

# MỤC TIÊU MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH THOÁI KHỚP: INTERLEUKIN 1

Lê Thị Ngọc Lan\*

## DỊCH TỄ HỌC

Bệnh thoái khớp (osteoarthritis – OA) là một trong những bệnh lý về khớp có tần suất cao nhất, và vẫn được xem là bệnh của người cao tuổi. Với tuổi thọ trên thế giới ngày càng tăng thì tỉ lệ người mang bệnh thoái khớp cũng càng tăng, và mang tầm quan trọng trong vấn đề sức khoẻ cộng đồng. Theo thống kê năm 2005, trên thế giới có khoảng 190 triệu người bệnh thoái khớp, chiếm một tỉ lệ cao ở người cao tuổi, xảy ra ở 68% phụ nữ trên 65 tuổi và 58% nam giới trên 65 tuổi, và các nghiên cứu ghi nhận bệnh đã tấn công vào khớp một thời gian lâu trước tuổi trung niên.

## CƠ CHẾ BỆNH SINH

Bình thường tại khớp có sự cân bằng giữa quá trình đồng hóa và dị hóa. Yếu tố chuyển tăng trưởng beta (TGF- – Transforming growth factor –) kích thích tăng sinh tế bào sụn, làm tăng sản xuất collagen típ II và aggrecan là các yếu tố cơ bản của chất nền ngoại bào, là các thành phần quan trọng của sụn. Hyaluronan được xem như khung tập hợp proteoglycan của sụn.

Bệnh thoái khớp tác động một loạt các tiến trình thoái hóa và chỉnh sửa phức tạp xảy ra chủ yếu ở sụn, gây thêm các triệu chứng viêm màng hoạt dịch.

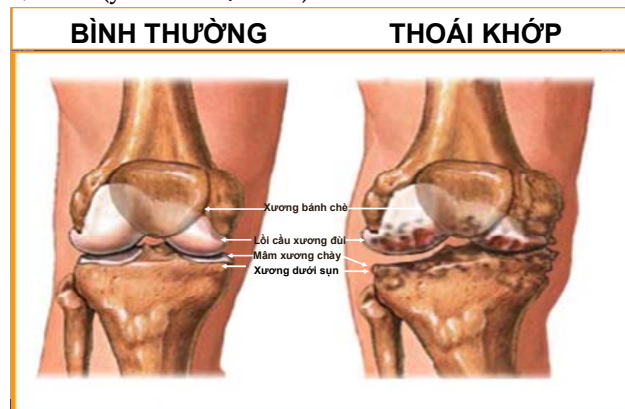
Bệnh thoái khớp chủ yếu ảnh hưởng đến các khớp chịu lực, như khớp gối, khớp hông. Bệnh gây thay đổi cấu trúc, sinh hoá và chuyển hoá trong hoạt dịch khớp, và tác động chủ yếu trên sụn khớp, màng hoạt dịch và xương dưới sụn.

Các thay đổi này dẫn đến sự mất cân bằng nội môi trong khớp và hậu quả là tăng tiến trình dị hoá và giảm đồng hoá sụn.

Hiện nay người ta cho rằng thoái khớp là một bệnh lý có nhiều yếu tố nguy cơ tạo nên thay đổi cả chất sinh học bên trong và tính chất cơ học.

## Diễn tiến bệnh

Diễn tiến thoái khớp khởi đầu với hiện tượng cơ sinh học làm sản xuất nhiều men tiêu protid hơn gây phá huỷ chất nền của sụn. Nếu không can thiệp, bệnh tiến triển sang bước hai với hiện tượng xơ hoá và ăn mòn bề mặt sụn. Các sản phẩm phân huỷ như mảnh collagen, mảnh proteoglycan, và cả acid hyaluronic phóng thích vào trong hoạt dịch. Sau cùng, bệnh sang bước thứ ba, đáp ứng viêm màng hoạt dịch với tế bào hoạt dịch thực bào sản phẩm phân huỷ làm giải phóng các chất trung gian dị hoá như interleukin 1, TNF (yếu tố hoại tử u) và nitric oxide.

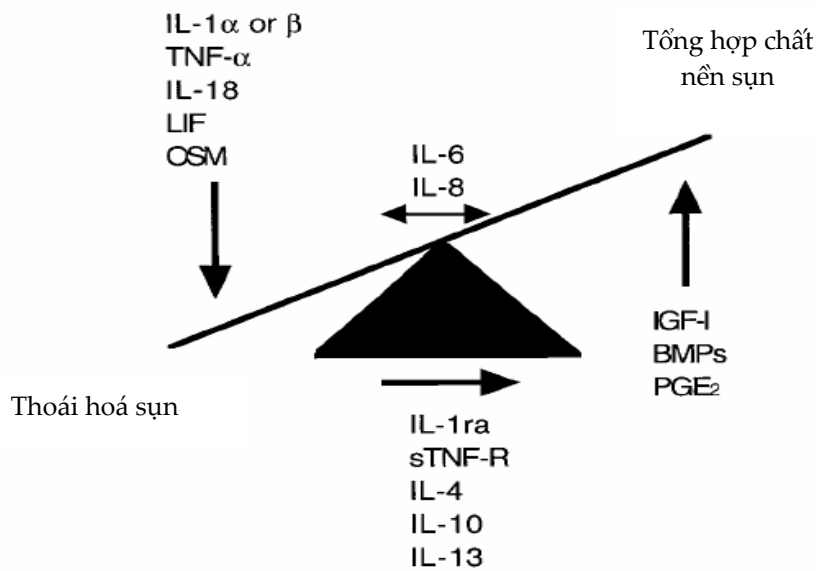


Hình 1. Hình ảnh khớp bình thường và thoái khớp.

Từ đây, xuất hiện các dấu hiệu thoái khớp như xơ hoá sụn, mòn xương dưới sụn, phì đại màng hoạt dịch, dày bao khớp, hình thành gai xương và nang hoá, gây các triệu chứng của thoái khớp như cứng khớp, đau đón, sưng khớp, mất chức năng và dẫn đến biến dạng khớp (hình 1).

Tại khớp bị thoái hoá, các hiện tượng tiêu huỷ sụn, viêm màng hoạt dịch, tái cấu trúc xương dưới khớp và tế bào sụn chết theo chương trình đều là hậu quả của sự mất cân bằng điều hoà giữa các chất trung gian đồng hoá và dị hoá, làm rối loạn quá trình tổng hợp và thoái hoá chất nền của tế bào sụn. Và nổi bật lên là vai trò của các cytokin (hình 2).

\* Bộ môn Miễn Dịch – Sinh Lý Bệnh - Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh



Hình 2. Sự mất cân bằng giữa các chất trung gian đông hoá và dị hoá trong bệnh thoái khớp.

### Vai trò của cytokin

Cytokine là các protein hay glycoprotein nhỏ (5-50kDa) có tác dụng như những chất thông tin hoá học giữa các tế bào và liên quan đến các quá trình như tăng trưởng và biệt hoá tế bào, sửa chữa và tái cấu trúc mô và điều hoà đáp ứng miễn dịch. Cytokine điều hoà mức độ, bản chất và thời gian kéo dài đáp ứng viêm trong viêm cấp và mãn.

Cytokine có các đặc điểm :

- Sản xuất tại chỗ.
- Tác dụng với siêu nồng độ.
- Thời gian bán huỷ rất ngắn.
- Trọng lượng phân tử thấp.
- Tác dụng với khả năng gây rối loạn phức tạp.

Trong bệnh thoái khớp, xảy ra sự rối loạn cân bằng cytokine. Cytokines sản xuất ngay tại màng hoạt dịch đóng vai trò quan trọng khởi động quá trình viêm màng hoạt dịch và thoái hóa sụn.

Và interleukin 1 (IL-1) nổi bật lên thành chất trung gian chủ yếu gây thoái khớp, đóng vai trò nồng cốt trong cơ chế bệnh sinh (hình 3), với các tác động:

- Khởi động sự dị hoá sụn bằng cách kích thích sản xuất các cytokines khác, metallo-proteinase sụn, ADAMTS proteases và nitric oxide (NO).

- Khởi động con đường viêm trong bệnh thoái khớp.

- Dẫn đến chết theo chương trình của tế bào sụn.

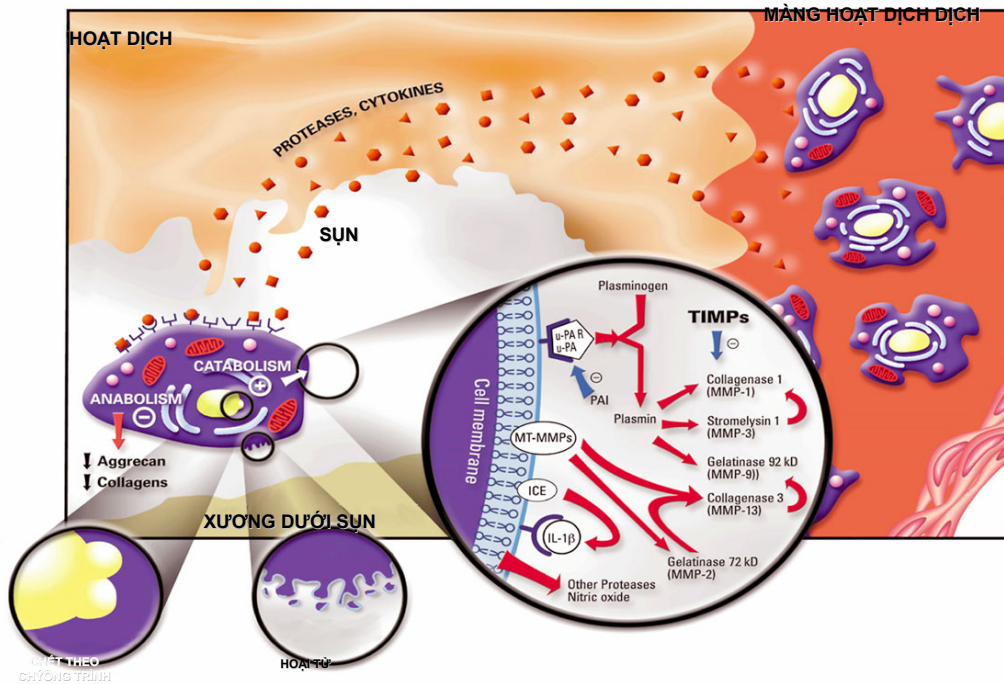
- Kích hoạt tạo cốt bào trong phần xương dưới sụn và gây ra sự tái cấu trúc phần xương dưới sụn.

- Kích thích sự sản xuất chính nó và do đó gây dị hoá sụn vĩnh viễn, v.v...

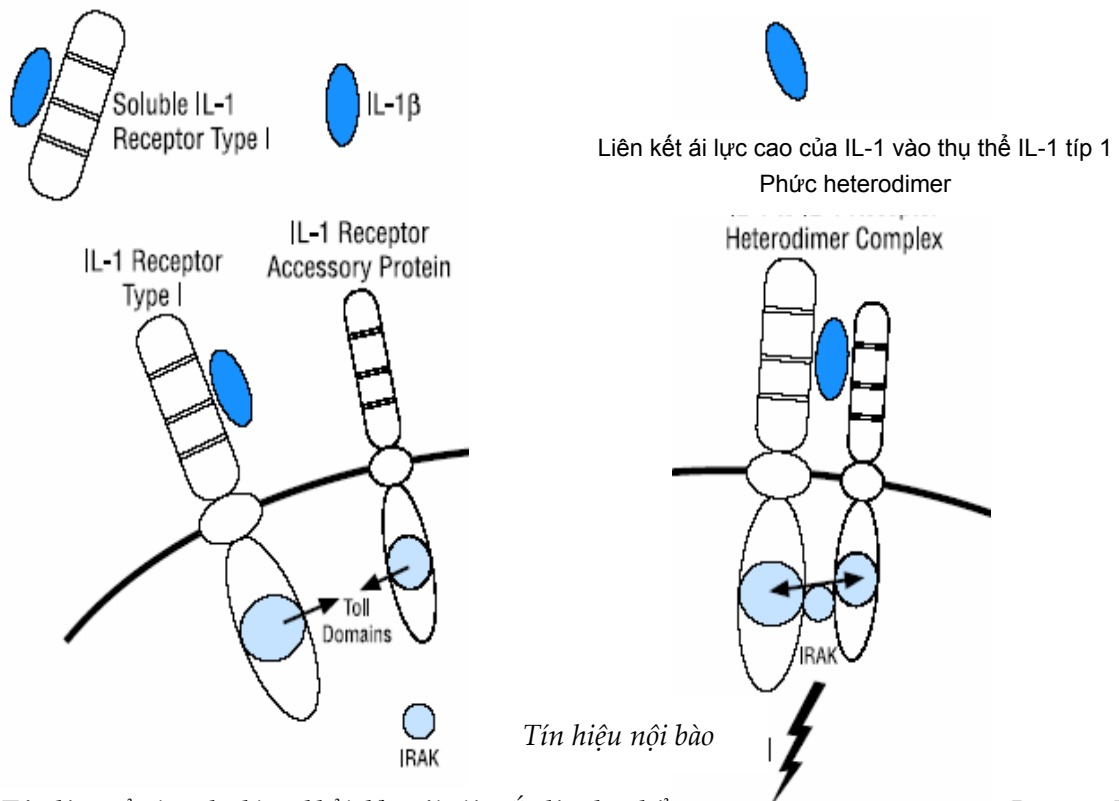
Trong nhóm IL-1, IL-1 beta tham gia trực tiếp quá trình huỷ hoại sụn. Được sản xuất bởi tế bào sụn và tế bào hoạt dịch, IL-1 beta được kích hoạt bởi men chuyển IL-1b (ICE hay caspase-1), nó phóng thích vào hoạt dịch và người ta ghi nhận được nó tăng lên trong hoạt dịch của bệnh nhân thoái khớp.

Tác động của IL-1 khởi đầu với việc gắn lên thụ thể IL-1 típ I hoà tan (soluble IL-1 Receptor Type I) tạo tín hiệu nội bào tác động lên nhân tế bào làm phóng thích các chất trung gian dị hoá như các cytokin, MMP (matrix metalloprotease) và nitric oxide gây thoái hoá collagen, proteoglycan và

làm tổn thương tế bào khởi động quá trình viêm (hình 4).



Hình 3. Vai trò nòng cốt của interleukin 1 trong cơ chế bệnh sinh bệnh thoái khớp.



Hình 4. Tác động của interleukin 1 khởi đầu với việc gắn lên thụ thể IL-1 tip 1 (soluble IL-1 Receptor Type I) tạo tín hiệu nội bào.

Như vậy, các cytokins, đặc biệt là interleukin 1 là các chất khởi động chính tạo thoái hóa sụn. IL-1 làm tổng hợp nhiều yếu tố dị hóa, bao gồm MMPs là nguyên nhân chính gây thoái hóa sụn. IL-1 cũng làm tổng hợp NO gây bùng phát nhiều phản ứng dị hóa, dẫn đến viêm, hủy hoại mô, và chết tế bào.

**Vai trò Interleukin 1 trong con đường dị hóa.**

IL-1 là chất trung gian dị hóa chính trong bệnh thoái khớp.

IL-1 làm tăng số lượng thụ thể chất kích hoạt plasminogen giống urokinase (uPA-r) và làm giảm chất ức chế kích hoạt plasminogen (PAI-1), do đó điều hòa tăng lên sự chuyển plasminogen thành plasmin.

- Plasmin chuyển tiền chất MMP nền (pro-MMPs) bất hoạt thành MMPs được kích hoạt như stromelysin và collagenase, là những chất trực tiếp gây thoái hóa chất nền ngoại bào.

- Khi chất nền ngoại bào thoái hóa, các mảnh được phóng thích vào khoảng hoạt dịch. Điều này kích hoạt một đáp ứng miễn dịch.

**IL-1 kích hoạt nitric oxide synthase cảm ứng (iNOS)**

Dẫn đến sản xuất NO là chất kích hoạt chủ yếu đáp ứng miễn dịch. Ngoài ra, NO còn ức chế đối vận thụ thể IL-1 (IL-1ra).

*IL-1 trực tiếp ức chế sản xuất proteoglycan và collagen, cũng như làm tăng sản xuất MMP.*

Điều này dẫn đến thoái hóa chất nền ngoại bào. Sự phối hợp các tác dụng này dẫn đến điều hòa tăng lên việc sản xuất IL-1, thông qua việc kích hoạt và kích thích di tán tế bào (đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính ...), tạo nên một chu kỳ tự lưu truyền các sự kiện cuối cùng gây ra hủy hoại sụn.

**Vai trò Interleukin 1 trong chuỗi phản ứng viêm**

Cho dù bệnh thoái khớp không được xem như một bệnh lý viêm, nói chung người ta chấp nhận rằng viêm đóng vai trò chính trong tiến trình bệnh.

Cùng với các cytokin tiền viêm khác, IL-1 là yếu tố chủ chốt trong chuỗi phản ứng viêm.

*Yếu tố khởi động như stress tế bào làm tế bào phóng thích IL-1 và các cytokin tiền viêm khác.*

*Sau đó, IL-1 lại làm tổn thương tế bào dẫn đến phóng thích phospholipid màng.*

*Phospholipase A<sub>2</sub> phản ứng với các phospholipid màng này và sinh ra acid arachidonic.*

- Cyclo-oxygenase-2 (COX-2) chuyển hóa acid arachidonic tạo các prostaglandines, như PGE<sub>2</sub>. PGE<sub>2</sub> làm tăng tổng hợp stromelysin là chất tiền viêm và gây đau.

- Acid arachidonic cũng được chuyển hóa bởi lipo-oxygenase tạo leukotrienes. Leukotrienes có tác dụng hóa ứng động mạnh mẽ và thu hút các tế bào bạch cầu vào mô viêm.

**Vai trò của tế bào viêm**

Chính các tế bào viêm lại làm diễn tiến bệnh nặng thêm (hình 5).

- Hiện tượng thực bào của bạch cầu đa nhân trung tính sản xuất gốc oxy và các chất chuyển hoá của nó – góp phần vào hiện tượng viêm và dị hoá sụn.

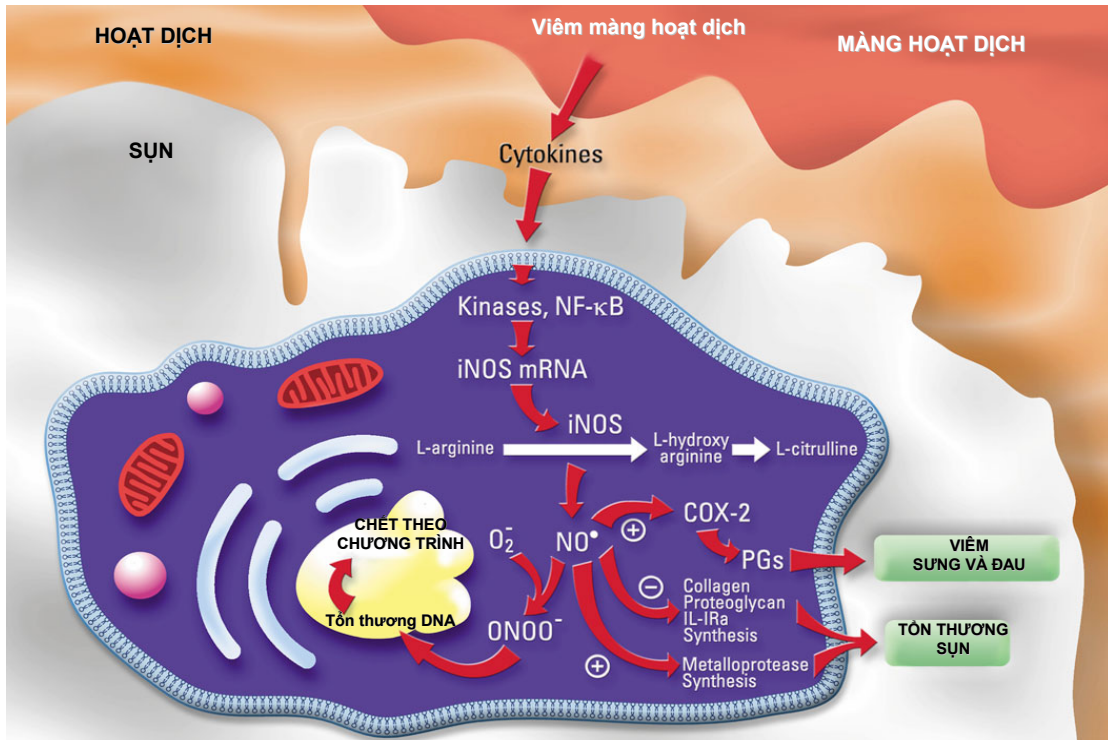
- Sự sản xuất iNOS được điều hòa tăng lên trong các bạch cầu đa nhân trung tính trong quá trình viêm.

- Các đại thực bào phóng thích cytokines như IL-1 và TNF- và protein-1 viêm của đại thực bào (MIP-1). MIP-1 là chất hoá hấp dẫn của đại thực bào, kích hoạt bạch cầu đa nhân trung tính và kích thích tế bào sụn tổng hợp MMP-3.

**MỤC TIÊU TRỊ LIỆU MỚI**

Cơ chế bệnh sinh liên quan IL-1 dẫn đến việc tiếp cận mục tiêu trị liệu mới của bệnh thoái khớp.

- Việc **điều hoà** sản xuất và hoạt động cytokine và việc ức chế các gốc tự do cần thiết để lưu giữ sụn và duy trì hằng định nội môi bên trong khớp.

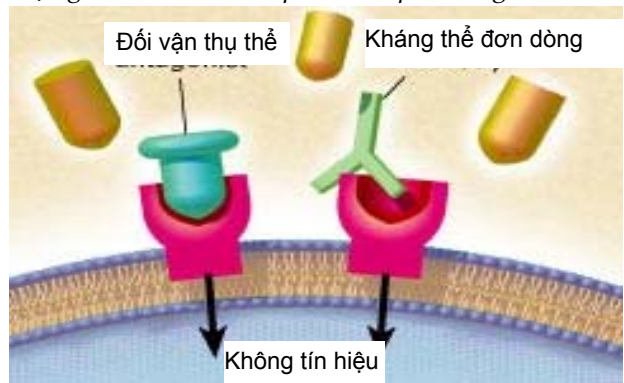


Hình 5. Cytokines đóng vai trò quan trọng trong việc tạo tín hiệu giữa các tế bào làm phát triển phản ứng viêm.

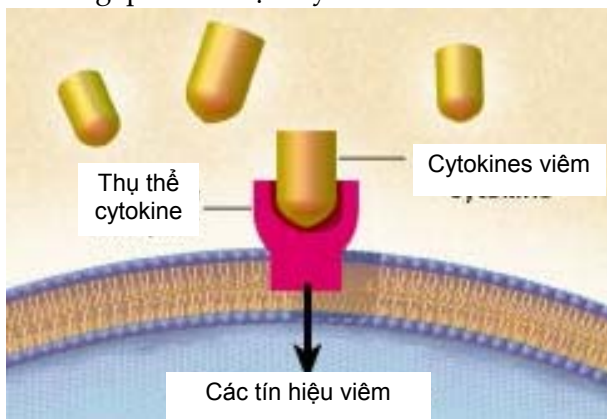
- Sự **trung hoà** các cytokines và các gốc tự do trong khi kích thích sản xuất các yếu tố tăng trưởng sụn để kiểm soát quá trình dị hoá sụn trong bệnh thoái khớp.

Các chứng cứ từ các nghiên cứu in vitro và in vivo chứng minh rằng sự điều biến tổng hợp IL-1 hay ức chế hoạt động IL-1 có thể dẫn đến các mục tiêu mới trong điều trị bệnh thoái khớp.

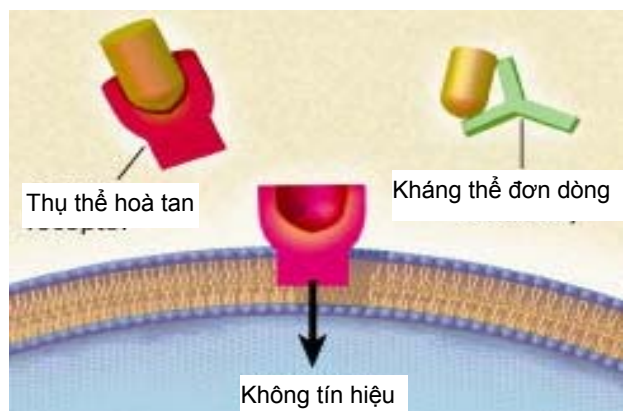
Ngoài ra, dù TNF-alpha không phải là cytokine nổi bật trong bệnh thoái khớp, nhưng hiện nay không thể loại trừ vai trò quan trọng của nó trong quá trình bệnh lý.



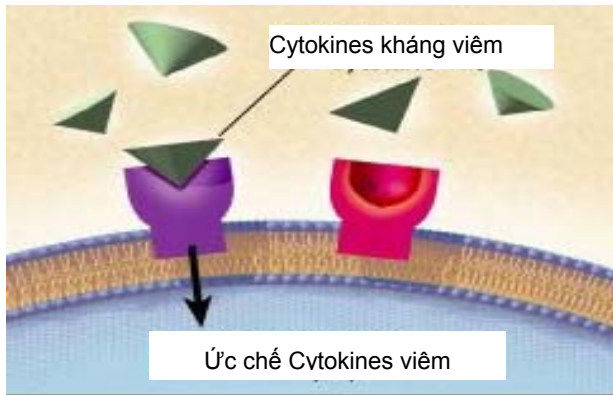
Đôi vận thụ thể bề mặt



Bình thường



Đôi vận thụ thể hoà tan



Điều hoà tăng lên cytokines kháng viêm

Hình 7. Cytokin trị liệu đang là phương thức trị liệu mới cho bệnh thoái khớp.

## KẾT LUẬN

Cho đến nay, việc quản lý bệnh thoái khớp về mặt dược lý chủ yếu dựa trên việc dùng thuốc giảm đau, NSAIDs và anti-COX-2. Dù các nghiên cứu đã khẳng định hiệu quả của NSAIDs và anti-COX-2 là điều trị triệu chứng bệnh thoái khớp, không có nghiên cứu nào chứng minh được tác dụng dương tính của chúng trên diễn tiến tự nhiên của bệnh thoái khớp ở người.

Với những hiểu biết mới về cytokine, về PPAR $\gamma$  ligand giúp ức chế các đáp ứng viêm thông qua tác dụng trên các cytokine tiền viêm, chemokine và các yếu tố gây dị hoá, việc sử dụng một thuốc có khả năng biến đổi tiến trình bệnh thoái khớp sẽ giúp ích rất nhiều cho hiệu quả điều trị lâu dài. Với tác dụng ức chế IL-1 và các cytokin khác làm giảm quá trình dị hóa, đồng thời kích thích quá trình đồng hóa, diacerein tỏ ra là một ứng viên đáng tin cậy giúp biến đổi tiến trình bệnh thoái khớp.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Boitin M, Redini F, Loyau G, Pujol JP. Rev Rheum Ed Fr 1993 ; 60 (6 Pt2) : 685-765.
2. Cruz TF, Tang J, Pronost S, Pujol JP. Rev Prat 1996; 46 (6 Spec No): 515-519.
3. Del Roso M, Fibbi G, Magnelli L et al. Int J Tissue React 1990; XII (2): 91-100.
4. Efficacy and safety of Diacerein in osteoarthritis of the knee – A randomized, multicenter, double-dummy, diclofenac-controlled trial in China. Peking Union Medical College Hospital, Beijing

5. Hofmann K. and Tschopp J. (1995), "The death domain motif found in Fas(Apo-1) and TNF receptor is present in proteins involved in apoptosis and axonal guidance", *FEBS Lett.* 371, pp 321-323.
6. Jean-Pierre Pelletier (2005), Diacerein, A symptomatic and structure modifying drug for Osteoarthritis. JMP- Pacific Asia May 2005.
7. Jean-Pierre Pelletier, Johanne Martel-Pelletier, Abramson SB. (2001). *Arthritis Rheum* 2001 ; 44(6) : 1237-1247.
8. Jean-Pierre Pelletier, M. Yaron et al. (2000), " Dose finding study of Diacerein versus placebo in Osteoarthritis of the knee", *Arthritis Rheum*, 43, pp 2339-2348.
9. Jean-Pierre Pelletier, Mineau F, Fernandes JC, Duval N, Johanne Martel-Pelletier. *J Rheumatol* 1998 ; 25(12) :2417-2424.
10. Johanne Martel-Pelletier (2005), Interleukin-1, a New Target in the Treatment of Osteoarthritis – Rationale for the Use of Diacerein. JMP- Pacific Asia May 2005.
11. Johanne Martel-Pelletier (2006), Pathophysiology of Osteoarthritis and Inhibition of Interleukin-1. APLAR 2006, Kuala Lumpur.
12. Johanne Martel-Pelletier, Di Batista JA, Roughley P, Mc Collum R, Martel-Pelletier J. (1993). *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19(3): 545-568.
13. Johanne Martel-Pelletier, Mineau F, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Pelletier JP, *J Rheumatol* 1998 ; 25(4) :753-762.
14. Johanne Martel-Pelletier, Mineau F, Ranger P, Tardiff G, Martel-Pelletier J. *Osteoarthritis cartilage* 1996 ; 4(1) : 77-84.
15. Karel Pavelka et al. (2005), The efficacy and safety of Diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee. JMP- Pacific Asia May 2005.
16. M. Dougados, Michel Lequesne, B. Mazieres, E. Vignon, L. Berdah (1993-1999), ECHODIAH study: The evaluation of the chondromodulating effect of Diacerein in osteoarthritis of the hip (1993-1999).
17. Michel Lequesne et al. (1998), "The efficacy and tolerability of Diacerein in the treatment of knee and hip osteoarthritis", *La Revue du Praticien*, 48 (Supple 17): S31-5.
18. Minh Nguyen et al. (1994), "Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip", *Arthritis & Rheumatism* 1994; 37 (4), pp 529-536.
19. Pietrangelo A, Montosi G, Recalcati S, Garuti C, Cairo G. *Life Sci* 1998; 63 (14): 1213-1219.
20. Pujol JP. Laboratoire de Biochimie du Tissu Conjonctif, CHU Côte de Nacre, Caen, France. 1991.
21. Saleh TS, Calixto JB, Medeiros YS. *Peptides* 1999; 20 (8): 949-956.
22. Worawit Louthrenoo (Division of Rheumatology, Chiang Mai University), The efficacy and safety of Diacerein in the treatment of Osteoarthritis of the knee – A randomized, multicenter, double-blind, piroxicam-controlled, parallel-group, phase III study. 11<sup>th</sup> Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, Jeju Island, Korea, 11-15 September 2004.

