апоптоз. MMP является первично ответственным за деградацию хрящевого матрикса, к нему относятся MMP 1, 8 и 13. Немаловажную роль в развитии артрита играет катепсин СТ, который существенно экспрессируется и увеличивается в течение воспалительного процесса в хондроцитах, остеокластах, синовиальных фибробластах, макрофагах и лейкоцитах. При МПС накопление разрушительных ферментов, таких как катепсин СТ и MMP, в синовиальных фибробластах и остеокластах значительно

усиливается под воздействием воспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ1, что приводит к разрушению ключевых компонентов экстрацеллюлярного матрикса, включая эластан, коллагены и протеогликаны. [4].

В настоящее время существует также теория регуляции экспрессии TLR4 путем инактивации JAK-STAT механизма. Путь JAK-STAT является основным путем внутриклеточной передачи сигналов с рецепторов цитокинов. Существует две основные молекулы этого пути – киназа JAK и транскрипционный фактор Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT). Существует несколько типов STAT: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5, STAT6 и STAT7. В механизме развития воспалительного процесса при МПС задействованы 2 типа STAT. Анти-пролиферативный эффект на рост пластинок хондроцитов оказывает STAT1, в то время как STAT3 является про-пролиферативным. В работах J.A.Metcalf отмечалось снижение пролиферации хондроцитов и количества растущих пластинок при МПС VII типа, ассоциированных со снижением экспрессии STAT3. Вероятно, уменьшение активности STAT3 является механизмом, приводящим к снижению пролиферации клеток костно-хрящевой системы [13].

Выводы: таким образом, накопление ГАГ запускает каскад взаимосвязанных метаболических, воспалительных и иммунологических ответов с системным эффектом, приводящий к аутоиммунному воспалению и апоптозу хондроцитов, что, в конечном итоге, приводит к низкому качеству регенерации костно-хрящевой ткани (рисунок 1). Следует отметить, что все вышеуказанные данные, являются результатами экспериментальных исследований на животных. Аналогичные исследования с участием людей не проводились. Вместе с тем, результаты проведенных исследований являются доказательством того, что при МПС имеет место системное хроническое воспаление, схожее с воспалительным процессом при многих аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, склеродерма, системная красная волчанка), связанное с патологическим метаболизмом ГАГ.

В настоящее время в качестве заместительной терапии МПС I, II, IV-A и VI типов используются рекомбинантные лизосомальные ферменты. Однако данный вид терапии не дает регрессии уже развившегося поражения костно-суставной системы. Выявленные в экспериментальных исследованиях особенности иммунопатогенеза при МПС дают основание для разработки новых методов терапии данной патологии - с применением противовоспалительных препаратов, ингибирующих ФНО- α - основного воспалительного цитокина [9].



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Atul Mehta, Bryan Winchester. Lysosomal storage disorders.//A practical guide. Wiley-Blackwell. - 2012. - С. 94-100.
2. Lorne A. Clarke. Pathogenesis of skeletal and connective tissue involvement in the mucopolysaccharidoses: glycosaminoglycan storage is merely the instigator.//Rheumatology Journal. - 2011.- №50. -С.13-18.
3. V.Opoka-Winiarska, A.Jurecka, A.Emeryk, A.Tylki-Szymanska. Osteoimmunology in mucopolysaccharidosis type I, II, VI and VIII. Immunological regulation of the isteoarticular system in the course of metabolic inflammation.//Osteoarthritis and Cartilage Journal. - 2013.- №21.-С. 1813-1823.
4. Simonaro CM, Ge Y, Elyahu, He X, Jepsen, Schichman EH. Involvement of the Toll like receptor 4 pathway and use of TNF- α antagonists for treatment of the mucopolysaccharidosis.//Proc National Academy Science USA. - 2010. -№1. -107. -С. 222-227.
5. Simonaro CM, Haskins ME, Schichman EH. Articular chondrocytes from animals with dermatan sulfat storage disease undergo a high rate of apoptosis and release nitric oxide and inflammatory cytokins: a possible mechanism underlying degenerative joint disease in the mucopolysaccharidosis.//Laboratory Investigation Journal. - 2001. - №9. - С. 1319-1328.
6. Wang JY, Roehrl MH. Glucosaminoglycans are potential cause of rheumatoid arthritis. Proc National Academy Science USA. - 2002. - №29. - С.14362-7.
7. Hotamisligi GS. Inflammation and metabolic disorders.//Nature Journal. - 2006.- №444.-С. 860-867,
8. DiRosario J, Divers E, Wang C, Etter J, Charrier A. Innate and adaptive immune activation in the brain of MPS IIIB mouse model.//Neuroscience Research Journal. - 2009. -№89. -С. 978-990.
9. Killedar S, DiRosario J, Divers E, Popovich PG, McCarty DM, Fu H. Mucopolysaccharidosis IIIb, a lysosomal storage diseases, trigger a pathogenetic CNS autoimmune response.//Journal of Neuroinflammation. - 2010. -№7. 39 с.
10. Simonaro CM, D'Angelo M, Haskins ME, He X, Elyahu E. Mechanism of glycosaminoglycan-mediated bone and joint disease: implication for mucopolysaccharidoses and other connective tissue diseases.//American Journal of Pathology.- 2008. -№57. -С.112-121.
11. Simonaro CM, D'Angelo M, Haskins ME, Schuchman E.H. Joint and bone disease in mucopolysaccharidoses VI and VII: identification of new therapeutic targets and biomarkers using animals models.//Pediatric Research Journal. - 2005. -№172. -С. 701-707.
12. Monroy MA, Ross FP, Teitelbaum SL, Sands MS. Abnormal osteoclast morphology and bone remodeling in a murine model of lysosomal storage diseases.//Bone Journal. -2002.-№30. - С. 532-359.
13. Metcalf JA, Zhang Y, Hilton MJ, Long F, Ponder KP. Mechanism of shortened bones in mucopolysaccharidosis type VII.//Molecular Genetic Metabolism. - 2009. - №97. -С.202-211.

А.К. ТУЛЕБАЕВА ¹, М.Н. ШАРИПОВА ², Э.Ж. БИТАНОВА ¹

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ КЕЗІНДЕГІ БУЫН – СҮЙЕК ЖҮЙЕСІНІҢ ИММУНИТЕТ ОРТАҚТАСҚАН БҰЗЫЛЫСТАРЫ

Түйін: Мукополисахаридоз (МПС) - тұқым қуалайтын ауру, аурудың негізінде гликозаминогликандардың (ГАГ) алмасу процесстерінің бұзылысы жатады. Себебі болып ГАГ ыдырататын лизосомалды ферменттердің генетикалық белсенділігінің төмендеуі табылады. МПС кезінде ыдыратылмаған ГАГ дененің барлық дәнекер тінінде белсенді түрде жиналады. Көп мөлшерде жиналған ГАГ аутоиммунды қабыну үдерісін 4-ші Толл-сияқты рецепторын белсендіру, қабыну цитокиндерді (ФНО- α , ИЛ-1 β) ынталандыру және деструктивті ферменттерді (ММП 13, катепсин СТ) және NO активтеу арқылы туғызады. Аутоиммундық үдерістің нәтижесінде хондроциттер апоптозға ұшырайды. Апоптоз нәтижесінде сүйек-буын тіндерінің деструкциясы және регенерациясының баяулануы болып табылады.

Түйінді сөздер: мукополисахаридоз, гликозаминогликан, қабыну, апоптоз, сүйек-буын жүйесі.

А.К. TULEBAEV, M.N. SHARIPOVA, E.ZH. BITANOVA

Asfendiyarov KazNMU, Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty

MECHANISM OF IMMUNE-MEDIATED DAMAGE OF OSTEO-CARTILAGO SYSTEM IN MUCOPOLYSACCHARIDOSIS

Resume: Mucopolysaccharidosis (MPS) - hereditary storage diseases caused by metabolic disorders of glycosaminoglycans (GAG), resulting from genetic insufficiency of lysosomal enzymes involved in their degradation. All this leading to active storage of GAGs in connective tissues in MPS disease. Accumulated GAGs act as trigger of autoimmune inflammatory process by activating Toll-like receptor 4, stimulation of inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β), activation of destructive enzymes (MMP 1, cathepsin CT) and NO, which are the cause of chondrocytes'. The result of apoptosis induced by the accumulation of GAG is destruction and poor regeneration of bone and joints and cartilage tissue.

Keywords: mucopolysaccharidosis, glycosaminoglycans, inflammation, apoptosis, osteo-cartilage system.