

Leddsykdommen osteoartritt:

Komplekse mekanismer og immunologisk påvirkning

Har du hatt vondt i et kne etter en løpetur, verking i en hofta, eller vedvarende smerter i kjeveleddet? Da kan det hende du er rammet av osteoartritt.

ASTRID SKIFTESVIK BJØRKENG, OD/UIO

følge Verdens helseorganisasjon (WHO) rammer denne muskel- og skjelettsykdommen omtrent 1,71 milliarder mennesker globalt. Osteoartritt er en tilstand der brusken gradvis brytes ned, og leddbeinene kommer i kontakt med hverandre. Dette fører til smerter og nedsatt funksjon i leddet.

Osteoartritt er en belastende sykdom både for den enkelte pasient og for samfunnet. Per i dag finnes det ingen kurativ behandling. Behandlingen begrenser seg til livsstilsendringer, smertelindring og i noen tilfeller kirurgiske inngrep.

Men ved å bedre forstå hvilke mekanismer som ligger bak denne tilstanden, kan man i fremtiden finne frem til nye behandlingsstrategier. Randi Krog Eftedal har gjort nettopp dette. I sin doktorgradsavhandling ved Det odontologiske fakultet, har hun sett nærmere på hvilke immunologiske prosesser som kan være med på å forklare

hvorfor osteoartritt kanskje oppstår og hvordan den utvikler seg.

Genetikk er en risikofaktor

– Omtrent 12 % av tilfellene av osteoartritt har en kjent utløsende faktor, som for eksempel en skade mot leddet, men i de aller fleste tilfellene kjenner vi ikke årsaken til at sykdommen oppstår, sier Krog Eftedal. Men det vi vet, er at genetikk er en viktig risikofaktor.

Det er en arvelig komponent når det gjelder osteoartritt med en arvelighet på henholdsvis 70% i ryggraden og 30% i knærne. Det betyr at genene kan påvirke formen og muskulaturen som omgir og stabiliserer leddene. Genetiske faktorer påvirker også cellulære mekanismer, blant annet i immunsystemet.

– I våre studier kunne vi på et immunologisk nivå se at mutasjoner i **promoteregionen**, eller den delen av genet



Hovedveileder Zlatko Dembic, Randi Krogh Eftedal og medveileder Cuong Khuu. Foto: Fredrik Pedersen OD/UiO.

som koder for viktige immunkomponenter, kan spille en rolle i sykdomsutviklingen.

Promoteregionen er et område av DNA-et som ligger foran selve genet, og er viktig for at genet skal kunne avleses. En mutasjon i dette området kan endre hvor sterkt et gen uttrykkes, eller egenskaper ved genet.

Sårbarhet for osteoartritt: Genetiske og Epigenetiske Faktorer

Randi Krogh Eftedal og hennes forskningskollegaer så på osteoartritt, både i kneleddet og i hoftelddet. DNA ble da isolert fra pasienter som led av alvorlig idiopatisk osteoartritt i kne- eller hoftelddet.

– Disse DNA-prøvene ble sammenlignet med DNA fra friske individer for å lete etter eventuelle genetiske forskjeller mellom de to gruppene, forklarer Krogh Eftedal.

Samtidig ble også cellelinjer studert i laboratoriet for å se på epigenetisk regulering av inflammasjon.

– Resultatene fra studien antyder at det er forskjeller i genetisk predisposisjon mellom primær osteoartritt i kne- og hoftelddet, og at mutasjon i, eller nær gener som koder for viktige immunologiske komponenter, kan ha innvirkning på sårbarheten for å utvikle osteoartritt, sier Krogh Eftedal.

Sårbarheten handler ikke bare om å ha genet, men hvordan det aktiveres eller uttrykkes, altså om det finnes punktmutasjoner i gener som koder for inflammasjonsfaktorer eller ikke.

Forstå samspillet mellom ledd og immunlogiske reaksjoner

– Men det er også viktig å forstå hvordan samspillet mellom leddet og de immunologiske mekanismene virker om vi

skal finne nye behandlingsmetoder, sier Krog Eftedal. Da må vi også vite noe om hvordan leddet fungerer.

Brusken i leddet har ikke egen blodtilførsel, så den er avhengig av omkringliggende vev, som bein eller leddhinnen, for å få nødvendige næringsstoffer og bli kvitt avfallsstoffer.

– Leddet avhenger av en viss fysiologisk bevegelse for å fungere optimalt, forklarer Krog Eftedal.

Fysisk aktivitet er gunstig for hele kroppen, og er avgjørende for å opprettholde friske og sunne ledd.

Mekanisk belastning bidrar til fordeling av stoffer til og fra områder i brusken. Hvis brusken blir utsatt for altfor mye, eller feil bruk, slik at den mekaniske belastningen fører til slitasje som overskrider leddets evne til fornyelse, kan dette forstyrre samspillet i leddet og føre til sykdomsutvikling. Immunceller i leddet spiller også en rolle i denne nedbrytningsprosessen.

– Når det oppstår en immunreaksjon, kan dette forverre tilstanden og føre til ytterligere nedbrytning av brusken, sier Krog Eftedal. Immunreaksjonen kan også tiltrekke seg flere immunceller til området, som igjen bidrar til nedbrytningen av brusken.

Endrer funksjon

– Immunsystemet aktiverer celler i leddet, som kondrocytter (brusceller), beinceller og fibroblaster, til å skille ut enzymer og cytokiner som bidrar til nedbrytning av brusken. Disse cellene går da fra vanlig «vaktmestertjeneste», eller homeostase, til å bli aktivt deltakende i den inflammatoriske reaksjonen.

– Fibroblastceller, for eksempel, er normalt ansvarlige for å produsere synovialvæske som smører leddet. Men i en inflammatorisk situasjon endrer de funksjon fra å være vedlikeholdsceller til å bli vaktceller med immunologiske egenskaper og begynner å produsere andre stoffer, og den delikate balansen i leddet tipper fra vedlikehold til nedbrytning og inflammasjon, sier Krog Eftedal.

– Dette fører til en endring i deres normale funksjoner, og de blir «drivere» i inflammatoriske reaksjoner som bidrar til sykdomsutviklingen.

– Ved å studere fibroblastceller i laboratoriet fant vi at mengden interleukin 6 fibroblastene produserer kan reduseres ved å tilføre cellene et bestemt mikroRNA, miR-149-5p. Mikrona er korte RNA-molekyl som er viktige i regulering av genuttrykk.

Forskjeller mellom kne- og hoftledd

– I våre studier av de ulike punktmutasjonene fant vi forskjeller i genetisk sårbarhet mellom kne- og hoftledd. De tydeligste utslagene så vi i hoftledd, der punktmutasjoner i eller ved genene som koder for TNF- α , Interleukin-6, Interleukin-17 og Toll-liknende reseptor 10 så ut til å påvirke sårbarheten for å utvikle osteoartritt, sier Krog Eftedal.

– Dette kan tyde på at det er viktig å skille mellom de ulike leddene når man studerer genetiske risikofaktorer.

Viktig å bruke begrepet oseoartritt

– Jeg vil også trekke frem, at det er viktig at vi bruker begrepet «osteoartritt» og ikke bare «artrose» for å anerkjenne at det ikke bare er snakk om ren mekanisk slitasje, men om en sykdomsprosess som involverer immunsystemet.

– Itt-endingen anerkjenner den immunologiske prosessen som foregår i leddet. Osteoartritt rammer også hele leddorganet, og er ikke begrenset til brusken. Inflammasjon kan komme og gå gjennom sykdomsprosessen, men når den er til stede, spiller den en viktig rolle i sykdomsutviklingen.

– I tillegg vil jeg også si at osteoartritt muligens også bør sees på som en paraplydiagnose for flere sykdommer med lignende forløp. Hvor det å se på hvert enkelt ledd hver for seg, samt se på samspillet mellom de immunologiske prosessene, blir viktig for å forstå både årsakssammenhengen samt hvordan sykdommen utvikler seg.

– Selv om det trengs mer forskning, så peker resultatene fra dette doktrogradsarbeidet på muligheten for å utvikle nye behandlingsmetoder som tar sikte på å påvirke epigenetiske reguleringer og dermed dempe betennelsesreaksjoner i osteoartritt. Dette åpner for spennende perspektiver i fremtidig forskning innen osteoartritt og andre genetisk relaterte sykdommer, sier Krog Eftedal.

REFERANSER

1. Goran Vrgoc, Jurica Vrbanec, Randi Krog Eftedal, Petra L. Dembic, Sanja Balen, Zlatko Dembic, Zdravko Jotanovic. Interleukin-17 and Toll-like Receptor 10 genetic polymorphisms and susceptibility to large joint osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research*. ISSN 0736-0266. 36(6), s. 1684–1693. doi: 10.1002/jor.23823.
2. Randi Krog Eftedal, Goran Vrgoc, Zdravko Jotanovic, Zlatko Dembic. Alternative Interleukin 17A/F Locus Haplotypes Are Associated With Increased Risk to Hip and Knee Osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research*. ISSN 0736-0266. 37(9), s. 1972–1978. 2019. doi: 10.1002/jor.24334
3. Randi Krog Eftedal, Zdravko Jotanovic, Sanja Balen, Zlatko Dembic. TNFA Genetic Polymorphism is Associated with Risk for Developing Hip but not Knee Osteoarthritis in Croatian Population. *EC Orthopaedics*. 2020. ISSN 2453-188X.
4. Randi Krog Eftedal, Cuong Khuu, Amer Sehic, Zdravko Jotanovic, Zlatko Dembic. Interleukin(IL)-6 Gene rs1800795 (-174G>C) Polymorphism is Associated with Increased Risk to Hip but not Knee Osteoarthritis. Manuscript submitted for publication.