

Razgradnja kosti izazvana upalom i artritis

prof. dr. sc. Danka Grčević

ZAPOSLENJE I ZVANJE: Redoviti profesor u trajnom zvanju, Katedra za fiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Naslovni redoviti profesor, Center for regenerative medicine and skeletal development, School of Dental Medicine, UConn Health, CT, SAD

OBRAZOVANJE: 2001., Doktor znanosti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; 1998., Magistar znanosti, Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; 1992., Doktor medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska.

USAVRŠAVANJE I SPECIJALIZACIJA: 2013., Specijalizacija iz laboratorijske imunologije, Ministarstvo zdravstva RH, Zagreb, Hrvatska; 2009.-2024. (ukupno 18 mjeseci): Istraživački boravak na UConn Health, CT, SAD; 2002.-2004. (ukupno 4 mjeseca), Postdoktorsko usavršavanje u Botner research center, University of Oxford, UK; 1996.-1998., Poslijediplomski studij iz biologije-biomedicine, Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska.

NAGRADE: 2022. Priznanje za poseban doprinos u međuinstitucijskoj suradnji, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2017., Državna nagrada za značajno znanstveno postignuće, područje Biomedicina i zdravstvo, Ministarstvo znanosti i obrazovanja, Hrvatska; 2010., Stipendija European Molecular Biology Organization (EMBO) za znanstveno usavršavanje.

VAŽNIJI RECENTNI PROJEKTI: EU fondovi „Ciljana znanstvena istraživanja“: Bioprintani multimodularni sustav zglobova na čipu za procjenu odgovora na lijekove kod artritisa (CHIPART), NPOO.C3.2.R3-I1.04, 2024.-2026. (suradnik); Hrvatska zaklada za znanost: Inaktivacija osteoklastnih progenitora i zaštita kostiju kod imunološki posredovanih upalnih bolesti: model dijabetesa i artritisa (OPTIMIDAL), IP-2022-10-2285, 2024.-2027. (voditelj); Hrvatska zaklada za znanost: Notch signalizacija u osteoklastnim progenitorima induciranim reumatoidnim artritisom (NORA), IP-2018-01-2414, 2018-2022 (voditelj).

PUBLIKACIJE: Ukupan broj dokumenata u bazi Scopus: 72; Ukupan broj citata: 2047; H-indeks: 28

ODABRANA POZVANA PREDAVANJA: 2024, Bone remodeling and inflammation, European Calcified Tissue Society PhD Training Course, Dubrovnik, Hrvatska; 2023, Modulation of Notch signaling in bone cell progenitors: Venue for therapeutic intervention. Annual Meeting of the Croatian Immunological Society, Brijuni, Hrvatska; 2023, Role of Notch signaling in osteoclast activity associated with arthritis, UConn Health, CT, USA; 2022, Notch signal modulates phenotype and function of osteoclasts under inflammatory conditions. International Conference on Osteoimmunology, Kreta, Grčka; 2022, Periosteal progenitors in fracture healing, 13th International Bone Morphogenetic Protein Conference, Dubrovnik, Hrvatska; 2021, Osteoprogenitors in bone homeostasis and regeneration. International Symposium of the Croatian Physiological Society, Zagreb, Croatia.

ZNANSTVENA SURADNJA: Prof. I. Kalajzić, Dr. S. Novak, UConn Health, CT, USA; Prof. A. Mantovani, Dr. B. Bottazzi, Dr. C. Sobacchi, Dr. A. Inforzato, Humanitas clinical and research center, Milano, Italija; Prof. B. Rethi, Karolinska Institutet, Stockholm, Švedska.

Poremećaji imunološkog sustava, uočeni kod imunosno posredovanih upalnih bolesti (IMID, prema engl. *immune-mediated inflammatory disease*), uključujući različite oblike artritisa, narušavaju integritet koštanog tkiva i uzrokuju razaranje zglobova. Pri tome mijeloidna hematopoetska loza, posebice monociti imaju ključnu ulogu zbog njihove aktivacije izazvane upalom i potencijala oligopotentne diferencijacije u makrofage, dendritične stanice i osteoklaste.

Osteoklastni progenitori (OCP, prema engl. *osteoclast progenitor*) su stanice hematopoetskog podrijetla, a fiziološki se poglavito nalaze unutar koštane srži i na koštanim površinama. Uz to, oko 1-2% hematopoetskih stanica u perifernim limfnim tkivima i intravaskularno čine mijeloidni progenitori koji imaju sposobnost sazrijevanja u funkcionalne osteoklaste, jedinstvene po svojoj sposobnosti razgradnje kosti. Ti cirkulirajući osteoklastni progenitori osjetljivi su na kemotaksijske signale koji ih privlače na koštane površine, gdje se stapaju u multinuklearne stanice i postaju aktivni osteoklasti. Stoga su patogenetski procesi u upalnim i autoimunim bolestima, u kojima se pojačano luče brojni proresorptivni medijatori, povezani s potaknutom migracijom osteoklastnih progenitora i većom aktivnošću zrelih osteoklasta.

Za razjašnjavanje mehanizama gubitka kosti povezanih s upalom potrebno je precizno karakterizirati subpopulacije osteoklastnih progenitora potaknute artritismom. Na temelju složenih fenotipskih panela monocitnih markera i kemokinskih receptora u artritisu smo identificirali umnoženu populaciju ljudskih (CD45+CD3-CD19-CD56-CD15-CD11b+CD14+CD16-CXCR3+CCR2+) i mišjih (CD45+CD3-B220-NK1.1-Ly6G-CD11b+CD115+CX3CR1+CCR2+) osteoklastnih progenitora, sa sposobnošću migracije prema kemokinskom gradijentu i daljnjeg sazrijevanja u funkcionalne osteoklaste. Miševi s artritismom induciranim kolagenom imali su povećanu sistemsku i lokalnu razgradnju kostiju, zbog inducirane periferne i intramedularne populacije osteoklastnih progenitora, koja je pokazivala pojačanu kemotaktičku aktivnost prema gradijentu kemokina CCL2 i CCL5. Osim toga, izražaj kemokinskog receptora CCR2 bio je povezan s pojačanom funkcijom osteoklasta, a blokada osi CCL2/CCR2 smanjila je koštanu razgradnju. Populacija ljudskih osteoklastnih progenitora bila je umnožena među stanicama periferne krvi u bolesnika s reumatoidnim artritismom i korelirala je s koncentracijom faktora tumorske nekroze- α (TNF- α), reumatoidnog faktora i kemokina (CCL2 i CCL5). Izražaj nekoliko kemokinskih receptora bio je povećan na ljudskim perifernim osteoklastnim progenitorima, s negativnim trendom tijekom liječenja protutijelima anti-TNF. Profiliranje transkriptoma u modelu artritisa pokazalo je visok osteoklastogeni potencijal populacije osteoklastnih progenitora s jakim izražajem kemokinskog receptora CCR2, a uz to ta je populacija pojačano izražavala gene povezane sa signalnim putevima upale i aktivacije. Izražaj nekoliko gena i odgovarajućih proteinskih produkata, uključenih u staničnu adheziju i aktivaciju mijeloidne loze, značajno je korelirala s težinom artritisa.

Iako je poznato da tijekom upalnih bolesti dolazi do pojačanog koštanog razaranja, točni mehanizmi aktivacije osteoklastne loze nisu potpuno razjašnjeni. Utvrđivanje markera populacije progenitora potaknute artritismom te ključnih signalnih puteva može pomoći u utvrđivanju novih terapijskih ciljeva i uspješnijem smanjivanju koštanog razaranja.