



# استخوان سازی

ترجمه: هما ارومچی

عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی

تخریب کننده‌ها سبقت می‌گیرند ولی با افزایش سن، این تعادل بر هم می‌خورد. سلول‌های استئوکلاست که سلول‌های بازجذب کننده ماده زمینه‌ای هستند، به استئوبلاست که سلول‌های سازنده ماده زمینه‌ای هستند، تبدیل و در نتیجه استخوان‌ها ضعیف می‌شوند. نه تنها استئوپروزیس یا پوکی استخوان بلکه وضعیت‌های بسیار متفاوت دیگری نظیر آرتروز روماتوئید، لوکمیای عفونت HIV، نبرد سلولی را به نفع منهدم کننده‌های استخوان تغییر جهت می‌دهند.

گروه‌های سازنده و تخریب کننده استخوان در کنار هم فعالیت می‌کنند. این موضوع عاقلانه به نظر نمی‌رسد، ولی اسکلت استخوانی انسان بدین گونه رشد کرده و باقی می‌ماند. همه ۲۰۶ استخوان اسکلت سلول‌هایی می‌سازند که به‌طور مداوم ماده زمینه‌ای پروتئینی سختی تولید می‌کنند و این ماده قادر به ذخیره مواد معدنی است. به‌علاوه هر استخوان حاوی سلول‌هایی است که می‌توانند ساختمان مذکور را منهدم کنند. در حین رشد یک کودک، استخوان سازها از

استخوان‌های ضعیف حاصل از این نبرد ممکن است از ناتوانی رنج برده و یا حتی دچار شکستگی شوند.

در حال حاضر پیشرفت‌های علمی در دو جبهه مکمل یکدیگر، امیدهای تازه‌ای در پیروزی بدن علیه عوامل منهدم‌کننده استخوان ایجاد کرده است. یکی از جالب‌ترین مآجرهای تحقیقاتی که طی چندین سال مطالعه بر روی استخوان مشاهده شده این است که دانشمندان مکانیسم بنیادی اتحاد بین استئوبلاست و استئوکلاست را آشکار نمودند. محققین علم پزشکی مشغول آزمایش داروهای جدیدی هستند که از دانش یاد شده بهره گرفته و در نتیجه تخریب استخوان را متوقف کنند.

در یک پیشرفت حیرت‌انگیز مشاهده شد که داروهای مشهور به پایین آورنده کلسترول که statin خوانده می‌شوند، محرک رشد استخوان‌ها می‌باشند. در شرایط آزمایشگاهی استاتین‌ها استخوان‌های موش‌ها را ضخیم‌تر می‌کنند و بدین ترتیب مطالعات آزمایشگاهی مکانیسمی را در مورد این عمل پیشنهاد می‌کند. به هر حال هنوز مشخص نیست که آیا داروهای استاتین موجب جهش رشد استخوان در انسان می‌گردند یا خیر.

هیجان در سال ۱۹۹۶ زمانی شروع شد که عکس‌برداری با پرتوهای X در برخی موش‌های مهندسی ژنتیک شده، فاش کرد که حادثه‌ای غیرعادی در اسکلت این موش‌ها به وقوع پیوسته است. Colin R. Dunstan از Amgen که یک بخش بیوتکنولوژی مستقر در Thousand Oaks کالیفرنیا است، عنوان کرد: ما دریافتیم که این حیوانات به طور غیرعادی استخوان‌های بسیار

محکمی داشتند. او و همکارانش به کمک یک ژن که اخیراً کشف شده بود، در مورد نقش یک پروتئین کدگذاری شده دچار سردرگمی شده بودند. به عنوان بخشی از بررسی هایشان در مورد عمل پروتئین، محققین موش‌هایی با کپی‌های دیگری از ژن‌ها را تولید کردند. حیوانات آزمایشگاهی به طور غیرعادی، انبوهی از پروتئین را سنتز کردند که سبب ضخیم شدن بیش از حد طبیعی استخوان‌ها شد.

این پروتئین شگفت‌آور که به علت محافظت از تمامیت استخوان توسط Amgen استئوپروتگرین (OPG) osteoprotegerin نام گرفت، تبدیل به بخش کلیدی مباحثه بین استئوبلاست و استئوکلاست شده است. اگر چه به نظر می‌رسید که اهداف این دسته از سلول‌ها متفاوت است، ولی دیرزمانی است که دانشمندان می‌دانند سلول‌ها با هم همکاری خواهند کرد.

Dunstan می‌گوید: سلول‌هایی که استخوان می‌سازند، جابه‌جایی یا بازجذب آن را نیز کنترل می‌کنند. درک این مطلب که سلول‌ها چگونه با یکدیگر همکاری می‌کنند، به صورت یک راز باقی مانده بود تا این که مطالعات چند سال اخیر نشان داد که OPG به پروتئینی به نام OPG ligand متصل می‌شود. این اتصال مانع فعال شدن استئوکلاست توسط OPG ligand می‌شود.

OPG ligand شبیه شتاب دهنده اتوموبیل شماسست. اگر بر OPG ligand فشار آورید استخوان را از دست می‌دهید. OPG ترمز سیستم است. اگر بر روی OPG فشار آورید، استخوان بیشتری خواهید داشت. Josef M. Penninger از دانشگاه تورنتو معتقد است که

تعدادل بین این دو تعیین کننده میزان استخوان است.

دانشمندان دریافته اند که استئوبلاست هم OPG و هم OPG ligand می سازد. OPG ligand به پروتیین های سطحی استئوکلاست متصل می شود و تکثیر این سلول ها را راه اندازی می کند و در عین حال موجب افزایش تنزل استخوان می گردد. OPG ترشح شده در زمینه استخوان به صورت یک تله عمل می کند، به این ترتیب که OPG ligand را به دام انداخته و مانع راه اندازی باز جذب استخوان می گردد.

از آنجایی که بسیاری از پروتیین های بدن محرک فعالیت استئوکلاست هستند، محققین قصد داشتند اهمیت OPG ligand را به وسیله حذف ژن مولد آن از سلول های موش تایید کنند. در مجله Nature که در تاریخ ۲۸ ژانویه ۱۹۹۹ منتشر شد، دانشمندان Amgen و گروه همکاران Penninger گزارش کردند که نظیر موش هایی که OPG زیادی تولید می کنند، موش های بدون OPG ligand نیز استخوان های ضخیم غیرطبیعی می سازند. موش های اخیر اصلاً استئوکلاست نداشتند.

Penninger می گوید: OPG ligand مولکول اساسی در رشد استئوکلاست است. او معتقد است که با کنترل تعدادل بین OPG و OPG ligand می توان صدها بیماری مرتبط با آن دست دادن استخوان را درمان نمود.

William J. Sharrock از انستیتوی ملی بیماری های آرتریت و عضلانی - اسکلتی و پوست مستقر در Bethesda, Md. در تایید نظریه مذکور می گوید: به نظر می رسد این مولکول ها سازنده یک سیستم مشخص نشده و کلید

ناشناخته در تکوین استئوکلاست است.

تنوع مواد شیمیایی بدن و داروها موجب از دست دادن استخوان در حیوانات و انسان می شود. دانشمندان در می یابند که تقریباً تمام مواد مذکور متوقف کننده تولید OPG یا افزایش دهنده تولید OPG ligand یا هر دو هستند.

به گلوکوکورتیکوئیدها که از انواع استروئیدها هستند و پردنیزولون که جزو آنها است، توجه کنید. این داروها که برای موارد متعدد پزشکی تجویز می شوند، به صورت سریع و برجسته موجب از دست دادن استخوان می گردند. درمان استئوبلاست هایی که به روش آزمایشگاهی رشد کرده بودند، به کمک این گونه استروئیدها از سنتز OPG جلوگیری و به تولید OPG ligand افزوده است.

Dunstan و سایر محققان مرکز Amgen و کلینیک Mayo در Rochester Minn در گزارش خود مورخ اکتبر ۱۹۹۹ در مجله Endocrinology اعلام کردند که: افزودن استروژن به استئوبلاست انسان، فعالیت ژن ها را برای تولید OPG تحریک می کند. این موضوع توضیح می دهد که چرا در زنان مسن که استروژن کاهش می یابد، از دست دادن استخوان مشاهده شده و با جایگزینی آن توسط هورمون درمانی، استخوان محافظت می شود. Penninger می گوید: در حال حاضر ما توضیح مولکولی در رابطه با پوکی استخوان پس از یائسگی را در اختیار داریم.

تاثیر متقابل OPG و OPG ligand یک مسأله پزشکی دیگر را نیز حل می کند. روماتوئید آرتریت، دیابت، multiple sclerosis، لوپوس، هپاتیت، AIDS, lymphoma و بسیاری از

بیماری‌ها که غیر مرتبط به نظر می‌رسند، ممکن است پوکی استخوان ایجاد کنند.

Penninger می‌افزاید: کودکان مبتلا به leukemia به علت از دست دادن استخوان به کندی رشد می‌کنند.

تنها چیزی که در بین بیماری‌های مذکور مشترک به نظر می‌رسد، این است که آن‌ها سلول‌های T سیستم ایمنی را تحت تاثیر قرار می‌دهند. چگونه سلول‌های T که به طور طبیعی با عفونت‌ها مقابله می‌کنند، با استخوان درگیر می‌شوند؟

اولین توجه اجمالی برای یافتن یک توضیح قانع‌کننده در سال ۱۹۹۷ از طرف شرکت بیوتکنولوژی Seattle به نام Immunex ارایه شد. دانشمندان این مرکز پروتئینی را که توسط سلول‌های T فعال شده بود، معرفی کردند. این پروتئین OPG ligand بود. ارتباط پیش‌بینی نشده بین OPG ligand و سلول T در سال ۱۹۹۸ قوت گرفت و آن زمانی بود که Penninger دریافت موش‌هایی که فاقد ژن OPG ligand بودند، غدد لنفاوی سازنده سلول T بالغ را ندارند.

هم‌چنین دانشمندان دریافتند تقریباً هر چیزی که سلول‌های T غیرفعال را تحریک به فعالیت کند، محرک تولید OPG ligand نیز هست. اگرچه هیچ‌کس نمی‌تواند توضیح دهد که چرا سلول‌های ایمنی این‌گونه عمل می‌کنند، ولی این ارتباط نشان می‌دهد که عفونت‌های مزمن، اختلالات خود ایمنی و سرطان‌های سلول T موجب تحریک شدید استئوکلاست‌ها می‌شوند. Penninger می‌گوید: هر بار که شما سلول‌های T را فعال کنید، آن‌ها OPG ligand

می‌سازند که خود سبب از دست دادن استخوان می‌گردد. این موضوع صدها بررسی کلینیکی را توجیه می‌کند.

به منظور پشتیبانی از این مباحثه، اخیراً او و همکارانش آزمایشی انجام دادند تا نشان دهند آیا OPG می‌تواند به‌طور مصنوعی موجب کاهش پیشرفت وضعیت تخریبی مشابه آرتروز روماتوئید شود؟ در بیماران که مبتلا به این‌گونه بیماری‌های خود ایمنی هستند، به دنبال تخریب استخوان‌ها و غضروف‌های اطراف مفصل، التهاب ایجاد می‌شود. آرتروز روماتوئید موجب رنج بیش از یک میلیون نفر در ایالات متحده شده و بسیاری از آن‌ها را فلج کرده است.

وقتی علایم التهاب در موش‌های مبتلا به آرتروز ظاهر شد، پژوهشگران تزریق روزانه OPG به آن‌ها را آغاز کردند.

Penninger و همکارانش طی گزارشی در مجله Nature مورخ ۱۸ نوامبر ۱۹۹۹ اعلام کردند که پس از اجرای این طرح التهاب باقی ماند، ولی تزریقات انجام شده از تخریب استخوان و غضروف پیشگیری کرد.

زمانی که آنان دریافتند غضروف به خوبی استخوان توسط OPG محافظت می‌شود، بسیار شگفت‌زده شدند. به‌خصوص که دانشمندان از چگونگی تخریب غضروف توسط آرتروز روماتوئید مطمئن نیستند.

Sharrock متذکر می‌شود ساده‌ترین توضیح در مورد تخریب غضروف این است که این مشکل در نتیجه فساد استخوان زیر غضروف ایجاد می‌شود. توضیح دیگر این است که شاید OPG ligand، استئوکلاست را تحریک می‌کند تا

غضروف را همانند استخوان ضعیف کرده و یا شاید استئوکلاست، سلول‌های دیگری را به منظور تخریب غضروف برانگیزد.

انتقال پیشرفت‌های زیست‌شناسی از آزمایشگاهها به مطب‌های پزشکان، سال‌ها طول می‌کشد و گاهی نیز با شکست روبرو می‌شود. ولی Amgen این حرکت سخت و طولانی با OPG را آغاز کرده است. اولین اقدام شرکت این بود که پروتئین را به گونه‌ای اصلاح کند که مدت بیشتری نسبت به شکل طبیعی آن در گردش خون باقی بماند.

سپتامبر گذشته در جلسهٔ موسسهٔ آمریکایی تحقیقات استخوان و مواد معدنی که در St. Louis برگزار شد، Dunstan و همکارانش نتایج آزمایشات ایمنی اولیه را اعلام کردند. ۴۰ زن که به تازگی یائسه شده بودند، یک تزریق در مقادیر متفاوت از OPG اصلاح شده را دریافت کردند. متخصصین هیچ‌گونه عارضه‌ای جز موارد اندکی از بروز حساسیت در محل تزریق را اعلام نکردند.

در حالی‌که محققین روشی اساسی برای آزمایش اثر دارو طراحی نکردند، ولی به‌طور روزانه در افراد مورد بررسی میزان باز جذب استخوان را از طریق اندازه‌گیری محصولات حاصل از شکست استخوان در ادرار، پی‌گیری نمودند. در بالاترین میزان تجویز شده و در یک نوبت تزریق OPG اصلاح شده مقدار باز جذب استخوان یک زن طبیعی به مقدار ۸۵٪ کاهش یافت. Dunstan می‌گوید: اثر دارو تا یک ماه باقی ماند.

در حال حاضر Amgen طرح‌های آزمایشی وسیع‌تری را در مورد داروهای زنان یائسه و

بیمارانی که از تخریب استخوان به علت ابتلا به سرطان استخوان پیش رونده رنج می‌برند، در نظر دارد. همانند روماتوئید آرتريت، متخصصین مذکور اظهار کرده‌اند که وضعیت موش‌های مطالعه شده توسط Penninger و همکارانش کاملاً مشابه الگوی بیماری در انسان نیست.

Gary S. Fireston از دانشگاه کالیفرنیا در San Diego اعلام می‌کند که: اشتباهات بسیاری وجود دارد. او می‌افزاید: سایر استراتژی‌های اساسی در مورد سلول‌های T کمکی به افراد مبتلا به آرتريت روماتوئید نکرد، به این ترتیب او معتقد است که آزمایش OPG در افراد دچار اختلال خود ایمنی تجویز شود. Amgen قصد دارد چنین آزمایشی را در سال جاری انجام دهد.

Penninger تصدیق می‌کند که او به زحمت می‌تواند جلوی ابراز هیجان خود در مورد استفاده از OPG به منظور جلوگیری از حذف استخوان در پوکی استخوان و اختلالات سلول T را بگیرد. او این توانمندی قابل ذکر OPG را با تجویز انسولین به بیماران دیابتی به منظور پیشگیری از بروز عوارض بیماری قند، برابر می‌داند.

Penninger می‌گوید: من فکر می‌کنم که این دارو، انسولین استخوان است، او می‌افزاید: من در تمام عمر علمی ام این قدر اطمینان نداشته‌ام.

متوقف کردن حذف استخوان یک مسأله و وادار کردن بدن به استخوان سازی مسأله دیگری است. متخصصین نومیدانه به دنبال چنین روشی هستند، زیرا آنها معمولاً تا زمانی

که استخوان به طور غیرقابل بازگشتی ضعیف نشده، متوجه پوکی استخوان نمی شوند.

Gregory Mundy که محقق مرکز علوم بهداشتی دانشگاه تگزاس و موسس شرکت علوم بیوتکنولوژی در زمینه OsteoScreen در San Antonio است، یادآور می شود که: هدف مقدس پژوهش در مورد پوکی استخوان، دارویی است که استخوان حذف شده را دوباره سازی یا ذخیره کند.

C. Conrad Johanston Jr. از دانشکده پزشکی دانشگاه ایندیانا در ایندیاناپولیس که مدیر مرکز مطالعات ملی پوکی استخوان است، می گوید: ما برای زن سالمندی که ۴۰٪ استخوان خود را از دست داده، نیازمند چیز خاصی هستیم.

پاسخ درخواست مذکور شاید مصرف گسترده استاتین باشد. در ۳۰ دسامبر ۱۹۹۹ در مجله Science، Mundy و همکارانش گزارش کردند که استاتین، محرک ساخته شدن استخوان در لوله آزمایش و موش های آزمایشگاهی است. از آنجایی که متخصصین، استاتین را برای بیش از یک دهه تجویز کرده اند و داروها نیز عملکرد خوب و مطمئنی نشان داده اند، با این حال نتایج غیرمنتظره، محققین استخوان را آزار می دهد.

اشاره ابتدایی در مورد توانایی استاتین در استخوان سازی زمانی مشخص شد که دانشمندان به دنبال مولکول های کوچکی بودند که محرک بلوغ سلول های استئوبلاست باشند. محققین از ماشین های اتوماتیکی استفاده کردند تا ۳۰۰۰۰ ترکیب طبیعی را که فعال کننده ژن Bone Morphogenetic protein 2

یا BMP2 یا ژن استخوان سازی بودند را تحریک کنند.

سپس محققین آزمایش کردند که آیا استاتین می تواند ساخته شدن استخوان را تحریک کند. با افزودن دارو به ظروف آزمایشگاهی حاوی قطعات جمجمه موش در حال رشد، نشان دادند که استاتین میزان ساخته شدن استخوان را ۲ تا ۳ برابر می کند. به نظر می رسد که استاتین محرک فعالیت، از دیاد و بلوغ استئوبلاست باشد.

بعد Mundy و همکارانش با تزریق ۲ نوبت دارو در روز به بخش بالایی جمجمه موش چند هفته ای، آزمایش استاتین بر روی حیوانات را آغاز کردند. ۵ روز تزریق با چنین روشی ۵۰٪ بیش از حد طبیعی استخوان تولید کرد. بخشی از پژوهش در مورد استاتین این است که مردم بتوانند این داروها را به جای تزریق به صورت قرص دریافت کنند. بدین منظور دانشمندان دُز خوراکی دارو را برای موش های ماده تجویز کردند. در موش هایی که تخمدان های آنها برداشته شده بود، پوکی استخوان به طور طبیعی به سرعت ظاهر گردید. گزارش مذکور نشان داد که در این گونه موش ها یک ماه پس از دریافت استاتین، انواعی که بیشترین میزان دارو را دریافت کرده بودند، دو برابر بیشتر از انواع درمان نشده استخوان سازی کردند.

Hanks Oxlund از دانشگاه Aarhus دانمارک و همکارانش توانایی استخوان سازی توسط استاتین را در جوندگان نشان دادند. وی در همایش St. Louis در مرکز تحقیقات انجمن استخوان و مواد معدنی آمریکا اعلام کرد که در مقایسه با موش های بالغ ماده که نمک های معدنی محلول دریافت می کردند، انواعی که استاتین

برای آن‌ها تجویز شد، در طی سه ماه، دو برابر بیشتر استخوان سازی نمودند. او به مجله Science گفت که این استخوان اضافی، توانایی‌های طبیعی را دارا است.

استاتین تولید کلسترول در بدن را با جلوگیری از فعالیت یک آنزیم تولید کننده کلسترول پیش‌تاز یا اولیه متوقف می‌کند. نتایج آزمایشگاهی نشان می‌دهد که این دارو با مهار کردن هورمون مربوط، موجب افزایش تولید استخوان می‌گردد.

Mundy مستذکر می‌شود که سرانجام شرکت‌های دارویی می‌بایست داروهای وابسته به استاتین را به گونه‌ای گسترش دهند که ضمن ساخت کلسترول مورد نیاز سلول‌های حیوانی، استخوان سازی را نیز افزایش دهند.

احتمالاً تا شرکت‌های دارویی از خاصیت استخوان سازی استاتین اطمینان حاصل نکنند، در تولیدات خود گسترشی نخواهند داد. از آنجایی که متابولیسم استخوان در انسان و در جوندگان تفاوت دارد، هنوز سؤالاتی برای داوران وجود دارد.

با هدف مشخص کردن این مطلب، اخیراً Mundy و Steven R. Cummings از دانشگاه کالیفرنیا در سانفرانسیسکو، نتایج به دست آمده از چگالی استخوان و اطلاعات حاصل از شکستن استخوان لگن ۶۰۰ زن ۵۵ ساله شرکت کننده در آزمایشات تاثیر استاتین بر کلسترول را تجزیه و تحلیل کردند. این نتایج با مطالعات مربوط به زنان همین سن که با سایر ترکیبات پایین آورنده کلسترول درمان می‌شدند، مقایسه شد.

Mundy خطاب به تولیدکنندگان استاتین که بررسی‌های کلینیکی تخصصی در جهت

آزمایش توانمندی سایر داروها در تولید استخوان را طرد می‌کنند، می‌گوید که نتایج بررسی‌ها قطعی نبود.

حتی این گونه بررسی‌ها نیز نمی‌تواند مسأله را حل کند. تولید کنندگان دارو، استاتین موجود در بازار را انتخاب کردند. در حالی که این نوع به جای رفتن به اسکلت، به سرعت از طریق جریان خون به کبد که محل تولید کلسترول است می‌رود.

شاید استاتینی که سلول‌های هدف آن استخوان‌ها باشد، مورد نیاز است. اما چنین داروهایی ممکن است اثرات مثبت استاتین‌های موجود را از دست بدهد. Sharrock می‌گوید: شاید شما مجبور شوید در رابطه با ایمنی و سمیت دارو آزمایشات را از سرگیرید.

در حالی که متخصصین هنوز تسلطی بر روی سازندگان و تخریب کنندگان اسکلت ندارند ولی بالاخره آن‌ها را با صدور فرمان‌هایی که برای آگاه نمودن کارگران ماهر مورد نیاز است، آماده خواهند ساخت.

منبع:

Travis j. Boning up; Science News: 2000; 1:41 - 43

