


ΧΟΝΔΡΟΙ ΚΑΙ ΟΣΤΑ

ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

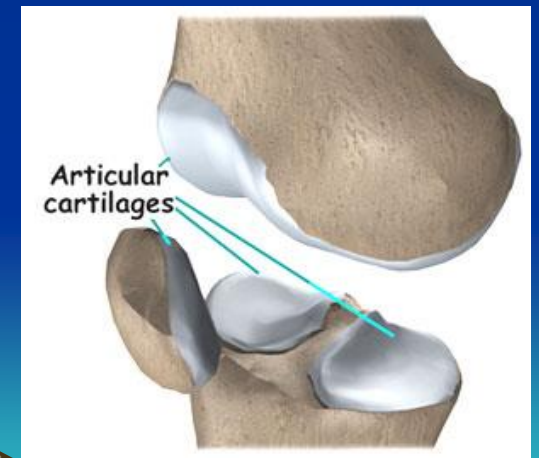
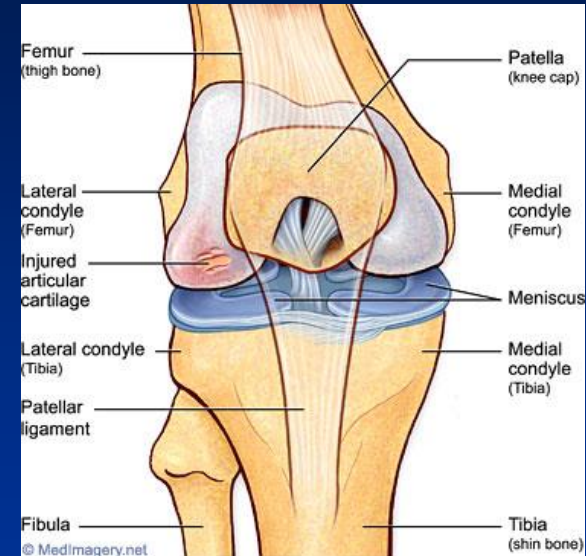


ΧΟΝΔΡΟΣ

- Υαλώδης
 - Σκελετικός
 - Αρθρικές επιφάνειες
 - Πλευρές
 - Αυξητική πλάκα
 - Μη σκελετικός
 - Λάρυγγας
 - Τραχεία
 - Βρόγχοι
 - Μύτη
 - Ελαστικός
 - Ώτα
 - Επιγλωττίδα
 - Ινώδης
 - Σκελετικός
 - Μηνίσκος
 - Ινώδης δακτύλιος
 - Υαλώδης
 - κολλαγόνο II
 - αγγρικήνη
 - Ελαστικός
 - ελαστίνη
 - Ινώδης
 - κολλαγόνο I
- 

Αρθρικός χόνδρος

- Ευρίσκεται στην επιφάνεια των οστών που συμμετέχουν στην κίνηση
- Είναι λευκός, γυαλιστερός
- Αποτελείται από χονδροκύτταρα (5% του όγκου) και άφθονη εξωκυττάρια ουσία (30% του συνολικού βάρους)
- Χαρακτηρίζεται από απουσία νεύρων και αγγείων
- Διακρίνεται σε δύο περιοχές
 - Την επιπολής
 - Πλούσια σε κολλαγόνο II (60% ξ.β. του ιστού)
 - Την εν τω βάθει
 - Πλούσια σε αγγρικήνη (30% ξ.β. του ιστού)
- Επιτελεί δύο κύριες λειτουργίες
 - Κίνηση με μηδενική τριβή
 - Συμβάλλει το κολλαγόνο
 - Αντοχή στις δυνάμεις συμπίεσης
 - Συμβάλλει η αγγρικήνη



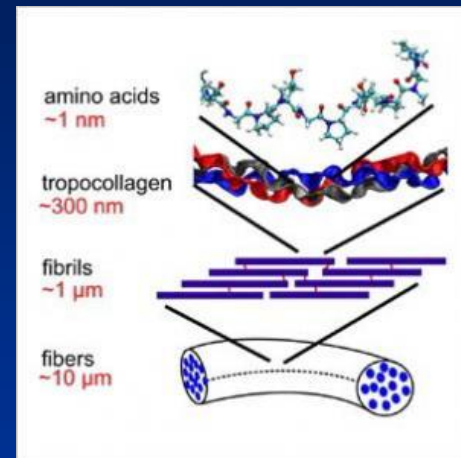
Αρθρικός χόνδρος

- Χαρακτηρίζεται από απουσία
 - Νεύρων
 - Αναισθησία στον πόνο
 - Αδυναμία αντίληψης τραυματισμού
 - Αγγείων
 - Όχι εκχυμώσεις
 - Θρέψη από το διαρθρικό υγρό
 - Ενυδάτωση από το διαρθρικό υγρό
 - Ανυπαρξία επιδιορθωτικού μηχανισμού
 - Επιβιώνει αρκετές ημέρες μετά το θάνατο (τα χονδροκύτταρα επιτελούν αναερόβιο μεταβολισμό)



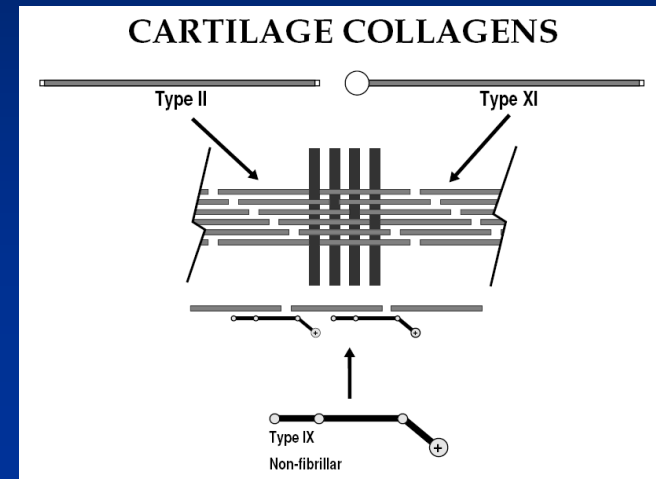
Κολλαγόνα

- Τα κολλαγόνα αποτελούνται από 3 πολυπεπτιδικές αλυσίδες σε όλο ή μέρος του μήκους τους
- Διακρίνονται σε
 - Ινώδη (I, II, III, V και XI), που διαμορφώνουν το χώρο του ιστού
 - Μη ινώδη
- Οι τριπλές έλικες του κολλαγόνου τοποθετούνται γραμμικά σε διάταξη κεφαλής – ουράς και πλευρικά έτσι ώστε να ευρίσκονται στην κατάσταση χαμηλότερης ενέργειας (εμφανές στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο)



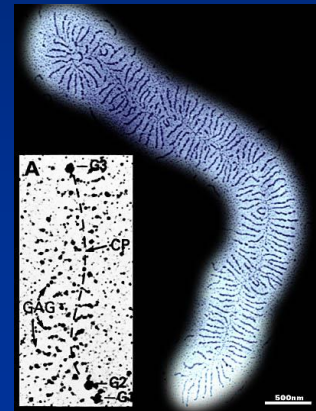
Κολλαγόνα

- Ο κάθε συνδετικός ιστός περιέχει διαφορετικούς τύπους κολλαγόνου ανάλογα με τη λειτουργικότητά του
 - Στον υαλώδη και τον ελαστικό χόνδρο υπάρχουν οι ινώδεις II και XI και ο μη ινώδης IX
 - Τα κολλαγόνα II και XI συνυπάρχουν στα ίδια ινίδια και το XI καθορίζει τη διάμετρό τους
 - Το IX τοποθετείται στην επιφάνεια των ινιδίων και διευκολύνει τις αλληλεπιδράσεις κολλαγόνων και πρωτεογλυκανών
 - Η αυξητική πλάκα περιέχει το μη ινώδες τύπου X που παίζει ρόλο στην πορεία της ασβεστοποίησης του χόνδρου
 - Ο ινώδης χόνδρος περιέχει κυρίως κολλαγόνο τύπου I (όπως οι περισσότεροι συνδετικοί ιστοί)



Πρωτεογλυκάνες

- Αποτελούνται από ένα κεντρικό πρωτεϊνικό κορμό στον οποίο συνδέονται ομοιοπολικά θειωμένες γλυκοζαμινογλυκάνες (CS, DS, KS)
 - Ευρίσκονται στον εξωκυττάριο χώρο όλων των συνδετικών ιστών
 - Διαφέρουν ανάλογα με το είδος του συνδετικού ιστού
 - Ο υαλώδης και ο ελαστικός χόνδρος περιέχουν κυρίως (>90%) πρωτεογλυκανικά σύμπλοκα (της αγγρικής)
 - αλληλεπιδρά με το υαλουρονικό οξύ
 - η αλληλεπίδραση σταθεροποιείται από τη συζευκτική πρωτεΐνη
- Ο ινώδης χόνδρος περιέχει χαμηλότερα ποσά αγγρικής

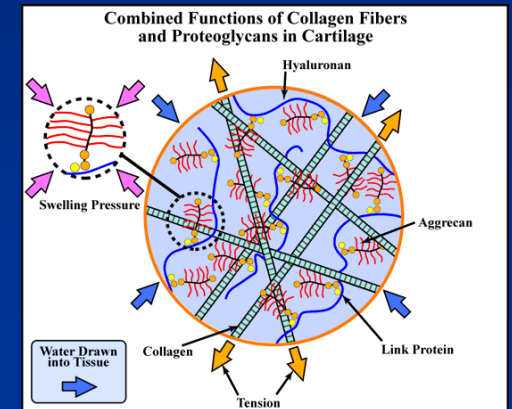
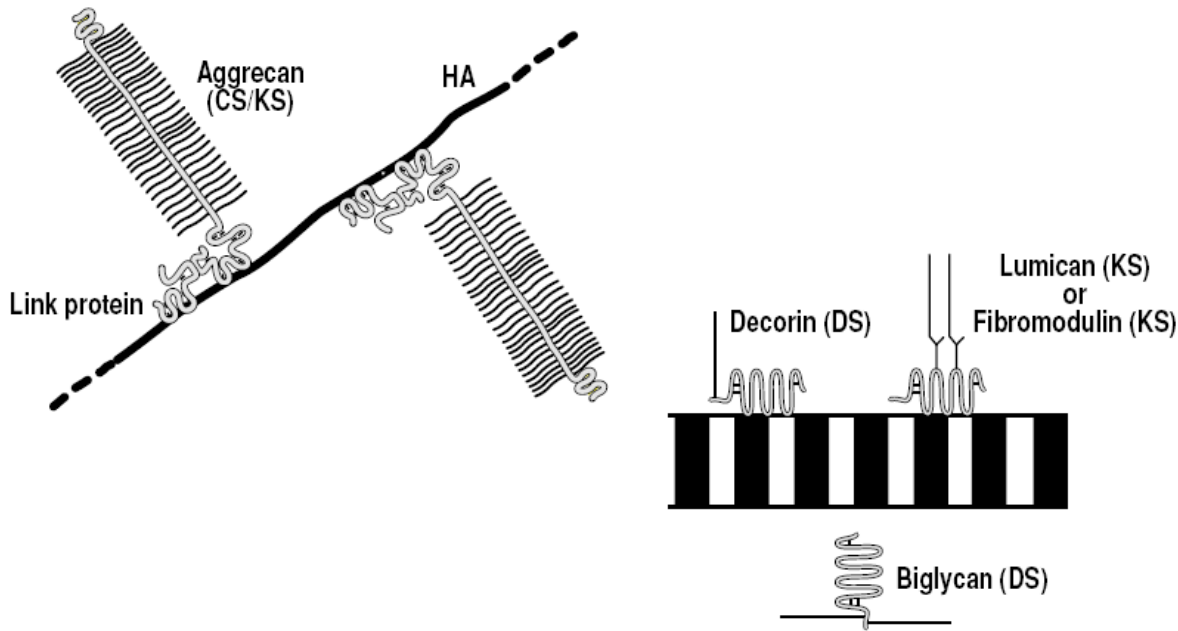


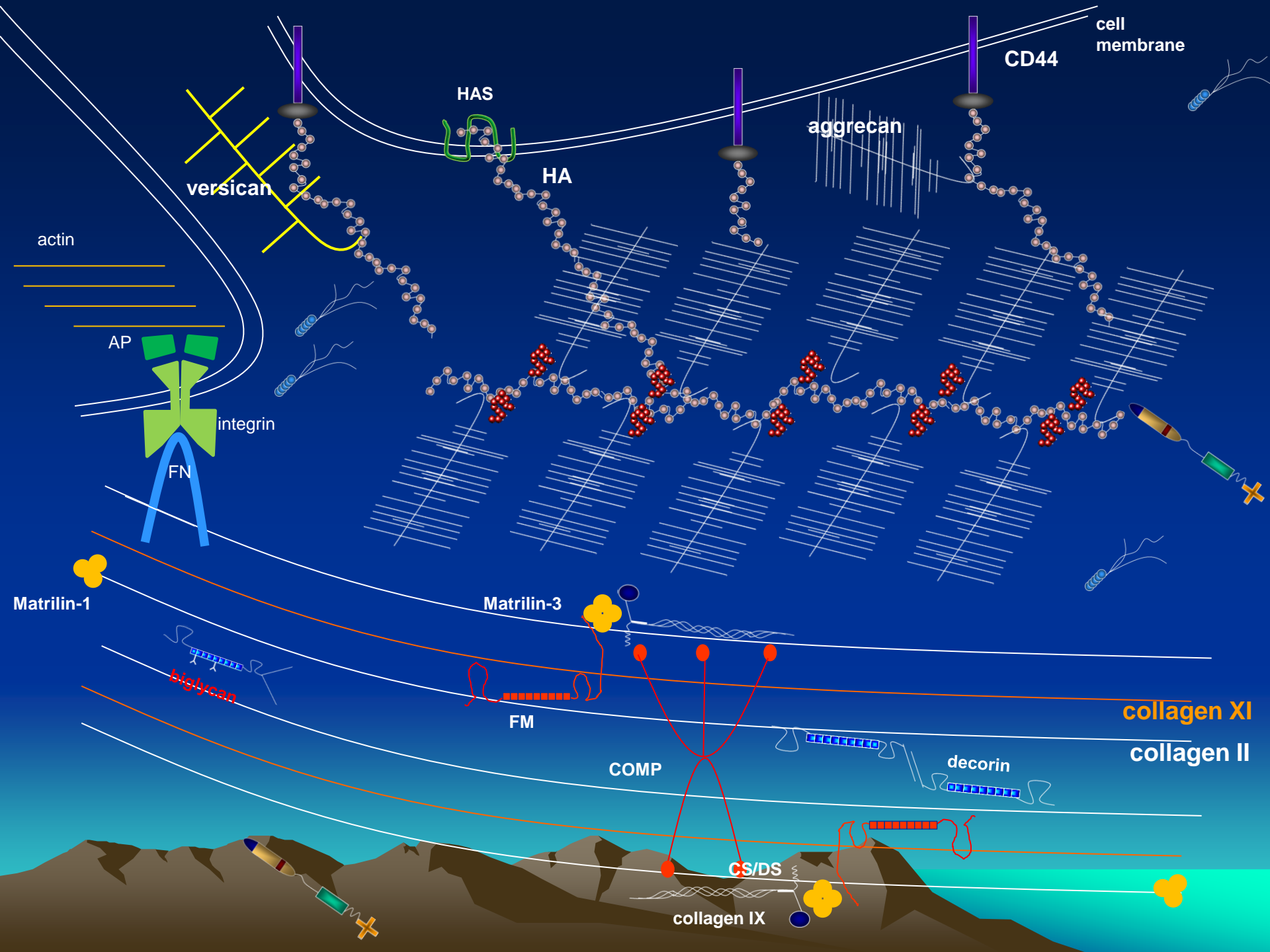
Πρωτεογλυκάνες

- Όλοι οι χόνδροι περιέχουν ορισμένες μη συμπλοκοποιησιμες πρωτεογλυκάνες
 - αλληλεπιδρούν με τα ινίδια του κολλαγόνου
- Αυτές είναι οι:
 - Decorin, Biglycan, Fibromodulin, Lumican
- Το μέγεθός τους είναι μικρότερο της αγγρικής
- Περιέχουν μια ή δύο γλυκοζαμινογλυκάνες
 - Είτε CS
 - Decorin και Biglycan
 - Είτε KS
 - Fibromodulin και Lumican
- Στο χόνδρο υπάρχει επίσης η perlecan, μια πρωτεογλυκάνη των βασικών μεμβρανών που περιέχει HS
- Είναι άγνωστη η λειτουργικότητά της στον ιστό

Πρωτεογλυκάνες

CARTILAGE PROTEOGLYCANS

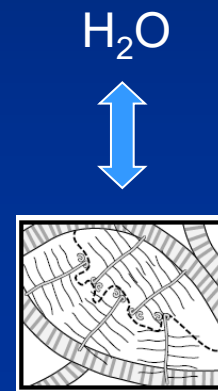
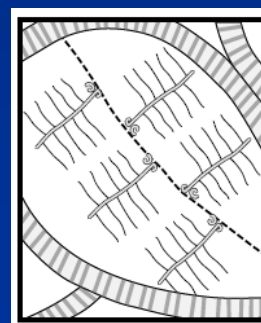




Θρέψη του χόνδρου

- Η επιβίωση του χόνδρου εξαρτάται από την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών
 - Πραγματοποιείται μέσω της διάχυσης από το διαρθρικό υγρό και υποβοηθείται από την κίνηση
- Η κίνηση (επίδραση βάρους) επηρεάζει τις διαστάσεις της αγγρικής και η επαναφορά στην κατάσταση της χαλάρωσης μετά από συμπίεση του ιστού οδηγεί στην είσοδο νερού και θρεπτικών συστατικών στον ιστό
 - Αυτός ο μηχανισμός συμβάλλει στην επούλωση τραυμάτων του ιστού και ερμηνεύει την ατροφία του χόνδρου σε περιπτώσεις ακινησίας

Χαλάρωση \longleftrightarrow Συμπίεση



Θρέψη του χόνδρου

- Η αντοχή της αγγρικήνης σε δυνάμεις συμπίεσης συμβάλλει στην επιβίωση των χονδροκυττάρων κάτω από τέτοιες συνθήκες
- Δεν υφίσταται ανθεκτικότητα όταν η σύνδεση υποβληθεί σε υπερβολική συμπίεση, καθώς τα χονδροκύτταρα απελευθερώνουν πρωτεάσες που αποικοδομούν τις πρωτεογλυκάνες και το κολλαγόνο και οδηγούν σε αποδιοργάνωση (εκφύλιση) του ιστού
 - Η δυναμική (κυκλική) εφαρμογή δύναμης συμπίεσης συμβάλλει στις βιοσυνθετικές διεργασίες του ιστού
 - Η στατική εφαρμογή δύναμης συμπίεσης είναι επιζήμια



Ομοιοστασία του χόνδρου


- Τα χονδροκύτταρα ελέγχουν/ρυθμίζουν
 - την παραγωγή των συστατικών
 - την φυσιολογική λειτουργία τους στη διάρκεια της ζωής
- Τα χονδροκύτταρα παράγουν
 - Κολλαγόνα, πρωτεογλυκάνες
 - Μεταλλοπρωτεάσες (κολλαγονάσες, ζελατινάσες, αγγρικανάσες, στρωμαλυσίνες)
- Κατά την ανάπτυξη η σύνθεση των δομικών συστατικών κατευθύνεται από
 - Αυξητικούς παράγοντες (IGF-1, TGF-β)
- Η αποικοδόμηση των συστατικών κατευθύνεται από
 - Κυτταροκίνες (IL-1, TNF-α)
 - Διεγείρουν την παραγωγή πρωτεολυτικών ενζύμων
 - Αναστέλλουν τη σύνθεση των δομικών μακρομορίων
- Σε φυσιολογικές συνθήκες
 - Η δράση των πρωτεασών ρυθμίζεται από την παρουσία των TIMPs
- Σε παθολογικές καταστάσεις χρησιμοποιούνται θεραπευτικά γλυκοκορτικοειδή ή NSAIDs
 - Επηρεάζουν την ισορροπία σύνθεσης/αποικοδόμησης των συστατικών



Αρθρίτιδα

- Οφείλεται κυρίως στη δράση πρωτεασών
 - Στα αρχικά στάδια καταστρέφονται οι πρωτεογλυκάνες
 - Στο τελικό στάδιο καταστρέφεται το κολλαγόνο
- Εμφανίζεται ινιδίωση (άτακτη κατάσταση) και διάβρωση
- Τα ένζυμα με την κύρια δράση είναι οι
 - Κολλαγονάσες (MMP-1 και MMP-13)
 - Είναι τα μοναδικά ένζυμα που αποικοδομούν την τριπλή έλικα
 - Αγγρικανάσες (ADAMTS-4 και ADAMTS-5)
 - Δρουν εξειδικευμένα στην αγγρικάνη με αποτέλεσμα τη διάχυσή της από τον εξωκυττάριο χώρο
- Στην οστεοαρθρίτιδα (εκφυλιστική καταστροφή) τα ένζυμα παράγονται από τα χονδροκύτταρα
- Σε φλεγμονές των αρθρώσεων τα ένζυμα προέρχονται και από τα κύτταρα του διαρθρικού υγρού

Αρθρίτιδα

- Σε φλεγμονώδεις καταστάσεις
 - Τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα παράγουν μια ξεχωριστή κολλαγονάση (MMP-8) και άλλες πρωτεάσες (καθεψίνη G και ελαστάση)
 - μπορούν να δράσουν στις πρωτεογλυκάνες και να συμβάλλουν στην καταστροφή του χόνδρου
 - Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα
 - Τα θραύσματα των μακρομορίων ενεργοποιούν αυτοάνοση απόκριση των T-κυττάρων ενισχύοντας τη φλεγμονή
 - Στις μολυσματικές αρθρίτιδες
 - Οι βακτηριακές κολλαγονάσες μπορούν να ενισχύσουν την καταστροφή του ιστού (δρουν σε πολλαπλά σημεία του κολλαγόνου)
 - Φαίνεται ότι
 - Η απώλεια της αγγρικής μπορεί να αποκατασταθεί από τον ιστό
 - Η καταστροφή του κολλαγονούχου δικτύου οδηγεί σε μη αντιστρεπτή καταστροφή του ιστού
- 

Αρθρίτιδα

Εκφυλιστική αρθρίτιδα

Αιτιολογία:

Μηχανική καταπόνηση

Ονομασία νόσου:

Οστεοαρθρίτιδα

Αίτια αυξημένης πρωτεόλυσης:

1. Φυσιολογικά συστατικά – μη φυσιολογική επιβάρυνση του ιστού (κακή ευθυγράμμιση, τραύμα, επάγγελμα)
2. Μη φυσιολογικά συστατικά – φυσιολογική επιβάρυνση του ιστού (χονδροδυσπλασία, φάρμακα, αρθρίτιδα)

Φλεγμονώδης αρθρίτιδα

Αιτιολογία:

Μικροοργανισμός
Μικροοργανισμός
Αυτοανοσία
Κρύσταλλοι

Ονομασία νόσου:

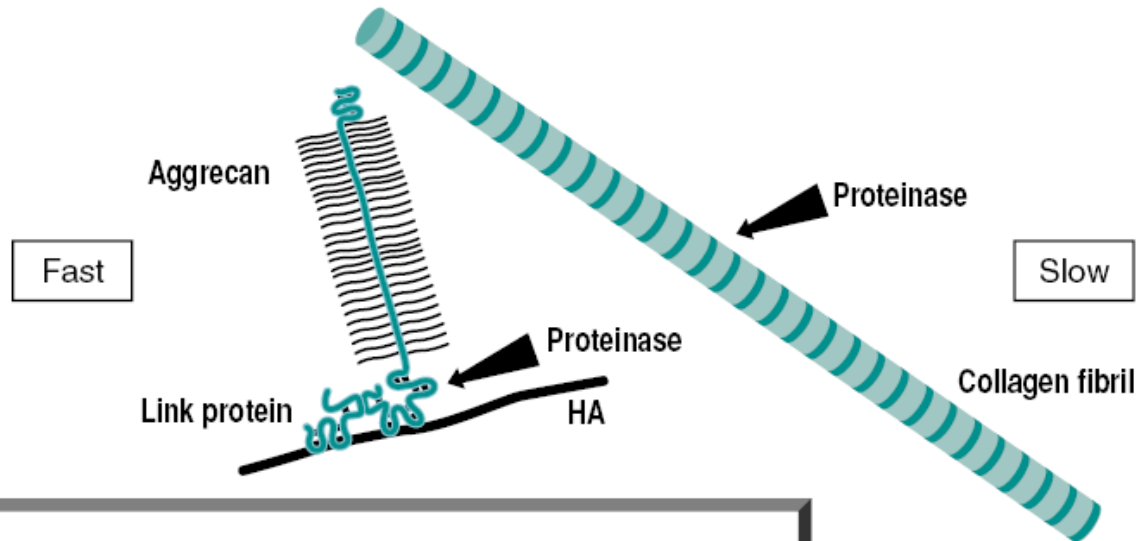
Σηπτική αρθρίτιδα
Αντιδραστική αρθρίτιδα
Ρευματοειδής αρθρίτιδα
Πελλάγρα

Αίτια αυξημένης πρωτεόλυσης:

1. Ύπαρξη μικροοργανισμού μέσα στη σύνδεση (μόλυνση από βακτήριο, ιό, μύκητα)
2. Βακτηριακή μόλυνση σε ακραίο σημείο της σύνδεσης (ύπαρξη αντιγόνων στη σύνδεση)
3. Αναγνώριση (?) θραυσμάτων κολλαγόνου II ή αγγρικής
4. Ουρικό νάτριο, πυροφωσφορικό ασβέστιο (χονδροασβέστωση)

ARTHRITIS

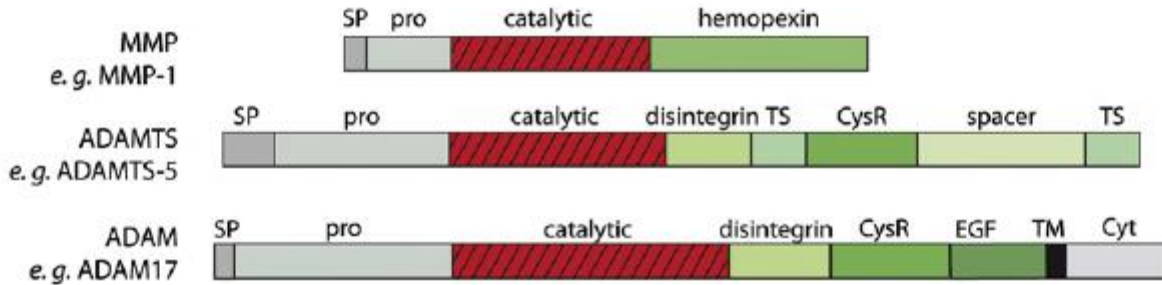
PROTEOLYTIC DEGRADATION OF CARTILAGE



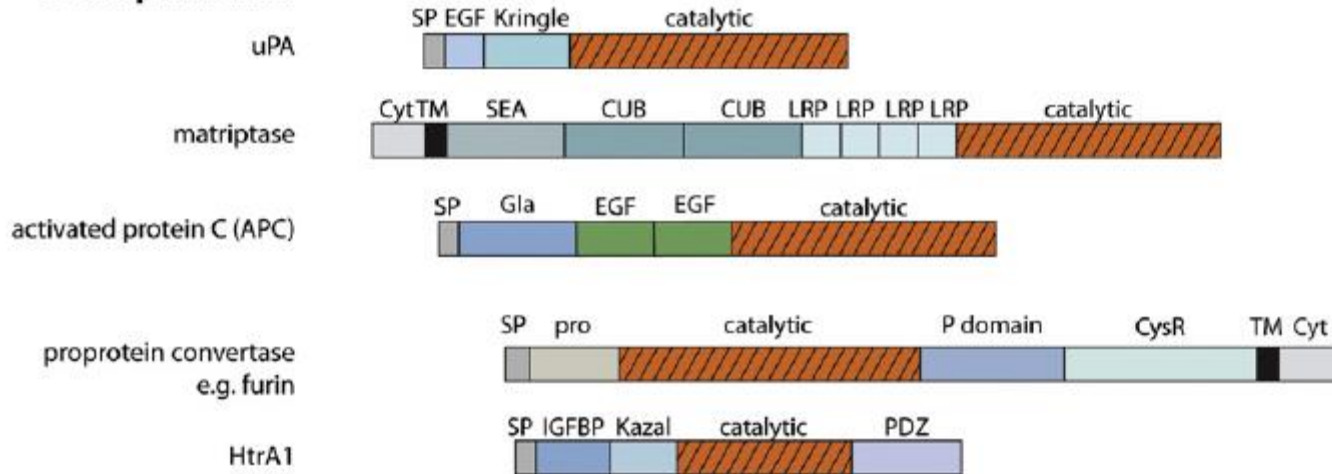
Cell	Collagen	Aggrecan
● Chondrocyte Synovial cells	MMP13 MMP1	ADAMTS4/5 MMP3
● Leukocytes Blood plasma	MMP8	Elastase Plasmin
● Bacterial	Clostridial collagenase	Clostripain

Πρωτεάσες στις Αρθρίτιδες

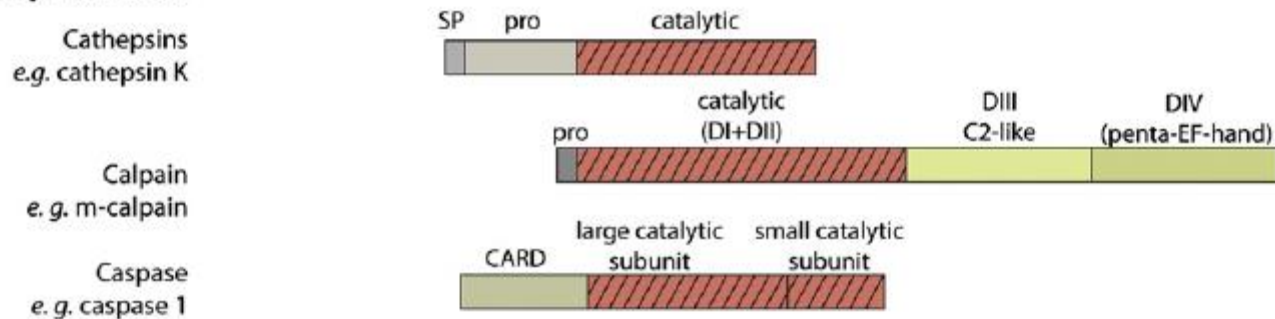
Metalloproteinases



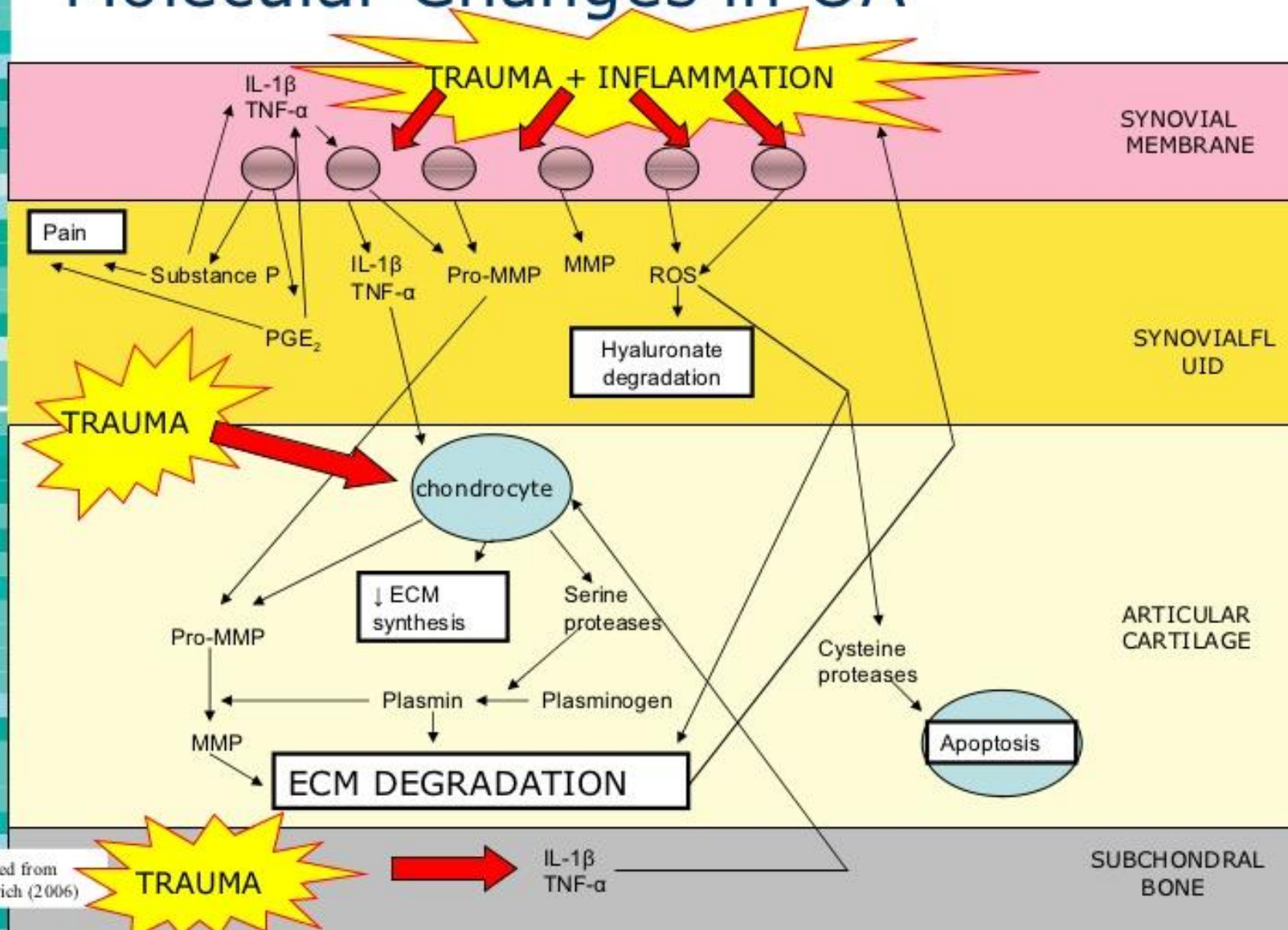
Serine proteinases



Cysteine proteinases



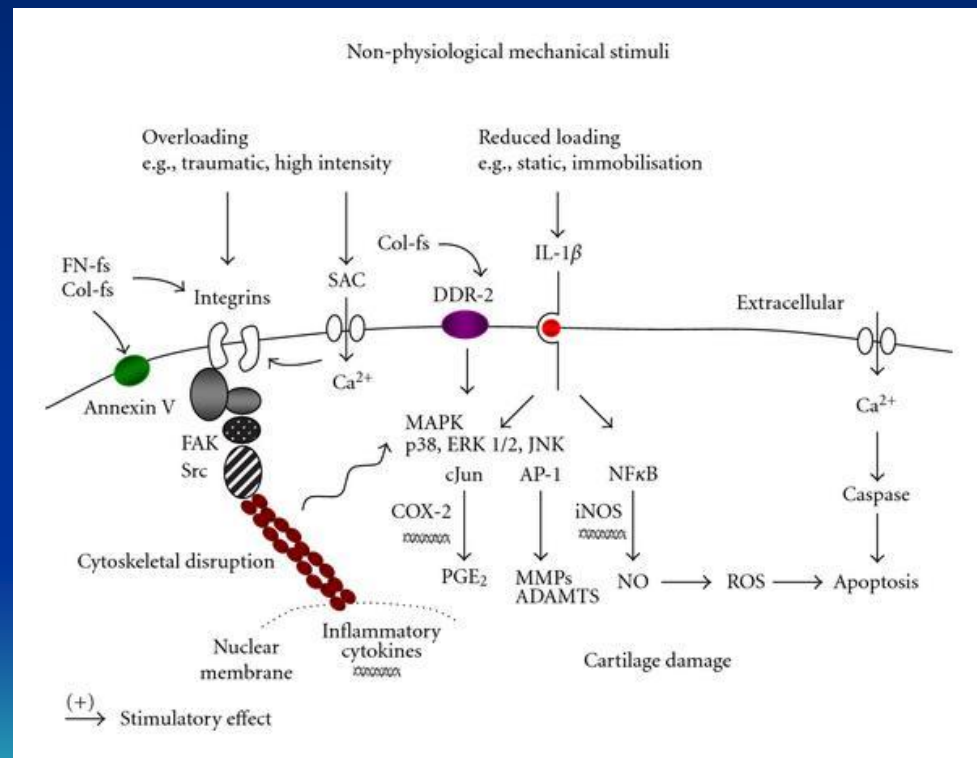
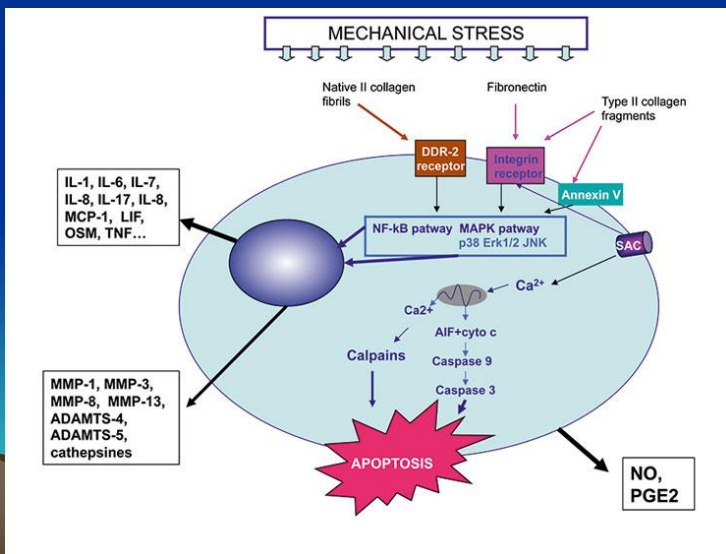
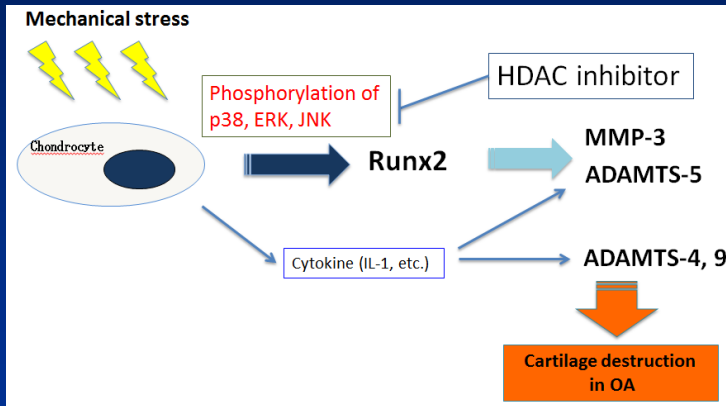
Molecular Changes in OA



Adapted from Goodrich (2006)

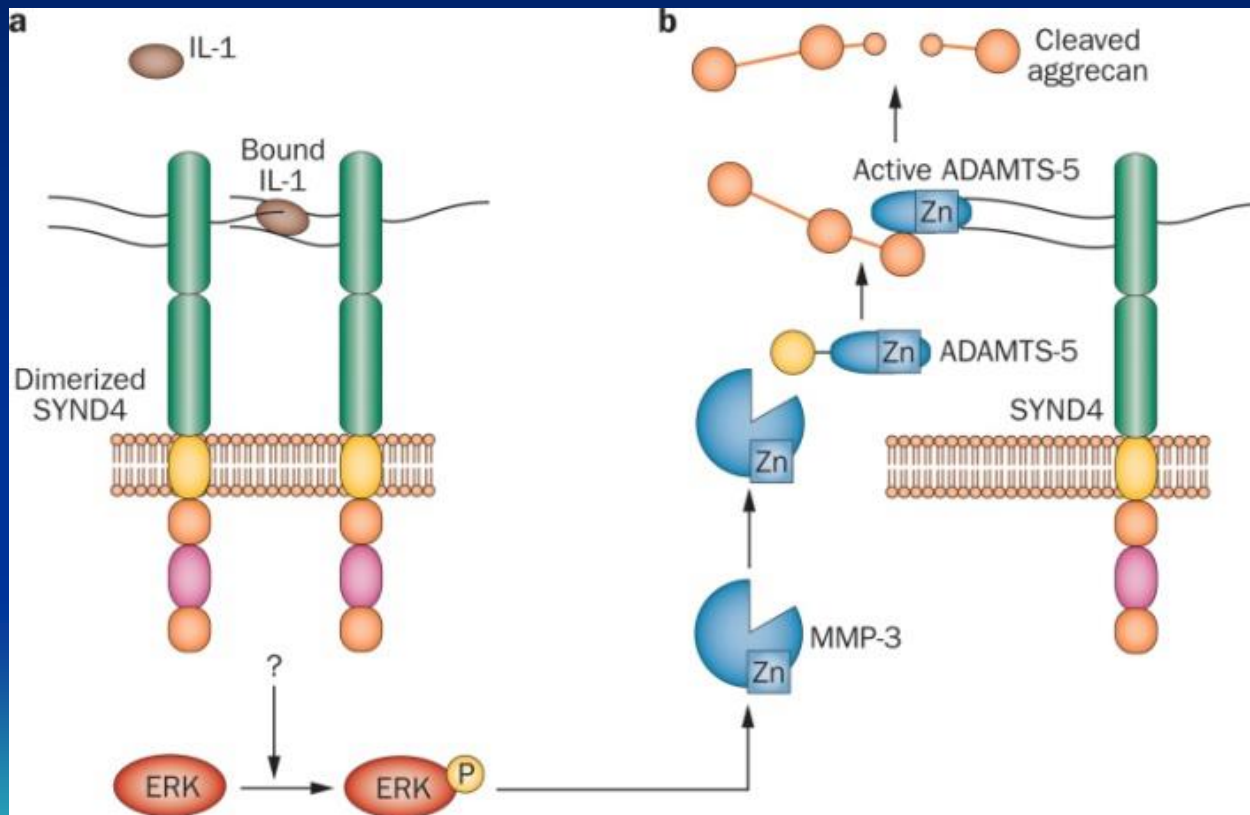
Οι ADAMTSs στην ΟΑ

Επίδραση μηχανικών δυνάμεων



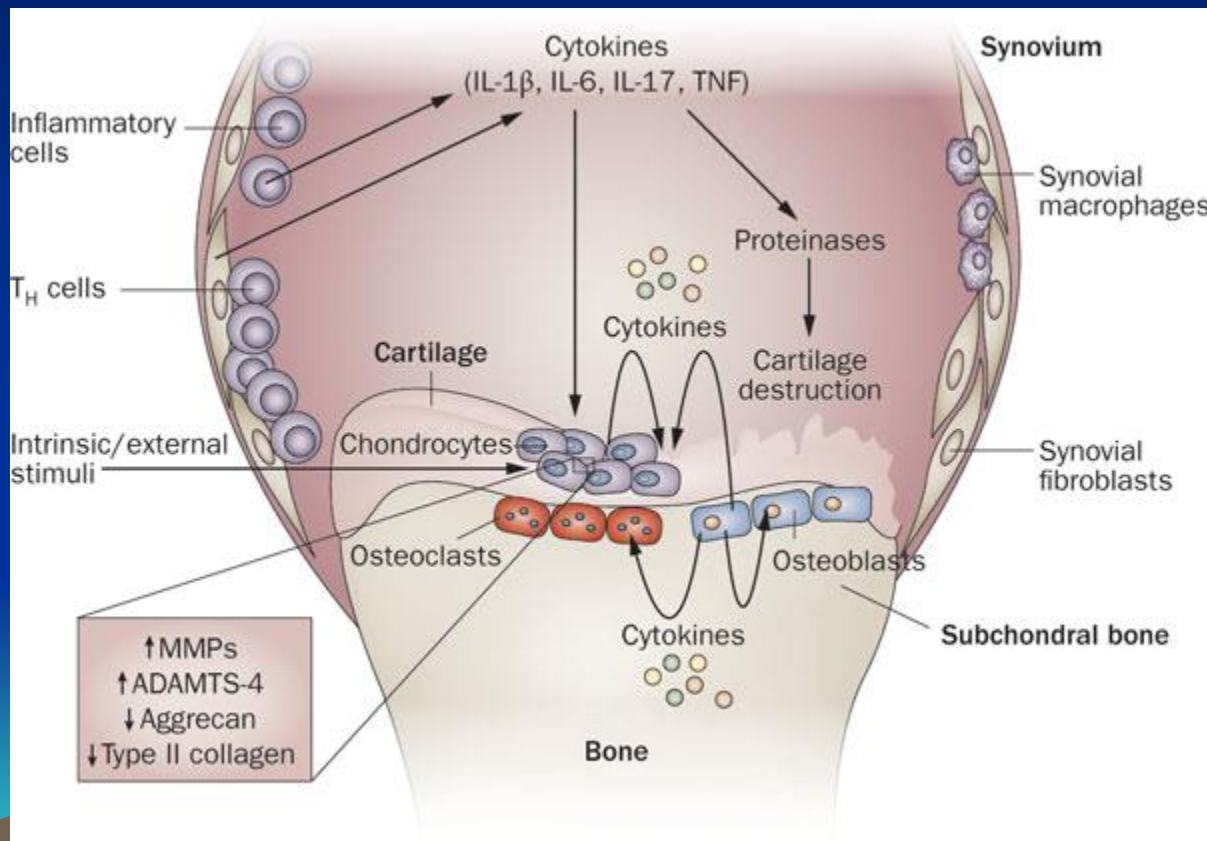
Οι ADAMTSs στην ΟΑ

Επαγωγή της αποικοδόμησης της αγγρικής από την συνδεκάνη-4



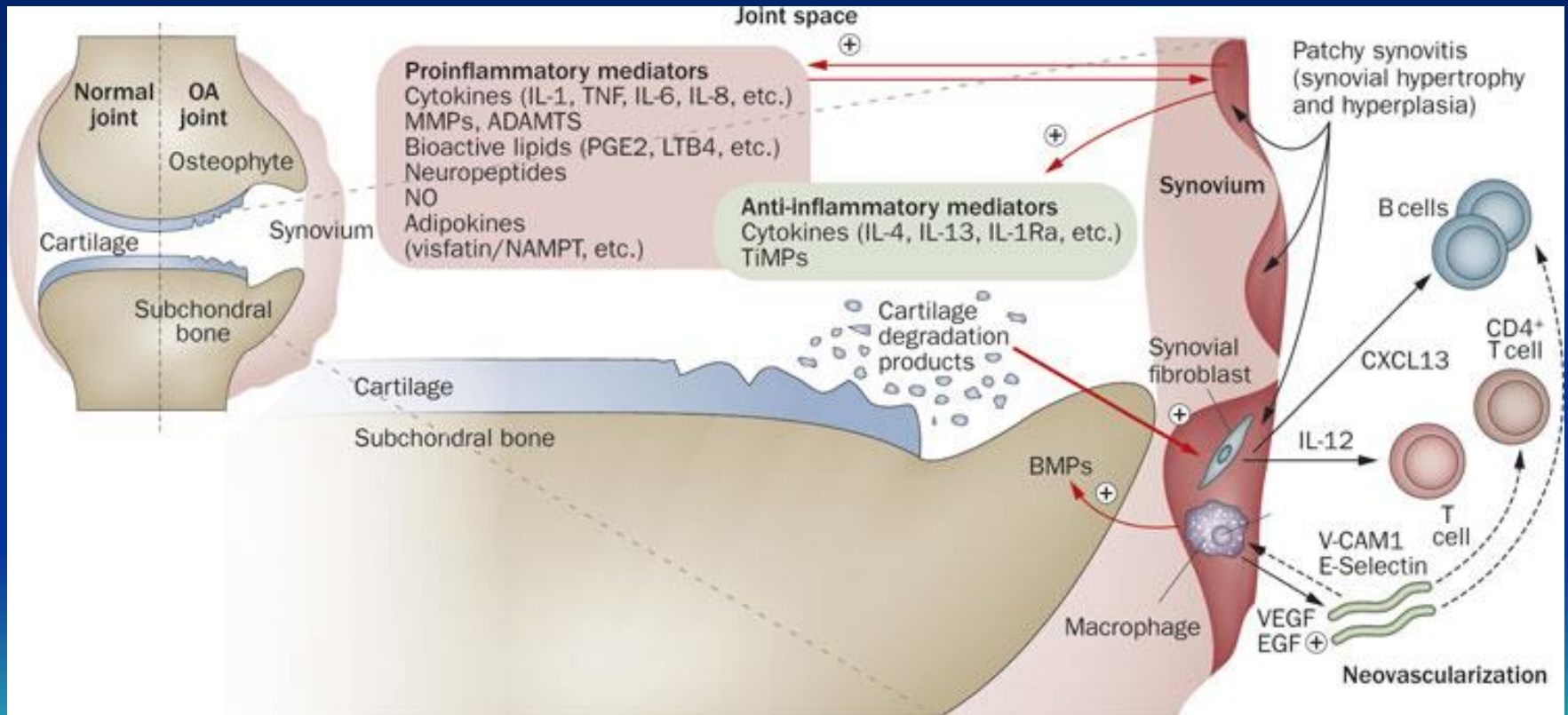
Οι ADAMTSs στην ΟΑ

Ρόλος των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στην παθοφυσιολογία της ΟΑ



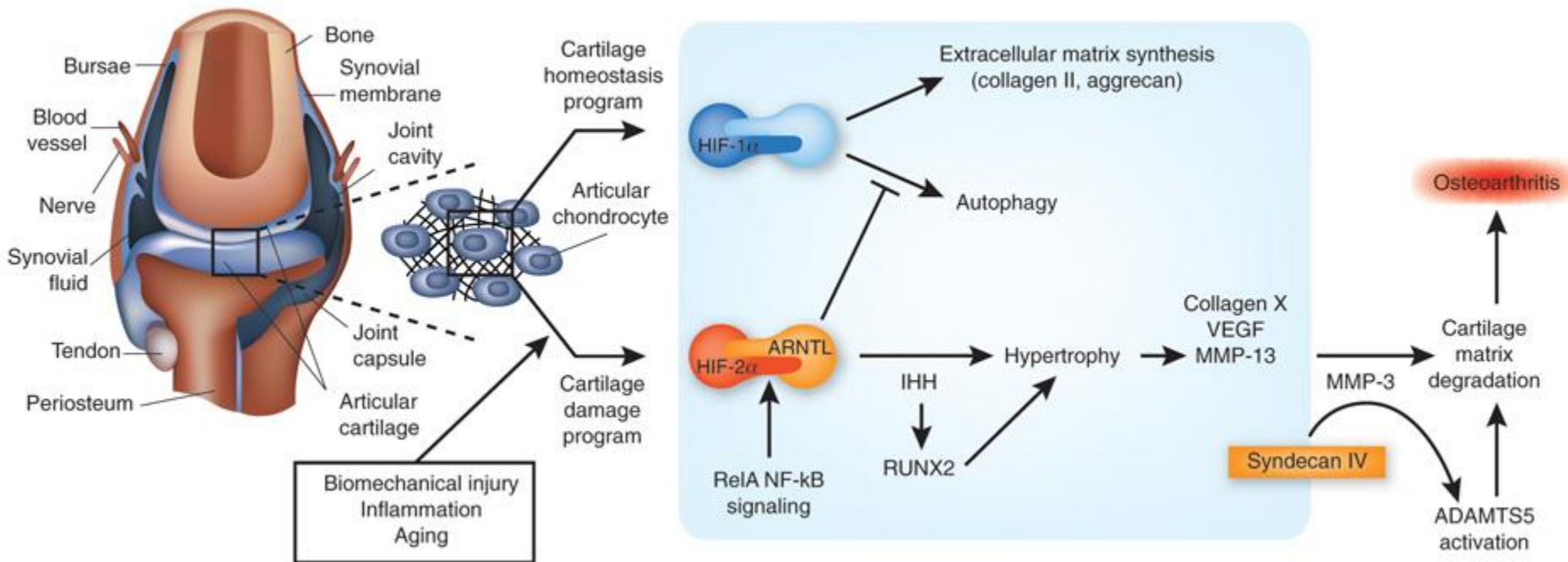
Οι ADAMTSs στην ΟΑ

Συμβολή του διαρθρικού υγρού στην παθοφυσιολογία της ΟΑ

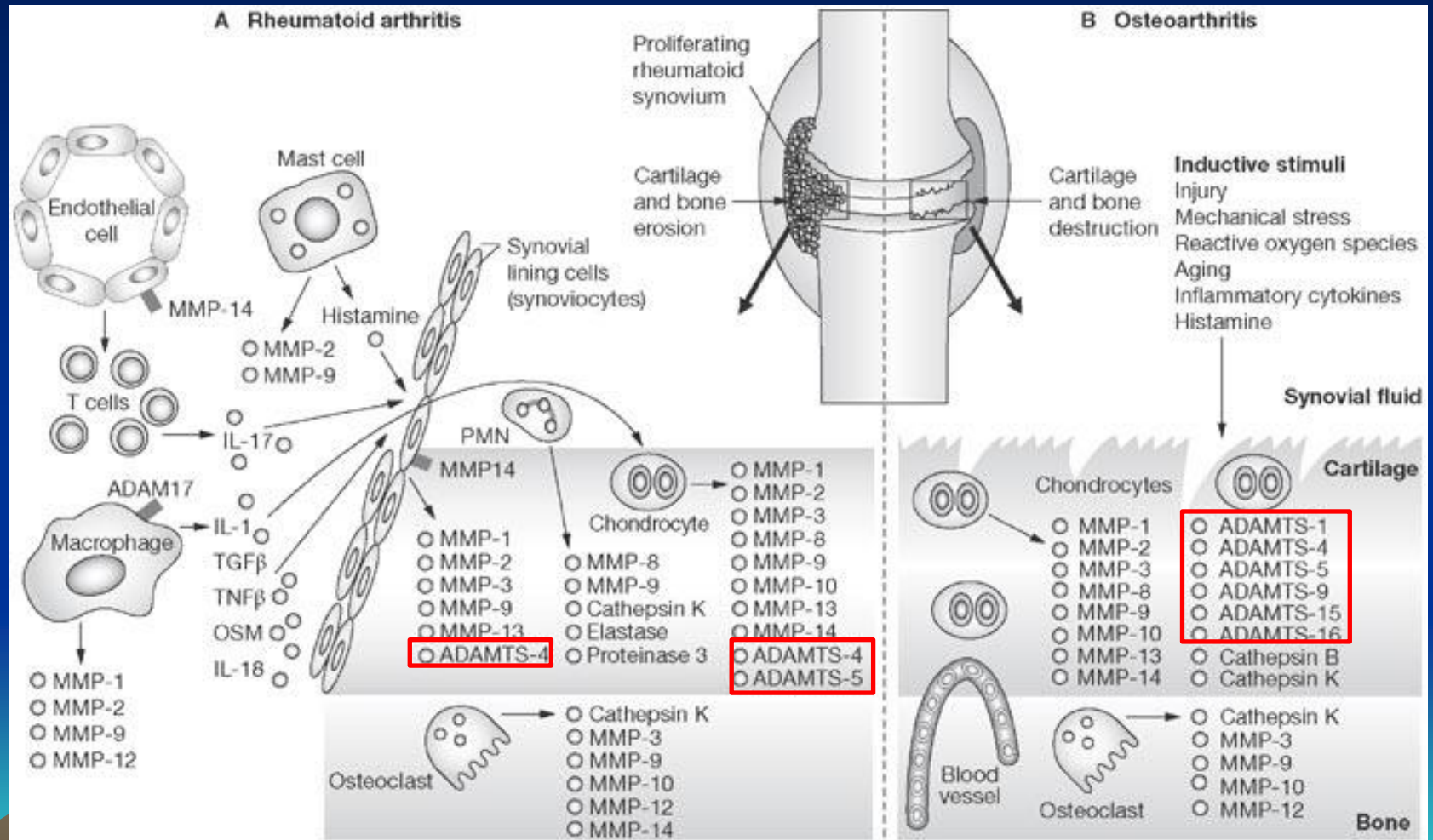


Οι ADAMTSs στην ΟΑ

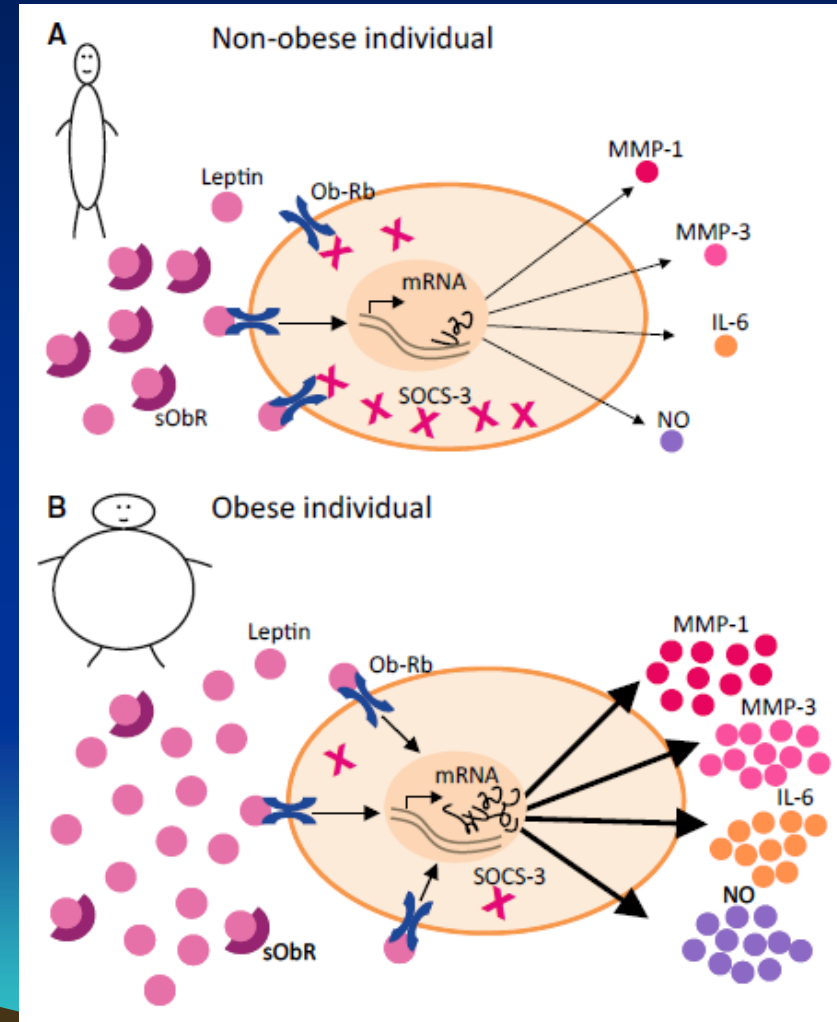
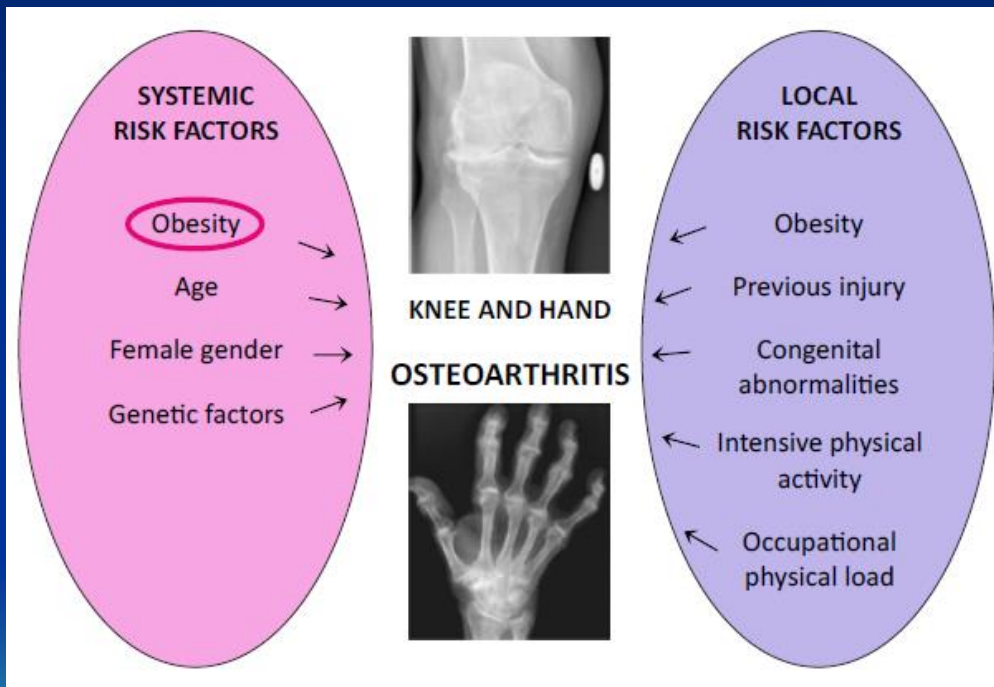
Μηχανισμοί υπεύθυνοι για την ανάπτυξη ΟΑ



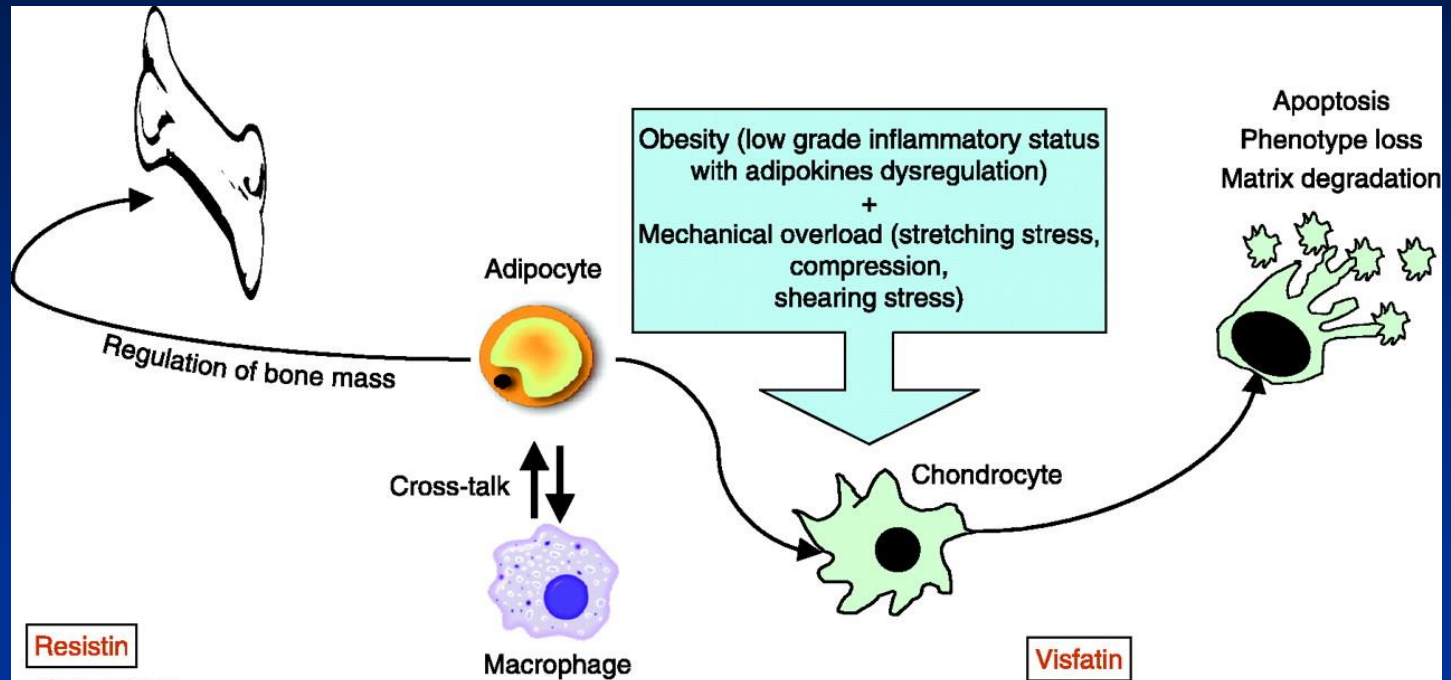
Οι ADAMTSs στην ΟΑ έναντι της RA



Η λεπτίνη στην ΟΑ



Η λεπτίνη στην ΟΑ



Resistin

Osteoarthritis

- Resistin induces OA when injected into mice knee joint.
- Not modified in RA
- Decreased resistin serum levels after anti-TNF treatment

Adiponectin

Osteoarthritis

- Decreased levels of AdipoQ in synovial fluid versus serum.
- AdipoQ increases levels of NOS 2
- AdipoQ increases levels of MMPs 3–9, IL 6 and MCP1

Rheumatoid arthritis

- Increased levels of AdipoQ in RA
- AdipoQ induces IL 6 and MMP-1 by synovial fibroblast
- Increased levels of AdipoQ after anti-TNF treatments
- AdipoQ mitigates CIA in mice

Visfatin

- Increased levels in RA
- Visfatin increases levels of MMPs and PGE2
- Visfatin increases levels of pro-inflammatory cytokines

Leptin

Osteoarthritis

- Leptin expression in cartilage increases with severity of OA
- Leptin increase levels of NOS 2 (synergism with IFN- γ and IL 1)
- Leptin increases levels of MMPs 9–13
- Leptin increase levels of IGF-1 and TGF β
- Increased levels of leptin in synovial fluid versus serum
- Leptin increases levels IL 8

Rheumatoid arthritis

- Leptin levels $\uparrow \downarrow$ = with or without correlation with CRP and IL 6
- Leptin increases levels of IL 8

COX και αρθρίτιδα

- Η φλεγμονή της σύνδεσης σε όλες τις μορφές της αρθρίτιδας σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή COX-2 (cyclooxygenase-2)
 - ως απόκριση στη διέγερση των διαρθρικών κυττάρων από κυτταροκίνες
- Ακολουθεί η παραγωγή προσταγλανδινών που προκαλούν τα χαρακτηριστικά της φλεγμονής
- Η COX-2 παράγεται από τα χονδροκύτταρα και στη μη φλεγμονώδη ΟΑ
 - αμφιλεγόμενος ο ρόλος της
- Η αντιφλεγμονώδης δράση των NSAIDs οφείλεται στην αναστολή της COX-2
 - Παρουσιάζονται ανεπιθύμητες παρενέργειες λόγω της αναστολής και της COX-1
- Αναζητούνται εξειδικευμένοι αναστολείς της COX-2
- Τα γλυκοκορτικοειδή είναι πιθανοί αναστολείς της COX-2

Μεταβολικοί δείκτες του χόνδρου

- Βιοσύνθεση

- C-προπεπτιδίο του κολλαγόνου II
- CS-νεοεπίτοπος της αγγρικής

- Καταβολισμός

- KS (αγγρική)
- COMP
- Διασταυρούμενοι δεσμοί των τελοπεπτιδίων του κολλαγόνου II
- Νεοεπίτοποι του κολλαγόνου II οφειλόμενοι στη δράση κολλαγονάσης




Μεταβολικοί δείκτες του χόνδρου

Biomarkers related to collagen metabolism

- ▶ C-terminal telopeptide of collagen type II (CTX-II)
- ▶ Type II collagen α chains collagenase neoepitope (α -CTX-II)
- ▶ Type II collagen propeptides (PIINP, PIIANP, PIIBNP, PIICP, CPII)
- ▶ Pyridinoline and Glc-Gal-PYD
- ▶ Type II collagen cleavage product (C2C)
- ▶ Collagen type II-specific neoepitope (C2M)
- ▶ C-terminal telopeptide of collagen type I (CTX-I, α -CTX-I)
- ▶ N-terminal telopeptide of collagen type I (NTX-I)
- ▶ Aminoterminal propeptide of collagen type I (PINP)
- ▶ Types I and II collagen cleavage neoepitope (C1, C2)

Biomarkers related to aggrecan metabolism

- ▶ Core protein fragments (aggrecan neoepitopes, ARGS and FFGV fragments)
 - ▶ Chondroitin sulfate epitope 846 and monoclonal antibody 3B3(-)
 - ▶ Keratan sulfate
- 

Μεταβολικοί δείκτες του χόνδρου

Biomarkers related to other non-collagenous proteins

- ▶ Cartilage oligomeric matrix proteins (COMP and its deamidated form D-COMP)
- ▶ Fibulin (peptides of fibulin 3, Fib3-1, Fib3-2)
- ▶ Follistatin-like protein 1 (FSTL-1)
- ▶ Hyaluronan (hyaluronic acid)
- ▶ Matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP-13 and TIMPs)
- ▶ YKL-40 (cartilage glycoprotein 39)
- ▶ Soluble receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE)

Biomarkers related to other processes

- ▶ Inflammatory biomarkers: hs-CRP, IL-1 β and IL-6 and COX-2
- ▶ Factors indicating fibrosis and complement proteins
- ▶ Adipokines (adiponectin, leptin, visfatin)
- ▶ Soluble receptor for leptin (sOB-Rb)
- ▶ Cellular interactions in bone (periostin)
- ▶ Wnt inhibitors (DKKs and SOST)
- ▶ Uric acid COMP, cartilage oligomeric protein; COX-2, cyclo-oxygenase-2; Glc-Gal-PYD, glucosyl-galactosyl-pyridinoline; hs-CRP, high sensitivity C reactive protein; IL, interleukin; MMP, matrix metalloproteinase; PIIANP, N-propeptide IIA of type II collagen; PIIBNP, N-propeptide IIB of type II collagen; PIICP, C-propeptide of collagen type II; PIINP, N-propeptide II of type II collagen; SOST, sclerostin; TIMP, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase

Επιδιόρθωση του χόνδρου

- Αυτο-επιδιόρθωση δεν υφίσταται
- Αν η πληγή κατατέμνει και το οστό παρατηρείται αυτο-επιδιόρθωση εξ αιτίας της κίνησης κυττάρων του μυελού των οστών και της διαφοροποίησής τους σε χονδροκύτταρα
 - Είναι η βάση για τη χειρουργική θεραπεία
- Άλλη πηγή κυττάρων (που διαφοροποιούνται σε χονδροκύτταρα) είναι το περίοστεο (εμφυτεύματα περιόστεου)
 - Πρόκειται για την πλέον ελεγχόμενη θεραπεία
- Άλλες τεχνικές εφαρμόζουν χονδροκύτταρα ή χόνδρο (χονδρικά εμφυτεύματα)
 - Τα χονδροκύτταρα λαμβάνονται από χόνδρο ή έπειτα από διαφοροποίηση βλαστικών κυττάρων μυελού των οστών
 - Χρησιμοποιούνται εμφυτευμένα σε τεχνητή θεμέλια ουσία (κολλαγόνο, υαλουρονικό οξύ, φιβρίνη, συνθετικά πολυμερή) μαζί με αυξητικούς παράγοντες
 - Θα βοηθήσουν τη σύνθεση των εξωκυττάρων συστατικών
 - Θα βοηθήσουν τη διατήρηση του φαινότυπου των χονδροκυττάρων
- Όλα τα συστήματα απαιτούν προσοχή στη διατήρηση της συνέχειας του ιστού



Χονδροδυστροφίες

- Ελαττωματική λειτουργία της αυξητικής πλάκας καταλήγει σε δυσπλασία του χόνδρου
- Ελαττωματική λειτουργία του αρθρικού χόνδρου καταλήγει σε πρώιμη οστεοαρθρίτιδα (οικογενής νόσος)

Χονδροδυσπλασίες

Εξωκυττάρια

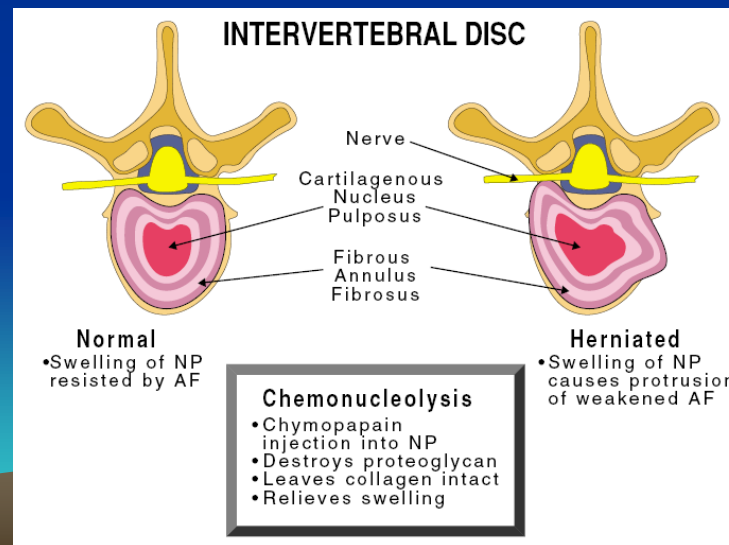
<u>Γονίδιο</u>	<u>Ασθένεια</u>
COL2A1	Achondrogenesis type II
	Hypochondrogenesis
	Spondyloepiphyseal dysplasia
	Kniest dysplasia
	Stickler dysplasia
	Familial osteoarthritis
COL9A2	Multiple epiphyseal dysplasia type II
COL11A2	Stickler dysplasia (no eye)
COL10A1	Schmid metaphyseal dysplasia
COMP	Pseudoachondroplasia
	Multiple epiphyseal dysplasia type I
Perlecan	Dyssegmental dysplasia
	Schwartz-Jampel syndrome

Κυτταρικά

<u>Γονίδιο</u>	<u>Ασθένεια</u>
FGFR3	Achondroplasia
	Hypochondroplasia
	Thanatophoric dysplasia type I
	Thanatophoric dysplasia type II
PTHrPR	Jansen metaphyseal dysplasia
	Campomelic dysplasia
	Chondrodysostosis
SHOX	Diastrophic dysplasia
	Atelosteogenesis type II
	Achondrogenesis type IB
DTDST	
GAL	Morquio syndrome (MPS4)
GLCN6S	
EXT1/2	Hereditary multiple exostosis

Μεσοσπονδύλιος δίσκος

- Ο πυρηνικός πολφός μοιάζει δομικά με τον αρθρικό χόνδρο
- Ο ινώδης δίσκος είναι ινώδης χόνδρος (δομικά μοιάζει με σύνδεσμο)
- Η κήλη του δίσκου είναι η πιο συνηθισμένη πάθηση
- Θεραπεύεται
 - Με ενέσεις πρωτεολυτικού ενζύμου
 - ειδικού για την αποικοδόμηση της πρωτεογλυκάνης και όχι του κολλαγόνου
 - Με ενέσεις όζοντος
 - για την ενεργοποίηση κυτταροκινών και κατ' επέκταση ειδικών πρωτεασών



Εκφύλιση του δίσκου

- Απώλεια των εξωκυττάρων συστατικών και αδυναμία αναπλήρωσής τους
- Είναι συνηθισμένο φαινόμενο της τρίτης ηλικίας
- Πολλοί παράγοντες συμβάλλουν
 - Μικρός αριθμός κυττάρων
 - Ανυπαρξία αιμάτωσης (χαμηλός ρυθμός θρέψης)
 - Απώλεια των κυττάρων της νωτοχορδής κατά την ανάπτυξη
- Ξεκινά από τον πυρηνικό πολφό (απώλεια πρωτεογλυκανών) και συνεχίζεται προς το εξωτερικό μέρος

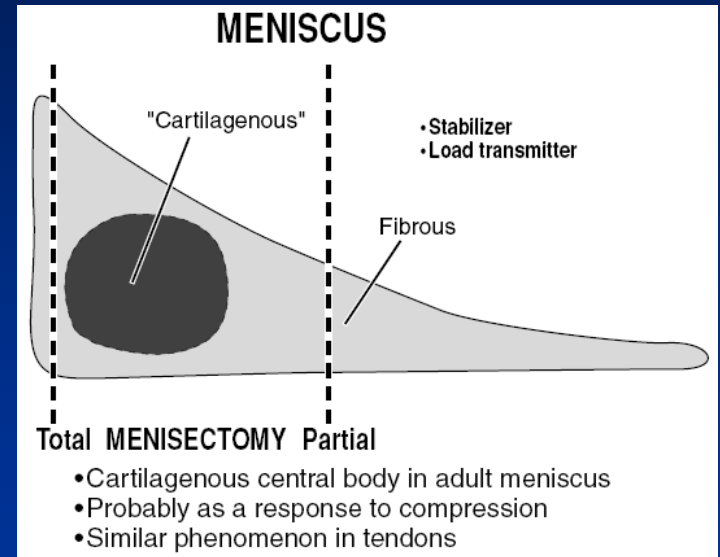
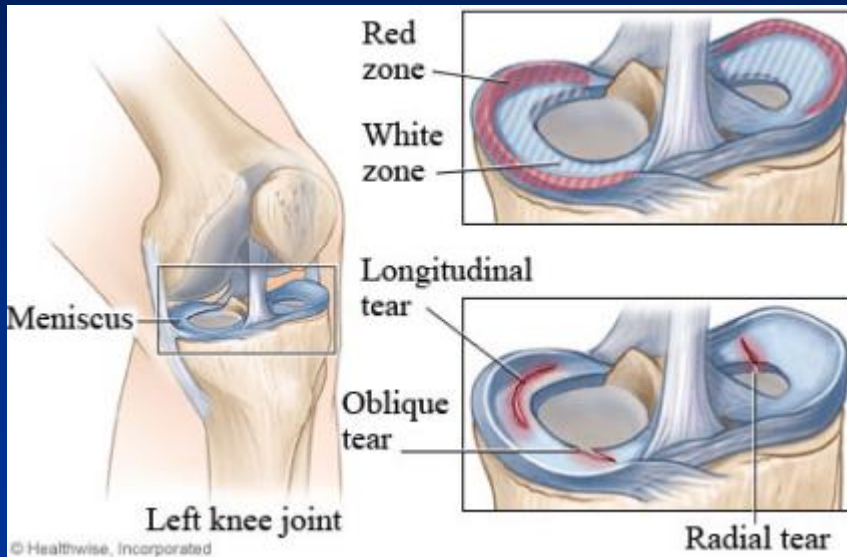


Μηνίσκος

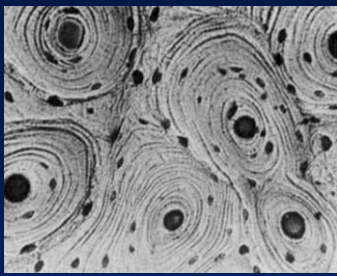


- Είναι ινώδης χόνδρος
- Η κεντρική περιοχή του (ειδικά στον ενήλικα) είναι υαλώδης χόνδρος
 - Αυτό γιατί εκεί επιδέχεται τις μεγαλύτερες δυνάμεις συμπίεσης
 - Η χονδροειδής αυτή μεταπλασία συμβαίνει και σε τένοντες

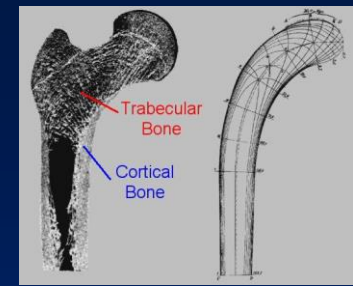
Μηνίσκος



- Μετά από μηνισκεκτομή (ειδικά όταν πρόκειται για ολική) αυξάνεται η πιθανότητα μετεγχειρητικής ΟΑ



ΟΣΤΑ



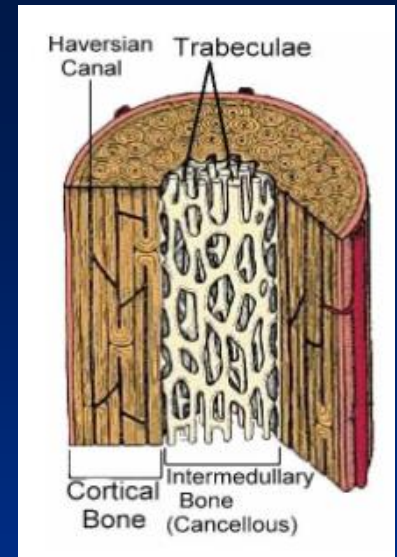
- Χαρακτηρίζονται ως
 - Πρώιμα
 - Ονομάζονται ινώδη (fibrous) ή σπογγώδη (spongy) οστά, περιέχουν κολλαγονούχα ινίδια διατρέχοντα τον χώρο προς όλες τις κατευθύνσεις
 - Ωριμα
 - Σχηματίζονται από τα πρώιμα έπειτα από την ανάπτυξή τους και ονομάζονται πολυπέταλα (lamellar), καθώς αναπτύσσονται σε στρώματα με παράλληλο προσανατολισμό των κολλαγόνων τους
- Δύο μορφές διακρίνονται
 - Δοκιδωτά (trabecular) ή σπογγώδη (cancellous)
 - Με χαλαρή αρχιτεκτονική δομή αφήνοντας διάκενα καλυπτόμενα από μυελό
 - Φλοιώδη (cortical) οστά
 - Είναι πιο σφιχτά στην οργάνωση με μοναδικό κενό στο κέντρο όπου ευρίσκεται ο μυελός και τα αιμοφόρα αγγεία
- Τα φλοιώδη οστά χαρακτηρίζονται από μεγάλη ισχύ και ανθεκτικότητα
- Τα δοκιδωτά οστά είναι ελαφρά και σχετικά εύκαμπτα
 - Είναι η πηγή ασβεστίου (ομοιοστασία ασβεστίου)
 - Το ποσοστό τους μειώνεται με την ηλικία

Οστά (σύσταση)

- Κύτταρα (2%)
- Εξωκυττάριος χώρος (98%)
 - Νερό (10%)
 - Ανόργανα συστατικά (70%)
 - Κυρίως υδροξυαπατίτης
 - Οργανικά συστατικά (20%)
 - Κολλαγόνο (90%)
 - Πρωτεογλυκάνες (1%) (κυρίως decorin and biglycan)
 - Πρωτεΐνες και γλυκοπρωτεΐνες (9%), όπως φωσφοπρωτεΐνες (οστεονεκτίνη), σιαλοπρωτεΐνες (οστεοποντίνη), γ-καρβοξυ-γλουταμυλο-πρωτεΐνες ή Gla πρωτεΐνες (οστεοκαλσίνη), αυξητικοί παράγοντες, π.χ. TGF-β και BMP (οστεομορφογόνος πρωτεΐνη)

Οστά (δομή)

- Χαρακτηρίζονται ως ετερογενή στην οργάνωση και διακρίνονται διαφορετικές δομικές περιοχές
 - Περίοστεο (εξωτερική επιφάνεια)
 - Τα κύτταρά του συμβάλλουν στην κατά πλάτος ανάπτυξη του οστού
 - Φλοιώδες οστό
 - Δοκιδωτό οστό (εσωτερικό μέρος)
 - Ενδόστεο (κυτταρικό στρώμα στην εσωτερική επιφάνεια)
- Τα δοκιδωτά και τα φλοιώδη οστά αποτελούνται από ασβεστοποιημένα πέταλα μέσα στα οποία εντοπίζονται οστεοκύτταρα
 - Τα οστεοκύτταρα συνδέονται με δίκτυο μη ασβεστοποιημένων σωληνίσκων (canaliculi)
- Στα φλοιώδη οστά οι σωληνίσκοι συνδέονται με τους Χαβερσιανούς διαύλους (Haversian canals) όπου ανευρίσκονται τα οστέινα αγγεία.
- Γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία εντοπίζονται δακτύλιοι πολυπέταλου οστού, που σχηματίζουν το Χαβερσιανό σύστημα
- Οι Χαβερσιανοί διάυλοι κινούνται παράλληλα του άξονα του οστού και δημιουργούνται κατά την ανάπτυξη του οστού
- Τα αγγεία διαπερνούν το οστό από το περίοστεο ως την κοιλότητα του μυελού μέσω των διαύλων του Volkmann
- Οι επιφάνειες των οστών καλύπτονται με κύτταρα
 - Εφησυχάζοντα (εν υπνώσει) οστικά κύτταρα
 - Οστεοβλάστες υπεύθυνους για τη δημιουργία νέου οστού
 - Οστεοκλάστες υπεύθυνους για την αναρρόφηση του οστού

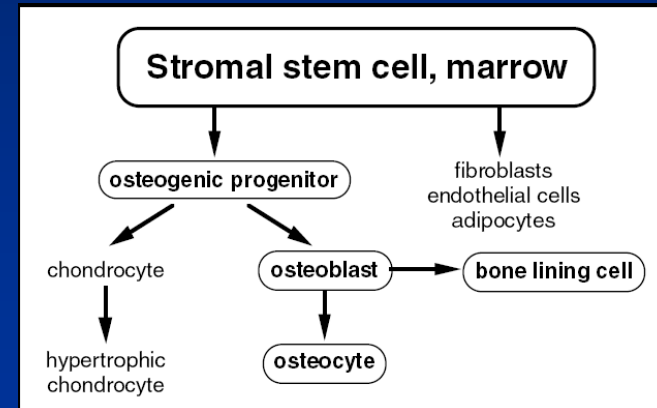


Οστά (θρέψη)

- Τα οστά παραλαμβάνουν όλα τα συστατικά από το εκτεταμένο αγγειακό τους σύστημα
 - Αν αυτό διακοπεί τα κύτταρα ταχύτατα νεκρώνονται
- Τα θρεπτικά συστατικά κινούνται προς τα οστεοκύτταρα μέσω των σωληνίσκων διαχεόμενα από τους Χαβερσιανούς διαύλους
- Η ροή δεν είναι ιδιαίτερα υψηλή
 - Τα οστεοκύτταρα πρέπει να απέχουν 0,1-0,2 mm από αιμοφόρο αγγείο
- Σε περιπτώσεις καταγμάτων διακόπτεται η κυκλοφορία του αίματος στα τραυματισμένα αγγεία και τα γειτονικά τους οστεοκύτταρα νεκρώνονται
 - Αυτό σημαίνει ότι ένα μόσχευμα από φλοιώδες οστό είναι ένας νεκρός ιστός
 - Τέτοια μόσχευματα είναι χρήσιμα ως στηρικτικά, αλλά κυρίως γιατί περιέχουν αυξητικούς παράγοντες που υποκινούν την αναρρόφηση του οστού και το σχηματισμό νέου οστού
- Ελαττωματική κυκλοφορία του αίματος (π.χ. από τραύμα) σε μια περιοχή του οστού καταλήγει σε οστεονέκρωση

Οστεοσυνθετικά κύτταρα

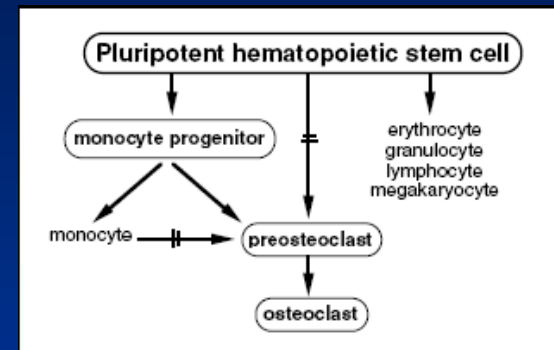
- Στο ώριμο οστό
 - Τα οστεοπρογονικά κύτταρα υπάρχουν στο περίοστεο
 - Τα βλαστικά κύτταρα στο μυελό των οστών
- Τα οστεοπρογονικά κύτταρα διαφοροποιούνται (καθορίζεται από το περιβάλλον)
 - είτε σε οστεοβλάστες
 - στις περιοχές με καλή ροή αίματος
 - είτε σε χονδροκύτταρα
 - στις περιοχές με φτωχή ροή αίματος
- Έτσι εξηγούνται
 - η επούλωση καταγμάτων όπου συνυπάρχει οστίτης και χονδρικός ιστός
 - η χρήση μοσχευμάτων περίοστεου για την επιδιόρθωση του χόνδρου



- Οστεοκύτταρα ονομάζονται οι οστεοβλάστες που παγιδεύτηκαν στο ασβεστοποιημένο και ευρίσκονται σε κατάσταση εφησυχασμού
- Οστέινα κύτταρα ονομάζονται οι οστεοβλάστες που εντοπίζονται στην επιφάνεια του οστού
- Τα οστεοκύτταρα και τα οστέινα κύτταρα δεν συμμετέχουν στον επί πλέον σχηματισμό του οστού

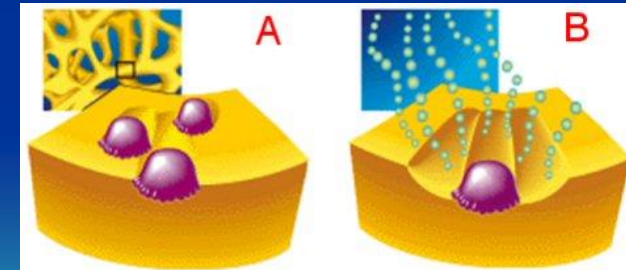
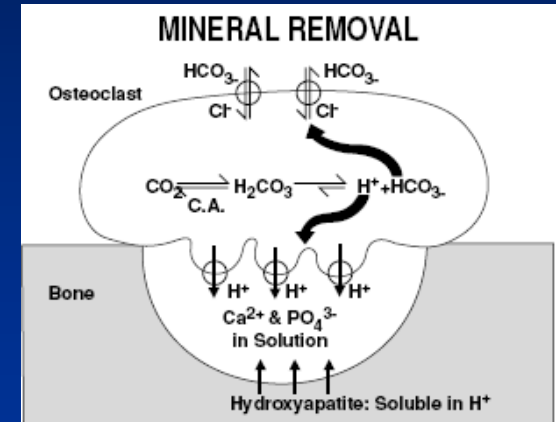
Οστεοαναρροφητικά κύτταρα

- Οι οστεοκλάστες προέρχονται από την ωρίμανση πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων του αιματοποιητικού συστήματος
- Αυτά διαφοροποιούνται σε προγονικά μονοκύτταρα (ή ερυθροκύτταρα, κοκκιώδη, λεμφοκύτταρα, μεγακαρυοκύτταρα)
- Αυτά διαφοροποιούνται σε προμονοκύτταρα ή προοστεοκλάστες
- Οι προοστεοκλάστες μετακινούνται προς την επιφάνεια των δοκιδωτών οστών (μέσω του μυελού) ή στα φλοιώδη οστά (μέσω των αγγείων)
- Οι ώριμοι οστεοκλάστες προέρχονται από σύντηξη 5-10 προοστεοκλαστών
 - Σχηματίζεται ένα γιγάντιο πολυπύρρνο κύτταρο
- Οι οστεοκλάστες είναι υπεύθυνοι για την αναρρόφηση του οστού που σχετίζεται με το σχηματισμό, την ανάπτυξη και την παθολογία των οστών



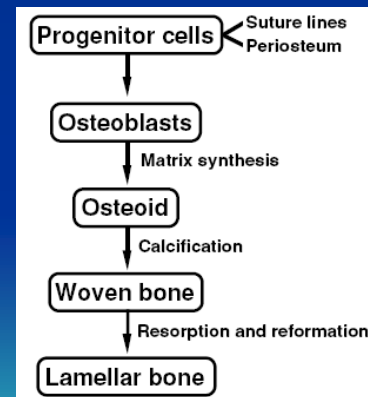
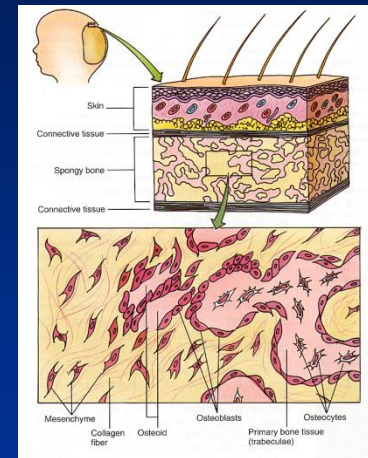
Οστική αναρρόφηση

- Η οστική αναρρόφηση πραγματοποιείται στην επιφάνεια των οστεοκλαστών αλληλεπιδρώντας με τα συστατικά του ασβεστοποιημένου εξωκυττάριου χώρου
 - Η σύνδεση των οστεοκλαστών επιτυγχάνεται με την αλληλεπίδραση μέσω ιντεγκρινών
- Το ορυκτό υλικό διαλυτοποιείται υπό την επίδραση οξέος
 - Σχηματίζεται ενδοκυττάρια από διοξείδιο του άνθρακα από τη δράση της καρβονικής ανυδράσης
- Η διαλυτοποίηση των συστατικών επιτυγχάνεται με την επίδραση εκκρινόμενων λυσοσωματικών ενζύμων (π.χ. καθεψίνη K), δραστικών σε όξινο pH



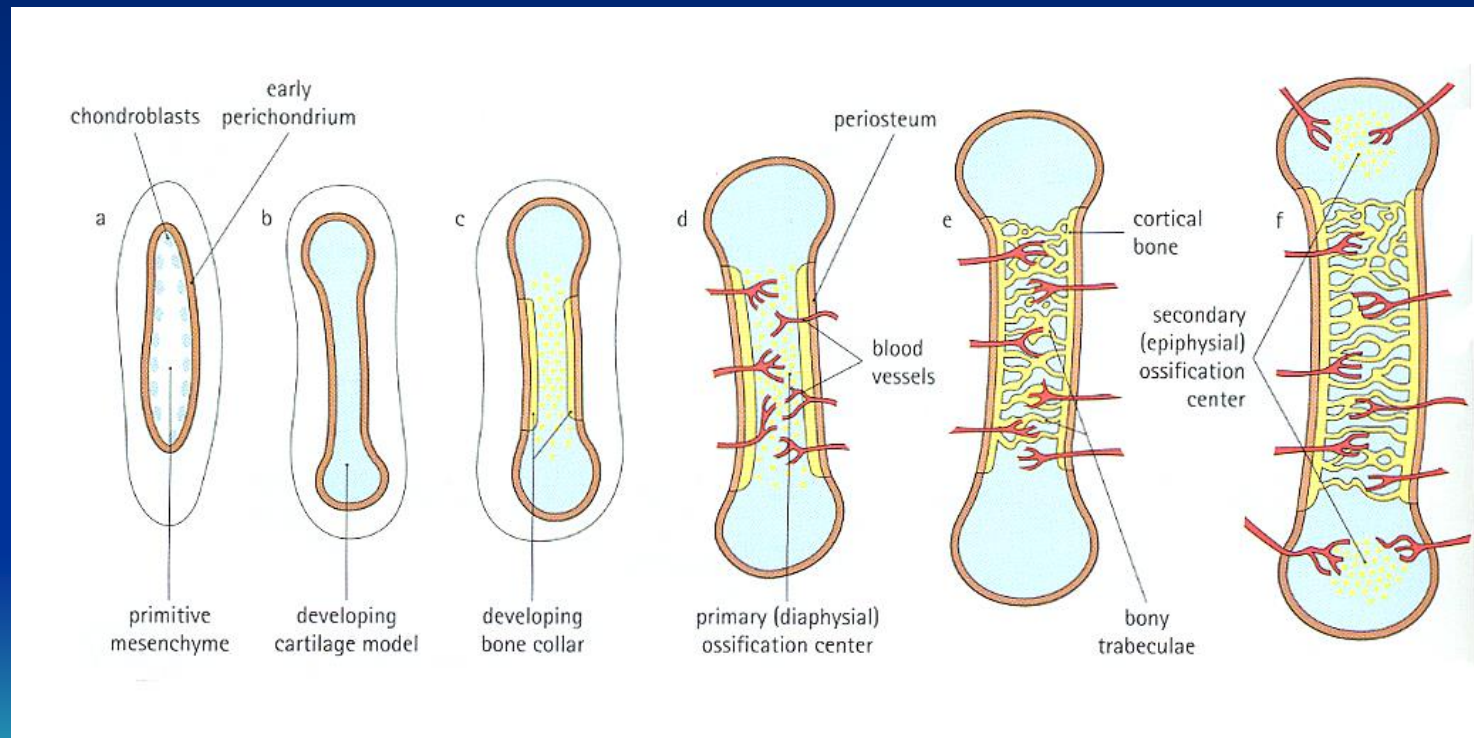
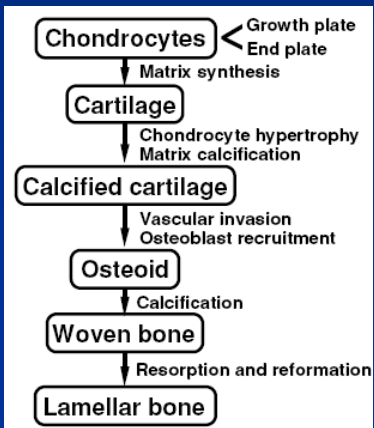
Μεμβρανική ανάπτυξη οστών

- Στην εμβρυϊκή ζωή τα οστά του κρανίου σχηματίζονται με μεμβρανική οστεοποίηση
 - Πραγματοποιείται σε περιοχές μεσεγχυματικού ιστού με καλή αιμαγγείωση
- Στην πορεία της ανάπτυξης του οργανισμού μεμβρανική οστεοποίηση πραγματοποιείται
 - Στα σημεία των ραφών του κρανίου
 - Στις εγγύς του περιόστεου περιοχές όλων των οστών
- Χαρακτηρίζεται από την άμεση διαφοροποίηση των οστεοπρογονικών κυττάρων σε οστεοβλάστες
 - Παράγουν οστεοειδές που στη συνέχεια
 - Ασβεστοποιείται
 - Αναπλάθεται ώστε να δημιουργήσει ώριμο οστό

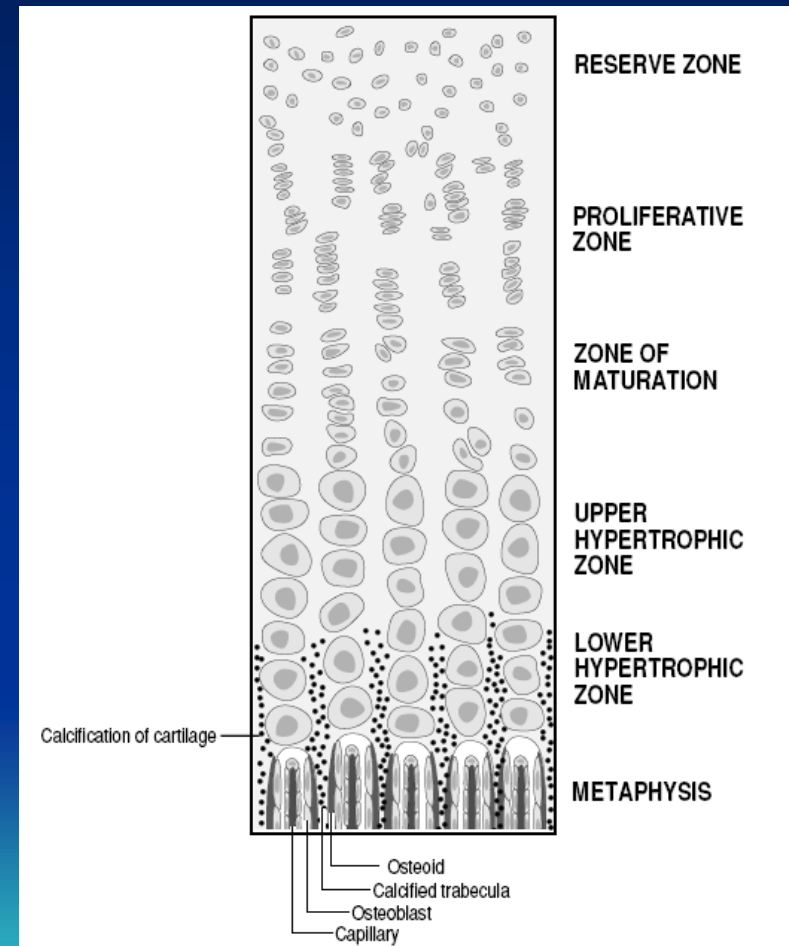
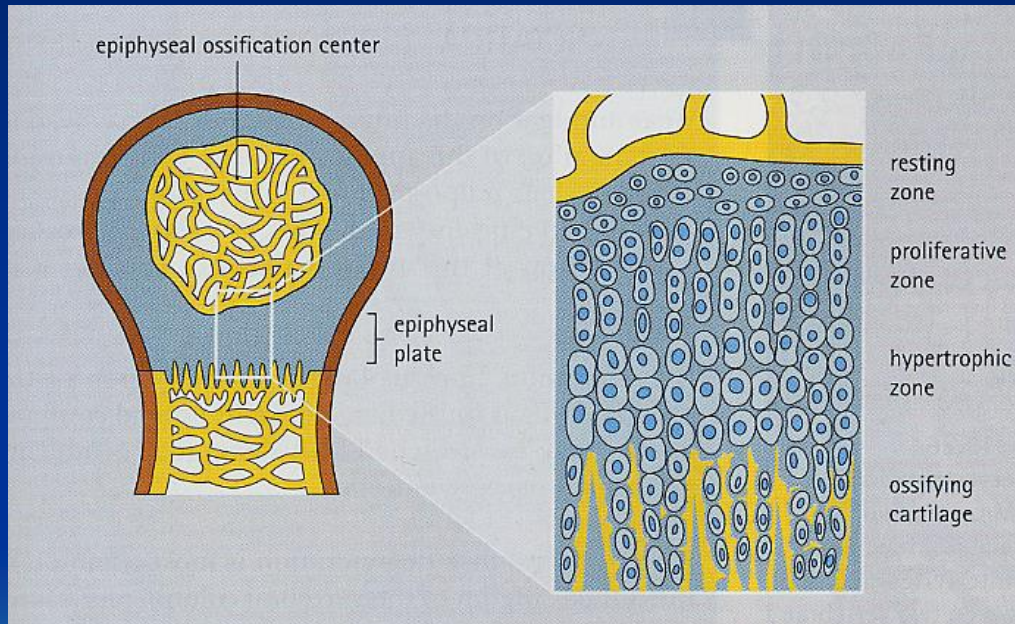


Ενδοχονδρική ανάπτυξη οστών

Πραγματοποιείται στα μακριά οστά

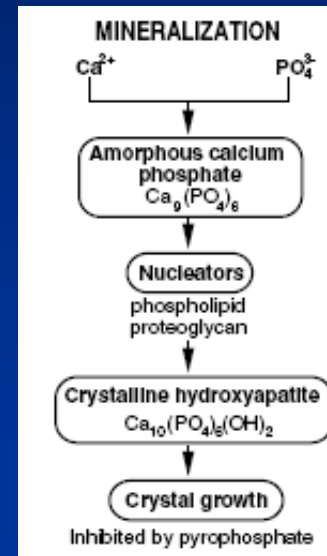


Αυξητική πλάκα



Ασβεστοποίηση

- Είναι η κατακρήμνιση φωσφορικού ασβεστίου στη μορφή του υδροξυαπατίτη
 - Πρόκειται για αδιάλυτο άλας που κατακρημνίζεται αυτόματα όταν το γινόμενο των συγκεντρώσεων των ελεύθερων ιόντων υπερβεί τη σταθερά γινομένου διαλυτότητας
- Οι μη ασβεστοποιούμενοι ιστοί περιέχουν ειδικούς αναστολείς (πυροφωσφορικά) ή αποθηκεύουν τα φωσφορικά σε οργανική μορφή
- Οι ασβεστοποιούμενοι ιστοί διαθέτουν ειδικούς μηχανισμούς για την αύξηση της συγκέντρωσης των ιόντων
 - Τα πυροφωσφορικά διασπώνται από αλκαλική φωσφατάση, η οποία απελευθερώνει φωσφορικά και από τα φωσφολιπίδια
- Στα σπογγώδη οστά (woven bone) και στον υπερτροφικό χόνδρο η ασβεστοποίηση υποβοηθείται από εξωκυτάρια κυστίδια
 - Πραγματοποιείται στα κενά των κολλαγονούχων ινιδίων
- Στα ώριμα οστά πραγματοποιείται στα διάκενα των κολλαγονούχων ινιδίων και επεκτείνεται στο χώρο μεταξύ γειτονικών ινιδίων ώστε να ασβεστοποιηθεί ολόκληρος ο εξωκυτάριος χώρος



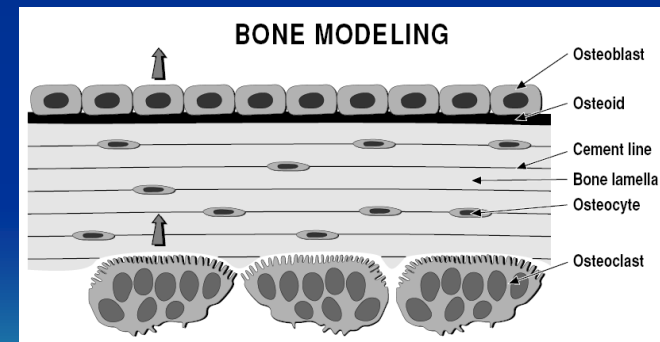
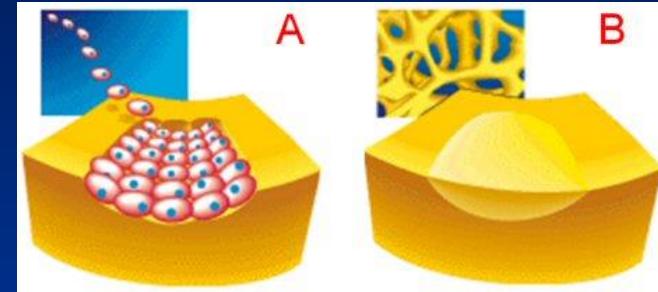
Εξωκυττάρια κυστίδια

- Δημιουργούνται από υπερτροφικά χονδροκύτταρα και οστεοβλάστες και ξεφεύγουν από την πλασματική τους μεμβράνη
 - Πρόκειται για πηγή (μιτοχονδριακού) ασβεστίου και φωσφορικών (φωσφολιπίδια της πλασματικής μεμβράνης)
 - Περιέχουν αλκαλική φωσφατάση
- Δεν είναι γνωστό αν είναι οι εκκινητές της ασβεστοποίησης ή αν συμβάλλουν μόνο στη συνέχισή της
- Τα φωσφολιπίδια πιθανόν να δρουν ως θέσεις πυρηνοποίησης για την έναρξη της ανάπτυξης υδροξυαπατίτη
- Στην αυξητική πλάκα οι θέσεις πυρηνοποίησης ευρίσκονται μακράν των κυστιδίων
 - Πιθανόν οι πρωτεογλυκάνες να δρουν ως πυρηνοποιητές



Μορφοποίηση των οστών

- Πρόκειται για την αλλαγή στο σχήμα και στο μέγεθος ενός οστού με συνδυασμό σχηματισμού και αναρρόφησης
- Αναφέρεται σε
 - Αύξηση κατά πλάτος της διάφυσης στα μακρά κυλινδρικά οστά και μεγέθυνση της κοιλότητας του μυελού των οστών
 - Σχηματισμός των άκρων των μακρών οστών και μετατροπή της χωνοειδούς μετάφυσης σε κυλινδρική διάφυση
 - Μεγέθυνση του κρανιακού θόλου
- Ο σχηματισμός και η αναρρόφηση πραγματοποιούνται σε διαφορετικά σημεία ανεξάρτητα μεταξύ τους
 - Δεν υπάρχει ισορροπία, γιατί στόχος είναι η αλλαγή στο σχήμα και η αύξηση της οστικής μάζας κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης
- Η ανάπτυξη του οστού γίνεται με μηχανισμό προσθήκης
 - Νέο οστό προστίθεται στην επιφάνεια υπάρχοντος οστού
- Η διάμεση ανάπτυξη (η ανάπτυξη του εξωκυττάριου χώρου από μόνη της), όπως συμβαίνει στο χόνδρο, παρεμποδίζεται από τον ασβεστοποιημένο χώρο



Ανάπλαση των οστών

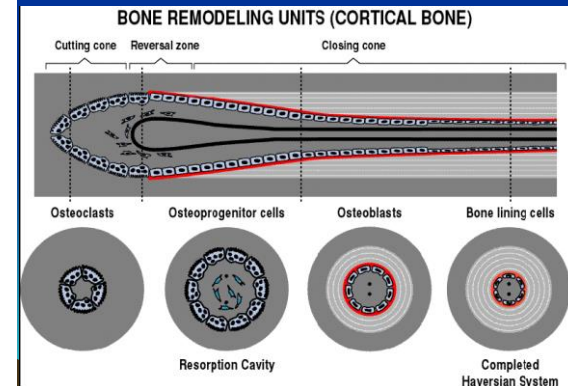
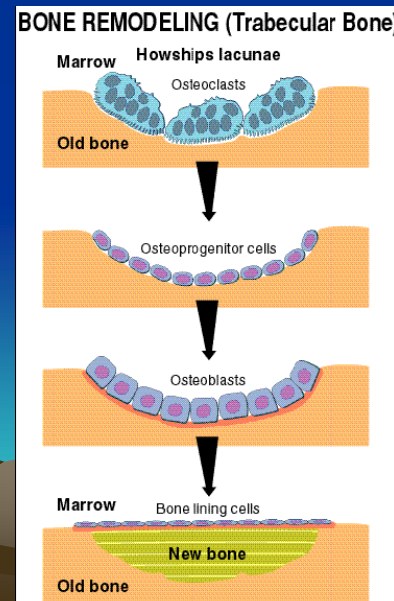
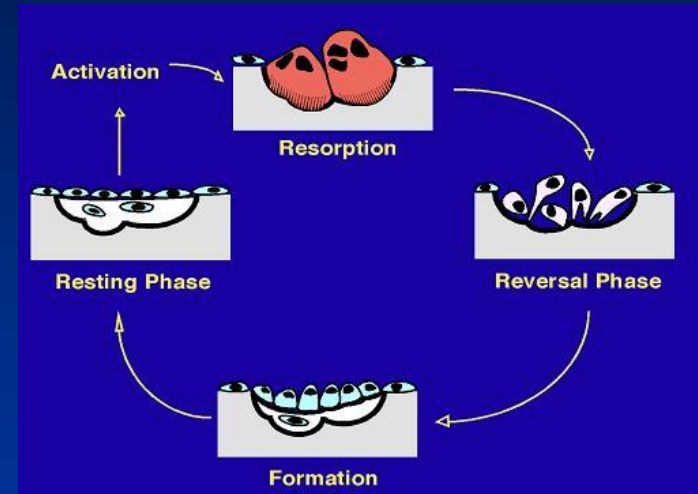
- Πραγματοποιείται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής

- Μετατρέπεται το σπογγώδες οστό σε πολυπέταλο οστό
- Γίνεται η συντήρηση των οστών
 - Στο φυσιολογικό ενήλικα αναπλάθεται ~3% των φλοιωδών οστών και ~25% των οστικών δοκίδων ανά έτος

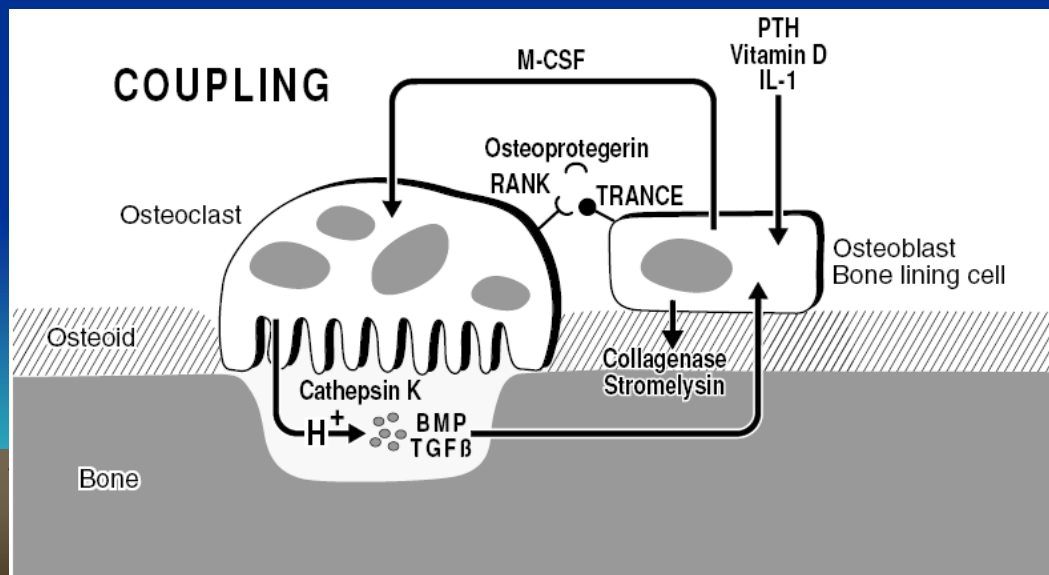
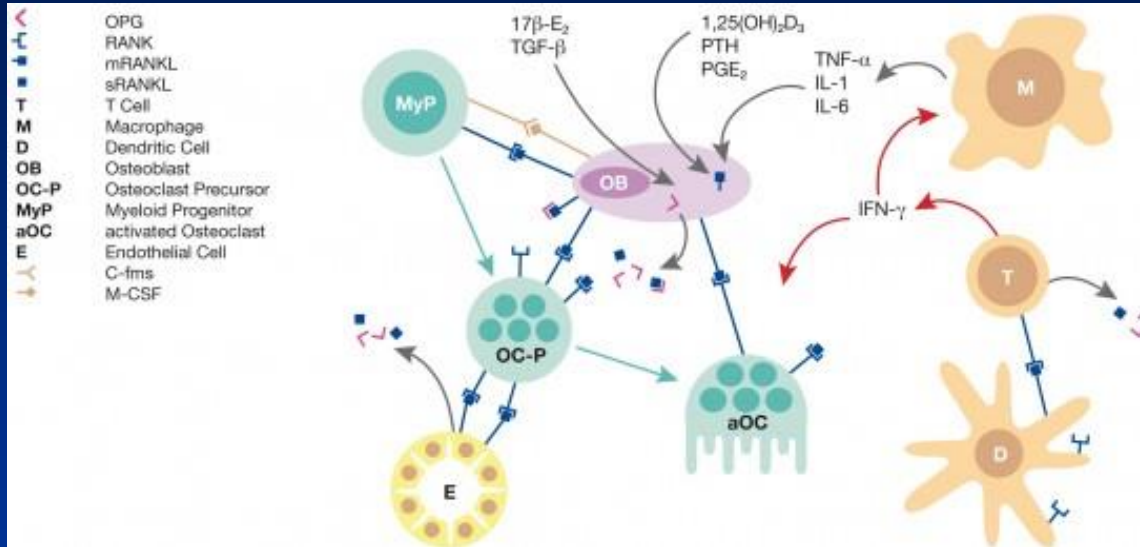
- Πραγματοποιείται με την ταυτόχρονη και ενισχυμένη δράση οστεοβλαστών και οστεοκλαστών (bone remodeling unit ή bone multicellular unit)

- Παράγεται οστό στη μορφή πεταλίων αφού η ανάπλαση πραγματοποιείται στρωματικά

- Στο φυσιολογικό ενήλικα η ανάπλαση δεν αλλοιώνει την οστική μάζα η το σχήμα



Έλεγχος της οστικής ανάπτυξης

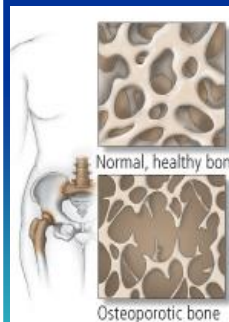
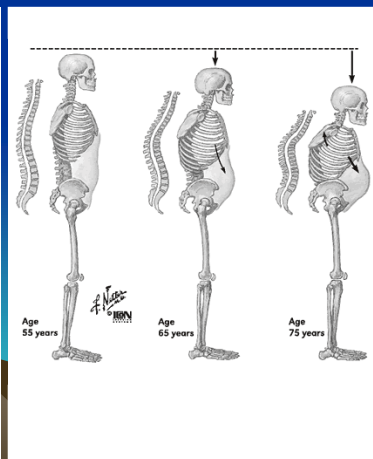
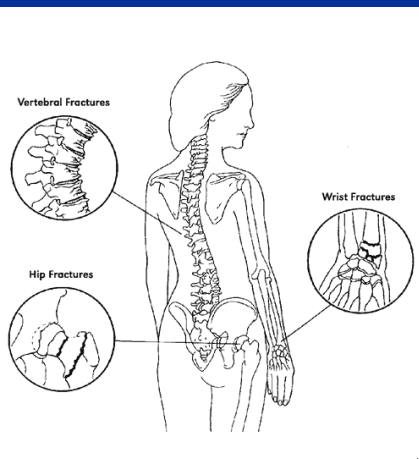
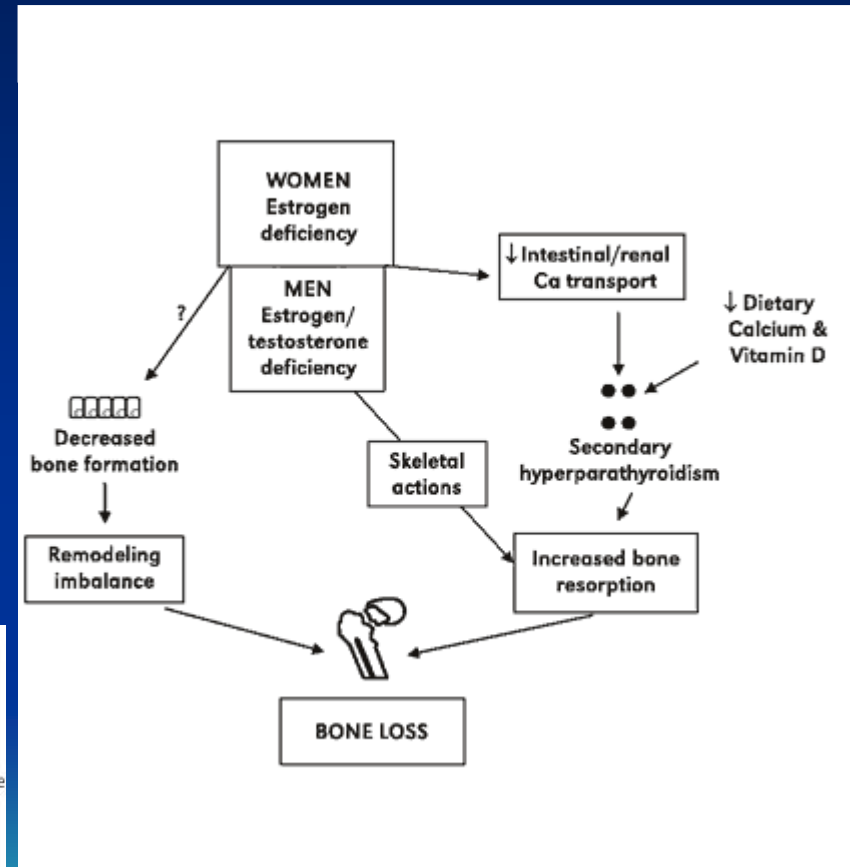


Ασθένειες του οστικού σχηματισμού

- **Οστεοπόρωση**
 - Ημιτελής δράση οστεοβλαστών
 - Αυξημένη οστική αναρρόφηση
- Υπάρχουν δύο μορφές
 - Τύπου I
 - Απώλεια 3-5% οστικής μάζας κατ' έτος
 - Τύπου II (γεροντική)
 - Απώλεια 0,3-0,5% οστικής μάζας κατ' έτος
- **Ατελής οστεογένεση** (osteogenesis imperfecta)
 - Μετάλλαξη στα γονίδια του κολλαγόνου I
- Υπάρχουν δύο μορφές
 - Τύπου I
 - Μειωμένη παραγωγή φυσιολογικού κολλαγόνου
 - Τύπου II
 - Μη φυσιολογική αρχιτεκτονική (μη φυσιολογικού) κολλαγόνου
- **Σκορβούτο**
 - Έλλειψη βιταμίνης C
 - Ελλιπής παραγωγή υδροξυ-λυσίνης στο κολλαγόνο
- **Ινώδης δυσπλασία**
 - Σποραδικές μεταλλάξεις στις G πρωτεΐνες των οστεοβλαστικών προδρόμων
 - Ατελείς διαφοροποιήσεις, λανθασμένη λειτουργία οστεοβλαστών
- **Οστεοσκλήρυνση**
 - Αυξημένη διαφοροποίηση οστεοβλαστών

Ασθένειες της οστικής αναρρόφησης

BONE RESORPTION DISORDERS		
Disorder	Cause	Resorption
•Osteopetrosis	Defective precursor differentiation (fos)	↓
	Defective osteoclast maturation (src)	↓
	Defective carbonic anhydrase	↓
	Defective chloride channels (CIC-7)	↓
•Pycnodysostosis	Defective cathepsin K	↓
•Osteoporosis	Decrease in sex hormone (type I)	↑
	Glucocorticoids	↑?
	Hyperparathyroidism	↑
•Paget	Viral infection?	haphazard
•FEO	RANK mutation	↑
•Hyperostosis	Osteoprotegerin mutation	↑



Δείκτες του οστικού μεταβολισμού

- **Bone Formation Markers**

- Alkaline phosphatase
 - Type I collagen propeptides
 - Osteocalcin

- **Bone Resorption Markers**

- Acid phosphatase
 - Hydroxyproline
 - Pyridinoline cross-links
 - Type I collagen telopeptide cross-links


Ομοιοστασία ασβεστίου

- Παραθυροειδής ορμόνη
 - Απελευθερώνεται σε χαμηλό ασβέστιο αίματος
 - Διεγείρει την οστική αναρρόφηση
 - Παρεμποδίζει τη νεφρική απέκκριση ασβεστίου
 - Διεγείρει τη σύνθεση καλσιτριόλης
- Καλσιτριόλη (1,25-diOH-vit. D)
 - Παραλαμβάνεται από τροφές πλούσιες σε βιταμίνη D
 - Η 25-OH στο ήπαρ
 - Η 1-OH στους νεφρούς
 - Διεγείρει την οστική αναρρόφηση
 - Διεγείρει την εντερική απορρόφηση ασβεστίου
- Καλσιτονίνη
 - Απελευθερώνεται σε υψηλό ασβέστιο αίματος
 - Αναστέλλει την οστική αναρρόφηση

Παραθυρεοειδής ορμόνη

- Τα επίπεδα ασβεστίου στο πλάσμα ρυθμίζονται από την PTH
 - Η παραγωγή της διεγείρεται από χαμηλό ασβέστιο
 - Η παραγωγή της καταστέλλεται από υψηλό ασβέστιο
- Η κύρια λειτουργία της είναι η αύξηση ασβεστίου στον ορό
 - Μέσω της οστικής αναρρόφησης
 - Μέσω της παρεμπόδισης απέκκρισής του από τους νεφρούς
 - Μετατρέποντας τη βιταμίνη D στο δραστικό μεταβολίτη της που ενισχύει την απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο
- Η PTH διεγείρει
 - Το σχηματισμό οστεοκλαστών
 - Την παραγωγή λυσοσωματικών ενζύμων
 - Την παραγωγή καρβονικής ανυδράσης
- Η διέγερση είναι έμεση, αφού οι υποδοχείς της PTH εντοπίζονται στους οστεοβλάστες και όχι στους οστεοκλάστες
- Η πρωτεΐνη PTHrP που παράγεται από ορισμένους όγκους αντιδρά με τους υποδοχείς PTH και είναι υπεύθυνη για την υπερασβεσταιμία που εντοπίζεται στις κακοήθειες

Βιταμίνη D

- Η βιταμίνη D δεν εμφανίζει ορμονική δράση
 - Υδροξυλιώνεται και μετατρέπεται στην 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (καλσιτριόλη)
 - από ειδικές υδροξυλάσες
 - Η δραστηριότητα της 1-υδροξυλάσης στους νεφρούς ενισχύεται από την PTH και χαμηλά επίπεδα ασβεστίου
 - Ο δραστικός μεταβολίτης
 - Υποκινεί τον οστικό σχηματισμό
 - Αυξάνοντας τη διαθεσιμότητα ασβεστίου και φωσφορικών
 - Συμμετέχει άμεσα στην οστική αναρρόφηση
 - Ενεργοποιώντας τους οστεοκλάστες
 - Οι υποδοχείς της υπάρχουν αποκλειστικά στους οστεοβλάστες
- 

Καλσιτονίνη

- Δεν είναι γνωστή η φυσιολογική δράση της
- Παράγεται από τον θυροειδή
- Αντίθετα από τις ΡΤΗ και καλσιτριόλη
 - δρα άμεσα στους οστεοκλάστες που φέρουν υποδοχείς της
 - αναστέλλει την οστική αναρρόφηση
 - Μειώνοντας τον αριθμό των οστεοκλαστών
- Η αναρρόφηση του οστού δεν επηρεάζεται
 - σε καρκίνο του θυροειδή
 - αυξημένη παραγωγή καλσιτονίνης
 - σε θυροειδεκτομή
 - μειωμένη παραγωγή καλσιτονίνης
- Φαρμακολογικές δόσεις καλσιτονίνης μπορούν να καταστείλουν την παθολογική αναρρόφηση του οστού
 - Εφαρμόζεται στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης και της νόσου του Paget

Ασθένειες της ασβεστοποίησης

- Οστεομαλάκυνση
 - Ελαττωματική ασβεστοποίηση του οστεοειδούς
 - Έλλειψη φωσφόρου ή ασβεστίου
- Στα παιδιά οι ελλείψεις αυτές επηρεάζουν την ασβεστοποίηση στην αυξητική πλάκα (ραχίτις)
- Οι ασθένειες είναι ταχύτατες ή όχι
 - Σε έλλειψη ασβεστίου εμφανίζεται ταχύτατη εξέλιξη
 - Η οστική αναρρόφηση διεγείρεται από την παραγόμενη ΡΤΗ
 - Σε έλλειψη φωσφορικών εμφανίζεται αργή εξέλιξη
- Η ραχίτις συνδέεται με έλλειψη σε βιταμίνη D
 - Λόγω μειωμένης απορρόφησης ασβεστίου εξ αιτίας διατροφής φτωχής σε βιταμίνη D
 - Λόγω ελαττωματικής υδροξυλίωσης της βιταμίνης D
- Η υποφωσφαταιμική ραχίτις οφείλεται σε μειωμένη επαναρρόφηση των φωσφορικών από τους νεφρούς
- Η υποφωσφατασία οφείλεται σε βλάβη στην αλκαλική φωσφατάση

Ασθένειες της ασβεστοποίησης

RICKETS		
Problem	Cause	Disorder
↓ Calcium (high turnover)	Ca deficiency in diet	Dietary rickets
	Vitamin D deficiency in diet	VDDR
	1,25 diOH Vitamin D deficiency (1 hydroxylase defect)	VDD-1, pseudo VDDR (PDDR)
	Organ resistance to Vitamin D (receptor defect)	VDD-2, VDRR (hypocalcemic)
↓ Phosphate (low turnover)	PO ₄ deficiency in diet	Dietary rickets
	Impaired kidney reabsorption (FGF-23 defect)	Autosomal dominant hypophosphatemia
	Impaired kidney reabsorption (PEX defect)	X-linked hypophosphatemia
	Organ availability (alkaline phosphatase defect)	Hypophosphatasia