

Stárnutí kosti a význam osteocytů

J. BLAHOŠ

Osteocentrum ÚVN, Praha

SOUHRN

Blahoš J.: **Stárnutí kosti a význam osteocytů**

Je podán přehled fyziologických a patofyziologických procesů stárnutí lidského organismu se zvláštním zřetelem na stárnutí kostí. V průběhu stárnutí dochází ke změnám poměru osteoblastů, které kost tvoří, k funkci osteoklastů, které kost odbourávají. Důsledkem je i porucha mineralizace, řidnutí kosti a zvyšující se riziko zlomenin. V posledních letech se v souvislosti se stárnutím kostí studují zejména osteocyty, což jsou osteoblasty, zabudované do kosti. O nich se dosud soudilo, že působí především jako mechanosensor, zabezpečující pružnost kosti při tlaku. Ukazuje se, že osteocyty jsou spolu se svými výběžky (kanálky) velmi metabolicky aktivní buňky. Vzhledem k osteoblastům i osteoklastům jsou osteocyty nejčetnější a mají nejdelší životnost. Porušená funkce osteocytů ovlivňuje zásadním způsobem minerální i organickou homeostázu kosti. Rušivými vlivy jsou především oxidační stres s jeho metabolickými důsledky, vlivy na autofagickou aktivitu lysozymů, nukleoporiny, na osu GHRH-GH-IGF-1 – insulin a pravděpodobně i na zkracování telomer, na expresi genu Lamine A a na gen Klotho. Z uvedených vlivů se hledají zejména ty, které by byly využitelné v praxi při prevenci a léčbě osteopatií, zejména osteoporózy.

Klíčová slova: stárnutí kosti, osteocyty, oxidační stres, autofagie lysozymů, nukleoporiny, GHRH-GH – IGF-1 – insulin, telomery, lamine A, gen Klotho

SUMMARY

Blahoš J.: **Bone ageing and the role of osteocytes**

The article provides an overview of physiological and pathophysiological processes of human ageing with special respect to bone ageing. Ageing is characterized by changes in the proportion of osteoblasts, responsible for bone formation, and osteoclasts, responsible for bone resorption. Among other things, this results in impaired mineralization, osteoporosis and a higher risk of fractures. In recent years, studies on bone ageing have focused mainly on osteocytes, osteoblasts within bones. Until recently, osteocytes were considered mechanosensors maintaining elasticity of bone under pressure. Osteocytes, with their extensions (canals) have been shown to be metabolically very active cells. When compared to osteoblasts and osteoclasts, osteocytes are most abundant and have the longest lifespan. Impaired osteocyte function has a major impact on both mineral and organic bone homeostasis. In particular, this may be due to oxidative stress and its metabolic effects, impacts on the autophagic activity of lysosomes, nucleoporins and the GHRH-GH-IGF-1-insulin axis and, probably, also on telomere shortening, lamin A gene expressions and the Klotho gene.

From the above genes, especially those potentially beneficial in the prevention and treatment of osteopathies, in particular osteoporosis, are searched for.

Keywords: bone ageing, osteocytes, oxidative stress, lysosome autophagy, nucleoporins, GHRH-GH – IGF-1 – insulin, telomeres, lamin A, Klotho gene

Osteologický bulletin 2011;16(2):52–54

Adresa: prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Odd. klinické endokrinologie a osteocentrum ÚVN, Praha, U Nemocnice 1200, 164 02 Praha 6, e-mail: blahos@cls.cz

Došlo do redakce: 9. 3. 2011

Přijato k tisku: 4. 7. 2011

Úvod

Lidské tělo stárne individuálně různě a různě stárnou i jednotlivé orgány. Stárnutí organismu obecně ovlivňují vlivy genetické, životní styl, životní prostředí, náhodné stavy (nemoce, úrazy), noxy i vlivy klimatické. Stárnutí se projevuje na úrovni orgánové, tkáňové, buněčně-metabolické a klinické. Cévy stárnou aterosklerózou a stávají se rigidními, srdeční sval je nahrazován fibrózní tkání, mozkové buňky jeví progredující neurofibrilární degeneraci, retina jeví známky makulární degenerace, snižuje se imunitní obrana, přibývá nádorů různých orgánů, endokrinní periferní

systém je méně funkční, zatímco centrální systém jeví kompenzatorní hyperplazii a hyperfunkci. Stárnoucí člověk ztrácí paměť, kognitivní a další funkce, ztrácí sluch, chuť, zrak, čich, zhoršují se kardiovaskulární a dechové funkce, zhoršuje se vyměšování, regulační a metabolické mechanismy atd. a tomu všemu „nemůže utéct, protože mu neslouží svaly, kosti a klouby“. Ztrácí také sociální a ekonomické jistoty, přátele, blízké v rodině apod. [1].

Stárnutí muskuloskeletálního systému má své charakteristiky. Prohlubuje se sarkopenie, klouby degenerují a v kosti dochází ke změnám v organické i anorganické složce se

zvyšujícím se rizikem zlomenin. Stárnutí kostí má tu jedinečnou vlastnost, že jeho minerální složka je téměř „nesmrtelná“. Je to jediný zbytek těla, který za příznivých půdních a klimatických podmínek přetrvává miliony let. Podobně jako v jiných orgánech, je i stárnutí kostí z fyziologického hlediska důsledkem postupného hromadění katabolických procesů.

Za fyziologických okolností je kost do doby, než začíná stárnout, metabolicky vysoce aktivní. Remodelační cykly trvají 6 až 9 měsíců. Za rok dojde asi k 10% remodelaci. Kost začíná stárnout v našich podmínkách zhruba po 30. roce života. Po určité, individuálně různé dlouhé době platí, kdy jsou příbytek a úbytek kostí v rovnováze, nabývají vrchu procesy resorpční [2,3]. U žen je strmější průběh stárnutí po menopauze. Soudí se, že po každých 20 letech se zvyšuje riziko zlomenin asi čtyřnásobně.

Stárnutí kostí může být ovlivněno funkčními i orgánovými změnami (endokrinními, gastrointestinálními, renálními), dále imobilizací, vlivy iatrogenními a farmakogenními a vlivy toxickými (stárnutí sekundární).

Remodelace kosti je důsledkem aktivity kostních buněk, a to osteoklastů, které kost odbourávají, a osteoblastů, které kost tvoří. Asi 60 až 80 % osteoklastů a osteoblastů zaniká apoptózou. Zbývající osteoblasty tvoří lemujiící buňky (lining cells) nebo se zabudují do mineralizované kosti jako osteocyty s výběžky, které tvoří syncytium (podobné pletivu neuronálních buněk). Osteocyty přežívají nejdéle a jsou asi 1 000krát četnější než osteoklasty a 10krát četnější než osteoblasty. Délka přežívání kostních buněk je uvedena v *tabulce 1* [1,3,4].

Z údajů četnosti jednotlivých druhů buněk a z doby jejich přežívání lze dovodit, že hlavními aktéry stárnutí kostí jsou osteocyty. V průběhu stárnutí jich i tak ubývá, tvoří se laky s následnou mineralizací perilakunárních prostor a vyplněním kanálků mineralizovaným pojivem (mikropetróza) s následně zvýšenou křehkostí kostí [5].

Úbytek osteocytů při stárnutí má několik důsledků: Pokles tvorby faktorů, které ovlivňují kostní remodelaci, dále poruchu signálních soustav (např. parathormonem, vitamínem D, kalcitoninem, sexuálními hormony, lokálními mediátory, kostními morfogenetickými proteiny – BMP, IGF-1, systémem Wnt/ kateninem, sklerostinem). Regulační funkci má v experimentu na zvřeti i resveratrol, obsažený v červeném víně [7]. Některé z nich, např. sklerostin, se možná uplatní v léčbě osteoporózy [6]. Dochází též ke změnám prozánětlivých cytokinů, prostaglandinů, aktivátoru nukleárního faktoru kappa B. Snižuje se kostní vaskularita a hydratace a hlavně je snížena adaptace na mechanickou zátěž.

Nejsledovanější příčiny poklesu počtu a funkce osteocytů při stárnutí jsou:

1. Oxidační stres [8]: Kyslík (O_2) se v mitochondriích redukuje na vodu (H_2O) tím, že přijímá 4 elektrony. Při nekompletní redukci mohou vzniknout toxické deriváty, a to hydroxylový ion, superoxidový radikál a hydrogenperoxid (H_2O_2). [9] Reaktivními formami kyslíku jsou pozměněny polynenasycené mastné kyseliny v membránových lipidech, esenciální proteiny a nukleové kyseliny. Reaktivní formy kyslíku se tvoří v mitochondriích, endoplazmatickém reti-

kulu a jiných organelách. Volné radikály mají agresivní úlohu v procesu stárnutí a uplatňují se i v patogenezi chorob, jako jsou rakovina, ateroskleróza, diabetes, neurodegenerativní choroby a další stavy spojené se stárnutím. Volné radikály O_2 se uplatňují i při apoptóze osteocytů v důsledku hormonálních změn, např. při úbytku sexuálních hormonů a při léčbě glukokortikoidy. Apoptóze osteocytů mohou zabránit antioxidanty, jako jsou antioxidační enzymy (superoxiddismutáza, glutathionperoxidáza, glutathionreduktáza, kataláza, metaloenzymy) a další látky (vitamíny C a E, karotenoidy, glutathion, močová kyselina, bilirubin, flavonoidy).

Snížený kalorický příjem a tělesná zátěž snižují účinek oxidačního stresu u některých druhů, prokazatelně však nikoli u ptáků a pravděpodobně ani u lidí není účinek tak mohutný, jak slibují reklamy. Nicméně snížený kalorický příjem a tělesná zátěž jsou považovány za hlavní prevenci chronických nepřenositelných nemocí, v nichž oxidační stres hraje jistě významnou roli.

Reaktivní formy kyslíku poškozují v mitochondriích DNA a působí mutace, což vede zpětně k množení reaktivních forem kyslíku. Mitochondriální porucha působí až fenotyp předčasného stárnutí, charakterizovaný osteoporózou, anémií, alopecií, kardiální hypertrofií, což vše zkracuje život. U člověka je nutný asi 50–75% výskyt mutací, aby vznikla podobná genetická porucha. Účinek oxidačního stresu má dále vliv na přeměnu pluripotentních mezenchymálních progenitorových buněk s preferencí vzniku adipocytů na úkor vzniku osteoblastů, a to tím, že potlačí vliv β -kateninu, koaktivátoru Wnt cesty.

2. Autofagická aktivita lysozomů

Lysozomy fagocytují cytosolové proteiny, čímž přispívají k eliminaci změněných bílkovin, což je podmínkou buněčné homeostázy. V procesu stárnutí se aktivita lysozomů snižuje. Důsledkem je výskyt lipidových kapének, hromadění lipofuchcinu, změny endoplazmatického retikula v mitochondriích a úbytek autofagických vakuol. Dnes se studují látky, které udržují tuto autofagickou aktivitu lysozymů, neboť jejich porucha se uplatňuje v patogenezi různých degenerativních nemocí nervového systému (Alzheimerova choroba či rakovina). Je velmi pravděpodobné, že při stárnutí je autofagie porušena i v osteocytech.

3. Apoptóza osteocytů je v průběhu stárnutí urychlena rovněž porušenou strukturou a funkcí tzv. **nukleoporinů**, což je komplex 30 různých bílkovin, jež představují bariéry a selektivně propustné kanály v nukleární membráně. Brání vstupu cytoplazmatických bílkovin do DNA a umožňují selektivní transmembranální přenos nově syntetizované

Tabulka 1
Délka přežívání kostních buněk

Osteoklasty	1–25 dnů
Osteoblasty	1–200 dnů
Lining cells	1–10 let
Osteocyty	1–50 let

mRNA z jádra do cytoplazmy a ribozomů. Nukleoporiny mohou být poškozeny mimo jiné i oxidačním stresem.

4. Studium vlivu růstových faktorů, zejména **osy GHRH-GH – IGF-1 – insulin** vycházelo z poznatků experimentů, kdy se zjišťoval úbytek funkce této osy během stárnutí s negativním dopadem na anabolické funkce, včetně v kosti [4]. U člověka jsou tyto vztahy obtížně sledovatelné. Je zajímavý údaj, že výška těla (např. u hráčů basketbalu) urychluje stárnutí. Nízká insulinémie je zjišťována u 100letých.

5. Osteocyty, podobně jako jiné buňky jsou ovlivněny postupným **zkracováním telomer** [11]. Telomery jsou sekvenční DNA na každém chromozomu, které chrání a zajišťují jejich stabilitu. Jejich délka je ovlivněna enzymem telomérázou, jejíž aktivita je stálá u somatických buněk, ale vystupňovaná u buněk zárodečných i kmenových a až v 90 % u buněk maligních. Telomery u žen jsou delší než u mužů, což by mohlo souviset s průměrnou delší délkou života u žen. Oxidační stres působí zkracování telomer (např. při cévních onemocněních). Čím jsou telomery kratší, tím je klinický obraz závažnější. Telomery se zkracují se stoupajícím věkem. Předpokládá se jejich vliv i na životnost osteocytů.

6. Ke vzácným, tzv. progeroidním syndromům patří projevy předčasného stárnutí, jejichž podstatou je mutace genu **lamine A** (chromozom 1q21) (laminopatie). V klinickém obraze dominují osteoporóza, kloubní změny, svalové atrofie, kardiovaskulární poruchy a různé dysmorfie.

7. **Gen Klotho (KL)** (jehož jméno je po řecké bohyni, která řídí lidský život).

Kóduje transmembranální protein (zjištěný v ledvinách, plexus chorioides v mozku v hypofýze). Působí prostřed-

nictvím vlivu na oxidační stres a inhibuje aktivitu osy GH-IGF-1 – insulin. V experimentu na myši působí inaktivace genu KL urychlené stárnutí a zkrácení života. Jeho mutace u člověka se rovněž projevuje výskytem chorob stárnutí, včetně osteoporózy [12].

Závěr

Z uvedeného přehledu vyplývá, že metabolické změny v kosti v průběhu stárnutí jsou stále předmětem intenzivního studia a některé nové poznatky, týkající se možnosti ovlivnění kostních buněk, skýtají určité naděje na budoucí změny terapeutického využití při osteopatiích, zejména při osteoporóze.

Literatura

1. Le Gall J-Y, Ardaillou R. Biologie du vieillissement. Bull Acad nat Méd 2009; 193:365–404.
2. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev 2000; 21:115–137.
3. Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis. Am J Med 2000;108: 153–164.
4. Kappeler L, De Maghaes Filtro C, Le Bouc Y, Holzenberger M. Durée de vie, génétique et axe somatotype. Médecine/Science 2006;22:259–265.
5. Frost H. In vivo osteocyte death. J Bone Joint Surg Am 1960;42:138–143.
6. Noble BS. The osteocyte lineage. Arch Biochem Biophys 2008;473:106–111.
7. Boissy P, Andersen TL, Abdallah BM et al. Resveratrol inhibits myeloma cell growth, prevents osteoclast formation, and promotes osteoblast differentiation. Cancer Res 2005;65:9943–9952.
8. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol 1956;11:298–300.
9. Masopust J, Bartůňková J, Goetz P et al. Patobiologie buňky. 2. LF UK, Praha 2003.
10. Zhang C, Cuervo AM. Restoration of chaperon-mediated autophagy in aging liver improves cellular maintenance and hepatic function. Nature Medicine 2008;14:959–965.
11. Olovnikov AM. Telomeres, telomerase and aging: origin of the theory. Exp Gerontol 1996;31:443–448.
12. Kuro OM. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. Biol Chem 2008;389:233–241.