เชียงใหม่สัตวแพทยสาร 2556; 11(2): 189-202

บทความปริทัศน์

พยาธิกำเนิดระดับโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบในโรคข้อเสื่อม

วารณี ประดิษฐ์[1,*], สิริวดี ชมเดช[1] และ กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์[2]

[1]ภาควิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
[2]ห้องปฏิบัติการวิจัยกระดูกและข้อ ภาควิชาชีวศาสตร์ทางสัตวแพทย์และสัตวแพทย์สาธารณสุข
คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ กระบวนการอักเสบมีความเกี่ยวข้องอย่างใกล้ชิดกับกระบวนการเกิดโรคข้อเสื่อม โดยการแสดงออกของเอนไซม์สำคัญที่สามารถย่อยเนื้อกระดูกอ่อน ได้แก่ คอลลาจีเนส และแอกกรีแคเนส แต่กลไกของการอักเสบมีความซับซ้อนมาก ทำให้มีการศึกษาค้นคว้าสารหรือโมเลกุลต่างๆที่กระตุ้นและตอบสนองต่อการอักเสบในโรคข้อเสื่อมมากมายในระดับ *in vitro* และ *in vivo* ทั้งในมนุษย์และสัตว์ทดลอง บทความนี้ได้ค้นหาและสรุปบทบาทที่สำคัญของสารกระตุ้นการอักเสบประเภทต่างๆ รวมทั้งโมเลกุลที่ตอบสนองต่อการอักเสบในโรคข้อเสื่อม ซึ่งถูกผลิตออกมาจากเซลล์หลายชนิดในข้อต่อ นอกจากนี้ยังกล่าวถึงบทบาทของระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะต่อการอักเสบในโรคข้อเสื่อมอีกด้วย **เชียงใหม่สัตวแพทยสาร 2556; 11(2): 189-202**

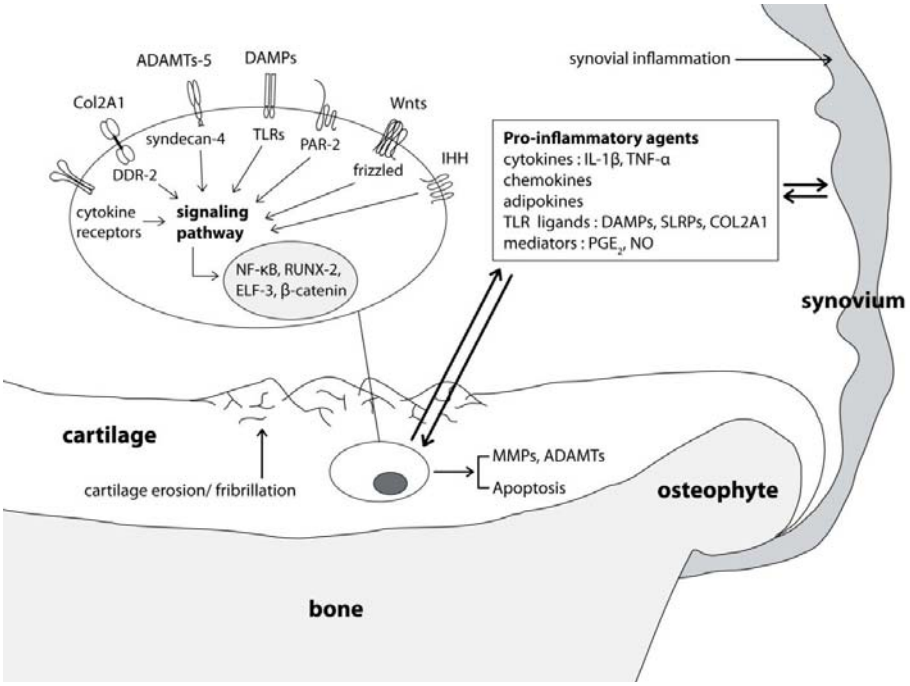
คำสำคัญ : สารกระตุ้นการอักเสบ วิถีการส่งสัญญาณ ภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ โรคข้อเสื่อม

ติดต่อขอสำเนาบทความได้ที่ : วารณี ประดิษฐ์ ภาควิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ต.สุเทพ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200 E-mail address: waraneep@yahoo.com ได้รับบทความวันที่ 29 พฤศจิกายน 2555

บทนำ

โรคข้อเสื่อมเป็นโรคข้อและกระดูกชนิดเรื้อรังที่พบมากในผู้สูงอายุรวมถึงในสัตว์ ทำให้ผู้ป่วยเกิดความเจ็บปวด และเคลื่อนไหวบริเวณข้อต่อติดขัด เนื่องจากการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อนผิวข้อ สาเหตุที่แท้จริงในปัจจุบันนี้ยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่พบปัจจัยเสี่ยงหลายปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดโรคข้อเสื่อมได้ เช่น อายุ เพศ การบาดเจ็บของข้อ โรคอ้วน พันธุกรรม รูปแบบการดำเนินชีวิต และความไม่มั่นคงของข้อ เป็นต้น ทำให้โรคนี้ถูกจัดให้เป็นโรคที่เกิดจากหลายสาเหตุ (multifactorial disease) และจากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าการเป็นโรคข้อเสื่อมไม่ได้ส่งผลกระทบเพียงกระดูกอ่อนเท่านั้น แต่ยังส่งผลต่อองค์ประกอบภายในข้อต่อทั้งหมด เช่น กระดูกใต้กระดูกอ่อน (subchondral bone) ถุงหุ้มข้อ (joint capsule) และน้ำไขข้อ (synovial fluid) เป็นต้น ลักษณะของข้อต่อที่แสดงอาการของโรคข้อเสื่อมประกอบด้วย การสึกกร่อนของกระดูกอ่อน กระดูกใต้กระดูกอ่อนเกิดการหนาตัว (subchondral bone sclerosis) เกิดการเปลี่ยนแปลงในไขกระดูก (bone marrow lesions) และคุณสมบัติของน้ำไขข้อเปลี่ยนแปลงไป

การอักเสบ (inflammation) เป็นกระบวนการสำคัญที่มักพบในโรคข้อเสื่อม แม้ว่าโรคข้อเสื่อมจะถูกจัดเป็นโรคข้อชนิดไม่อักเสบก็ตาม แต่ก็ยังคงพบการอักเสบในโรคข้อเสื่อมอยู่ แม้จะพบน้อยกว่าในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ก็ตาม อาการบวม ความเจ็บปวด และเมื่อยล้าที่เกิดขึ้นกับข้อล้วนเป็นผลมาจากกระบวนการอักเสบ โดยมีเซลล์กระดูกอ่อน (chondrocytes) และเซลล์เยื่อบุผิวข้อ (synovial fibroblasts) ผลิตสารไซโตไคน์ (cytokine) และสารสื่อการอักเสบ (inflammatory



รูปที่ 1 ภาพแสดงสารสื่อการอักเสบ (inflammatory mediators) บางชนิดที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคข้อเสื่อมซึ่งถูกผลิตจากเซลล์กระดูกอ่อน เซลล์เยื่อบุผิวข้อ (synovial fibroblast) และสารองค์ประกอบของกระดูกอ่อนที่ถูกย่อยสลาย สารเหล่านี้จะกระตุ้นเซลล์กระดูกอ่อนผ่านการจับกับตัวรับต่างๆบนผิวเซลล์ให้ส่งสัญญาณไปยังยีนเป้าหมายโดยการทำงานร่วมกับทรานสคริปชันแฟคเตอร์ต่างๆ เพื่อให้เซลล์กระดูกอ่อนสร้างเอนไซม์ (MMPs และ ADAMTs) ทำให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิส และทำให้เกิดการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อนและโรคข้อเสื่อม (ภาพโดย วารณี ประดิษฐ์)

mediators) ขึ้นมา เพื่อส่งสัญญาณไปยังเซลล์ต่างๆ ในข้อต่อให้ตอบสนองต่อการอักเสบที่เกิดขึ้น (รูปที่ 1) ให้มีการทำลายข้อโดยเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ย่อยสลายเนื้อเยื่อกระดูกอ่อน ทำให้สูญเสียสมดุลของข้อ (joint homeostasis) และพัฒนาไปเป็นโรคข้อเสื่อมในที่สุด

ปัจจุบันมีการค้นพบสารสื่อการอักเสบที่สำคัญต่อกระบวนการเกิดโรคข้อเสื่อมเป็นจำนวนมาก ดังนั้น เพื่อเพิ่มความเข้าใจในพยาธิกำเนิดของกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นในโรคข้อเสื่อม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระดับโมเลกุล จึงได้มีการศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับสารหรือโมเลกุลต่างๆ ในเซลล์ที่ตอบสนองหรือกระตุ้นให้เกิดการอักเสบในโรคข้อเสื่อมมากมาย เพื่อนำเอาความรู้เหล่านี้ไปพัฒนาวิธีการรักษาและวินิจฉัยโรคให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

สารสื่อการอักเสบ

- ไซโตไคน์

ไซโตไคน์เป็นสารที่ถูกหลั่งจากเซลล์ชนิดต่างๆ ในร่างกาย เพื่อทำหน้าที่ในการสื่อสารระหว่างเซลล์ โดยไซโตไคน์ที่สำคัญต่อกระบวนการอักเสบในโรคข้อเสื่อม คือ อินเตอร์ลิวคิน 1 เบต้า (Interleukin 1β หรือ IL-1β) ซึ่งพบว่า IL-1β ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมมีปริมาณมากกว่าคนปกติ โดยเซลล์กระดูกอ่อนจะสร้าง IL-1β ขึ้นมาในระดับที่สามารถกระตุ้นการสร้างเอนไซม์ที่สามารถย่อยสารองค์ประกอบของกระดูกอ่อน ได้แก่ matrix metalloproteinases (MMPs) และ aggrecan degrading enzymes (aggrecanases หรือ ADAMTs) ได้ (Kirkham, 1991, Pelletier et al., 1997) รวมทั้งสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสลาย (catabolic factor) อื่นๆ ผ่านโปรตีนส่งสัญญาณ (signaling protein) ต่างๆ เช่น nuclear factor kappa B (NF-ΚB) และ mitogen-

activated protein kinase (MAPK) เป็นต้น (Mengshol et al., 2000) และลดการสังเคราะห์สารองค์ประกอบของกระดูกอ่อน เช่น คอลลาเจน ชนิดที่ 2 (COL2A1) และแอกกรีแคน (ACAN) ทั้งยังสามารถกระตุ้นไซโตไคน์อื่น เช่น IL-6, leukemia inhibitory factor (LIF), IL-17, IL-18 และเคโมไคม์ เช่น IL-8 ได้อีกด้วย โดย IL-1β จะทำงานร่วมกันกับ tumor necrosis factor α (TNF-α) ในการกระตุ้นการแสดงออกของเอนไซม์ MMPs ที่สำคัญในโรคข้อเสื่อม ได้แก่ MMP-1, -3, -8 และ -13 (Fuchs et al., 2004) นอกจากนี้ในเยื่อบุผิวข้อของโรคข้อเสื่อมยังพบไซโตไคน์อื่นๆ (Lange-Brokaar et al., 2012) เช่น interferon gamma (IFN-γ), IL-2, -4, -6, -8, -18 และ -10 เป็นต้น โดย IL-4 และ IL-10 สามารถควบคุมไซโตไคน์ที่กระตุ้นการอักเสบได้ในเซลล์บางชนิด และ IL-4 สามารถยับยั้งการแสดงออกของ MMPs และ ADAMTs-4 ได้ (Yorimitsu et al., 2008)

เนื่องจากโรคอ้วนเป็นปัจจัยสำคัญหนึ่งต่อการเกิดโรคข้อเสื่อม ทำให้อดิโพไคน์ (adipokine) ซึ่งเป็นไซโตไคน์ที่ถูกหลั่งออกมาจากเซลล์ไขมัน (white adipocytes) เช่น leptin, adiponectin, resistin, visfatin และอื่นๆ (Conde et al., 2011) มีบทบาทสำคัญต่อการเป็นโรคข้อเสื่อม นอกจากนี้อดิโพไคน์เหล่านี้สามารถผลิตออกมาจากเซลล์กระดูกอ่อนและกระตุ้นให้เกิดการเสื่อมสลายของเนื้อกระดูกอ่อนในโรคข้อเสื่อมได้ (Goldring and Otero, 2011) เช่น leptin สามารถกระตุ้น MMPs, ADAMTs และสารไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อนอื่นๆ รวมทั้งลดสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้าง (anabolic factor) เช่น basic fibroblast growth factor (bFGF) (Bao et al., 2010) อีกด้วย เช่นเดียวกันกับ adiponectin, visfatin และ resistin ที่สามารถกระตุ้นการผลิต nitric oxide synthase 2 (NOS2), MMPs, ADAMTS และ IL-6 แต่ลดการผลิตโปรตีโอไกลแคน (Gosset et al., 2008, Lago et al., 2008, Lee et al., 2009, Kang et al., 2010)

– อีโคซานอยด์

อีโคซานอยด์ (eicosanoids) เป็นโมเลกุลส่งสัญญาณชนิดหนึ่งที่มีสารตั้งต้นเป็นกรดไขมันจำเป็น ในการอักเสบในโรคข้อเสื่อมมีอีโคซานอยด์ที่สำคัญ คือ พรอสตาแกลนดิน อีทู (PGE2) ซึ่งเป็นสารเป้าหมายสำคัญในการต่อต้านกระบวนการอักเสบที่ได้รับการศึกษามามากกว่า 100 ปี (Vane and Botting, 2003) โดยมี IL-1β และ TNF-α เป็นไซโตไคน์หลักที่กระตุ้นให้ส่งสัญญาณผ่าน NF-κB ให้เพิ่มระดับการแสดงออกของเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส (COX-2) และ microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการสังเคราะห์ PGE2 (Park et al., 2006) ทำให้เกิดการยับยั้งการสังเคราะห์สารองค์ประกอบของเนื้อกระดูกอ่อนและเกิดการสึกกร่อนของกระดูกอ่อน (Hardy et al., 2002, Pelletier et al., 2003) นอกจากนี้ แรงกดเชิงกล (mechanical stress) ก็สามารถกระตุ้นการสังเคราะห์ PGE2 โดยเพิ่มระดับการแสดงออกของ mPGES-1 ด้วย (Gosset et al., 2006) และเมื่อยับยั้งการสร้าง PGE2 โดยใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX-2 ก็ช่วยบรรเทาความเจ็บปวดและการอักเสบในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมได้ (Rao and Knaus, 2008) แม้จะไม่สามารถยับยั้งการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อนได้ก็ตาม ในเซลล์กระดูกอ่อน PGE2 ทำงานโดยจับกับ EP receptor โดยเฉพาะอย่างยิ่ง EP2 และ EP4 receptor ที่ส่งเสริม catabolic metabolism (Attur et al., 2008, Li et al., 2009) นอกจากนี้ยังมีพรอสตาแกลนดินอื่นๆ ได้แก่ PGD2 และ 15-deoxy-Δ12,14-prostaglandin J2 (15d-PG J2) ที่สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิสของเซลล์กระดูกอ่อนอีกด้วย (Shan et al., 2004, Zhu et al., 2011)

- ไนตริกออกไซด์

ไนตริก ออกไซด์ (NO) เป็นสารอนุมูลอิสระที่ถูกผลิตจาก iducible isoform ของ nitric oxide synthase (iNOS) พบได้ในเซลล์หลายชนิด เป็นสารสื่อการอักเสบชนิดหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อนในโรคข้อเสื่อม โดยพบว่าระดับของไนตริกออกไซด์ และหรือ iNOS ที่สูงขึ้นในเซลล์กระดูกอ่อนส่งผลให้เกิดการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อนผิวข้อในโรคข้อเสื่อม (Hauselmann et al., 1998, Boileau et al., 2002) ทั้งยังกระตุ้นการตายแบบอะพอพโทซิสของเซลล์กระดูกอ่อนอีกด้วย (Whiteman et al., 2004, Wu et al., 2007) จากกลไกของโรคข้อเสื่อมทำให้พบว่า IL-1β, TNF-α และแรงกดเชิงกลสามารถกระตุ้นการแสดงออกของ iNOS ได้ และไนตริก ออกไซด์ยังควบคุมให้ NF-κB แสดงออกมากขึ้นอีกด้วย (Abramson, 2008) แม้จะมีรายงานจำนวนมากค้นพบว่า ไนตริก ออกไซด์เกี่ยวข้องกับโรคข้อเสื่อม แต่ก็ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่าไนตริก ออกไซด์มีประโยชน์หรือก่อให้เกิดความเสียหายในโรคข้อเสื่อม เนื่องจากกลไกการทำงานที่แท้จริงของไนตริก ออกไซด์ รวมถึงกลไกในการเคลื่อนที่ (translocation) ของสารในเซลล์ชนิดต่างๆในข้อยังไม่ชัดเจน (Feelisch, 2008) ทำให้บทบาทของไนตริก ออกไซด์ต่อโรคข้อเสื่อมยังต้องได้รับการศึกษาต่อไป

การส่งสัญญาณภายในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบในโรคข้อเสื่อม

การส่งสัญญาณ (signal transduction) เป็นการส่งสัญญาณจากตัวรับ (receptor) บนผิวเซลล์ที่ถูกกระตุ้นด้วยสารสื่อสัญญาณ (signaling molecules) หรือตัวกระตุ้น (activator) นอกเซลล์ และเกิดการกระตุ้นสารสื่อสัญญาณลำดับที่สอง (secondary messengers) ในไซโตพลาสซึม ให้ส่งสัญญาณต่อไปยังยีนเป้าหมาย แต่เนื่องจากการส่งสัญญาณเป็นกระบวนการที่ซับซ้อนมาก รวมทั้งมีโปรตีนเข้ามาเกี่ยวข้องมากมาย ทำให้มีวิถีการส่งสัญญาณ (signaling pathways) ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบหลายวิถี เช่น Wnt, Hedgehog, MAPK/ERK และ JAK-STAT เป็นต้น

Wnt/β-catenin เป็นวิถีการส่งสัญญาณหนึ่งที่พบในกระบวนการพัฒนากระดูกอ่อนและกระดูกแข็ง รวมทั้งควบคุมการ remodeling ของข้อด้วย วิถี Wnt/β-catenin กระตุ้นการแสดงออกของยีน โดยอาศัย Frizzled receptor ที่ผิวเซลล์ เข้าไปควบคุม β-catenin ที่สามารถจับกับดีเอ็นเอเป้าหมายได้ และพบว่า การเพิ่มระดับการทำงานของวิถี Wnt/β-catenin ทำให้เกิดการ remodeling และการย่อยสลายเนื้อกระดูกอ่อนที่มากเกินไป ส่งผลให้โครงสร้างของกระดูกอ่อนถูกทำลายและสูญเสียหน้าที่ (Luyten et al., 2009) แต่การยับยั้ง β-catenin signaling ในเซลล์กระดูกอ่อนกลับทำให้เกิดการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อน (Zhu et al., 2008) ทำให้บทบาทของวิถี Wnt/β-catenin ต่อโรคข้อเสื่อมยังไม่ชัดเจน และต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติม

Hedgehog เป็นวิถีการส่งสัญญาณที่พบในการพัฒนาของตัวอ่อน ในสัตว์มีกระดูกสันหลังพบโปรตีนส่งสัญญาณ (signaling protein) 3 ชนิดที่อาศัยวิถีนี้ ได้แก่ Sonic hedgehog (SHH), Desert hedgehog (DHH) และ Indian hedgehog (IHH) โดย IHH เป็นโปรตีนส่งสัญญาณที่พบในกระบวนการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์กระดูกอ่อน และมีรายงานว่า IHH มีความเกี่ยวข้องกับการพัฒนาโรคข้อเสื่อม โดยพบระดับการแสดงออกของ IHH ที่สูงขึ้นในโรคข้อเสื่อมที่มีอาการรุนแรงทั้งในมนุษย์และหนูทดลอง ทำให้การแสดงออกของยีน Patched-1 (PTCH1), glioma-associated oncogene homolog 1 (GLI1) และ hedgehog-interacting protein (HHIP) ซึ่งเป็นโปรตีนในวิถี Hedgehog รวมทั้ง Runt-related transcription factor 2 (RUNX-2) ADAMTS-5 และ COL10A1 เพิ่มสูงขึ้น และเมื่อยับยั้ง IHH ด้วย IHH blockage พบว่า ระดับการแสดงออกของยีนดังกล่าวและ MMP-13 ลดลง (Lin et al., 2009)

MAPK/ERK เป็นวิถีการส่งสัญญาณภายในเซลล์ที่มีความซับซ้อนมาก โดยอาศัยการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ให้กับโปรตีนต่างๆ ในวิถีการส่งสัญญาณ สำหรับการกระตุ้นการแสดงออกของยีนผ่าน

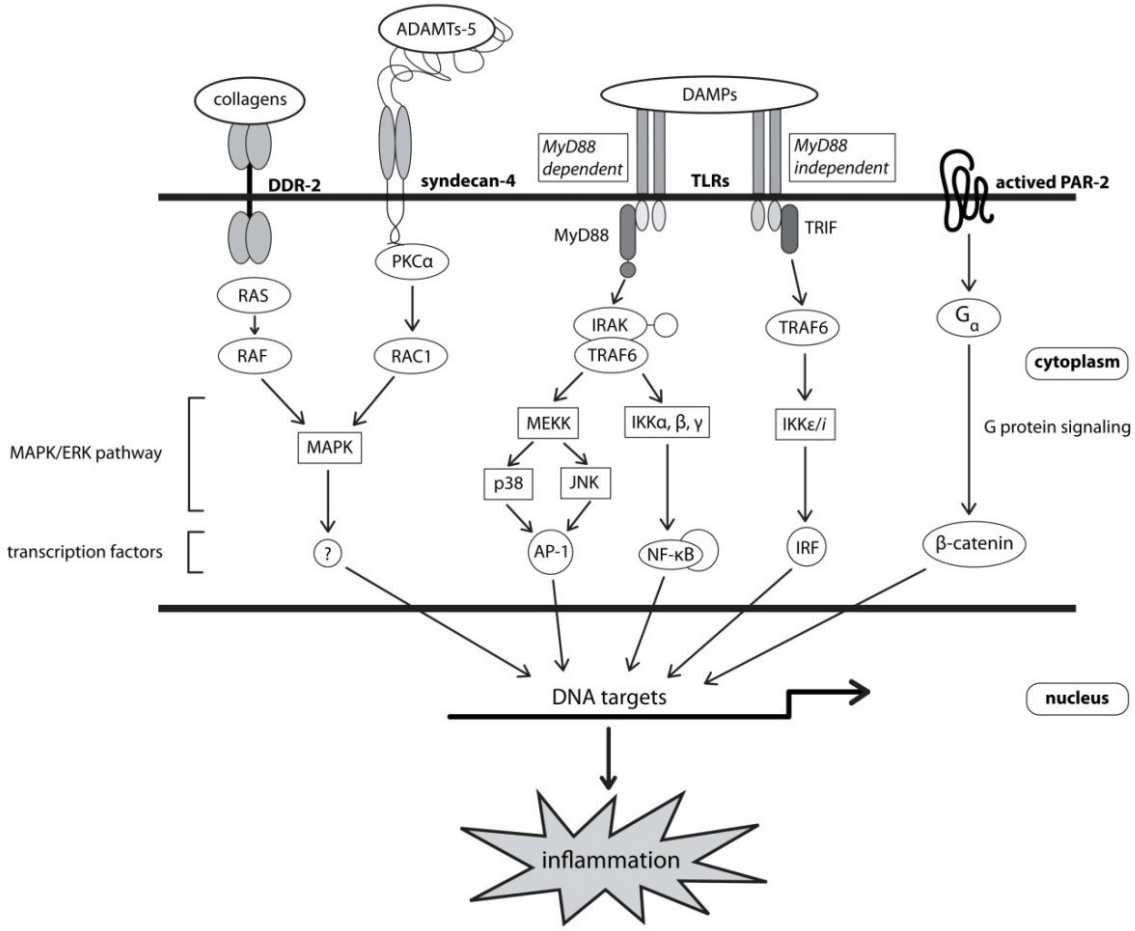
วิถี MAPK (รูปที่ 2) ในเซลล์กระดูกอ่อนโดยไซโตไคน์ต่างๆ นั้นสามารถกระตุ้นโดยผ่าน extracellular signal-regulated kinase (ERK), c-Jun N-terminal kinase (JNK) และ p38 kinase โดยทำงานร่วมกับทรานสคริปชันแฟคเตอร์ต่างๆ คือ activating protein-1 (AP-1), E-twenty six (ETS) และ CCAAT/enhancer binding protein β (C/EBPβ) ตามลำดับ (Loeser et al., 2012)

การส่งสัญญาณผ่านวิถีต่างๆ นั้นต้องอาศัยการทำงานร่วมกับทรานสคริปชันแฟคเตอร์ เพื่อควบคุมการแสดงออกของยีนเป้าหมาย สำหรับการอักเสบในโรคข้อเสื่อม มีทรานสคริปชันแฟคเตอร์ที่สำคัญ ได้แก่ NF-κB ซึ่งเป็นทรานสคริปชันแฟคเตอร์ที่ถูกกระตุ้นจาก IL-1β และ TNF-α ที่มาจับกับตัวรับบนผิวเซลล์และส่งสัญญาณผ่านวิถี MAPK เพื่อกระตุ้นให้ latent NF-κB สามารถจับกับดีเอ็นเอของยีนเป้าหมาย ทำให้ระดับการแสดงออกของสารองค์ประกอบของกระดูกอ่อนลดลง ในขณะที่ระดับการแสดงออกของ MMPs ไซโตไคน์ และเคโมไคน์เพิ่มขึ้น (Roman-Blas and Jimenez, 2006) รวมทั้งสารกระตุ้นการอักเสบอื่นๆ ด้วย มีการศึกษาจำนวนมากทั้งในระดับ *in vitro* และ *in vivo* ที่แสดงว่า NF-κB มีความสำคัญต่อการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อนในโรคข้อเสื่อม (Marok et al., 1996, Tak and Firestein, 2001, Liacini et al., 2002) และการยับยั้งการแสดงออกของยีน NF-κB ด้วย adenoviral small interfering RNA (siRNA) ในหนูทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นโรคข้อเสื่อม พบว่า สามารถยับยั้งกระบวนการของโรคข้อเสื่อมในระยะแรกได้ โดยลดระดับการแสดงออกของ IL-1β และ TNF-α ในน้ำไขข้อ การอักเสบของเยื่อหุ้มข้อ และการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อนผิวข้อ (Chen et al., 2008) นอกจากนี้ สารองค์ประกอบของกระดูกอ่อนที่หลุดออกมาสู่น้ำไขข้อก็สามารถจับกับ Toll like receptors (TLRs) ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง TLR-2 และหรือ TLR-4 (Kim et al., 2006, Scanzello et al., 2008) และแรงกระทบที่รุนแรงต่อกระดูกอ่อน (high magnitude) (Deschner et al., 2003) รวมทั้งวิถี RAGE (The receptor for advanced glycation endproducts pathway) (Cecil et al., 2005) ที่เกี่ยวข้องกับเซลล์อายุมาก (aging) ก็สามารถกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ การเสื่อมสลายของกระดูกอ่อน และการขยายขนาดของเซลล์กระดูกอ่อน (hypertrophy) ได้เช่นกันโดยอาศัย NF-κB

Hypoxia-inducible factor 2α (HIF-2α) เป็นทรานสคริปชันแฟคเตอร์หนึ่งที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงระดับออกซิเจนในเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสภาวะที่มีออกซิเจนน้อย (hypoxia) (Wang et al., 2011) สำหรับโรคข้อเสื่อม มีรายงานว่า HIF-2α สามารถกระตุ้น MMPs (MMP-1, -3, -9, -12, -13), ADAMTs-4, NOS-2 และ prostaglandin-endoperoxide synthase-2 (PTGS2) ได้ และเมื่อกำจัด (knock out) ยีน HIF-2α ในหนูทดลองออกไป พบว่า เกิดยับยั้งการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อน (Yang et al., 2010) โดยมี IL-6 เป็นยีนเป้าหมาย (Ryu et al., 2011) ทั้งยังควบคุมการตายแบบอะพอพโทซิสของเซลล์กระดูกอ่อนผ่านโปรตีน Fas อีกด้วย (Ryu et al., 2012)

Runt-related transcription factor 2 (RUNX-2) สามารถกระตุ้นให้เซลล์กระดูกอ่อนเกิดการขยายขนาดของเซลล์ในระยะก่อนกระบวนการสร้างกระดูกแข็ง (osteogenesis process) โดยกระตุ้นการสร้าง COL10A1 และ MMP-13 (Komori, 2010) มีรายงานว่า RUNX-2 มีระดับการแสดงออกสูงขึ้นในหนูทดลองที่เป็นโรคข้อเสื่อมในระยะแรกของโรค และทำให้เกิดการขยายขนาดของเซลล์กระดูกอ่อน (Kamekura et al., 2006) นอกจากนี้ RUNX-2 ยังควบคุมการแสดงออกของ ADAMTs-4 และ ADAMTs-5 อีกด้วย (Thirunavukkarasu et al., 2006, 2007)

E74-like Factor 3 (ELF3) หรือ epithelial-specific ETS factor (ESE-1) เป็น ETSทรานสคริปชัน-แฟคเตอร์หนึ่งที่น่าสนใจต่อกระบวนการอักเสบในโรคข้อเสื่อม เนื่องจากมี A/T hook DNA binding domain ซึ่งพบใน high-mobility group protein (HMG proteins) ที่สามารถกระตุ้นการอักเสบได้ นอกจากนี้ IL-1β, TNF-α และ lipopolysaccharide



รูปที่ 2 ภาพแสดงกลไกการส่งสัญญาณของตัวรับที่ทำงานคล้ายระบบภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้องกับโรคข้อเสื่อม โดย RAS คือ Ras protein, RAF คือ receptor associated factor, PKCα คือ Protein kinase C alpha, RAC1 คือ Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, IRAK คือ IL-1 receptor associated kinase, TRAF6 คือ TNF receptor associated factor 6, Gα คือ G protein subunit alpha, MEKK คือ MAPK kinase, IKK คือ IκB kinase และ ? คือ ทรานสคริปชันแฟคเตอร์ที่ไม่ทราบแน่ชัด (ภาพโดย วารณี ประดิษฐ์)

(LPS) สามารถกระตุ้น ELF3 ได้โดยอาศัย NF- B (Grall et al., 2003) รวมทั้งการกระตุ้นการแสดงออกของ MMP-13 โดย IL-1β ต้องอาศัย ELF-3 เช่นกัน (Otero et al., 2012) และ ELF-3 ยังส่งเสริมการแสดงออกของไซโคลออกซีจีเนส 2 (COX-2) (Grall et al., 2005) inducible nitric oxide synthase (iNOS) (Rudders et al., 2001) IL-6 (Wu et al., 2008) และยับยั้งการแสดงออกของคอลลาเจน ชนิดที่ 2 ด้วย (Peng et al., 2008)

บทบาทของภูมิคุ้มกันไม่จำเพาะและการอักเสบในโรคข้อเสื่อม

การอักเสบเป็นกระบวนการลำดับต้นๆ ของเซลล์ที่ตอบสนองในระบบภูมิคุ้มกัน โดยสร้างสารต่างๆขึ้นมาเพื่อฆ่าเชื้อโรคและกระตุ้นการรักษาส่วนที่เสียหายของเนื้อเยื่อ การกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันไม่จำเพาะ (innate immunity) ต้องอาศัย germ-line-encoded pattern (PRR) และ Toll like receptors (TLRs) เพื่อช่วยจดจำ pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) ซึ่งเป็นสิ่งแปลกปลอมที่รับจากภายนอก ในทำนอง

เดียวกันระบบภูมิคุ้มกันไม่จำเพาะจะตอบสนองต่อการอักเสบในข้อต่อ โดยอาศัยสาร damage-associated molecular patterns (DAMPs หรือ alarmins) ซึ่งถูกผลิตออกมาจากเซลล์ที่อยู่ในสภาวะกดดัน เช่น เซลล์ที่ตายแบบเนโครซิส (necrosis) สารองค์ประกอบของเนื้อกระดูกอ่อนที่ถูกย่อยออกมา high-mobility group protein (HMGB1), S100 protein และ heat shock proteins เป็นต้น (Beg, 2002, Bianchi, 2007, Wu and Henry, 2012) สารเหล่านี้จะกระตุ้นการอักเสบโดยจับกับ TLRs เช่นกัน (รูปที่ 2) จากนั้นจะส่งสัญญาณผ่านวิถีที่ต้องการ myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88) และไม่ต้องการ MyD88 ที่อาศัยโปรตีน TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β (TRIF) แล้วไปกระตุ้นทรานสคริปชันแฟคเตอร์ต่างๆ เช่น NF-κB, interferon regulatory factor (IRF) และ AP-1 (Akira and Takeda, 2004) มีการศึกษาพบว่า DAMPs และ TLRs มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรคข้อเสื่อม โดยพบโปรตีน TLR-4 ในน้ำไขข้อสุนัขที่เป็นโรคข้อเสื่อม (Kuroki et al., 2010) และการกระตุ้นการแสดงออกของ TLRs ในเยื่อบุผิวข้อสามารถกระตุ้น MMP-1 ในเซลล์ไฟโบรบลาสต์ของเยื่อบุผิวข้อได้ (Heijden et al., 2000) นอกจากนี้การกระตุ้น TLR-2 และ 4 ในเซลล์กระดูกอ่อนทำให้การแสดงออกของ MMP-1, -3, -13, ไนตริก ออกไซด์ และพลอสตาแกลนดิน อีทู เพิ่มขึ้น (Kim et al., 2006) ในขณะที่การกระตุ้น TLR-4 จะเพิ่มระดับ IL-1β ลดแอกกรีแคน และคอลลาเจน ชนิดที่ 2 (Bobacz et al., 2007) และการแสดงออกของคอลลาจีเนสจะแตกต่างกันเมื่อถูกเหนี่ยวนำด้วย TLRs ที่แตกต่างกันอีกด้วย (Zhang et al., 2008)

Small leucine rich repeats (SLRPs) ที่ถูกสลายจากเนื้อกระดูกอ่อนและปล่อยออกสู่น้ำไขข้อ (soluble SLRPs) จัดเป็นสารสื่อสัญญาณที่กระตุ้นกระบวนการอักเสบและภูมิคุ้มกันไม่จำเพาะได้ โดยทำหน้าที่เสมือน PAMPs ช่วยแสดง PAMPs ให้กับตัวรับ (presenting) และปฏิสัมพันธ์กับไซโตไคน์ เคโมไคน์ และองค์ประกอบอื่นๆ ในระบบคอมพลีเมนท์ SLRPs ที่ได้รับการศึกษาอย่างมากมาย ได้แก่ ไบไกลแคน (biglycan) เดคอริน (decorin) และ ลูมิแคน (lumican) โดยไบไกลแคนสามารถจับกับ TLR-2 และ 4 ได้โดยตรงในเซลล์มาโครฟาจ จากนั้นจะส่งสัญญาณต่อไปเพื่อกระตุ้นการสร้างสารสื่อการอักเสบ (Schaefer et al., 2005) ในขณะที่เดคอรินจะจับและกดการทำงานของทรานสฟอร์มิ่งโกรทแฟคเตอร์ เบต้า (transforming growth factor β หรือ TGF-β) ซึ่งเป็นโกรทแฟคเตอร์ที่ส่งเสริมการสร้างสารองค์ประกอบของกระดูกอ่อน ส่วนลูมิแคนจะส่งเสริมให้เกิดการสังเคราะห์และหลั่งสารกระตุ้นการอักเสบโดยอาศัย Fas ligand (FasL) (Merline et al., 2009)

นอกจาก TLRs ยังพบตัวรับอื่นที่มีความเกี่ยวข้องกับโรคข้อเสื่อมอีก ได้แก่ syndecan-4 ซึ่งเป็น transmembrane heparan sulfate proteoglycan ที่สามารถจับกับสารองค์ประกอบของกระดูกอ่อนที่อยู่อย่างอิสระในน้ำไขข้อได้ เช่น คอลลาเจน ลามินิน และไฟโบรเนคติน เป็นต้น รวมทั้งโกรทแฟคเตอร์ ไซโตไคน์ โปรตีเนส และ ตัวรับที่เกาะติด (adhesion receptors) โดยอาศัยบริเวณ heparan sulfate (Bartlett et al., 2007) ในปี 2009 Echtermeyer et al. รายงานว่า syndecan-4 มีระดับการแสดงออกเพิ่มขึ้นในเซลล์กระดูกอ่อนที่ผลิตคอลลาเจน ชนิดที่ 10 ในมนุษย์และหนูทดลองที่เป็นโรคข้อเสื่อม และเมื่อยับยั้ง syndecan-4 ทั้งแบบกำจัด (knock out) และยับยั้งการแสดงออกของยีน (knock down) ก็สามารถลดระดับการทำงานของ ADAMTs-5 ได้ แต่ในระยะเอมบริโอ syndecan-4 มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์กระดูกอ่อนระหว่าง endochondral ossification และการยับยั้ง syndecan-4 ในระยะเอมบริโอส่งผลให้เกิดการเพิ่มจำนวนเซลล์และกระบวนการ matrix remodeling โดยเอนไซม์แอกกรีแคเนส (Dreier et al., 2011) ทำให้บทบาทและหน้าที่ของ syndecans ในเซลล์กระดูกอ่อนยังไม่กระจ่างชัด (Bertrand et al., 2010)

Discoidin domain receptors (DDRs) เป็น tyrosine kinase receptor บนผิวเซลล์ซึ่งจับกับคอลลาเจนเส้นใยปกติ ชนิดที่ 1, 3, 4 และ 5 ได้ (Vogel และคณะ., 1997) การจับกันระหว่างคอลลาเจน และ DDRs จะทำให้เกิด autophosphorylation ของ DDRs และส่งสัญญาณต่อไป Xu และคณะ. (2005) ได้ศึกษาพบว่า เมื่อเลี้ยงเซลล์กระดูกอ่อนของหนูทดลองในสภาวะที่มีคอลลาเจน ชนิดที่ 2 จะทำให้ระดับของ DDR-2 และ MMP-13 เพิ่มขึ้นในเซลล์ที่มีอายุมาก ซึ่งแสดงว่าคอลลาเจน ชนิดที่ 2 ที่ปล่อยออกสู่น้ำไขข้อสามารถกระตุ้น DDR-2 ได้ และ DDR-2 สามารถเพิ่มระดับการแสดงออกได้เฉพาะ MMP-13 ต่อมาในปี 2007 Xu และคณะ ศึกษาพบระดับการแสดงออกที่สูงขึ้นของ DDR-2 MMP-13 และ คอลลาเจน ชนิดที่ 2 ในเซลล์กระดูกอ่อนมนุษย์และในหนูทดลองที่เป็นโรคข้อเสื่อม เมื่อยับยั้งยีน DDR-2 โดยการทำให้เกิดการกลายพันธุ์ ก็ทำให้ระดับการแสดงออกของยีน MMP-13 ลดลง นอกจากนี้ DDR-2 ยังเพิ่มการแสดงออกของ IL-6 (Klatt et al., 2009) และจับกับคอลลาเจน ชนิดที่ 10 ซึ่งเป็นคอลลาเจนที่พบมากบริเวณ pericellular matrix ของเซลล์กระดูกอ่อนที่ขยายขนาดอีกด้วย (Leitinger and Kwan, 2006)

Proteinase-activated receptor 2 (PAR-2) เป็น G protein coupled receptor (GPCR) ที่ถูกกระตุ้นโดยอาศัย serine proteinases มาตัดปลายด้าน N ที่อยู่ด้านนอกเซลล์ออก เมื่อปลายด้าน N ถูกตัดออกจะทำให้สามารถจับกับโมเลกุลเป้าหมายและส่งสัญญาณเข้าสู่ภายในเซลล์ได้ (Adams et al., 2011) มีรายงานว่า PAR-2 มีระดับเพิ่มขึ้นในเยื่อบุผิวข้อ และ peri-articular tissue ในหนูทดลองที่ถูกกระตุ้นให้เกิดการอักเสบของข้อ (Ferrell et al., 2003) รวมทั้งในเซลล์กระดูกอ่อนมนุษย์ซึ่งเป็นโรคข้อเสื่อมเมื่อกระตุ้นด้วย IL-1β และ TNF-α (Xiang et al., 2006) และในกระดูกใต้กระดูกอ่อน ทำให้ส่งเสริมการเกิด bone remodeling และ resorption ด้วย (Amiable et al., 2009) นอกจากนี้การกระตุ้น PAR-2 ยังเพิ่มระดับการแสดงออกของ MMP-1 MMP-13 และ COX-2 รวมทั้งสามารถเติมหมู่ phosphate (phosphorylation) ให้ ERK1/2 และ p38 ได้ (Boileau et al., 2007) เมื่อยับยั้งยีน PAR-2 โดยใช้หนูดัดแปลงพันธุกรรมที่ขาดยีน PAR-2 (PAR-2-/-) (Amiable et al., 2011) และ PAR-2 antagonist หรือ PAR-2 blocking antibody (Kelso et al., 2006) ก็สามารถป้องกันการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อนได้

สรุป

บทความนี้ได้ทบทวนและสรุปบทบาทสำคัญของสารสื่อการอักเสบประเภทต่างๆ ที่มีรายงานว่าเกี่ยวข้องกับโรคข้อเสื่อม แต่เนื่องจากกระบวนการอักเสบเป็นกระบวนการที่ซับซ้อน ทำให้มีกลไกรวมทั้งสารและโมเลกุลต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการนี้จำนวนมาก แม้จะมีความพยายามศึกษาและค้นหาสารสื่อการอักเสบในโรคข้อเสื่อมอย่างมากมาย แต่ข้อมูลที่ได้ก็ยังไม่เพียงพอต่อการนำไปอธิบายกลไกที่ชัดเจนของกระบวนการอักเสบต่อสมดุลของข้อต่อในการเกิดโรคข้อเสื่อม ซึ่งเป็นโรคที่มีความซับซ้อน และมีสาเหตุที่หลากหลาย ซึ่งส่งผลต่อกลไกการอักเสบที่ตอบสนองแตกต่างกันอีกด้วย ทำให้กลไกการอักเสบที่เกิดขึ้นในโรคข้อเสื่อมยังต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติมอีกมาก เพื่อเพิ่มความกระจ่างให้กับบทบาทของการอักเสบต่อการเกิดโรคข้อเสื่อม และสามารถนำไปค้นหาวิธีการวินิจฉัยที่ถูกต้องและแม่นยำ รวมทั้งการรักษาโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

Abramson, S. B. (2008). Osteoarthritis and nitric oxide. Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society, 16 Suppl 2, S15–20. doi:10.1016/S1063-4584(08)60008-4

Adams, M. N., Ramachandran, R., Yau, M.-K., Suen, J. Y., Fairlie, D. P., Hollenberg, M. D., & Hooper, J. D. (2011). Structure, function and pathophysiology of protease activated receptors. Pharmacology & therapeutics, 130(3), 248–282. doi:10.1016/j.pharmthera.2011.01.003

Akira, S., & Takeda, K. (2004). Toll-like receptor signalling. Nature reviews. Immunology, 4(7), 499–511. doi:10.1038/nri1391

Amiable, N., Martel-Pelletier, J., Lussier, B., Kwan Tat, S., Pelletier, J.-P., & Boileau, C. (2011). Proteinase-activated receptor-2 gene disruption limits the effect of osteoarthritis on cartilage in mice: a novel target in joint degradation. The Journal of rheumatology, 38(5), 911–920. doi:10.3899/jrheum.100710

Attur, M., Al-Mussawir, H. E., Patel, J., Kitay, A., Dave, M., Palmer, G., ... Abramson, S. B. (2008). Prostaglandin E2 exerts catabolic effects in osteoarthritis cartilage: evidence for signaling via the EP4 receptor. Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950), 181(7), 5082–5088.

Bao, J., Chen, W., Feng, J., Hu, P., Shi, Z., & Wu, L. (2010). Leptin plays a catabolic role on articular cartilage. Molecular biology reports, 37(7), 3265–3272. doi:10.1007/s11033-009-9911-x

Bartlett, A. H., Hayashida, K., & Park, P. W. (2007). Molecular and cellular mechanisms of syndecans in tissue injury and inflammation. Molecules and cells, 24(2), 153–166.

Beg, A. A. (2002). Endogenous ligands of Toll-like receptors: implications for regulating inflammatory and immune responses. Trends in immunology, 23(11), 509–512.

Bertrand, J., Cromme, C., Umlauf, D., Frank, S., & Pap, T. (2010). Molecular mechanisms of cartilage remodelling in osteoarthritis. The international journal of biochemistry & cell biology, 42(10), 1594–1601. doi:10.1016/j.biocel.2010.06.022

Bianchi, M. E. (2007). DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. Journal of leukocyte biology, 81(1), 1–5. doi:10.1189/jlb.0306164

Bobacz, K., Sunk, I. G., Hofstaetter, J. G., Amoyo, L., Toma, C. D., Akira, S., ... Smolen, J. S. (2007). Toll-like receptors and chondrocytes: the lipopolysaccharide-induced decrease in cartilage matrix synthesis is dependent on the presence of toll-like receptor 4 and antagonized by bone morphogenetic protein 7. Arthritis and rheumatism, 56(6), 1880–1893. doi:10.1002/art.22637

Boileau, C., Amiable, N., Martel-Pelletier, J., Fahmi, H., Duval, N., & Pelletier, J.-P. (2007). Activation of |proteinase-activated receptor 2 in human osteoarthritic cartilage upregulates catabolic and proinflammatory pathways capable of inducing cartilage degradation: a basic science study. Arthritis research & therapy, 9(6), R121. doi:10.1186/ar2329

Boileau, C., Martel-Pelletier, J., Moldovan, F., Jouzeau, J.-Y., Netter, P., Manning, P. T., & Pelletier, J.-P. (2002). The in situ up-regulation of chondrocyte interleukin-1-converting enzyme and interleukin-18 levels in experimental osteoarthritis is mediated by nitric oxide. Arthritis and rheumatism, 46(10), 2637–2647. doi:10.1002/art.10518

Cecil, D. L., Johnson, K., Rediske, J., Lotz, M., Schmidt, A. M., & Terkeltaub, R. (2005). Inflammation-induced chondrocyte hypertrophy is driven by receptor for advanced glycation end products. Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950), 175(12), 8296–8302.

Chen, L. X., Lin, L., Wang, H. J., Wei, X. L., Fu, X., Zhang, J. Y., & Yu, C. L. (2008). Suppression of early experimental osteoarthritis by in vivo delivery of the adenoviral vector-mediated NF-kappaBp65-specific siRNA. Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society, 16(2), 174–184. doi:10.1016/j.joca.2007.06.006

Conde, J., Scotece, M., G&#243, Mez, R., Lopez, V., G&#243, ... Gualillo, O. (2011). Adipokines and Osteoarthritis: Novel Molecules Involved in the Pathogenesis and Progression of Disease. Arthritis, 2011. doi:10.1155/2011/203901

De Lange-Brokaar, B. J. E., Ioan-Facsinay, A., van Osch, G. J. V. M., Zuurmond, A.-M., Schoones, J., Toes, R. E. M., ... Kloppenburg, M. (2012). Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society, 20(12), 1484–1499. doi:10.1016/j.joca.2012.08.027

Deschner, J., Hofman, C. R., Piesco, N. P., & Agarwal, S. (2003). Signal transduction by mechanical strain in chondrocytes. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care, 6(3), 289–293. doi:10.1097/01.mco.0000068964.34812.2b

Dreier, R., Hidding, H., Bertrand, J., Niehues, S., Timmen, M., Echtermeyer, F., ... Stange, R. (2011). Role of syndecan-4 in chondrocyte differentiation. Annals of the Rheumatic Diseases, 70(Suppl 2), A90–A91. doi:10.1136/ard.2010.149021.22

Echtermeyer, F., Bertrand, J., Dreier, R., Meinecke, I., Neugebauer, K., Fuerst, M., ... Pap, T. (2009). Syndecan-4 regulates ADAMTS-5 activation and cartilage breakdown in osteoarthritis. Nature medicine, 15(9), 1072–1076. doi:10.1038/nm.1998

Feelisch, M. (2008). The chemical biology of nitric oxide--an outsider's reflections about its role in osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society, 16 Suppl 2, S3–S13. doi:10.1016/S1063-4584(08)60007-2

Ferrell, W. R., Lockhart, J. C., Kelso, E. B., Dunning, L., Plevin, R., Meek, S. E., ... Kawagoe, J. (2003). Essential role for proteinase-activated receptor-2 in arthritis. The Journal of clinical investigation, 111(1), 35–41. doi:10.1172/JCI16913

Fuchs, S., Skwara, A., Bloch, M., & Dankbar, B. (2004). Differential induction and regulation of matrix metalloproteinases in osteoarthritic tissue and fluid synovial fibroblasts. Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society, 12(5), 409–418. doi:10.1016/j.joca.2004.02.005

Goldring, M. B., & Otero, M. (2011). Inflammation in osteoarthritis. Current opinion in rheumatology, 23(5), 471–478. doi:10.1097/BOR.0b013e328349c2b1

Gosset, M., Berenbaum, F., Levy, A., Pigenet, A., Thirion, S., Saffar, J.-L., & Jacques, C. (2006). Prostaglandin E2 synthesis in cartilage explants under compression: mPGES-1 is a mechanosensitive gene. Arthritis research & therapy, 8(4), R135. doi:10.1186/ar2024

Gosset, M., Berenbaum, F., Salvat, C., Sautet, A., Pigenet, A., Tahiri, K., & Jacques, C. (2008). Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis. Arthritis and rheumatism, 58(5), 1399–1409. doi:10.1002/art.23431

Grall, F., Gu, X., Tan, L., Cho, J.-Y., Inan, M. S., Pettit, A. R., ... Libermann, T. A. (2003). Responses to the proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in cells derived from rheumatoid synovium and other joint tissues involve nuclear factor kappaB-mediated induction of the Ets transcription factor ESE-1. Arthritis and rheumatism, 48(5), 1249–1260. doi:10.1002/art.10942

Grall, F. T., Prall, W. C., Wei, W., Gu, X., Cho, J.-Y., Choy, B. K., ... Libermann, T. A. (2005). The Ets transcription factor ESE-1 mediates induction of the COX-2 gene by LPS in monocytes. The FEBS journal, 272(7), 1676–1687. doi:10.1111/j.1742-4658.2005.04592.x

Hardy, M. M., Seibert, K., Manning, P. T., Currie, M. G., Woerner, B. M., Edwards, D., ... Tripp, C. S. (2002). Cyclooxygenase 2-dependent prostaglandin E2 modulates cartilage proteoglycan degradation in human osteoarthritis explants. Arthritis and rheumatism, 46(7), 1789–1803. doi:10.1002/art.10356

Häuselmann, H. J., Stefanovic-Racic, M., Michel, B. A., & Evans, C. H. (1998). Differences in nitric oxide production by superficial and deep human articular chondrocytes: implications for proteoglycan turnover in inflammatory joint diseases. Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950), 160(3), 1444–1448.

Kamekura, S., Kawasaki, Y., Hoshi, K., Shimoaka, T., Chikuda, H., Maruyama, Z., ... Kawaguchi, H. (2006). Contribution of runt-related transcription factor 2 to the pathogenesis of osteoarthritis in mice after induction of knee joint instability. Arthritis and rheumatism, 54(8), 2462–2470. doi:10.1002/art.22041

Kang, E. H., Lee, Y. J., Kim, T. K., Chang, C. B., Chung, J.-H., Shin, K., ... Song, Y. W. (2010). Adiponectin is a potential catabolic mediator in osteoarthritis cartilage. Arthritis research & therapy, 12(6), R231. doi:10.1186/ar3218

Kelso, E. B., Lockhart, J. C., Hembrough, T., Dunning, L., Plevin, R., Hollenberg, M. D., ... Ferrell, W. R. (2006). Therapeutic promise of proteinase-activated receptor-2 antagonism in joint inflammation. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 316(3), 1017–1024. doi:10.1124/jpet.105.093807

Kim, H. A., Cho, M.-L., Choi, H. Y., Yoon, C. S., Jhun, J. Y., Oh, H. J., & Kim, H.-Y. (2006). The catabolic pathway mediated by Toll-like receptors in human osteoarthritic chondrocytes. Arthritis and rheumatism, 54(7), 2152–2163. doi:10.1002/art.21951

Kirkham, B. (1991). Interleukin-1, immune activation pathways, and different mechanisms in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases, 50(6), 395–400.

Klatt, A. R., Zech, D., Kühn, G., Paul-Klausch, B., Klinger, G., Renno, J. H., ... Wielckens, K. (2009). Discoidin domain receptor 2 mediates the collagen II-dependent release of interleukin-6 in primary human chondrocytes. The Journal of pathology, 218(2), 241–247. doi:10.1002/path.2529

Komori, T. (2010). Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX2. Cell and tissue research, 339(1), 189–195. doi:10.1007/s00441-009-0832-8

Kuroki, K., Stoker, A. M., Sims, H. J., & Cook, J. L. (2010). Expression of Toll-like receptors 2 and 4 in stifle joint synovial tissues of dogs with or without osteoarthritis. American journal of veterinary research, 71(7), 750–754. doi:10.2460/ajvr.71.7.750

Lago, R., Gomez, R., Otero, M., Lago, F., Gallego, R., Dieguez, C., ... Gualillo, O. (2008). A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society, 16(9), 1101–1109. doi:10.1016/j.joca.2007.12.008

Lee, J. H., Ort, T., Ma, K., Picha, K., Carton, J., Marsters, P. A., ... Blake, S. (2009). Resistin is elevated following traumatic joint injury and causes matrix degradation and release of inflammatory cytokines from articular cartilage in vitro. Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society, 17(5), 613–620. doi:10.1016/j.joca.2008.08.007

Leitinger, B., & Kwan, A. P. L. (2006). The discoidin domain receptor DDR2 is a receptor for type X collagen. Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology, 25(6), 355–364. doi:10.1016/j.matbio.2006.05.006

Li, X., Ellman, M., Muddasani, P., Wang, J. H.-C., Cs-Szabo, G., van Wijnen, A. J., & Im, H.-J. (2009). Prostaglandin E2 and its cognate EP receptors control human adult articular cartilage homeostasis and are linked to the pathophysiology of osteoarthritis. Arthritis and rheumatism, 60(2), 513–523. doi:10.1002/art.24258

Liacini, A., Sylvester, J., Li, W. Q., & Zafarullah, M. (2002). Inhibition of interleukin-1-stimulated MAP kinases, activating protein-1 (AP-1) and nuclear factor kappa B (NF-kappa B) transcription factors down-regulates matrix metalloproteinase gene expression in articular chondrocytes. Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology, 21(3), 251–262.

Lin, A. C., Seeto, B. L., Bartoszko, J. M., Khoury, M. A., Whetstone, H., Ho, L., ... Alman, B. A. (2009). Modulating hedgehog signaling can attenuate the severity of osteoarthritis. Nature medicine, 15(12), 1421–1425. doi:10.1038/nm.2055

Loeser, R. F., Goldring, S. R., Scanzello, C. R., & Goldring, M. B. (2012). Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. Arthritis & Rheumatism, 64(6), 1697–1707. doi:10.1002/art.34453

Luyten, F. P., Tylzanowski, P., & Lories, R. J. (2009). Wnt signaling and osteoarthritis. Bone, 44(4), 522–527. doi:10.1016/j.bone.2008.12.006

Marok, R., Winyard, P. G., Coumbe, A., Kus, M. L., Gaffney, K., Blades, S., ... Baeuerle, P. A. (1996). Activation of the transcription factor nuclear factor-kappaB in human inflamed synovial tissue. Arthritis and rheumatism, 39(4), 583–591.

Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.-P., & Fahmi, H. (2003). Cyclooxygenase-2 and prostaglandins in articular tissues. Seminars in arthritis and rheumatism, 33(3),

155–167.

Mengshol, J. A., Vincenti, M. P., Coon, C. I., Barchowsky, A., & Brinckerhoff, C. E. (2000). Interleukin-1 induction of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) gene expression in chondrocytes requires p38, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor kappaB: differential regulation of collagenase 1 and collagenase 3. Arthritis and rheumatism, 43(4), 801–811. doi:10.1002/1529-0131(200004)43:4<801::AID-ANR10>3.0.CO;2-4

Merline, R., Schaefer, R. M., & Schaefer, L. (2009). The matricellular functions of small leucine-rich proteoglycans (SLRPs). Journal of Cell Communication and Signaling, 3(3-4), 323–335. doi:10.1007/s12079-009-0066-2

Otero, M., Plumb, D. A., Tsuchimochi, K., Dragomir, C. L., Hashimoto, K., Peng, H., ... Goldring, M. B. (2012). E74-like factor 3 (ELF3) impacts on matrix metalloproteinase 13 (MMP13) transcriptional control in articular chondrocytes under proinflammatory stress. The Journal of biological chemistry, 287(5), 3559–3572. doi:10.1074/jbc.M111.265744

Park, J. Y., Pillinger, M. H., & Abramson, S. B. (2006). Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. Clinical immunology (Orlando, Fla.), 119(3), 229–240. doi:10.1016/j.clim.2006.01.016

Pelletier, J. P., Caron, J. P., Evans, C., Robbins, P. D., Georgescu, H. I., Jovanovic, D., ... Martel-Pelletier, J. (1997). In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy. Arthritis and rheumatism, 40(6), 1012–1019. doi:10.1002/1529-0131(199706)40:6<1012::AID-ART3>3.0.CO;2-#

Peng, H., Tan, L., Osaki, M., Zhan, Y., Ijiri, K., Tsuchimochi, K., ... Goldring, M. B. (2008). ESE-1 is a potent repressor of type II collagen gene (COL2A1) transcription in human chondrocytes. Journal of cellular physiology, 215(2), 562–573. doi:10.1002/jcp.21338

Rao, P., & Knaus, E. E. (2008). Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société canadienne des sciences pharmaceutiques, 11(2), 81s–110s.

Roman-Blas, J. A., & Jimenez, S. A. (2006). NF-kappaB as a potential therapeutic target in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society, 14(9), 839–848. doi:10.1016/j.joca.2006.04.008

Rudders, S., Gaspar, J., Madore, R., Voland, C., Grall, F., Patel, A., ... Oettgen, P. (2001). ESE-1 is a novel transcriptional mediator of inflammation that interacts with NF-kappa B to regulate the inducible nitric-oxide synthase gene. The Journal of biological chemistry, 276(5), 3302–3309. doi:10.1074/jbc.M006507200

Ryu, Je-Hwang, Yang, S., Shin, Y., Rhee, J., Chun, C.-H., & Chun, J.-S. (2011). Interleukin-6 plays an essential role in hypoxia-inducible factor 2α-induced experimental osteoarthritic cartilage destruction in mice. Arthritis and rheumatism, 63(9), 2732–2743. doi:10.1002/art.30451

Ryu, J-H, Shin, Y., Huh, Y. H., Yang, S., Chun, C.-H., & Chun, J.-S. (2012). Hypoxia-inducible factor-2α regulates Fas-mediated chondrocyte apoptosis during osteoarthritic cartilage destruction. Cell death and differentiation, 19(3), 440–450. doi:10.1038/cdd.2011.111

Scanzello, C. R., Plaas, A., & Crow, M. K. (2008). Innate immune system activation in osteoarthritis: is osteoarthritis a chronic wound? Current opinion in rheumatology, 20(5), 565–572. doi:10.1097/BOR.0b013e32830aba34

Schaefer, L., Babelova, A., Kiss, E., Hausser, H.-J., Baliova, M., Krzyzankova, M., ... Gröne, H.-J. (2005). The matrix component biglycan is proinflammatory and signals through Toll-like receptors 4 and 2 in macrophages. The Journal of clinical investigation, 115(8), 2223–2233. doi:10.1172/JCI23755

Shan, Z.-Z., Masuko-Hongo, K., Dai, S.-M., Nakamura, H., Kato, T., & Nishioka, K. (2004). A Potential Role of

15-Deoxy-Δ12,14-prostaglandin J2 for Induction of Human Articular Chondrocyte Apoptosis in Arthritis. Journal of Biological Chemistry, 279(36), 37939–37950. doi:10.1074/jbc.M402424200

Tak, P. P., & Firestein, G. S. (2001). NF-kB: a key role in inflammatory diseases. Journal of Clinical Investigation, 107(1), 7–11.

Thirunavukkarasu, K., Pei, Y., Moore, T. L., Wang, H., Yu, X.-P., Geiser, A. G., & Chandrasekhar, S. (2006). Regulation of the human ADAMTS-4 promoter by transcription factors and cytokines. Biochemical and biophysical research communications, 345(1), 197–204. doi:10.1016/j.bbrc.2006.04.023

Thirunavukkarasu, K., Pei, Y., & Wei, T. (2007). Characterization of the human ADAMTS-5 (aggrecanase-2) gene promoter. Molecular biology reports, 34(4), 225–231. doi:10.1007/s11033-006-9037-3

Van der Heijden, I. M., Wilbrink, B., Tchetverikov, I., Schrijver, I. A., Schouls, L. M., Hazenberg, M. P., ... Tak, P. P. (2000). Presence of bacterial DNA and bacterial peptidoglycans in joints of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides. Arthritis and rheumatism, 43(3), 593–598. doi:10.1002/1529-0131(200003)43:3<593::AID-ANR16>3.0.CO;2-1

Vane, J. R., & Botting, R. M. (2003). The mechanism of action of aspirin. Thrombosis research, 110(5-6), 255–258.

Vogel, W., Gish, G. D., Alves, F., & Pawson, T. (1997). The discoidin domain receptor tyrosine kinases are activated by collagen. Molecular cell, 1(1), 13–23.

Wang, M., Shen, J., Jin, H., Im, H.-J., Sandy, J., & Chen, D. (2011). Recent progress in understanding molecular mechanisms of cartilage degeneration during osteoarthritis. Annals of the New York Academy of Sciences, 1240, 61–69. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06258.x

Whiteman, M., Armstrong, J. S., Cheung, N. S., Siau, J.-L., Rose, P., Schantz, J.-T., ... Halliwell, B. (2004). Peroxynitrite mediates calcium-dependent mitochondrial dysfunction and cell death via activation of calpains. FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 18(12), 1395–1397. doi:10.1096/fj.03-1096fje

Wu, G.-J., Chen, T.-G., Chang, H.-C., Chiu, W.-T., Chang, C.-C., & Chen, R.-M. (2007). Nitric oxide from both exogenous and endogenous sources activates mitochondria-dependent events and induces insults to human chondrocytes. Journal of cellular biochemistry, 101(6), 1520–1531. doi:10.1002/jcb.21268

Wu, J., Duan, R., Cao, H., Field, D., Newnham, C. M., Koehler, D. R., ... Hu, J. (2008). Regulation of epithelium-specific Ets-like factors ESE-1 and ESE-3 in airway epithelial cells: potential roles in airway inflammation. Cell research, 18(6), 649–663. doi:10.1038/cr.2008.57

Xiang, Y., Masuko-Hongo, K., Sekine, T., Nakamura, H., Yudoh, K., Nishioka, K., & Kato, T. (2006). Expression of proteinase-activated receptors (PAR)-2 in articular chondrocytes is modulated by IL-1beta, TNF-alpha and TGF-beta. Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society, 14(11), 1163–1173. doi:10.1016/j.joca.2006.04.015

Xu, L., Peng, H., Glasson, S., Lee, P. L., Hu, K., Ijiri, K., ... Li, Y. (2007). Increased expression of the collagen receptor discoidin domain receptor 2 in articular cartilage as a key event in the pathogenesis of osteoarthritis. Arthritis and rheumatism, 56(8), 2663–2673. doi:10.1002/art.22761

Xu, L., Peng, H., Wu, D., Hu, K., Goldring, M. B., Olsen, B. R., & Li, Y. (2005). Activation of the discoidin domain receptor 2 induces expression of matrix metalloproteinase 13 associated with osteoarthritis in mice. The Journal of biological chemistry, 280(1), 548–555. doi:10.1074/jbc.M411036200

Wu, Q., Henry JL. Toll-like receptors: At the intersection of osteoarthritis pathology and pain. In: Rothschild, B. M. (2012). Principles of Osteoarthritis- Its Definition, Character, Derivation and Modality-Related Recognition. Rijeka, Croatia: InTech .429-444.

Yang, S., Kim, J., Ryu, J.-H., Oh, H., Chun, C.-H., Kim, B. J., ... Chun, J.-S. (2010). Hypoxia-inducible factor-2alpha

is a catabolic regulator of osteoarthritic cartilage destruction. Nature medicine, 16(6), 687–693. doi:10.1038/nm.2153

Yorimitsu, M., Nishida, K., Shimizu, A., Doi, H., Miyazawa, S., Komiyama, T., ... Ozaki, T. (2008). Intra-articular injection of interleukin-4 decreases nitric oxide production by chondrocytes and ameliorates subsequent destruction of cartilage in instability-induced osteoarthritis in rat knee joints. Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society, 16(7), 764–771. doi:10.1016/j.joca.2007.11.006

Zhang, Q., Hui, W., Litherland, G. J., Barter, M. J., Davidson, R., Darrah, C., ... Young, D. A. (2008). Differential Toll-like receptor-dependent collagenase expression in chondrocytes. Annals of the rheumatic diseases, 67(11), 1633–1641. doi:10.1136/ard.2007.079574

Zhu, F., Wang, P., Kontrogianni-Konstantopoulos, A., & Konstantopoulos, K. (2010). Prostaglandin (PG)D2 and 15-deoxy-?12,14-PGJ2, but not PGE2, Mediate Shear-Induced Chondrocyte Apoptosis via Protein Kinase A-dependent Regulation of Polo-like Kinases. Cell death and differentiation, 17(8), 1325–1334. doi:10.1038/cdd.2010.13

Zhu, M., Chen, M., Zuscik, M., Wu, Q., Wang, Y.-J., Rosier, R. N., ... Chen, D. (2008). Inhibition of beta-catenin signaling in articular chondrocytes results in articular cartilage destruction. Arthritis and rheumatism, 58(7), 2053–2064. doi:10.1002/art.23614

Zhu M, Chen M, Zuscik M et al. Inhibition of β-catenin signaling in articular chondrocytes results in articular cartilage destruction. Arthritis and Rheumatism 2008;58:2053-2064.

Molecular pathology of inflammation in osteoarthritis

Waranee Pradit[1,*], Siriwadee Chomdej[1] and Korakot Nganvongpanit[2]

[1]Department of Biology, Faculty of Science, Chiang Mai University
[2]Bone and Joint Research Laboratory, Department of Veterinary Biosciences and Veterinary Public Health, Faculty of Veterinary Medicine, Chiang Mai University

Abstract Inflammation closely concern with pathogenesis of osteoarthritis by promoting expression of important enzymes degrading extracellular matrix of cartilage including collagenases and aggrecanases. However, due to complex mechanism of inflammation, there are many studies to find out the pro-inflammatory agents and responding molecules in osteoarthritis both in vitro and in vivo levels in humans and animal models. This review declares and discusses the role of pro-inflammatory agents and responding molecules secreted by various cell types in joint as well as innate immunity related with inflammation in osteoarthritis.

Key words; pro-inflammatory agents, signaling pathway, innate immunity, osteoarthritis