



Wpływ raloksyfenu na syntezę interleukiny-6 (IL-6) i czynnika martwicy guza-alfa (TNF-alfa) *in vivo*: wyniki pilotażowego badania klinicznego

Raloxifene Modulates Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α Synthesis *in Vivo*: Results from a Pilot Clinical Study

W Gianni i wsp.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Vol. 89, No. 12 6097-6099

Raloksyfen jest lekiem z grupy selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych (SERM), który działa jako agonista tych receptorów w tkance kostnej. Efekty działania są podobne do wpływu estrogenów na kości. Hamując aktywność osteoklastów raloksyfen zmniejsza obrót kostny, resorpcję tkanki kostnej oraz zmniejsza ryzyko złamań kości. Ze względu na mechanizm działania stosowany jest w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej.

Ostatnie badania wskazują na istotną rolę jaką odgrywają w utracie masy kostnej zależnej od niedoboru estrogenów cytokiny prozapalne, takie jak IL-6 i TNF-alfa. Cytokiny produkowane są między innymi w mikrośrodkowisku kości i są niezbędne do różnicowania i prawidłowej aktywności osteoklastów. IL-6 łączy się z receptorem powierzchniowym osteoklastów stymulując ich aktywność. To działanie tłumaczy udokumentowaną już zależność podwyższonego stężenia IL-6 z osteoporozą. Wiadomo, że stężenia obu cytokin wzrastają u kobiet po menopauzie, natomiast estrogeny hamują ich produkcję.

Autorzy przedstawianej pracy wykazali uprzednio, że raloksyfen hamuje ekspresję genów dla IL-6 i TNF-alfa *in vitro*.

Celem prezentowanego badania była natomiast ocena wpływu raloksyfenu na syntezę IL-6 i TNF-alfa u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.

Grupę badaną stanowiło 14 kobiet z rozpoznaną osteoporozą w wieku około 62 lat, to jest średnio 12 lat od ostatniej miesiączki. Średnia wartość T-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosiła -2,8. Badane miały prawidłowe stężenia lipidów krwi, nie paliły papierosów i nie przyjmowały żadnych leków co najmniej od 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania.

Kobiety otrzymywały raloksyfen raz dziennie 60 mg przez 24 miesiące. Na początku badania, po 6 i po 24 miesiącach wykonano pomiar stężenia IL-6 w surowicy metodą ELISA, oceniono ekspresję genów dla IL-6 i TNF-alfa oraz oznaczono gęstość mineralną kości (BMD) odcinka lędźwiowego kręgosłupa metodą DXA (dual energy x-ray absorptiometry)

Stopień ekspresji genów IL-6 i TNF-alfa oznaczono izolując RNA z komórek jądrzastych krwi obwodowej, poddając go amplifikacji metodą RT-PCR oraz elektroforezie w żelu agarozowym porównano ekspresję względem ekspresji genu dehydrogenazy gliceraldehydu fosforanowego.

Obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ekspresji genu dla IL-6 o 50% po 6 miesiącach i o 70% po 24 miesiącach, a dla TNF-alfa odpowiednio o 30% i 35%. Zmianom ekspresji genów odpowiadała zmiana stężenia białkowego produktu, czyli IL-6 w surowicy, które obniżyło się z 11,7 pg/ml na początku badania do 6,1 po

6 miesiącach i 4,0 po roku leczenia ($p < 0,001$). Wyniki te potwierdziły wcześniejsze obserwacje *in vitro*. Wraz ze zmianą stężeń cytokin odnotowano istotny wzrost BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa. T-score wzrósł z -2,8 do -2,0 po roku leczenia. Autorzy wykazali, że raloksyfen podobnie jak estrogeny hamuje produkcję IL-6 i TNF-alfa – cytokin kontrolujących powstawanie i funkcje osteoklastów. Prawdopodobnie w tym mechanizmie raloksyfen zapobiega utracie masy kostnej hamując aktywność osteoklastów i zwiększony obrót kostny u kobiet po menopauzie.

Komentarz

Ostatnio wiele uwagi poświęca się roli cytokin prozapalnych w patogenezie różnych schorzeń, między innymi osteoporozy. Uważa się, że IL-6 wpływa przede wszystkim na resorpcję kości i stymuluje osteoklastogenezę. TNF-alfa prawdopodobnie pobudza resorpcję kości za pośrednictwem IL-6. Obniżenie stężenia estradiolu podczas menopauzy prowadzi do wzmożenia resorpcji kości między innymi na skutek zwiększenia stężeń cytokin. W związku z tym uważa się, że jednym z wielu czynników rozwoju osteoporozy pomenopauzalnej może być nadprodukcja cytokin. Interesujące mogą być wyniki dalszych badań nad tym zagadnieniem oraz kontynuacja prezentowanego badania pilotażowego, której wyniki pomogłyby odpowiedzieć na pytanie o mechanizmy działania raloksyfenu.

Lek. Izabella Czajka

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

ERRATA

Numer 1, tom 56, str 56-57

Autorem streszczenia i komentarza do artykułu „Zastosowanie raloksyfenu w zapobieganiu utracie masy kostnej u mężczyzn leczonych analogami GnRH z powodu raka gruczołu krokowego” Smith MR i wsp. jest dr Izabella Czajka z Kliniki Endokrynologii CMKP, Warszawa, a nie, jak omyłkowo wydrukowano, dr med. Michał Rabijewski z tego samego ośrodka.

Zainteresowanych przepraszamy