เชียงใหม่สัตวแพทยสาร 2557; 12(3): 209-224

บทความปริทัศน์

เมแทบอลิซึมของกระดูกอ่อนและแนวทางการรักษาโรคข้อเสื่อม

กิตติศักดิ์ พุทธชาติ[1,*], วารณี ประดิษฐ์[1], ธนิตา พิทักษ์อรรณพ[2], บุรินทร์ บุณศรี[2], กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์[2]

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

บทคัดย่อ กระดูกอ่อนเป็นเนื้อเยื่อที่พบบริเวณข้อต่อของกระดูก มีบทบาทสำคัญในการป้องกันกระดูกจากแรงกระแทกเมื่อร่างกายเคลื่อนไหว ดังนั้น โครงสร้างของเนื้อเยื่อกระดูกอ่อนจึงมีการจัดเรียงตัวสารชีวโมเลกุลที่ช่วยในการลดแรงกระแทก โดยเฉพาะร่างแหคอลลาเจน ซึ่งประกอบไปด้วยสารสำคัญ ได้แก่ คอลลาเจน ชนิด 2 และโปรตีโอไกลแคน การสร้างสารชีวโมเลกุลของเซลล์กระดูกอ่อนจะต้องได้รับสารกระตุ้นกระบวนการสังเคราะห์สารชีวโมเลกุล (anabolic factors) ที่สำคัญ เช่น insulin-like growth factor-1 (IGF-1), bone morphogenetic proteins (BMPs), osteogenic protein-I (OP-1 หรือ BMP-7), cartilage-derived morphogenetic proteins (CDMPs), TGF-β และ fibroblast growth factor (FGFs) อย่างไรก็ตาม กระดูกอ่อนได้รับความเครียดเชิงกลจากการเคลื่อนไหวของร่างกายอยู่ตลอดเวลาและอายุที่มากขึ้นของเซลล์ ซึ่งความเครียดเหล่านี้จัดเป็นสาเหตุสำคัญประการหนึ่งที่ทำให้กระดูกอ่อนเสื่อมสลาย เนื่องจากมีการกระตุ้นให้สร้างสาร proinflamatory cytokines เช่น interleukin-1β, tumor necrosis factor (TNF)-α และ interleukine-6 ซึ่งสารเหล่านี้สามารถเร่งอัตราการสลายสารชีวโมเลกุลได้สูงกว่าภาวะปกติ ดังนั้นการรักษาสมดุลของการสร้างและสลายของกระดูกอ่อนจึงเป็นกระบวนการสำคัญมาก หากกระดูกอ่อนมีอัตราการสลายสารชีวโมเลกุลมากกว่าการสร้างใหม่จะนำไปสู่การเกิดโรค เช่น โรคข้อเสื่อม เป็นต้น ปัจจุบันมีการพัฒนายาให้มีความจำเพาะต่อการรักษาโรคข้อเสื่อม โดยเรียกยากลุ่มนี้ว่า disease modifying anti-osteoarthritis drug (DMOAD) เช่น diacerein, glucosamine N-acetylglucosamine และ green tea polyphenols ยาเหล่านี้มีผลข้างเคียงน้อย นอกจากนี้ ยังมีการพัฒนายาที่มีศักยภาพภาพในการยับยั้งการส่งสัญญาณต่างๆ ภายในเซลล์เพื่อนำมารักษาโรคข้อเสื่อม รวมถึงการลดการอักเสบผ่าน adenosine receptor ได้แก่ A_{2A} adenosine receptor ซึ่งสามารถยับยั้งการอักเสบได้เป็นอย่างดี และน่าจะสามารถนำมาเป็นเป้าหมายที่สำคัญในการรักษาโรคข้อเสื่อมได้ **เชียงใหม่สัตวแพทยสาร 2557; 12(3): 209-224**

คำสำคัญ : โรคข้อเสื่อม, เซลล์กระดูกอ่อน, ยา DMOAD, กระบวนการอักเสบ, โปรตีนตัวรับ adenosine

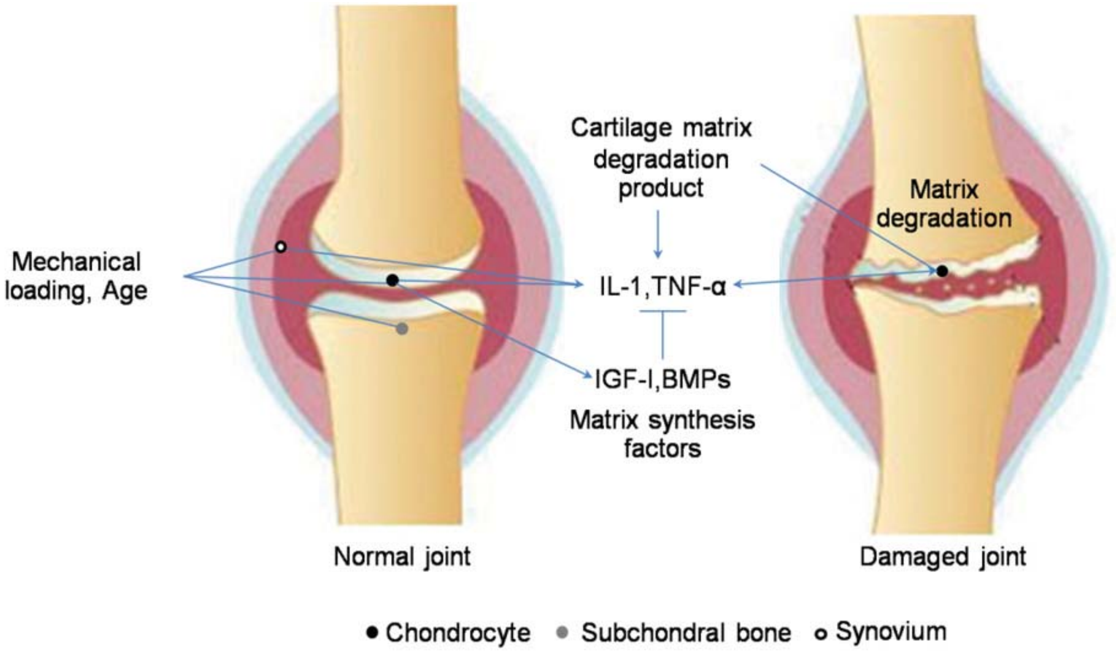
---

ติดต่อขอสำเนาบทความได้ที่ : กิตติศักดิ์ พุทธชาติ, ภาควิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ต.สุเทพ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200, E-mail address: k_buddhachat@yahoo.com; ได้รับบทความ วันที่ 12 ธันวาคม 2556

กระบวนการสลายสารชีวโมเลกุลและกระบวนการอักเสบในกระดูกอ่อน

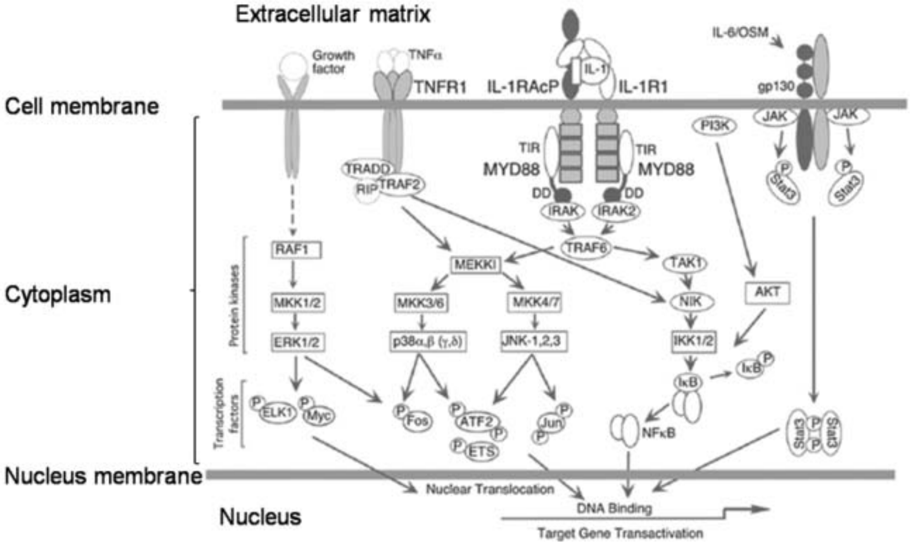
เซลล์กระดูกอ่อนในภาวะที่มีการดำเนินของโรคข้อเสื่อมนั้นจะมีความล้มเหลวในการรักษาสมดุลของเมแทบอลิซึมการเพิ่มอัตราการสลายของ extracellular matrix (ECM) จะมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มระดับการผลิตของเอนไซม์ proteinases ได้แก่ matrix metalloproteinases (MMP-1, 3, 8, และ 13) และ aggrecanases (ADAMTS-4, และ -5) โดยเอนไซม์เหล่านี้จะส่งผลต่อการทำลายเนื้อของกระดูกอ่อน การสูญเสีย proteoglycan และการย่อยของ type II collagen จะเริ่มต้นที่ส่วนพื้นผิวกระดูกอ่อนข้อต่อก่อน ทำให้ปริมาณน้ำในกระดูกอ่อนสูงขึ้น และยังทำให้เกิดการสูญเสียประสิทธิภาพของความแข็งแรงและยืดหยุ่นของกระดูกอ่อนจากการศึกษาน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมพบว่าทั้ง aggrecanase และ MMPs ทำให้ aggrecan ถูกย่อยสลายได้ (Struglics et al., 2006) นอกจากนี้ยังพบว่า MMP-13 มีความจำเพาะต่อการย่อยสลาย type II collagen จากการศึกษาด้วยวิธี immunolocalization พบว่ามีการแสดงออกของ MMP-13 ในกระดูกอ่อนของผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมด้วย (Tetlow et al., 2001; Wu et al., 2002) แสดงให้เห็นถึงกลไกการทำลายของเซลล์กระดูกอ่อนที่มีความเกี่ยวข้องกับส่วน matrix นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงการตอบสนองของกระบวนการเมแทบอลิซึมในเซลล์กระดูกอ่อน ในเซลล์กระดูกอ่อนจะมีโปรตีนตัวรับ (receptor) (Guilak et al., 2004) ทำหน้าที่ตอบสนองต่อความเครียดจากการกระตุ้นด้วยแรงเชิงกล และผลผลิตจากการย่อยสลายของ ECM ซึ่งรวมถึงชิ้นส่วนของ fibronectin(FN) โดยชิ้นส่วนของ FN จะจับกับ intregrinsที่อยู่บนผิวของเซลล์กระดูกอ่อน ทำให้กระตุ้นการสร้าง proteinase ที่ย่อยสลาย ECM (Homandberg, 2001) และส่งผลกระทบต่อการเรียงตัวของเส้นใยต่างๆ ใน ECM ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงเชิงคุณภาพ การกระจายตัว หรือองค์ประกอบของสารชีวโมเลกุลใน ECM (Pritzker et al., 2006)

ระยะแรกเริ่มของโรคข้อเสื่อม เซลล์กระดูกอ่อนจะเพิ่มปริมาณมากขึ้นเพียงแค่ชั่วคราว เพื่อเพิ่มปริมาณของสารชีวโมเลกุลต่างๆ ของเนื้อเยื่อกระดูกอ่อนที่ถูกทำลายไปเป็นการตอบสนองของเซลล์กระดูกอ่อนในการทำหน้าที่ซ่อมแซมส่วนสึกหรอ จากการศึกษาการแสดงออกของยีนทั้งหมดในระดับ genomic และ proteomic พบว่ามีการแสดงออกของยีน type II collagen (COL2AI) เพิ่มขึ้น ในระยะแรกเริ่มของโรค (Aigner et al., 2004; Hermansson et al., 2004) ซึ่งอาจจะเกิดจากในระยะนี้เซลล์ยังคงสามารถสร้างสาร anabolic factors เช่น bone morphogenetic protein-2 (BMP2) และ inhibinβA/activin(Fukui et al., 2003; Hermansson et al., 2004) นอกจากนี้ยังมีสารในกลุ่ม transforming growth factor (TGF)-β ซึ่งกระตุ้นการสังเคราะห์ aggrecan พร้อมกับมีการเกิด fibrocartilage และ osteophytes โครงสร้างของกระดูกในส่วน periphery ของผิวข้อต่อ แม้ว่าจะพบการลดลงในการแสดงออกของยีน SOX-9 (sex determining region Y box-9; transcription factor ของยีนในกลุ่ม collagen) แต่ก็ไม่ส่งผลต่อการสังเคราะห์ของ type II collagen (Aigner et al., 2003; Tchetina et al., 2005) ในระยะตอนท้ายของการเกิดโรคข้อเสื่อมองค์ประกอบต่างๆ ของ ECM ในกระดูกอ่อนจะถูกทำลายรวมทั้ง collagen network นอกจากนี้เซลล์กระดูกอ่อนจะสูญเสียความสามารถในการซ่อมแซมเนื่องจากความเครียดทำให้เกิดการตายของเซลล์กระดูกอ่อนแบบ apoptosis หรือ senescence (Aigner et al., 2004)



รูปที่ 1 กลไกการเกิดโรคข้อเสื่อม IL-1; interleukin-1, TNF-α; tumor necrosis factor α, IGF-1; insulin growth like factor-1, BMPs; bone morphogenetic proteins (ดัดแปลงจาก Goldring, 2006)

จากปัจจัยต่างๆซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคข้อเสื่อม อายุที่เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งที่ส่งผลให้เกิดความเปลี่ยนแปลงหน้าที่ของเซลล์กระดูกอ่อน รวมทั้งการได้รับการกระทบกระเทือนที่มากเกินไปของข้อต่อ ปัจจัยเหล่านี้ชักนำให้เกิดการอักเสบบริเวณข้อต่อ โดยเซลล์เยื่อหุ้มข้อและเซลล์กระดูกอ่อนจะเพิ่มการหลั่งสาร inflammatory cytokines เช่น IL-1β และ TNF-α ซึ่งสารเหล่านี้จะกระตุ้นกระบวนการสลาย matrix ที่เนื้อเยื่อกระดูกอ่อน (รูป 1) (Goldring & Berenbaum, 2004; Goldring & Goldring, 2004) โรคข้อเสื่อมนั้นไม่จัดว่าเป็นการอักเสบแบบ arthropathyเนื่องจากไม่มี neutrophils ในน้ำไขข้อและบริเวณที่มีการอักเสบ อย่างไรก็ตามการอักเสบที่เยื่อบุข้อนั้นเป็นเหตุการณ์ปกติที่เกิดขึ้น และสามารถพัฒนาเป็นโรคข้อเสื่อมได้เนื่องจากการผลิตสาร proinflammatory cytokines ที่มากกว่าปกติ นำไปสู่การพัฒนาเป็นโรคข้อเสื่อมในระยะต้นและท้าย (Malemud, 2004a) จากการศึกษาทั้งในเซลล์เพาะเลี้ยงและสัตว์ทดลองพบว่า interleukin-1 (IL-1) และ tumor necrosis factor (TNF)-α เป็น catabolic cytokines ที่สำคัญต่อภาวะเริ่มต้นและภาวะต่อเนื่องในการทำลายกระดูกอ่อนข้อต่อ เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของระดับ catabolic enzymes, prostaglandins, nitric oxide และโปรตีนอื่นๆ ที่พบในของเหลว และเนื้อเยื่อในโรคข้อเสื่อมมีความสัมพันธ์กับระดับของสาร IL-1 และ TNF-α และจากการศึกษาด้วย anticytokineชนิดต่างๆ ทำให้พบวิถีการส่งสัญญาณจากการกระตุ้นด้วยสาร IL-1 และ TNF-αดังรูป 2 (Evans, 2005; Malemud, 2004a)



รูปที่ 2 วิถีการส่งสัญญาณของการกระตุ้นด้วย cytokines และ growth factor ต่อการแสดงออกของยีนต่างๆ ในเซลล์กระดูกอ่อน AKT; protein kinase B, ATF-2; activating transcription factor-1, DD; death domain, ELF; E74-like factor, ERK; extracellular signal-related kinase, ETS; E Twenty Six, Fos; v-Fos homologue osteosarcoma oncogene, gp 130; glycoprotein 130, IkB; inhibitor of kappa B IL; interleukin, IL-1RI; type I IL-1 receptor, IL-1RAcP; IL-1 receptor accessory protein, IRAK; IL-1 receptor associated kinase, JAK; Janus activating kinase, JNK; c-Jun N-terminal kinase, MAPK; mitogen-activated protein kinase, MEKK1; mitogen-activated ERK kinase kinase, MKK; MAP kinase kinase, Myc; myogenic transcription factor, MYD88; myeloid differentiation primary response gene 88, NF-kB; nuclear factor kappa B, OSM; oncostatin M, P; phosphate, PI3K; phosphoinositol-kinase, RAF; receptor associated factor, RIP; receptor-interacting protein, Stat3; signal transducer and activator of transcription, TIR; Toll/IL-1 receptor domain, TNFa; tumour necrosis factor alpha, TNFR1; tumor necrosis factor receptor, TRADD; TNF receptor-associated death domain receptor (TRADD), TRAF2; TNF receptor associated factor 2 (ดัดแปลงจาก Goldring, 2006)

กลไกสำคัญที่ทำให้เกิดโรคข้อเสื่อมเกิดจากการที่เซลล์กระดูกอ่อน มีส่วนร่วมในกระบวนการทำลายของ ECM โดยตรง เพราะไม่เพียงแต่ตอบสนองต่อสาร catabolic cytokines ที่หลั่งออกจากส่วนเนื้อเยื่ออื่นของข้อต่อเท่านั้นแต่เซลล์กระดูกอ่อนยังเป็นแหล่งสร้างสาร cytokines เหล่านั้นด้วย (Goldring & Berenbaum, 2004; Goldring & Goldring, 2004) ดังนั้นเซลล์กระดูกอ่อนจึงทำให้กระบวนการทำลายของกระดูกอ่อนดำเนินไปอย่างต่อเนื่อง โดยเป็นผลมาจากทั้ง autocrine และ paracrine ของสาร IL-1 รวมทั้งสารอักเสบอื่นๆ จากการศึกษาด้วย immunostaining พบว่าเซลล์กระดูกอ่อนในโรคข้อเสื่อมมีการผลิตสาร IL-1, IL-1β converting enzyme (caspase-I) และ type I IL-1 receptor (IL1RI) ซึ่งสาร IL-1 ที่สังเคราะห์จากเซลล์กระดูกอ่อนมีความเข้มข้นเพียงพอที่จะกระตุ้นการแสดงออกของยีน MMPs, aggrecanases และ ยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเสื่อมสลายอื่นๆ นอกจากนี้ยังพบ IL-1 มีการแสดงออกในบริเวณเดียวกันกับ TNF-α,

MMP-1,-3,-8 และ-13 รวมทั้งชิ้นส่วนของ type II collagen ที่ถูกย่อยสลาย ในกระดูกอ่อนที่เป็นโรคข้อเสื่อม (Tetlow et al., 2001; Wu et al., 2002)

นอกจาก IL-1 และ TNF-α ที่สร้างจากเซลล์กระดูกอ่อนจะชักนำการสังเคราะห์ MMPs และ proteinases อื่นๆ แล้วยังสามารถกระตุ้นการสังเคราะห์ prostaglandin E_2 (PGE_2) โดยกระตุ้นการแสดงออกของยีน COX-2, microsomal PGE synthesis-I (mPGES-I) และ soluble phospholipase A2 (sPLA2) IL-1 และ TNF-α ยังสามารถเพิ่มการผลิต nitric oxide ผ่าน inducible nitric oxide synthetase (iNOSหรือ NOS2) และ proinflammatory cytokines อื่นๆ เช่น IL-6, leukemia inhibitory factor (LIF), IL-17 และ IL-18 (Goldring & Goldring, 2004) ประกอบกับเซลล์กระดูกอ่อนยังคงมีการแสดงออกของ chemokines อีกหลายชนิด และมีโปรตีนตัวรับที่สามารถตอบสนองต่อกระบวนการย่อยสลายของกระดูกอ่อน (Borzì et al., 2004) นอกจาก IL-1 และ TNF-α แล้วยังมีสารอีกหลายชนิดที่ส่งเสริมการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อน เช่น oncostatin M (OSM) ที่จับกับ gp130 receptor ซึ่งจะส่งผลต่อการตอบสนองของกระบวนการเสื่อมสลายในเซลล์กระดูกอ่อนอย่างอ่อนๆ เท่านั้น แต่จะรุนแรงมากขึ้นถ้าถูกกระตุ้นพร้อมกับ IL-1 และ TNF-α (Barksby et al., 2006)

กระบวนการสังเคราะห์สารชีวโมเลกุลในกระดูกอ่อน

growth factor และ differentiation factor หลายชนิดสามารถควบคุมการพัฒนากระดูกอ่อนโดยควบคุมผ่านการกระตุ้นเซลล์กระดูกอ่อน โดยการเร่งกระบวนการสังเคราะห์สารชีวโมเลกุลที่เป็นองค์ประกอบสำคัญในส่วน matrix ของกระดูกอ่อน และยับยั้งกระบวนการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อนด้วยสารกระตุ้นกระบวนการสังเคราะห์สารชีวโมเลกุล (anabolic factors) ที่สำคัญซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำงานของเซลล์กระดูกอ่อน ได้แก่ insulin-like growth factor-1 (IGF-1), bone morphogenetic proteins (BMPs), osteogenic protein-I (OP-1 หรือ BMP-7), cartilage-derived morphogenetic proteins (CDMPs), TGF-β และ fibroblast growth factor (FGFs) IGF-1 และสารอื่นๆ มีส่วนส่งเสริมการสร้างสารให้แก่ matrix โดยพบว่าสารเหล่านี้จะมีการแสดงออกลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้น (Denko & Malemud, 2005; Loeser, 2004) รวมถึงประสิทธิภาพของ BMP-6 ที่กระตุ้นการสังเคราะห์สาร proteoglycan และการผลิต BMP-7 ก็ลดลงตามอายุเช่นกัน (Bobacz et al., 2003; Chubinskaya et al., 2002) นอกจากนี้การส่งสัญญาณจากการกระตุ้นของ TGF-β จะลดลงในเซลล์กระดูกอ่อนที่อายุมาก ซึ่งเหตุการณ์ทั้งหมดบ่งชี้ว่าเมื่อเซลล์มีอายุมากขึ้นทำให้ประสิทธิภาพในการสังเคราะห์สารชีวโมเลกุลของเซลล์ลดลง จึงทำให้การซ่อมแซมส่วนที่เสียหายในกระดูกอ่อนเกิดขึ้นอย่างไม่มีประสิทธิภาพ(Blaney et al., 2005)

Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)

IGF-1 เป็นสารที่มีความสำคัญมากต่อการรักษาสมดุลในกระดูกอ่อนซึ่งจะช่วยให้มีการกระตุ้นการสังเคราะห์ proteoglycan และทำให้เซลล์กระดูกอ่อนมีชีวิตรอด ซึ่งมีฤทธิ์ตรงกันข้ามกับสาร catabolic cytokine สารนี้ที่มีประสิทธิภาพกระตุ้นการแบ่งเซลล์ได้ เมื่อ IGF-I ทำงานร่วมกับ FGF-2 หรือ BMP-7 (Loeser et al., 2005; Loeser et al., 2003) จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่เป็นโรคข้อและคนที่เป็นโรคข้อเสื่อม ถึงแม้ว่าจะมีการเพิ่มระดับโปรตีนตัวรับ IGF-1(IGF-1 receptor) แต่กลับพบว่าเซลล์กระดูกอ่อนมีการตอบสนองต่อ IGF-1 น้อยลง ทั้งนี้เนื่องจากการเพิ่มของระดับโปรตีน IGF binding proteins (IGFBPs) ที่ไปจับกับ IGF-1 ทำให้รบกวนการทำงานของ IGF-I (Iwanaga et al., 2005) มีรายงานในข้อกระดูกที่เป็นรูมาตอยด์และข้อเสื่อม พบว่าสมดุลระหว่าง IGF-1 และ IGFBPs ที่ผิดปกติไปอาจจะทำให้การตอบสนองของเซลล์กระดูกอ่อนต่อ IGF-1 บกพร่องดังนั้นสารที่สามารถยับยั้งการจับกันของ IGF-1 กับ IGFBPs อาจจะทำให้ IGF-1 กลับมาทำงานได้เป็นปกติ ซึ่งเป็นเป้าหมายที่สำคัญอย่างหนึ่งในการรักษาโรคข้อเสื่อม

(De Ceuninck et al., 2004) นอกจากนี้ความไวของการตอบสนองต่อ IGF-1 ที่ลดลงอาจจะเกิดจาก IL-1 induced suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) ซึ่งลดการเกิดกระบวนการ phosphorylation ของ insulin receptor substrate-I (IRS-I) จึงทำให้การส่งสัญญาณจาก IGF-1 ลดลง (Smeets et al., 2006)

Transforming growth factor-β (TGF-β)

TGF-β 1, 2 และ 3 นั้นสามารถกระตุ้นการสังเคราะห์ proteoglycan และ type II collagen ใน primary chondrocyte และ cartilage explants จากการวิเคราะห์ด้วย microarray ของเซลล์กระดูกอ่อน พบว่า TGF-β สามารถต่อต้านการแสดงออกของยีนจำนวนมากที่ถูกกระตุ้นด้วย IL-1 ในกระดูกอ่อนที่ได้รับบาดเจ็บ (Takahashi et al., 2005) อย่างไรก็ตามมีการศึกษาถึงผลข้างเคียงของ TGF-β ที่เกิดขึ้นต่อข้อต่อ พบว่าทำให้เกิด osteophyte การบวมและ synovial hyperplasia เมื่อไม่นานมานี้มีการศึกษาพบว่า TGF-β สามารถกระตุ้นการแสดงออกของ ADAMTS-4 ใน human primary chondrocyte และส่งเสริมการทำลายของ aggrecan (Moulharat et al., 2004) ซึ่งแสดงให้เห็นว่า TGF-β มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการ proteoglycan turnover ในกระดูกอ่อนที่โตเต็มที่ การลดการส่งสัญญาณจาก TGF-β ทำให้ประสิทธิภาพการป้องกันการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อนลดลงในระหว่างการพัฒนาของโรคข้อเสื่อม เนื่องมาจากการที่ Smadsซึ่งเป็น transcription mediator ของการส่งสัญญาณ TGF-β และ BMP ถูกยับยั้งจาก IL-1 (Kaiser et al., 2004)

Bone morphogenetic proteins (BMPs)

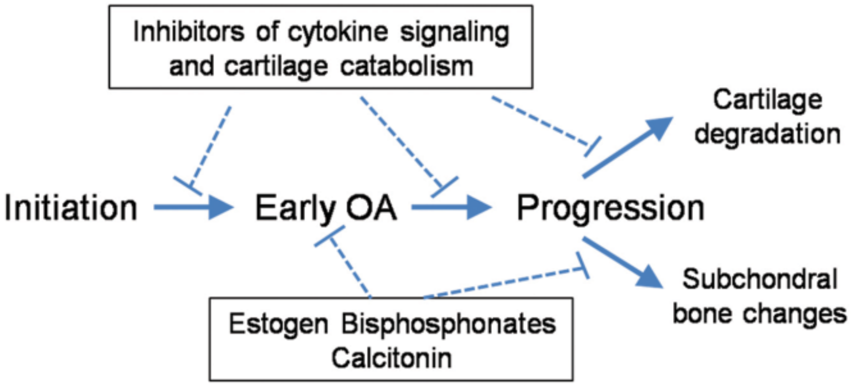
BMPs จัดเป็นสารในกลุ่มTGF-β superfamily มีความสำคัญอย่างมากต่อกระบวนการ chondrogenesisในช่วงพัฒนาการของกระดูก BMPs (Goldring, 2006) มีหลายชนิด ได้แก่ BMP-2, BMP-7 และ BMP-14 หรือ GDF-5 (growth and differentiation factor 5) หรือ CDMP-I (cartilage-derived morphogenetic protein I) สามารถกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ mesenchymal ไปเป็นเซลล์กระดูกอ่อน และส่งเสริมการเปลี่ยนแปลง (differentiation) ของเซลล์กระดูกอ่อนที่ hypertrophic แล้ว (Gruber et al., 2001; Majumdar et al., 2001) นอกจากนี้ BMP-2,-4,-6,-7,-9 และ -13 ช่วยส่งเสริมการสังเคราะห์ type II collagen และ aggrecan ในเซลล์กระดูกอ่อนข้อต่อ (Chubinskaya et al., 2011; Gründer et al., 2004) และ BMP-7 สามารถยับยั้งการทำงานของ IL-1β ที่ไปกระตุ้นการแสดงออกของ MMP-1 และ 3 แต่ลด TIMP และ PG (Chubinskaya et al., 2002)

Fibroblast growth factor (FGF)

สมาชิกกลุ่ม FGF family ประกอบด้วย FGF-2, -4 ,-8, -9, -10 และ -18 ร่วมกับ FGF receptor, FGFR1, 2 และ 3 หน้าที่ของ FGFs จะกระตุ้นการเพิ่มจำนวนเซลล์ระหว่างกระบวนการ chondrogenesisและ endochondral ossification ในตัวอ่อน และ postnatal growth plates (Ornitz, 2005) FGF-2 ได้รับความนิยมในการศึกษาเนื่องจากมีศักยภาพในการเป็นตัวกระตุ้นการแบ่งเซลล์ของเซลล์กระดูกอ่อนข้อต่อ(Trippel, 2004) แต่มีการศึกษาพบว่า FGF-2 ไม่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ proteoglycan และจากการศึกษา พบว่า FGF-2 ที่ถูกเก็บไว้ในกระดูกอ่อนนั้น จะถูกปลดปล่อยออกมาเมื่อได้รับการกระตุ้นจากการบาดเจ็บของแรงเชิงกลหรือการได้รับแรงกด (Vincent et al., 2002; Vincent et al., 2004) และ FGF-2 สามารถยับยั้งการทำงานของ IGF-1 และ OP-1 ในเซลล์กระดูกอ่อนได้ (Loeser et al., 2005) แต่ FGF-9 และ FGF-18 ที่ช่วยส่งเสริมการซ่อมแซมของกระดูกอ่อนได้ดีเนื่องจากสารทั้งสองนี้จะเพิ่มการสังเคราะห์ matrix (Au et al., 2004; Ellsworth et al., 2002; Shimoaka et al., 2002) และในการทดลองกับหนูที่เป็นโรคข้อเสื่อม พบว่า FGF-18 สามารถช่วยในการซ่อมแซมกระดูกอ่อนได้ (Moore et al., 2005)

การรักษาโรคข้อเสื่อม

ปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการค้นหายาและการปรับปรุงเชิงโครงสร้างของยาที่มีอยู่เดิมให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น และลดอาการข้างเคียงของยาเพื่อยับยั้งการเสื่อมสลายของข้อต่อในโรคข้อเสื่อม ยาที่ใช้รักษาโรคข้อเสื่อมในปัจจุบันส่วนมากมีสรรพคุณเพียงแค่ลดอาการปวด แต่ยังไม่มีประสิทธิภาพที่จะช่วยต่อต้านการเสื่อมของกระดูกอ่อนข้อต่อในโรคข้อเสื่อมได้ ซึ่งยาที่มีประสิทธิภาพเช่นนี้จะเรียกว่า disease modifying anti-osteoarthritis drug (DMOAD) (รูป 3) (Brandt & Mazzuca, 2005) แต่ยากลุ่ม DMOAD ส่วนใหญ่ยังอยู่ในระหว่างการทดลองในระดับก่อนคลินิก (preclinical trials) และในสัตว์ทดลองส่วนยา COX-2 inhibitors ที่นิยมใช้เพื่อบรรเทาอาการปวดนั้น ได้ถูกถอนออกจากตลาดเนื่องจากผลข้างเคียงของยาที่ทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจวาย (heart attack) และโรคหลอดเลือดสมอง (strokes) (Solomon, 2005; Solomon et al., 2005) แต่ยังมีทางเลือกในการใช้ยาที่รักษาตามอาการของโรคนอกเหนือจากยาในกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drug และ COX-2 inhibitor คือ ยาในกลุ่มที่เป็น nitrix oxide releasing analgesics, bradykinin B2 receptor antagonists และ capsaicin analogs ซึ่งมีการทดลองใช้ในระดับคลินิก สำหรับโรคข้อเสื่อมแล้ว (Wieland et al., 2005) การฉีดยาเข้าสู่ข้อต่อโดยตรงสำหรับ corticosteroid และ hyaluronic acid นั้นทำให้ตัวยาออกฤทธิ์ได้นานขึ้นมากกว่าวิธีทั่วไป เช่น การให้โดยการรับประทาน (McAlindon & Biggee, 2005; Uitterlinden et al., 2006) ซึ่งยาทั้งสองนั้นจะช่วยบรรเทาอาการปวดได้ นอกจากนี้ glucosamine จัดเป็นอาหารเสริม (nutraceutical) มีการศึกษาในสัตว์ทดลอง และเซลล์เพาะเลี้ยงพบว่าสามารถช่วยส่งเสริมการสังเคราะห์ proteoglycan ในกระดูกอ่อนได้ จากการศึกษาพบว่ายังไม่สามารถสรุปได้ว่า glucosamine มีส่วนช่วยในการรักษาโรคข้อเสื่อมได้ เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก (placebo) ถึงแม้ว่าจะมีประสิทธิภาพมากกว่า celecoxib ก็ตาม (Clegg et al., 2006)



รูปที่ 3 แนวทางการรักษาโรคข้อเสื่อมด้วยยาในกลุ่ม disease modifying anti-osteoarthritis drug (DMOAD) OA; Osteoarthritis, IL-1Ra; interleukin-1 receptor antagonist, BMPs; bone morphogenetics, MSCs; mesenchymal stem cells (ดัดแปลงจาก Goldring, 2006)

ในอดีตเคยมีการคัดค้านต่อการใช้ยาที่เป็น MMP inhibitors (Braddock & Quinn, 2004; Murphy & Lee, 2005) เนื่องจากความเป็นพิษ แต่เมื่อไม่นานมานี้มีการศึกษาพบว่า doxycycline มีฤทธิ์สามารถใช้เป็น MMP inhibitor แสดงให้เห็นว่า doxycycline ควรได้รับการศึกษาต่อไปเพื่อนำไปสู่การรักษาโรคข้อเสื่อม (Brandt et al., 2005) นอกจากนี้ยังพบว่า adenosine kinase inhibitors สามารถยับยั้งการแสดงออกของยีน MMP ได้ช่วยลด hyperalgesiaและ acute inflammation ในหนูทดลองได้อีกด้วย (Boyle et al., 2001)

IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) เป็นโปรตีนที่มีการศึกษากันทั้งในเซลล์เพาะเลี้ยง และสัตว์ทดลองเพื่อยับยั้งการกระตุ้นของสาร IL-1 เนื่องจาก IL-1Ra จับกับ interleukin-1 receptor(IL-1R) แล้วจะลดสัญญาณการกระตุ้นของ IL-1 ทำให้ยับยั้งกระบวนการเสื่อมสลายเซลล์กระดูกอ่อนได้ การทดสอบความปลอดภัยของ IL-1Ra (anakinra; ชื่อทางการค้า Kineret®) โดยการฉีดพบว่าช่วยบรรเทาอาการของโรคได้แต่ก็ไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจน เนื่องจากไม่มีกลุ่มควบคุมและมีจำนวนตัวอย่างน้อย (Chevalier et al., 2005) และการฉีดสาร IL-1Ra ซึ่งเป็นโปรตีนที่คงอยู่ในร่างกายได้ระยะเวลาอันสั้น ซึ่งอาจจะทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลง วิธีการส่งถ่ายยีน IL-1Ra และ IGF-1 เข้าสู่ร่างกายจึงเป็นทางเลือกในการรักษาโรคข้อเสื่อม เพื่อทำให้ร่างกายเป็นตัวผลิตโปรตีนนั้นเองโดยตรง (Evans, 2005) ได้มีการทดลองส่งถ่ายยีน IL-1Ra โดยการใช้ adenovirus เป็นพาหะเข้าสู่ม้าที่เป็นโรคข้อเสื่อม พบว่าสามารถยับยั้งกระบวนการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อนได้และม้ามีอาการดีขึ้น (Frisbie et al., 2002) นอกจากนี้การศึกษาของ Glasson (2005) แสดงให้เห็นว่าหนู mice ที่ถูก knockout ยีน IL-1 สามารถป้องกันการเกิดโรคข้อเสื่อมได้ และการยับยั้ง IL-1β converting enzyme (ICE/caspase-1) ในหนู mice ที่เป็นโรคข้อเสื่อมพบว่าสามารถยับยั้งการกระตุ้น IL-18 และลดการทำลายของข้อต่อได้อย่างมีนัยสำคัญ (Rudolphi et al., 2003) Hoogeและคณะ (2005) พบว่าหนู mice ที่ถูก knockout ยีน IL-6 มีความไวต่อการพัฒนาของการเกิดโรคข้อเสื่อมมากกว่าหนู mice ปกติ และมีการพัฒนาของโรคที่มากขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น

การพัฒนาระบบนำส่งตัวยาที่สามารถยับยั้งกระบวนการเสื่อมสลายจากการส่งสัญญาณของ catabolic cytokines กำลังได้รับความสนใจกันอยู่ในปัจจุบัน (Wieland et al., 2005) เนื่องจาก catabolic cytokines แต่ละตัวมีวิถีการส่งสัญญาณที่ใช้ร่วมกันอยู่ วิถีการส่งสัญญาณที่สำคัญ ที่เกี่ยวข้องกับ catabolic cytokines ได้แก่ stress-activated protein kinases (SAPKs), termed c-Jun N-terminal kinases (JNKs), p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK), inhibitor of kappa B (IkB) kinases, phospatidylinositol-3’-kinase (PI-3K) และ nuclear factor kappa B (NF-κB) (รูป 2) (Berenbaum, 2004; Malemud, 2004b) ซึ่งวิถีการส่งสัญญาณเหล่านี้จะถูกกระตุ้นในเซลล์กระดูกอ่อนด้วยความเครียดจากแรงเชิงกล และชิ้นส่วนของโปรตีนที่ถูกย่อยจากmatrix ผ่านทาง integrins และจากตัวรับโปรตีนอื่นๆ (Agarwal et al., 2004; Fanning et al., 2003; Fitzgerald et al., 2004) วิถีการส่งสัญญาณเหล่านี้จะไปกระตุ้นการแสดงออกของยีน catabolic cytokines เช่น IL-1 และ TNF-α ซึ่งโมเลกุลของโปรตีนที่ทำหน้าที่ส่งสัญญาณของวิถีเหล่านี้จะเป็นเป้าหมายของตัวยายับยั้งการส่งสัญญาณเพื่อป้องกันไม่ให้มีการส่งสัญญาณที่สมบูรณ์ หน้าที่สำคัญของวิถีการส่งสัญญาณของ NF-κB, p38 MAPK และ JNK คือ กระตุ้นการแสดงออกของยีน COX-2, iNOSและ MMP-13 ผ่านตัวกระตุ้น IL-1 และ TNFα ในเซลล์กระดูกอ่อนทั้งในเซลล์เพาะเลี้ยงและสัตว์ทดลอง การใช้สารที่สามารถยับยั้งวิถีการส่งสัญญาณของ NF-κBนั้นมีประสิทธิภาพต่อการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในสัตว์ทดลอง (Roshak, Callahan, & Blake, 2002) แต่มีข้อมูลน้อยมากที่นำมาใช้กับโรคข้อเสื่อมโดยตรง แต่ก็ยังมีการพัฒนาสารเหล่านี้เพื่อนำมารักษาโรคข้อเสื่อม เช่น diacerhein, glucosamine N-acetylglucosamine

และ green tea polyphenols ซึ่งสารเหล่านี้สามารถยับยั้งการทำงานของ NF-κB ผ่านการกระตุ้นจาก IL-1 (Berenbaum, 2004) ตัวยับยั้งส่วนมากจะมีผลต่อการยับยั้ง IKK ไม่ให้เติมหมู่ phosphate กับ IκB เพื่อป้องกันไม่ให้ NF-κB หลุดออกจาก IκB เพราะหาก NF-κB เป็นอิสระจาก IκB แล้ว NF-κB จะย้ายเข้าไปในนิวเคลียสได้ ทำให้เกิดการแสดงออกของยีนต่างๆ โดยเฉพาะกลุ่ม catabolic factors เช่น cytokine MMP (Hammaker et al., 2003; McIntyre et al., 2003; Pattoli et al., 2005)

Adenosine receptor เป็นโปรตีนตัวรับที่เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์หลายชนิด ตัวรับนี้เป็นโปรตีนจัดอยู่ในกลุ่ม G-protein coupled receptors (GPCRs) หรือ seven transmembrane proteins (7TRs) adenosine receptor ที่พบในปัจจุบัน แบ่งออกเป็น 4 ชนิด ได้แก่ A_1, A_{2A}, A_{2B} และ A_3 ซึ่งแต่ละชนิดจะทำงานร่วมกับ G-protein ที่ต่างกัน A_1 และ A_3 จะทำงานร่วมกับ Gi protein ซึ่งจะสามารถยับยั้งการทำงานของ adenylate cyclase ส่งผลให้ลดระดับ cAMP ในเซลล์ ในขณะที่ A_{2A} และ A_{2B} จะทำงานร่วมกับ Gs protein โดยสามารถเพิ่มระดับ cAMP ในเซลล์ได้ การควบคุมการทำงานของ adenosine receptor มีความสำคัญต่อกระบวนการอักเสบ โดยกระตุ้นการผลิต cAMPจาก A_{2B} ด้วย 5'-N-ethylcarboxamidoadenosine ซึ่งเป็น agonist แบบไม่จำเพาะต่อ A2Bและสามารถยับยั้งการผลิต collagenase แต่ไม่ยับยั้งการผลิต stromelysin ในเซลล์เยื่อหุ้มข้อได้ (Boyle et al., 1996) จากการศึกษาของ Mistry (2006) พบว่าการมีปริมาณ adenosine มากขึ้นจากการใช้ 5’nucleotidase ในกระดูกอ่อนของหนูทดลองสามารถกระตุ้นให้เซลล์กระดูกอ่อนมีการตายแบบ apoptosis มากขึ้น และทำให้หนูมีการพัฒนาการของโรคข้อเสื่อม แสดงให้เห็นว่า adenosine มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรคข้อเสื่อม พบว่าเซลล์กระดูกอ่อนของมนุษย์จะมีการแสดงออกของ adenosine receptor ชนิด A_{2B} มาก และมีการแสดงออกของ A_{2A} เพียงเล็กน้อยแต่ไม่พบการแสดงออกของ A_1 และ A_3 (Koolpe et al., 1999) ในเซลล์กระดูกอ่อนของ murine MC615 นั้นจะพบการแสดงออกของ A_1 ในขณะที่เซลล์กระดูกอ่อน และเยื่อหุ้มข้อของวัวมีการแสดงออกของ adenosine receptor ทุกชนิด (Varani et al., 2008) มีการทดลองใช้ pulsed electromagnetic fields(PEMF) เพื่อนำมารักษาโรคข้อเสื่อม พบว่าวิธีการนี้มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคข้อเสื่อมได้ และมีการทดสอบว่า PEMF มีความสามารถในการกระตุ้นเซลล์กระดูกอ่อนและเยื่อหุ้มเซลล์ของวัวให้ผลิต A_{2A} และ A_3 มากขึ้น แสดงให้เห็นว่า A_{2A} และ A_3 เป็นโปรตีนที่อาจจะมีประสิทธิภาพเกี่ยวข้องกับการรักษาโรคข้อเสื่อมได้ (Varani et al., 2008)นอกจากนี้ ในปี 2012 Campo และคณะ (Campo et al., 2012) ได้ใช้ชิ้นส่วนขนาดเล็กของ hyaluronan ในการกระตุ้นเซลล์กระดูกอ่อนของหนูให้มีการอักเสบ พบว่าการกระตุ้นนี้จะทำให้ระดับการแสดงออกของ CD44, TLR4 and A_{2A}R เพิ่มขึ้น รวมถึงมีการผลิต TNF-α, IL-1β, and IL-6 มากขึ้นกว่ากลุ่มควบคุม แสดงให้เห็นถึงการเพิ่มขึ้นของการอักเสบ จากนั้นทำการทดสอบด้วยสาร agonist ได้แก่ 2-phenylaminoadenosine ซึ่งเป็นสารที่มีความจำเพาะต่อ A_{2A}R พบว่าสามารถกระตุ้นการเพิ่มปริมาณของ A_{2A}R และลดระดับการแสดงออกของ CD44 และ TLR4 ซึ่งเป็นการเพิ่มปริมาณของ cAMPจากการกระตุ้นของ A2AR ที่ทำให้ลดการอักเสบของเซลล์ลงได้ จากการศึกษาทั้งหมดแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพการใช้ adenosine receptor โดยเฉพาะ A_{2B} ซึ่งสามารถควบคุมกระบวนการต่อต้านการอักเสบในเซลล์กระดูกอ่อน และเยื่อหุ้มข้อได้เป็นอย่างดี ซึ่งมีแนวโน้มที่ดีในการนำมาใช้เป็นเป้าหมายสำหรับการรักษาโรคข้อเสื่อมต่อไป

การรักษาโรคข้อเสื่อมในสัตว์เลี้ยงโดยเฉพาะสุนัขและแมว เป็นปัญหาที่สำคัญไม่ต่างจากคน โรคข้อเสื่อมจัดว่าเป็นโรคเกี่ยวกับข้อที่สำคัญมาก เพราะสุนัขและแมวจำนวนมากต้องทุกข์ทรมานจากโรคนี้ สำหรับการรักษาโรคนี้ในสัตว์เลี้ยงแบ่งออกเป็นสองแนวทาง ได้แก่ การรักษา

โดยไม่ใช้ยา เช่น การออกกำลังกาย การควบคุมน้ำหนัก และการจัดการด้านอาหาร และการรักษาโดยใช้ยา ได้แก่ ยาระงับอาการปวดที่เข้ากลุ่มสารเสพติด ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และยาปกป้องการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อน สำหรับการรักษาโรคข้อเสื่อมในสุนัขในเบื้องต้นจะเป็นการระงับอาการปวดที่เกิดขึ้น ซึ่งยาที่ได้รับความนิยมใช้ได้แก่ ยากลุ่มสเตียรอยด์ (steroid) และยาระงับปวดและต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) เช่น caprofen, acetaminophen, phenylbutazone และ meloxicamเป็นต้นในขณะที่ยาระงับอาการปวดที่เข้ากลุ่มสารเสพติดกลับไม่ค่อยได้รับความนิยมทั้งที่เป็นยาระงับอาการปวดที่ให้ผลดีที่สุด อย่างไรก็ตามพบว่าการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs นั้นมีผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์หลายประการ เช่น การระคายเคืองบริเวณเยื่อบุกระเพาะอาหาร และทำให้เกิดเป็นแผลหลุม (gastric ulcer) (Johnston and Budsberg, 1997) นอกจากนี้ยังเป็นพิษต่อไต ตับ รวมทั้งระบบเลือดและการแข็งตัวของเลือด ปัจจุบันมีการพัฒนายาที่มีความจำเพาะเจาะจงต่อการรักษาโรคข้อเสื่อม โดยยาจะมีคุณสมบัติในการปรับเปลี่ยนการดำเนินของโรค ชะลอการพัฒนาของโรค รักษาสมดุลของเมแทบอลิซึมของสารชีวโมเลกุล รวมทั้งกระตุ้นการทำงานของเซลล์กระดูกอ่อนมีการซ่อมแซมองค์ประกอบของกระดูกอ่อนผิวข้อให้กลับสู่สภาวะปกติ เรียกยากลุ่มนี้ว่า ยาปกป้องกระดูกอ่อน (chondroprotective drugs) (Maddison and Johnston, 2007) ยาในกลุ่มนี้ที่นิยมใช้ในการรักษาสุนัขและแมว ได้แก่ พอลิซัลเฟตไกลโคซามิโนไกลแคนไฮยาลูโรแนน แพนโตซานพอลิซัลเฟต เพนโตซานพอลิซัลเฟต และ แเทททระไซคลิน เป็นต้น จากการศึกษาการใช้ไฮยาลูโรแนนสำหรับการรักษาโรคข้อเสื่อมในสุนัข ให้เลือกใช้ไฮยาลูโรแนนที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงสุด และสำหรับการบริหารยาแนะนำให้ใช้การฉีดเข้าช่องข้อประมาณ 3-5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ไม่แนะนำให้บริหารยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดหรือกล้ามเนื้อเนื่องจากจะทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยาสั้นลง รวมทั้งยาต้องไปผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับก่อนทำให้ระดับยาที่สามารถออกฤทธิ์ได้ลดลง(Plumb, 2002) ยาต่างๆ ในกลุ่มนี้มีความเหมาะสมในการใช้รักษาโรคข้อเสื่อมเป็นอย่างมาก และยังเป็นการเพิ่มโอกาสที่สุนัขจะหายจากโรคได้ อย่างไรก็ตามยังต้องมีการศึกษาว่าขนาดของยาที่ใช้ในการรักษานั้นควรใช้มากน้อยอย่างไร อีกประการหนึ่งคือ ความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่มนี้ แม้จะมีการรายงานจำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ยากลุ่มนี้มีความปลอดภัยสูง แต่ยาบางตัวอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ เช่น อาการท้องเสีย ผลต่อกระบวนการแข็งตัวของเลือด หรือการอักเสบของตำแหน่งที่ฉีดยา แม้ผลข้างเคียงเหล่านี้จะหายเองได้ ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปเกี่ยวกับความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่มนี้

สรุป

สมดุลของการสร้างและสลายสารชีวโมเลกุลในเนื้อเยื่อกระดูกอ่อนเป็นสิ่งที่มีความสำคัญต่อการเกิดโรคข้อเสื่อมอย่างมาก การสลายสารชีวโมเลกุลที่เป็นองค์ประกอบของ extracellular matrix (ECM) โดยเฉพาะ collagen และ proteoglycan มักเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นบริเวณข้อต่อจากการเคลื่อนไหวที่รุนแรง หรือการเคลื่อนที่ที่ผิดปกติ การอักเสบที่เกิดขึ้นนี้จะทำให้เกิดการผลิตสารอักเสบมากขึ้น ได้แก่ IL-1β และ TNF-α ทำให้มีการกระตุ้นการสังเคราะห์เอนไซม์ย่อยสลายสารชีวโมเลกุลที่เป็นองค์ประกอบใน ECM เช่น matrix metalloproteinase และ aggrecanase ส่งผลให้เกิดการสึกกร่อนของกระดูกอ่อนและพัฒนาเป็นโรคข้อเสื่อม และในกระบวนการสร้างกระดูกอ่อนนั้นพบว่าจะต้องอาศัยตัวกระตุ้นหลายชนิด เช่น insulin-like growth factor-1 (IGF-1), bone morphogenetic proteins (BMPs), osteogenic protein-I (OP-1 หรือ BMP-7), cartilage-derived morphogenetic proteins (CDMPs),

TGF-β และ fibroblast growth factor (FGFs) ซึ่งเป็นโปรตีนในกลุ่ม growth factor และ differentiation factor ในกระบวนการพัฒนาของกระดูกอ่อน ดังนั้นจึงมีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับกระบวนการเพิ่มจำนวนเซลล์ของกระดูกอ่อน และการสังเคราะห์สารชีวโมเลกุลของเนื้อเยื่อกระดูกอ่อน การรักษาโรคข้อเสื่อมจึงพยายามที่จะศึกษาผลของสารกระตุ้นเหล่านี้เพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อม แนวทางในการรักษาโรคข้อเสื่อมในปัจจุบันนั้นมีหลายแนวทาง โดยเฉพาะการยับยั้งการส่งสัญญาณภายในเซลล์เมื่อถูกกระตุ้นด้วยสารอักเสบเพื่อเป็นการหยุดการตอบสนองของเซลล์ต่อการอักเสบนั้นส่งผลให้มีการยับยั้งกระบวนการสลายสารชีวโมเลกุลในเนื้อเยื่อกระดูกอ่อน และยังเป็นแนวทางป้องกันหรือช่วยชะลอการเกิดโรคข้อเสื่อม อีกวิธีการหนึ่งที่น่าจะมีศักยภาพในการรักษาโรคข้อเสื่อม คือ การกระตุ้นการทำงานของโปรตีนตัวรับบนผิวเซลล์เพื่อทำการยับยั้งการอักเสบ ซึ่งโปรตีนนั้นคือ adenosine receptor เนื่องจากการกระตุ้นการทำงานของโปรตีนจะทำให้เกิดกระบวนการต้านการอักเสบ (anti-inflammation) ดังนั้นจึงมีแนวโน้มที่เป็นโปรตีนเป้าหมายสำหรับการนำมารักษาโรคข้อเสื่อมต่อไป

References

Agarwal, S., Deschner, J., Long, P., Verma, A., Hofman, C., Evans, C. H., & Piesco, N. (2004). Role of NF-kappaB transcription factors in antiinflammatory and proinflammatory actions of mechanical signals. *Arthritis & Rheumatology, 50*(11), 3541-3548.

Aigner, T., Bartnik, E., Sohler, F., & Zimmer, R. (2004). Functional genomics of osteoarthritis: on the way to evaluate disease hypotheses. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, S138-143.

Aigner, T., Gebhard, P. M., Schmid, E., Bau, B., Harley, V., & Poschl, E. (2003). SOX9 expression does not correlate with type II collagen expression in adult articular chondrocytes. *Matrix Biology, 22*(4), 363-372.

Au, A., Polotsky, A., Krzyminski, K., Gutowska, A., Hungerford, D. S., & Frondoza, C. G. (2004). Evaluation of thermoreversible polymers containing fibroblast growth factor 9 (FGF-9) for chondrocyte culture. *Journal of Biomedical Material Research Part A, 69*(2), 367-372.

Barksby, H. E., Hui, W., Wappler, I., Peters, H. H., Milner, J. M., Richards, C. D., . . . Rowan, A. D. (2006). Interleukin-1 in combination with oncostatin M up-regulates multiple genes in chondrocytes: implications for cartilage destruction and repair. *Arthritis & Rheumatoloty, 54*(2), 540-550.

Berenbaum, F. (2004). Signaling transduction: target in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology, 16*(5), 616-622.

Blaney Davidson, E. N., Scharstuhl, A., Vitters, E. L., van der Kraan, P. M., & van den Berg, W. B. (2005). Reduced transforming growth factor-beta signaling in cartilage of old mice: role in impaired repair capacity. *Arthritis Research & Therapy, 7*(6), R1338-1347.

Bobacz, K., Gruber, R., Soleiman, A., Erlacher, L., Smolen, J. S., & Graninger, W. B. (2003). Expression of bone morphogenetic protein 6 in healthy and osteoarthritic human articular chondrocytes and stimulation of matrix synthesis in vitro. *Arthritis & Rheumatology, 48*(9), 2501-2508.

Borzì, R. M., Mazzetti, I., Marcu, K. B., & Facchini, A. (2004). Chemokines in cartilage degradation. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (427 Suppl), S53-61.

Boyle, D. L., Kowaluk, E. A., Jarvis, M. F., Lee, C. H., Bhagwat, S. S., Williams, M., & Firestein, G. S. (2001). Anti-inflammatory effects of ABT-702, a novel non-nucleoside adenosine kinase inhibitor, in rat adjuvant arthritis. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 296*(2), 495-500.

Boyle, D. L., Sajjadi, F. G., & Firestein, G. S. (1996). Inhibition of synoviocyte collagenase gene

expression by adenosine receptor stimulation. *Arthritis & Rheumatology, 39*(6), 923-930.

Braddock, M., & Quinn, A. (2004). Targeting IL-1 in inflammatory disease: new opportunities for therapeutic intervention. *Nature Reviews Drug Discovery, 3*(4), 330-339.

Brandt, K. D., & Mazzuca, S. A. (2005). Lessons learned from nine clinical trials of disease-modifying osteoarthritis drugs. *Arthritis & Rheumatology, 52*(11), 3349-3359.

Brandt, K. D., Mazzuca, S. A., Katz, B. P., Lane, K. A., Buckwalter, K. A., Yocum, D. E., . . . Heck, L. W. (2005). Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arthritis & Rheumatology, 52*(7), 2015-2025.

Campo, G. M., Avenoso, A., D'Ascola, A., Prestipino, V., Scuruchi, M., Nastasi, G., . . . Campo, S. (2012). The stimulation of adenosine 2A receptor reduces inflammatory response in mouse articular chondrocytes treated with hyaluronan oligosaccharides. *Matrix Biology, 31*(6), 338-351.

Chevalier, X., Giraudeau, B., Conrozier, T., Marliere, J., Kiefer, P., & Goupille, P. (2005). Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study. *The Journal of Rheumatology, 32*(7), 1317-1323.

Chubinskaya, S., Kumar, B., Merrihew, C., Heretis, K., Rueger, D. C., & Kuettner, K. E. (2002). Age-related changes in cartilage endogenous osteogenic protein-1 (OP-1). *ABBS Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 1588*(2), 126-134.

Chubinskaya, S., Otten, L., Soeder, S., Borgia, J. A., Aigner, T., Rueger, D. C., & Loeser, R. F. (2011). Regulation of chondrocyte gene expression by osteogenic protein-1. *Arthritis Research & Therapy, 13*(2), R55.

Clegg, D. O., Reda, D. J., Harris, C. L., Klein, M. A., O'Dell, J. R., Hooper, M. M., . . . Williams, H. J. (2006). Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *The new england Journal of Medicine, 354*(8), 795-808.

de Ceuninck, F., Caliez, A., Dassencourt, L., Anract, P., & Renard, P. (2004). Pharmacological disruption of insulin-like growth factor 1 binding to IGF-binding proteins restores anabolic responses in human osteoarthritic chondrocytes. *Arthritis Research & Therapy, 6*(5), R393-403.

de Hooge, A. S. K., van de Loo, F. A. J., Bennink, M. B., Arntz, O. J., de Hooge, P., & van den Berg, W. B. (2005). Male IL-6 gene knock out mice developed more advanced osteoarthritis upon aging. *Osteoarthritis and Cartilage, 13*(1), 66-73.

Denko, C. W., & Malemud, C. J. (2005). Role of the growth hormone/insulin-like growth factor-1 paracrine axis in rheumatic diseases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism, 35*(1), 24-34.

Ellsworth, J. L., Berry, J., Bukowski, T., Claus, J., Feldhaus, A., Holderman, S., . . . Hughes, S. D. (2002). Fibroblast growth factor-18 is a trophic factor for mature chondrocytes and their progenitors. *Osteoarthritis and Cartilage, 10*(4), 308-320.

Evans, C. H. (2005). Novel biological approaches to the intra-articular treatment of osteoarthritis. *BioDrugs, 19*(6), 355-362.

Fanning, P. J., Emkey, G., Smith, R. J., Grodzinsky, A. J., Szasz, N., & Trippel, S. B. (2003). Mechanical regulation of mitogen-activated protein kinase signaling in articular cartilage. *The Journal of Biological Chemistry, 278*(51), 50940-50948.

Fitzgerald, J. B., Jin, M., Dean, D., Wood, D. J., Zheng, M. H., & Grodzinsky, A. J. (2004). Mechanical compression of cartilage explants induces multiple time-dependent gene expression patterns and involves intracellular calcium and cyclic AMP. *The Journal fof Biological Chemistry, 279*(19), 19502-19511.

Frisbie, D. D., Ghivizzani, S. C., Robbins, P. D., Evans, C. H., & McIlwraith, C. W. (2002). Treatment of experimental equine osteoarthritis by in vivo

delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist gene. *Gene Therapy, 9*(1), 12-20.

Fukui, N., Zhu, Y., Maloney, W. J., Clohisy, J., & Sandell, L. J. (2003). Stimulation of BMP-2 expression by pro-inflammatory cytokines IL-1 and TNF-alpha in normal and osteoarthritic chondrocytes. *The Journal of Bone & Joint Surgery,* 85-A Suppl 3, 59-66.

Glasson, S. (2005). Identification of targets through histologic evaluation of osteoarthritis in knock out mice. *Osteoarthritis and Cartilage, 13* (Suppl A)(S3).

Goldring, M. B. (2006). Update on the biology of the chondrocyte and new approaches to treating cartilage diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 20*(5), 1003-1025.

Goldring, M. B., & Berenbaum, F. (2004). The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (427 Suppl), S37-46.

Goldring, S. R., & Goldring, M. B. (2004). The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (427 Suppl), S27-36.

Gruber, R., Mayer, C., Bobacz, K., Krauth, M. T., Graninger, W., Luyten, F. P., & Erlacher, L. (2001). Effects of cartilage-derived morphogenetic proteins and osteogenic protein-1 on osteochondrogenic differentiation of periosteum-derived cells. *Endocrinology, 142*(5), 2087-2094.

Gründer, T., Gaissmaier, C., Fritz, J., Stoop, R., Hortschansky, P., Mollenhauer, J., & Aicher, W. K. (2004). Bone morphogenetic protein (BMP)-2 enhances the expression of type II collagen and aggrecan in chondrocytes embedded in alginate beads. *Osteoarthritis and Cartilage, 12*(7), 559-567.

Guilak, F., Fermor, B., Keefe, F. J., Kraus, V. B., Olson, S. A., Pisetsky, D. S., . . . Weinberg, J. B. (2004). The role of biomechanics and inflammation in cartilage injury and repair. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (423), 17-26.

Hammaker, D., Sweeney, S., & Firestein, G. S. (2003). Signal transduction networks in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases the Eular journal, 62* Suppl 2, ii86-89.

Hermansson, M., Sawaji, Y., Bolton, M., Alexander, S., Wallace, A., Begum, S., . . . Saklatvala, J. (2004). Proteomic analysis of articular cartilage shows increased type II collagen synthesis in osteoarthritis and expression of inhibin betaA (activin A), a regulatory molecule for chondrocytes. *The Journal of Biological chemistry, 279*(42), 43514-43521.

Homandberg, G. A. (2001). Cartilage damage by matrix degradation products: fibronectin fragments. *Clin Orthop Relat Res*(391 Suppl), S100-107.

Iwanaga, H., Matsumoto, T., Enomoto, H., Okano, K., Hishikawa, Y., Shindo, H., & Koji, T. (2005). Enhanced expression of insulin-like growth factor-binding proteins in human osteoarthritic cartilage detected by immunohistochemistry and in situ hybridization. *Osteoarthritis and Cartilage, 13*(5), 439-448.

Johnston, S., & Budsberg S.C. (1997). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis. *Vet Clin North Am: Journal of Small Animal Practice, 27*(4), 841-862.

Kaiser, M., Haag, J., Söder, S., Bau, B., & Aigner, T. (2004). Bone morphogenetic protein and transforming growth factor beta inhibitory Smads 6 and 7 are expressed in human adult normal and osteoarthritic cartilage in vivo and are differ entially regulated in vitro by interleukin-1beta. *Arthritis & Rheumatology, 50*(11), 3535-3540.

Koolpe, M., Pearson, D., & Benton, H. P. (1999). Expression of both P1 and P2 purine receptor genes by human articular chondrocytes and profile of ligand-mediated prostaglandin E2 release. *Arthritis & Rheumatology, 42*(2), 258-267.

Loeser, R. F., Chubinskaya, S., Pacione, C., & Im, H.-J. (2005). Basic fibroblast growth factor inhibits the anabolic activity of insulin-like growth factor 1 and osteogenic protein 1 in adult human articular chondrocytes. *Arthritis & Rheumatology, 52*(12), 3910-3917.

Loeser, R. F., Jr. (2004). Aging cartilage and osteoarthritis--what's the link? *The Science of Aging Knowledge Environment (SAGE KE), 2004*(29), pe31.

Loeser, R. F., Pacione, C. A., & Chubinskaya, S. (2003). The combination of insulin-like growth factor 1 and osteogenic protein 1 promotes increased survival of and matrix synthesis by normal and osteoarthritic human articular chondrocytes. *Arthritis & Rheumtology, 48*(8), 2188-2196.

Maddison, J.E., & Johnston, K.A. (2007). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and chondroprotective agents. In: Maddison, J,E., Page, S.W., Church, D. editors. Small animal clinical pharmacology. London: Saunders, 71-92.

Majumdar, M. K., Wang, E., & Morris, E. A. (2001). BMP-2 and BMP-9 promotes chondrogenic differentiation of human multipotential mesenchymal cells and overcomes the inhibitory effect of IL-1. *Journal of Cellular Physiology, 189*(3), 275-284.

Malemud, C. J. (2004a). Cytokines as therapeutic targets for osteoarthritis. *BioDrugs, 18*(1), 23-35.

Malemud, C. J. (2004b). Protein kinases in chondrocyte signaling and osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (427 Suppl), S145-151.

McAlindon, T. E., & Biggee, B. A. (2005). Nutritional factors and osteoarthritis: recent developments. *Current Opinion in Rheumatology, 17*(5), 647-652.

McIntyre, K. W., Shuster, D. J., Gillooly, K. M., Dambach, D. M., Pattoli, M. A., Lu, P., . . . Burke, J. R. (2003). A highly selective inhibitor of I kappa B kinase, BMS-345541, blocks both joint inflammation and destruction in collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis & Rheumtology, 48*(9), 2652-2659.

Mistry, D., Chambers, M. G., & Mason, R. M. (2006). The role of adenosine in chondrocyte death in murine osteoarthritis and in a murine chondrocyte cell line. *Osteoarthritis and Cartilage, 14*(5), 486-495.

Moore, E. E., Bendele, A. M., Thompson, D. L., Littau, A., Waggie, K. S., Reardon, B., & Ellsworth, J. L. (2005). Fibroblast growth factor-18 stimulates chondrogenesis and cartilage repair in a rat model of injury-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage, 13*(7), 623-631.

Moulharat, N., Lesur, C., Thomas, M., Rolland-Valognes, G., Pastoureau, P., Anract, P., . . . Sabatini, M. (2004). Effects of transforming growth factor-beta on aggrecanase production and proteoglycan degradation by human chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis and Cartilage, 12*(4), 296-305.

Murphy, G., & Lee, M. H. (2005). What are the roles of metalloproteinases in cartilage and bone damage? Ann Rheum Dis, 64 Suppl 4, iv44-47.

Ornitz, D. M. (2005). FGF signaling in the developing endochondral skeleton. *Cytokine and Growth Factor Reviews, 16*(2), 205-213.

Pattoli, M. A., MacMaster, J. F., Gregor, K. R., & Burke, J. R. (2005). Collagen and aggrecan degradation is blocked in interleukin-1-treated cartilage explants by an inhibitor of IkappaB kinase through suppression of metalloproteinase expression. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 315*(1), 382-388.

Plumb, D.C. (2002). Veterinary drug handbook. 4th ed. Iowa: Iowa Stage University, 960.

Pritzker, K. P., Gay, S., Jimenez, S. A., Ostergaard, K., Pel letier, J. P., Revell, P. A., . . . van den Berg, W. B. (2006). Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis and Cartilage, 14*(1), 13-29.

Roshak, A. K., Callahan, J. F., & Blake, S. M. (2002). Small-molecule inhibitors of NF-kappaB for the treatment of inflammatory joint disease. *Current Opinion in Rheumatology, 2*(3), 316-321.

Rudolphi, K., Gerwin, N., Verzijl, N., van der Kraan, P., & van den Berg, W. (2003). Pralnacasan, an inhibitor of interleukin-1beta converting enzyme, reduces joint damage in two murine models of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage, 11*(10), 738-746.

Shimoaka, T., Ogasawara, T., Yonamine, A., Chikazu, D., Kawano, H., Nakamura, K., . . . Kawaguchi, H. (2002). Regulation of osteoblast, chondrocyte, and osteoclast functions by fibroblast growth factor (FGF)-18 in comparison with FGF-2 and FGF-10. *The Journal of Biological Chemistry, 277*(9), 7493-7500.

Smeets, R. L., Veenbergen, S., Arntz, O. J., Bennink, M. B., Joosten, L. A., van den Berg, W. B., & van de Loo, F. A. (2006). A novel role for suppressor of cytokine signaling 3 in cartilage destruction via induction of chondrocyte desensitization toward insulin-like growth factor. *Arthritis & Rheumatology, 54*(5), 1518-1528.

Solomon, D. H. (2005). Selective cyclooxygenase 2 inhibitors and cardiovascular events. *Arthritis & Rheumatology, 52*(7), 1968-1978.

Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Pfeffer, M. A., Wittes, J., Fowler, R., Finn, P., . . . Investigators, A. P. w. C. S. (2005). Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *The new england Journal of Medicine, 352*(11), 1071-1080.

Struglics, A., Larsson, S., Pratta, M. A., Kumar, S., Lark, M. W., & Lohmander, L. S. (2006). Human osteoarthritis synovial fluid and joint cartilage contain both aggrecanase- and matrix metalloproteinase-generated aggrecan fragments. *Osteoarthritis and Cartilage, 14*(2), 101-113.

Takahashi, N., Rieneck, K., van der Kraan, P. M., van Beuningen, H. M., Vitters, E. L., Bendtzen, K., & van den Berg, W. B. (2005). Elucidation of IL-1/TGF-beta interactions in mouse chondrocyte cell line by genome-wide gene expression. *Osteoarthritis and Cartilage, 13*(5), 426-438.

Tchetina, E. V., Squires, G., & Poole, A. R. (2005). Increased type II collagen degradation and very early focal cartilage degeneration is associated with upregulation of chondrocyte differentiation related genes in early human articular cartilage lesions. *The Journal of Rheumatology, 32*(5), 876-886.

Tetlow, L. C., Adlam, D. J., & Woolley, D. E. (2001). Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes. *Arthritis &Rheumatology, 44*(3), 585-594.

Trippel, S. B. (2004). Growth factor inhibition: potential role in the etiopathogenesis of osteoarthritis. Clinical *Orthopaedics and Related Research* (427 Suppl), S47-52.

Uitterlinden, E. J., Jahr, H., Koevoet, J. L. M., Jenniskens, Y. M., Bierma-Zeinstra, S. M. A., Degroot, J., . . . van Osch, G. J. V. M. (2006). Glucosamine decreases expression of anabolic and catabolic genes in human osteoarthritic cartilage explants. *Osteoarthritis and Cartilage, 14*(3), 250-257.

Varani, K., De Mattei, M., Vincenzi, F., Gessi, S., Merighi, S., Pellati, A., . . . Borea, P. A. (2008). Characterization of adenosine receptors in bovine chondrocytes and fibroblast-like synoviocytes exposed to low frequency low energy pulsed electromagnetic fields. *Osteoarthritis and Cartilage, 16*(3), 292-304.

Vincent, T., Hermansson, M., Bolton, M., Wait, R., & Saklatvala, J. (2002). Basic FGF mediates an immediate response of articular cartilage to mechanical injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 99*(12), 8259-8264.

Vincent, T. L., Hermansson, M. A., Hansen, U. N., Amis, A. A., & Saklatvala, J. (2004). Basic fibroblast

growth factor mediates transduction of mechanical signals when articular cartilage is loaded. *Arthritis &Rheumatology, 50*(2), 526-533.

Wieland, H. A., Michaelis, M., Kirschbaum, B. J., & Rudolphi, K. A. (2005). Osteoarthritis - an untreatable disease? *Nature Reviews Drug Discovery, 4*(4), 331-344.

Wu, W., Billinghurst, R. C., Pidoux, I., Antoniou, J., Zukor, D., Tanzer, M., & Poole, A. R. (2002). Sites of collagenase cleavage and denaturation of type II collagen in aging and osteoarthritic articular cartilage and their relationship to the distribution of matrix metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 13. *Arthritis & Rheumatology, 46*(8), 2087-2094.

Cartilage Metabolism and Osteoarthritis Treatment

Kittisak Buddhachat[1,*], Waranee Pradit[1], Tanita Pitakarnnop[2], Burin Boonsri[2], Korakot Nganvongpanit[2]

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

---

Abstract Cartilage tissues are importantly responsible for mechanical force protection at the joints from movements. The matrix of cartilage consists of collagen network. The matrix proteins such as type II collagen and proteoglycan are synthesized in cartilage tissues as the structure protein to support the mechanical loading. The synthesis of these matrix proteins by chondrocytes are stimulated by anabolic factors such as insulin-like growth factor-1 (IGF-1), bone morphogenetic proteins (BMPs), osteogenic protein-I (OP-1 or BMP-7), cartilage-derived morphogenetic proteins (CDMPs), TGF-β and fibroblast growth factor (FGFs). However, the continuity of accumulative stress of mechanical force and also aging result in cartilage matrix degradation because the proinflammatory cytokines such as interleukin-1β, tumor necrosis factor (TNF)-α and interleukin-6 trigger the chondrocytes to produce matrix-degraded enzymes. Hence, metabolism balanceis a critical process to prevent cartilage pathogenesis, especially, osteoarthritis (OA). Currently, the disease modifying anti-osteoarthritis drug (DMOAD) such as diacerein, glucosamine N-acetylglucosamine andgreen tea polyphenols have been developed to reduce adverse side effects for osteoarthritis therapy. Potentially, inflammatory inhibition through adenosine (A2A) receptor could be the next efficient targetof OA treatment.

Keywords: adenosine receptor, cartilage, disease modifying anti-osteoarthritis drug, inflammation, osteoarthritis

---