

PRACA POGLĄDOWA

RANKL i osteoprotegeryna, czynniki regulujące procesy metaboliczne w układzie kostnym, w patogenezie miażdżycy

RANKL and osteoprotegerin, factors regulating metabolic processes in the skeletal system, in the pathogenesis of atherosclerosis

Aleksandra Janas, Tomasz Hanke, Joanna Folwarczna

STRESZCZENIE

W ostatnich latach została wykazana korelacja między występowaniem osteoporozy i miażdżycy z wapnieniem naczyń. Jak się wydaje, najważniejszymi czynnikami łączącymi miażdżycę z osteoporozą są czynnik jądrowy κ B i układ: ligand receptora aktywującego czynnik jądrowy κ B (RANKL)/receptor aktywujący czynnik jądrowy κ B (RANK)/osteoprotegeryna (OPG), jeden z podstawowych mechanizmów regulujących procesy metaboliczne w układzie kostnym. Większość danych eksperymentalnych wskazuje na niekorzystne działanie RANKL i ochronne działanie OPG w rozwoju wapnienia i destabilizacji blaszki miażdżycowej, należy jednak brać pod uwagę także możliwość niekorzystnego udziału nadmiaru OPG w patomechanizmie miażdżycy. W pracy przedstawiono rolę RANKL i OPG w patogenezie osteoporozy i miażdżycy.

SŁOWA KLUCZOWE

miażdżycy, osteoporoza, RANKL, osteoprotegeryna

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Dr hab. n. farm. Joanna Folwarczna
Katedra i Zakład Farmakologii
Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem
Medycyny Laboratoryjnej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
ul. Jagiellońska 4
41-200 Sosnowiec
tel. 32 364 15 40
e-mail: jfolwarczna@sum.edu.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2011, 65, 3-4, 64-70
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

ABSTRACT

A correlation between occurrence of osteoporosis and atherosclerosis with vascular calcification has been found in recent years. The most significant link between atherosclerosis and osteoporosis seem to be nuclear factor κ B and the receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL)/receptor activator of nuclear factor κ B (RANK)/osteoprotegerin (OPG) system – one of the fundamental mechanisms regulating metabolic processes in the skeletal system. Most experimental data indicate a negative effect of RANKL and protective effect of OPG in development of calcification and destabilization of atherosclerotic plaque. However, a potential unfavourable role of excessive

jest: of atherosclerosis ma być:

OPG in the pathomechanism of atherosclerosis also needs to be considered. The role of RANKL and OPG in pathogenesis of osteoporosis and atherosclerosis has been presented in the study.

KEY WORDS

atherosclerosis, osteoporosis, RANKL, osteoprotegerin

WPROWADZENIE

W ostatnich latach została wykazana korelacja między występowaniem osteoporozy i miażdżycy z wapnieniem naczyń [1,2,3,4,5,6]. Osteoporoza i miażdżycy są złożonymi procesami chorobowymi o wspólnych punktach w mechanizmie patologicznym. Wiek, przewlekły stan zapalny, palenie papierosów, cukrzyca, niedobór estrogenów, hipowitaminoza C, D i K, utlenione lipidy, wolne rodniki i niewydolność nerek sprzyjają zarówno rozwojowi osteoporozy, jak i miażdżycy [2]. Celem pracy była próba przeanalizowania mechanizmów wiążących te procesy.

OSTEOPOROZA. REGULACJA PROCESÓW PRZEBUDOWY KOŚCI

Osteoporoza stanowi duży problem zdrowotny i socjoekonomiczny, który wraz z wydłużaniem życia populacji ludzkiej przybiera na znaczeniu. Jest chorobą przeważnie wieku średniego i starszego, występuje u obu płci, jednak u kobiet znacznie wcześniej i częściej [7].

Rozwój osteoporozy jest procesem ciągłym, w którym współdziała wielu procesów patogenetycznych prowadzi do utraty masy kostnej, zaburzenia mikroarchitektury i pogorszenia struktury szkieletu [8]. Mogą za to być odpowiedzialne cztery podstawowe przyczyny: nieosiągnięcie optymalnej szczytowej masy kostnej podczas wzrostu i rozwoju; zwiększenie resorpcji kości z wiekiem, szczególnie po menopauzie; niewystarczające kościotworzenie w trakcie przebudowy kości; większa skłonność do upadków (wraz z wiekiem dochodzi do zaburzeń mięśniowych i nerwowych, a przyjmowane leki mogą zaburzać percepcję i równowagę) [8,9]. Wystąpienie osteoporozy jest prawdopodobnie spowodowane złożonymi interakcjami między lokalnymi i ogólnoustrojowymi regulatorami funkcji komórek kostnych. Na rozwój osteoporozy mogą wpływać zmiany w ich wytwarzaniu, w receptorach, mechanizmach transdukcji sygnału,

w jądrowych czynnikach transkrypcyjnych i enzymach wpływających na aktywność lokalnych czynników regulacyjnych [8], prowadzące w konsekwencji do zaburzenia procesów przebudowy kości.

Przebudowa kości jest skoordynowanym procesem, w którym dzięki następującym po sobie fazom resorpcji kości i kościotworzenia dochodzi do odnawiania i przystosowywania szkieletu do obciążeń mechanicznych. Swoistymi komórkami układu kostnego są osteoblasty, osteocyty i osteoklasty [10,11]. Pochodzą one z dwóch linii komórkowych komórek macierzystych: mezenchymalnej i hematopoetycznej. Do linii mezenchymalnej należą niezróżnicowane komórki (preosteoblasty), osteoblasty, komórki wyściełające i osteocyty, a do hematopoetycznej – krążące monocyty, preosteoklasty i osteoklasty [12]. Osteoblasty, wytwarzające macierz kostną, warunkują kościotworzenie, a osteoklasty są odpowiedzialne za resorpcję kości. Osteocyty umożliwiają wymianę składników mineralnych między krwią i kością. Proces przebudowy kości wymaga współdziałania między osteoblastami i osteoklastami [10].

Komórki biorące udział w procesie przebudowy kości podlegają regulacji nerwowej (z udziałem układu współczulnego), endokrynej, parakrynej i autokrynej [10,13]. Proces regulacji endokrynej polega na oddziaływaniu hormonów ogólnoustrojowych, zwłaszcza parathormonu, kalcytoniny, aktywnych postaci witaminy D₃, a także glikokortykosteroidów, estrogenów, testosteronu, hormonu wzrostu, insuliny, hormonów tarczycy. W procesach regulacji parakrynej i autokrynej biorą udział m.in. prostaglandyny, liczne cytokiny (interleukiny, interferon, czynnik martwicy nowotworu [TNF]) i czynniki wzrostowe [10,13].

Znaczącą rolę w regulowaniu metabolizmu kostnego ma szlak związany z Wnt – jego aktywacja powoduje wzrost kościotworzenia i prawdopodobnie zmniejszenie resorpcji kości [9].

Podstawową rolę w regulacji równowagi między kościotworzeniem a resorpcją kości odgry-

wa układ RANKL/RANK/OPG (ligand receptora aktywującego czynnik jądrowy κ B/receptor aktywujący czynnik jądrowy κ B/osteoprotegeryna) [10,14].

RANKL jest cytokiną należącą do nadrodziny ligandów TNF, wytwarzaną głównie przez osteoblasty, komórki zrębu i limfocyty T [15,16]. Kodowany jest przez pojedynczy gen, ale występuje w trzech izoformach; dwie z nich są przezbłonowymi glikoproteinami typu II różniącymi się domeną wewnątrzkomórkową, występującymi na powierzchni wytwarzających je komórek, trzecia izoforma działa jako rozpuszczalny ligand [17]. RANKL przyłącza się do swojego transbłonowego receptora RANK, występującego na powierzchni prekursorów osteoklastów [18]. Interakcja RANKL z RANK prowadzi do aktywacji czynnika transkrypcyjnego – czynnika jądrowego κ B (NF- κ B), który występuje w cytoplazmie w formie nieaktywnej, związanej z inhibitorem I κ B. Degradacja połączenia NF- κ B z I κ B przez kinazę I κ B uwalnia NF- κ B, który przemieszcza się do jądra, zapoczątkowując transkrypcję określonych genów, wymaganych do różnicowania osteoklastów i nasilenia ich aktywności [18,19].

Osteoblasty, komórki zrębu, komórki immunokompetentne (komórki T i B, monocyty), a także fibroblasty, komórki śródbłonna i komórki mięśni gładkich naczyń wytwarzają OPG [15,20], należącą do nadrodziny receptorów TNF [21]. OPG jest rozpuszczalnym receptorem pułapkowym dla RANKL, wiążąc RANKL przeciwdziałając wszystkim procesom aktywowanym przez kompleks RANKL/RANK, w związku z czym silnie hamuje różnicowanie osteoklastów i aktywność dojrzałych osteoklastów [19,21,22]. Stosunek OPG/RANKL jest wartością decydującą dla przebudowy kości i masy kostnej, a zaburzenie równowagi tego stosunku (obniżenie) leży u podłoża różnych chorób przebiegających z nadmierną resorpcją kości [16]. Na poziom ekspresji OPG i RANKL wpływają różne hormony i cytokiny, które zmniejszają (glikokortykosteroidy, cytokiny prozapalne, np. interleukina 1, parathormon, prostaglandyna E₂, aktywne postacie witaminy D₃) lub zwiększają (estrogeny, transformujący czynnik wzrostowy β) stosunek OPG/RANKL [17]. Mimo kluczowej roli, jaką ogrywiają RANKL i OPG w regulacji metabolizmu tkanki kostnej, w dotychczasowych badaniach nie udało się jednoznacznie wykazać zależności między poziomem RANKL lub OPG we krwi a stężeniem

markerów metabolizmu kostnego, gęstością mineralną kości czy ryzykiem złamania kości, np. w większości badań przeprowadzonych u pacjentów z osteoporozą wykazano odwrotną zależność między poziomem OPG a gęstością mineralną kości, jednak w innych badaniach opisano pozytywną korelację między nimi [20].

U dorosłych, po osiągnięciu szczytowej masy kości, procesy kościotworzenia i resorpcji pozostają w równowadze, po czym od 35–40 roku życia przewagę zyskują procesy resorpcji [10], co prowadzi do zwiększenia ilości dostępnych jonów wapnia i może sprzyjać nasileniu występowania zwapnień w naczyniach, które odgrywają rolę w rozwoju miażdżycy [23,24].

MIAŻDŻYCA

Miażdżycą jest przewlekłym stanem zapalnym ściany naczyń tętniczych, modyfikowanym przez zaburzenia lipidowe, nasilony stres oksydacyjny i zmiany fibroproliferacyjne [25]. We wczesnych jej stadiach występuje dysfunkcja śródbłonna naczyniowego, w którym zmniejsza się synteza tlenku azotu i prostacykliny, a wzrasta ekspresja powierzchniowa cząstek adhezyjnych. Dochodzi do migracji jednojądrzastych leukocytów pochodzących z krwi obwodowej do śródbłonna. Osiadłe w ścianie naczynia monocyty (makrofagi) stają się ośrodkiem miejscowej odpowiedzi zapalnej i reakcji immunologicznej. Komórki te mają zdolność przyswajania utlenionych lipoprotein LDL (ox-LDL), które aktywują czynnik jądrowy κ B [25]. Nagromadzenie monocytów w ścianie naczynia zapoczątkowuje tworzenie się lokalnej zmiany o charakterze nacieczenia lipidowego, ponieważ makrofagi kumulują estry cholesterolu pochodzące z ox-LDL. Makrofagi w wyniku przyswajania ox-LDL ulegają transformacji do komórek piankowatych, które stają się źródłem czynników wzrostu. Kolejnymi etapami rozwoju miażdżycy są proliferacja i aktywacja komórek mięśni gładkich i jednojądrzastych fagocytów. Apoptoza tych komórek przyczynia się do formowania blaszki miażdżycowej o charakterze włóknisto-tłuszczowym [25], w obrębie której dochodzi także do odkładania się wapnia [15]. Wapnienie naczyniowe jest odpowiedzialne nie tylko za osłabienie reakcji naczynioruchowych, ale także za zmniejszenie stabilności blaszki miażdżycowej. Blaszka miażdżycowa ma skłonność do pęknięcia, szczególnie w obszarach mikrozwapnień zlokalizowanych w cienkiej czapce włóknistej, narażonych na

duże naprężenie [24]. Destabilizacja płytki miażdżycowej prowadzi do procesu prozakrzepowego i wystąpienia powikłań klinicznych w postaci ostrych incydentów wieńcowych [25].

Wapnienie ogniska miażdżycowego uznaje się za jeden z etapów rozwoju miażdżycy, jednak jest podgrupa pacjentów z rozległymi zwapnieniami bez zwężenia naczyń. Porównanie patomechanizmu formowania się blaszki miażdżycowej i rozległego wapnienia naczyń pozostaje w początkowej fazie badań i nie jest możliwe definitywne rozstrzygnięcie, czy miażdżycy i rozległe wapnienie naczyniowe są odrębnymi stanami chorobowymi [26].

Wapnienie w błonie wewnętrznej początkowo ma postać punktowych, rozproszonych zmian, które wraz z postępem choroby przybierają postać skupisk fosforanu wapniowego, zlokalizowanych w miejscu występowania blaszki miażdżycowej. Stechiometria fosforanu wapniowego w tej lokalizacji przypomina bardziej podstawowy składnik mineralny kości, hydroksyapatyt, niż amorficzny fosforan wapniowy [27]. W miażdżycowo zmienionych tętnicach stwierdzono obecność białek macierzy kostnej i mediatorów metabolizmu kostnego, np. osteokalcyny, osteopontyny, RANKL, OPG, cytokin prozapalnych i białek morfogenetycznych kości (BMP), szczególnie BMP-2 [3]. W modelu wapnienia komórek mięśni gładkich naczyń *in vitro* wykazano, że zaburzenie równowagi mineralnej wapnia i fosforu pozakomórkowego indukowało apoptozę tych komórek i uwolnienie pęcherzyków związanych z błoną. Ciała apoptotyczne wraz z pęcherzykami formują siedlisko dla deponowania fosforanu wapnia [16,28].

Rozważa się pasywny lub aktywny (komórkowy) mechanizm wapnienia naczyń. Koncepcja procesu pasywnego opiera się na hipotezie, że w odpowiednich warunkach mikrośrodowiska, przy zwiększeniu poziomu wapnia powyżej progu rozpuszczalności fosforanu wapnia, może dojść do odkładania wapnia w tkankach miękkich [2,16]. Obecnie uważa się raczej, że rozwojowi blaszki miażdżycowej towarzyszy typ aktywny wapnienia [16]. Za koncepcją mechanizmu aktywnego przemawia fakt, że w obszarze naczyń zmienionych przez wapnienie obecne są komórki podobne do osteoblastów i osteoklastów [2]. Wydaje się, że wapnienie naczyń jest rezultatem zorganizowanego i regulowanego procesu, podobnego do kościotworzenia kości [16].

ROLA RANKL I OPG W PROCESIE WAPNIENIA I DESTABILIZACJI BLASZKI MIAŻDŻYCOWEJ

Prawdopodobnie najważniejszym czynnikiem łączącym miażdżycę z osteoporozą jest czynnik jądrowy κB [1,4], na który oddziałuje układ RANKL/RANK/OPG.

W niezmiennych chorobowo naczyniach występuje OPG [18]. Jej ekspresję wykazano w komórkach śródbłonna oraz w mięśniach gładkich naczyń [21]. Na wzrost ekspresji OPG w komórkach mięśni gładkich naczyń mają wpływ $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (b-FGF), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF), angiotensyna II, natomiast w komórkach śródbłonna: $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, aktywowana integryna $\alpha_v\beta_3$. Mechanizm zwiększenia ekspresji OPG może być zależny od aktywacji NF- κB (m.in. przez integrynę $\alpha_v\beta_3$, $\text{TNF-}\alpha$ i IL-1) lub od niej niezależny (płytkopochodny czynnik wzrostu) [21]. W obrębie komórek śródbłonna OPG jest związana z glikoproteiną – czynnikiem von Willebranda (vWF) i zlokalizowana w ziarnistościach wydzielniczych, zwanych ciałkami Weibel-Palade [18,21].

U normalnych dorosłych myszy nie wykazano występowania RANK i RANKL w naczyniach [29]. Podobnie u ludzi, stężenie mRNA RANKL jest niskie w prawidłowych naczyniach, ale znacznie wyższe w obrębie zwapniałej blaszki oraz w skrzeplinie w miejscu pęknięcia blaszki [18]. W ścianie naczyń ekspresja RANKL występuje prawdopodobnie na komórkach śródbłonna i mięśni gładkich, limfocytach T i komórkach tucznych, natomiast ekspresja jego receptora RANK – na powierzchni makrofagów i komórek dendrytycznych [18].

We wczesnych i zaawansowanych zmianach miażdżycowych u ludzi OPG była zlokalizowana przeważnie w obszarze przylegającym do zwapniałych rejonów nowej błony wewnętrznej (neointimy) na obrzeżach blaszkowatych struktur kościopodobnych, natomiast RANKL występował tylko w pozakomórkowej macierzy otaczającej złogi wapniowe [29]. Na zwiększenie wydzielania RANKL przez limfocyty T wpływają m.in. ox-LDL [30]. RANKL wchodząc w interakcję z RANK może uczestniczyć w procesie miażdżycowym. Zwiększenie ekspresji RANKL na komórkach T w niestabilnym ognisku miażdżycowym i wzrost stężenia OPG w miażdżycowo zmienionych tętnicach szyjnych może sugerować, że układ RANKL/RANK/OPG odgrywa ważną rolę w destabilizacji płytki miażdżycowej [29].

W badaniach *in vitro* zaobserwowano zależny od stężenia RANKL wzrost zwapnień w hodowli komórkowej mięśni gładkich aorty szczura, który był hamowany przez OPG [16]. Prawdopodobnie kompleks RANKL z RANK aktywuje wewnątrzkomórkowy mechanizm prowadzący do wzrostu produkcji BMP-4 w komórkach mięśni gładkich naczyń, co indukuje proces wapnienia naczyń [16,31]. RANKL pobudza dodatkowo w monocytach produkcję metaloproteinazy macierzy 9, która wspiera infiltrację i wzrost blaszki miażdżycowej [19]. W obrębie blaszki miażdżycowej RANKL pobudza różnicowanie komórek zapalnych w kierunku komórek podobnych do osteoklastów. Ponadto RANKL jest silną cytokiną chemotaktyczną dla monocytów, które m.in. mogą wchłaniać kryształy hydroksyapatytu, sprzyjając uwalnianiu cytokin zapalnych [15].

W rozwoju miażdżycy, poza RANKL, ważną rolę odgrywa także TRAIL (związany z TNF ligand indukujący apoptozę), należący do nadrodziny ligandów TNF. Występuje on w niezmiennych chorobowo naczyniach oraz w obrębie zmian miażdżycowych [32]. Przyłączenie TRAIL do jego receptora DR4 lub DR5 indukuje apoptozę komórek śródbłonka i komórek mięśni gładkich naczyń, związaną z wapnieniem naczyniowym [16,32]. OPG jest receptorem pułapkowym także dla TRAIL [16,18].

Wpływ OPG na proces rozwoju i destabilizacji blaszki miażdżycowej nie jest jednak jednoznaczny. Badania prowadzone u ludzi wskazują na silną korelację między występowaniem schorzeń sercowo-naczyniowych przebiegających z wapnieniem naczyń a wzrostem stężenia OPG w surowicy krwi [1,4,18,29,33]. W badaniach *in vitro* stymulacja komórek śródbłonka przez TNF- α i IL-1 β powoduje wzrost sekrecji kompleksu OPG-vWF. U chorych z miażdżycą komórki śródbłonka mogą być jednym z potencjalnych źródeł krążącej we krwi OPG [18]. Istnieje hipoteza, że wzrost stężenia OPG obserwowany w schorzeniach sercowo-naczyniowych jest rezultatem niekompletnego mechanizmu wyrównawczego [18]. Rozważa się jednak możliwość dwukierunkowego działania OPG: protekcyjnego (mającego działanie przeciwmiażdżycowe) i promiażdżycowego [29].

Ochronny mechanizm działania endogennej OPG prawdopodobnie polega na ograniczeniu pogłębiania się zmian miażdżycowych i ograniczaniu mineralizacji tkanek naczyniowych. Za protekcyjnym wpływem OPG zapobiegającym

rozwojowi wapnienia naczyń przemawia fakt, że u myszy z niedoborem OPG obserwuje się występowanie zwapnień naczyń [21]. Wzrost stężenia OPG może działać ochronnie przez zwiększanie stabilności blaszki, hamowanie apoptozy komórek śródbłonka i komórek mięśni gładkich naczyń i działanie przeciwzapalne [29]. Dokładny mechanizm tego procesu nie został dotychczas całkowicie wyjaśniony. Działając jako rozpuszczalny receptor pułapkowy dla RANKL i TRAIL, OPG blokuje wiązanie tych mediatorów z właściwymi dla nich receptorami, przez co działa przeciwzapalnie, hamuje wapnienie naczyniowe i stabilizuje blaszkę [29].

Za brakiem ochronnego działania OPG przemawia obserwacja, że stosowanie OPG w modelach wapnienia naczyniowego nie powodowało hamowania już zapoczątkowanego procesu wapnienia [18]. Wspomniany wyżej TRAIL nie tylko sprzyja rozwojowi miażdżycy, ale także indukuje proliferację i migrację komórek śródbłonka, co może przyczyniać się do ograniczania infiltracji monocytów/leukocytów do ściany naczynia i przeciwdziałać uszkodzeniom śródbłonka [32]. OPG może hamować potencjalną aktywność przeciwzapalną TRAIL przez działanie na infiltrujące makrofagi [29]. TRAIL odgrywa ważną rolę w odpowiedzi immunologicznej m.in. przez promowanie apoptozy makrofagów i limfocytów [32]. *In vitro* i *in vivo* wykazano zdolność OPG do zwiększania adhezji leukocytów do komórek śródbłonka, co również przemawia za jej promiażdżycowymi właściwościami [34]. Blokując RANKL, OPG przyczynia się do zwiększenia dysfunkcji śródbłonka, ponieważ RANKL jest zdolny do aktywowania ochronnych szlaków wewnątrzkomórkowych w śródbłonku, m.in. syntezy NO [29]. Zdolność OPG do zwiększania ekspresji mRNA angiopoetyny 2 (odgrywającej ważną rolę we wczesnych fazach rozwoju miażdżycy) może być dodatkowym patogenetycznym mechanizmem OPG w rozwoju miażdżycy [35].

POWIĄZANIA MIĘDZY MIAŻDŻYCĄ A OSTEOPOROZĄ

Jeden z podstawowych układów regulujących procesy metaboliczne w układzie kostnym (RANKL/RANK/OPG) jest jednocześnie kluczowym regulatorem wapnienia naczyniowego, a RANKL jest prawdopodobnie modulatorem rozwoju miażdżycy. Jest możliwe, że poziom OPG wzrasta w odpowiedzi na toczący

się proces zapalny w rejonie blaszki miażdżycowej, jako składowa mechanizmu kompensacyjnego, z umiejscowieniem RANKL i/lub TRAIL w centrum patogenezy zmian blaszki miażdżycowej [18], jednak niewykluczony jest niekorzystny wpływ nadmiaru OPG w rozwoju miażdżycy [29].

Na powiązanie między miażdżycą a osteoporozą wskazują opisane niedawno interakcje między ox-LDL (stanowiącymi ważny czynnik patogenetyczny miażdżycy) a RANKL w zakresie różnicowania osteoklastów, oraz między ox-LDL a fosforanami w zakresie różnicowania osteoblastów [36,37].

Jak wcześniej wspomniano, u pacjentów z miażdżycą stwierdzono zwiększone stężenie OPG w surowicy [4,18,29,33], podobnie jak w większości badań przeprowadzonych u pacjentów z osteoporozą [3,20]. Należy jednak zwrócić uwagę, że różne czynniki, np. cytokiny lub ox-LDL, zwiększają wapnienie w naczyniach i hamują wapnienie tkanki kostnej, przez odpowiednio pobudzanie i hamowanie osteogenicznego różnicowania komórek naczyń i osteoblastów [29]. Mechanizmy tych przeciwstawnych działań są niejasne, jednak wydaje się, że bierze w nich udział układ RANKL/RANK/OPG. W naczyniach królików z niedoborem estrogenów (w modelu eksperymentalnej miażdżycy), w przeciwieństwie do kości, stosunek OPG/RANKL wzrósł z jednoczesnym zwiększeniem wapnienia tętnic [38]. Badania eksperymentalne i kliniczne dotyczące leków stosowanych w osteoporozie lub miażdżycy przeprowadzone w ostatnich latach sugerują, że niektóre leki stosowane w jednym schorzeniu mogą przeciwdziałać rozwojowi drugiego z nich. Przyjmuje się, że pod-

wyższy poziom cholesterolu frakcji LDL jest czynnikiem patogenetycznym miażdżycy [39]. Niektóre leki antyresorpcyjne (bisfosfoniany [40], estrogeny [41], raloksifen [42]) obniżają stężenie cholesterolu frakcji LDL. Badania *in vitro* i na zwierzętach wskazują na potencjalne korzystne działanie na układ kostny statyn (leków hamujących syntezę cholesterolu), których mechanizm działania jest częściowo zbieżny z mechanizmem działania niektórych bisfosfonianów. Leki te na różnych etapach hamują szlak syntezy cholesterolu [13].

Ostatnio wprowadzony został do leczenia osteoporozy denosumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko RANKL. U genetycznie zmodyfikowanych myszy, u których zastąpiono ekson 5 w genie RANKL eksonem ludzkim i którym podawano denosumab, nastąpiło zmniejszenie odkładania się wapnia w ścianie naczyń [43]. Przeprowadzenie szczegółowych, prospektywnych badań, dotyczących wpływu denosumabu na rozwój zwapnień w naczyniach prawdopodobnie mogłoby pomóc dokładniej określić rolę RANKL i OPG w ich patogenezie.

Ze względu na to, że większość danych eksperymentalnych wskazuje na niekorzystne działanie RANKL (nasilającego resorpcję kości) i ochronne działanie OPG (hamującej resorpcję kości) w rozwoju wapnienia i destabilizacji blaszki miażdżycowej, można się spodziewać, że obecnie stosowane w leczeniu osteoporozy leki antyresorpcyjne mogą wpływać na rozwój wapnienia naczyniowego. Należy brać pod uwagę możliwość promiażdżycowego oddziaływania OPG. Zagadnienie to wymaga dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Anagnostis P., Karagiannis A., Kakafika A.I., Tziomalos K., Athyros V.G., Mikhailidis D.P. Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities? *Osteoporos. Int.* 2009; 20: 197–207.
2. Hofbauer L.C., Brueck C.C., Shanahan C.M., Schoppet M., Dobnig H. Vascular calcification and osteoporosis – from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos. Int.* 2007; 18: 251–259.
3. Danilevicius C.F., Lopes J.B., Pereira R.M. Bone metabolism and vascular calcification. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2007; 40: 435–442.
4. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *QJM* 2005; 98: 467–484.
5. D'Amelio P., Isaia G., Isaia G.C. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. *J. Endocrinol. Invest.* 2009; 32: 6–9.
6. Papadopoulou A.E., Klonaris C.N., Theocharis S.E. Role of OPG/RANKL/RANK axis on the vasculature. *Histol. Histopathol.* 2008; 23: 497–506.
7. Chwalińska-Sadowska H. Choroby układu ruchu. W: *Choroby wewnętrzne*. Red. F. Kokot. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2001; tom II, 520–590.
8. Raisz L.G. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 3318–3325.
9. Raisz L.G. The osteoporosis revolution marches on. *J. Orthop. Sci.* 2007; 12: 405–412.
10. Janiec W., Folwarczna J., Kaczmarczyk-Sedlak I. Leki wpływające na układ kostny. W: Janiec W. red. *Kompedium farmakologii*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2005; 340–355.
11. Krieger I., Kuligowska M., Odrowąż-Sypniewska G. Nowe mechanizmy molekularne w regulacji metabolizmu tkanki kostnej. *Diag. Lab.* 2003; 39: 315–325.

12. Słynarski K. Osteoindukcyjne właściwości wielopotencjalnych komórek szpiku. *Ortop. Traumatol. Rehab.* 2000; 2: 31–32.
13. Hanke T., Janas A., Pytlik M., Folwarczna J. Potencjalne działanie antyosteoporotyczne wybranych grup leków stosowanych w schorzeniach układu krążenia. *Farm. Przgl. Nauk.* 2011; 1: 19–23.
14. Vega D., Maalouf N.M., Sakhae K. Clinical review: the role of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 4514–4521.
15. Quercioli A., Montecucco F., Bertolotto M. i wsp. Coronary artery calcification and cardiovascular risk: the role of RANKL/OPG signalling. *Eur. J. Clin. Invest.* 2010; 40: 645–654.
16. Panizo S., Cardus A., Encinas M. i wsp. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. *Circ. Res.* 2009; 104: 1041–1048.
17. Wright H.L., McCarthy H.S., Middleton J., Marshall M.J. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2009; 2: 56–64.
18. Venuraju S.M., Yerramasu A., Corder R., Lahiri A. Osteoprotegerin as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular mortality and morbidity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2049–2061.
19. Pytlik M., Bolek D., Rymkiewicz I. Szlak RANKL/RANK/OPG w patogenezie chorób – nowe możliwości terapeutyczne. *Farm. Przgl. Nauk.* 2009; 5: 37–42.
20. Wagner D., Fahrleitner-Pammer A. Levels of osteoprotegerin (OPG) and receptor activator for nuclear factor kappa B ligand (RANKL) in serum: are they of any help? *Wien Med. Wochenschr.* 2010; 160: 452–457.
21. Reid P., Holen I. Pathophysiological roles of osteoprotegerin (OPG). *Eur. J. Cell. Biol.* 2009; 88: 1–17.
22. Sobańska I., Odrowąż-Sypniewska G., Kuligowska M. Wpływ płci i wieku na stężenie osteoprotegeryny we krwi. *Wiad. Lek.* 2007; 60: 281–285.
23. Alexander M.Y. RANKL links arterial calcification with osteolysis. *Circ. Res.* 2009; 104: 1032–1034.
24. Hjortnaes J., Butcher J., Figueiredo J.L., i wsp. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodelling: a role for inflammation. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1975–1984.
25. Naruszewicz M. Aktualne spojrzenie na rolę hiperhomocysteinemii w patogenezie miażdżycy. *Pol. Przgl. Neurol.* 2005; 1: 19–22.
26. Henein M., Nicoll R. Atherosclerosis and extensive arterial calcification: the same condition? *Int. J. Cardiol.* 2010; 141: 1–2.
27. Małecki R., Adamiec R. Rola jonów wapnia w patomechanizmie zwapnień tętnic towarzyszących miażdżycy. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2005; 59: 42–47.
28. Reynolds J.L., Joannides A.J., Skepper J.N. i wsp. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 2857–2867.
29. Van Campenhout A., Gollidge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; 204: 321–329.
30. Graham L.S., Parhami F., Tintut Y., Kitchen C.M., Demer L.L., Effros R.B. Oxidized lipids enhance RANKL production by T lymphocytes: implications for lipid-induced bone loss. *Clin. Immunol.* 2009; 133: 265–275.
31. Fili S., Karalaki M., Schaller B. Therapeutic implications of osteoprotegerin. *Cancer Cell. Int.* 2009; 9: 26.
32. Kavurma M.M., Bennett M.R. Expression, regulation and function of trail in atherosclerosis. *Biochem. Pharmacol.* 2008; 75: 1441–1450.
33. Montecucco F., Steffens S., Mach F. The immune response is involved in atherosclerotic plaque calcification: could the RANKL/RANK/OPG system be a marker of plaque instability? *Clin. Dev. Immunol.* 2007; 2007: 75805.
34. Zauli G., Corallini F., Bossi F. i wsp. Osteoprotegerin increases leukocyte adhesion to endothelial cells both in vitro and in vivo. *Blood* 2007; 110: 536–543.
35. Candido R., Toffoli B., Corallini F. i wsp. Human full-length osteoprotegerin induces the proliferation of rodent vascular smooth muscle cells both in vitro and in vivo. *J. Vasc. Res.* 2010; 47: 252–261.
36. Mazière C., Louvet L., Gomila C., Kamel S., Massy Z., Mazière J.C. Oxidized low density lipoprotein decreases RANKL-induced differentiation of osteoclasts by inhibition of RANKL signaling. *J. Cell. Physiol.* 2009; 221: 572–578.
37. Mazière C., Savitsky V., Galmiche A., Gomila C., Massy Z., Mazière J.C. Oxidized low density lipoprotein inhibits phosphate signaling and phosphate-induced mineralization in osteoblasts. Involvement of oxidative stress. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010; 1802: 1013–1019.
38. Choi B.G., Vilahur G., Cardoso L. i wsp. Ovariectomy increases vascular calcification via the OPG/RANKL cytokine signalling pathway. *Eur. J. Clin. Invest.* 2008; 38: 211–217.
39. Giec L. Miażdżycza tętnic. W: *Choroby wewnętrzne*. Red. F. Kokot. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2001; tom I, 186–189.
40. Fiore C.E., Pennisi P., Tinè M. Therapeutic perspectives. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2008; 5: 45–48.
41. Nogueira-de-Souza N.C., Guerreiro da Silva I.D., Carvalho C.V. i wsp. Effect of estrogen receptor-alpha (ESR1) gene polymorphism on high density lipoprotein levels in response to hormone replacement therapy. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2009; 42: 1138–1142.
42. Sumino H., Ichikawa S., Kasama S. i wsp. Effects of raloxifene on brachial arterial endothelial function, carotid wall thickness, and arterial stiffness in osteoporotic postmenopausal women. *Int. Heart J.* 2010; 51: 60–67.
43. Helas S., Goettsch C., Schoppet M. i wsp. Inhibition of receptor activator of NF- κ B ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. *Am. J. Pathol.* 2009; 175: 473–478.