

# Παθοφυσιολογία Οστεοαρθρίτιδας (ΟΑ)

Αλέξιος Ηλιόπουλος  
Ρευματολογικό Τμήμα ΝΙΜΤΣ



*Few things are so apt to cause a drowsy despair at a medical meeting as the prospect of an academic discussion on...osteoarthritis. The field is so barren, the harvest is small.*

**John Kent Spender, BMJ, Volume 1; 1888, 781-783**

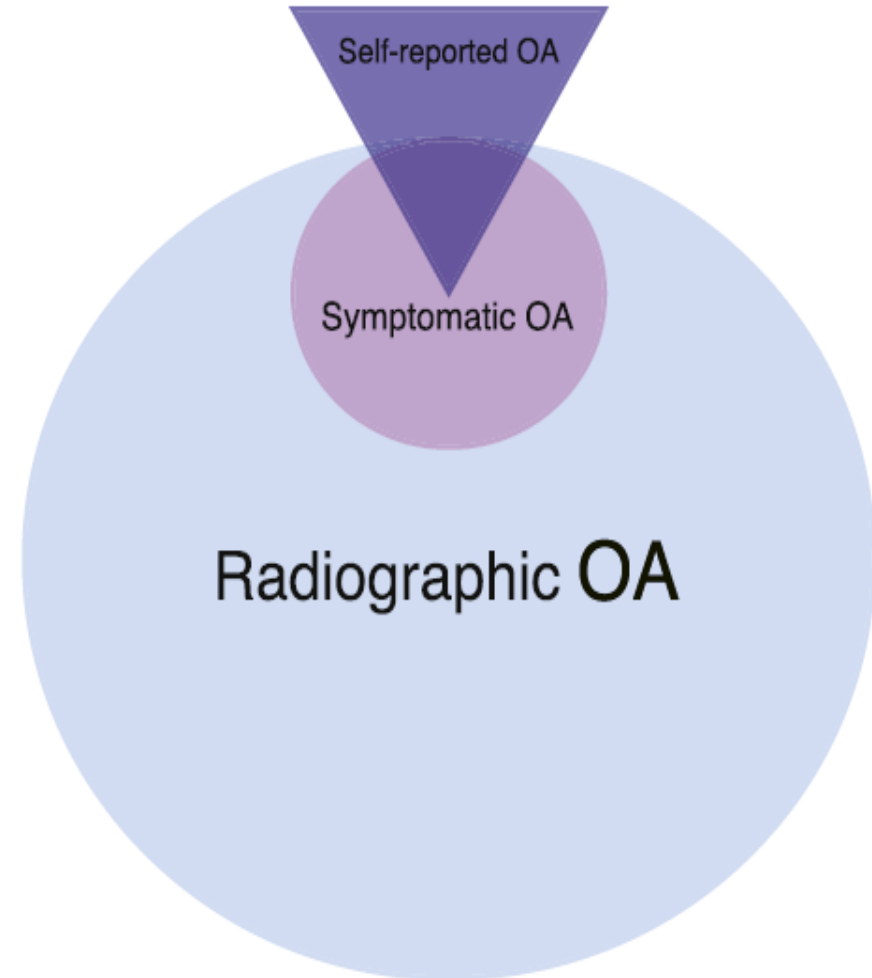
***Λίγα πράγματα είναι τόσο ικανά να προκαλέσουν απελπιστική υπνηλία σε μια ιατρική συνάντηση, όσο η προοπτική μιας ακαδημαϊκής συζήτησης στην οστεοαρθρίτιδα. Το πεδίο είναι τόσο άγονο, η συγκομιδή είναι μικρή.***

# Περίγραμμα της παρουσίασης

- Κληρονομικότητα και περιβαλλοντικοί παράγοντες στην ΟΑ
- Φαινότυποι της ΟΑ
- Η φλεγμονή στην ΟΑ
- Η βλάβη του γηράσκοντος χόνδρου
- Μηχανική διαταραχή και ΟΑ
- Μεταβολικές διαταραχές και ΟΑ

# Επιδημιολογικά στοιχεία ΟΑ

- Υπολογίζεται ότι 80% των ατόμων ηλικίας > 75 ετών έχουν ακτινολογικά ευρήματα ΟΑ
- Επίσης, 10-20% των ατόμων ηλικίας > 60 ετών έχουν συμπτώματα ΟΑ (Από αυτούς το 1/3 έχουν ήπια ανικανότητα και 1/3 πλήρη ανικανότητα)
- Η ΟΑ για άνδρες ηλικίας >50 ετών είναι η δεύτερη σημαντικότερη αιτία αναπηρίας μετά τη στεφανιαία νόσο στις ΗΠΑ



# Επιπολασμός της ολικής αρθροπλαστικής γόνατος και ισχίου στις ΗΠΑ

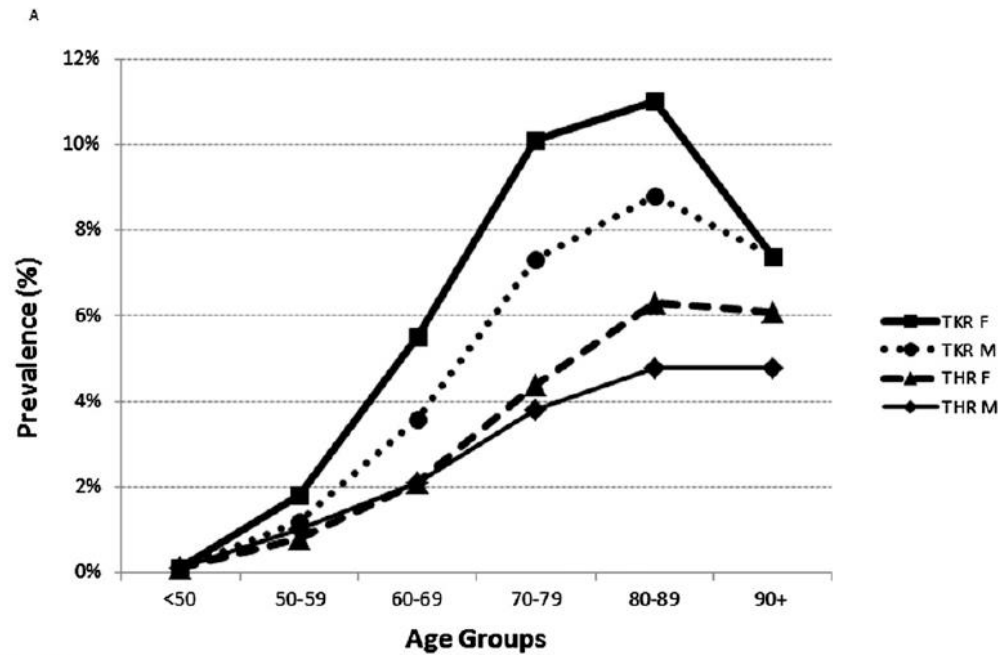
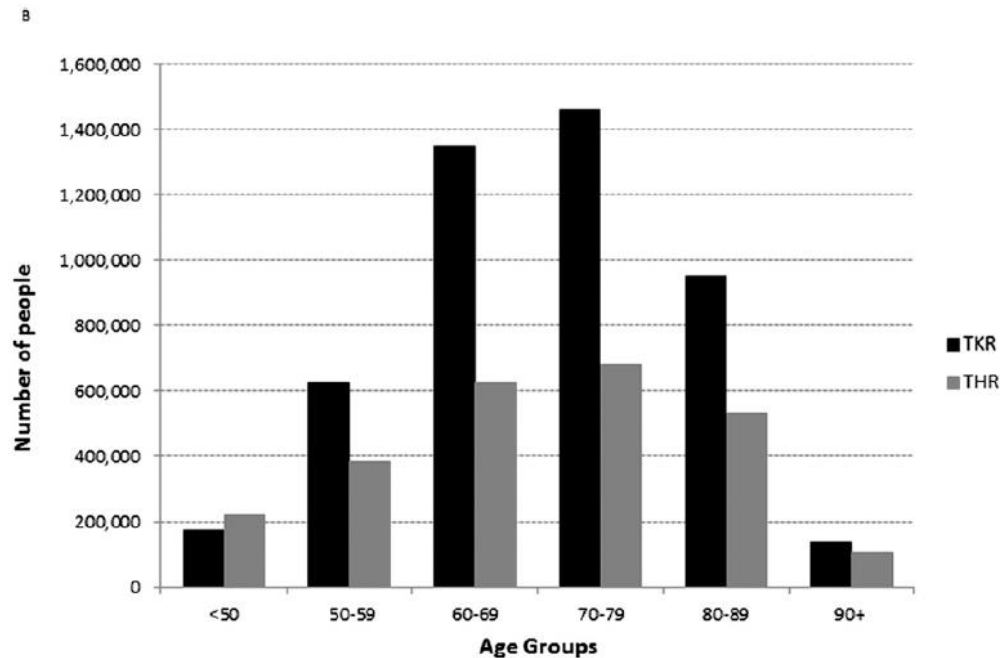


Fig. 1-A

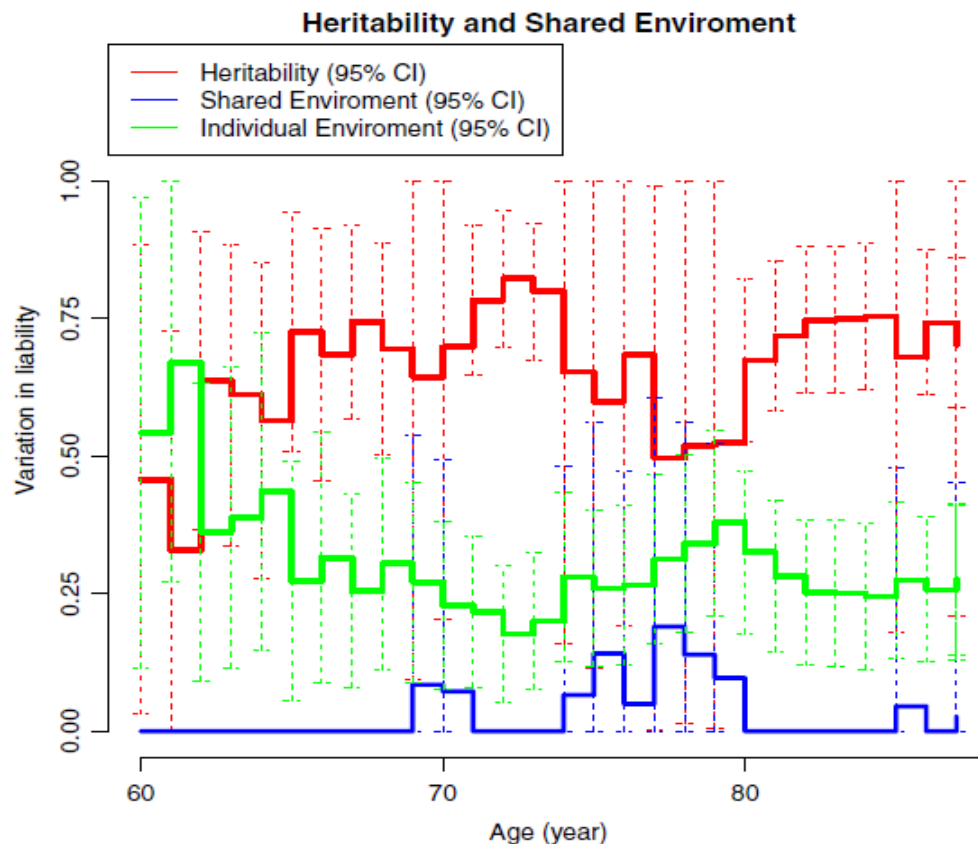


- 2.5 εκατομμύρια άνθρωποι (1.4 εκ γυναίκες και 1.1 εκ άνδρες) με ολική αρθροπλαστική του ισχίου και 4.7 εκ άνθρωποι (3.0 εκ γυναίκες και 1.7 εκ άνδρες) με ολική αρθροπλαστική του γόνατος το 2010
- Περίπου 7 εκατομμύρια Αμερικανοί ζουν με τουλάχιστον μία αρθροπλαστική γόνατος ή ισχίου



# Κληρονομικότητα και περιβαλλοντολογικοί παράγοντες στην ΟΑ του ισχίου

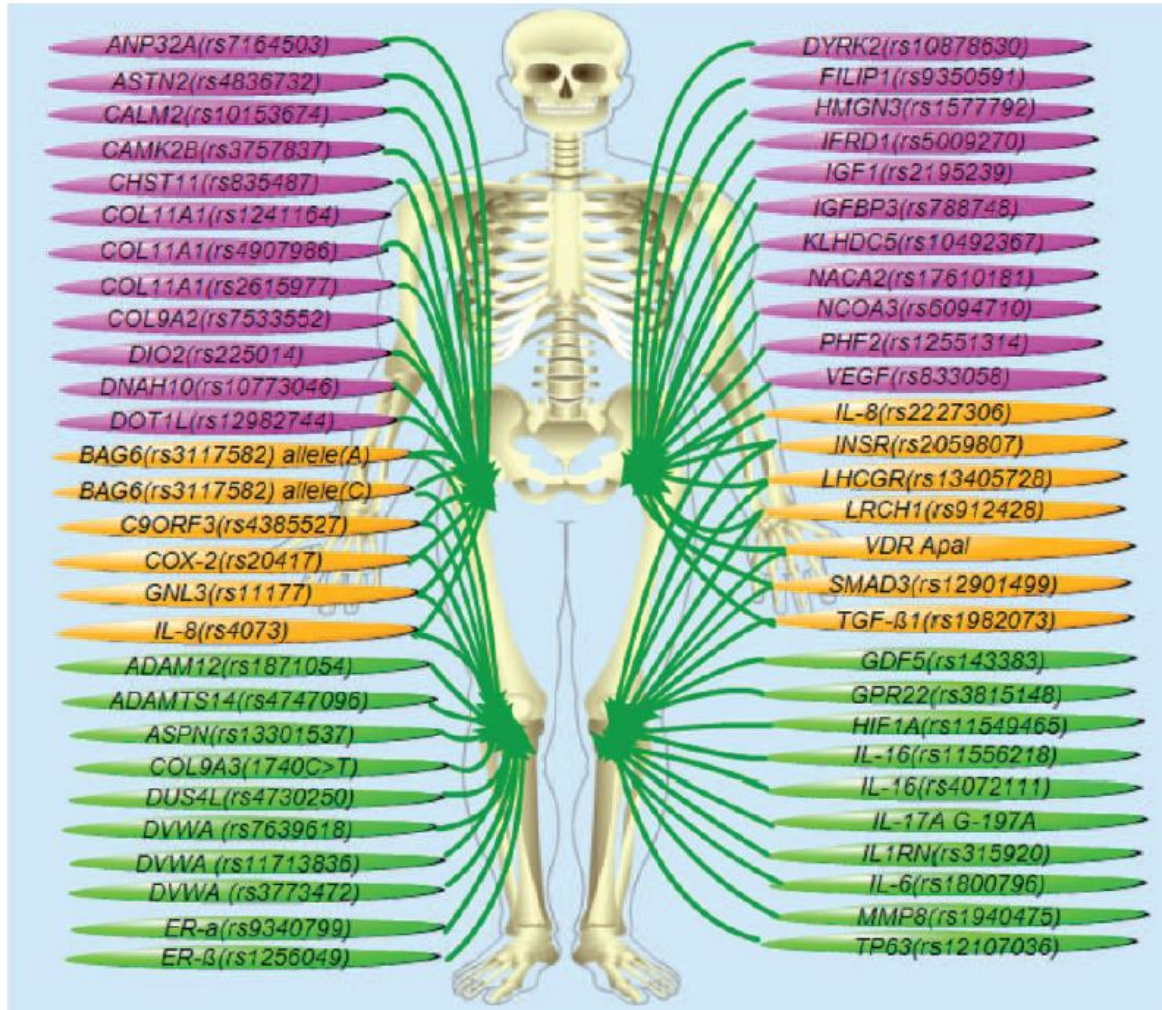
Probability and heritability estimates on primary osteoarthritis of the hip leading to total hip arthroplasty: a nationwide population based follow-up study in Danish twins



**Συμπέρασμα:** Η αθροιστική επίπτωση της πρωτοπαθούς ΟΑ του ισχίου που οδηγεί σε THR αυξάνει μετά τα 50 έτη και στα δύο φύλα. Οικογενειακοί γονιδιακοί παράγοντες και κοινό περιβάλλον είναι εξαιρετικά σημαντικοί και συνιστούν το 68 % της πιθανότητας του πληθυσμού για THR. Εντούτοις, η γενετική επίδραση αυξάνει σημαντικά μετά την ηλικία των 60 ετών.

## Single Nucleotide Polymorphisms and Osteoarthritis

*An Overview and a Meta-Analysis*

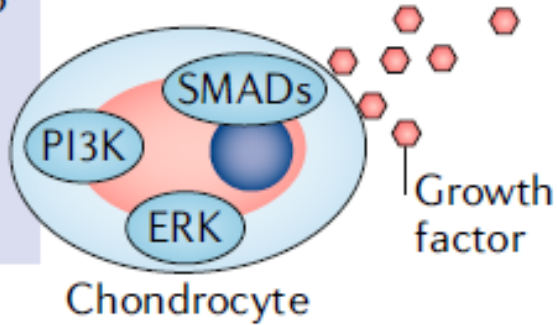


# SNPs και ΟΑ

Περισσότεροι από 50 SNPs από διαφορετικά γονίδια έχει δειχθεί να σχετίζονται με την ΟΑ του ισχίου (23), ή του γόνατος (20), ή και των δύο (13)

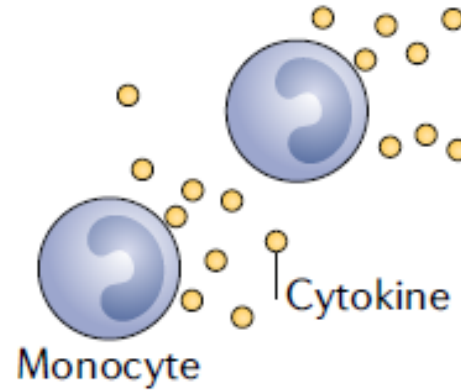
## Cell signalling

- GPR22–COG5<sup>a</sup>
- RFX1<sup>a</sup>
- TGFB1
- GDF5
- KLOTHO
- IGF1



## Inflammation

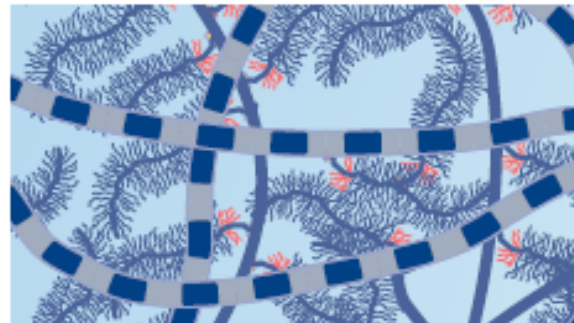
- ALDH1A2<sup>a</sup>
- IL6
- IL1R1
- IL1B
- TNF
- IL4
- IL10



Mechanical load

## Cartilage matrix integrity and calcification

- MGP<sup>a</sup>
- MATN3<sup>a</sup>
- ACAN
- ENPP1
- ASPN
- HFE



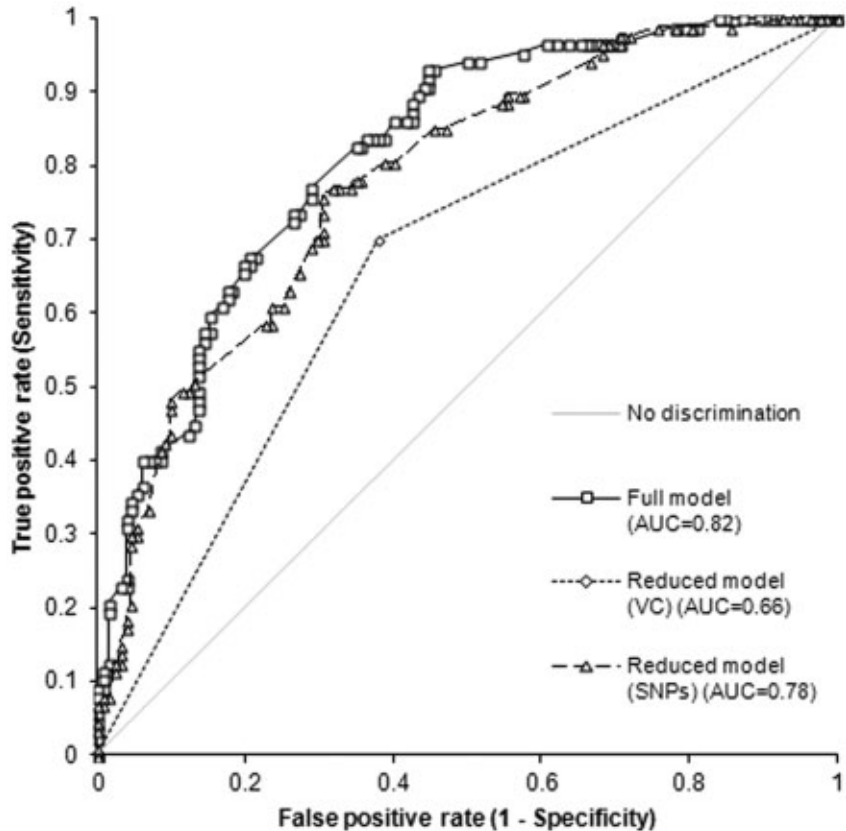
## Γενετική προδιάθεση στην ΟΑ των χειρών

Η μηχανική φόρτιση είναι κρίσιμη στην παθογένεση της ΟΑ των χειρών και επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα των αυξητικών παραγόντων, την φλεγμονή και την αποδόμηση της θεμέλιας ουσίας. Τα γονίδια που φαίνονται στο σχήμα έχουν συνδεθεί με συμπτωματική ή ακτινολογική ΟΑ σε μελέτες (κάποια αποτελέσματα δεν αναπαράχθηκαν). ERK; Extracellular signal- regulated kinase; PI3K , phosphoinositide 3-kinase. Genetic associations that were identified by genome-wide scans (the other associations were identified using candidate gene approaches).



## Original article

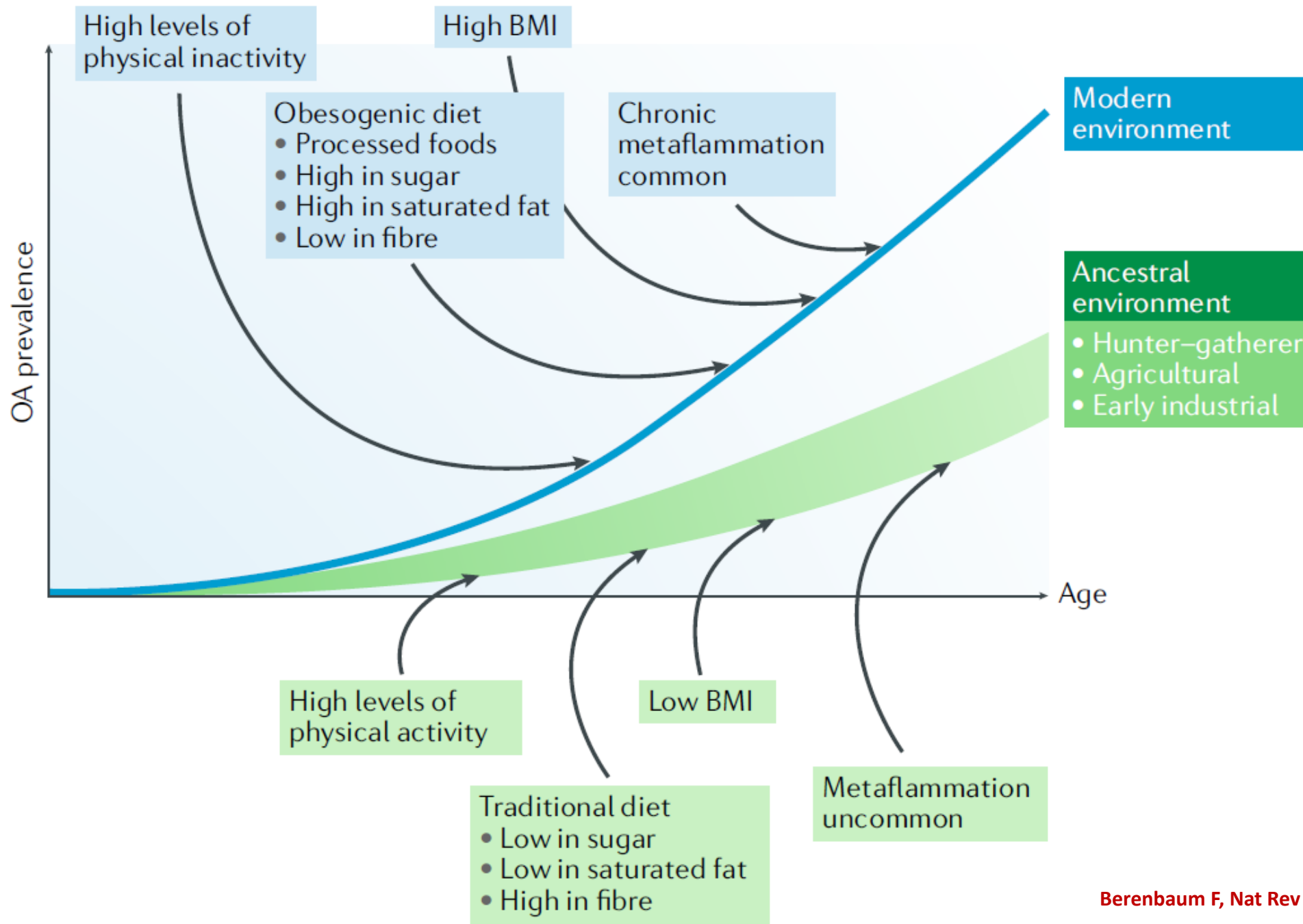
## Improved prediction of knee osteoarthritis progression by genetic polymorphisms: the Arthrotest Study



Κλινικοί παράγοντες ήταν το φύλο, η ηλικία διάγνωσης, OA στο άλλο γόνατο και OA σε άλλες αρθρώσεις

## Πρόγνωση της εξέλιξης της OA του γόνατος συνδυάζοντας κλινικούς παράγοντες και γονιδιακούς πολυμορφισμούς

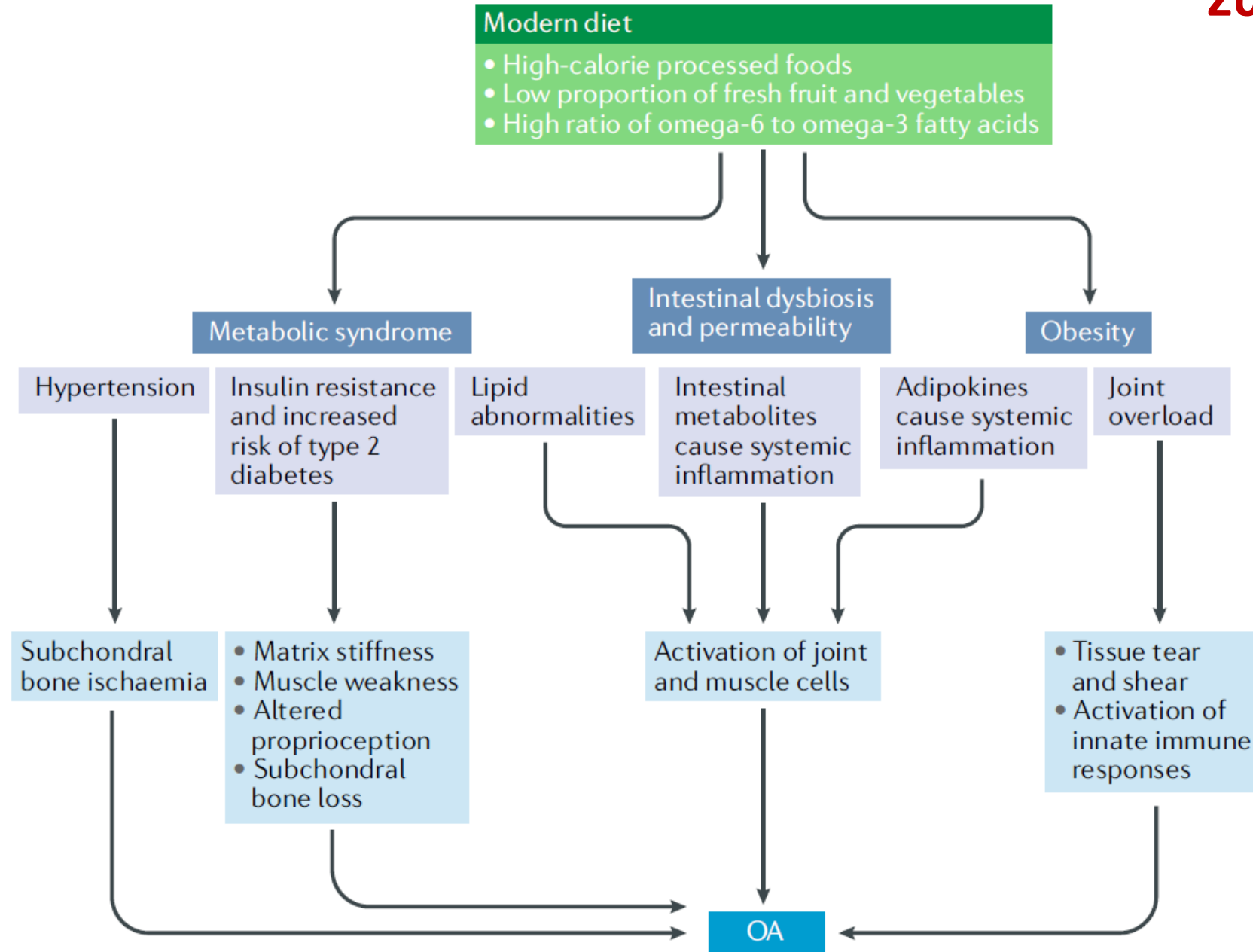
- Οι γενετικοί παράγοντες (SNPs) και οι κλινικοί δείκτες σχετίζονται σημαντικά με την ακτινολογική επιδείνωση της OA του γόνατος
- Οι γενετικοί πολυμορφισμοί προβλέπουν την ακτινολογική εξέλιξη της OA με περισσότερη ακρίβεια από τις κλινικές μεταβλητές
- Ο συνδυασμός των δύο αποφέρει υψηλή ακρίβεια στην πρόγνωση της εξέλιξης (AUC = 0.82)



## Περιβάλλον και ΟΑ

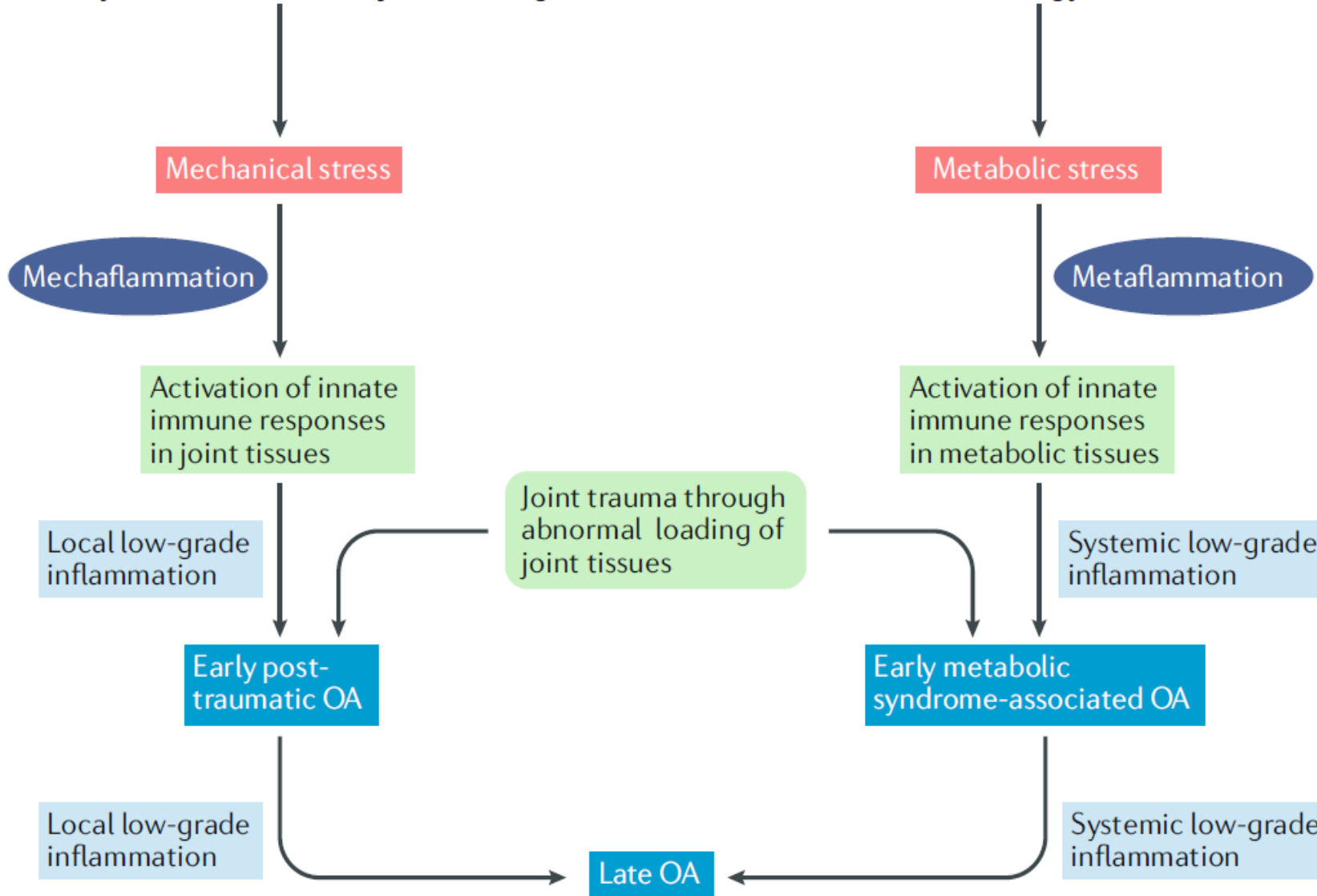
# Σύγχρονη διατροφή και ΟΑ

Η δηλητηριώδης δράση της σύγχρονης διατροφής στην ΟΑ ξεκινά από την μάζα σώματος και το αυξημένο λίπος που οδηγεί σε αυξημένα φορτία, γνωστό παράγοντα για ΟΑ. Επιπλέον, μεγάλη αύξηση θερμίδων, χαμηλή αναλογία φρούτων και λαχανικών, και υψηλό κλάσμα ωμέγα -6 προς -3 λιπαρών οξέων, τα οποία είναι χαρακτηριστικά της σύγχρονης διατροφής, συμμετέχουν στην αύξηση της εντερικής δυσβίωσης και διαπερατότητας. Αυτές οι εντερικές μεταβολές αυξάνουν την χαμηλού βαθμού φλεγμονή, μια βιολογική απάντηση που έχει θεωρηθεί ότι διεγείρει την ενεργοποίηση των κυττάρων της άρθρωσης στην ΟΑ. Η σύγχρονη διατροφή είναι η κύρια αιτία του μεταβολικού συνδρόμου, το οποίο περιλαμβάνει την υπέρταση, την αντίσταση στην ινσουλίνη και διαταραχές των λιπιδίων. Κάθε παθολογία από αυτές μπορεί να έχει έμμεσα σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΟΑ, μέσω δηλητηριώδους δράσης στους ιστούς.



Obesity-induced abnormal joint loading

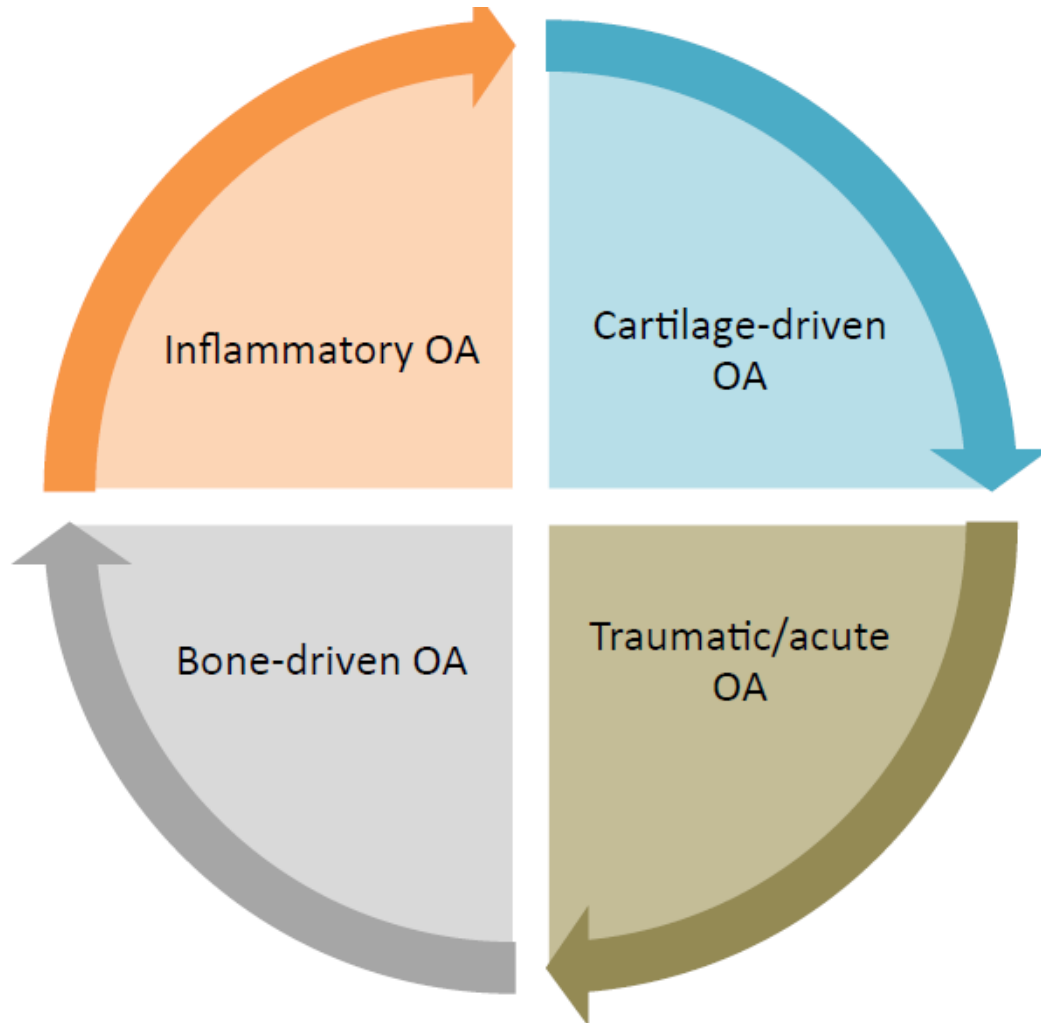
Positive energy balance



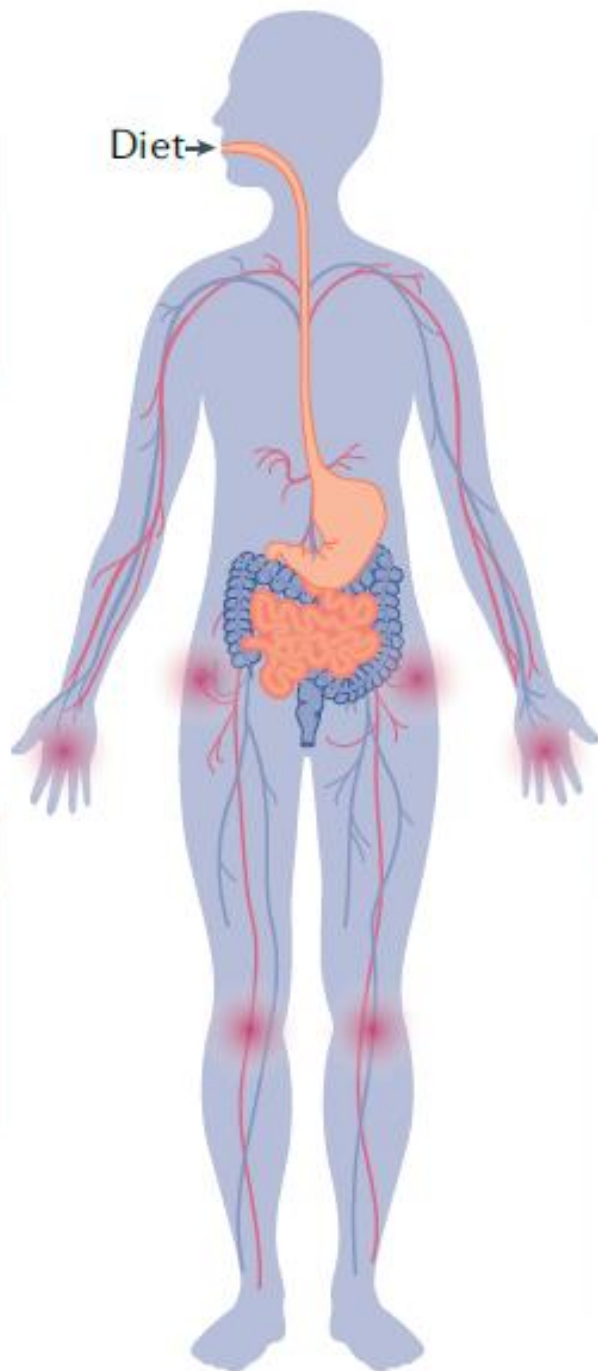
# Μηχανοφλεγμονή έναντι μεταφλεγμονής

Τόσο η ΟΑ όσο και η παχυσαρκία ξεκινούν με ενεργοποίηση του έμφυτου συστήματος ανοσίας, η οποία ξεκινά με τοπική διέγερση των αρθρικών δομών που αναγνωρίζουν διαταραχή φόρτισης, ή από ένα συστηματικό ερεθισμό από τον λιπώδη ιστό. Διέγερση της έμφυτης ανοσιακής απάντησης μπορεί να προκαλέσει δύο τύπους χαμηλής φλεγμονής, μηχανοφλεγμονή και μεταφλεγμονή. Η χαμηλού βαθμού φλεγμονή εξασθενεί τους αρθρικούς ιστούς, και αυξάνει την ευπάθειά τους σε βλάβες από επακόλουθη μηχανική φόρτιση και την έναρξη της ΟΑ.

# Φαινότυποι της ΟΑ



Η ΟΑ είναι μια ετερογενής πάθηση με ποικιλία παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν σε πολλαπλούς φαινότυπους, οι οποίοι μπορεί να αλληλεπικαλύπτονται στους ασθενείς. Κάθε φαινότυπος μπορεί να θεραπευθεί διαφορετικά, οδηγώντας σε ταξινόμηση και ανάπτυξη εξατομικευμένης ιατρικής για τους ασθενείς με ΟΑ.



### Trauma

- Meniscus and ligament injuries
- Intra-articular fractures

### Comorbidities

- Obesity
- Type 2 diabetes mellitus

### Mechanical loading

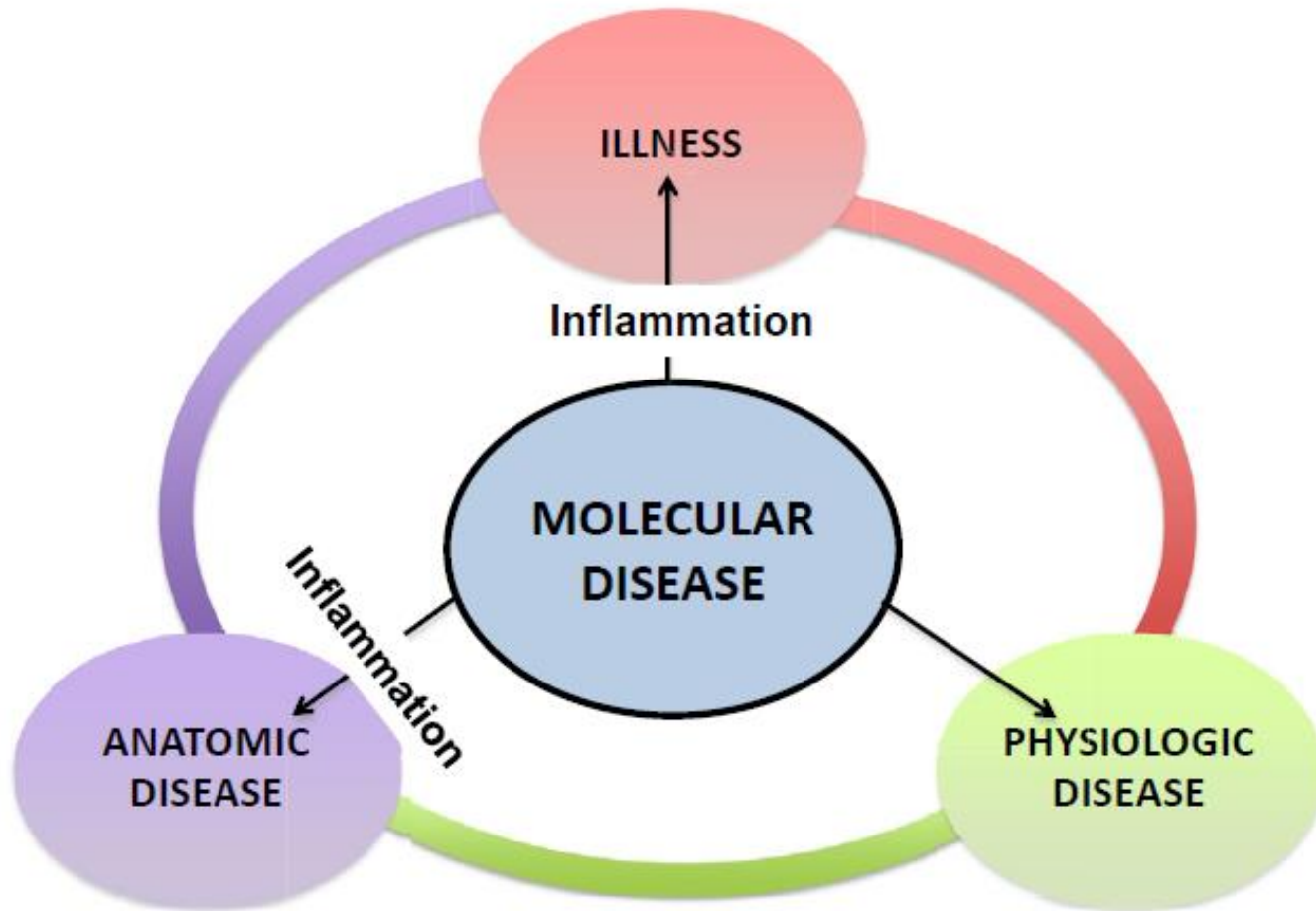
- Shear stress and compression
- Induces inflammatory mediators (e.g. NOS, IL-6 and IL-8)

### Diet and gut microbiome

- Diet might shape the gut microbiome
- Microbial dysbiosis
- Changes in intestinal permeability
- Metabolic endotoxaemia (systemic LPS) correlates with activated synovial macrophages

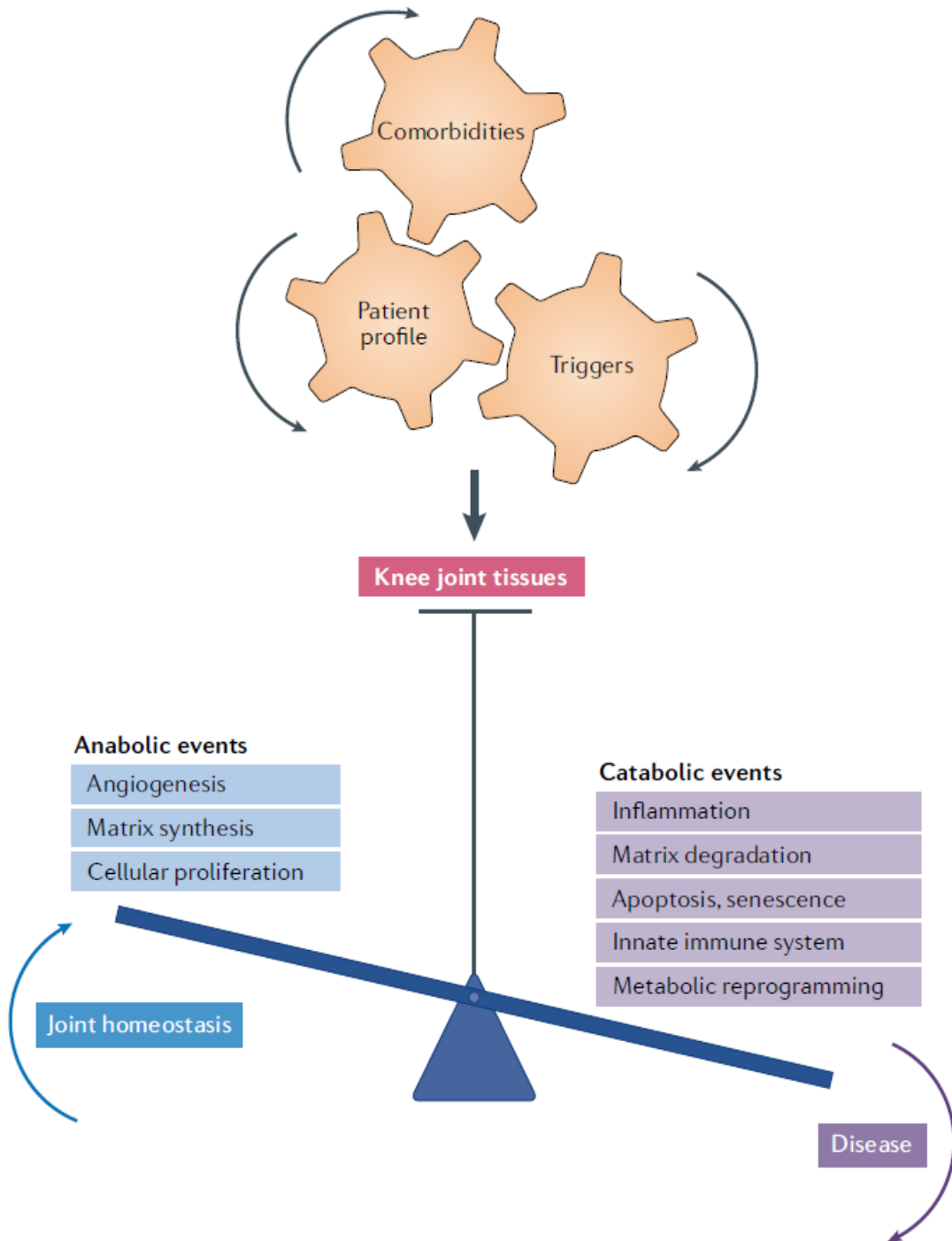
# Παθοφυσιολογία της ΟΑ

# ΟΑ: η πρώτη νόσος



Το πρώτο στάδιο της ΟΑ ξεκινά με σιωπηλές και ασυμπτωματικές μεταβολές σε μοριακό επίπεδο. Οι διαταραχές στο μοριακό επίπεδο προηγούνται των ανατομικών και λειτουργικών εκδηλώσεων για έτη ή ακόμη και δεκαετίες. Αυτό δημιουργεί την ανάγκη για ανίχνευση της πάθησης έγκαιρα και εύρεση νέων βιοδεικτών, που να βοηθούν σε πρώιμη διάγνωση.

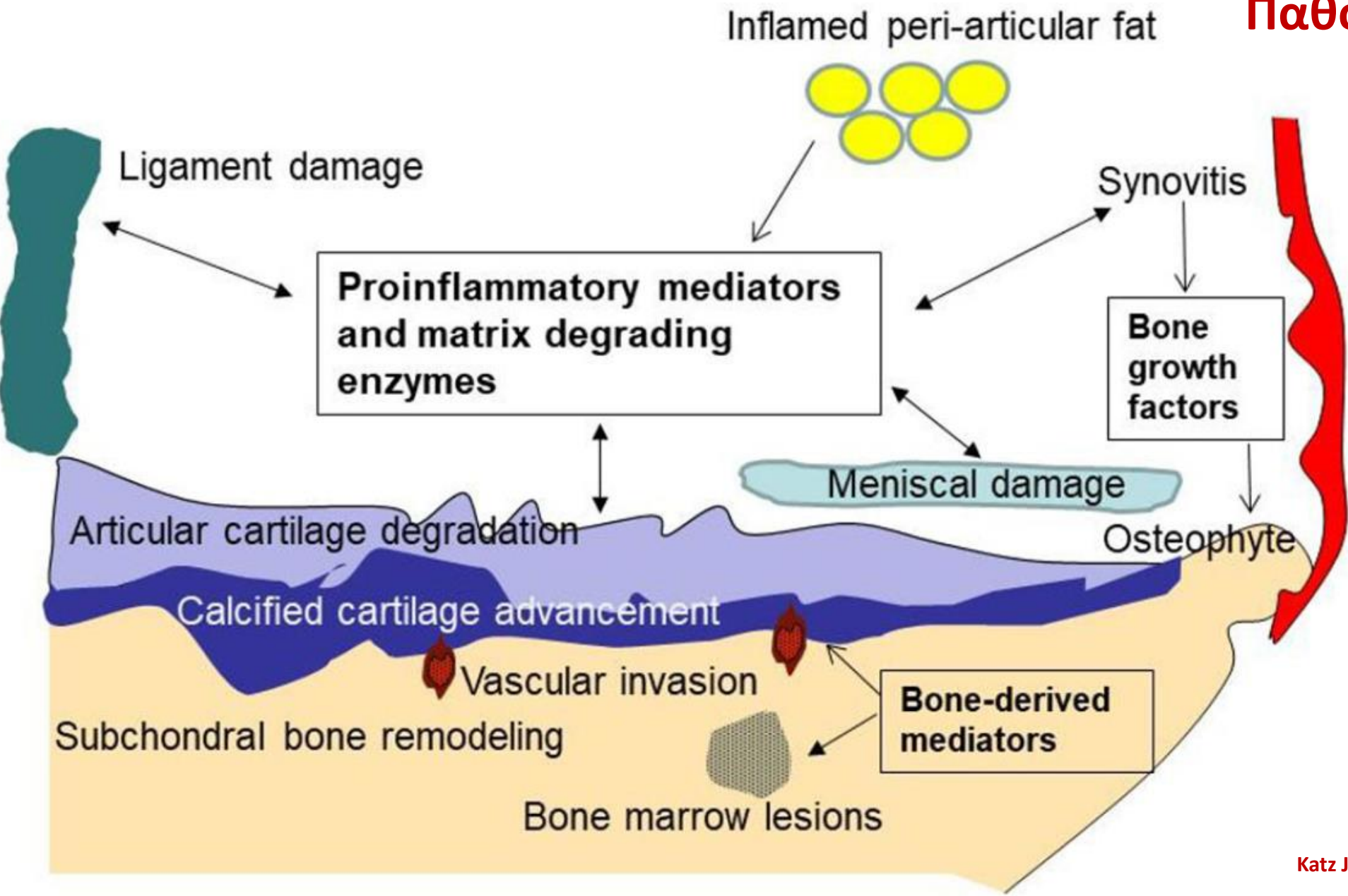
# Έναρξη της ΟΑ



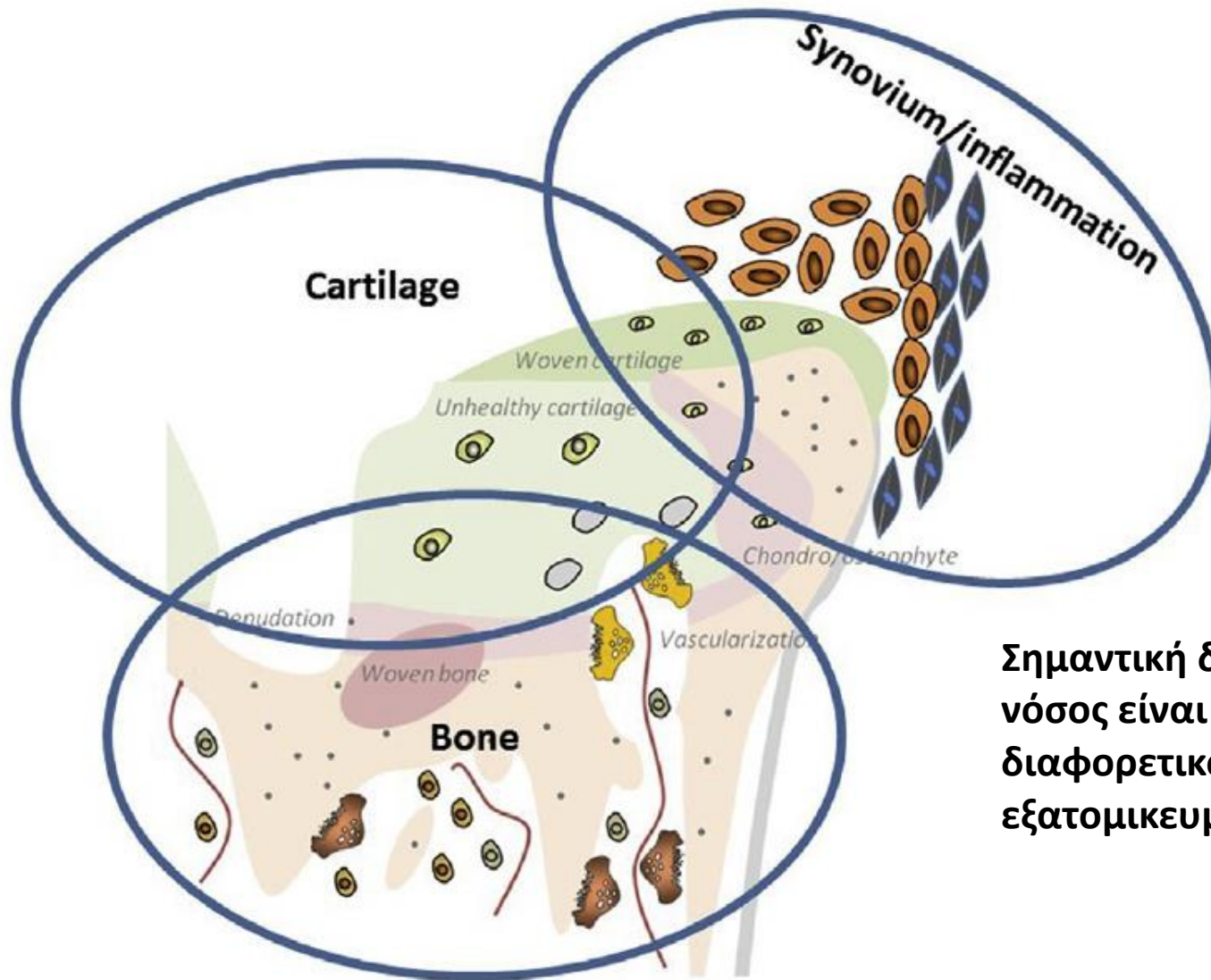
Triggering factors (for example, major trauma, repetitive minor trauma, inflammation, infection or altered biomechanics), patient profile (including characteristics such as sex, genetics, age, anatomy and history) and comorbidities (such as metabolic syndrome, obesity or diabetes mellitus) interact to affect all joint tissues in the knee, including the osteochondral unit, synovium, meniscus, infrapatellar pad and ligaments, resulting in activation of specific molecular cascades that lead to catabolic and anabolic events. Catabolic events include inflammation induced by several mediators such as damage- associated molecular patterns (DAMPs) and pathogen- associated molecular patterns (PAMPs); matrix degradation by matrix metalloproteinases (MMPs) and a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5 (ADAMTS5); activation of the innate immune system mediated by macrophages, Toll- like receptors and complement activation; metabolic reprogramming; and senescence. Enhanced anabolism is mediated through the activation of mostly developmental pathways, such as transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ )–bone morphogenetic protein (BMP) and fibroblast growth factor 2 (FGF2) signalling. When anabolic events are successful, joint homeostasis is restored; when catabolism is overwhelming, the disease process becomes chronic and probably irreversible



# Παθοφυσιολογία ΟΑ- Περίγραμμα



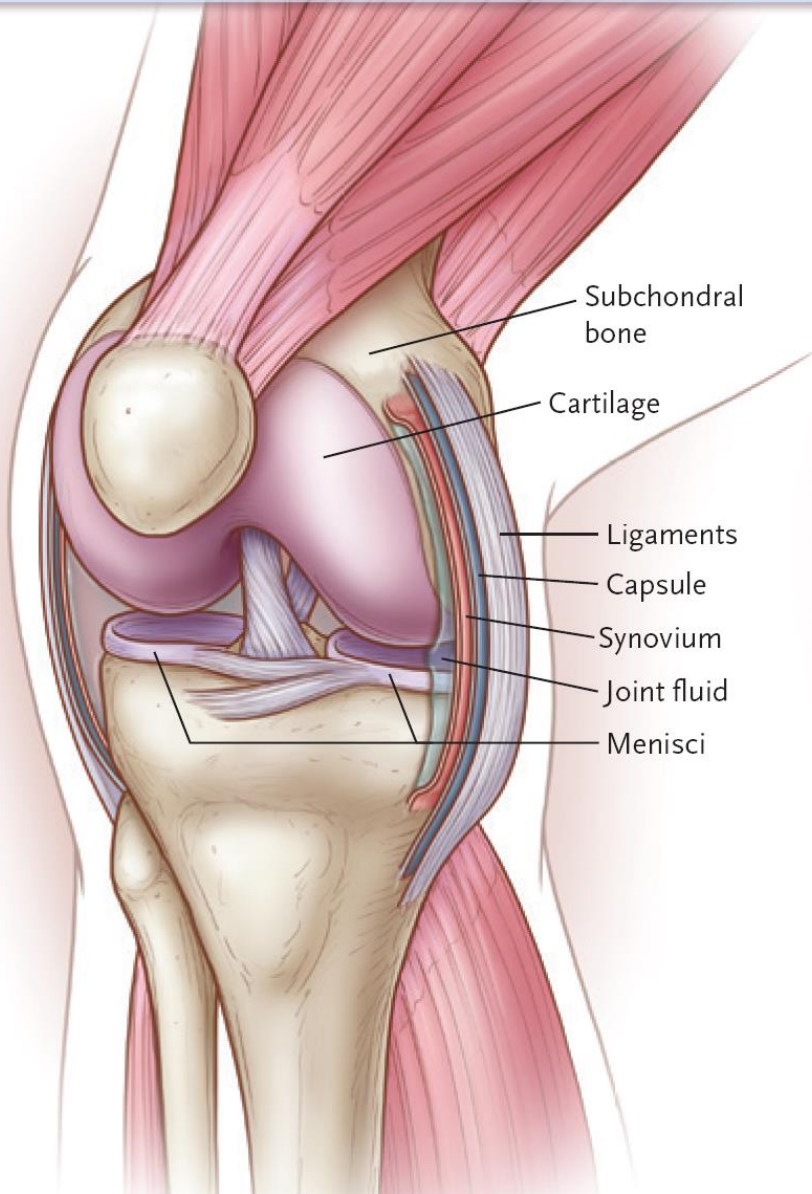
# Ποιο είναι το κύριο σημείο της αρθρικής βλάβης στην ΟΑ;



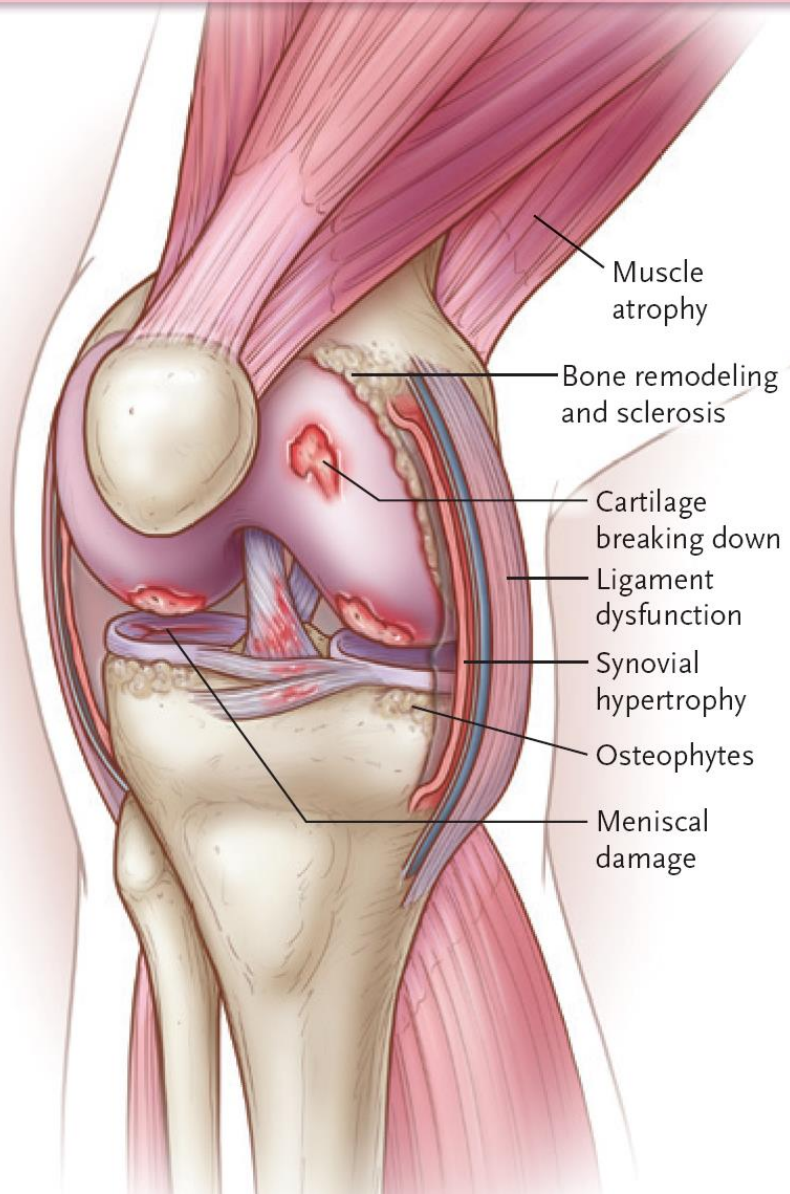
Η άρθρωση συντίθεται από οστόν, χόνδρο και υμένα, μηνίσκο και συνδέσμους. Κάθε συστατικό έχει διαφορετική παθολογία και πορεία που καθορίζεται από διαφορετικούς τύπους κυττάρων. Μια θεραπεία είναι δύσκολο να είναι αποτελεσματική σε όλα τα στοιχεία της άρθρωσης

Σημαντική δυσκολία στην θεραπεία αποτελεί το γεγονός ότι η νόσος είναι σύνθετη, έχει διαφορετικούς φαινότυπους και διαφορετικούς ρυθμούς εξέλιξης και επομένως απαιτεί εξατομικευμένα και πιθανά συνδυαστική θεραπεία

Normal knee

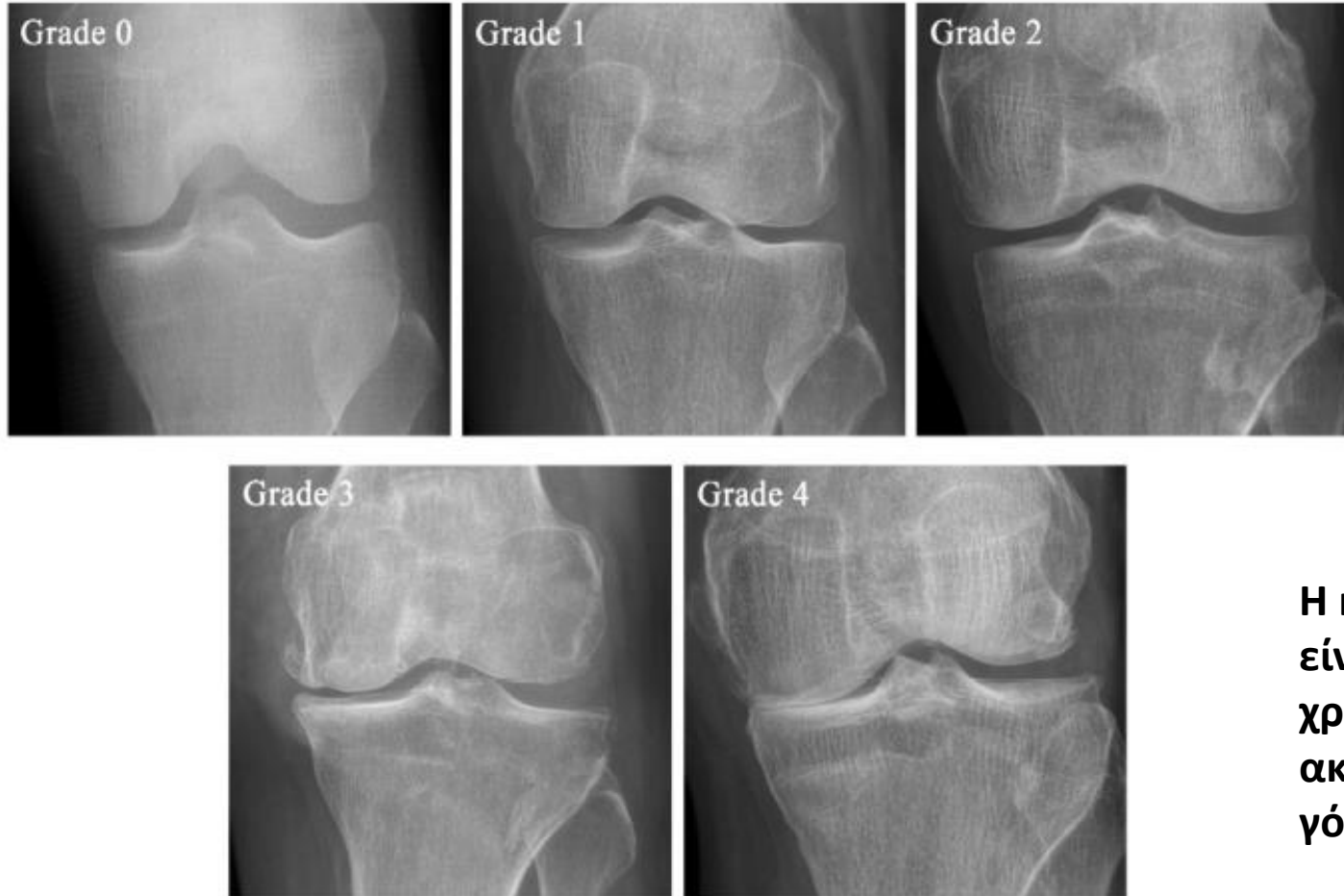


Osteoarthritic knee



## Πολυπαραγοντική αρθρική βλάβη

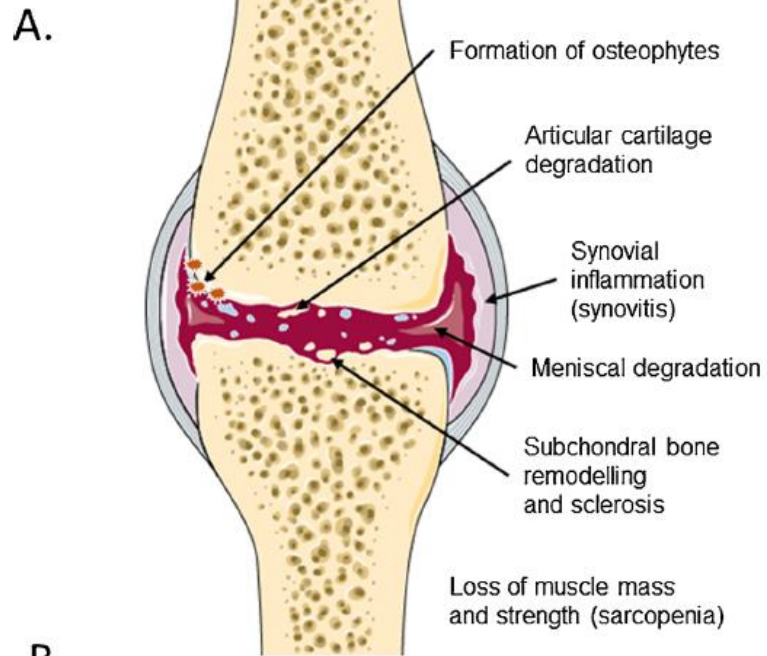
# Ακτινολογική εξέλιξη της ΟΑ του γόνατος



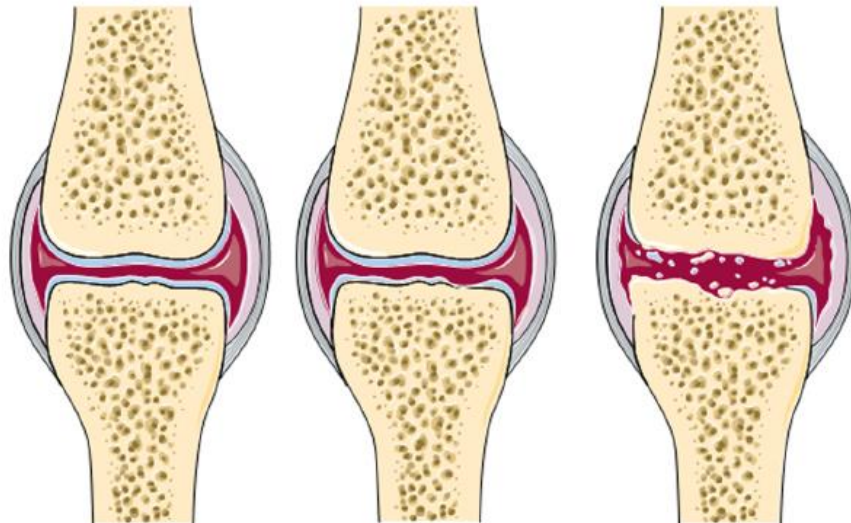
Η κλίμακα Kellgren–Lawrence (KL) είναι η πλέον συχνά χρησιμοποιούμενη στην ακτινολογική εξέλιξη της ΟΑ του γόνατος

# Η βλάβη του χόνδρου και του οστού στην ΟΑ

# Οστεοαρθρίτιδα: η βλάβη στο χόνδρο



B.



Normal Healthy Joint

Focal Cartilage Damage

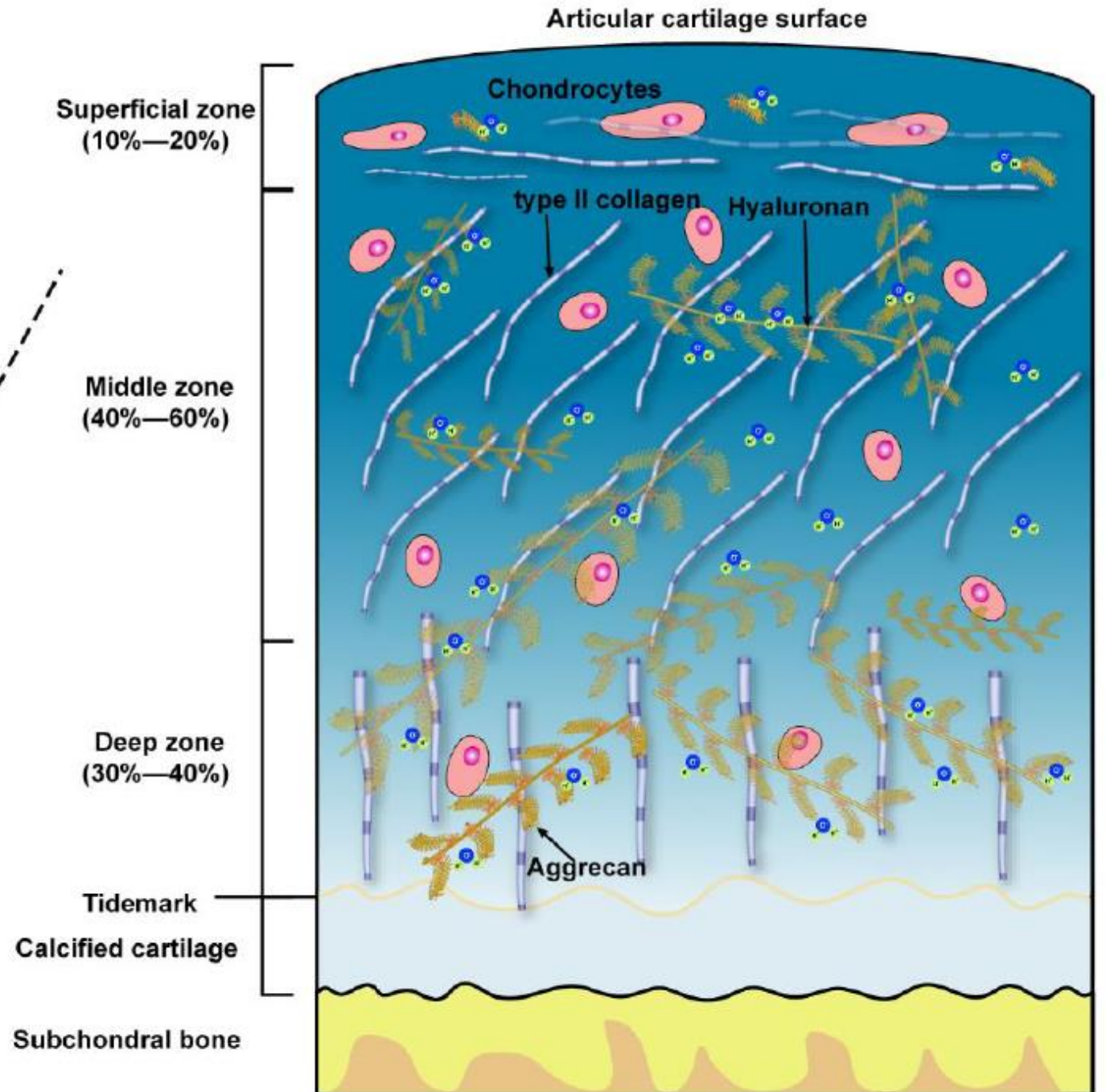
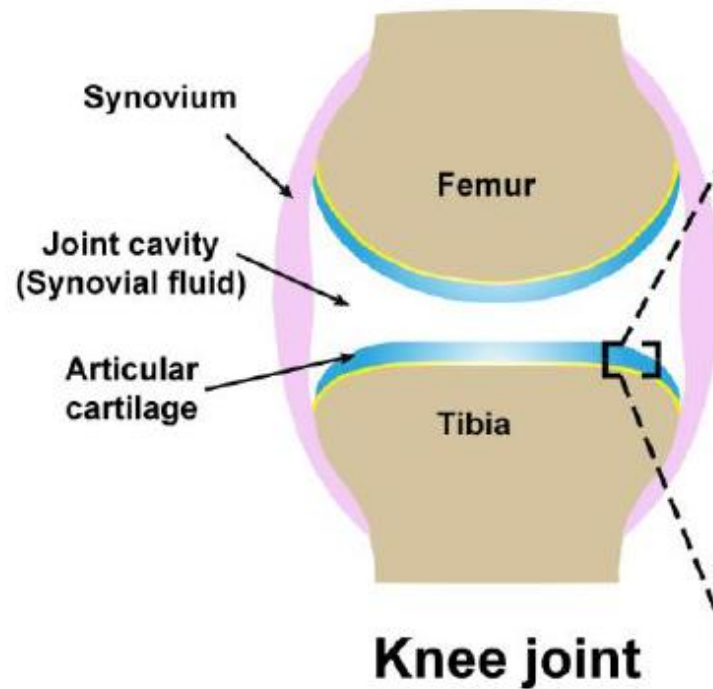
Osteoarthritic Joint

Σχηματική παράσταση της δομικής βλάβης στην ΟΑ και σύγκριση υγειούς άρθρωσης, άρθρωσης με εστιακή βλάβη του χόνδρου και οστεοαρθρικής άρθρωσης.

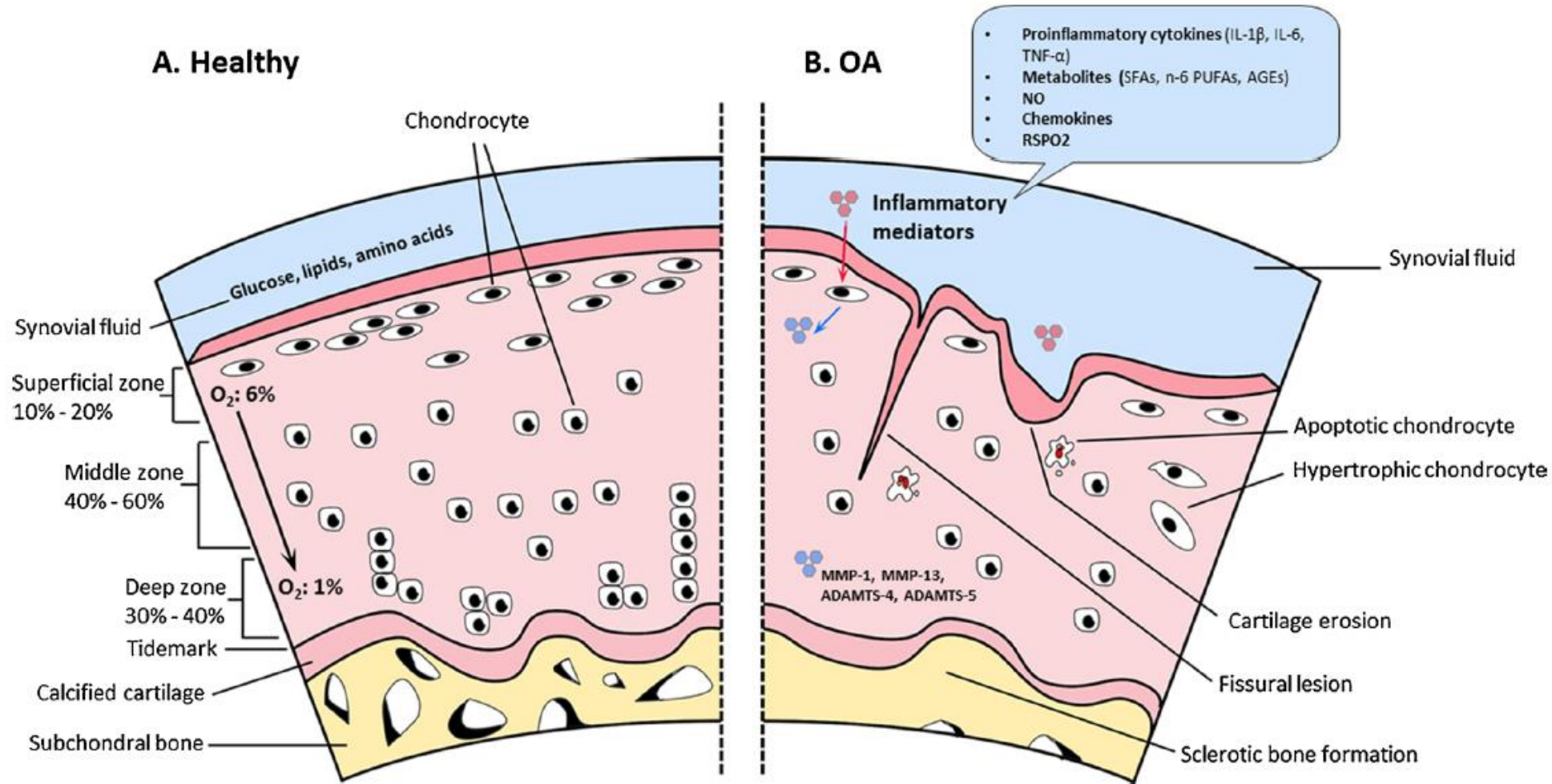
A. Δομικές αλλαγές στην ΟΑ περιλαμβάνουν αποδόμηση του αρθρικού χόνδρου και ανακατασκευή του υποχόνδριου οστού.

B. Η εξέλιξη των δομικών βλαβών από φυσιολογική άρθρωση σε οστεοαρθρική, φαίνεται να ξεκινά από εστιακή καταστροφή του χόνδρου.

# Ο αρθρικός χόνδρος



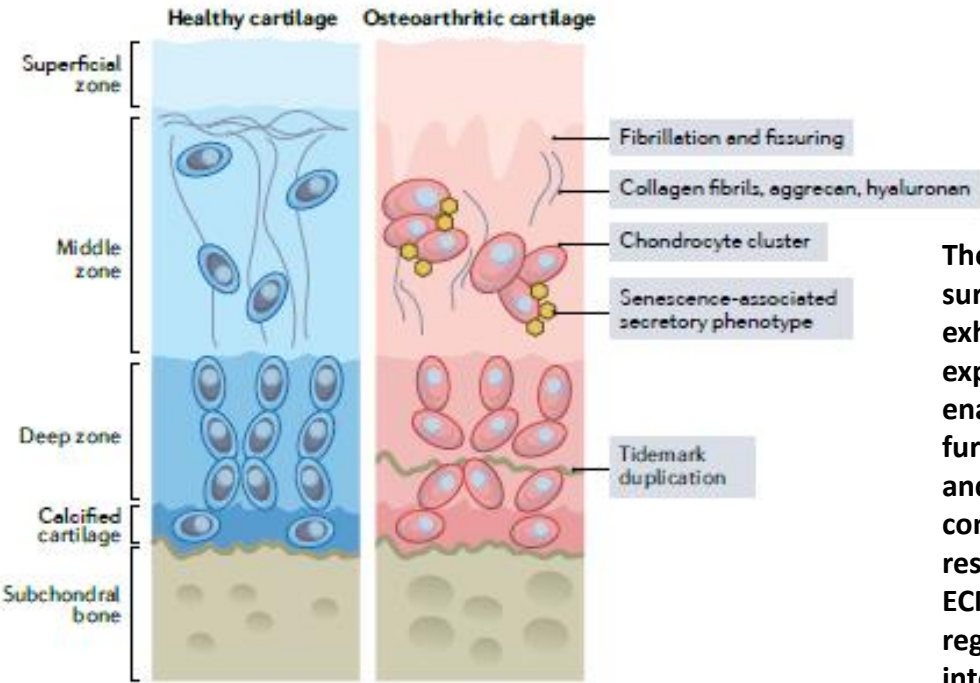
# Ιστολογικά χαρακτηριστικά του υγιούς και ΟΑκού χόνδρου



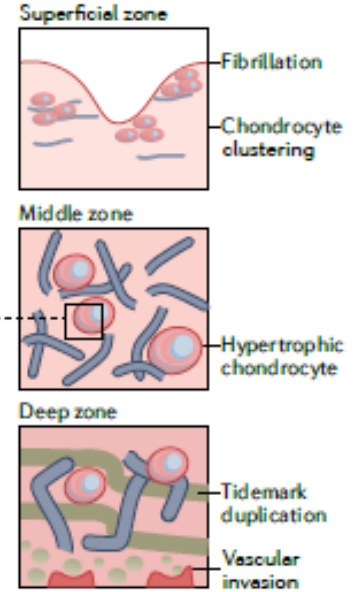
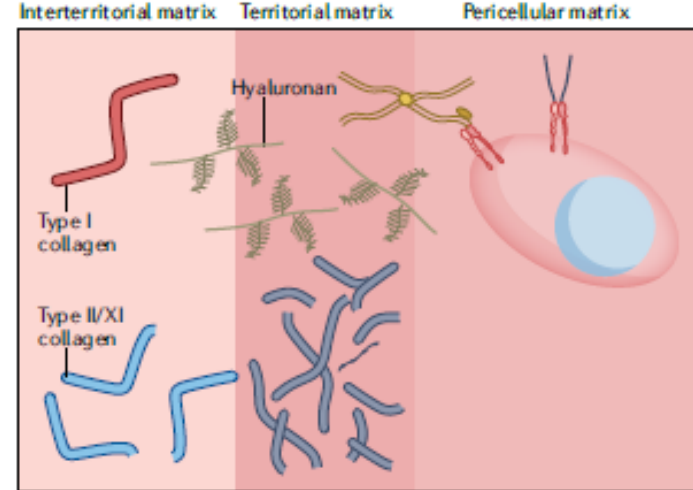
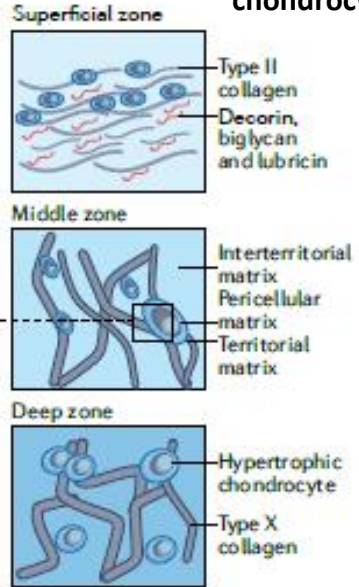
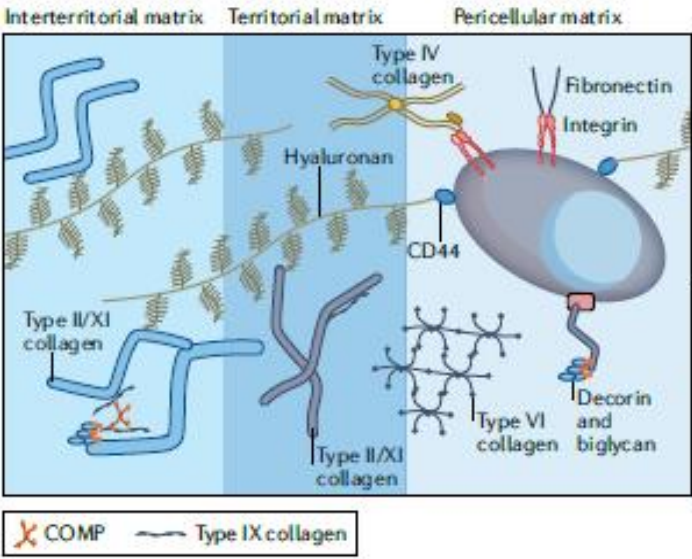
A. Ζώνες του υγιούς χόνδρου και χονδροκύτταρα. Η τάση του οξυγόνου μειώνεται από 6% στην επιπολής σε 1% στην εν τω βάθει ζώνη, και τα διατροφικά στοιχεία των χονδροκυττάρων διαχέονται στο χόνδρο από το αρθρικό υγρό. B. Οι σχισμές και οι διαβρώσεις του χόνδρου είναι σημαντικά στοιχεία OA. Τα χονδροκύτταρα στον οστεοαρθρικό χόνδρο υφίστανται στροφή σε υπερτροφικό φαινότυπο και απόπτωση. Οι φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές συμμετέχουν στην παθογένεση της OA ευοδώνοντας τον καταβολισμό του χόνδρου. SFAs: saturated fatty acid, n-6 PUFAs: s-6 polyunsaturated fatty acids; AGEs: Advanced glycation end product; NO: nitric oxide; RSP02: R-spondin-2.



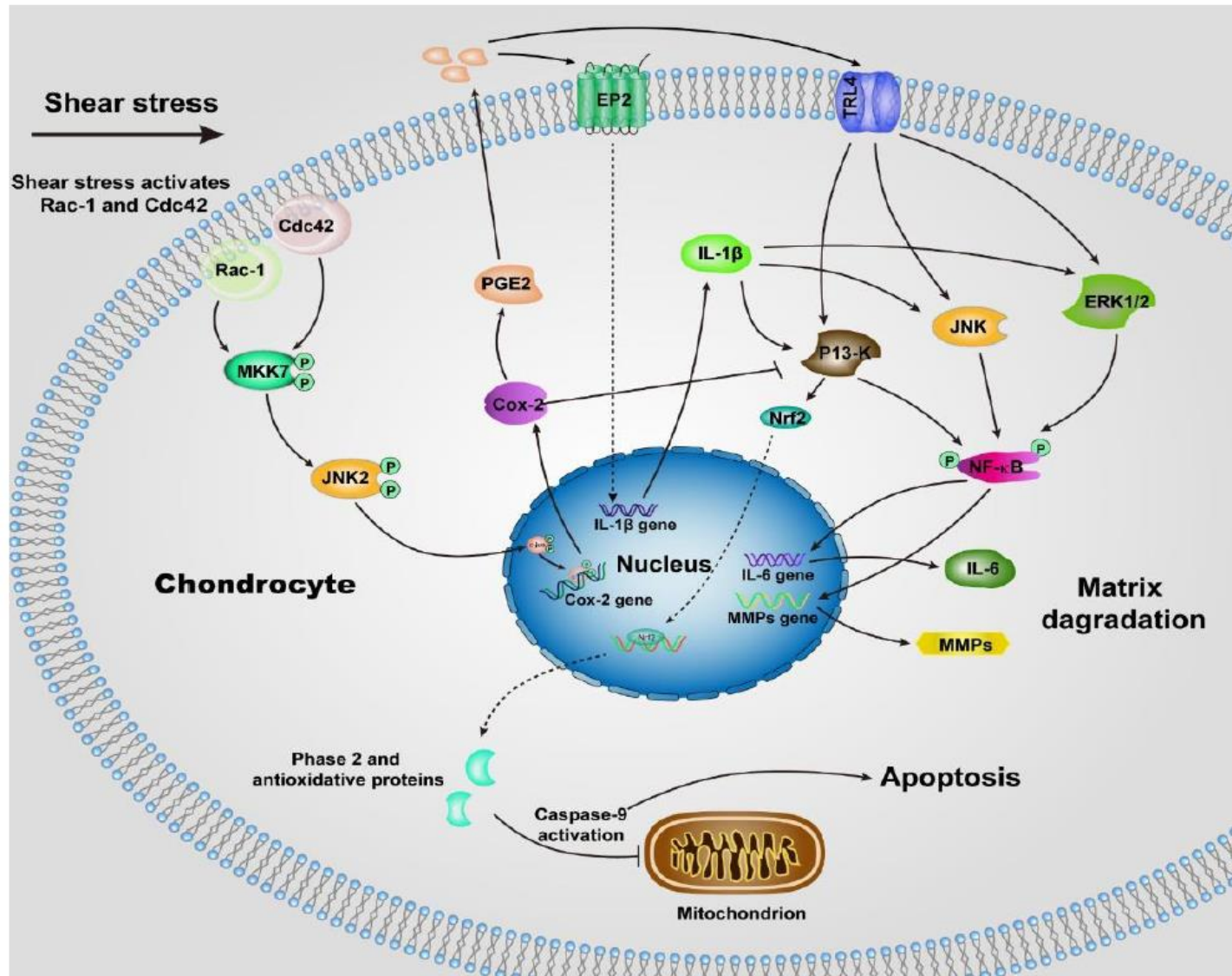
# Ο αρθρικός χόνδρος στην ΟΑ



The structure of articular cartilage can be divided into three distinct zones moving from the articular surface towards the bone (superficial, middle and deep), followed by the calcified cartilage. Each zone exhibits a characteristic extracellular matrix (ECM) composition and organization that reflect the forces experienced. Chondrocytes and type II collagen fibres are orientated transversely in the superficial zone, enabling the dispersion of shear forces during articulation. The presence of lubricin within this zone further facilitates lubrication of the joint. In the middle zone, type II collagen fibres resist compressive and shear forces from a number of directions, as exemplified by the random arrangement of the fibres. By contrast, thick collagen fibres arranged perpendicular to the articulating joint surface in the deep zone resist compressive loads and high concentrations of proteoglycan in this zone enable water retention. The ECM in which chondrocytes reside also differs in composition and structure and can be divided into three regions moving from the chondrocyte outwards; the pericellular matrix (PCM), territorial matrix and the interterritorial matrix. The PCM, characterized by the presence of type VI collagen, surrounds the chondrocyte and influences chondrocyte mechanotransduction.

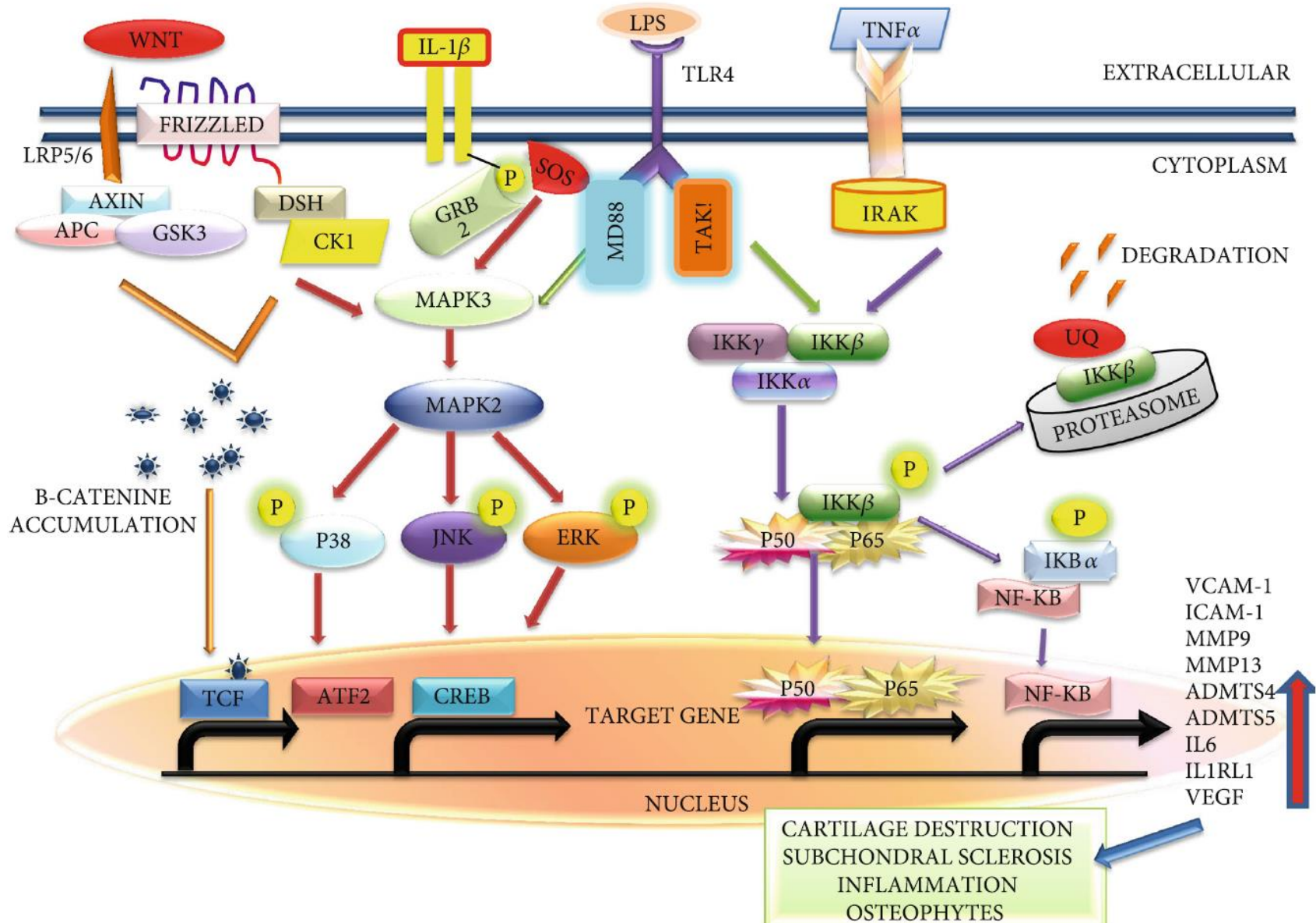


# Μηχανικά φορτία, δυνάμεις διάτμησης και χονδροκύτταρα



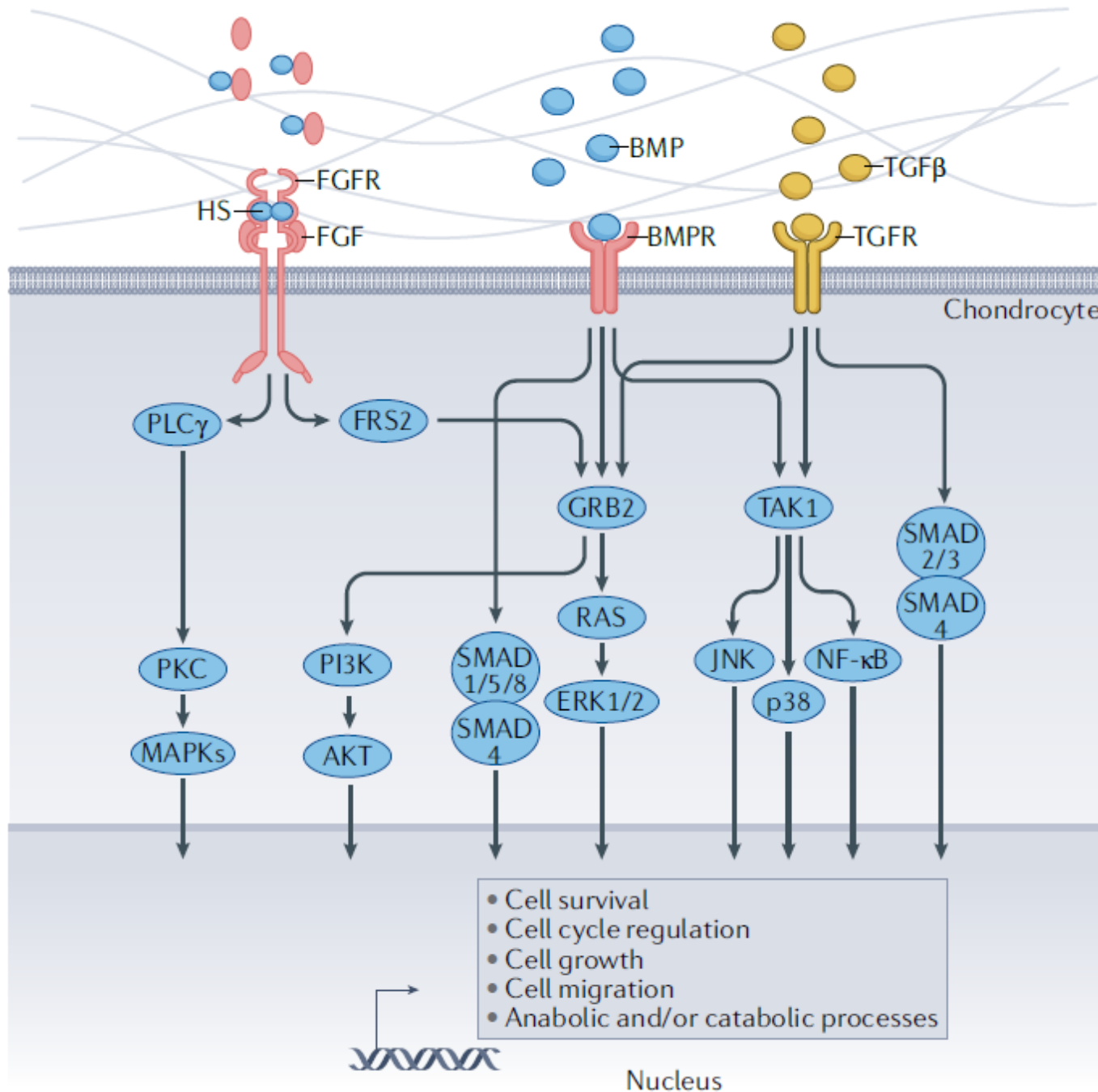
Υψηλό στρες διάτμησης ενεργοποιεί το Rac-1/Cdc42, το οποίο ενεργοποιεί το MKK7 που ρυθμίζει την ενεργοποίηση της JNK2, και στη συνέχεια, διεγείρει την φωσφορυλίωση της c-Jun, που επάγει την υπερέκφραση Cox-2. Η Cox-2 καταστέλλει την δράση του P13-K, που καταστέλλει το Nrf-2 ώστε να ελαττωθεί η αντι-οξειδωτική ικανότητα, και επιτρέπει διάσπαση της ακεραιότητας του μιτοχονδρίου, ενεργοποίηση της κασπάσης-9, και απόπτωση των χονδροκυττάρων. Η έκφραση της Cox-2 διεγείρει την έκφραση της PGE2, καθώς και την ταυτόχρονη έκφραση του υποδοχέα EP2, και σαν αποτέλεσμα την ταχεία σύνθεση IL-1b. Επιπλέον, απορρύθμιση του TLR4 λόγω του υψηλού στρες διάτμησης ενεργοποιεί τα μονοπάτια ERK1/2, P13-K και JNK, τα οποία επίσης ενεργοποιούνται από την IL-1b, και επόμενα ρυθμίζει την εξαρτώμενη από τον NF-κB σύνθεση IL-6 και MMP.

# Μηχανισμοί φλεγμονής στην ΟΑ



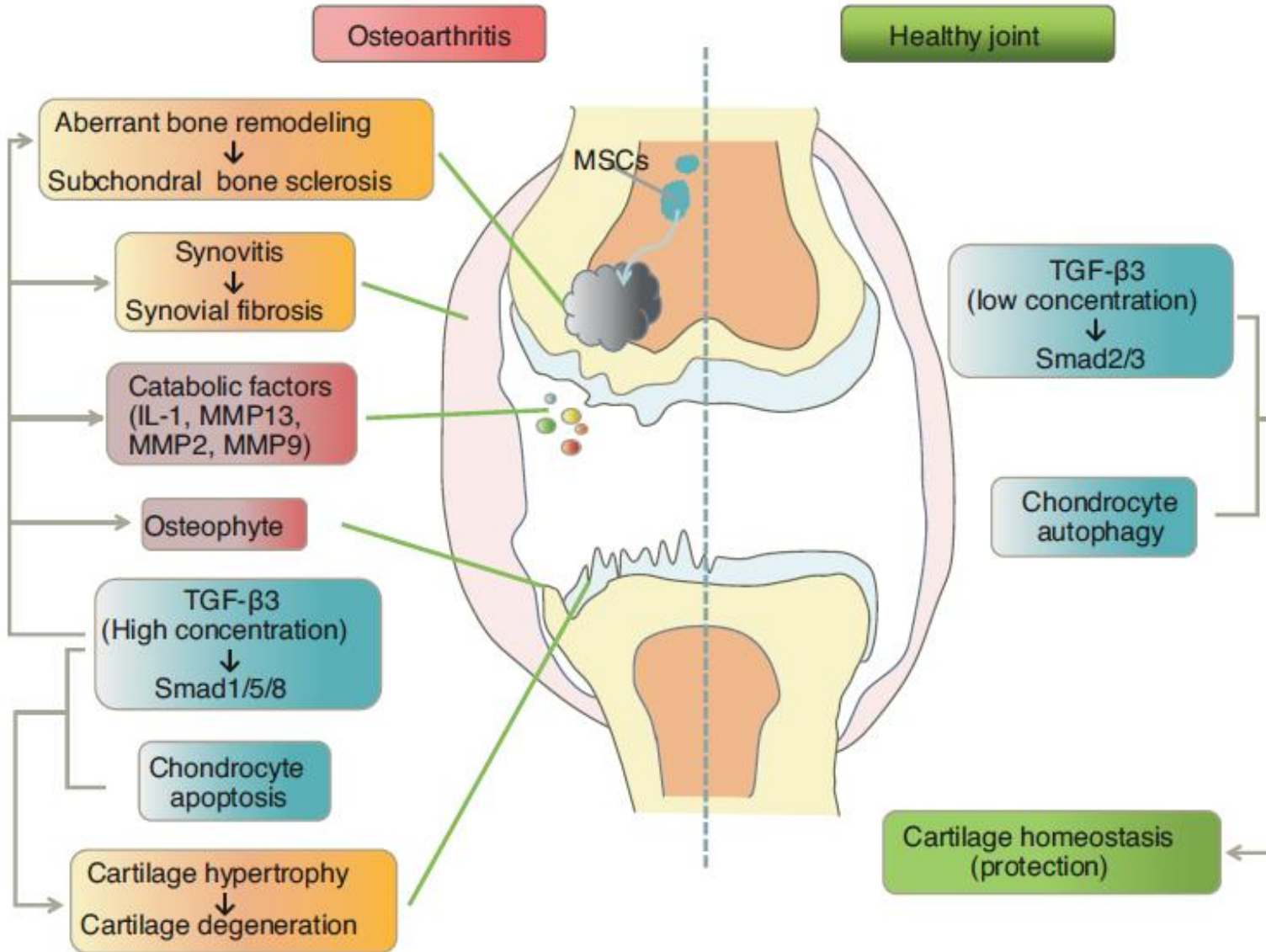
Μεμβρανικοί υποδοχείς και ενδοκυττάρια σηματοδότηση στο χονδροκύτταρο

# Κυτταρικοί αυξητικοί παράγοντες στον αρθρικό χόνδρο



Upon deformation, growth factors sequestered in the extracellular matrix, including fibroblast growth factor (FGF), bone morphogenetic protein (BMP) and transforming growth factor-  $\beta$  (TGF $\beta$ ) activate cell surface receptors. FGF binds to FGF receptors (FGFRs), causing phospholipase C $\gamma$  (PLC $\gamma$ ) to be recruited to the kinase domains of FGFRs and activated and, in turn, to stimulate protein kinase C (PKC) activity and downstream activation of mitogen- activated protein kinases (MAPKs). FGF receptor ligand binding also activates growth factor receptor-bound protein 2 (GRB2) through FGF receptor substrate 2 (FRS2), which activates RAS, resulting in the activation of extracellular- signal-regulated kinase 1 (ERK1) and ERK2. ERK1 and ERK2 translocate to the nucleus and affect the activity of numerous transcription factors. FGF receptor signalling via GRB2 also triggers the phosphoinositide 3- kinase (PI3K)- protein kinase B (AKT) pathway. BMPs and TGF $\beta$  bind to cell surface heterodimer BMP receptors (BMPRs) and TGF receptors (TGRs). In the SMAD signalling pathway, either SMADs 1, 5 or 8 (for BMPRs) or SMADs 2 or 3 (for TGRs) are phosphorylated and activated upon ligand- receptor binding, recruiting SMAD4 and translocating to the nucleus to affect transcription. Non- SMAD signalling pathways are activated through TGF $\beta$  activated kinase (TAK1), which can activate c- Jun amino terminal kinase (JNK), p38 MAPK and NF-  $\kappa$ B. Activation of these pathways results in context- dependent expression of genes associated with anabolic and/or catabolic chondrocyte processes, as well those controlling chondrocyte hypertrophy. HS, heparan sulfate

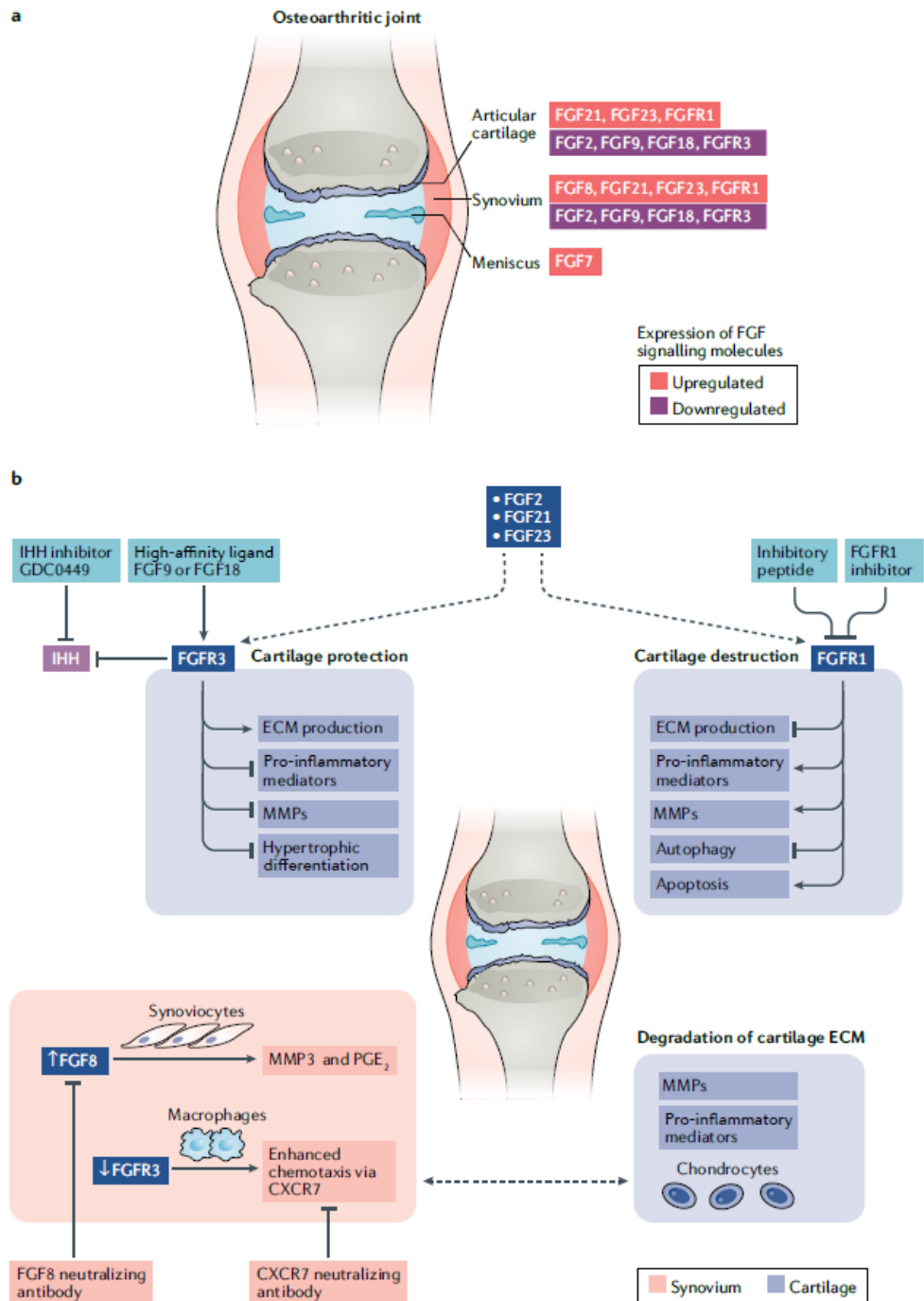
# Σημαντικός ρόλος του TGF-β3



In healthy articular cartilage, low concentrations of TGF-β3 promote metabolic balance through the Smad2/3 pathway. Chondrocyte autophagy also plays a protective role. TGF-β3 is also involved in many aspects of osteoarthritis (OA) pathology mediated through the Smad1/5/8 pathway.

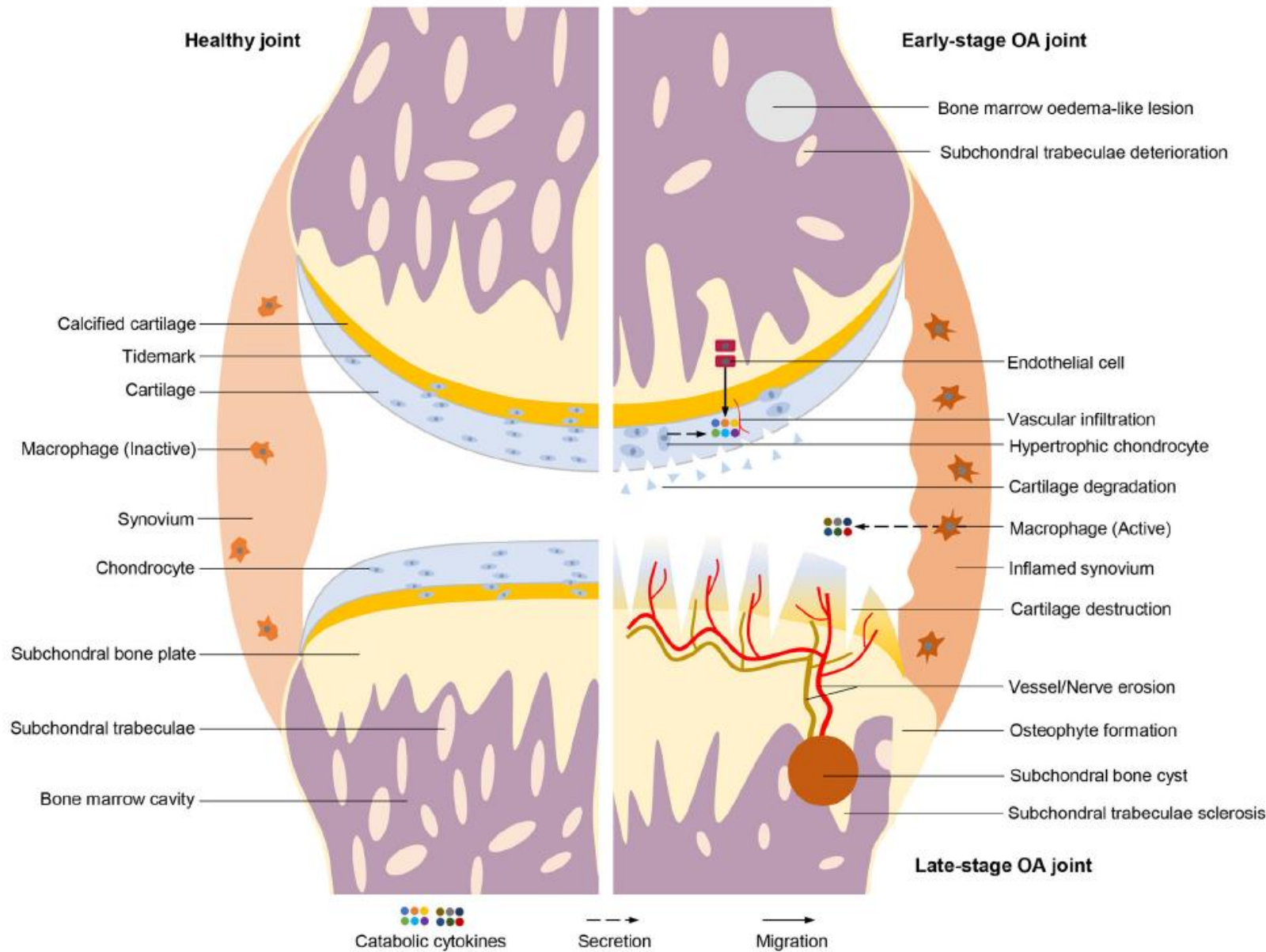
High concentrations of TGF-β3 in osteoarthritic joints induce the production of catabolic factors and chondrocyte hypertrophy, ultimately resulting in cartilage matrix degradation, osteophyte formation, and synovial fibrosis. In addition, high levels of TGF-β3 upregulate the expression of Runt-related transcription factor 2 (Runx2) via the Smad1/5/8 pathway, leading to aberrant bone remodeling and further subchondral bone sclerosis. In addition, chondrocyte switching from autophagy to apoptosis has been implicated in OA progression.

# Fibroblast growth factor signalling in osteoarthritis and cartilage repair



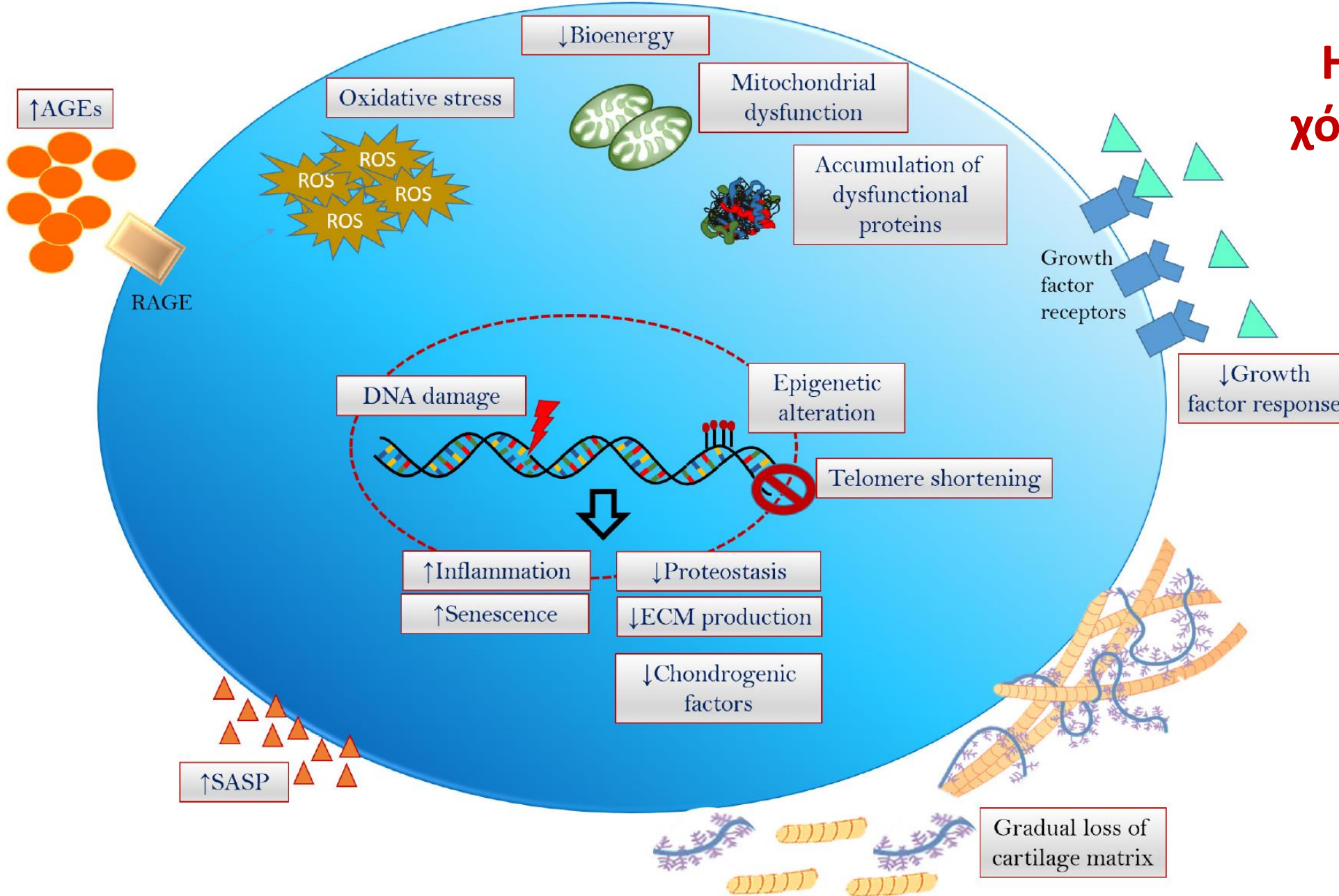
**a** | In an osteoarthritic joint, the expression of fibroblast growth factors (FGFs) and FGF receptors (FGFRs) in different tissues is altered compared with that in a healthy joint. **b** | FGF signalling pathways can be modulated in several ways as potential therapies for osteoarthritis (OA). FGFR1 triggers upregulation of aggrecanases and matrix metalloproteinases (MMPs), promotes extracellular matrix (ECM) degeneration and inhibits the anabolic activities of articular cartilage. FGFR3 exerts a cartilage-protective effect, mainly through the inhibition of hypertrophy and pro-inflammatory mediators and the promotion of ECM synthesis. FGFR1 antagonists and FGFR3 agonists are promising future therapeutic strategies for OA. Dysregulated FGF signalling in the synovium might alter the balance of cartilage matrix degradation and composition, and such cartilage alteration could, in turn, amplify synovial inflammation. CXCR7, CXC-chemokine receptor 7; IHH, Indian hedgehog; PGE<sub>2</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>.

# ΟΑ, συμμετοχή αγγειακού και νευρικού ιστού



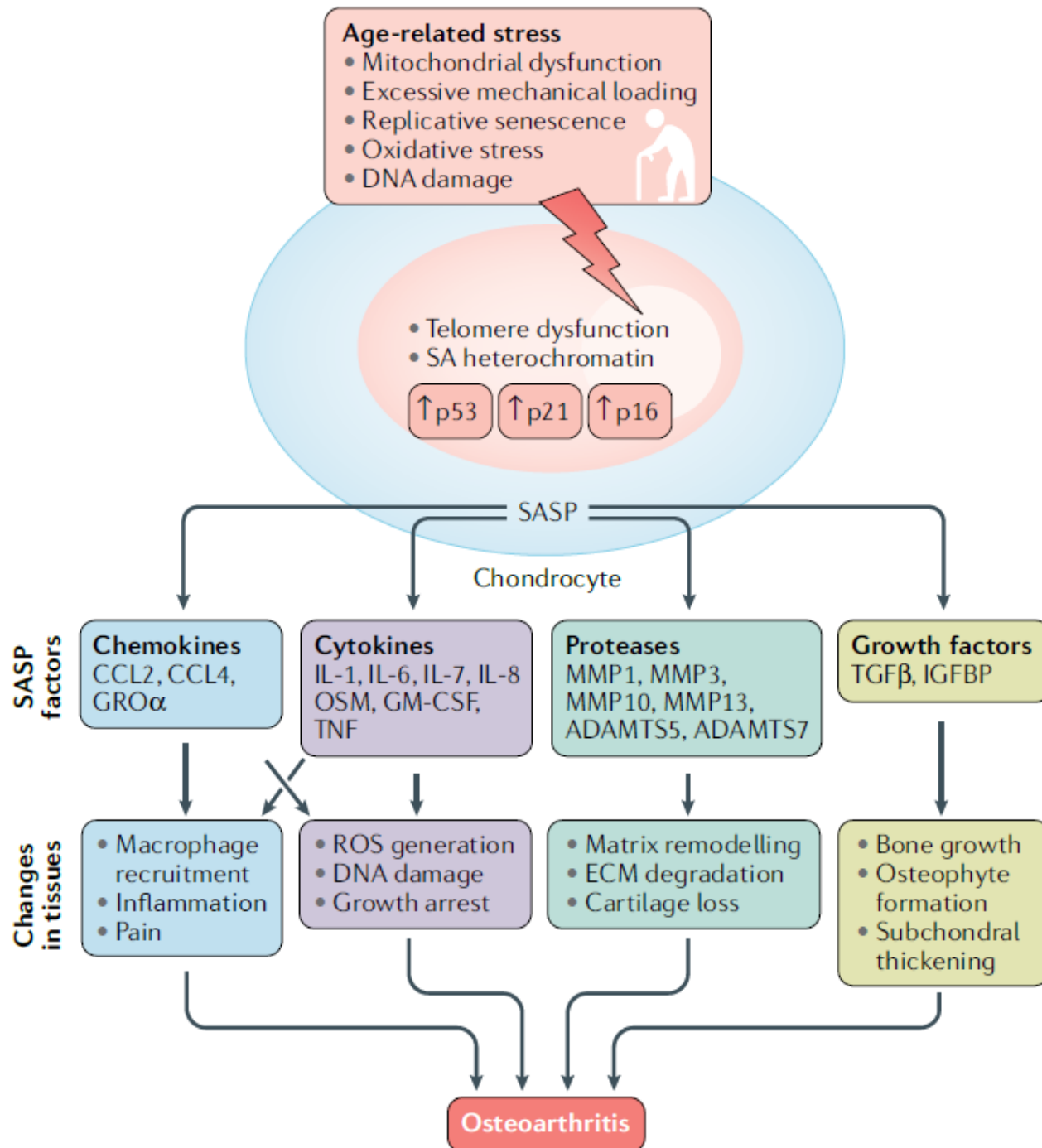
Ο ώριμος υγιής χόνδρος (αρ) δεν έχει αγγεία και νεύρα. Το χονδροκύτταρο είναι ο μόνος τύπος κυττάρου και διατηρεί την ισορροπία στο βιο-μηχανικό περιβάλλον. Τα μακροφάγα στον υγιή υμένα είναι αδρανή. Όμως, στην πρώιμη ΟΑ, τα χονδροκύτταρα γίνονται υπερτροφικά και εκκρίνουν καταβολικές κυτταροκίνες, με αποτέλεσμα αποδόμηση του χόνδρου. Ενδοθηλιακά κύτταρα μεταναστεύουν προς τις καταβολικές κυτταροκίνες, επιτρέποντας νεο-αγγείωση. Το υποχόνδριο οστόν προσβάλλεται δημιουργώντας βλάβες τύπου οστικού οιδήματος του μυελού. Ενεργοποιημένα μακροφάγα συμμετέχουν στην εξέλιξη της ΟΑ. Σε τελικό στάδιο με προοδευτική καταστροφή του χόνδρου το υποχόνδριο οστικό πλατό γίνεται παχύτερο. Η εισβολή αιμοφόρων αγγείων αυξάνει την πίεση οξυγόνου που επιδεινώνει την βλάβη του χόνδρου και δημιουργεί κύκλο ανάδρασης με πρόκληση μη αναστρέψιμης εκφύλισης.

# Η γήρανση του χόνδρου και η ΟΑ



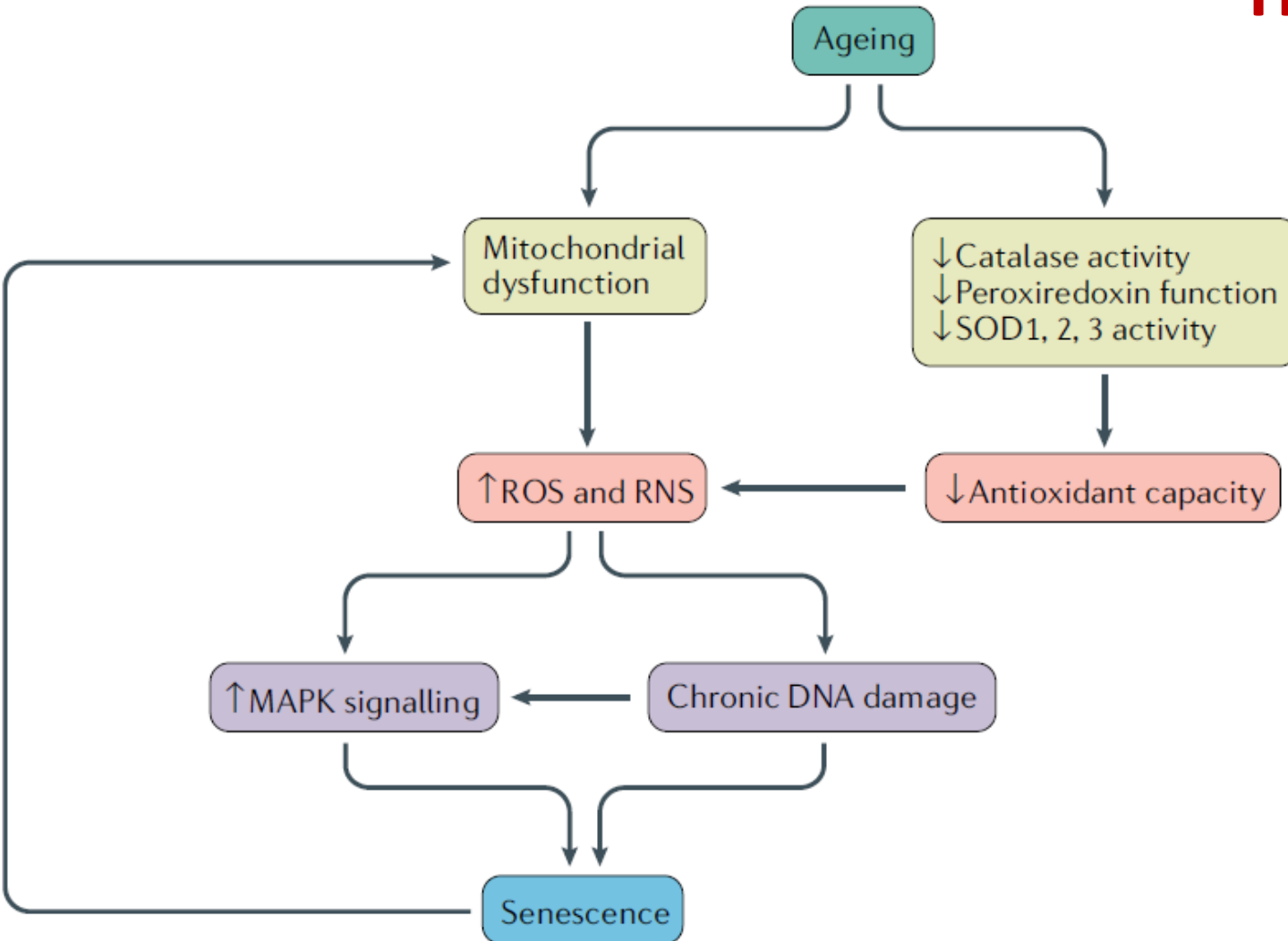


# Η γήρανση του χόνδρου και η ΟΑ



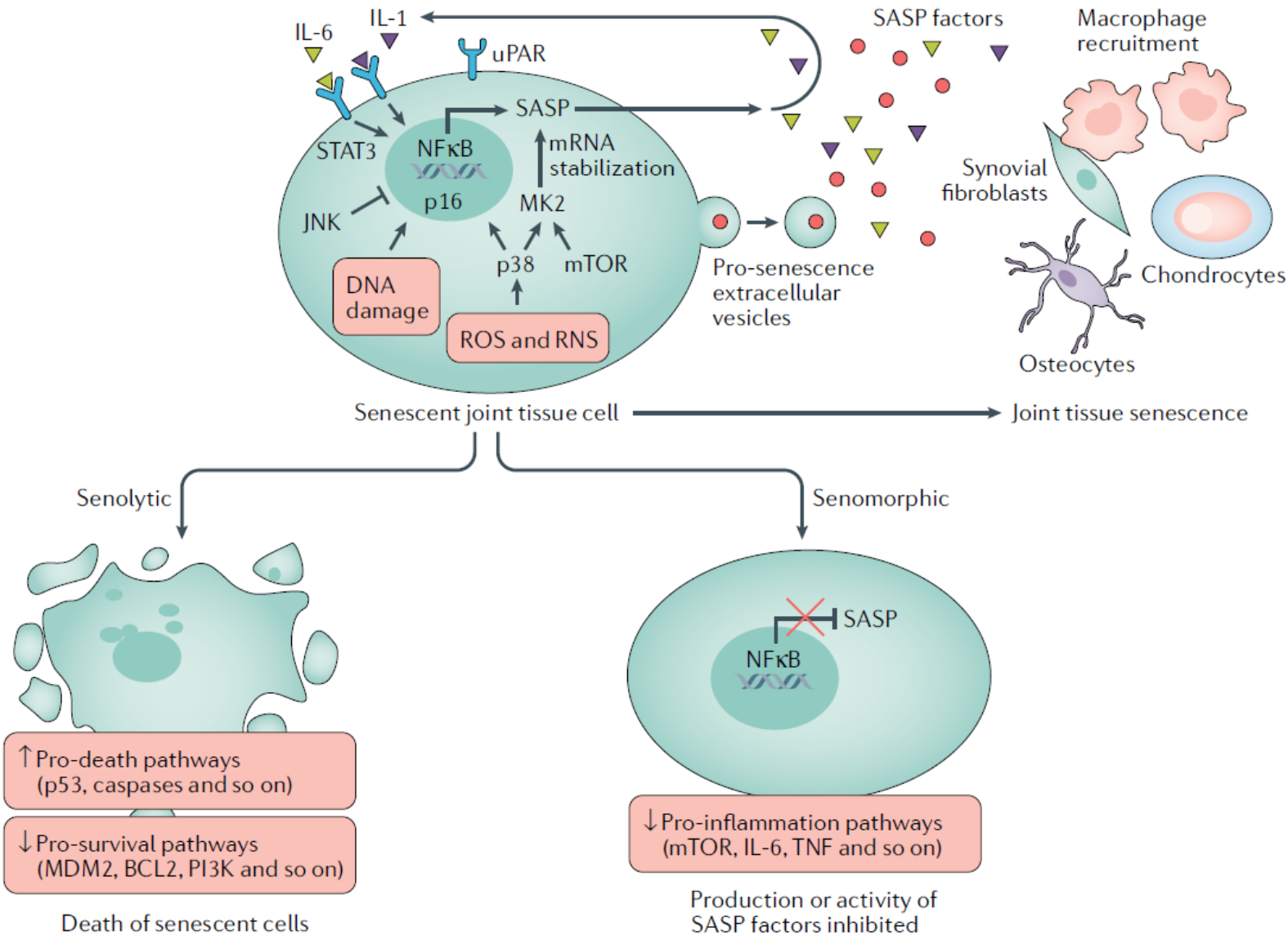
Πολλαπλά στρες σχετιζόμενα με την ηλικία επιφέρουν την έκφραση δεικτών γήρανσης στα αρθρικά κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα παρουσιάζουν φαινότυπο γήρανσης και εκκρίνουν παράγοντες (χυμοκίνες, κυτταροκίνες, πρωτεάσες και αυξητικούς παράγοντες), που δρουν ανεξάρτητα ή μαζί, για να επάγουν τις αλλαγές που διαπιστώνονται στους οστεοαρθρικούς ιστούς. ADAMTS, a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs; CCL, CC- chemokine ligand; ECM, extracellular matrix; GM- CSF, granulocyte–macrophage colony-stimulating factor; GRO, growth- regulated alpha protein; IGFBP, insulin- like growth factor binding protein; MMP, matrix metalloproteinase; OA, osteoarthritis; OSM, oncostatin M; ROS, reactive oxygen species; SA heterochromatin, senescence-associated heterochromatin; TGF $\beta$ , transforming growth factor-  $\beta$ ; senescence-associated secretory phenotype (SASP)

# Η γήρανση του χόνδρου και η ΟΑ

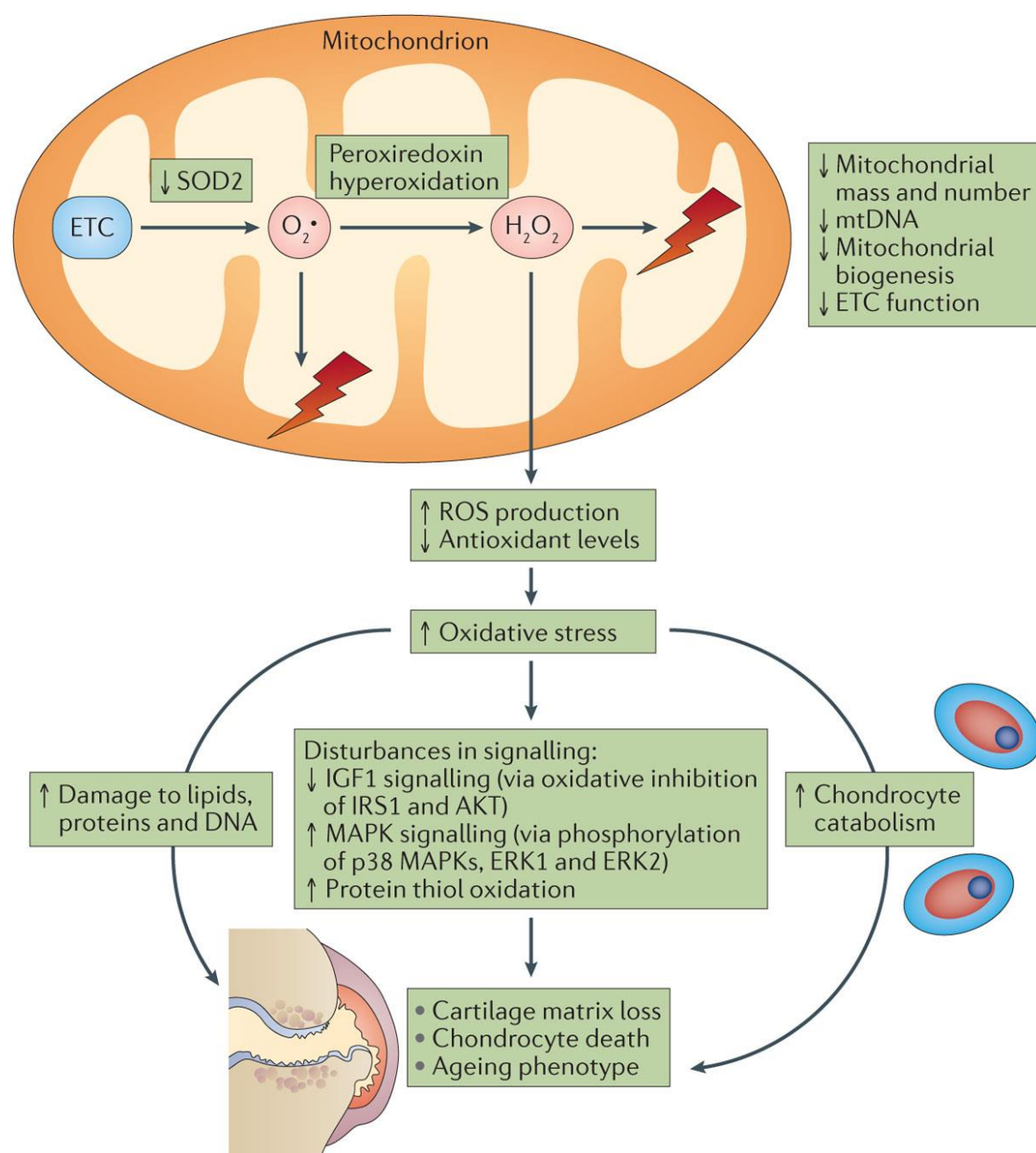


Τα γηρασμένα χονδροκύτταρα και τα υμενικά κύτταρα παρουσιάζουν δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, καθώς και μείωση της αντιοξειδωτικής ικανότητας, μέσω ελάττωσης της δραστηριότητας της καταλάσης και της δισμουτάσης του υπεροξειδίου (SOD) και ελαττωμένη λειτουργία περοξειρεδοξίνης. Αυτοί οι φαινότυποι αυξάνουν την παραγωγή αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) και αντιδραστικών ριζών αζώτου (RNS), τα οποία επάγουν χρόνια βλάβη του DNA και αύξηση της MAPK σηματοδότησης, τα οποία μόνα τους ή σε συνδυασμό επάγουν γήρανση. Η γήρανση από μόνη της προκαλεί περαιτέρω μιτοχονδριακή βλάβη, δημιουργώντας θετική ανάδραση.

# Η γήρανση των κυττάρων

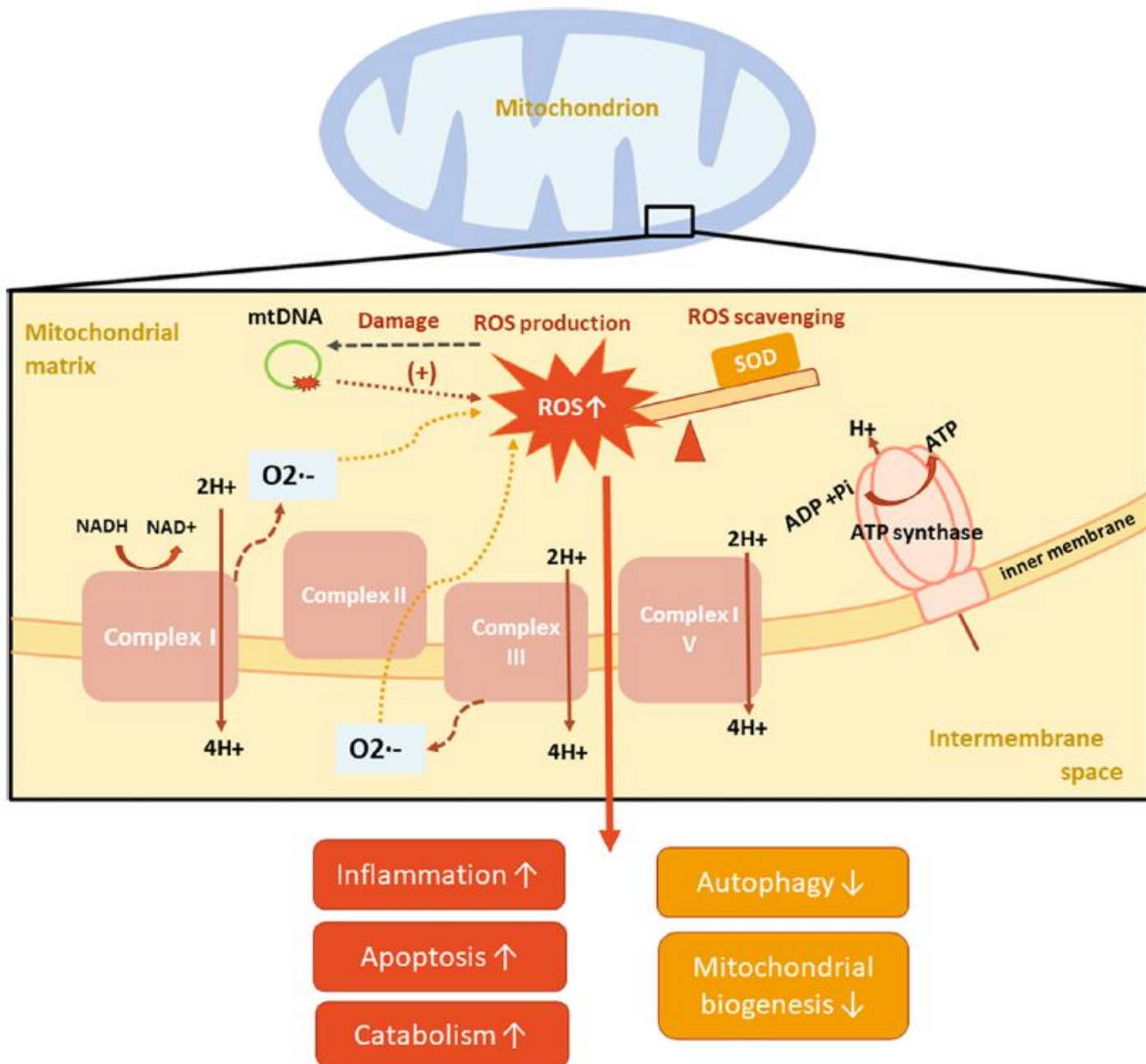


Cytokines such as IL-6 promote senescence via the transcription factor STAT3, and IL-1 can induce NFκB- driven expression of genes encoding senescence- associated secretory phenotype (SASP) factors. Senescent joint cells are characterized by increased oxidative stress (owing to the generation of reactive oxidative species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS)), DNA damage, increased expression of urokinase- type plasminogen activator surface receptor (uPAR), and upregulation of stress proteins such as p38, c- Jun N-terminal kinase (JNK) and mTOR. p38 induces senescence and the expression of p16, while JNK negatively regulates senescence in cells in joint tissue. mTOR and p38 promote the SASP by upregulating the translation of (mTOR) and phosphorylating (p38) MK2 (also known as MAPKAPK2), which stabilizes mRNA transcripts encoding SASP factors. SASP factors (including IL-1 and IL-6) and senescence- inducing extracellular vesicles are secreted by these cells into the extracellular matrix, promoting macrophage recruitment to, and driving further senescence in, the surrounding joint tissue. Senolytic drugs aim to prevent senescence- associated disease by inducing apoptosis specifically in senescent cells via the upregulation of p53, caspases and other proteins in death-associated pathways, while repressing pathways associated with cell survival (for example, pathways involving MDM2, BCL2 and PI3K). Senomorphic drugs do not kill senescent cells, but repress the SASP by inhibiting the activity of proteins related to inflammation, such as mTOR, or by directly inhibiting the activity or production of SASP factors such as IL-6 and TNF.



**Ηλικία και ΟΑ: Δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, οξειδωτικό στρες και αλλαγές στην φυσιολογική μεταφορά σήματος σε ηλικιωμένους και ΟΑ**

Loeser, R. F. et. al. (2016) *Nat. Rev. Rheumatol.*



## ΟΑ: Δυσλειτουργία στα μιτοχόνδρια των χονδροκυττάρων

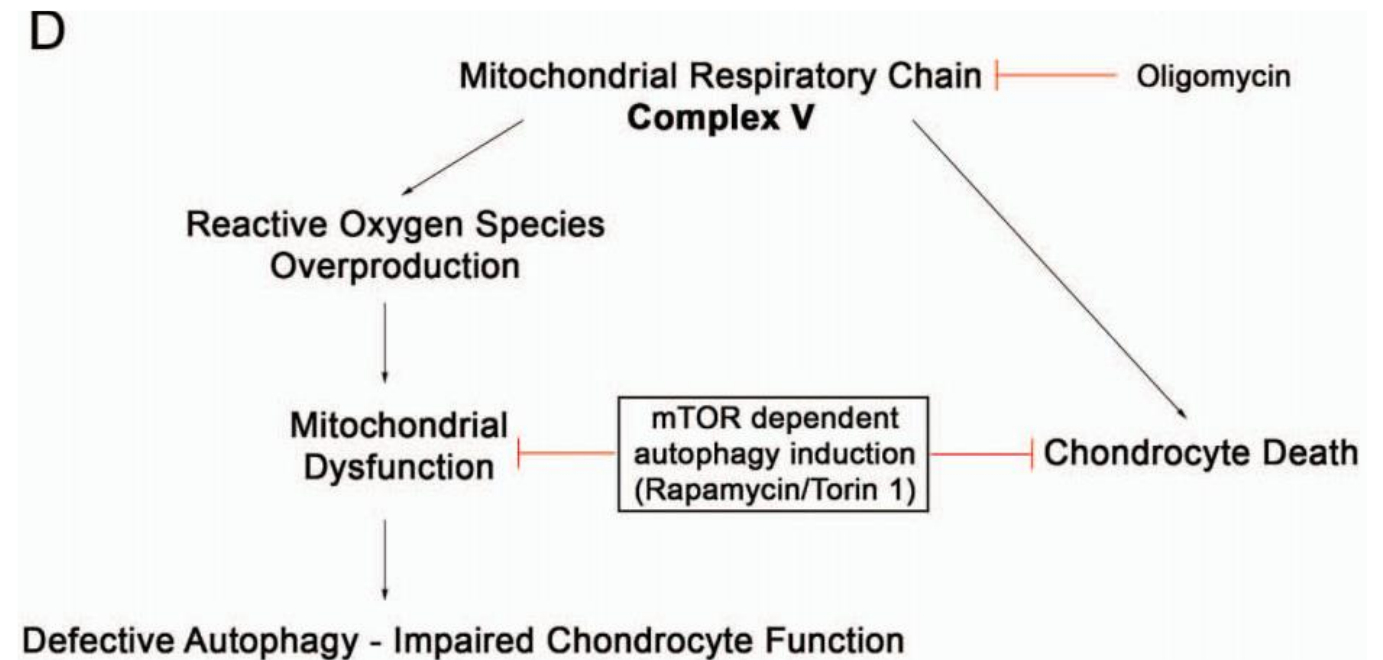
Δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και παραγωγή ROS σε χονδροκύτταρα από οστεοαρθρικό χόνδρο. Φαύλος κύκλος μεταξύ παραγωγής ROS και καταστροφής του mtDNA, καθώς και διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της υπερπαραγωγής ROS και της δράσης «καθαρισμού» των ROS.

## Autophagy Activation and Protection From Mitochondrial Dysfunction in Human Chondrocytes

- Η αυτοφαγία είναι μονοπάτι-κλειδί για την κυτταρική ομοιοστασία μέσω της απομάκρυνσης κατεστραμμένων μακρομορίων και οργανυλίων, συμπεριλαμβάνοντας τα μιτοχόνδρια. Η αυτοφαγία είναι δυσλειτουργική στην μεγάλη ηλικία και την οστεοαρθρίτιδα συνεισφέροντας στον κυτταρικό θάνατο και την ιστική καταστροφή. Επιπλέον η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων συμμετέχει στην παθογένεση της ΟΑ
- Φαρμακευτικές παρεμβάσεις που ενισχύουν την αυτοφαγία μπορεί να έχουν χονδροπροστατευτικές ιδιότητες στην ΟΑ

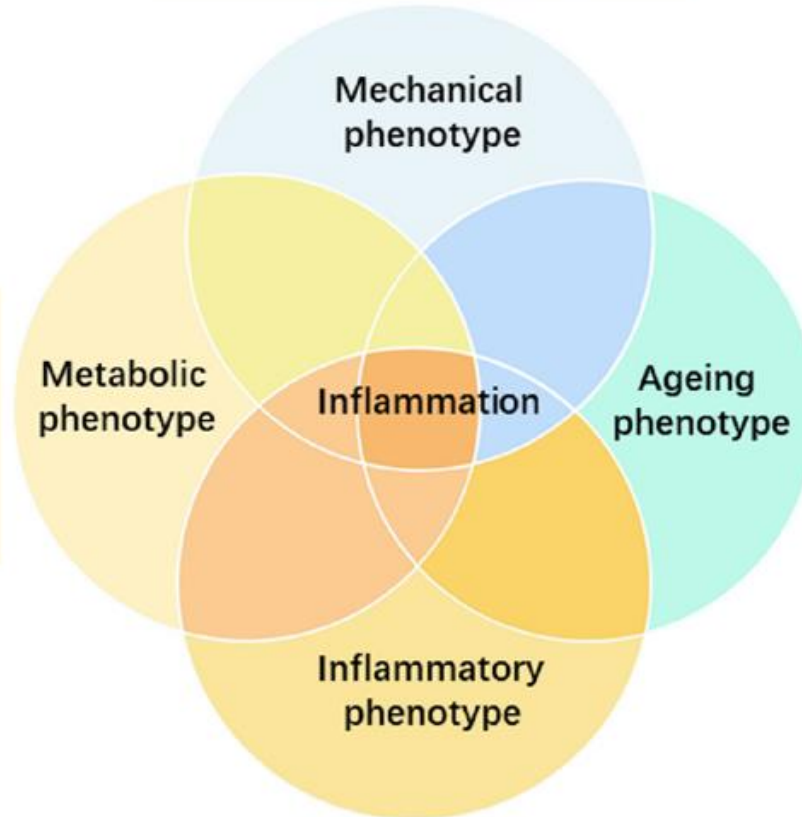
# Αυτοφαγία στην ΟΑ

D



# Διαφορετικά μεταβολικά χαρακτηριστικά των χονδροκυττάρων στους φαινότυπους της ΟΑ

- Collagen network damage
  - Proteoglycan loss
  - Matrix synthesis<sup>↓</sup>
  - Matrix degradation<sup>↑</sup>
- Activated inflammatory response

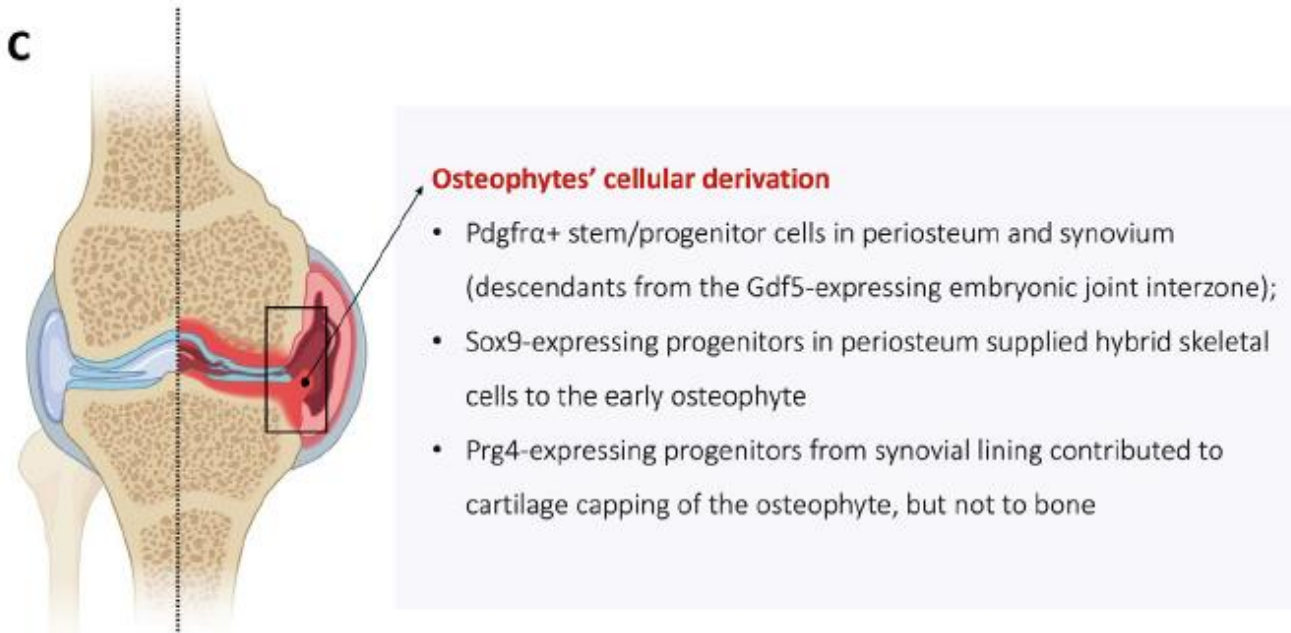
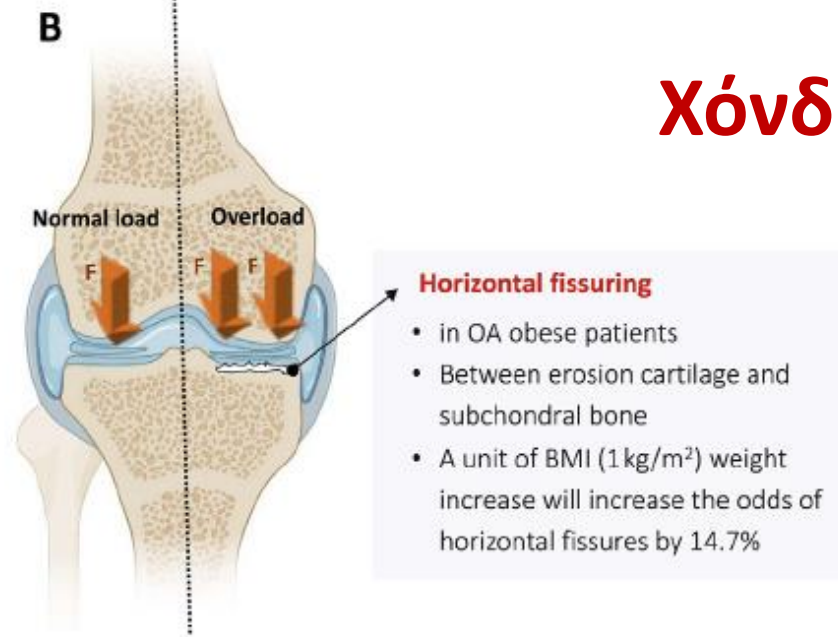
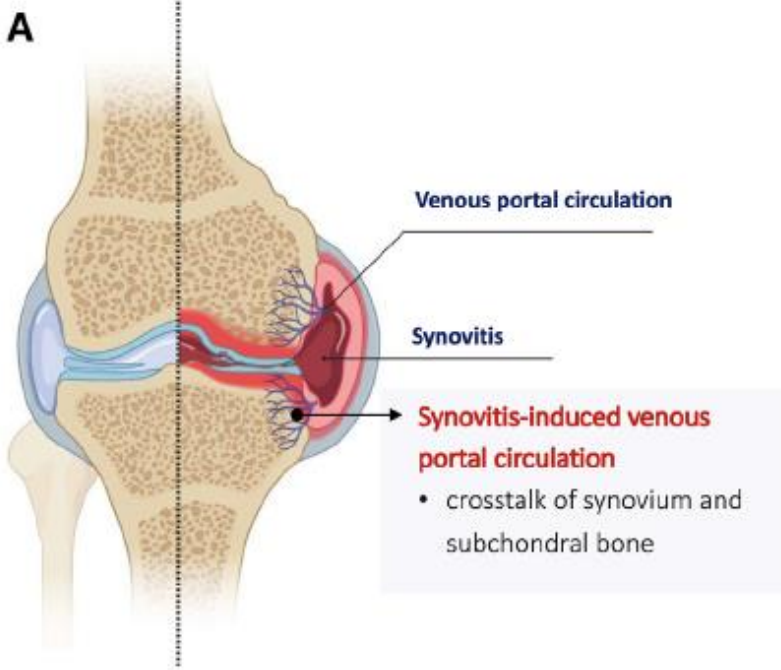


- Systemic inflammatory response
  - Lipotoxicity and AGEs
- Alteration of cellular metabolism
  - Hereditary susceptibility

- Inflammaging
- Chondrosenescence
- Mitochondrial biogenesis<sup>↓</sup>
  - Increased apoptosis
  - Decreased autophagy

- Elevated inflammatory mediators
- Enhanced inflammatory response
  - Mitochondrial dysfunction
  - Excessive ROS production

# Χόνδρος και οστεόφυτο



**A. Synovitis-induced venous portal circulation.**

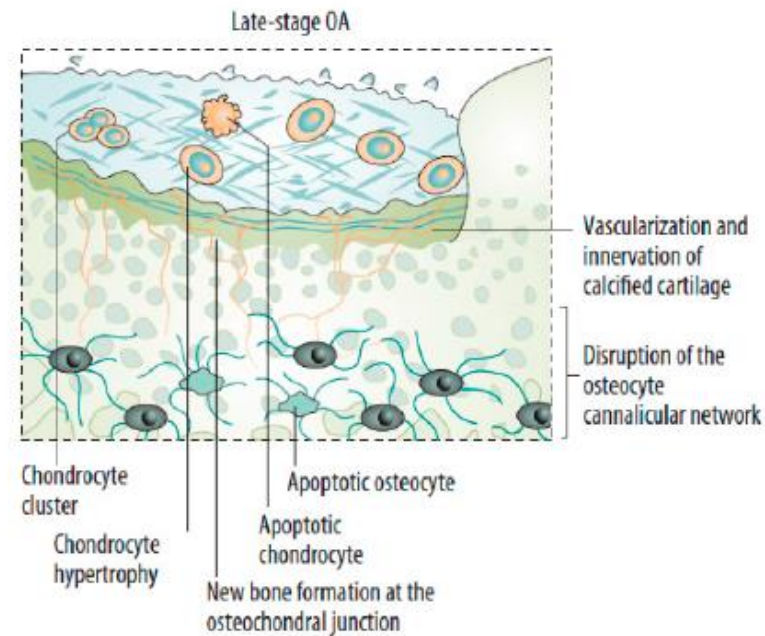
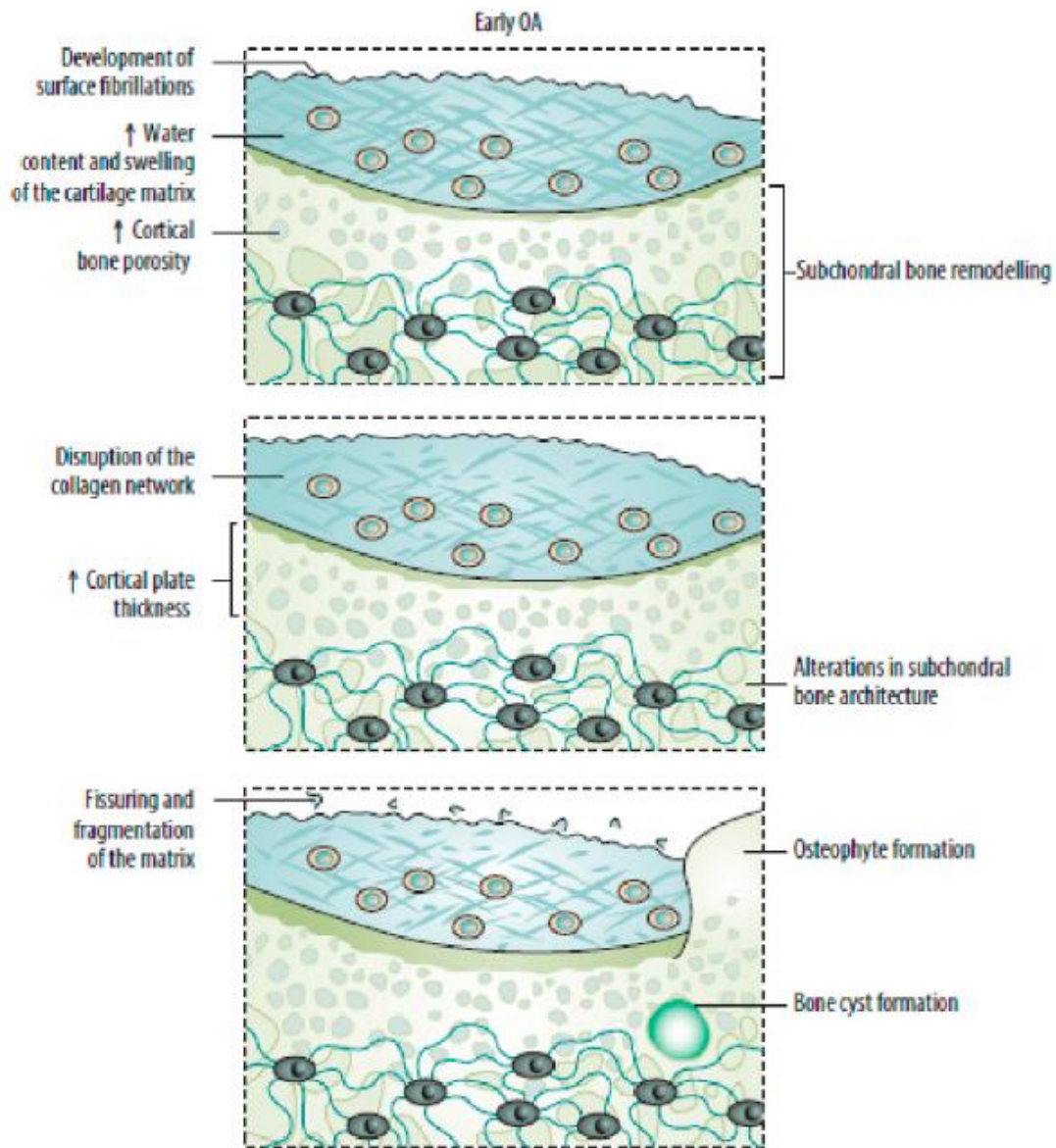
**B. Horizontal fissures in obese OA patients.**

**C. Cell derivation of osteophyte formation.**

**Pdgfr- $\alpha$  platelet-derived growth factor receptor A; Gdf5 growth differentiation factor 5; Prg4 proteoglycan 4, i.e., lubricin.**



# Χονδροκύτταρα και οστεοκύτταρα στην ΟΑ



Sequential changes in the osteochondral unit during the evolution of osteoarthritis. (Left) Early OA is characterized by increased remodeling of the subchondral bone plate. With disease progression, loss of cartilage matrix proteoglycans and erosion of the collagen network led to the development of deep fissures and delamination of the cartilage, with exposure of the underlying zones of calcified cartilage and subchondral bone. In the subchondral bone, cortical plate thickness gradually increases. (Right) Chondrocytes exist mostly in clusters in late-stage OA, but chondrocyte apoptosis is also evident.

Disease progression

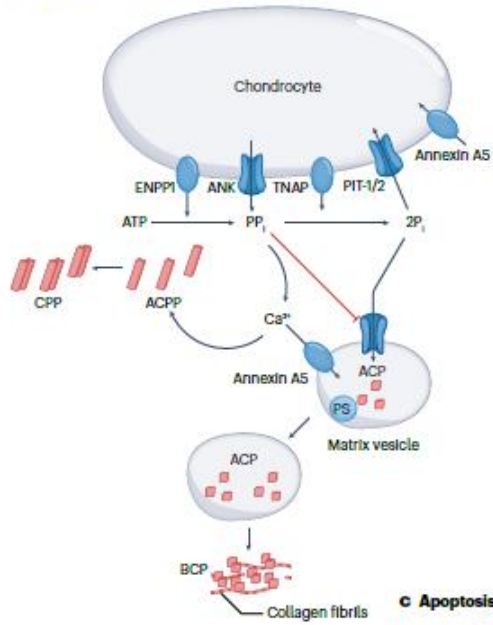
# Παθοφυσιολογία ΟΑ: Αποτιτανώσεις στο μηνίσκο και τον χόνδρο



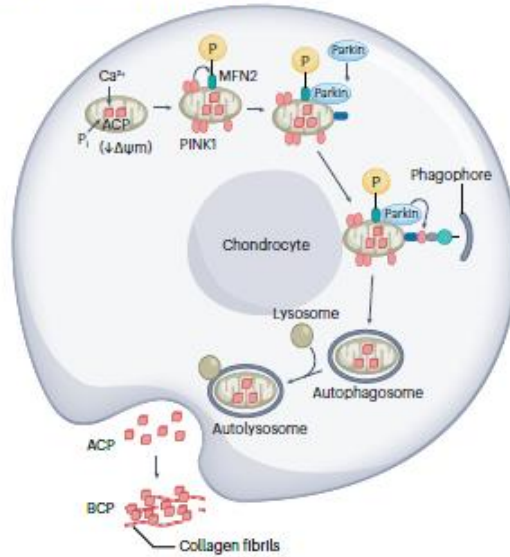
**Prevalence of Calcified Meniscal Cartilage in Elderly Persons**  
**N Engl J Med 1965; 272:1093-1097**

Pathological calcification of cartilage is a hallmark of osteoarthritis (OA). Calcification can be observed both at the cartilage surface and in its deeper layers. The formation of calcium-containing crystals, typically basic calcium phosphate (BCP) and calcium pyrophosphate dihydrate (CPP) crystals, is an active, highly regulated and complex biological process that is initiated by chondrocytes and modified by genetic factors, dysregulated mitophagy or apoptosis, inflammation and the activation of specific cellular-signalling pathways. The links between OA and BCP deposition are stronger than those observed between OA and CPP deposition.

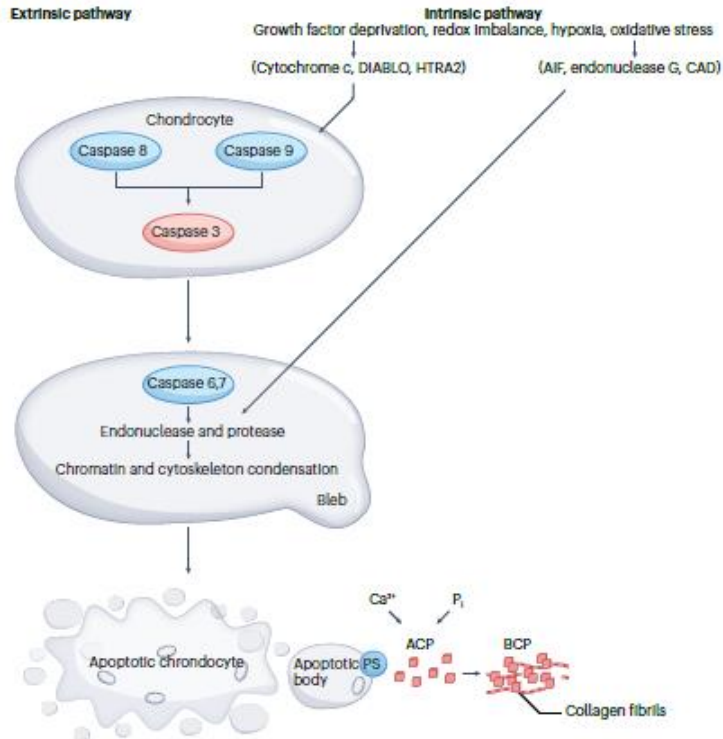
**a Hypertrophic differentiation (matrix vesicles)**



**b Mitochondrial autophagy (autolysosomes)**



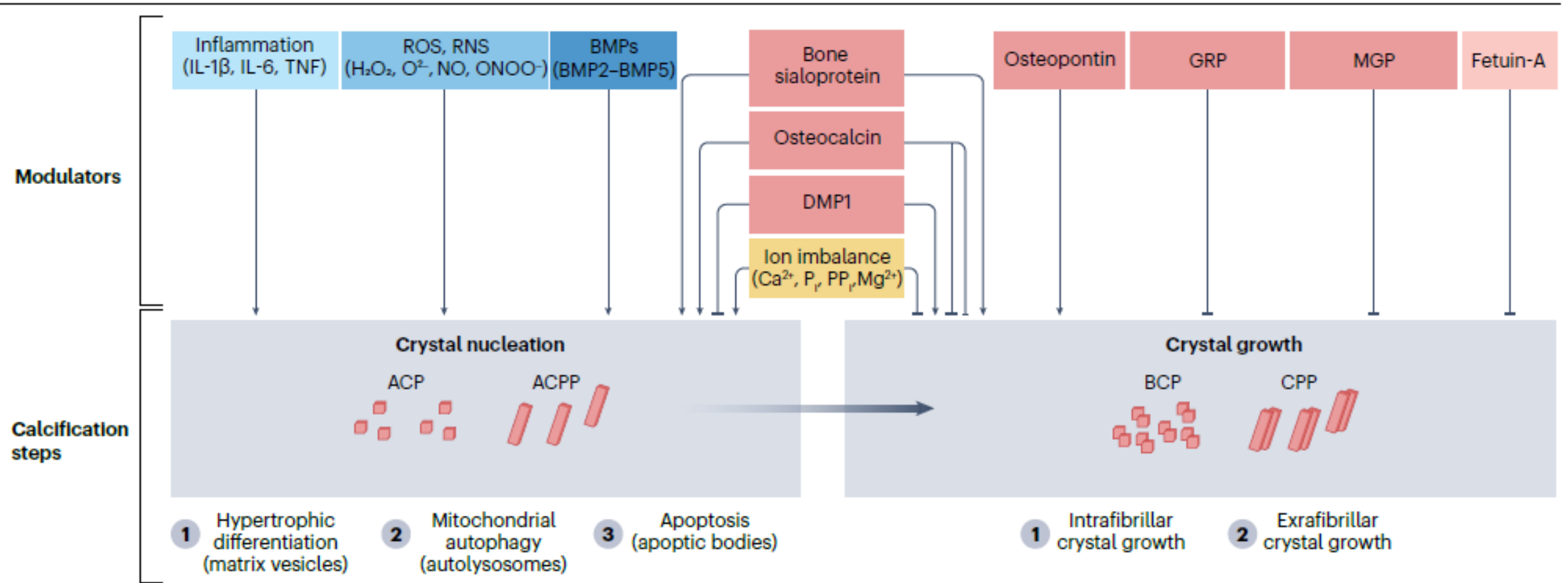
**c Apoptosis (apoptotic bodies)**



# Μηχανισμοί δημιουργίας κρυστάλλων στην ΟΑ

Calcium-containing crystal precursors (amorphous calcium phosphate precursors (ACPP) and amorphous calcium pyrophosphate precursors (ACPP)) are produced by chondrocytes via three different mechanisms: hypertrophic differentiation and release of matrix vesicles (part a); mitochondrial autophagy and exocytosis (part b); and apoptosis with generation of apoptotic bodies (part c). Once released in the cartilage extracellular matrix, these precursors can be converted into mature basic calcium phosphate (BCP) and calcium pyrophosphate dihydrate (CPP) crystals, which then grow, leading to pathological cartilage calcification. AIF, apoptosisinducing factor; ANK, progressive ankylosis protein homologue; CAD, caspaseactivated DNase; DIABLO, Diablo IAP-binding mitochondrial protein; ENPP1, ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 1; FasL, Fas ligand; HTRA2, serine protease HTRA2; Pi, inorganic phosphate; PPI, inorganic pyrophosphate; PINK1, PTEN-induced putative kinase protein 1; PS, phosphatidylserine; TNAP, tissue-nonspecific alkaline phosphatase

# Μηχανισμοί δημιουργίας κρυστάλλων στην ΟΑ

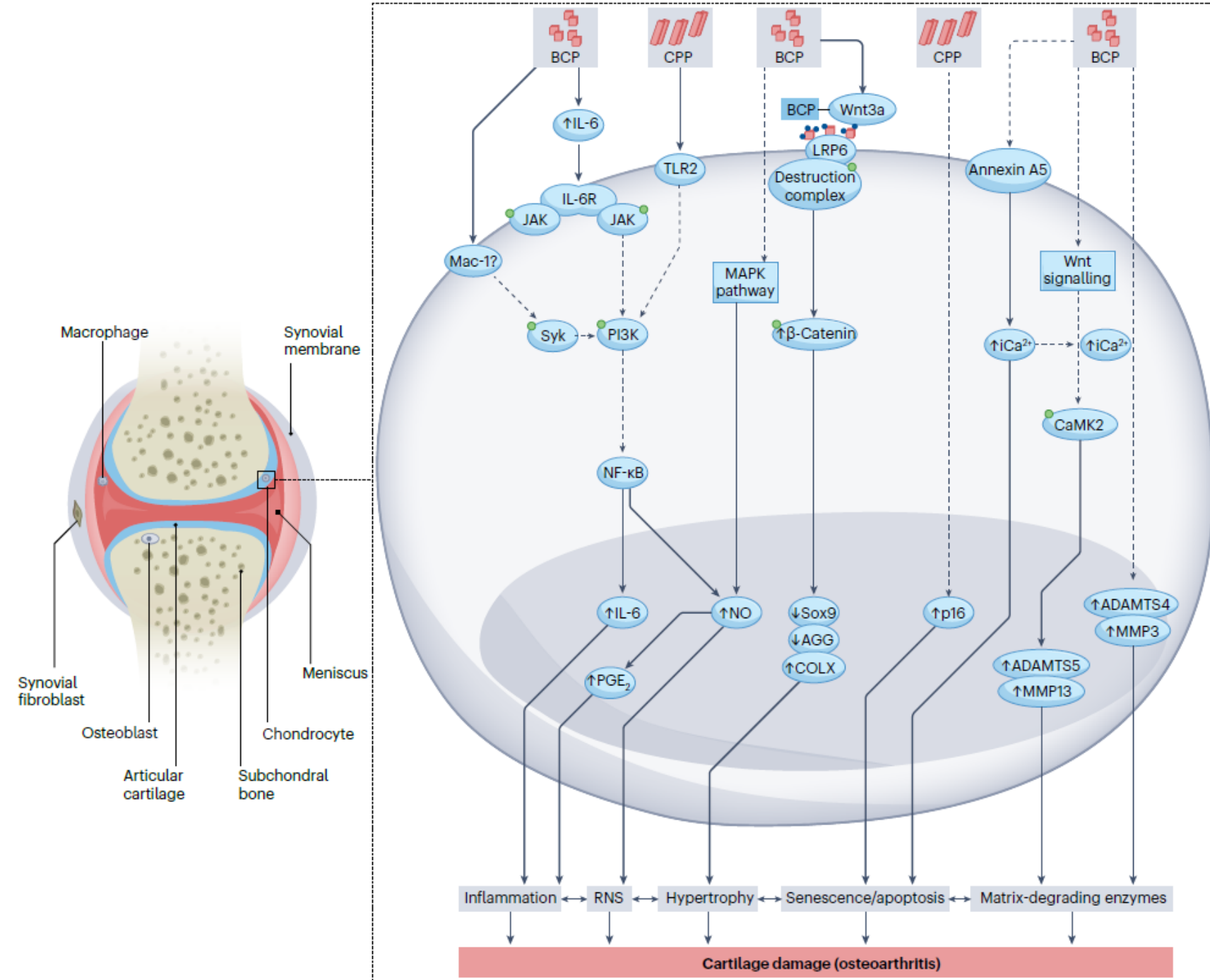


The cartilage calcification process consists of a crystal nucleation phase, during which amorphous calcium phosphate precursors (ACP) and amorphous calcium pyrophosphate precursors (ACPP) are formed, and a crystal growth phase, during which basic calcium phosphate (BCP) and calcium pyrophosphate dihydrate (CPP) crystals are generated and grow in size. Crystal nucleation occurs via three different mechanisms: hypertrophic differentiation of chondrocytes, mitochondrial autophagy and chondrocyte apoptosis. Crystal growth starts in collagen fibrils (intrafibrillar) and continues between collagen fibrils (extrafibrillar). Both crystal nucleation and crystal growth are modulated by different factors, including pro-inflammatory mediators, reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS), growth factors (such as bone morphogenic proteins (BMPs)), extracellular matrix proteins (for example, bone sialoprotein, osteocalcin, dentin matrix protein 1 (DMP1), osteopontin, matrix Gla protein (MGP) and Gla-rich protein (GRP)), ion imbalance and circulating proteins (such as fetuin-A)

## Μοριακά μονοπάτια που ενεργοποιούνται από τους BCP και CPP κρυστάλλους στα χονδροκύτταρα

Στα χονδροκύτταρα από αρθρικό χόνδρο, οι κρύσταλλοι βασικού φωσφορικού ασβεστίου (BCP) και διϋδρικού πυροφωσφορικού ασβεστίου (CPP) επάγουν φλεγμονή, αντιδραστικές ρίζες αζώτου (RNS), υπερτροφία, κυτταρικό θάνατο και ένζυμα αποδόμησης της θεμέλιας ουσίας, πρακτικά οδηγώντας σε παραγωγή επιπλέον κρυστάλλων και βλάβης του χόνδρου στην ΟΑ. Όλες οι δηλητηριώδεις δράσεις είναι αλληλένδετες. Οι στικτές γραμμές δείχνουν άγνωστα βήματα σε γνωστά μονοπάτια. Η φωσφορυλίωση δείχνεται με πράσινους κύκλους. CaMK2, calcium/calmodulin-dependent protein kinase II; IL-6R, IL-6 receptor; MMP, metalloproteinase; NO, nitric oxide; PGE2, prostaglandin E2; TLR, Toll-like receptor

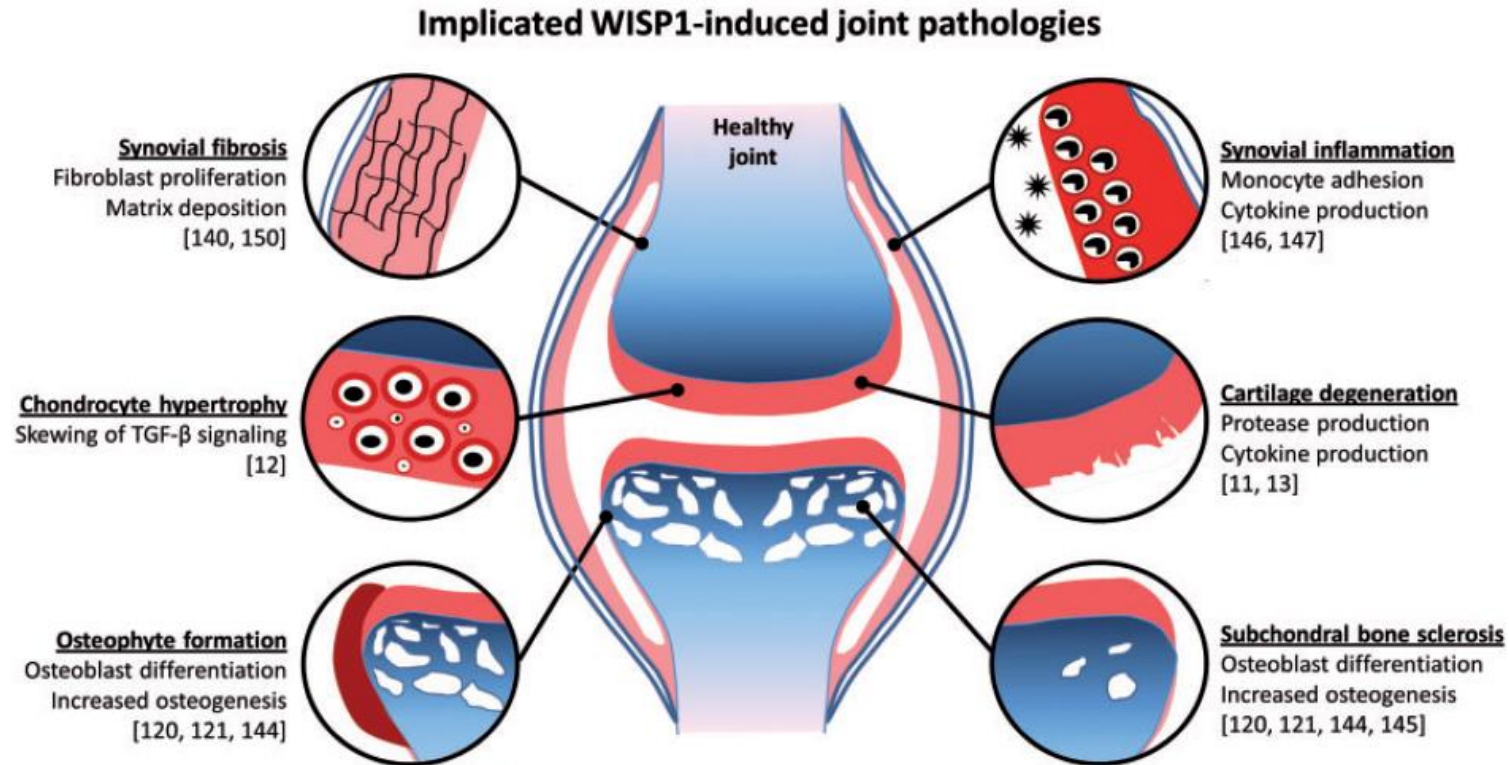
Bernabei I, Nat Rev Rheumatol. 2023;19:10-27



## Review

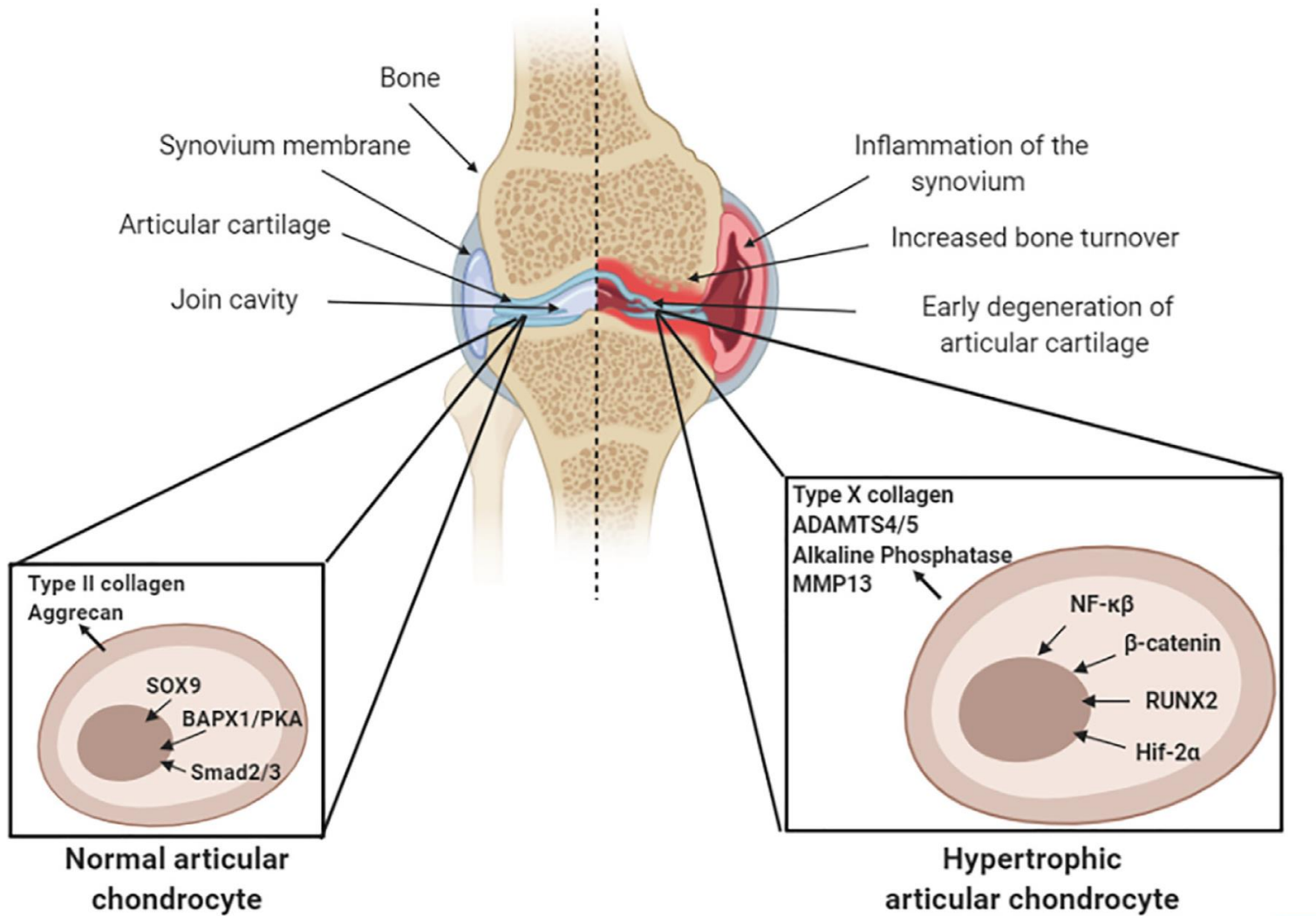
Wnts talking with the TGF- $\beta$  superfamily: WISPs about modulation of osteoarthritis

## Το Wnt μονοπάτι στην ΟΑ

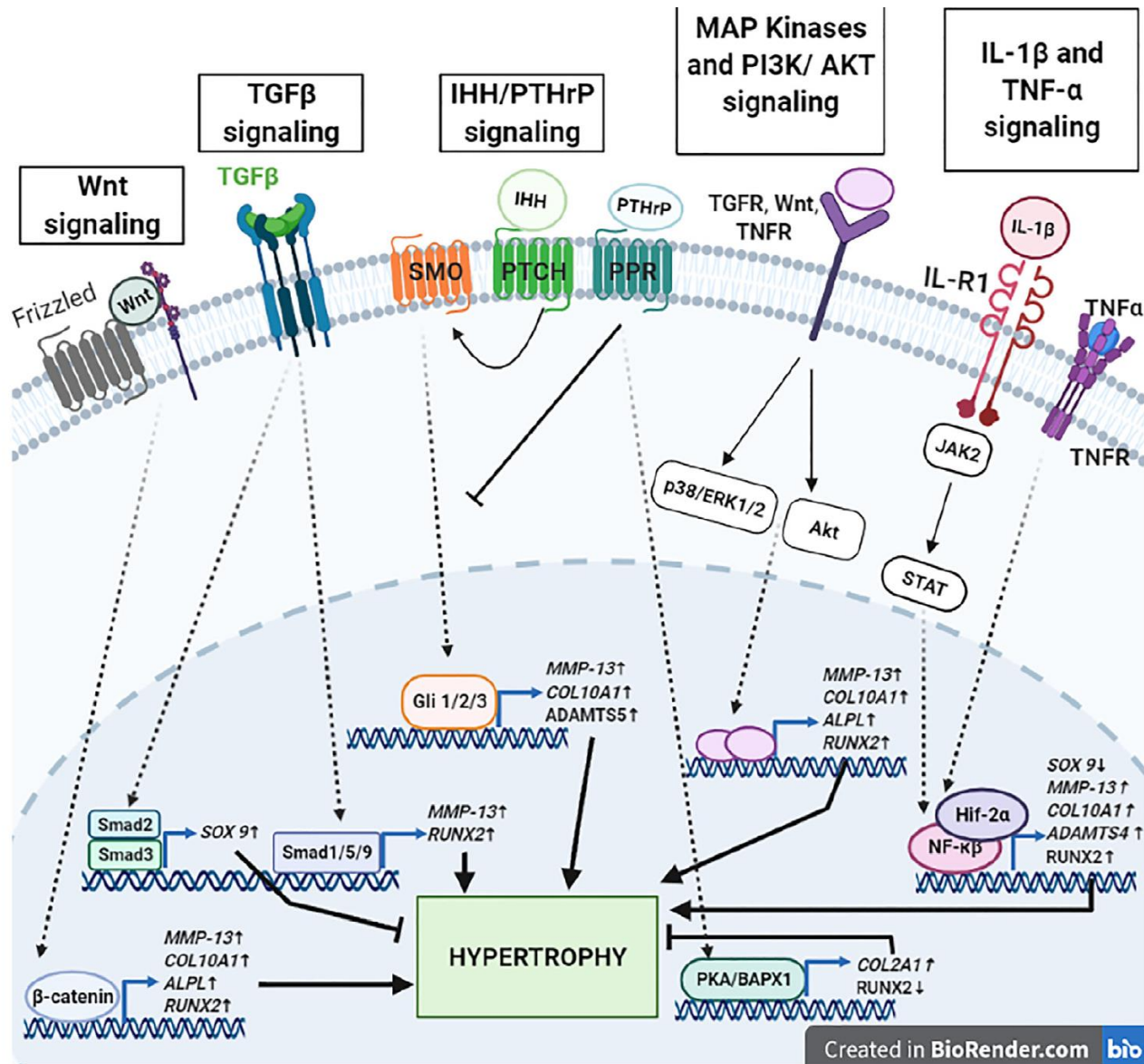
**Rheumatology key messages**

- Canonical Wnt signalling plays an active role in the development of OA pathology.
- Although providing opportunities, Wnt/TGF $\beta$  crosstalk still is too incomprehensible to serve as therapeutic target in OA.
- Wnt-induced protein WISP1 seems important in osteoarthritic processes, providing an attractive therapeutic target.

# Αρχικά υπερτροφία του χονδροκυττάρου στην ΟΑ



**On the left, a normal articular chondrocyte is depicted together with the positive stimuli that induce chondrocyte homeostasis. Conversely, on the right a hypertrophic chondrocyte is shown, including the signaling and responses that occur during OA**



# Σηματοδότηση της υπερτροφίας του χονδροκυττάρου στην ΟΑ



# Joint distraction for osteoarthritis: clinical evidence and molecular mechanisms

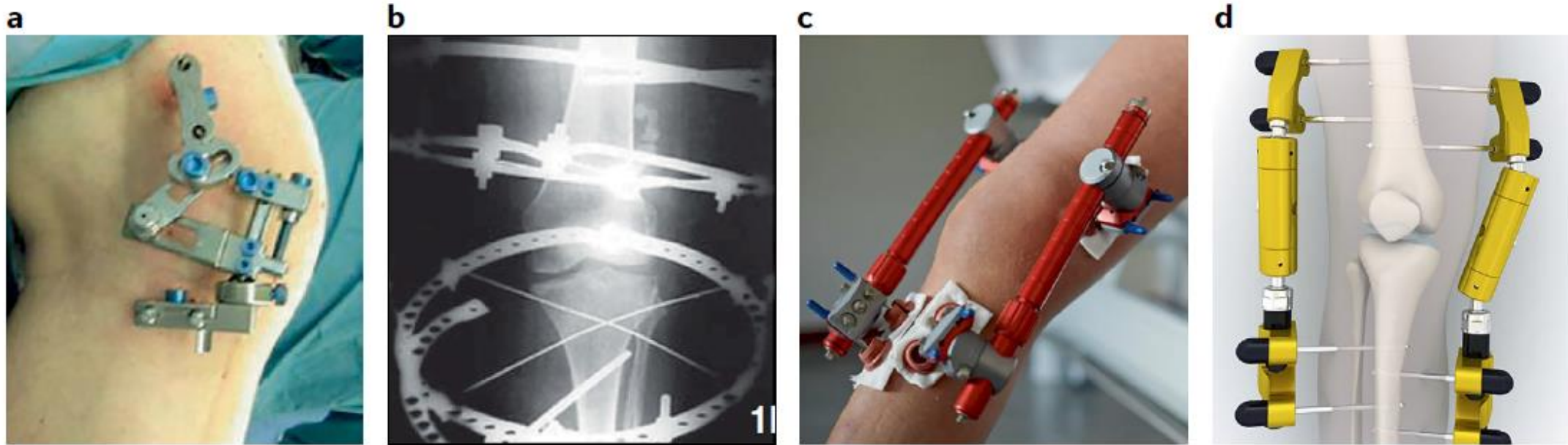
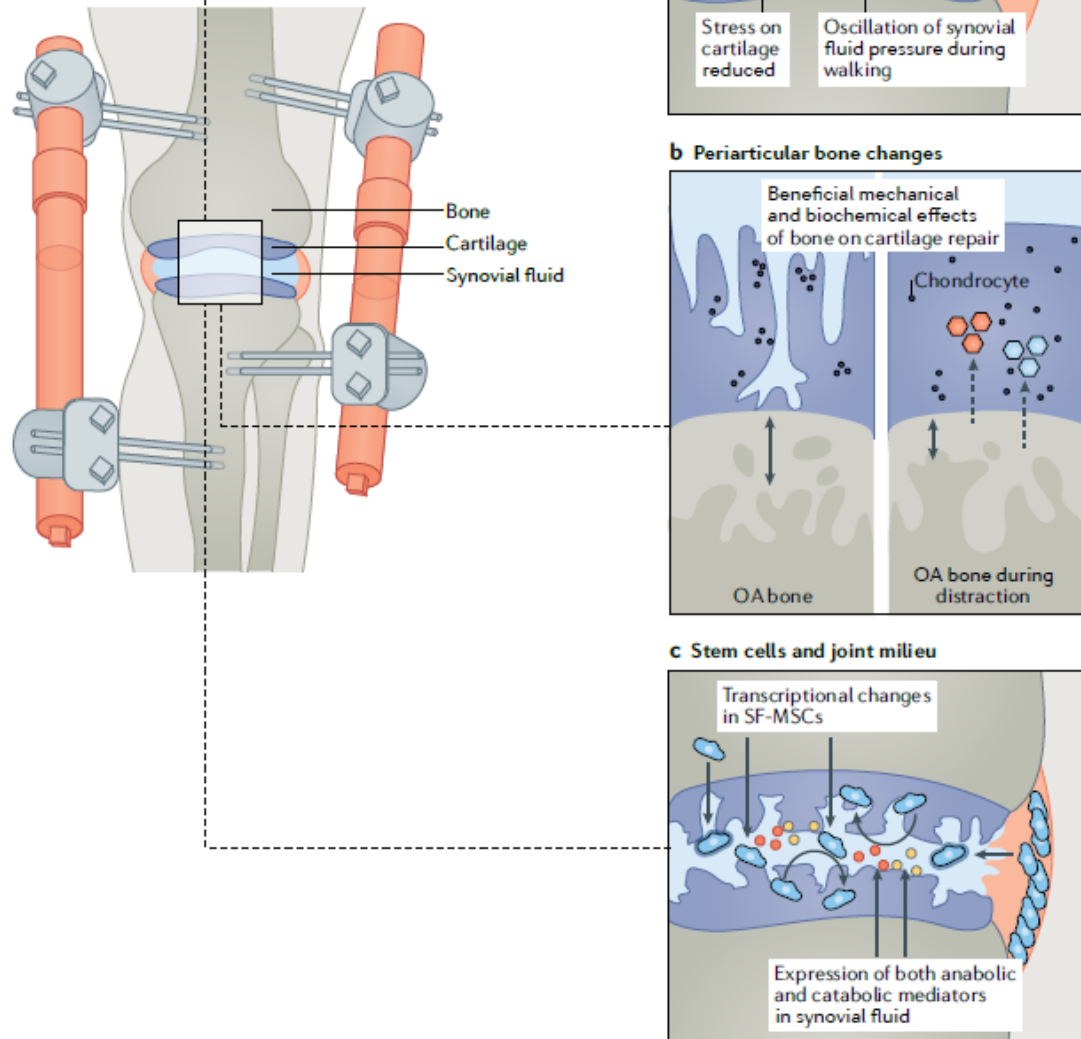


Fig. 1 | **Different type of frames used for knee joint distraction.** Four different frames that have been used in completed or ongoing clinical studies of knee joint distraction are depicted. **a** | A custom articulated distraction device<sup>14</sup>. **b** | The Ilizarov circular frame<sup>18</sup>. **c** | The Monotube® Triax™ external fixation system<sup>27</sup>. **d** | The KneeReviver frame<sup>40,105</sup>. All type of frames rely on comparable mechanical principles and allow movement under loading, leading to synovial pressure changes that are considered essential for stimulating joint repair by joint distraction. Part **a** reprinted with permission from REF.<sup>14</sup>, Elsevier. Part **b** republished with the permission of Slack Incorporated, from Aly et al. Arthrodiastasis for management of knee osteoarthritis. *Orthopedics* **34**, e338-43 (2011)<sup>18</sup>; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc. Part **c** reprinted with permission from REF.<sup>27</sup>, SAGE Publications. Part **d**, image courtesy of ArthroSave B. V.

# Διόρθωση μηχανικής φόρτισης στην ΟΑ: κλινική απόδειξη και μοριακοί μηχανισμοί



**Overview of joint processes and molecular mechanisms during and after joint distraction.** Distraction changes the osteoarthritis (OA)-related homeostasis in the joint. **a** | Joint distraction reduces mechanical (over)load on the articular cartilage surfaces, thereby preventing wear and tear and potentially initiating intrinsic cartilage repair activity. Resilience in the distraction frame causes synovial fluid pressure changes during loading and unloading of the joint, improving the nutrition of the cartilage and stimulating the repair activities and processes of chondrocytes. **b** | Joint distraction also results in considerable peri-articular bone changes. Altered activity of bone cells may add to release of trophic factors (hexagonal shapes) to support cartilage repair. **c** | Restoration of the mechanical and biochemical environment of the joint, including the loss of the hyaluronic acid coating (blue outline) from synovial fluid-derived mesenchymal stem cells (SF-MSCs), might therefore provide a window of opportunity in which joint-resident MSCs can attach to injury sites and repair tissues.

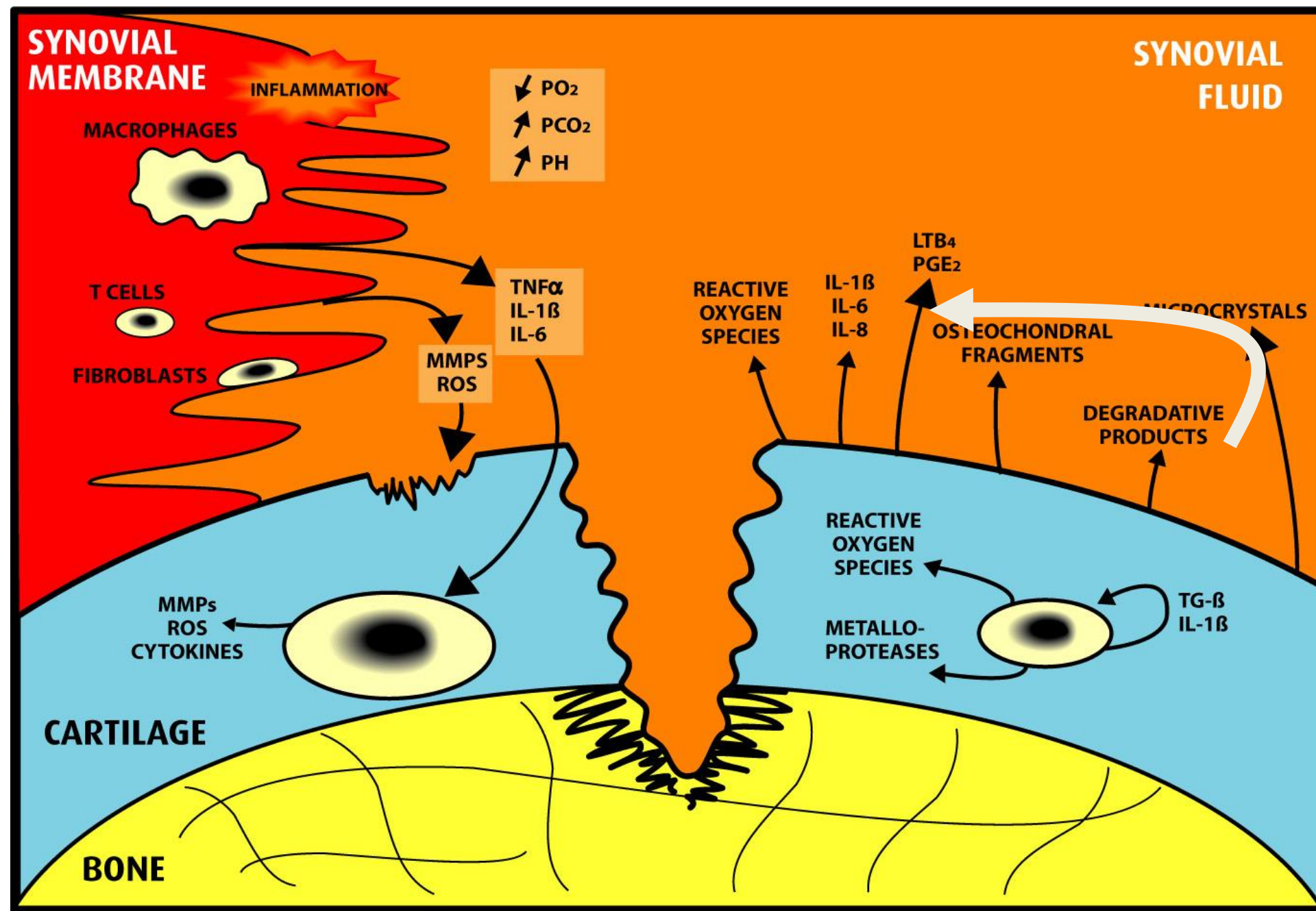


## Χόνδρος, άσκηση και ΟΑ

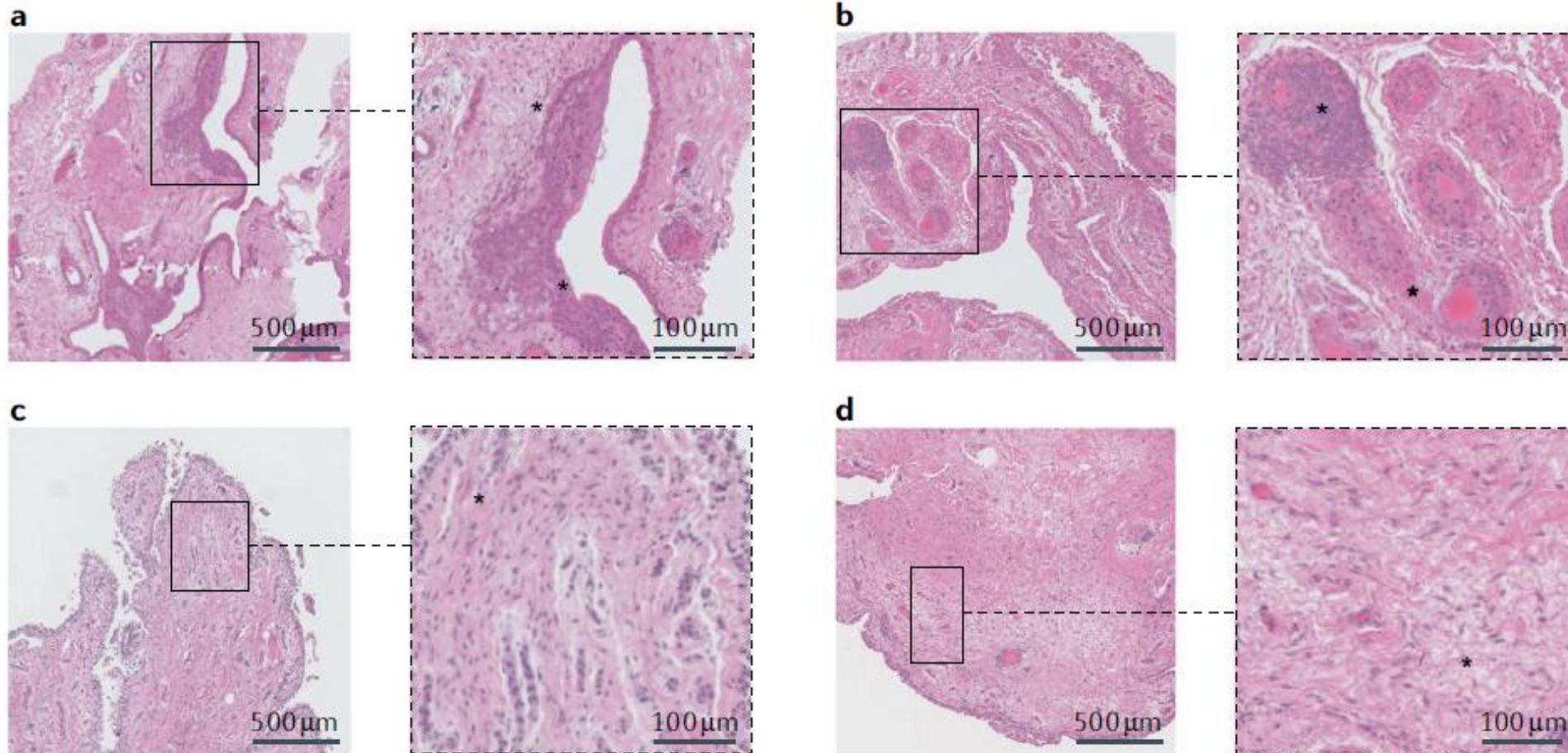
A crucial component of cartilage lubrication and integrity, lubricin is a surface-active mucinous glycoprotein released by the synovial joint. Its expression increases with joint movement. In healthy joints, lubricin molecules cover the cartilage surface to lubricate the boundary of the joint and inhibit protein and cell attachment. Patients with joint trauma, inflammatory arthritis, or genetically mediated lubricin deficiency, who do not produce enough lubricin to protect the articular cartilage, develop arthropathy. Irisin, sometimes known as the “sports hormone”, is a myokine secreted primarily by skeletal muscle. It is a physiologically active protein that can enter the circulation as an endocrine factor, and its synthesis and secretion are primarily triggered by exercise-induced muscle contraction.

**Η βλάβη του υμένα στην ΟΑ**

Η φλεγμονή του  
 αρθρικού υμένα  
 είναι βασικό  
 στοιχείο στην  
 παθογένεση της  
 ΟΑ

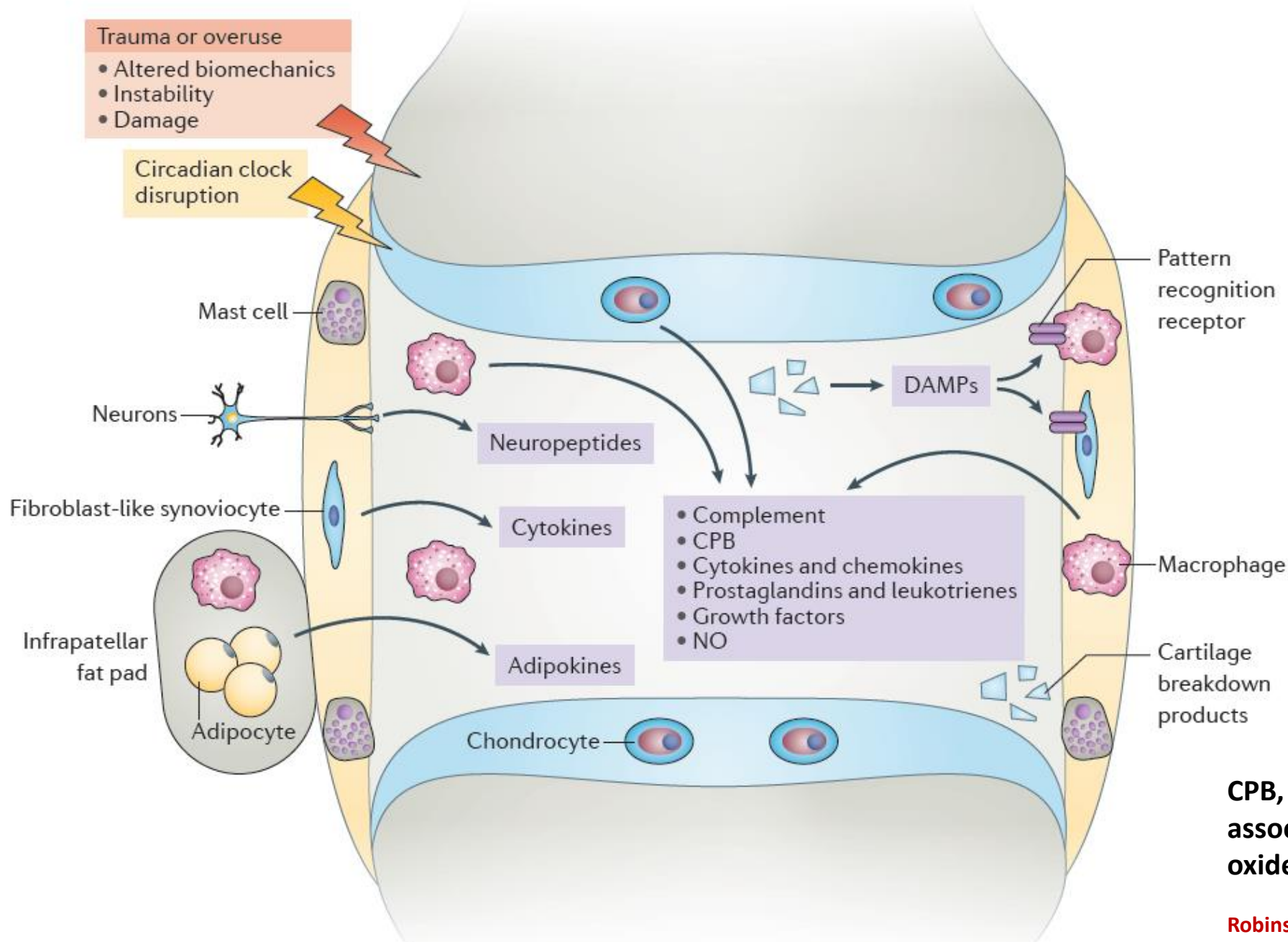


# Παθοφυσιολογία της φλεγμονής στην ΟΑ

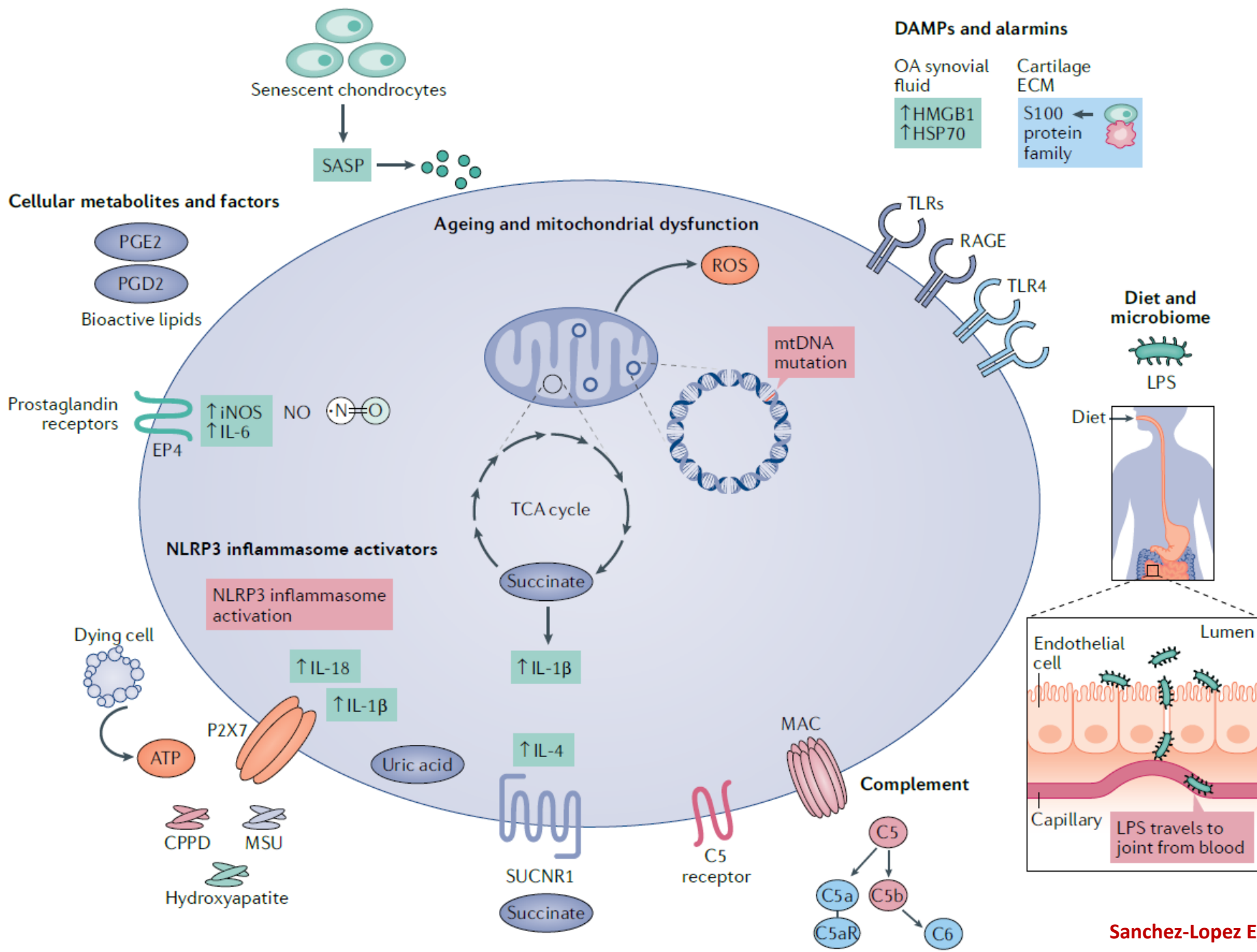


**Φλεγμονή του υμένα και ίνωση στην ΟΑ.** Χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης του υμένα από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TKR. a,b | Στοιχεία φλεγμονώδους φαινότυπου τονίζονται στα μεγενθυμένα ένθετα, περιλαμβάνοντας υπερπλασία της επιπολής στιβάδας (αστερίσκος στο τμήμα a), και κυτταρικά διηθήματα και αγγείωση της υποκείμενης στιβάδας (αστερίσκος στο τμήμα b). c,d | Στοιχεία ινωτικού φαινότυπου τονίζονται στα ένθετα, περιλαμβάνοντας ίνωση της υποκείμενης στιβάδας (αστερίσκος στο τμήμα c και d).

# Οι μοριακοί μηχανισμοί της χαμηλού βαθμού φλεγμονής στην ΟΑ



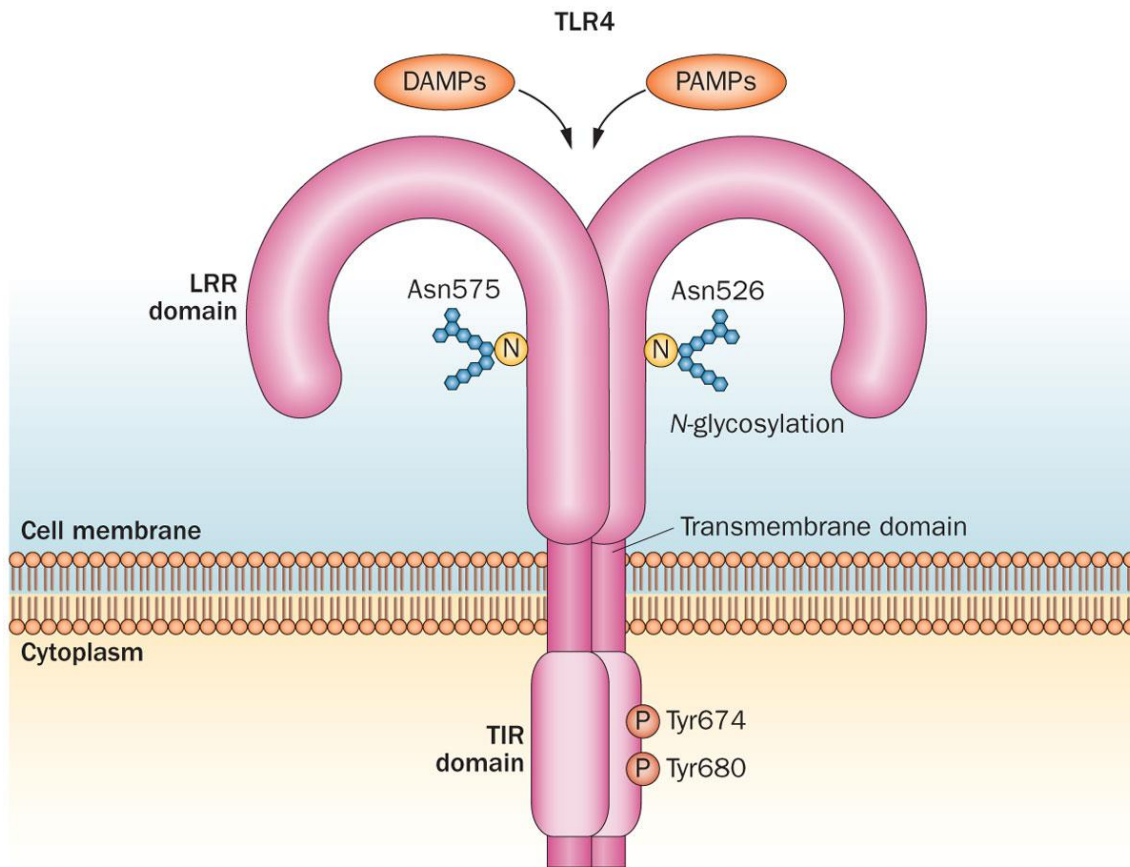
**CPB, carboxypeptidase B; DAMPs, disease-associated molecular patterns; NO, nitric oxide**



# Μοριακοί μεσολαβητές στην φλεγμονή του υμένα στην ΟΑ



## TLR4 signalling in osteoarthritis —finding targets for candidate DMOADs



Nature Reviews | **Rheumatology**

### Key points

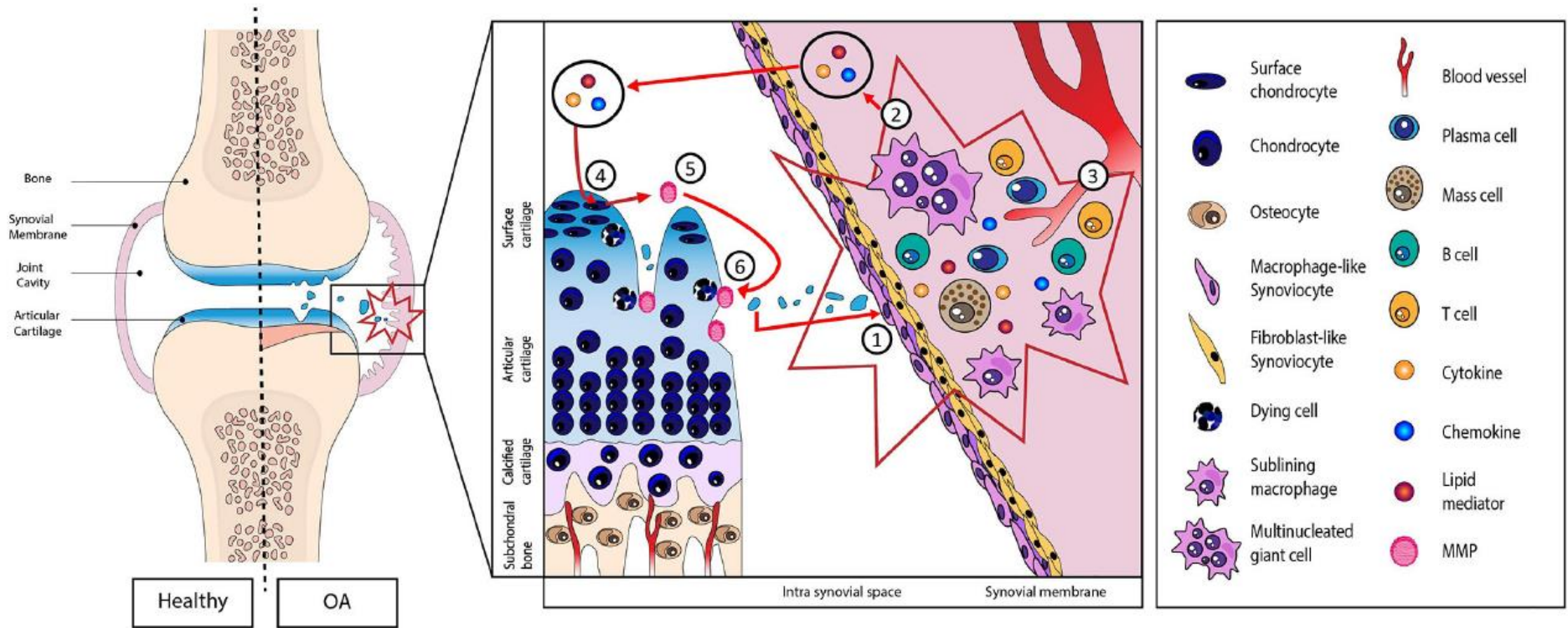
Inflammation and inflammation-induced catabolism (for example, involving activation of matrix metalloproteinases) are tightly controlled by Toll-like-receptor-mediated innate immune responses. Toll-like-receptor 4 (TLR4) binds a number of different agonists, some of which (so-called damage-associated molecular patterns) are released when tissues are damaged.

The expression of TLR4 in cartilage is increased throughout the development of osteoarthritis (OA). Many TLR4 agonists that have been identified in the joints of patients with OA can induce inflammatory responses in *ex vivo* tissue samples from these patients.

Several pathways modulate TLR4 signalling in joint tissues, and a number of TLR4 blockers might be candidate disease-modifying OA drugs (DMOADs).

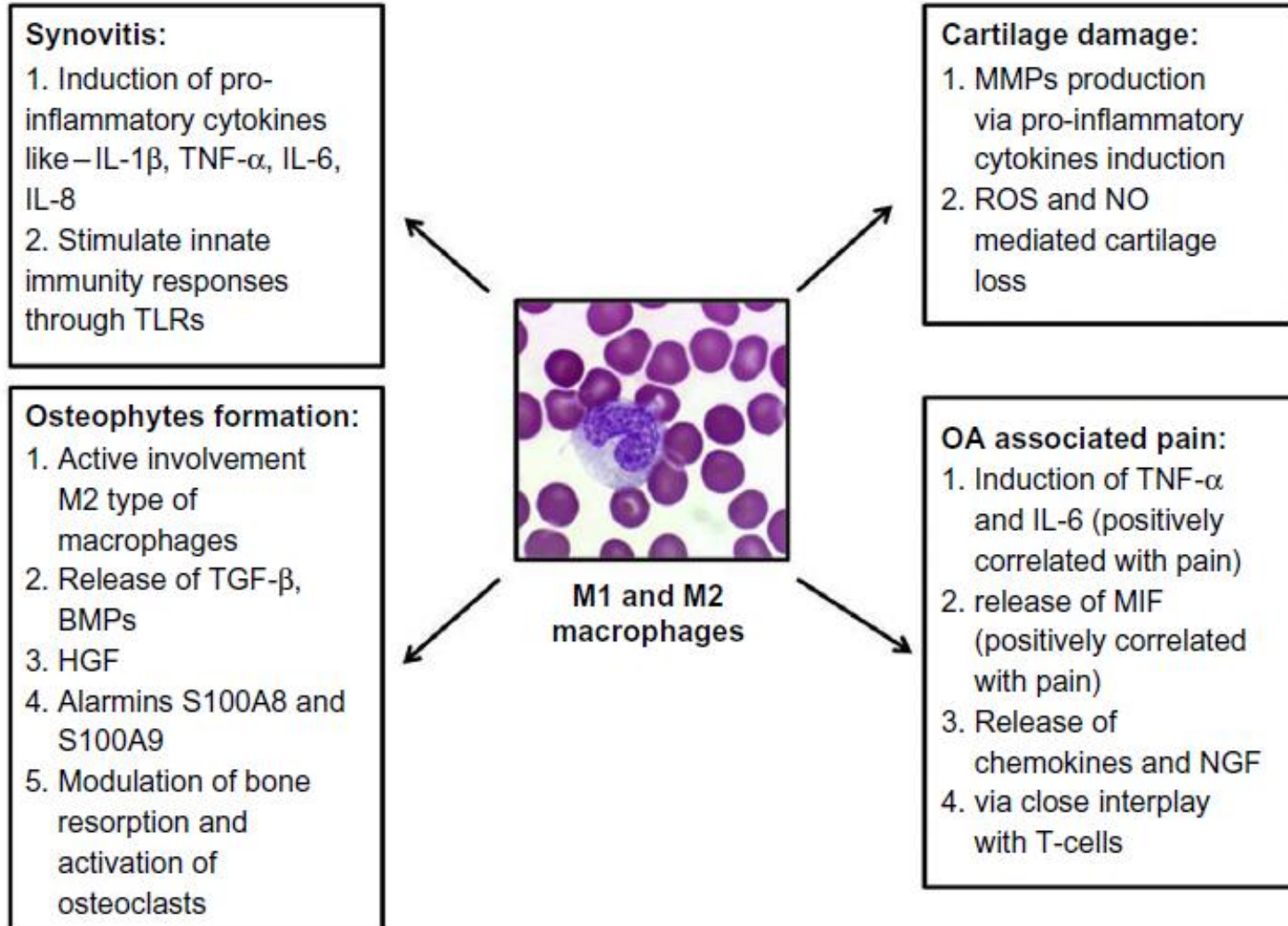
- damage-associated molecular patterns (DAMPs)
- pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)

# Τα DAMPs στην ΟΑ



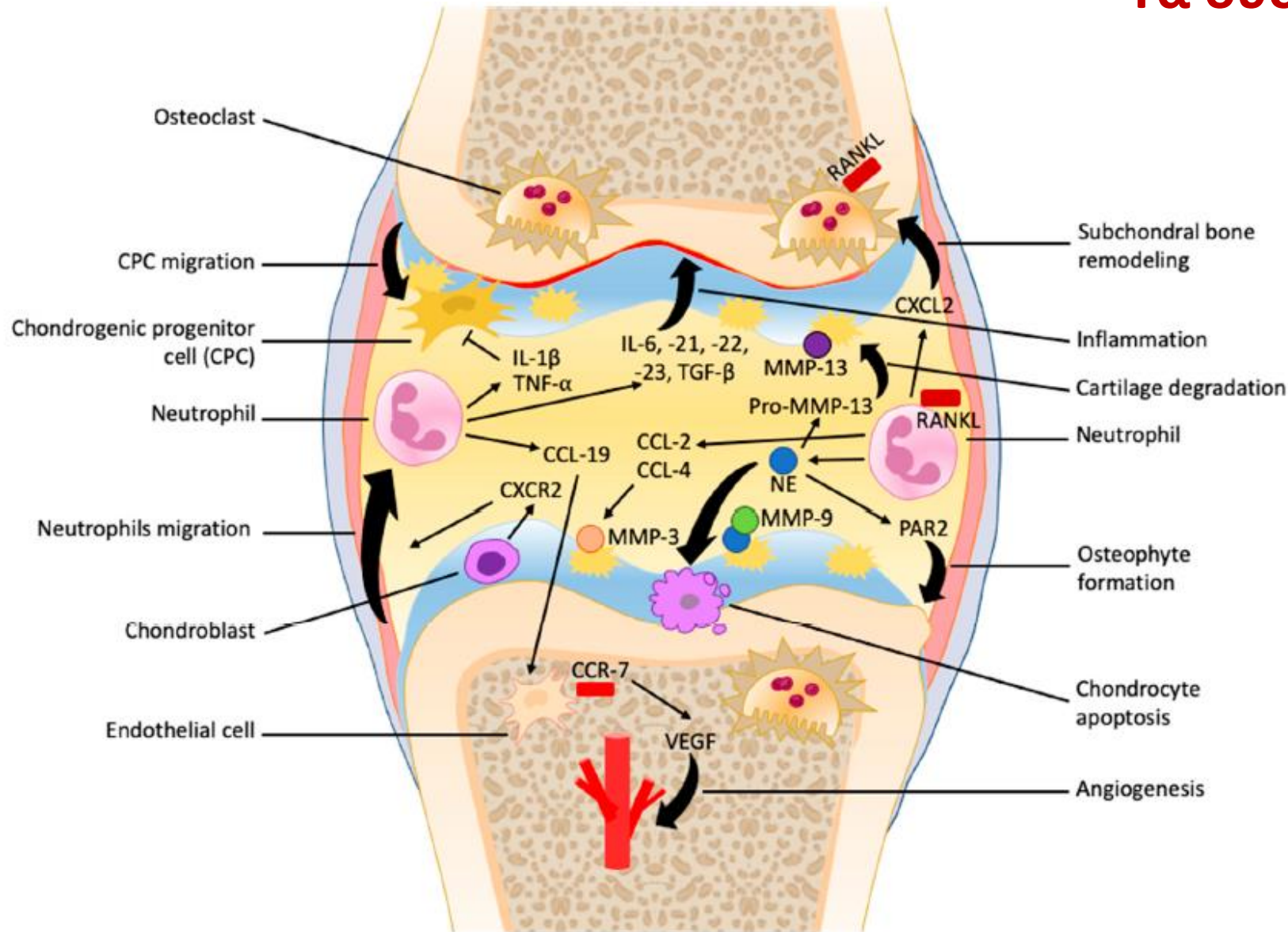
Schematic representation of the role of damage-associated molecular patterns (DAMPs) in the initiation and perpetuation of the low-grade systemic inflammation. (1) DAMPs released from extracellular matrix to the joint cavity during cartilage degradation. (2) Proliferation and hyperplasia of the lining cells along with inflammatory cell infiltration and (3) neoangiogenesis. (4) Production of inflammatory mediators (cytokines, chemokines, lipid mediators, and DAMPs themselves) into the synovial fluid. (5) These mediators then activate chondrocytes that in turn produce metalloproteinase resulting in a vicious cycle (6) between cartilage and synovial membrane.

# M1 και M2 μακροφάγα στην ΟΑ



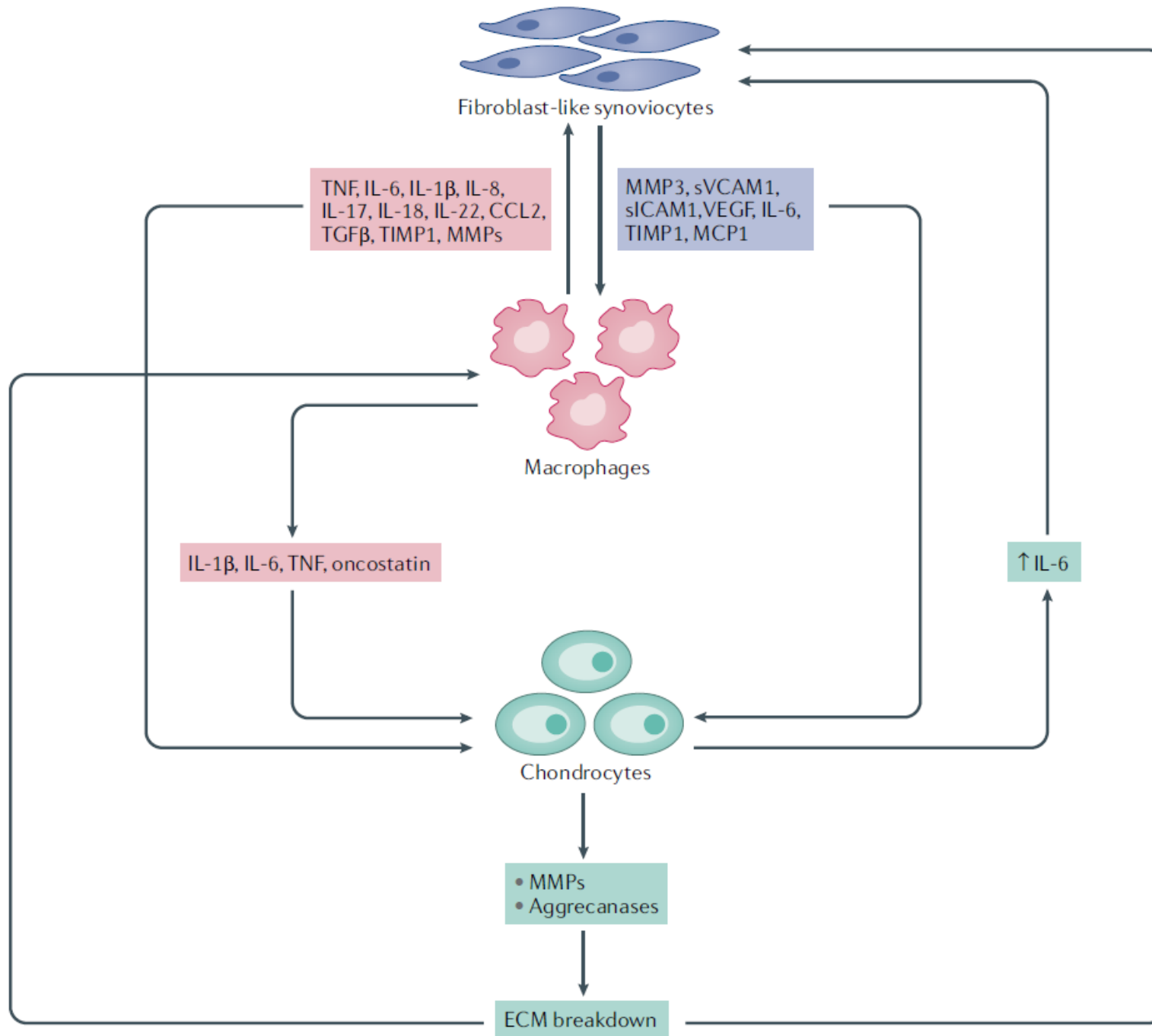
An outline of the involvement of macrophages in to key pathological events of OA. The cells have a strong linkage with synovitis through the induction of proinflammatory mediators and activation of immune responses. Macrophages contribute for cartilage damage through the release of MMP-1, 3 and 9, while indirect stimulation of MMPs is through pro-inflammatory cytokine, ROS and NO. They play an active role in osteophytes formation by the release of  $\text{TGF-}\beta$ , bone morphogenic proteins (BMPs), alarmins and by modulation of bone resorption process.

# Τα ουδετερόφιλα στην ΟΑκή άρθρωση



Neutrophils are recruited at the synovial capsule and contribute to the secretion of many cytokines and chemokines within synovial fluid that promote inflammation and vascular infiltration and inhibit chondrogenic progenitor cell migration. The formation of neutrophil elastase (NE) enhances cartilage degradation, chondrocytes apoptosis, unbalanced subchondral bone remodeling, and osteophyte formation.

## Κυτταρικές αλληλεπιδράσεις στον υμένα και εξέλιξη της ΟΑ



Activated fibroblast-like synoviocytes (FLS) in the osteoarthritis (OA) synovium secrete, among other factors, cytokines, growth factors, matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs), which contribute to macrophage activation and stimulate catabolic pathways in chondrocytes. Similarly, activated macrophages secrete pro-inflammatory mediators that stimulate FLS and chondrocytes, promoting the degradation of extracellular matrix (ECM) components. ECM degradation products further activate both FLS and macrophages, resulting in a repeating cycle of inflammation and cartilage degradation.



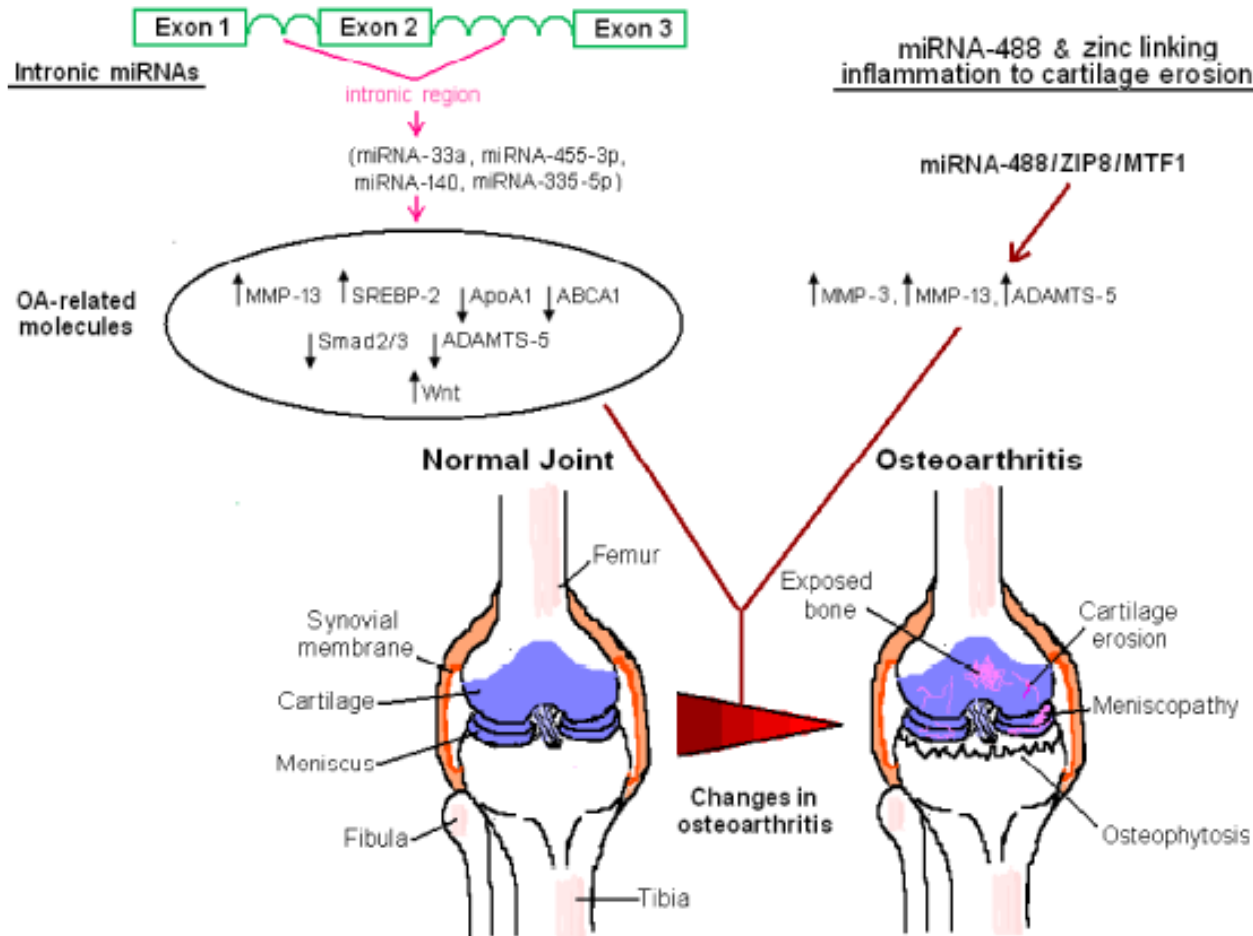
# microRNAs: εξελισσόμενη έρευνα στην ΟΑ

- **Micro ribonucleic acids (microRNAs or miRNAs) είναι απλής έλικας μη κωδικοποιούντα μόρια RNA που βρίσκονται σε ζώα και φυτά. Είναι μικρά μόρια, συνήθους μεγέθους 10-25 νουκλεοτίδια. Από την πρώτη περιγραφή τους προ 20ετίας, σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί περίπου 28.000 ανεξάρτητα miRNAs.**
- **Η ονομασία τους έχει ένα πρόθεμα για κάθε είδος (hsa για ανθρώπους) και έναν αριθμό ταυτότητας για κάθε miRNA, για παράδειγμα hsa-miR-1407,9, αν και το πρόθεμα παραλείπεται συνήθως στα ανθρώπινα miRNAs.**
- **Τα miRNAs είναι κύριας σημασίας στη ρύθμιση βιοχημικών μονοπατιών, συμπεριλαμβάνοντας την κυτταρική διαφοροποίηση, πρόοδο του κυτταρικού κύκλου και την απόπτωση.**
- **Κύρια δραστηριότητά τους είναι η καταστολή του γονιδίου στόχου μέσω δέσμησης στο δικό του mRNA**

# The Role of miRNAs in Common Inflammatory Arthropathies: Osteoarthritis and Gouty Arthritis

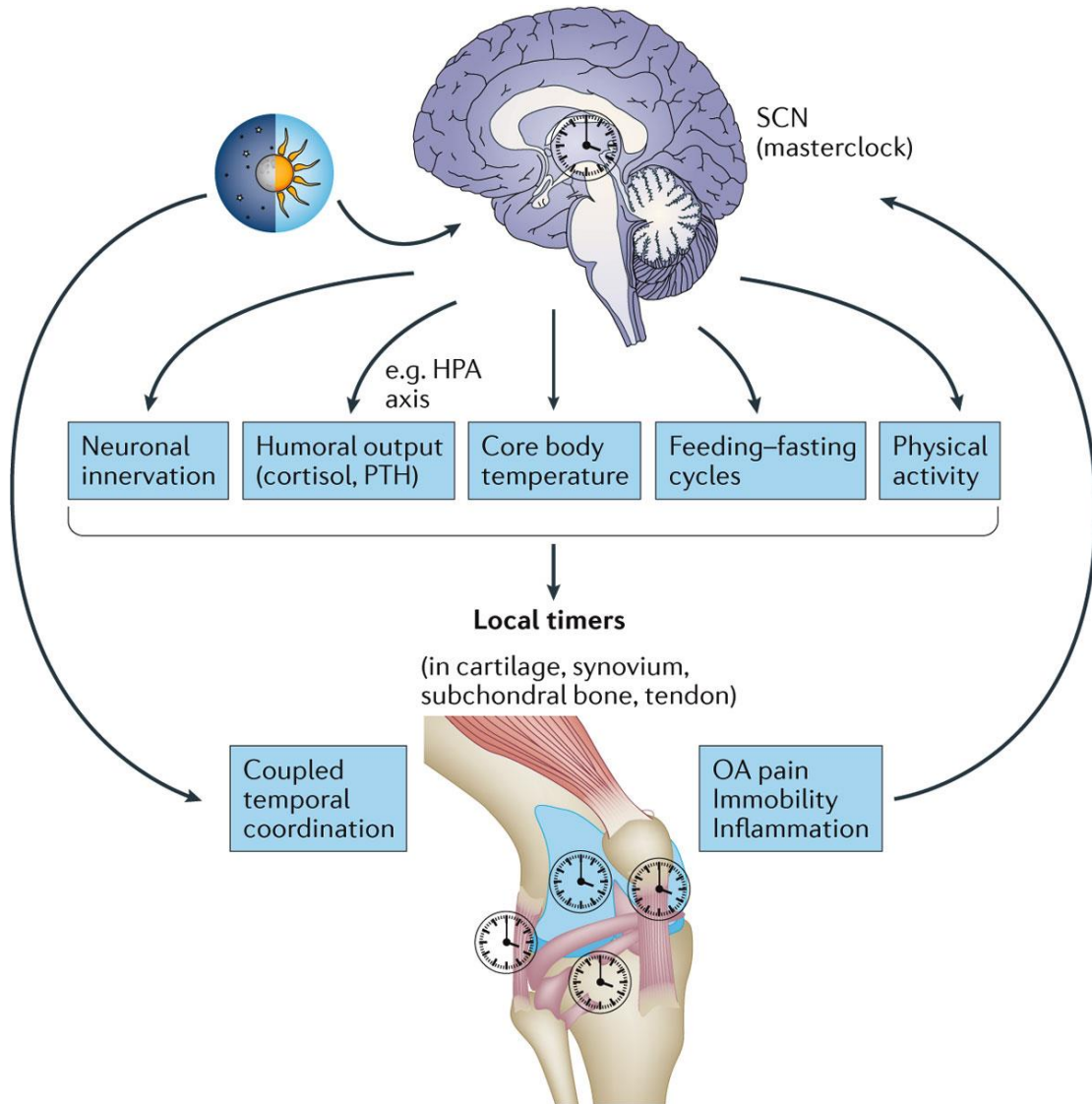
Panagiota Papanagnou <sup>1,\*</sup>, Theodora Stivarou <sup>1,2</sup> and Maria Tsironi <sup>1</sup>

## microRNAs: εξελισσόμενη έρευνα στην ΟΑ

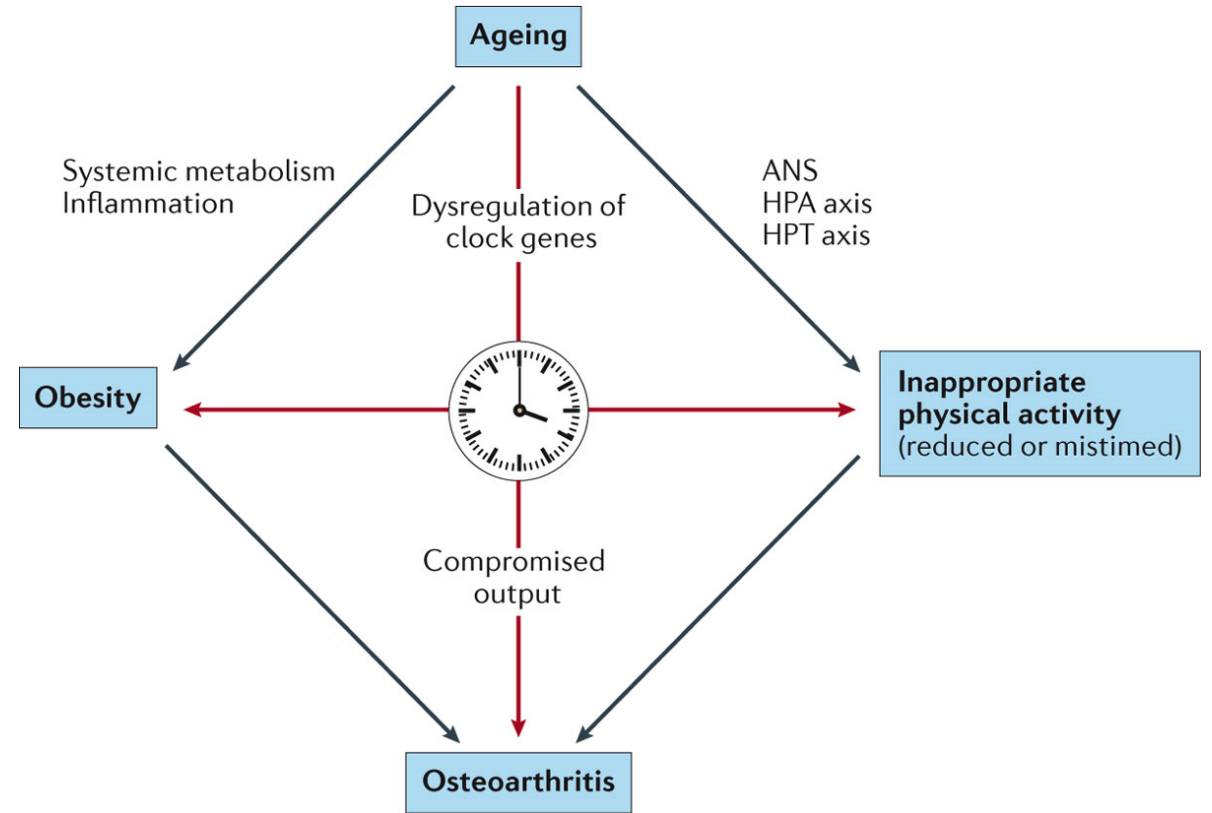


Intronic microRNAs (miRNAs) and the miRNA-488/ZIP8/MTF1 pathway are critically involved in the pathogenesis of osteoarthritis (OA). Distinct miRNAs (miRNA-33a, miRNA-455-3p, miRNA-140, and miRNA-335-5p) reside within intronic regions of human genes and they modulate the expression of a series of molecules either positively (upward pointing or negatively (downward pointing arrows) associated with the development of osteoarthritis

# Ο άξονας εγκεφάλου –άρθρωσης στην ΟΑ: Νεύρα, κιρκάδιο ρολόι και πέραν



Nature Reviews | Rheumatology

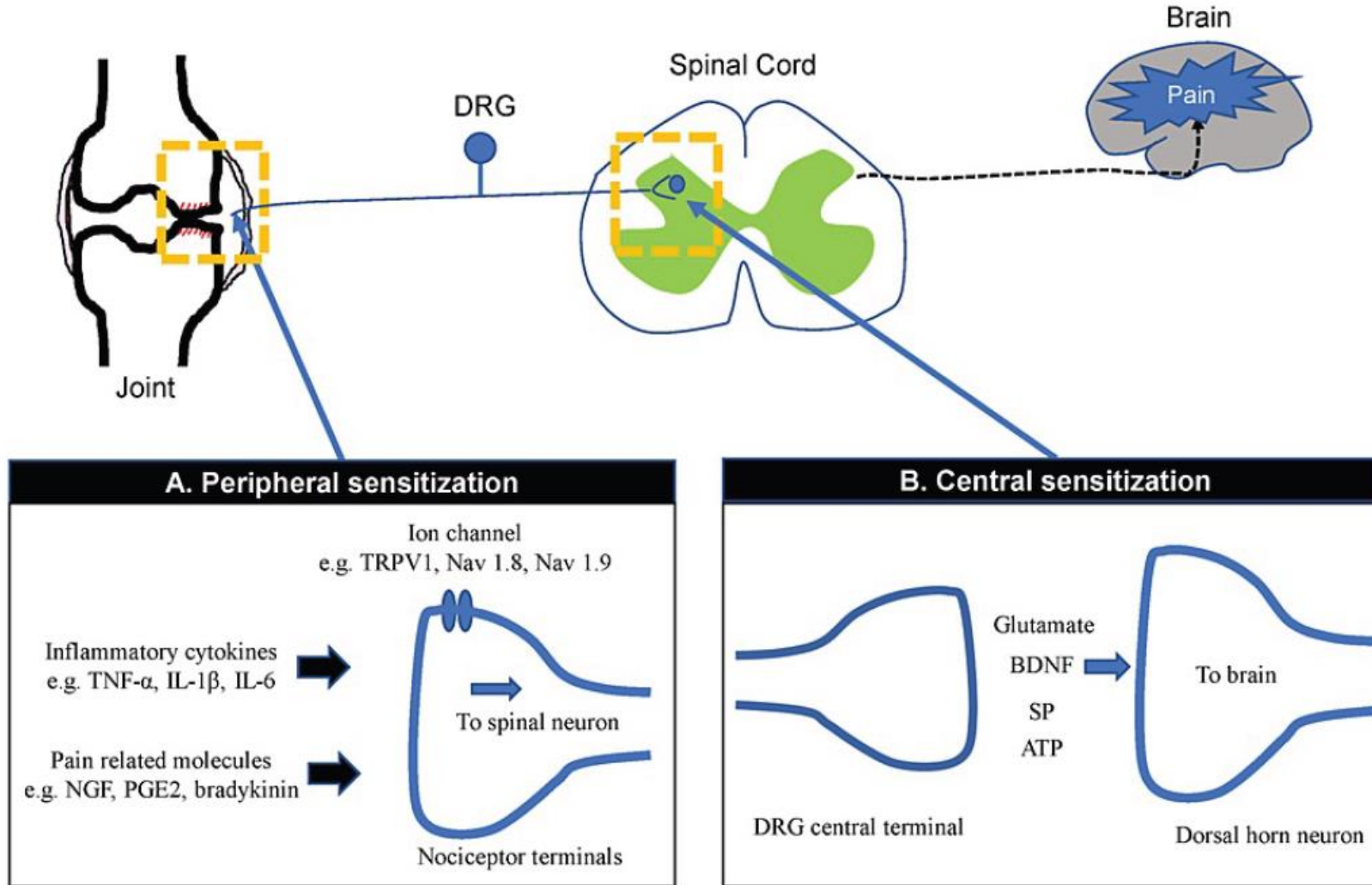


Nature Reviews | Rheumatology

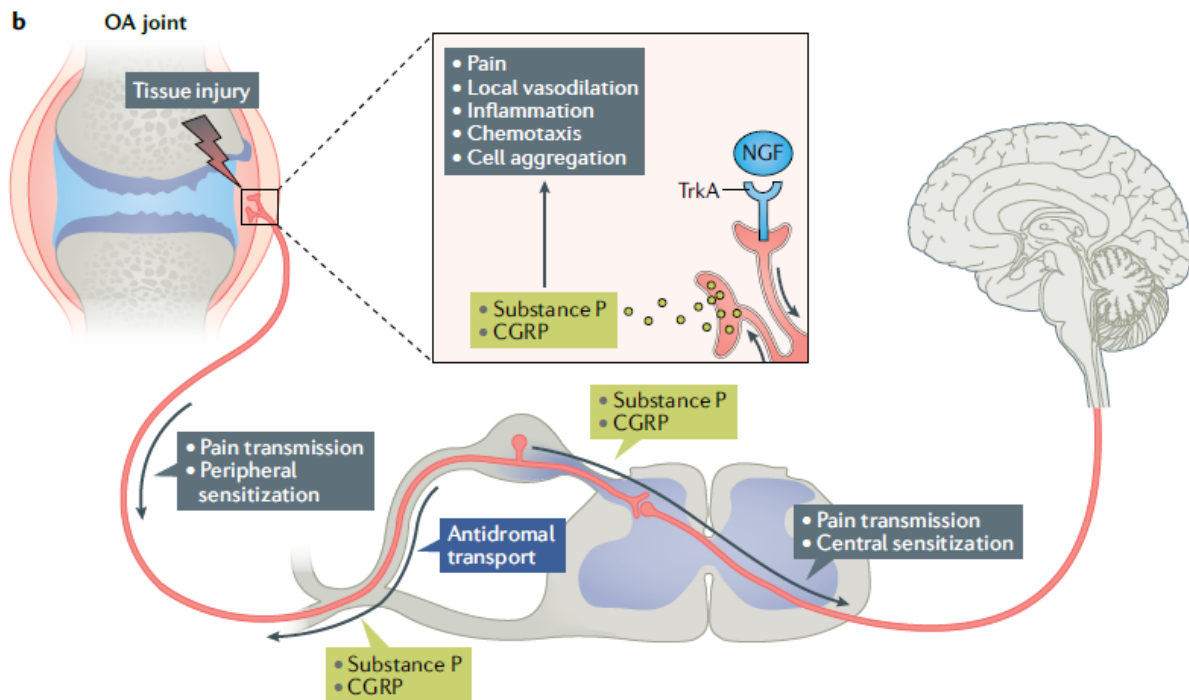
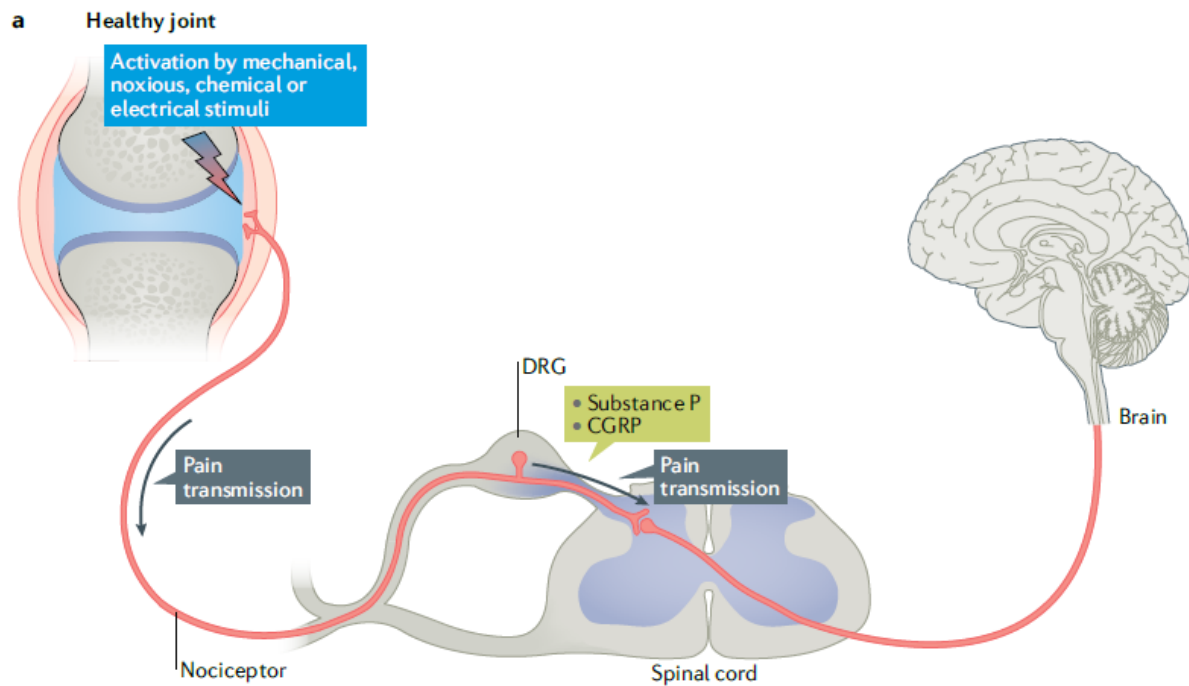
Berenbaum F, Nat Rev Rheumatol. 2016;12(9):508-16



# Περιφερική και κεντρική ευαισθητοποίηση στο ΟΑκό άλγος



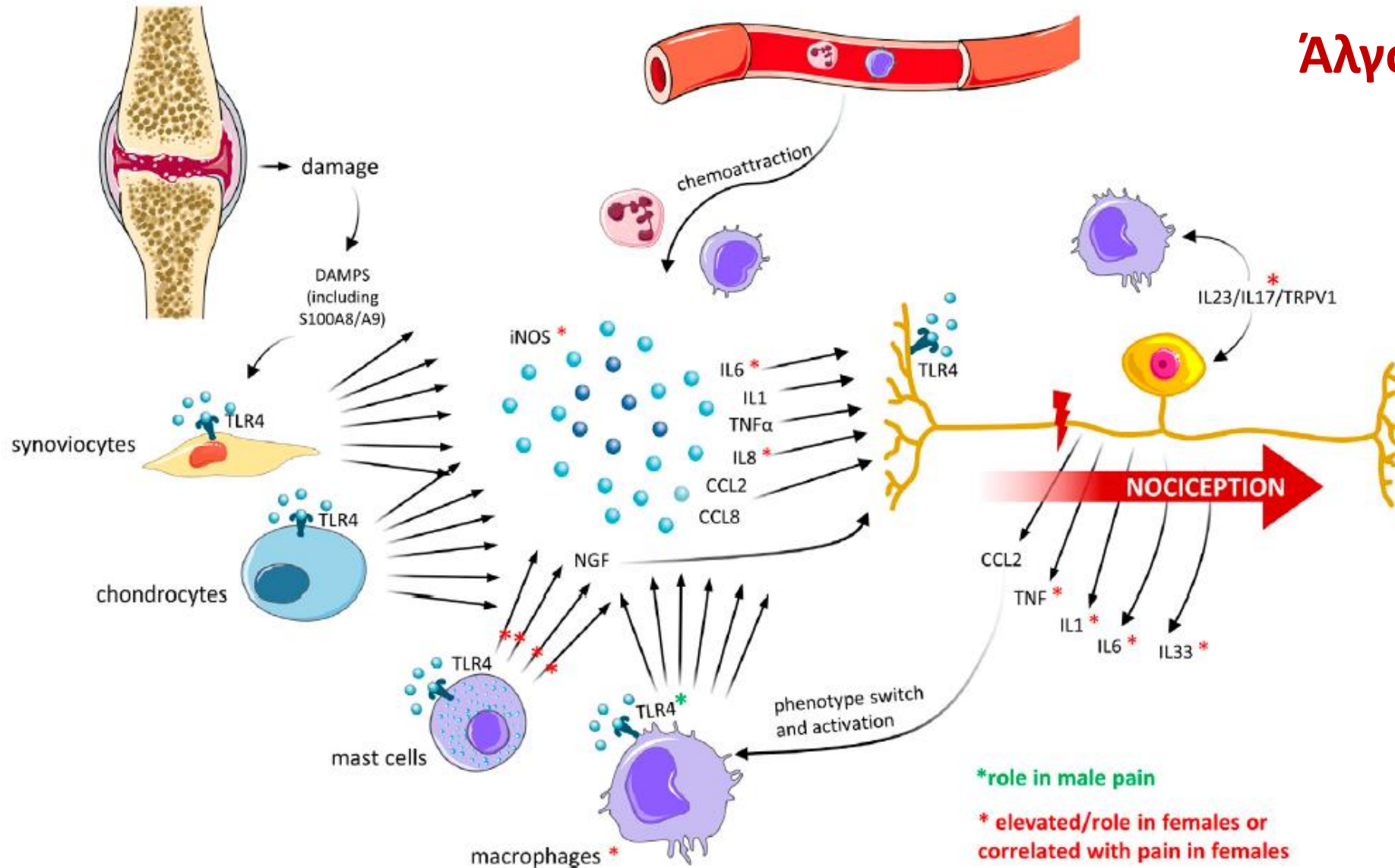
Mediators (inflammatory cytokines, pain-related molecules) released from joint tissues activate peripheral nerve terminals of nociceptor neurons (peripheral sensitization). Persistent pain or inflammation causes activation and repetitive firing in afferent C-fiber nociceptors, which triggers the release of neurotransmitter in the synapse of the dorsal horn (central sensitization). Glutamate, ATP, substance P (SP), and cytokines from DRG central terminals mediate neurotransmission to second-order postsynaptic neurons that relay signals to the brain



# Νευρογενής φλεγμονή στο άλγος της ΟΑ

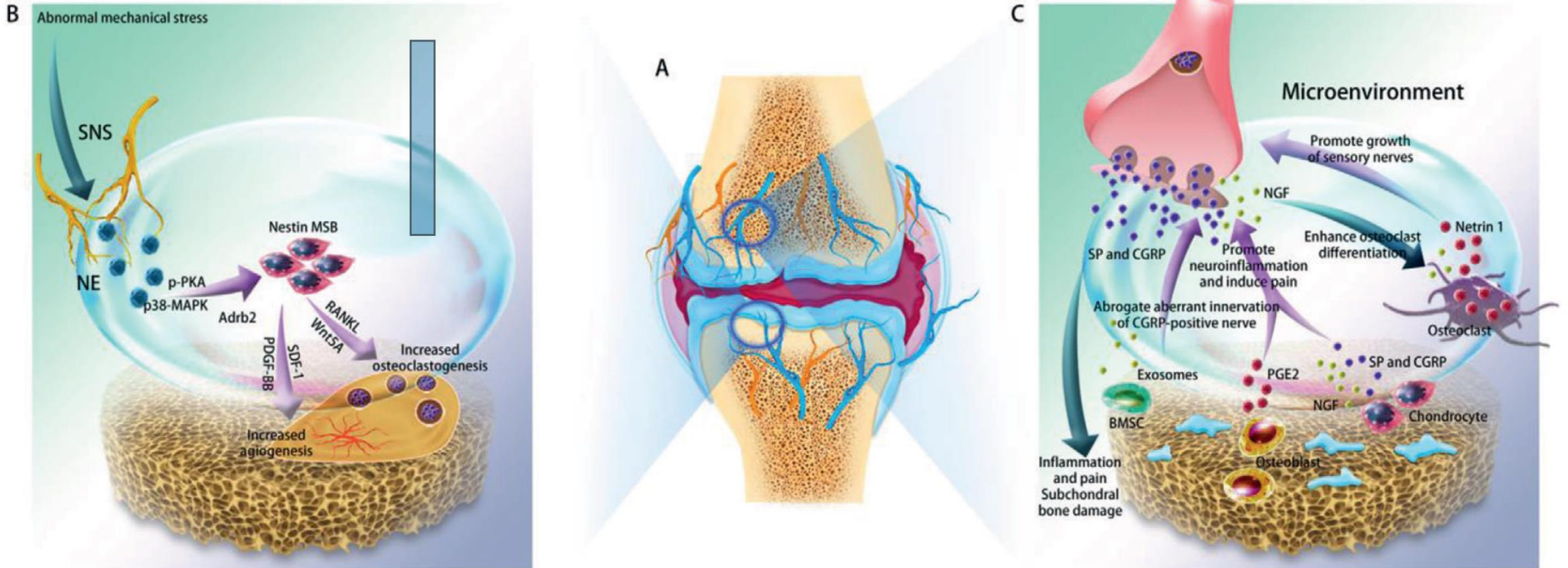
| Occasional pain stimuli (mechanical, noxious, chemical or electrical) are transmitted from nociceptors in the joints to the nucleus of dorsal root ganglia (DRG) via action potentials, which trigger the transportation of neurotransmitters such as substance P and calcitonin gene-related peptide (CGRP) to the spinal cord. b | Chronic painful stimuli in the joints (such as those that occur in osteoarthritis (OA)) induce an increase in nerve growth factor (NGF), which binds to the high affinity receptor tyrosine kinase A (TrkA). The NGF–TrkA complex that is formed is translocated to the DRG nucleus and induces the overexpression of substance P and CGRP. These neurotransmitters convey pain signals to the spinal cord, but are also transported back towards the joints via antidromal transport and released at the nociceptor. In the joints, substance P and CGRP function as strong inducers of local inflammation. At the same time, NGF also induces increased excitability in the neuron by activating acid-sensing ion channels, resulting in peripheral hypersensitization. Chronic pain stimuli also change neuronal activity in the central nervous system by increasing membrane excitability or reducing axonal inhibition, known as central sensitization.

# Άλγος και φύλο στην ΟΑ



Sex differences in innate immune mediators in the joint and crosstalk with OA pain. Recent OA preclinical and clinical studies have described differences in the expression of mediators of the innate immune system, which correlated with differences in pain perception between men and women.

# Αλληλεπίδραση οστού και περιφερικών νεύρων στην ΟΑ



A) Innervation of cartilage, subchondral bone, synovium and the joint capsule during osteoarthritis. Blue indicates sensory nerves. Yellow indicates sympathetic nerves. B) Regulatory roles of sympathetic nerves on bone metabolism during osteoarthritis. NE released by sympathetic nerves play a regulatory role on bone metabolism during TMJ osteoarthritis caused by unilateral anterior crossbite through acting on  $\beta_2$ AR (Adrb2). And selective deletion of  $\beta_2$ AR (Adrb2) in nestin+ MSCs could attenuate progression of condylar subchondral bone loss as well as cartilage degradation. C: Bilateral communication between bone and peripheral sensory nerves during OA. SNS: sympathetic nerve system. NE: norepinephrine. Adrb2:  $\beta_2$ -adrenergic receptors. NGF: nerve growth factor. SP: substance P. CGRP: calcitonin gene-related peptide. BMSC: bone marrow derived stroma cell.

# NGF στην ΟΑ

EMA/518254/2020  
EMA/V/C/005180

## Librela (*bedinvetmab*)

An overview of Librela and why it is authorised in the EU



### **What is Librela and what is it used for?**

Librela is a veterinary medicine used for the alleviation of pain associated with osteoarthritis in dogs. It contains the active substance bedinvetmab.

### **How is Librela used?**

Librela is a solution for injection to be given subcutaneously (under the skin); the recommended dose depends on the dog's weight, and is given once a month. The medicine can only be obtained with a prescription.

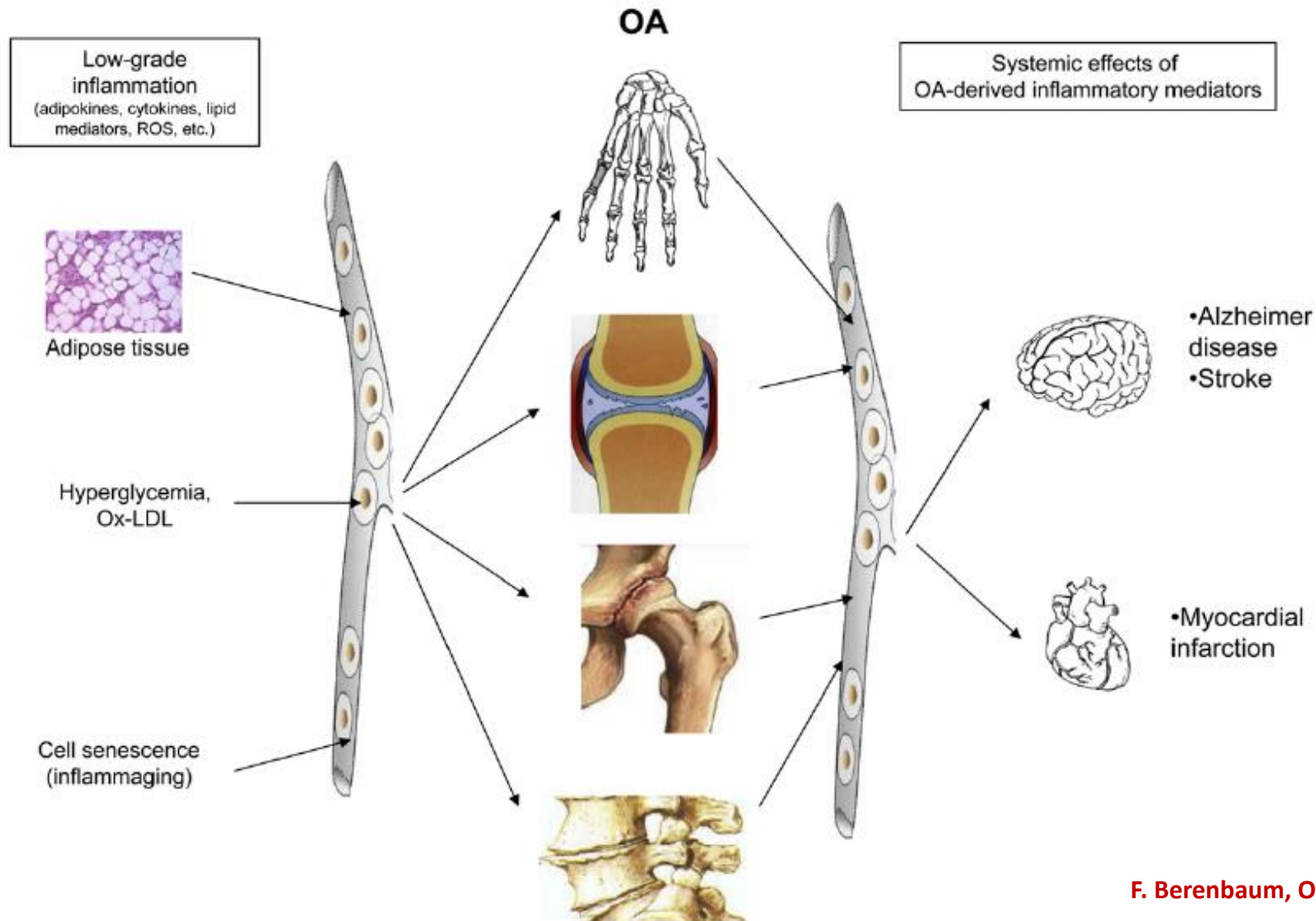
For more information about using Librela, see the package leaflet or contact your veterinarian or pharmacist.

### **How does Librela work?**

The active substance in Librela is bedinvetmab, a monoclonal antibody (a type of protein) designed to recognise and attach to a protein called nerve growth factor (NGF). Once attached, it prevents NGF from attaching to its receptors (targets) on nerve cells and interrupts the transmission of pain signals. This helps to bring relief from pain.

**Παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο και  
λιπώδης ιστός στην ΟΑ**

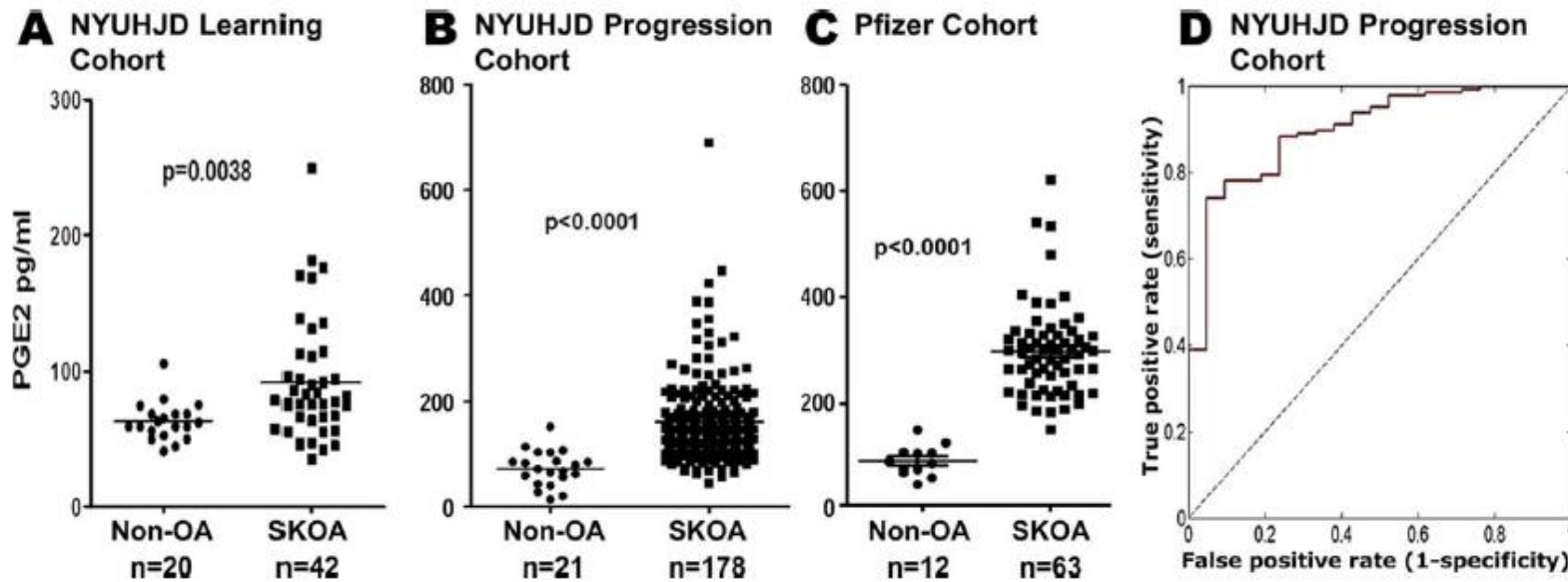
Review  
Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!)



## Χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή στην ΟΑ

### Low-Grade Inflammation in Symptomatic Knee Osteoarthritis

#### Prognostic Value of Inflammatory Plasma Lipids and Peripheral Blood Leukocyte Biomarkers

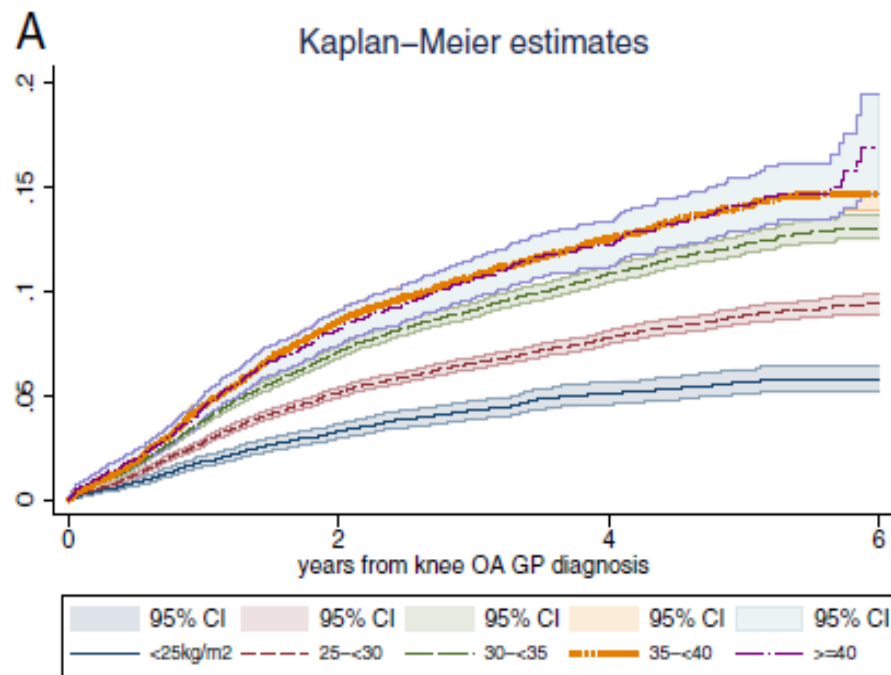


Επίπεδα προσταγλανδίνης E2 στο πλάσμα σε συμπτωματική και μη, ΟΑ του γόνατος και συσχέτιση με την εξέλιξη της ΟΑ

**Συμπέρασμα.** Οι φλεγμονώδεις βιοδείκτες των λιπιδίων του PGE2 και 15-HETE αναγνωρίζουν ασθενείς με συμπτωματική ΟΑ του γόνατος, και το φλεγμονώδες μεταγραφόσωμα των περιφερικών λευκοκυττάρων του αίματος (PBLs) προσδιορίζει μια υποομάδα ασθενών με συμπτωματική ΟΑ του γόνατος οι οποίοι είναι σε αυξημένο κίνδυνο για ακτινολογική εξέλιξη

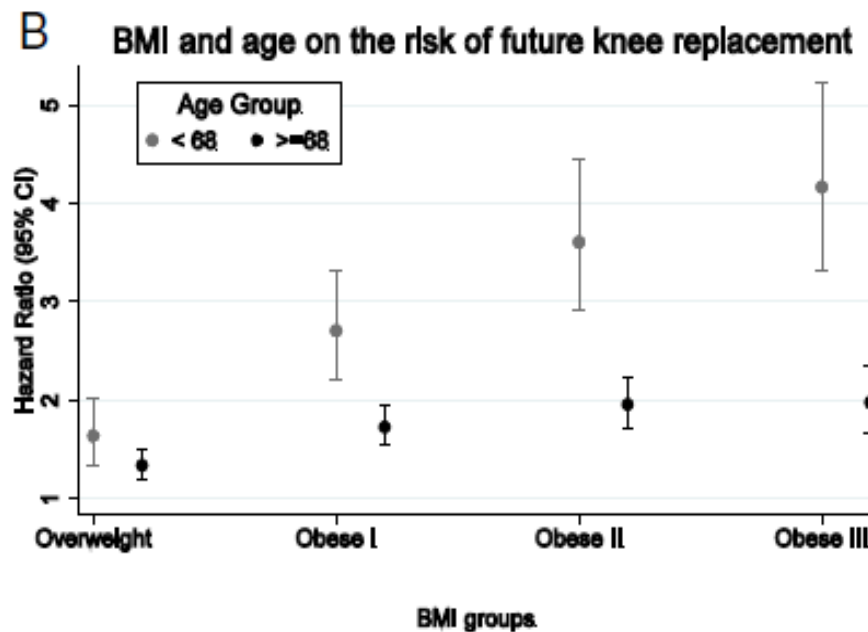


## Obesity and the Relative Risk of Knee Replacement Surgery in Patients With Knee Osteoarthritis



## Παχυσαρκία και πιθανότητα TKR

Συμμετέχοντες 105.189, παρακολούθηση για μέσο διάστημα 2.6 ετών



**Συμπέρασμα:** Υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς είχαν >40% και 100% αυξημένο κίνδυνο αρθροπλαστικής του γόνατος αντίστοιχα, σε σύγκριση με ασθενείς φυσιολογικού βάρους. Η συσχέτιση είναι ισχυρότερη σε νεότερους ασθενείς. Στρατηγική μείωσης του βάρους θα μπορούσε να μειώσει κατά 31% την ανάγκη αρθροπλαστικής σε ασθενείς με OA του γόνατος

## Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis

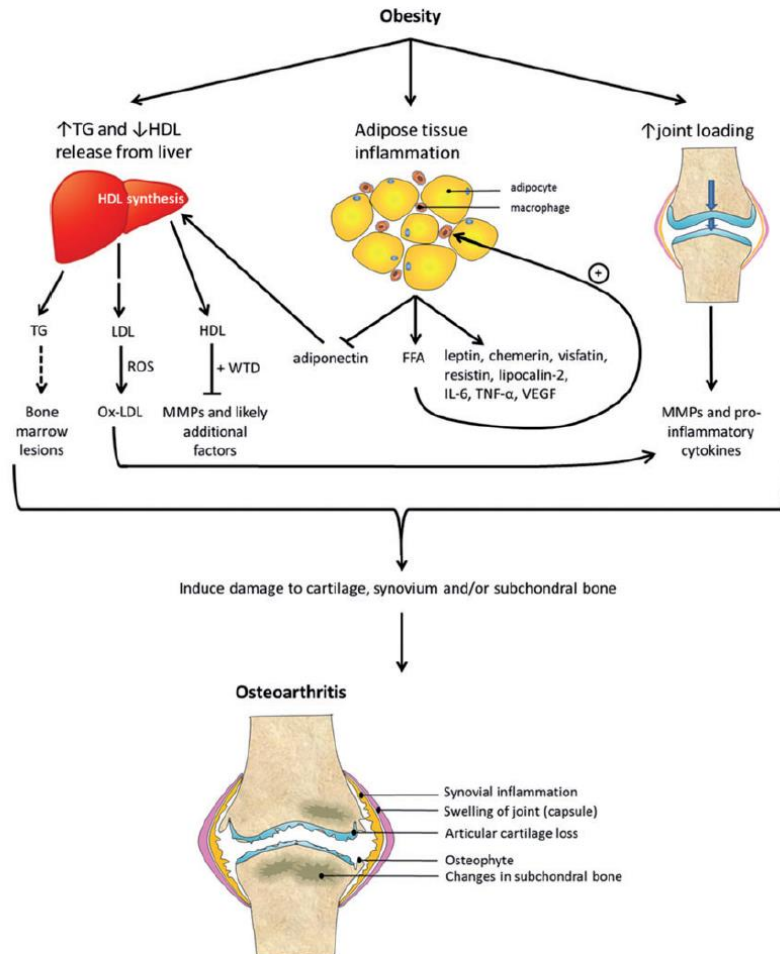
Rheumatology 2015;54:588-600  
doi:10.1093/rheumatology/keu464  
Advance Access publication 11 December 2014

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY  
Vol. 67, No. 1, January 2015, pp 169-175  
DOI 10.1002/art.38913  
© 2015, American College of Rheumatology

### The Mediating Effect of Leptin on the Relationship Between Body Weight and Knee Osteoarthritis in Older Adults

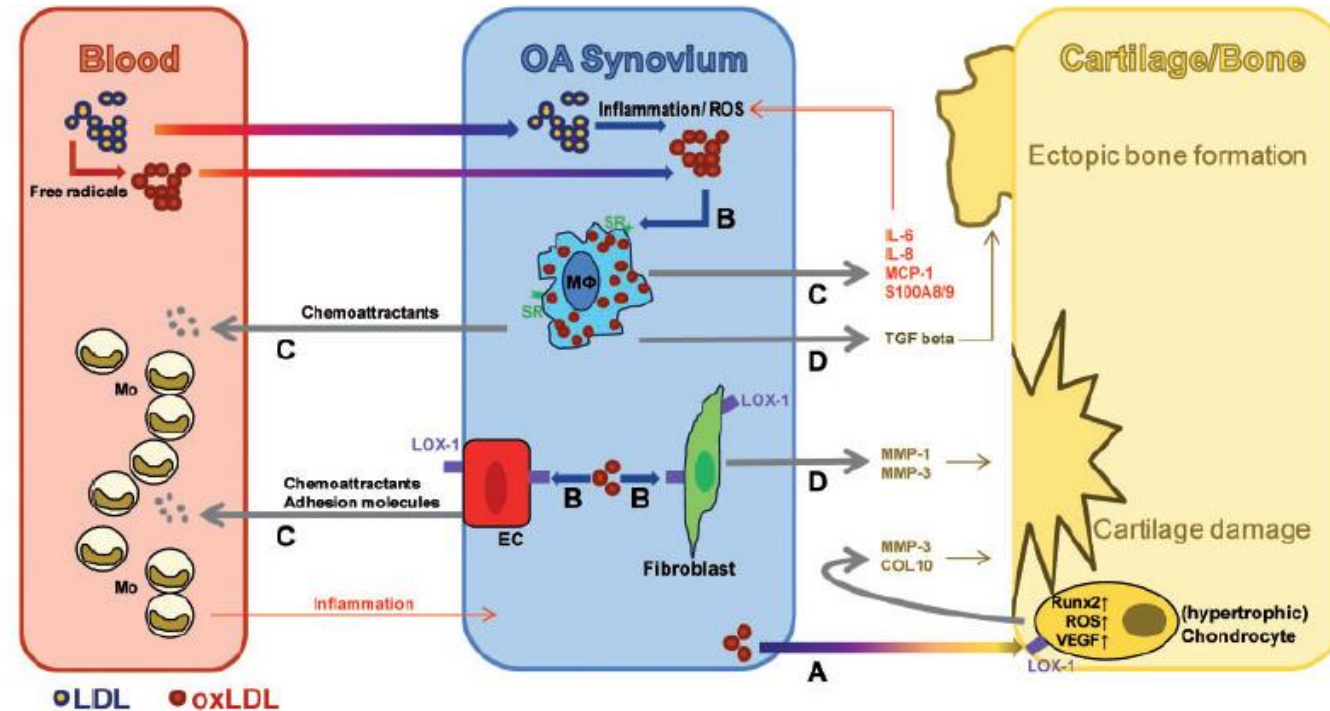
Angela Fowler-Brown,<sup>1</sup> Dae Hyun Kim,<sup>1</sup> Ling Shi,<sup>2</sup> Edward Marcantonio,<sup>1</sup>  
Christina C. Wee,<sup>1</sup> Robert H. Shmerling,<sup>1</sup> and Suzanne Leveille<sup>3</sup>

## Παχυσαρκία και λεπτίνη στην ΟΑ πέραν του βάρους



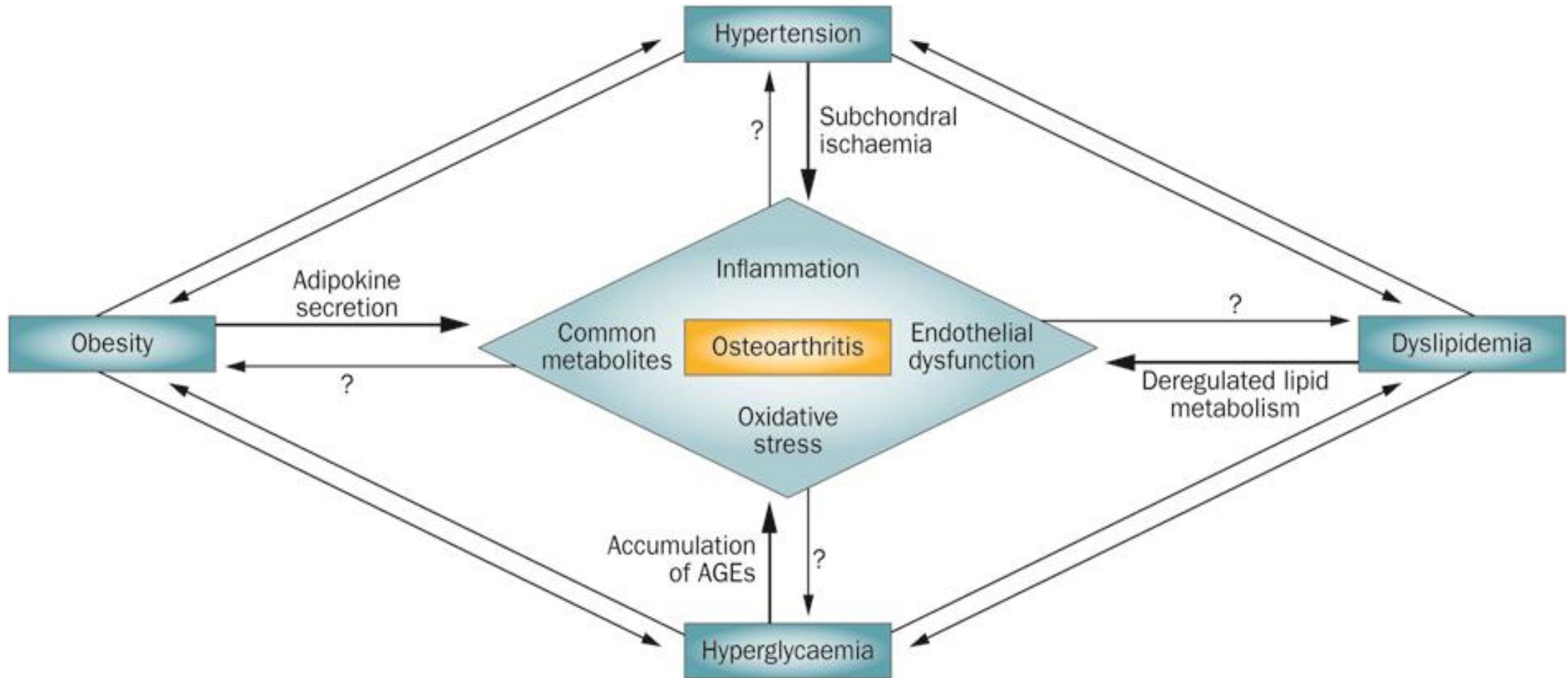
- 5-kg/m<sup>2</sup> αύξηση στην BMI σχετίζεται με κατά 32% αυξημένη πιθανότητα για ΟΑ γόνατος
- Τα αυξημένα επίπεδα της φλεγμονώδους κυτταροκίνης λεπτίνης εξηγούν κατά 50% την ΟΑ
- Αυξημένη ox-LDL και χαμηλή HDL ενισχύουν την φλεγμονώδη εξεργασία

## Review

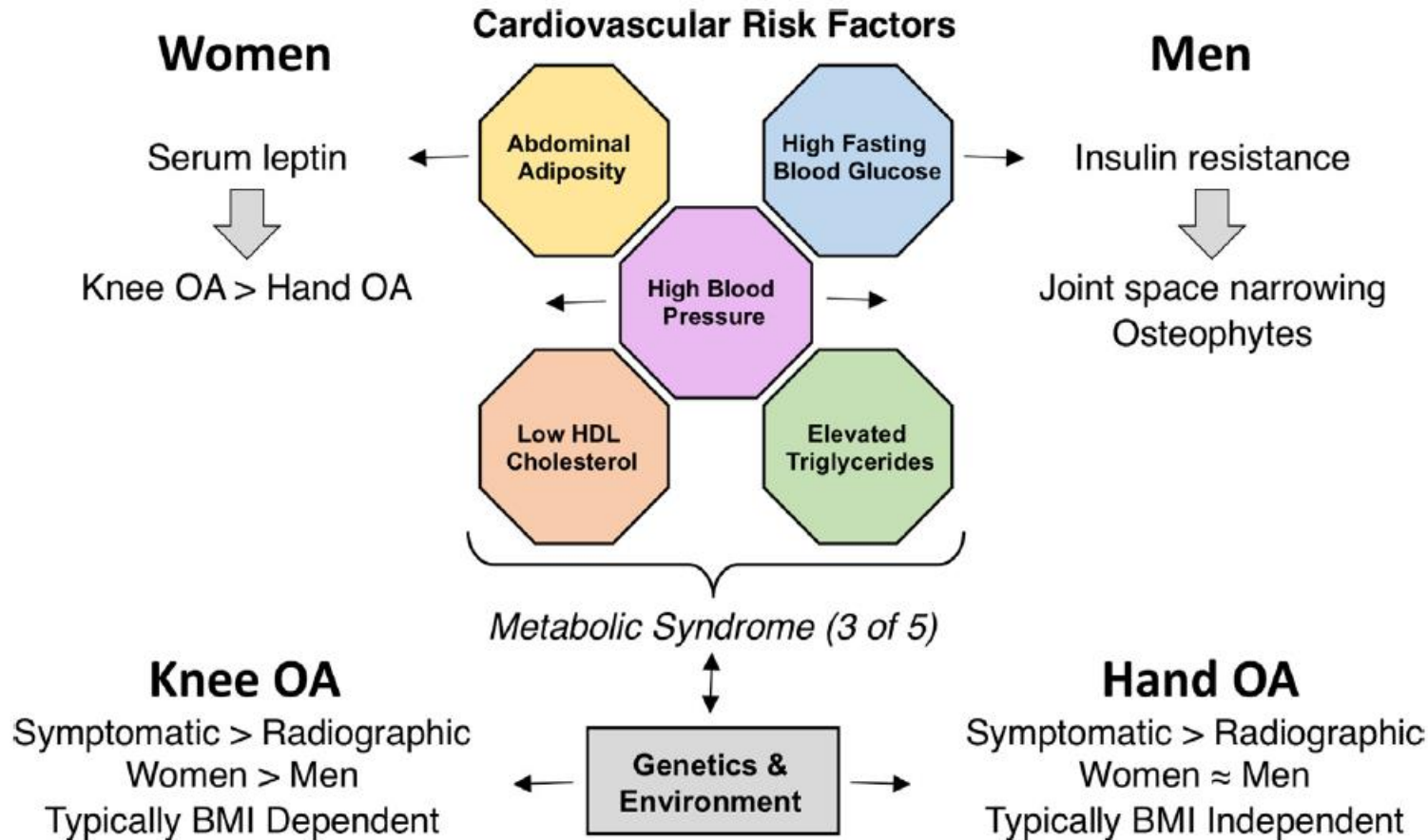
**High systemic levels of low-density lipoprotein cholesterol: fuel to the flames in inflammatory osteoarthritis?****OA και LDL****Rheumatology key messages**

- High Levels of LDL-cholesterol are associated with development of (inflammatory) OA in both humans and mouse OA models.
- Systemically lowering levels of oxidized LDL could be effective against inflammatory OA.
- Locally blocking oxidized LDL-mediated processes could be a potential therapy in OA patients.

# Οστεοαρθρίτιδα: Το πέμπτο συστατικό του μεταβολικού συνδρόμου;

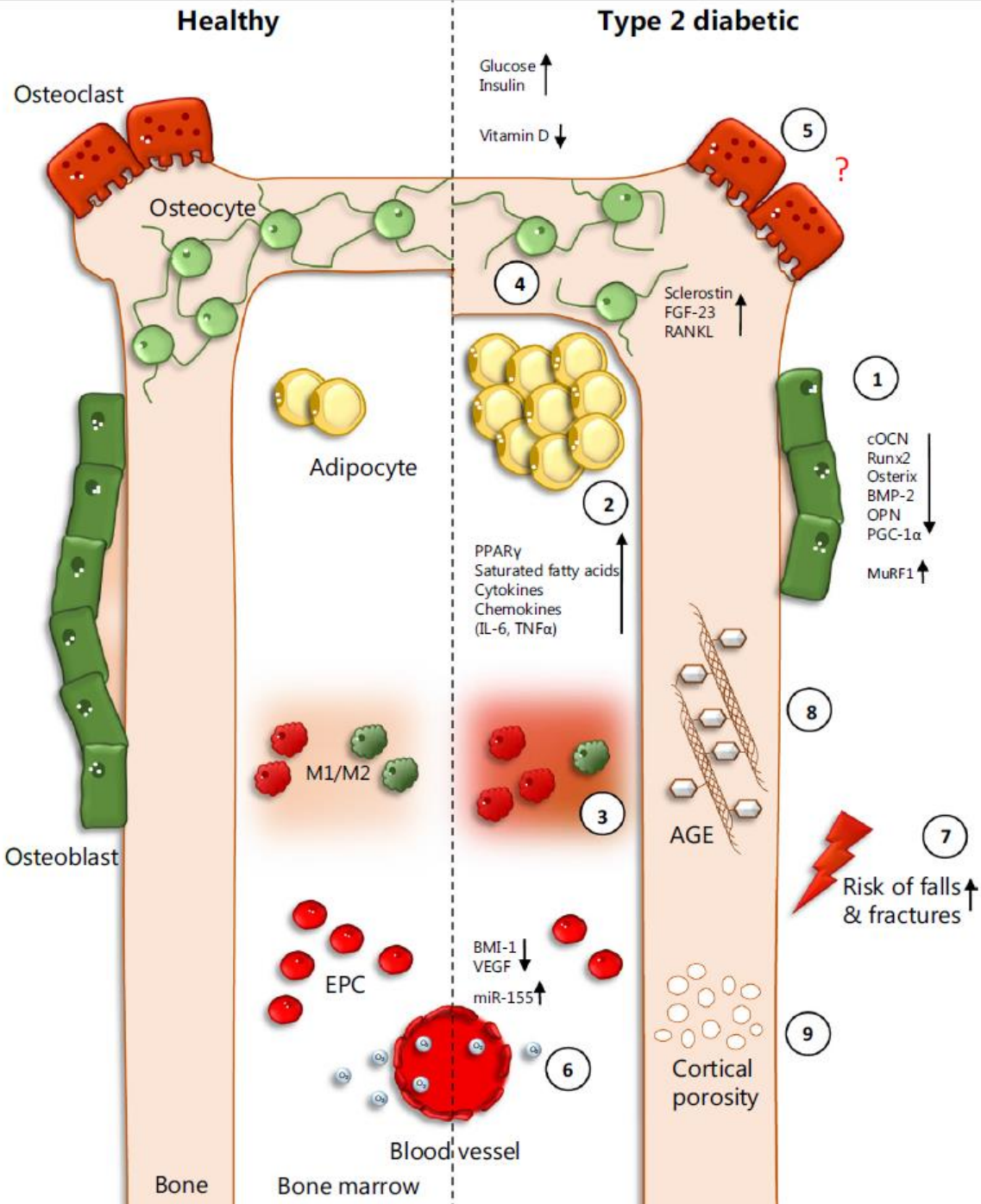


# Μεταβολικό σύνδρομο και ΟΑ



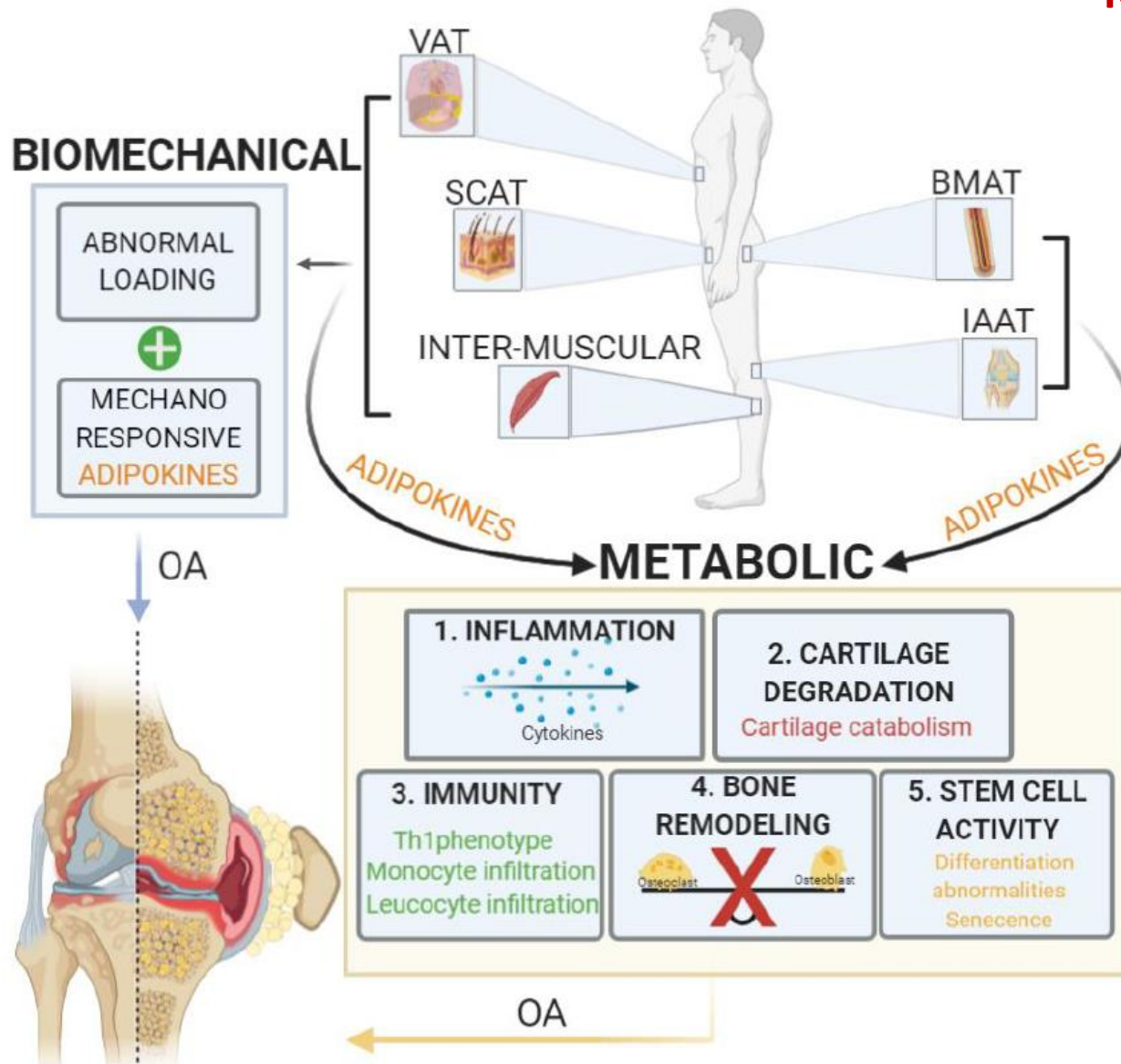
Το μεταβολικό σύνδρομο είναι μια ετερογενής κατάσταση που βασίζεται στην παρουσία 3 από 5 διαφορετικούς μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Τα επί μέρους συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου δείχνουν φυλο-εξαρτώμενη συσχέτιση με την ΟΑ. Όταν εξεταστούν ταυτόχρονα, το μεταβολικό σύνδρομο συσχετίζεται με ΟΑ γονάτων και χειρών. Η συσχέτιση είναι ισχυρότερη για συμπτωματική ΟΑ, ειδικά σε γυναίκες με ΟΑ γονάτων. Η προσαρμογή στην BMI συχνά αναιρεί την σημαντική συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με την ΟΑ των γονάτων, αλλά όχι για την ΟΑ των χειρών.

# ΣΔ τύπου 2 και οστική ομοιοστασία

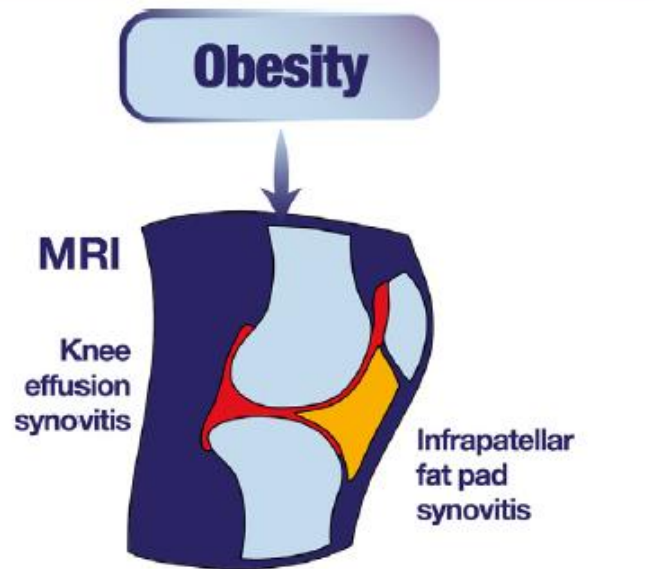


T2DM επηρεάζει αρνητικά το δοκιδώδες οστόν, ενώ η οστική μάζα του φλοιού αυξάνεται (1) Ο αριθμός και η λειτουργικότητα των οστεοβλαστών ελαττώνεται. Επιπλέον, τα επίπεδα της βιταμίνης D του ορού μειώνονται, γεγονός που τροποποιεί την ομοιοστασία ασβεστίου και φωσφόρου (2) οι οστεοβλάστες παράγονται από τα MSC που στο ΣΔ τύπου 2 ευνοούν τη διαφοροποίηση σε λιποκύτταρα αποθήκευσης λίπους, με αποτέλεσμα αυξημένο λίπος στο μυελό και αυξημένη έκφραση κυτοκινών και χημειοκινών καθώς και αυξημένα επίπεδα ελεύθερων ακόρεστων λιπαρών οξέων. (3) Αυτά επάγουν αυξημένη φλεγμονή που οδηγεί σε συσσώρευση προφλεγμονωδών M1 μακροφάγων και μείωση της στροφής προς αντιφλεγμονώδη M2 μακροφάγα. (4) Το δίκτυο των οστεοκυττάρων μειώνεται λόγω αυξημένου ρυθμού απόπτωσης. Αυτά αυξάνουν την έκφραση σκληροστίνης, έναν αναστολέα της οστεοβλαστικής λειτουργίας, και του RANKL, έναν ευοδωτή οστεοκλαστογένεσης. Η FGF-23, μια φωσφατουρική ορμόνη αυξάνεται. (5) Η επίδραση στους οστεοκλάστες είναι αμφιλεγόμενη στην βιβλιογραφία, αλλά ο ΣΔ τύπου 2 γενικά θεωρείται ότι μειώνει την οστική εναλλαγή και επομένως και τη οστεοκλαστική λειτουργία. (6) Η ποσότητα των πρόδρομων ενδοθηλιακών κυττάρων μειώνεται στο ΣΔ τύπου 2 οδηγώντας σε αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα. Επιπλέον ο ΣΔ τύπου 2 προκαλεί υποξία στις οστικές κυτταρικές φωλιές, η οποία επάγει φλεγμονή. (7) Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έχουν αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και καταγμάτων λόγω μειωμένης ποιότητας του οστού που υποδεικνύεται από (8) αυξημένο σχηματισμό τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs) και (9) πορωτικότητα του φλοιού.

## Roles of the different adipose tissues on OA progression by biomechanical and metabolic mechanisms



Increases on systemic AT like SCAT (Subcutaneous adipose tissue), VAT (Visceral adipose tissue) and intra-muscular adipose tissue contribute to abnormal loading of the joint, this mechanical stress have been shown to be part of OA onset and progression. Lipocalin adipokine family has emerged as sensors of mechanical load, inflammatory status and catabolic stimuli of the joint, suggesting its involvement in OA pathophysiology. On the other hand, the paracrine role of SCAT, VAT, intra-muscular AT and local AT BMAT (Bone marrow adipose tissue) and IAAT (intra-articular adipose tissue) affect joint health. The adipokines secreted by all those tissues have proven to promote directly: 1. Secretion of inflammatory cytokines like Interleukin-1beta (IL-1 $\beta$ ) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) which are well-documented for their active involvement in the pathophysiology of OA, 2. Cartilage catabolism, including inhibition of proliferation in chondrocytes and degradation of the matrix components, collagen type 2 and aggrecan, 3. Immune response by the infiltration of joint tissues by monocytes and leucocytes which increases even more the inflammatory signals present on the joint affected, 4. Loss of balance between osteoclast and osteoblast affecting directly bone remodeling, changes on bone constitution are part of OA pathology and 5. Changes on stem cell principal characteristics like proliferation and differentiation capacity.



## Παχυσαρκία, λιπώδης ιστός και ΟΑ

Η παχυσαρκία αυξάνει την μετρούμενη με MRI υμενίτιδα και την υμενίτιδα στο υποεπιγονατιδικό λίπος. Πρόσφατες κλινικές και προκλινικές μελέτες έχουν ταυτοποιήσει διατροφικούς παράγοντες, την απορρύθμιση του υποεπιγονατιδικού λίπους και τα ανοσοκύτταρα του υμένα σαν μεσολαβητές της αρθρικής φλεγμονής που επάγεται από την παχυσαρκία. Πολλές μελέτες εστιάζονται στα μακροφάγα που είναι τα επικρατούντα κύτταρα στον αρθρικό υμένα. Εντούτοις, τα μακροφάγα έχουν προ- και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και πρέπει να ταυτοποιηθεί ο υποπληθυσμός που διεγείρεται στην παχυσαρκία.

\*Preclinical treatments showing efficacy against obesity-associated post-traumatic knee OA. Green arrow = anti-inflammatory/anti-OA, Red arrow = pro-inflammatory/pro-OA, MF = macrophage, PUFA = polyunsaturated fatty acid, FLS fibroblast-like synoviocyte, IFP = Infrapatellar fat pad, HFD = high-fat diet.

### Obesity Mediators

### Mechanisms

#### Dietary Factors

↑ Saturated fat ..... Synovial TNF, M1-like MΦ  
 ↑ *w*-6/*w*-3 PUFAs ..... Synovitis, F4-80<sup>+</sup> MΦ  
 ↓ Fiber consumption ..... Altered gut microbiome  
 ↑ \*Pre/pro-biotics & *w*-3 PUFAs ..... ↓ Synovitis, ↓ MΦ

#### Infrapatellar Fat Pad

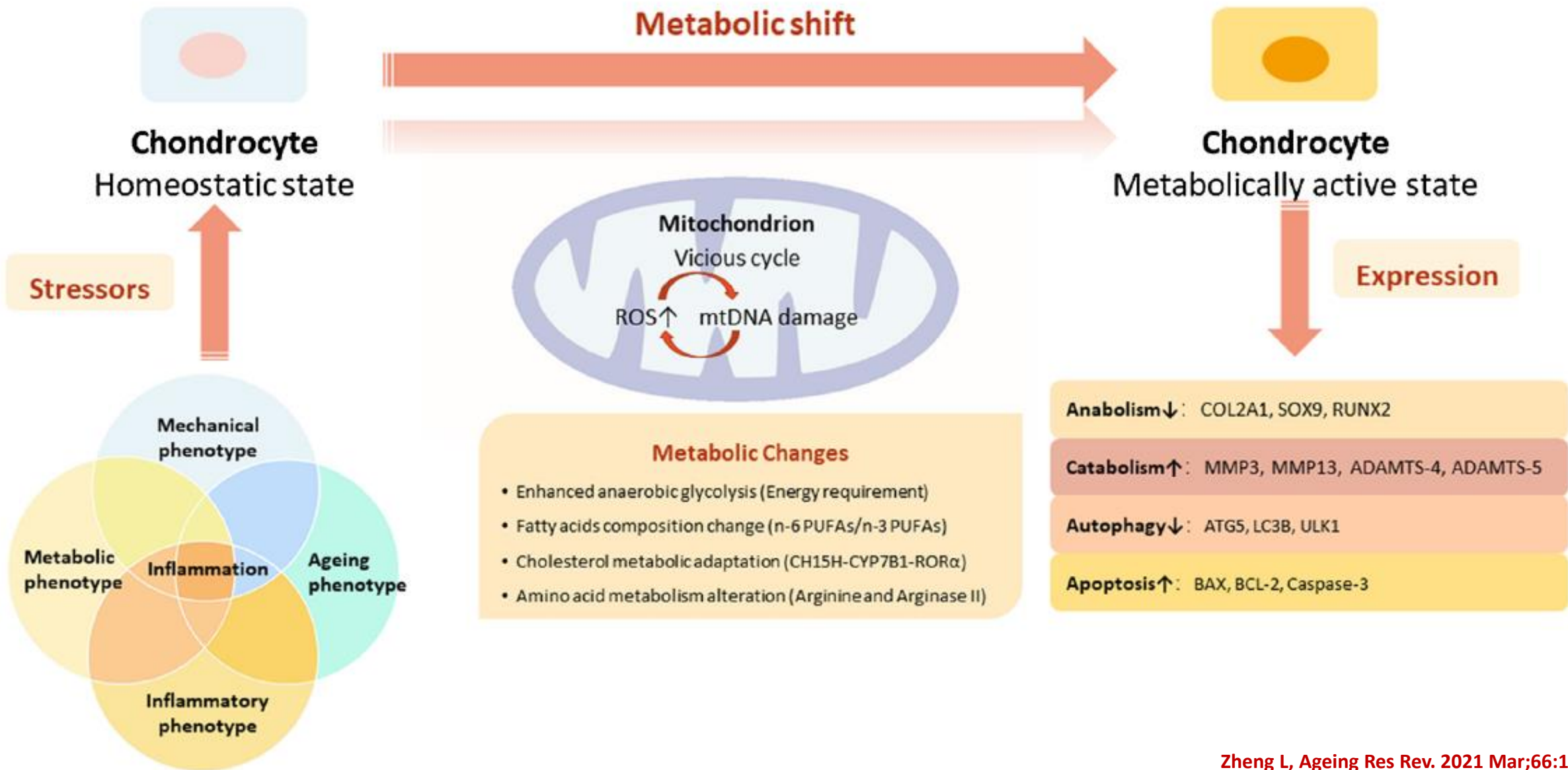
↑ Adipokine production ..... Leptin, TNF  
 ↑ Fibrosis ..... M2-like MΦ, FLS  
 Stromal/stem cells ..... ↓ chondrogenic, ↑ adipogenic  
 HFD + Injury ..... Fibrosis, MΦ, iNOS

#### Synovial Immune Cells

*Obesity-specific joint populations yet to be defined*  
 MΦ ..... Prevalent cell type, CD14<sup>+</sup> ↑ OA progression  
 MΦ ..... ↓ post-injury neutrophils & CD3<sup>+</sup> T cells  
 Other candidates ..... Mast cells, CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub> cells

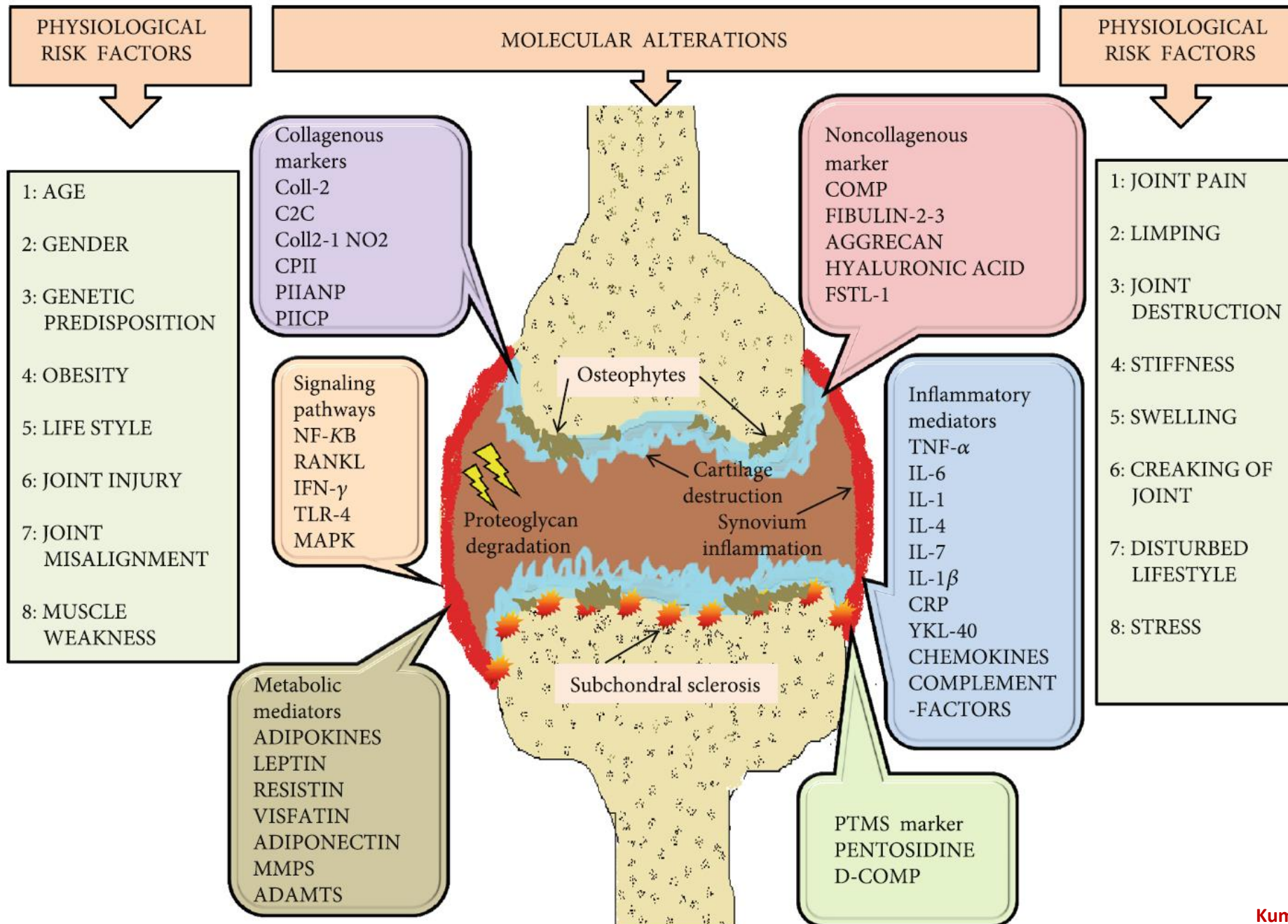


# OA pathogenesis



# Πρόληψη της ΟΑ





## Παθοφυσιολογία της ΟΑ και πιθανή θεραπευτική στόχευση

# **Πως βοηθούν όλες οι νέες γνώσεις στην αντιμετώπιση της ΟΑ στην κλινική πράξη;**

**«Η συζήτηση για την θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας μοιάζει με την συζήτηση για τον καιρό. Όλοι λένε κάτι και κανείς δεν κάνει τίποτα»**