

A raloxifen in vivo az interleukin-6 és a tumornecrosis faktor-alfa modulátoraként hat: egy tájékoztató klinikai vizsgálat eredményei

W. Gianni, A. Ricci, P. Gazzaniga és mtsai. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89:6097-6099

A posztmenopauzás osteoporosis metabolikus csontbetegség, melynek jellemzője a csontok szilárdságának csökkenése és emiatt a csonttörés kockázatának fokozódása. A petefészkek hormontermelésének elégtelenné válása miatt fogyatkozik a csonttömeg, és kórossá válik a csontanyagcsere üteme. Ösztrogénpótló kezeléssel megelőzhető a csontvesztés. A szelektív oestrogen-receptor modulátorok (SERM-ek) közvetlenül az oestrogen-receptorokra hatva óvják a csontozat épségét. Ezidőtájt a raloxifen (RAL) az egyetlen, posztmenopauzás osteoporosis megelőzésére és kezelésére adható SERM. Ez a vegyület a csontanyagcsere ütemének modulálásával előzi meg a csontvesztést. A RAL ugyanis közvetlenül és az osteoblastokra (OBS) kifejtett hatása révén gátolja az osteoclastok (OCS) működését. Az utóbbiak különleges működésre differenciálódott, többmagvú sejtek, melyek a csontvelő haemopoeticus őssejtjeiből keletkeznek a csontfelszínen. Az OCS differenciálódásához és működéséhez a csont mikro környezetben termelődő szöveti faktorok – nevezetesen a gyulladáskeltő hatású IL-6 és TNF- α citokinek – szükségesek. A nukleáris κ B-faktor receptor aktivátorának (RANK) és ligandjának (RANKL) közreműködése is szükséges. Egyes közlemények szerint az IL-6 és a TNF- α mediátoroknak az ösztrogénhiány okozta csontvesztés kialakulásában is szerepük van – posztmenopauzás nők szisztémás vérkeringésében kétségtelenül magas a plazmaszintjük. Kimutatták, hogy a RAL *in vitro* gátolja az IL-6 és a TNF- α expresszióját és működését. Ez amellet szól, hogy ez a vegyület – legalább is részben – ezen mediátorok közvetítésével befolyásolhatja a citokin-expressziót. A RAL citokin-modulátor hatásáról azonban ezidáig nem rendelkezünk *in vivo* adatokkal.

Ebben a vizsgálatban a szerzők azt kívánták kideríteni, vajon a posztmenopauzás, oszteoporotikus nőbetegek RAL-kezelése befolyásolja-e az IL-6 és a TNF-a plazmaszintjét.

Betegek és módszerek

Tizennégy, a WHO meghatározása szerint osteoporosisban szenvedő nőbeteget kezeltek 24 hónapon keresztül, napi 1 \times 60 mg dózissal adagolt raloxifennel. A résztvevők átlagéletkora 61,7 \pm 1,0 év; a T-score átlagértéke -2,8 \pm 0,1 volt. A RAL kezelés nem idézett elő mellékhatásokat és lemorzsolódás sem volt. A citokinek plazmaszintjét a vizsgálat kezdetekor („0” időpontban), továbbá 6, illetve 24 havi kezelés után határozták meg. Ugyanezen időpontokban került sor a lumbalis csigolyák csontsűrűségének mérésére is, DEXA technikával.

Eredmények

A posztmenopauzás nőkből álló vizsgálati populációban RAL-kezelés hatására szignifikánsan nőtt a lumbalis csigolyák csontsűrűsége a kezelés előtti értékhez képest (T-score a vizsgálat kezdetekor: -2,8 \pm 0,1; 6 havi kezelés után: -2,57 \pm 0,1; 24 havi kezelés után: -2,0 \pm 0,1).

Korábban a szerzők kimutatták, hogy a RAL *in vitro* csökkenti az IL-6 és a TNF- α expresszióját, ebben a vizsgálatban *in vivo* kísérelték meg bizonyítani ugyanezt. A posztmenopauzás nők IL-6 expressziója a várakozásoknak megfelelően nagymértékben fokozott volt. A RAL kezelés hatására 6 hónap alatt szignifikánsan (50%-kal) csökkent az IL-6 expresszió. A kezelés 24. hónapjának végére tovább csökkent a plazmaszint (70%).

Az IL-6 termelés a génexpresszió szintjén csökkent, ezért a RAL moduláló hatását a fehérjeszintek meghatározásával kívánták bizonyítani. Az IL-6 fehérje mennyiségét ELISA módszerrel határozták meg. Más klinikai vizsgálatok megállapítása szerint, a posztmenopauzás nők szérumban magas a bioaktív IL-6 szint (11,7 \pm 1,3 pg/ml vagy SI egységben kifejezve 1,53 \pm 0,17 NE/ml). A RAL-kezelés 6 hónap alatt csökkentette az IL-6 szintet (6,1 \pm 0,6 pg/ml-re, vagy SI egységben kifejezve 0,79 \pm 0,07 NE/ml-re; p<0,001). Ez a hatás a kezelés befejezéséig érvényesült (4,0 \pm 0,4 pg/ml, illetve 0,52 \pm 0,052 NE/ml; p<0,001 vs. kezelés előtti érték).

Ezen kívül, posztmenopauzás nőkben a TNF- α expresszió is fokozott volt. Hat hónapos RAL-kezelés hatására szignifikánsan, azonban az IL-6-énál kisebb mértékben (30%-kal) csökkent a TNF- α expressziója. A csökkenés 24 havi kezelés után is észlelhető volt (35%).

Megbeszélés

A vizsgálat bebizonyította, hogy a RAL posztmenopauzás nőkben csökkenti az IL-6 és TNF- α termelést, illetve ez a hatása 24 hónapos kezelés során mindvégig érvényesül. A RAL IL-6 és TNF- α szérumszinteket csökkentő hatása egybevág a szerzők korábbi megállapításával, miszerint ez a molekula gátolja az említett citokinek expresszióját és aktivitását az osteoclastokban.

RAL – a posztmenopauzás osteoporosis kezelésére elsőként kifejlesztett SERM – megakadályozza a csontsűrűség csökkenését és a csontminőség hanyatlását, ezért adásával megelőzhető a csontvesztés és az oszteoporotikus csonttörések. Az utóbbi megelőzésében a RAL csontanyagcsere ütemét moduláló hatása is közrejátszhat. Felvetették ugyanis, hogy a felgyorsult csontanyag-

csere is a csonttörés bekövetkezésének kedvez. A csontanyagcsere élettani szintjét az osteoblastok és osteoclastok aktivitásának egyensúlya tartja fenn. *In vitro* és preklinikai, *in vivo* adatok alapján az OCS differenciálódását és aktivitását a vérben keringő, vagy a csontszövet mikrokörnyezetében keletkező faktorok szabályozzák. Ezek közül az IL-6 és a TNF- α feltehetően az OCS fejlődésére és működésére hatnak. A TNF- α fokozza a RANKL hatására bekövetkező osteoclast-képződést. Az ösztrogének egyidejűleg gátolják az IL-6 és a TNF- α termelését. Állatkísérletes eredmények alapján úgy tűnik, hogy az ösztrogének OCS-képződést gátló hatása a TNF- α közvetítésével érvényesül, míg más cytokinek (például az IL-6) az OCS aktivitásának szabályozásában töltenek be fontos szerepet. Ezek az adatok mellett is szólnak, hogy az OCS képződésének és működésének IL-6 közvetítésével érvényesülő serkentése – legalább is részben – RANKL-től független mechanizmussal történhet.

Figyelemre méltó, hogy a menopausa beállta után emelkedik a TNF-a és IL-6 plazmaszintje, sőt ez az életkor előrehaladtával párhuzamosan is észlelhető. Mindez azt tükrözi, hogy az említett szöveti faktorok közreműködhetnek a posztmenopauzás osteoporosis és más, életkorfüggő betegségek kialakulásában. Ösztrogénpótló kezeléssel megakadályozható a plazmaszint emelkedése. A vázolt feltevésekkel összhangban kimutatták, hogy a RAL *in vitro* (sejtszintű modellben) gátolja az IL-6 és a TNF- α aktivitását, illetve ez a hatása az osteoclastok képződésének és aktivitásának szabályozásával függött össze. Jelen vizsgálat eredményei jelzik, hogy a RAL – az ösztrogénekhez hasonlóan *in vivo* is képes modulálni a posztmenopauzás nők osteoclastjainak aktivitását, illet-

ve ennél fogva a csontanyagcserét is. Úgy tűnik, hogy ez, az *in vitro* bizonyított hatása – legalább is részben – az IL-6 és TNF- α közvetítésével érvényesül.

Összefoglalás

A szelektív oestrogen-receptor modulátor raloxifen (RAL) posztmenopauzás osteoporosis megelőzésére és kezelésére javallt szer. A csontanyagcsere ütemének lassításával megakadályozza a csontvesztést és a csontszövet mikroszerkezetének károsodását, és ezáltal csökkenti az oszteoporotikus csonttörések gyakoriságát. Korábbi, *in vitro* eredmények azt tükrözték, hogy a RAL – legalább is részben – az IL-6 és TNF- α közvetítésével modulálja az osteoclastok aktivitását. Ebben a vizsgálatban 14 posztmenopauzás oszteoporotikus nőbetegben tanulmányozták a 60 mg/nap dózisban adagolt RAL említett cytokinek plazmaszintjére kifejtett hatásait. A lumbalis csigolyák DEXA-val mért csontsűrűségét, az IL-6 és a TNF- α szinteket a kezelés elkezdése előtt, továbbá 6, illetve 24 havi kezelés után határozták meg. Huszonnégy havi RAL-kezelés hatására nőtt a csontsűrűség. Az IL-6 és TNF- α kezelés elkezdése előtt szignifikáns mértékben fokozott expressziója 6 hónapos kezelés után szignifikánsan csökkent (50%-kal, illetve 30%-kal) és ez a hatás a kezelés végéig fennmaradt (75%-os, illetve 35%-os csökkenés mutatkozott). A vizsgálat eredményei alátámasztják azt a feltételezést, miszerint a cytokinek szintjeit moduláló RAL az ösztrogénpótló kezeléséhez hasonló, ösztrogén-szerű mechanizmus révén lassíthatja a posztmenopauzás nők csontanyagcseréjének ütemét és ezáltal megakadályozhatja a csonttömeg fogyatkozását.

Forgács Sándor dr.