

## ROLI I CITOKINEVE NË SHËNDETIN DHE SËMUNDJET E KOCKAVE



### Ismet Bajraktari

Profesor i asocuar,  
Alma Mater Europea Campus  
Colege Rezonanca

Specialist i Mjekësisë Interne-  
Reumatologjisë,  
Ordinanca Internistike  
Reumatologjike  
"PRORHEUMA", Prishtinë

Korrespondenca:  
dr.ismeti@hotmail.com

Organizmi human ka një baraspeshë të përkryer në mes të ndërtimit dhe zbërthimit kockor. Kjo baraspeshë është një garantues i integritetit kockor, shëndetit kockor dhe shëndetit të organizimit në përgjithësi. Por ky integritet kockor nuk ka zhvillim të njëtrajtshëm (1).

Deri në moshën 30 vjeçare, në kockat e njeriut dominon aktiviteti osteoblastik (ndërtues), e pastaj nga mosha 30-50 vjeç te femrat, e 30-60 vjeç te meshkujt kemi një drejtpeshim të përkryer ku në kocka nuk kemi as zbërthim, as ndërtim të tyre, e as shtim apo humbje të densitetit mineralo-kockor (2).

E megjithatë edhe në këtë fazë kemi zhvillime shumë dinamike në kocka. Në çdo vit 10-15 % e masës së përgjithshme kockore ndërrohet dhe ky ndërrim quhet remodelim kockor. Nga ky remodelim në çdo 7 vite ne kemi tërë skeletin trupor të ndërruar tërësisht (3).

Remodelimi kockor paraqet proces fiziologjik vetërregullues në të cilin në një mikro mjedis ndërrohet substanca e vjetër kockore në ind kockor të ri dhe në këtë proces involvohen shumë faktor si ata: kimik, hormonal, farmakologjik, gjenetik, biomekanik dhe nutritiv (4).

Proceset si ndërtimi, zbërthimi dhe remodelimi kockor realizohen me pjesëmarrje të qelizave të caktuara të cilat kanë funksione të ndryshme. Disa nga këto janë ndërtuese të indit kockor -osteoblastet, disa janë me efekt të kundërt - zbërthyes të indit kockor - osteoklastet, kurse numrin më të madh të qelizave kockore e përbëjnë osteocitet të cilat janë pasardhëse të "robëruara" të osteoblasteve (5).

Por edhe pse këto qeliza janë pjesë integrale e indit kockor ato kanë prejardhje, ndërtim, madhësi, funksion dhe përbërje të ndryshme.

Osteoblastet kanë prejardhje nga qelizat amë mezenkimale, kurse osteoklastet krijohen nga qelizat amë hematopoetike.

Osteoblastet janë qeliza me një bërthamë, kanë madhësi prej 20-50 µm, për dallim nga Osteoklastet të cilat krahasuar me osteoblastet janë qeliza multinukleare "gjigande" me madhësi 20-300 µm. Osteoklastet janë qelizat e vetme të njohura të cilat kanë aftësi speciale të bëjnë zbërthimin e matriksit mineral ekstracelular të indit kockor (6).

Nëse në organizmin human kemi prishje të drejtpeshimit në funksionin e qelizave ndërtuese dhe shkatërruese të indit kockor kemi paraqitje të sëmundjeve si Osteoporozja dhe Osteopetroza (7).

Po cili është roli i citokineve në këto zhvillime?

Janë një numër tejet i madh i faktorëve të ndryshëm që kanë rol në sinjalizimin, aktivitetin, kohëzgjatjen, fuqinë, bartjen dhe ndalimin e këtyre veprimeve dinamike në indin kockor.

Deri më tani janë të njohur rreth 58 faktorë humoral dhe lokal që janë të involvuar në këtë

proces.

Një numër i madh i molekulave janë rregulluese të këtyre proceseve e këtu numërohen: citokinet, receptorët, molekulat sinjalizuese dhe faktorë transkriptiv. Disa nga këta kanë mekanizma rregullator imunologjik dhe kockor (8).

Ka më shumë se 40 vite që u hodh hipoteza për rolin e citokineve në biomekanikën dhe biodinamikën kockore. Por vetëm në vitin 1997 Simonet me bashkëpunëtorë zbërthyen përbërjen komplekse të citokineve ndërvepruese tre faktoriale që vepron në atë mikro lokalitet kockor. Ky bashkëdyzim tre faktorial veprues përbëhet nga: tri citokine të cilat kanë aktivitete dhe veprime të ndryshme. Aty numërohen: RANKL, RANK dhe OPG (9).

RANKL (Receptor activator of nuclear factor κB ligand), është një citokinë që ka rol esencial në aktivizimin, pjekjen, shtimin në numër dhe veprimin zbërthyes të osteoklasteve (10).

Janë dy lloje të RANKL. Njëri është mebranor e tjetri është solubil.

Roli kryesor në mekanizmat e biodinamikës së ndërluar kockore është stimulimi i formimit të osteoklasteve (osteoklastoneogeneza), aktivizimi i osteoklasteve të pjekura dhe pengimi i vdekjes së programuar tek osteoklastet-apoptoza.

RANKL ligandin në sëmundjet inflamatore reumatike të kockave e prodhojnë edhe limfocitete T dhe B aktive.

Kjo citokinë-ligand vepron nëpërmjet receptorit të vet specifik RANK (Receptor aktivator of nuclear factor κB). Në dhjetë vitet e fundit ka numër të pafund të punimeve shkencore që vërtetojnë se numri më i madh i shkaktarëve zbërthyes kockor dhe sëmundjeve që rrisin zbërthimin kockor kanë veprim duke e aktivizuar këtë sistem (11).

Por ky sistem zbërthyes e shkatërrues kockor ka një citokinë tjetër që e pengon në aktivizim dhe në veprim sistemin RANKL-RANK.

Kjo citokinë që tajohet nga osteoblastet dhe qelizat stromale të palcës kockore quhet Osteoprotegerinë (shkurt OPG).

Kjo citokinë prodhohet edhe jashtë sistemit kockor. Sintetizohet edhe nga qelizat e muskullit të zemrës, mëlçisë, tiroides, trurit, mushkërive, lukthit, zorrës së hollë dhe të trashë, veshkave, gjëndrës mbiveshkore etj. (12).

OPG është pjesë e super familjes së citokineve të TNF-Tumor necrosis faktorit që ka rolin mbrojtës duke vepruar si një karem i pa kalueshëm që kap dy citokinet paraprake zbërthyes RANKL-RANK, duke pamundësuar aktivizimin, pjekjen, rritjen në numër dhe veprimin zbërthyes kockor të Osteoklasteve (13).

Ka punime shkencore, që vërtetojnë se edhe Osteoklastet që janë prezentë në hapësirat e tyre lokale vepruese nën veprimin e OPG "bien

në gjumë". OPG ka rol në parandalimin e veprimtimit zbrërthyes edhe në situata kur kocka ka rrezik të shtuar që të zbrërthet si: Rënia e nivelit të estrogeneve dhe testosteronit në gjak (menopauza dhe andropauza), mungesa e aktivitetit fizik, e hormonit paratiroid, mungesa e gjatë dhe e madhe e kalciumit, magnezit, fosforit, vit. D, vit. K, përdorimit afatgjatë të disa llojeve të barnave - Glikokortikoideve në radhë të parë, marrja e tepruar e sasive të mëdha të kafesë >3, duhanit, drogave dhe alkoolit, sëmundjeve të ndryshme të sistemeve të ndryshme organike shkaktoare të Osteoporozës sekondare etj. (2, 14).

Prandaj me plotë të drejtë themi se kur kemi mjaftueshëm sasi të OPG në gjak dhe indin kockor, lidhja e RANKL-RANK me osteoklastet është e pamundshme, e rrjedhimisht edhe zbrërthimi kockor dhe rënia e densitetit mineralo-kockor pamundësohet tërësisht (15).

Por nuk është vetëm sistemi RANKL-RANK-OPG grupi i citokineve të vetme që gjendet në kockë. Ka edhe një numër të madh të citokineve tjera të cilat interferojnë në modelimin, remodelimin proceset e tjera patologjike në kocka.

Këtu numërohen: TNF- $\alpha$  (tumor nekrosis faktori alfa), IL-1 (Interleukina 1), IL-6 (interleukina 6), IL-7, IL-8, IL-11, IL-15, IL-17A, Proteaza cistinike, Katepsina K proteazë, BMP - proteina morfo- gjentike kockore (Bonne morphogenetic protein), FGF - faktori i rritjes së fibroblasteve (fibroblast growing factory), Srcinaza e tirozinës etj. (16).

Në tabelën 1 janë paraqitur shkurt citokinat vepruese, vendi i prodhimit të tyre dhe hallka vepruese e citokinave në indin kockor

Në vitet e fundit ka hulumtime shkencore, që disa nga këto citokine të prodhohen dhe të përdoren si barna në luftë kundër patologjive kockore në radhë të parë kundër Osteoporozës.

Nga të gjitha citokinet e përfshira në këto hulumtime, duket se Osteoprotegerina do të mund të prodhohet dhe të përdoret më së shumti.

Për këtë qëllim ka hulumtime shkencore të përdorimit të një doze të OPG subkutane në Osteoporozë dhe tek myeloma multiple (17,18,19).

Deklaratë për konfliktin e interesit

Autori deklaron se nuk ka konflikt të interesit.

#### Referencat:

- 1.Wawrzyniak A, Balawender K. Structural and Metabolic Changes in Bone. *Animals (Basel)*. 2022 Jul 31;12(15):1946-1951.
- 2.Ismet H. Bajraktari-Reumatologjia - Alb Med -Prishtinë 2020, Osteoporozë f. 210.
- 3.Niedzwiedzki T, Filipowska J. Bone remodeling in the context of cellular and systemic regulation: the role of osteocytes and the nervous system. *J Mol Endocrinol*. 2015 Oct;55(2):R23-36.
- 4.Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest*. 2005;115:3318-25.
- 5.Manolagas SC. Cellular and molecular mechanisms of osteoporosis. *Aging (Milano)*. 1998;10:182-90.
- 6.Ponzetti M, Rucci N. Updates on Osteoimmunology: What's New on the Cross-Talk Between Bone and Immune System. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Apr 18;10:236.
- 7.Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther*. 2006; 86:77-91.
- 8.Okamoto K, Takayanagi H. Osteoimmunology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 Jan 2;9(1):a031245.

Tabela 1. Citokinet vepruese në kocka, vendi i prodhimit dhe aktiviteti i tyre në indin kockor.

Citokina /molekula	Vendi i prodhimit	Veprimi në Osteoklaste
TNF- $\alpha$	Leukocitet e aktivizuara	Rritje e aktivitetit
IL-1	Leukocitet aktive, osteoblaste, sinoviocyte	Rritje e aktivitetit
IL-6	Qelizat stromale, osteoblastet, makrofag etj.	Rritje e aktivitetit
IL-7	Qelizat stromale, osteoblastet, leukocitet	Rritje e aktivitetit
IL-8	Leukocitet e aktivizuara	Rritje e aktivitetit
IL-11	Qelizat stromale të palcës kockore	Rritje e aktivitetit
IL-15	NK - qelizat	Rritje e aktivitetit
IL-17 A	Limfocitet T 17	Rritje e aktivitetit
Proteaza cistinike	Lizozomet	Rritje e aktivitetit
Katepsina K	Lizozomet	Rritje e aktivitetit
IL-21	Qelizat stromale të palcës kockore	Rritje e aktivitetit
BMP	Qelizat amë mesenkimale	Rritje e aktivitetit
Tirozin srcinaza	Lizozomet, qelizat amë mesenkimale	Rritje e aktivitetit
FGF	Makrofagjet	Rritje e aktivitetit