



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΓΥΝΑΘΕΙ ΤΟ 1837

Πανεπιστήμιον Ἀθηνῶν

Εθνικόν και Καποδιστριακόν

ΕΥΝΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



**Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
ΛΑΙΚΟ Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών**

**ΟΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ: Δομές & Λειτουργίες
ΟΣΤΙΚΗ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ &
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ**

Μαρία Π. Γιαβροπούλου, MD, MSc, PhD

Ενδοκρινολόγος

Διευθύντρια ΕΣΥ

Ενδοκρινολογική Μονάδα



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

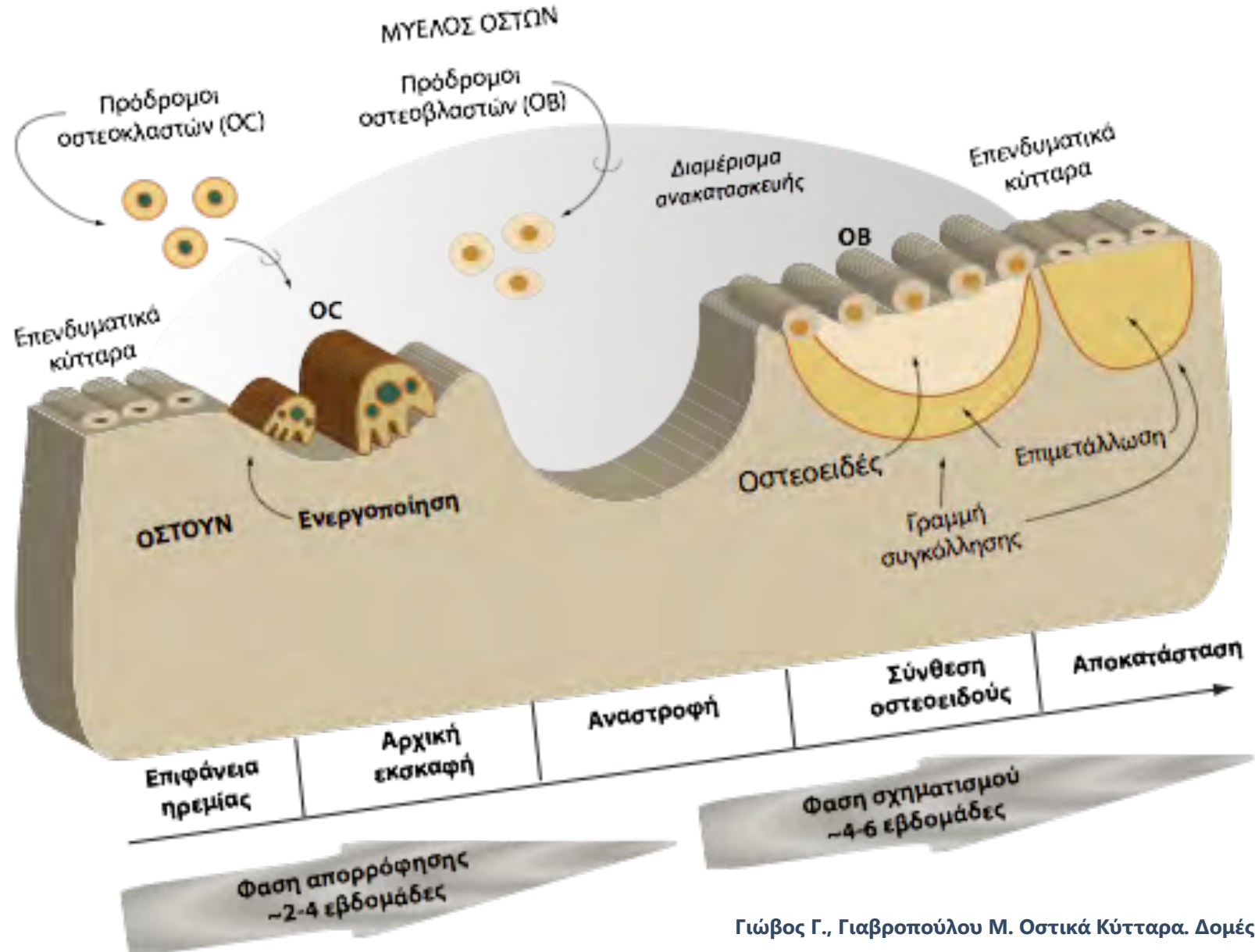
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

1837

Παλαιολιθικά Αθλήματα
Εθελικά και Καποδιστριακά
ΕΥΝΗΙΚΗ ΖΗΝΟΚΥΛΙΝ



ΟΣΤΙΚΗ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ

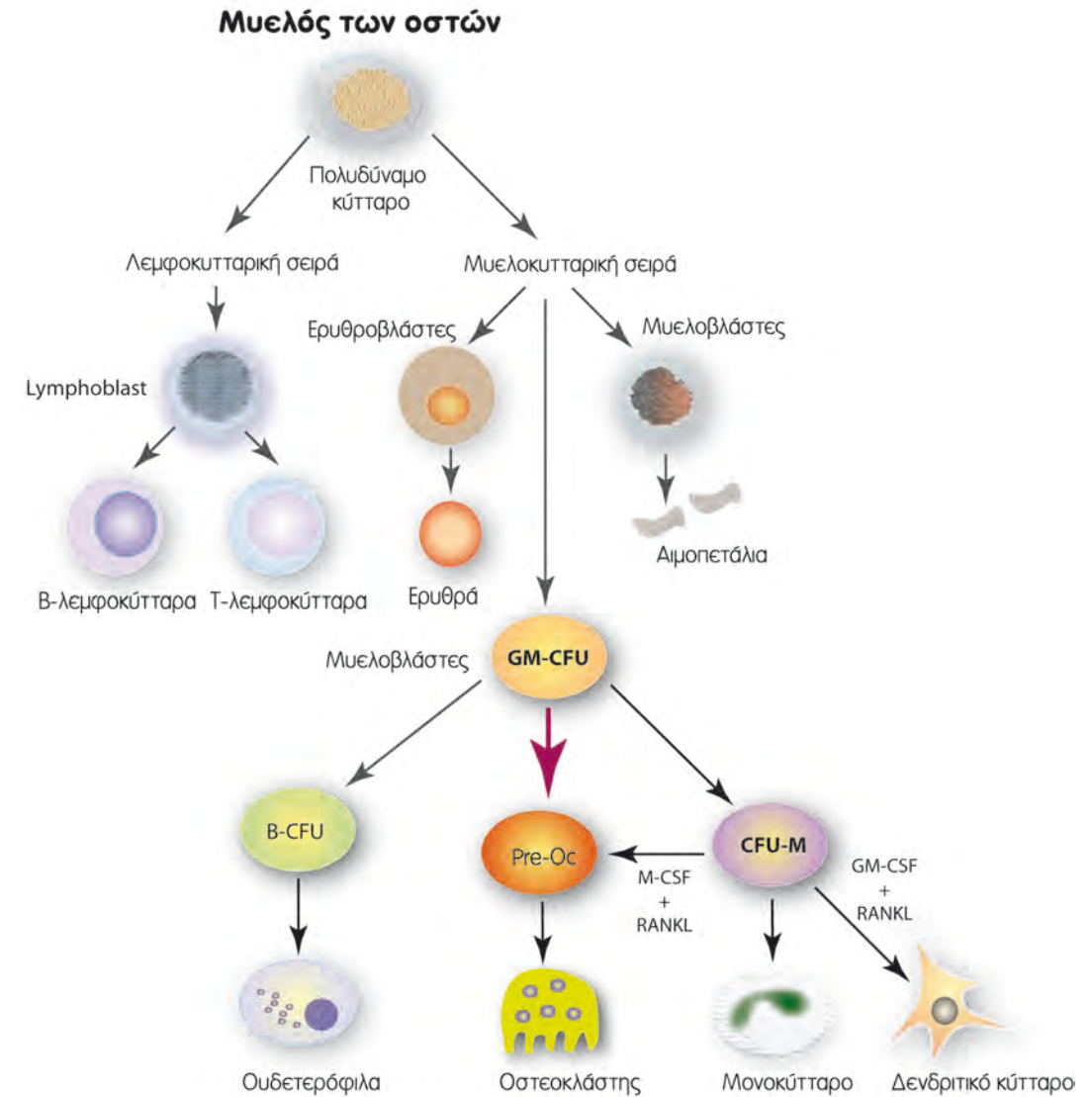


ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΩΝ

Οι οστεοκλάστες είναι πολυπύρηννα κύτταρα που προέρχονται από τα πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού των οστών, από τα οποία προέρχονται επίσης τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος και τα μακροφάγα διαφόρων ιστών.

Η πιο πρώιμη πρόδρομη αιμοποιητική μορφή που μπορεί να διαφοροποιηθεί σε οστεοκλάστη είναι η **κοκκιοκυτταρική-μακροφαγοκυτταρική μονάδα σχηματισμού αποικιών** (granulocyte-macrophage colony forming unit -CFU-GM).

Η μονοκυτταρική μονάδα σχηματισμού αποικιών CFU-M, που είναι η πιο διαφοροποιημένη πρόδρομη μορφή των μονοκυττάρων μπορεί να εξελιχθεί σε οστεοκλάστη αλλά σε πολύ μικρότερο ποσοστό .



Yanropoulou et al J Musculoskelet Neuronal Interact 2008; 8(3):204-216

Γιώβος Γ., Γιαβροπούλου Μ. Οστικά Κύτταρα. Δομές και Λειτουργίες

Ο παράγοντας RANKL αποτελεί έναν από τους κύριους ρυθμιστές της οστεοκλαστογένεσης



RANK Ligand (RANKL)

- Διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εκφράζεται στους οστεοβλάστες, στα κύτταρα του στρώματος και στα επενδυματικά κύτταρα
- Σε διαλυτή μορφή εκκρίνεται και από τα T-λεμφοκύτταρα ιδίως σε φλεγμονώδεις καταστάσεις
- Συνδέεται στον υποδοχέα RANK των οστεοκλαστών και επάγει την οστεοκλαστογένεση, την οστεοκλαστική λειτουργία και επιβίωση



RANK

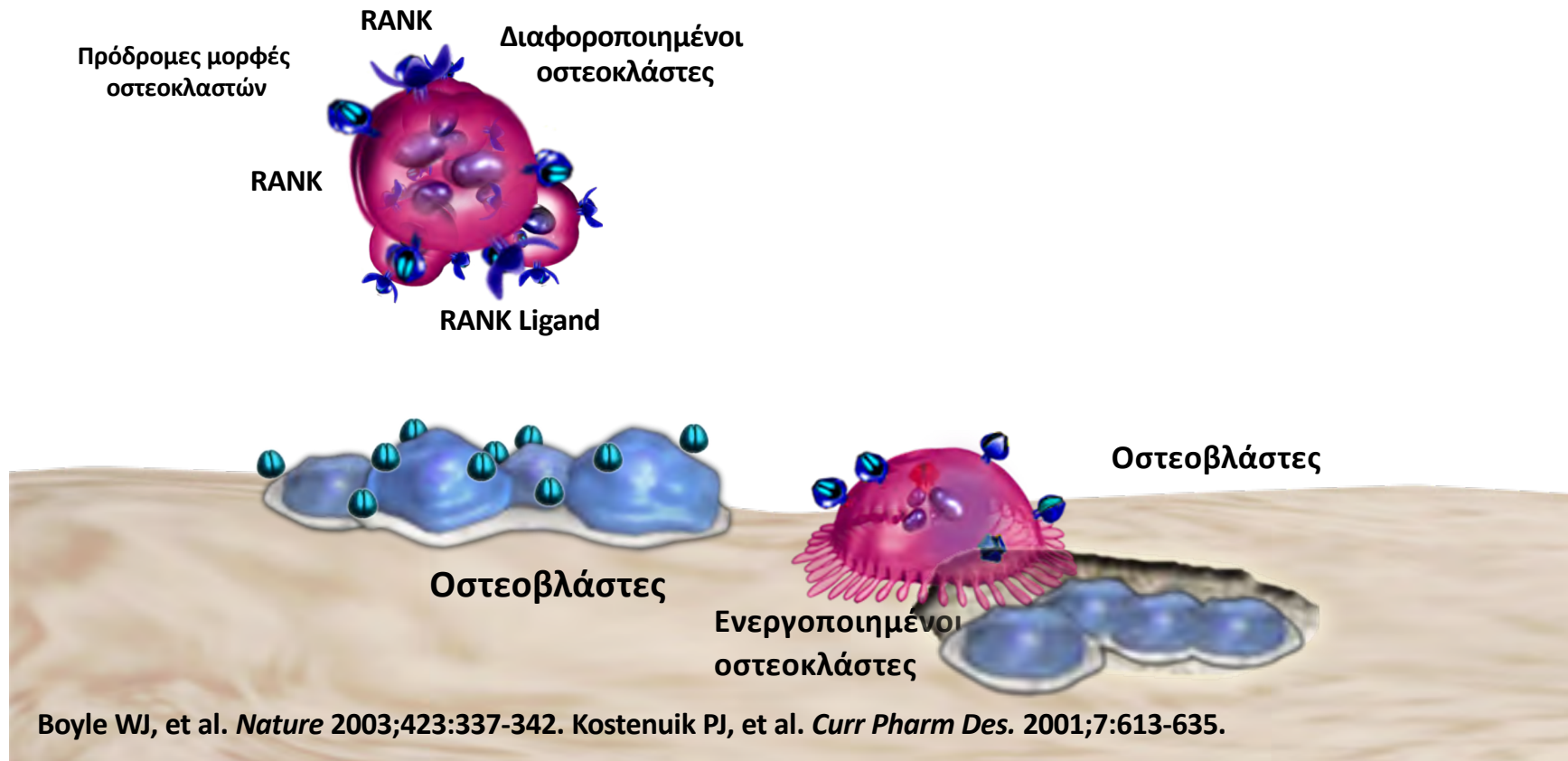
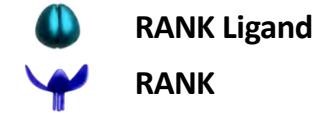
- Εκφράζεται στους οστεοκλάστες και στις πιο πρόδρομες μορφές τους
- Ενεργοποιείται από τον RANKL



Osteoprotegerin (OPG)

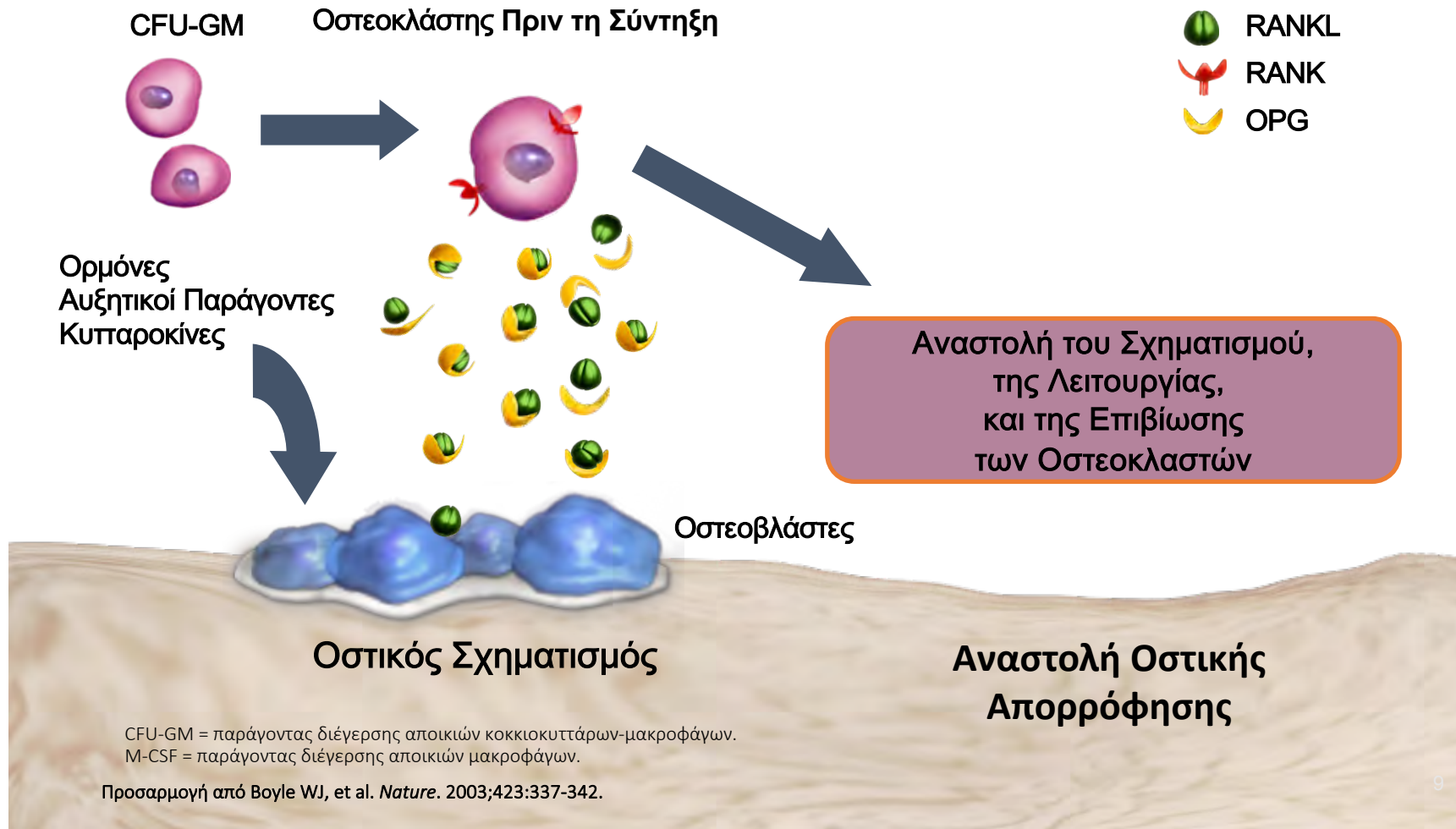
- Εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες και τα επενδυματικά κύτταρα
- Δεσμεύει τον RANK Ligand αναστέλλοντας τη σύνδεση του με τον υποδοχέα RANK

Η σηματοδοτική οδός RANKL/RANK

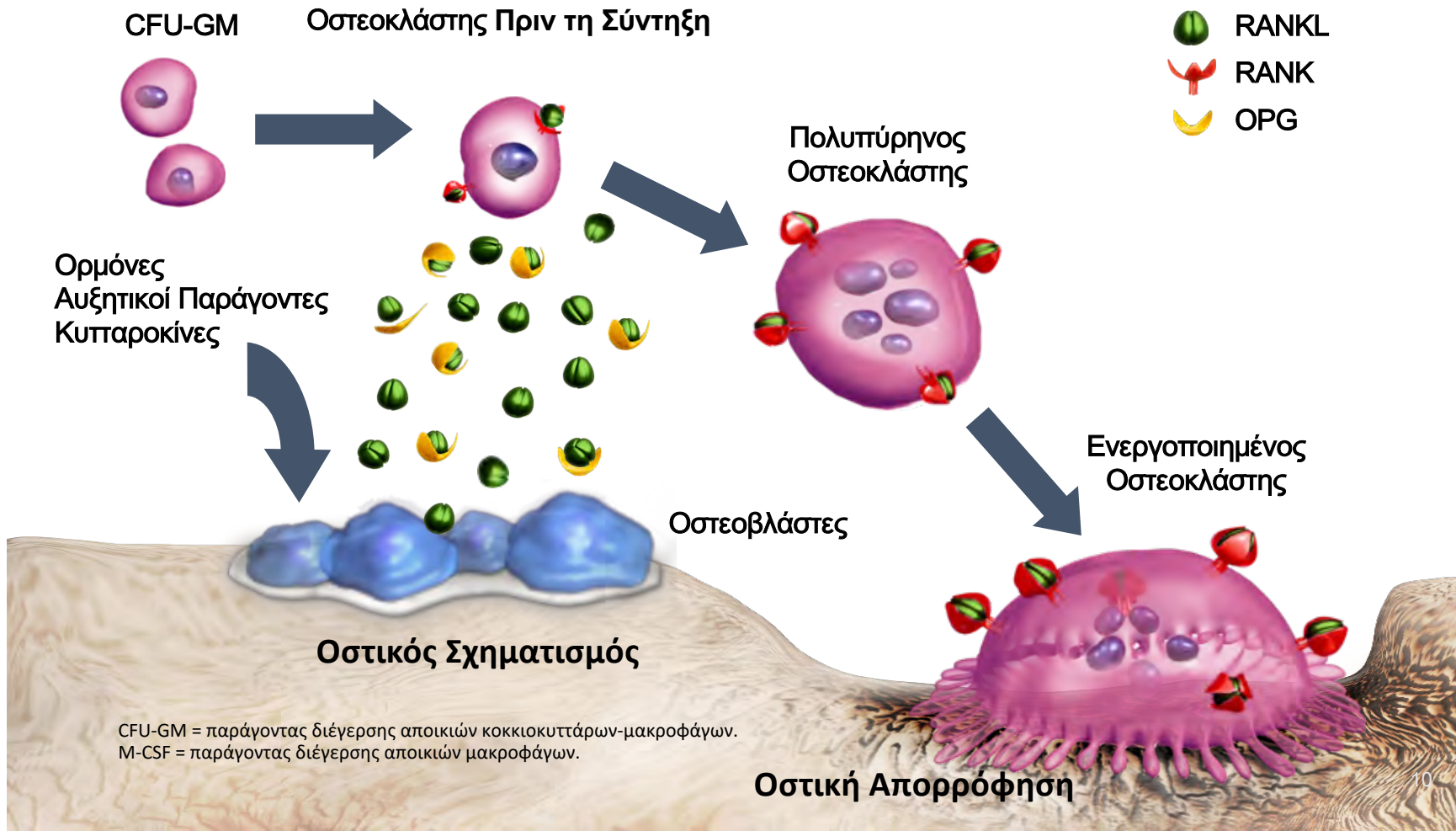


Boyle WJ, et al. *Nature* 2003;423:337-342. Kostenuik PJ, et al. *Curr Pharm Des.* 2001;7:613-635.

Η OPG (οστεοπρωτογερίνη) είναι ένας Υποδοχέας-παραπλάνησης που Εμποδίζει τη Σύνδεση του RANK Ligand στον RANK και Αναστέλλει τον Σχηματισμό, τη Λειτουργία και την Επιβίωση των Οστεοκλαστών

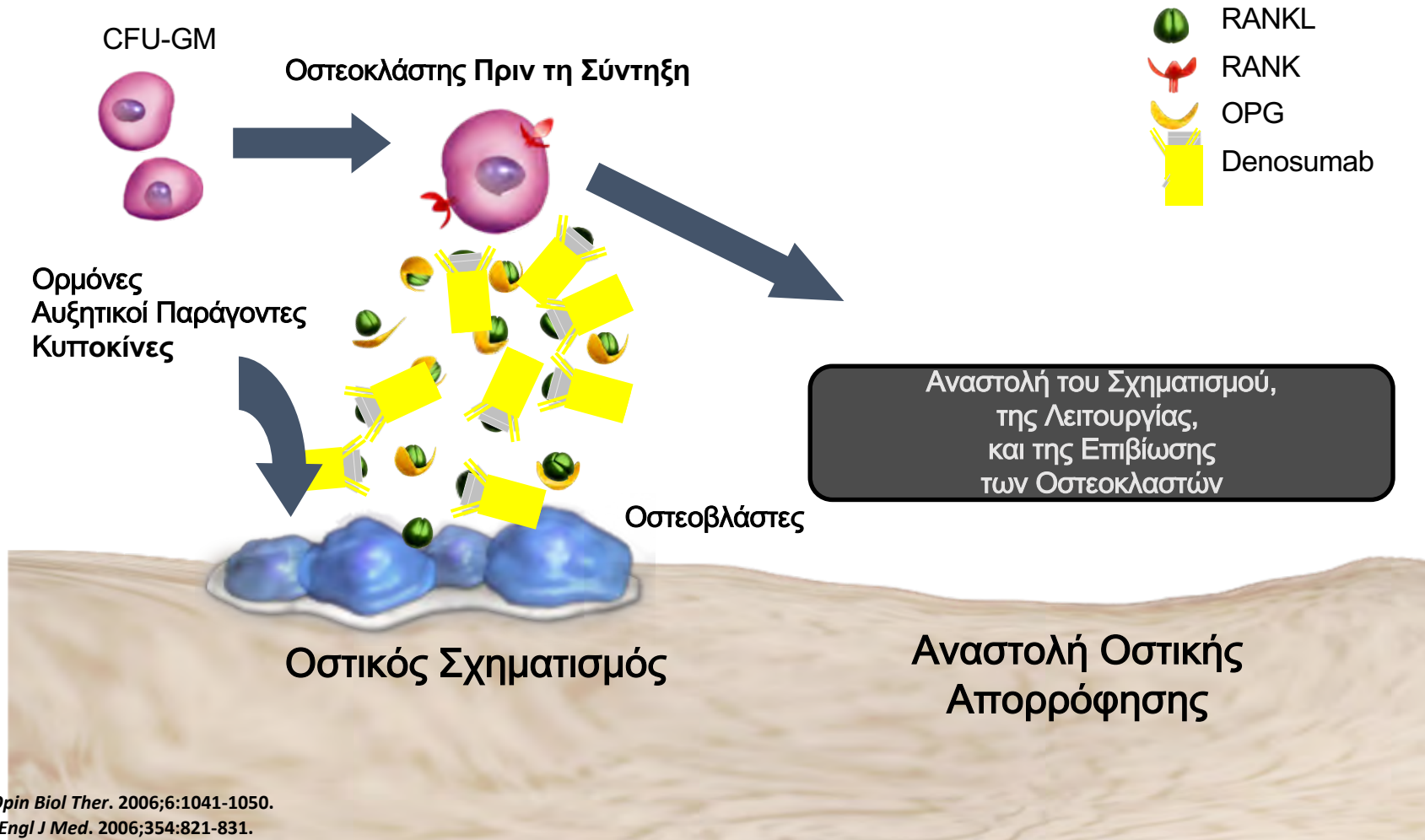


Όταν ο RANK Ligand υπερτερεί της OPG, η Οστική Απορρόφηση μπορεί να καταστεί υπερβολική οδηγώντας σε Οστεοπόρωση



CFU-GM = παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων.
 M-CSF = παράγοντας διέγερσης αποικιών μακροφάγων.

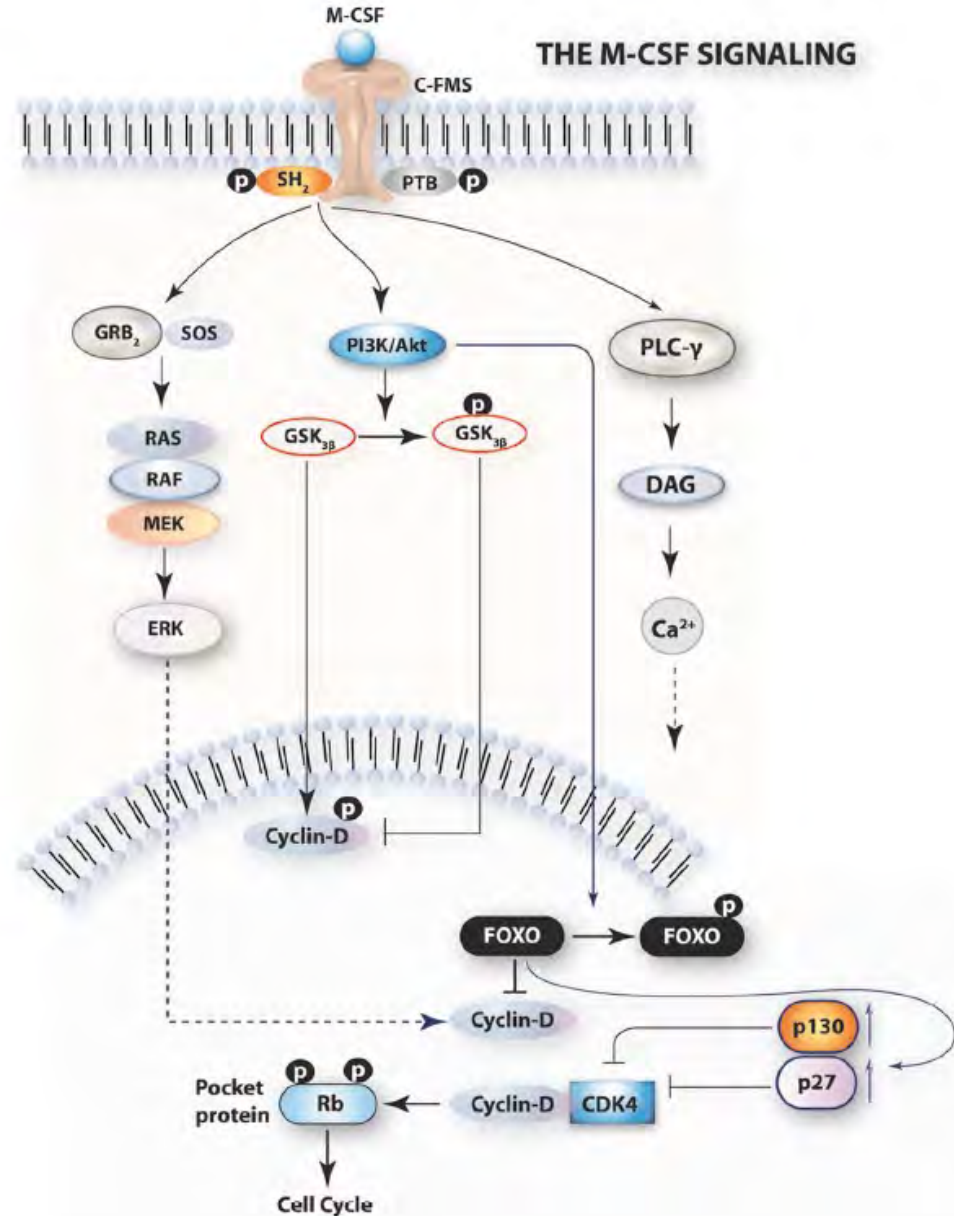
Το Denosumab Συνδέεται με τον RANK Ligand και Αναστέλλει τον Σχηματισμό, τη Λειτουργία και την Επιβίωση των Οστεοκλαστών



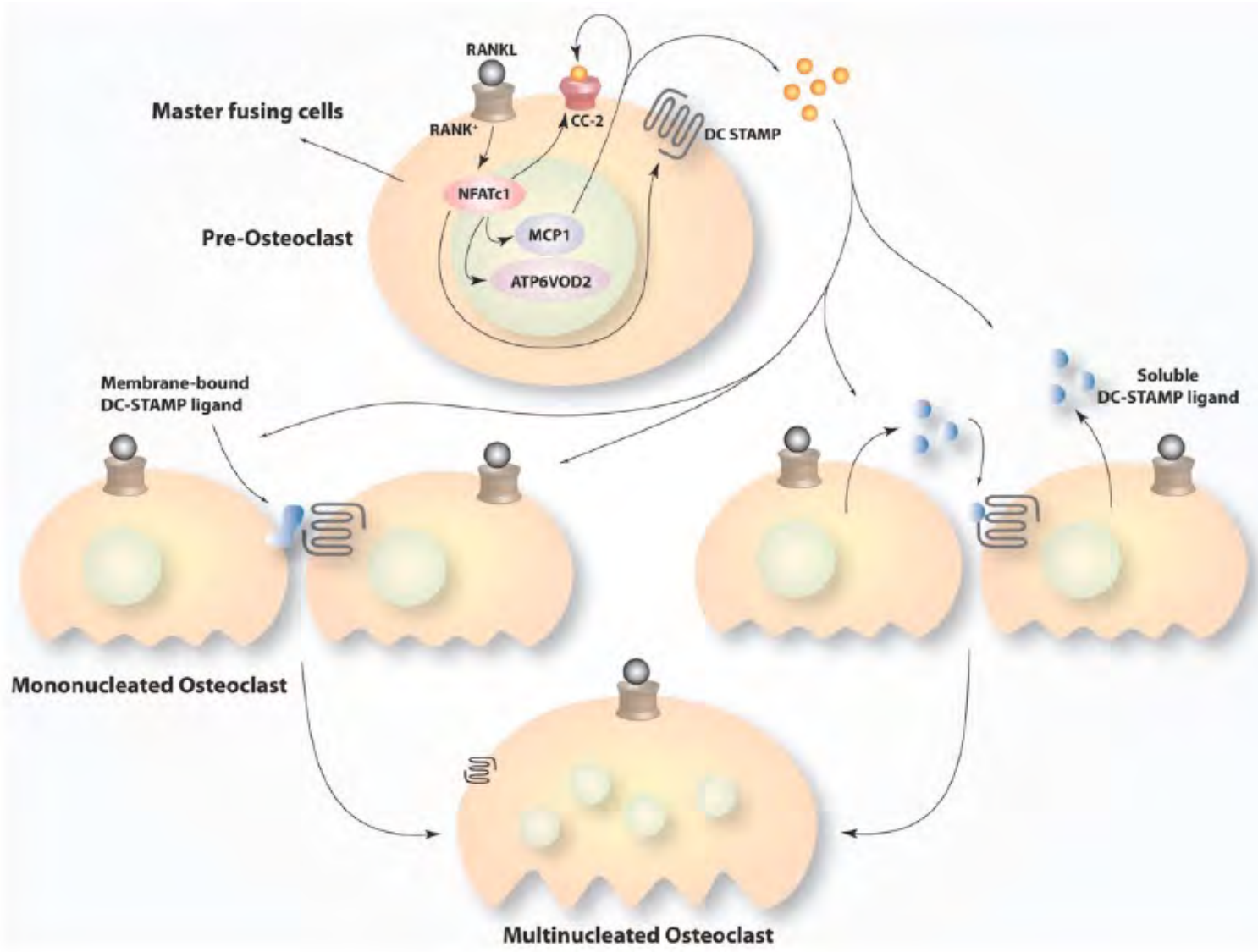
Η Σηματοδοτική Οδός M-CSF

Η ενεργοποίηση του υποδοχέα c-FMS από τον M-CSF είναι απαραίτητη για τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των πρόδρομων κυττάρων της οστεοκλαστικής/μακροφαγοκυτταρικής σειράς.

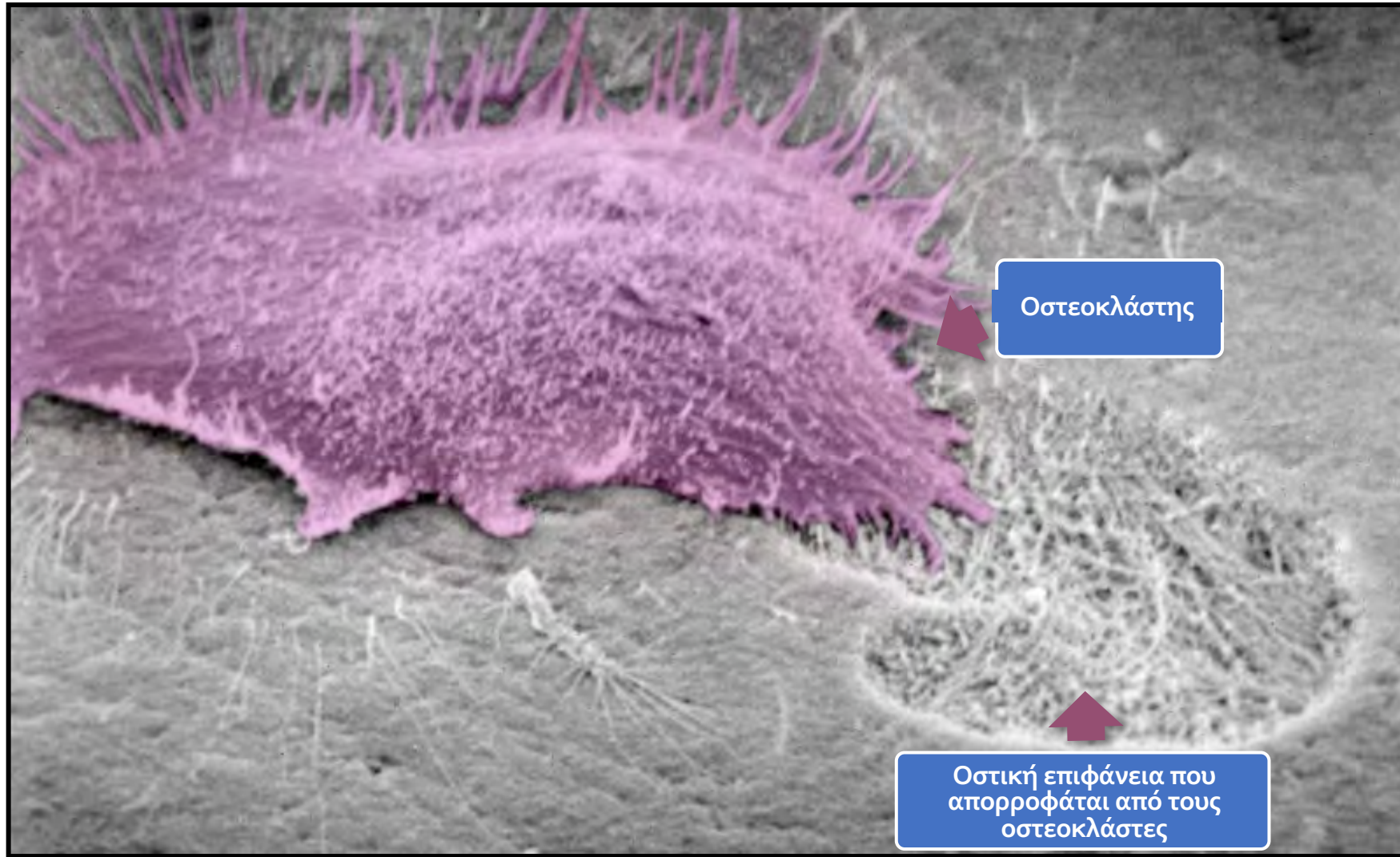
Ο παράγοντας M-CSF παράγεται από διάφορα κύτταρα όπως τα πρόδρομα οστεοβλαστικά κύτταρα ως απάντηση στα αυξημένα επίπεδα της παραθορμόνης αλλά και άλλων φλεγμονοδών μορίων όπως ο παράγοντας *TNF-α* και η κυτοκίνη *IL-1*.



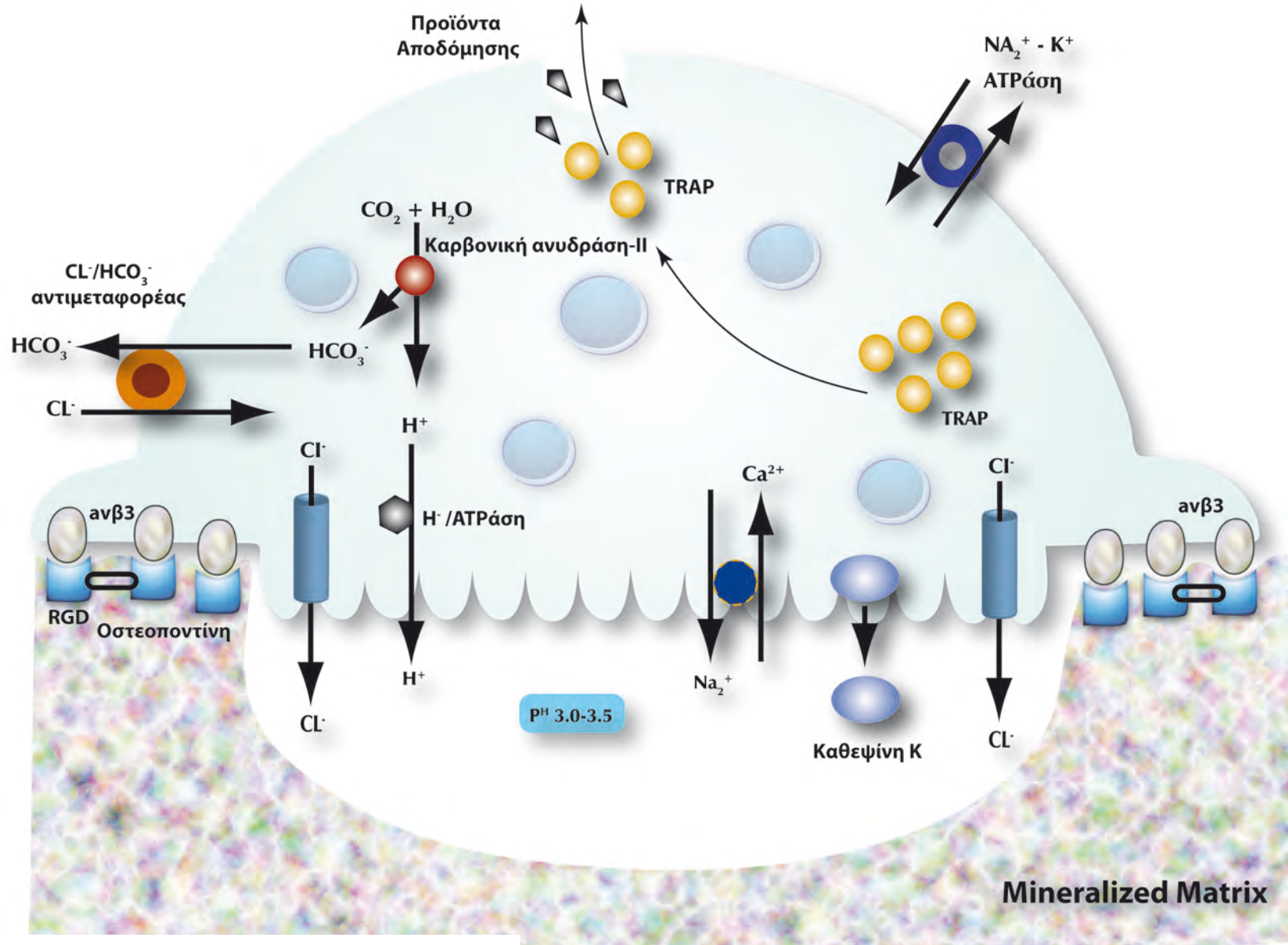
ΣΥΝΤΗΞΗ ΤΩΝ ΠΡΟΔΡΟΜΩΝ ΜΟΡΦΩΝ ΤΩΝ ΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΩΝ ΠΡΟΣ ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΩΡΙΜΟΥ ΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΗ

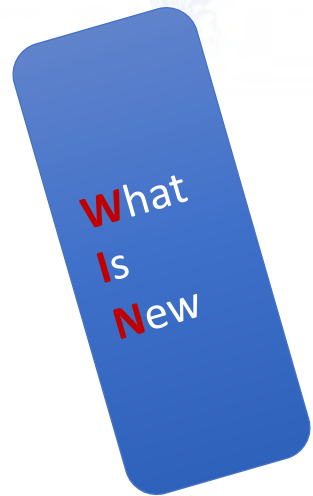


Οστεοκλαστική Οστική Απορρόφηση



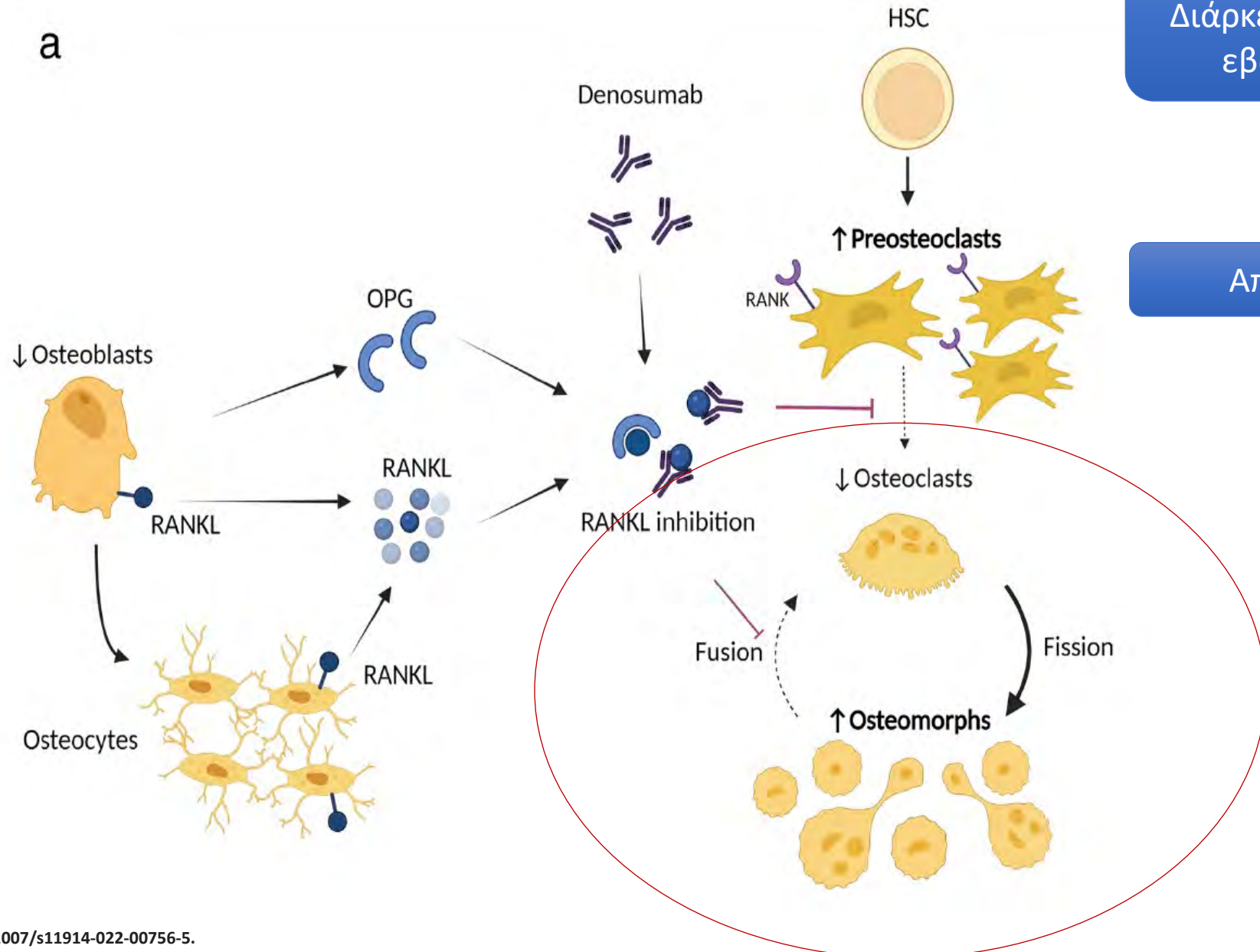
Οστική Απορρόφηση





Κύκλος ζωής των οστεοκλαστών

a

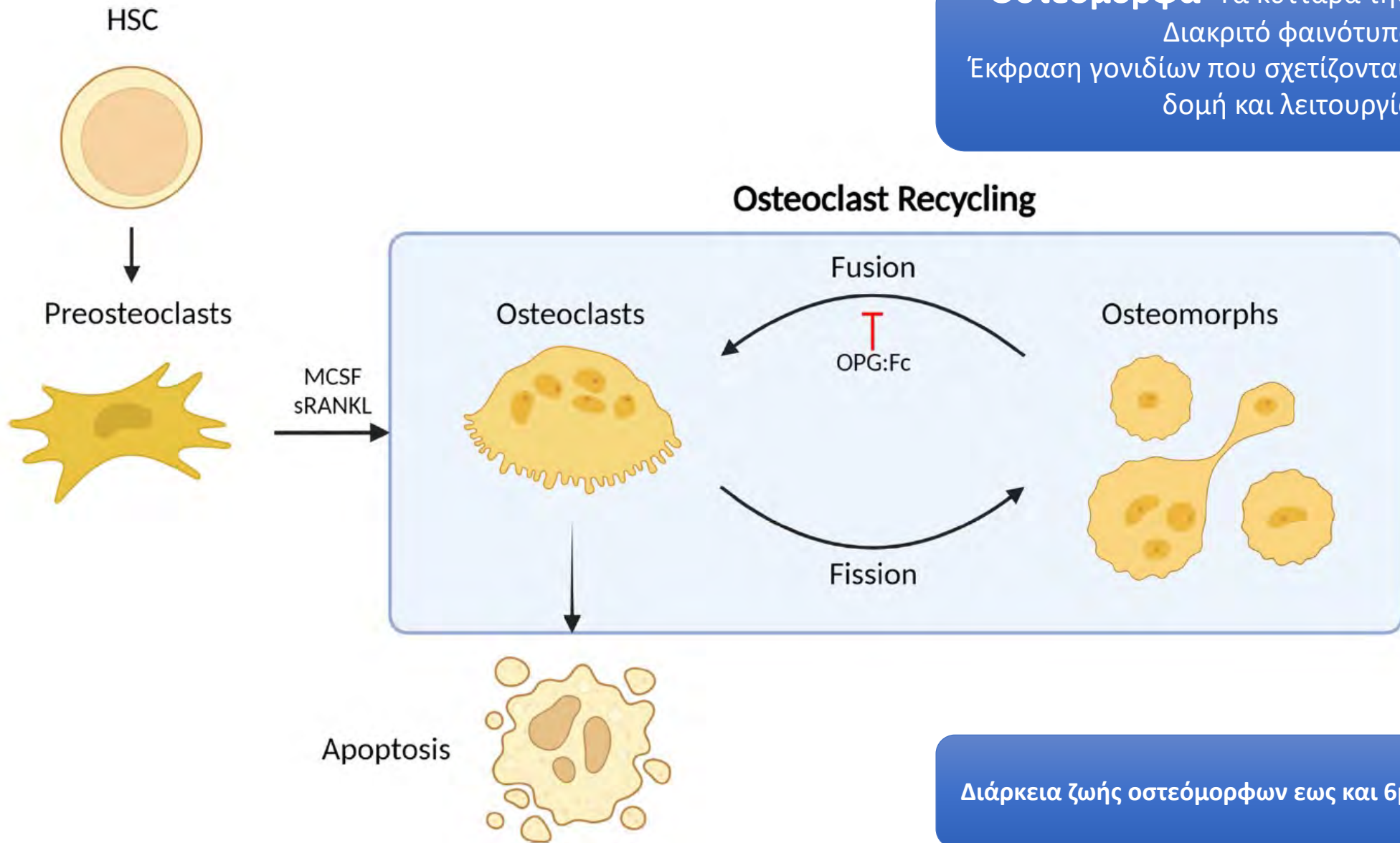


Βασική γνώση:
Διάρκεια ζωής 2-4
εβδομάδες

Απόπτωση

Κύκλος ζωής των οστεοκλαστών-Τι είναι τα Οστεόμορφα

Οστεόμορφα- Τα κύτταρα της ανακύκλωσης
Διακριτό φαινότυπο
Έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη σκελετική
δομή και λειτουργία



Διάρκεια ζωής οστεόμορφων έως και 6 μήνες

ΟΣΤΕΟΒΛΑΣΤΗΣ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Πανεπιστήμιον Αθηνών

Εθνικόν και Καποδιστριακόν

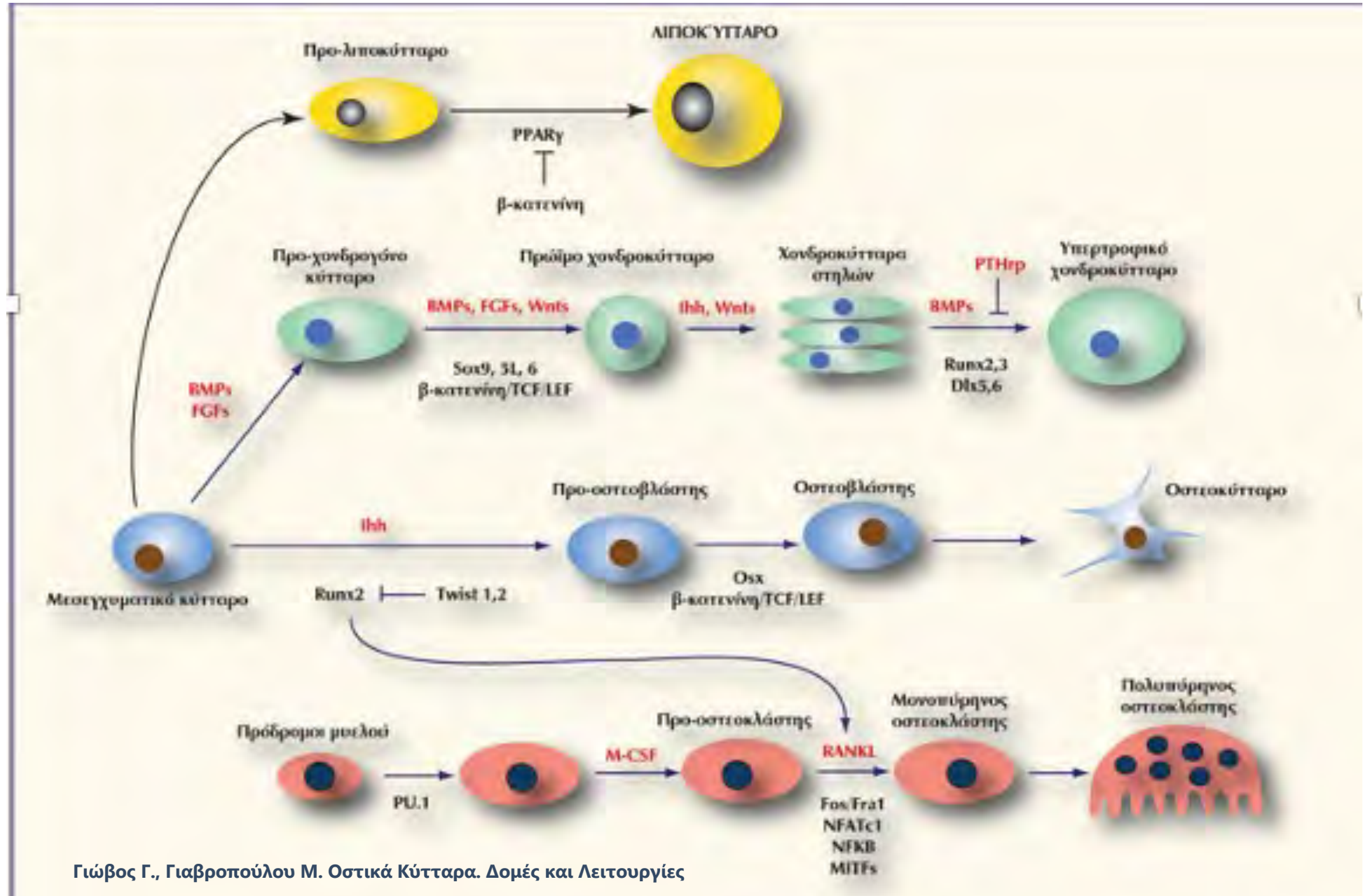
ΕΥΝΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΟΣΤΕΟΒΛΑΣΤΩΝ

- Οστεοπαραγωγικά κύτταρα του μυελού των οστών
- Προέλευση: πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα του μυελού των οστών

ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΡΥΘΜΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΟΣΤΕΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ





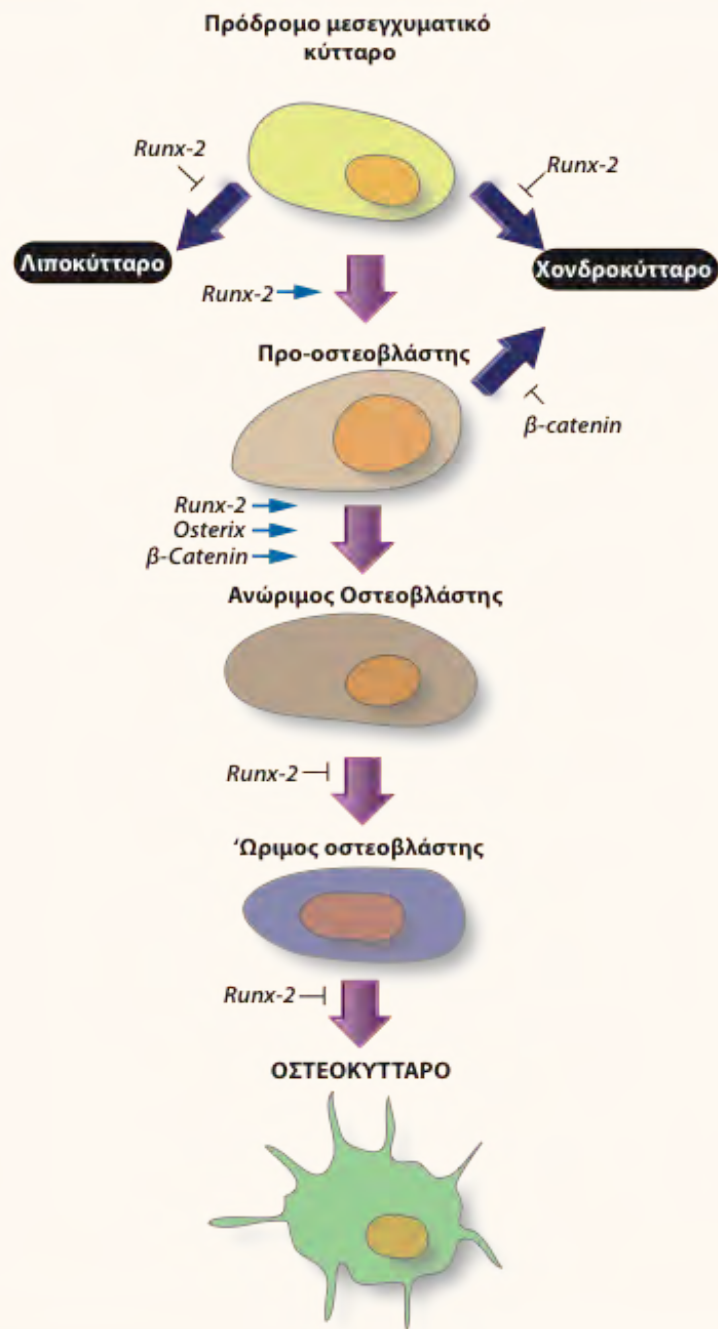
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΓΥΝΑΘΕΙ ΤΟ 1837

Πανεπιστήμιον Ἀθηνῶν
Εθνικὸν καὶ Καποδιστριακὸν
Εὐρωπαϊκὴ Διημοκρατία



Γιώβος Γ., Γιαβροπούλου Μ. Οστικά
Κύτταρα. Δομές και Λειτουργίες



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

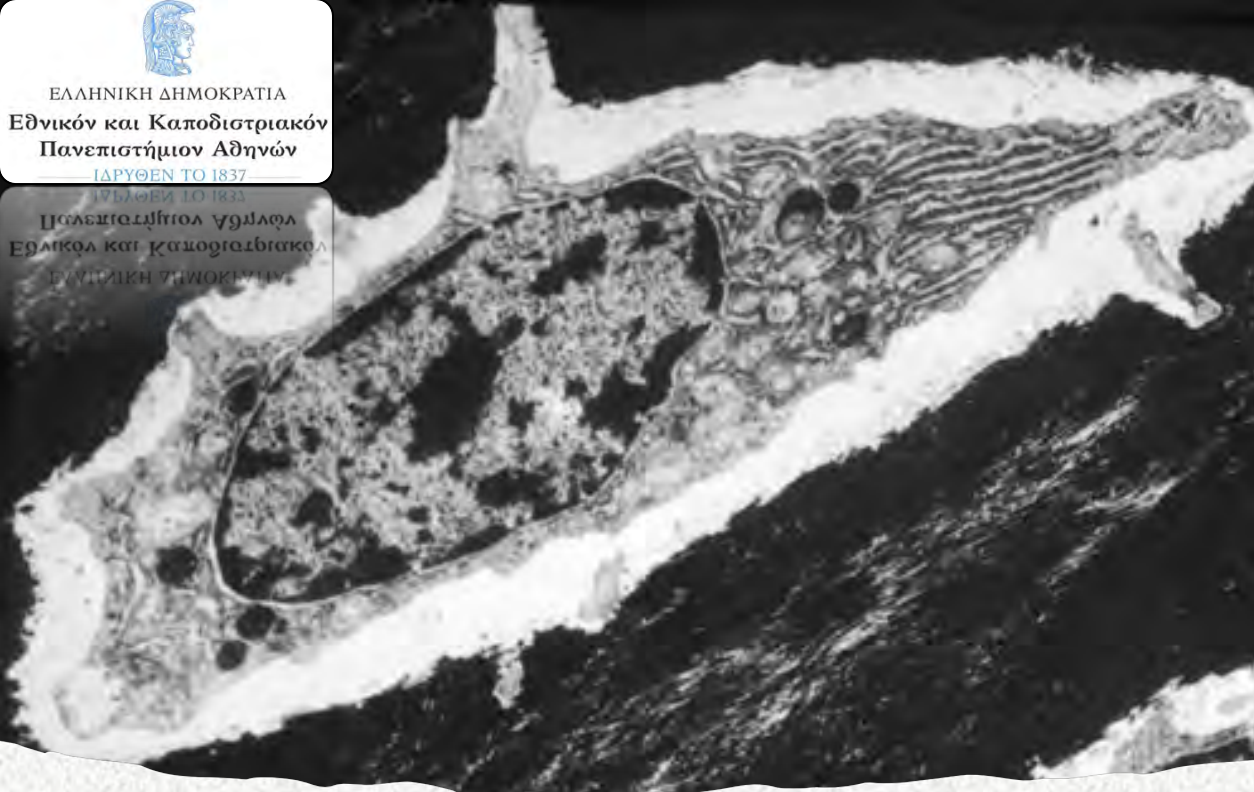
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΑΝΕΓΕΘΕΝ ΤΟ 1833

Παλαιόμνηστον Ἀθηνῶν
Εθνικόν και Καποδιστριακόν

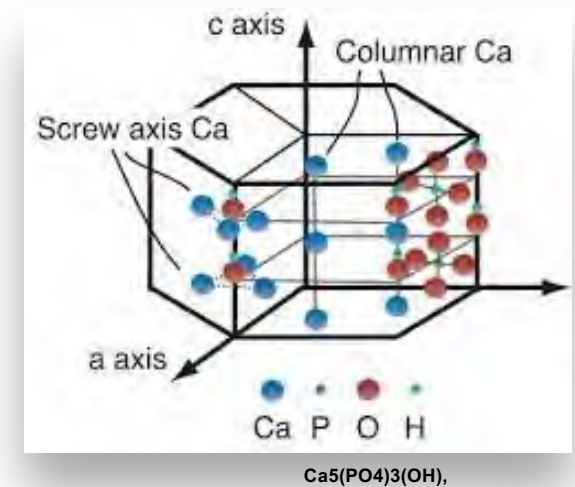
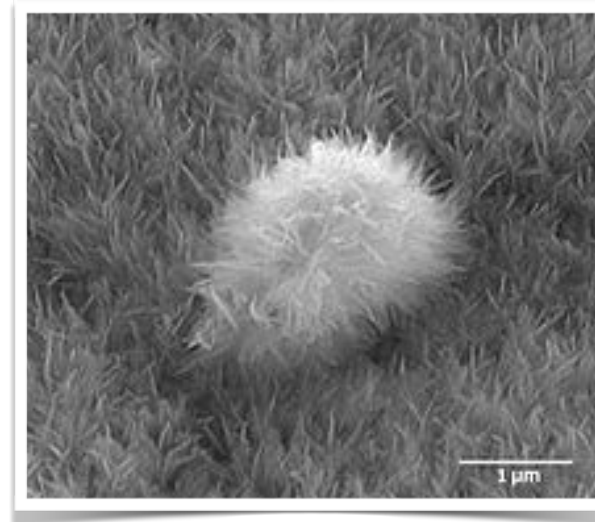
ΕΥΝΟΙΚΗ ΣΤΗΘΟΚΡΑΤΕΙΑ



• Μορφολογία Οστεοβλαστών

Λειτουργία Οστεοβλαστών

- Παραγωγή του κολλαγόνου της θεμελίου ουσίας του οστίτη ιστού (μη μεταλλωμένο οστούν-οστεοειδές)
- Ρύθμιση επιμετάλλωσης οστεοειδούς (εναπόθεση κρυστάλλων υδροξυαπατίτη)



Λειτουργία Οστεοβλαστών

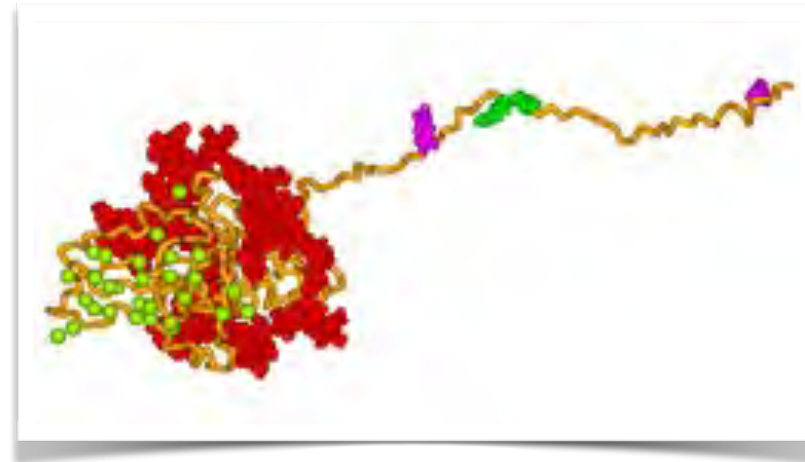
Παραγωγή μη κολλαγονικών πρωτεϊνών

- Οστεοποντίνη
- Οστεονεκτίνη
- Οστική σιαλοπρωτεΐνη
- Οστεοκαλσίνη

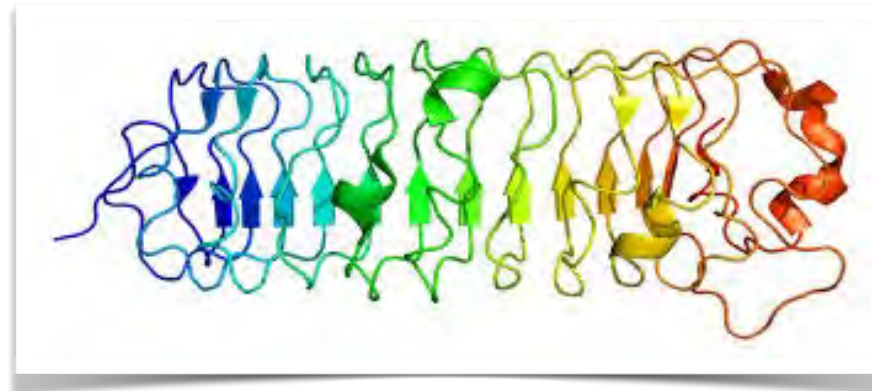
Σύνθεση πρωτεογλυκανών

- Δεκορίνη
- Δυγλυκάνη

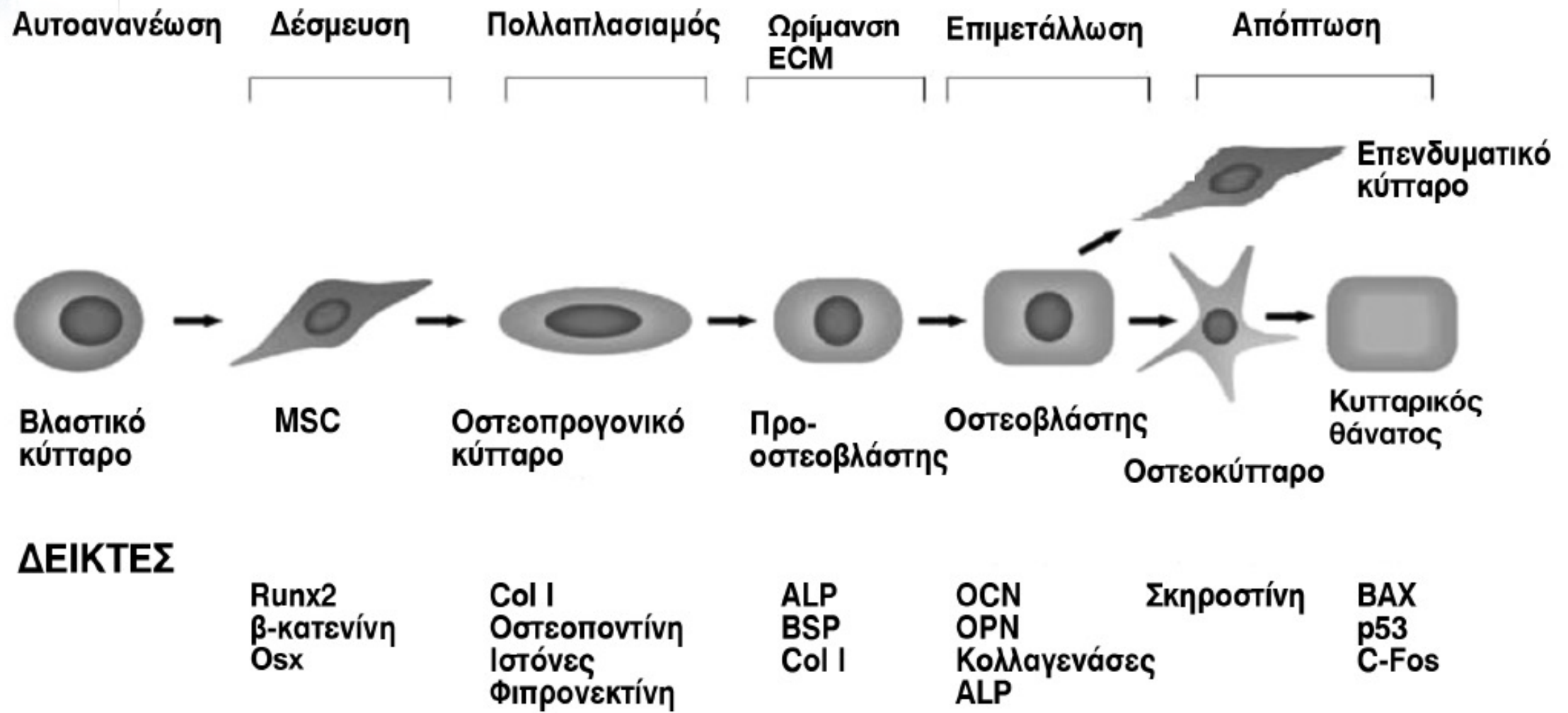
Sialoprotein



Decorin

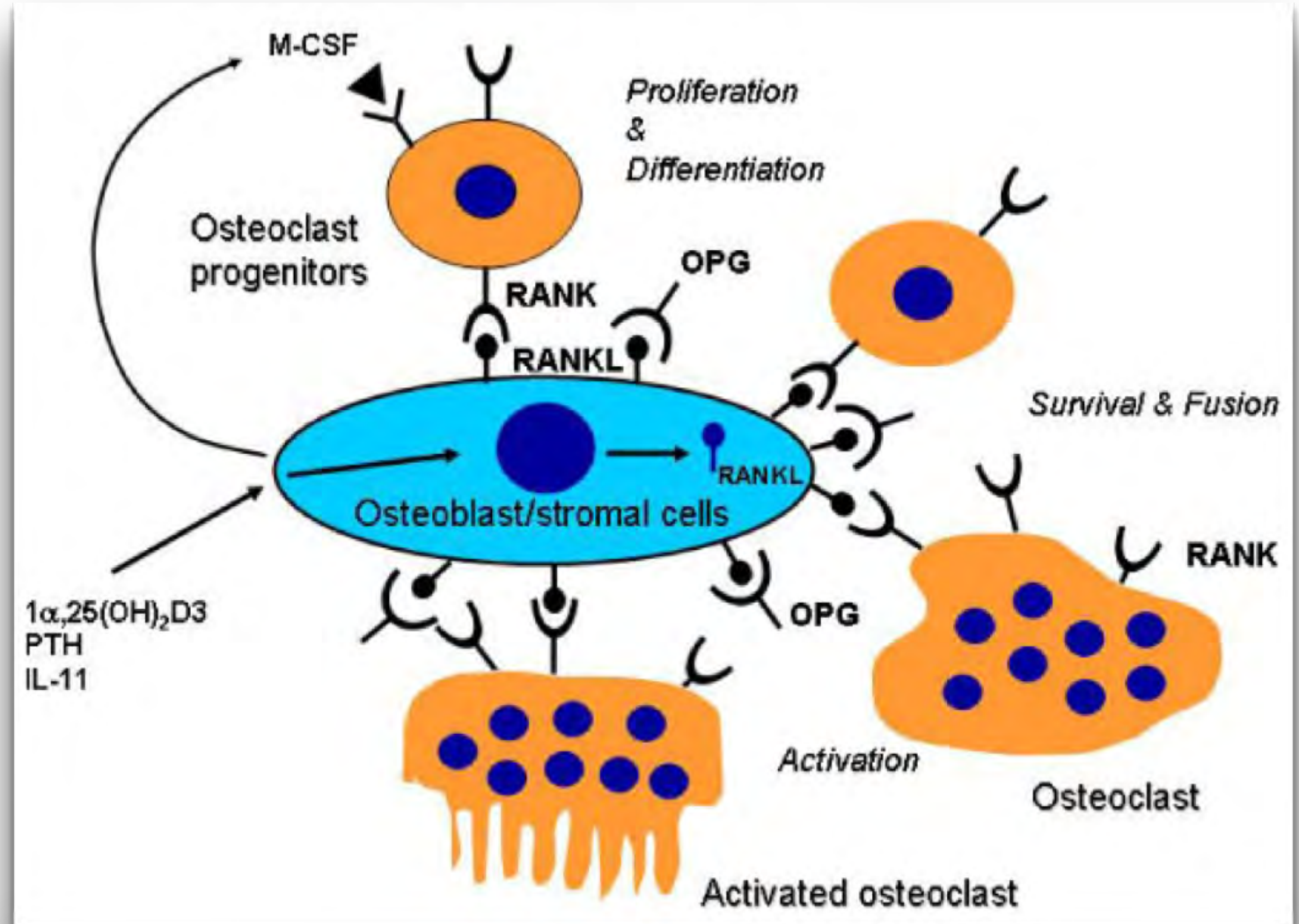


Κύκλος Ζωής Οστεοβλαστών



Συμμετοχή στη Διαφοροποίηση και Ενεργοποίηση των Οστεοκλαστών

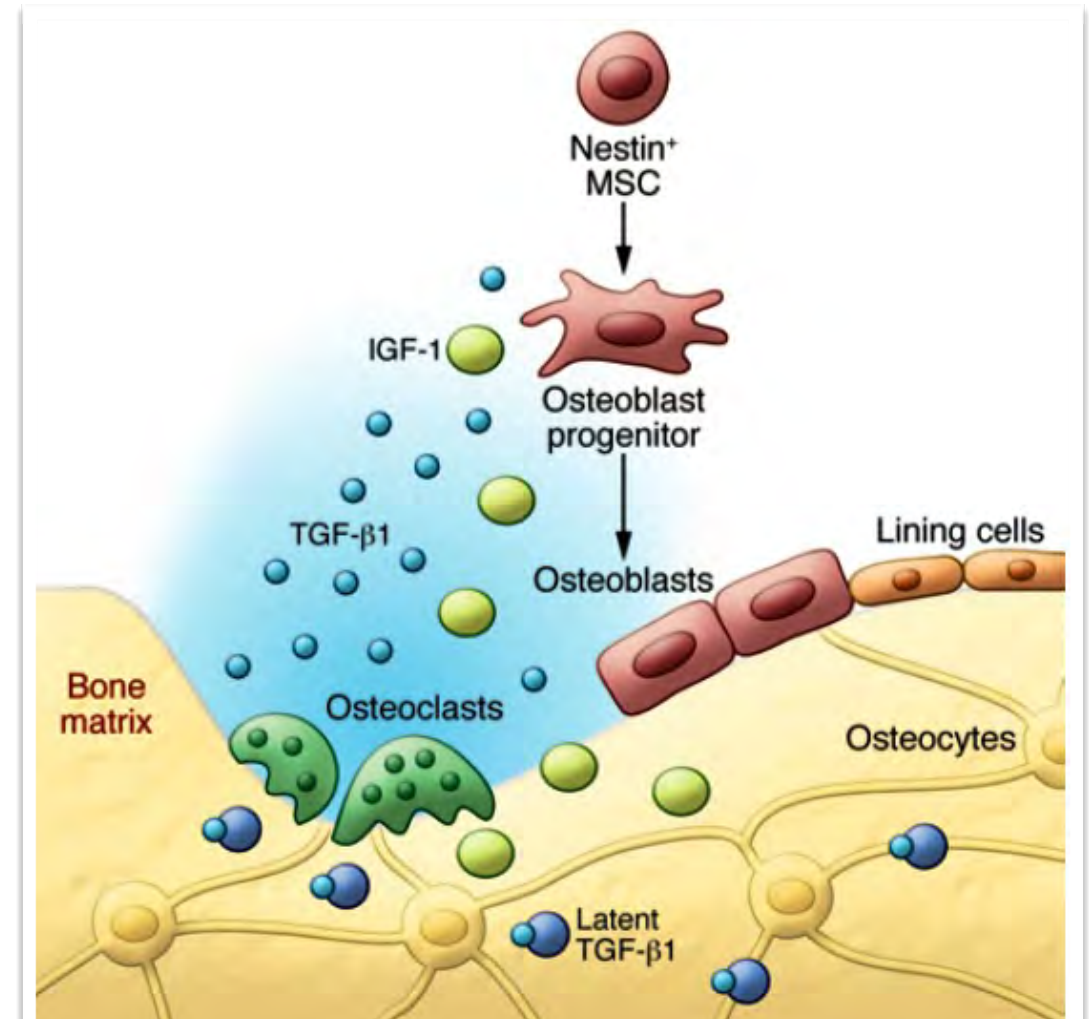
• Σύνθεση και έκκριση παραγόντων διέγερσης της οστεοκλαστογένεσης (M-CSF, RANKL, OPG)



Παράγοντες που εκκρίνονται κατά τη διάρκεια της οστικής απορρόφησης

Πως ρυθμίζεται η λειτουργία των οστεοβλαστών

- Παράγοντες που εκλύονται από τη θεμέλιο ουσία του οστίτη ιστού κατά τη διάρκεια της οστικής απόρροφησης (**TGF- β** , **IGF-1**, **FGF**, **PDGF**, **EGF**)
- **VEGF**: δρα έμμεσα επηρεάζοντας το μικροπεριβάλλον του οστού



ΟΣΤΕΟΚΥΤΤΑΡΟ

Οστεοκύτταρα

- **Αριθμός:**
- 10πλάσια από του Οστεοβλάστες
- 1000 φορές περισσότερα από τους οστεοκλάστες
- **Εντόπιση:**
- Διάσπαρτα σε όλο το σκελετό



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

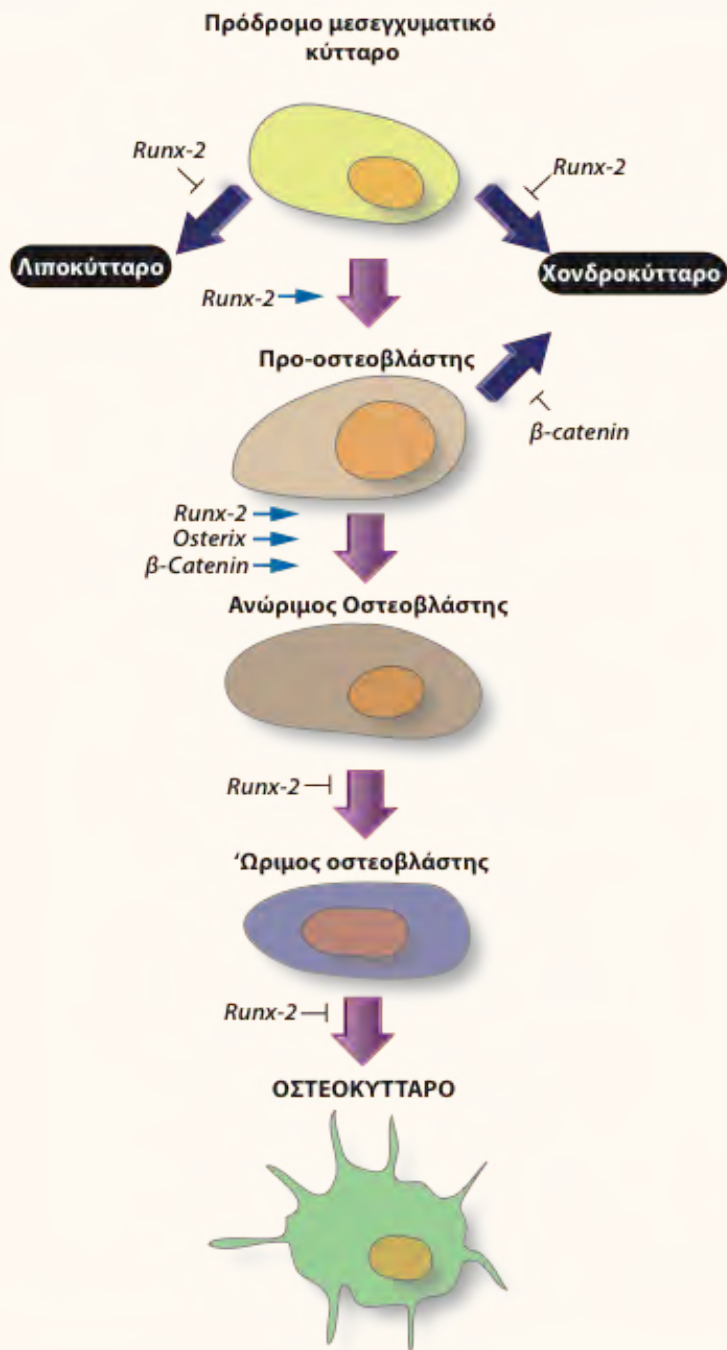
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

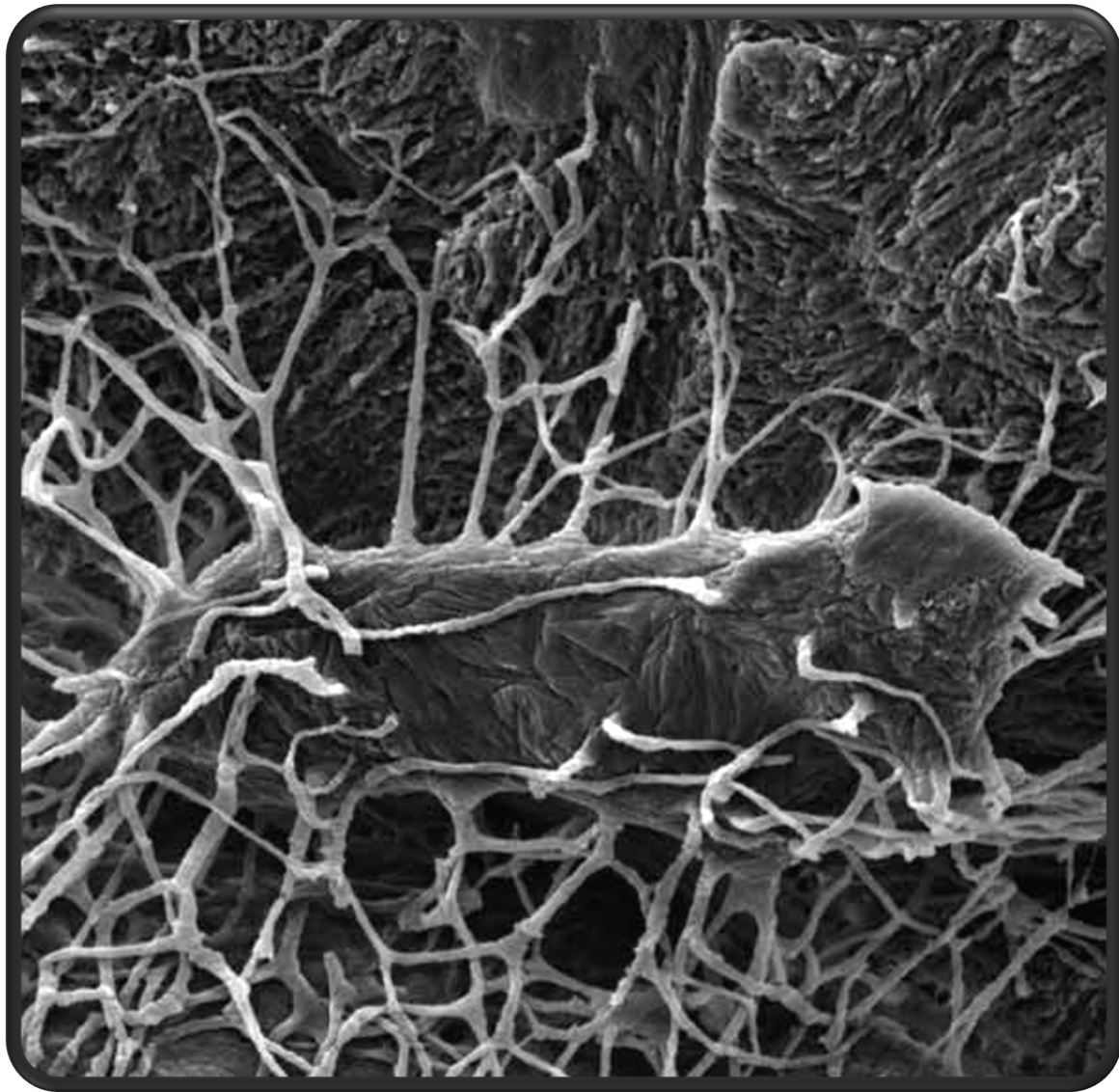
1789

Παλαιολόγιοι Άθλοιοι

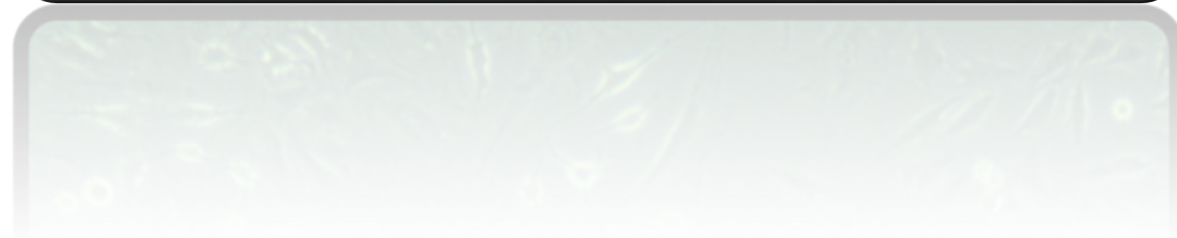
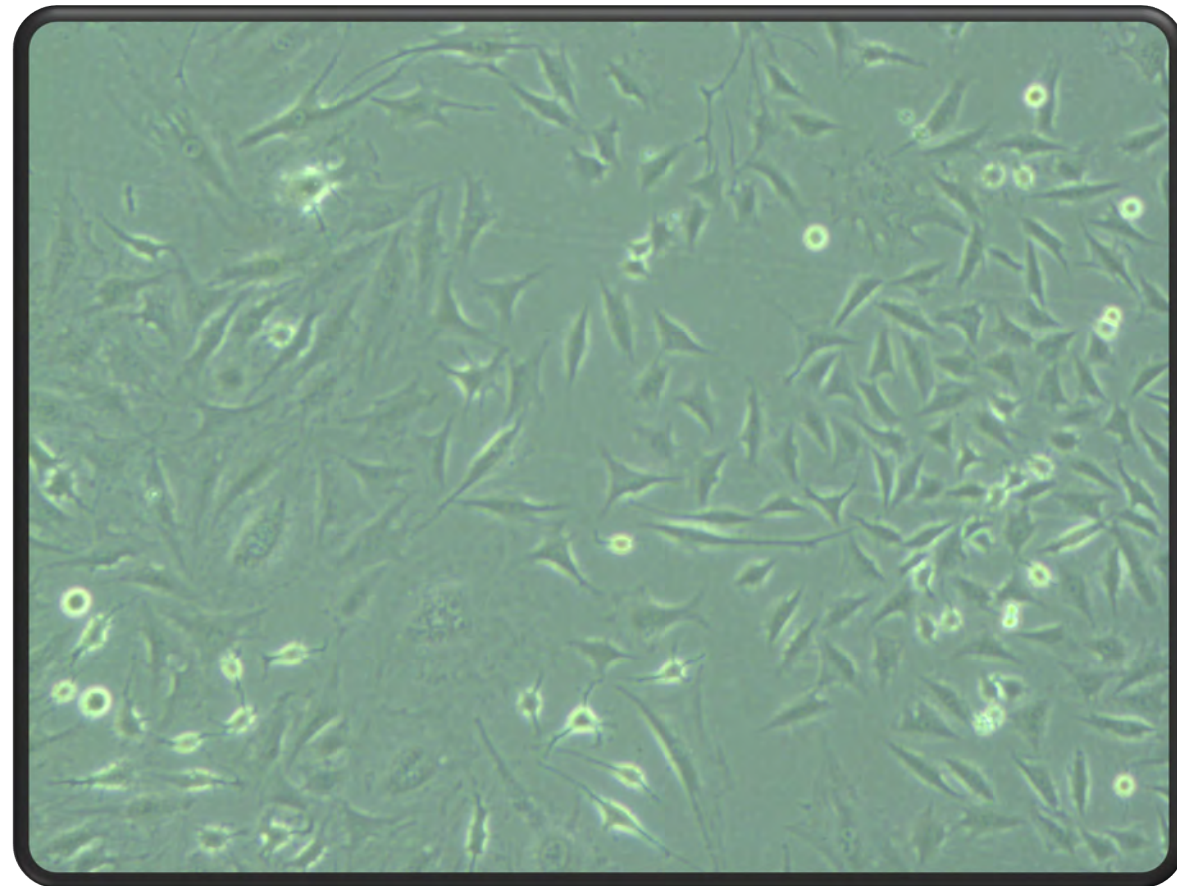
Εθλικοι και Καποδιστριακοι

ΕΥΝΗΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΝ





MLOY4-Osteocytic cell line, Εργαστήριο ΑΠΠΚ, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

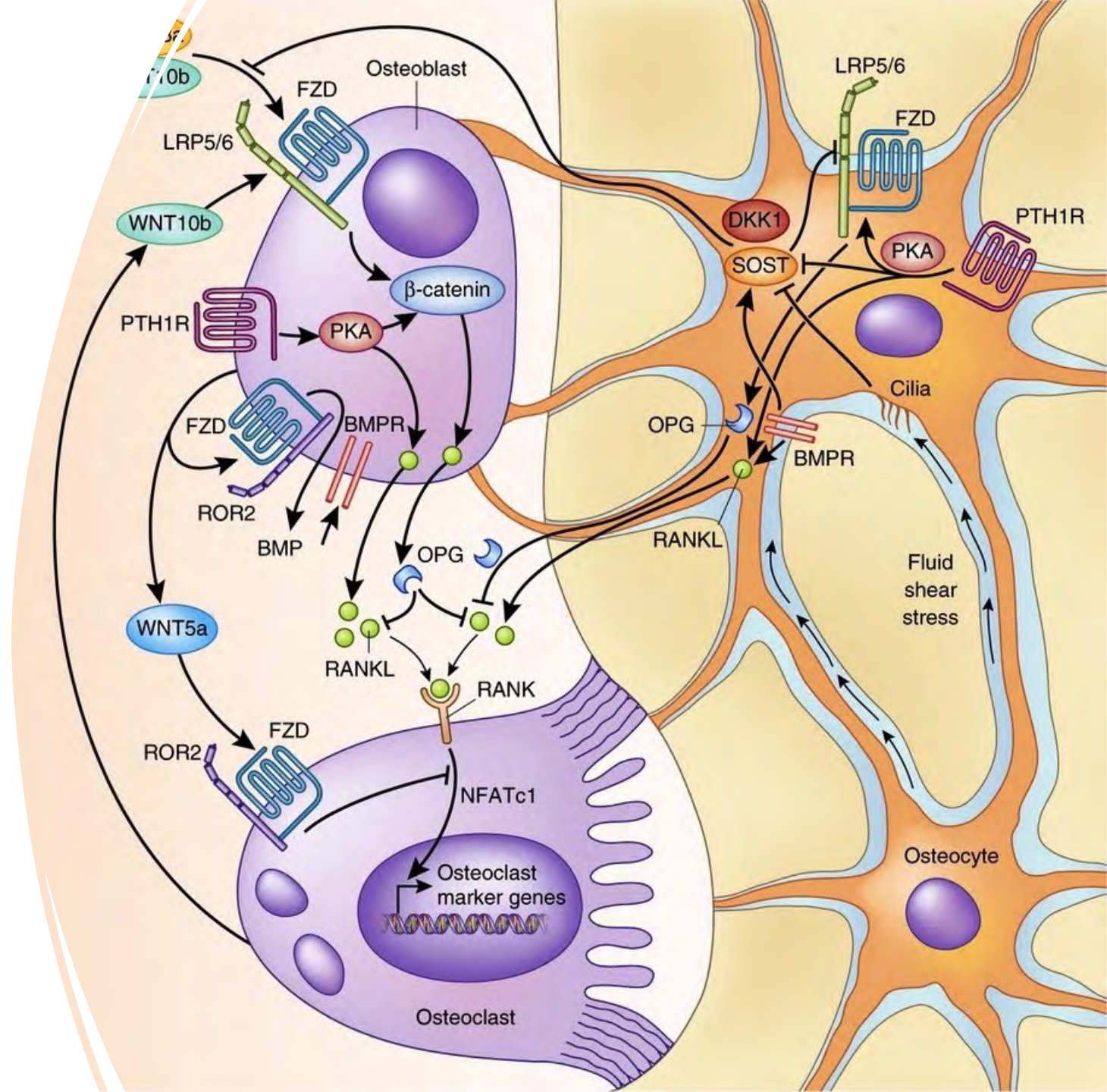
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

1789

Παλαιολόγιοι Άθλοιοι
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Εννθικόν Δθμοκράτιον



Οστεοκυτταρικό δίκτυο





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΔΡΥΘΕΙ ΤΟ 1837

Πανεπιστήμιον Ἀθηνῶν

Εθνικόν και Καποδιστριακόν

ΕΥΝΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

- **Οστικός Μηχανοστάτης**
- **Ρύθμιση Οστικής Ανακατασκευής**
- **Νεφρική Ρύθμιση Ομοιοστασίας Φωσφόρου**



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

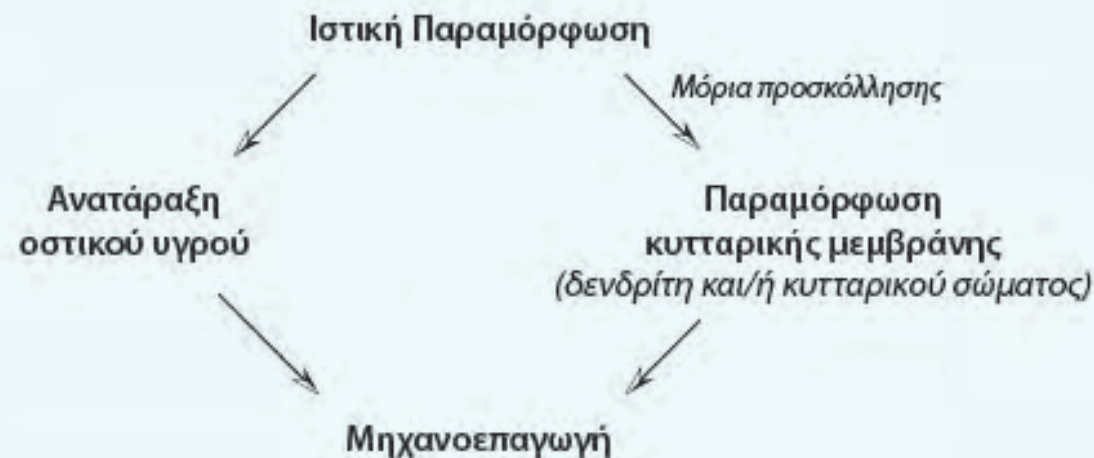
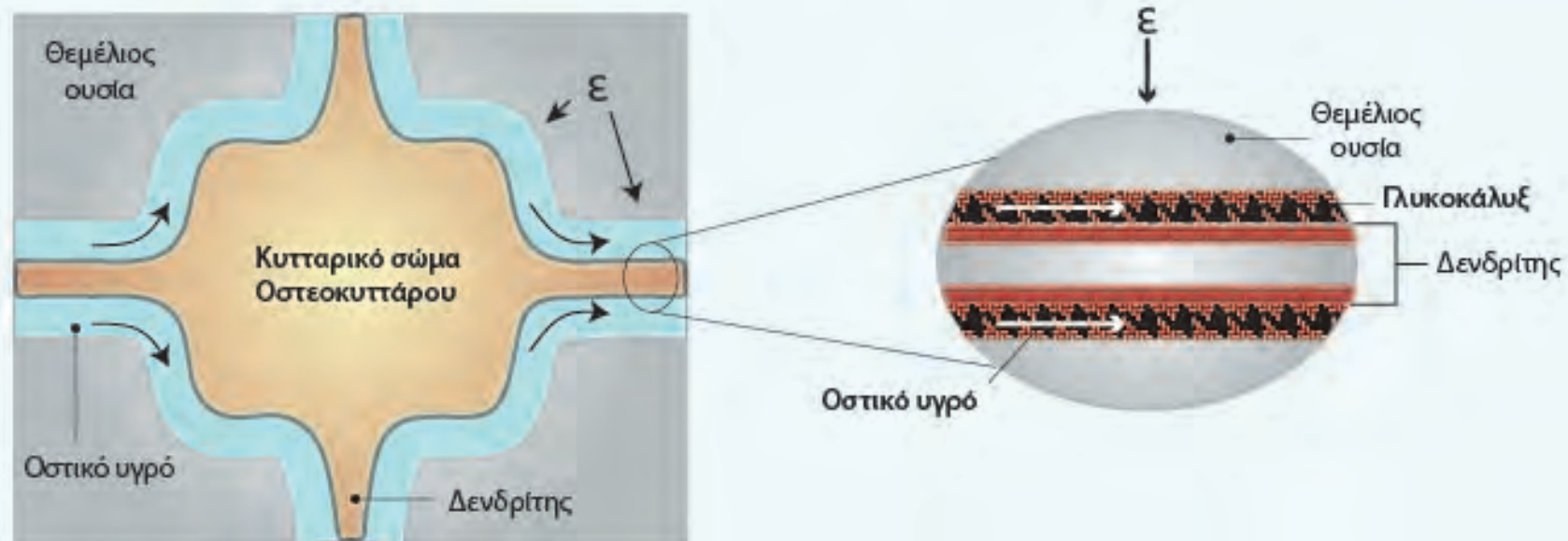
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

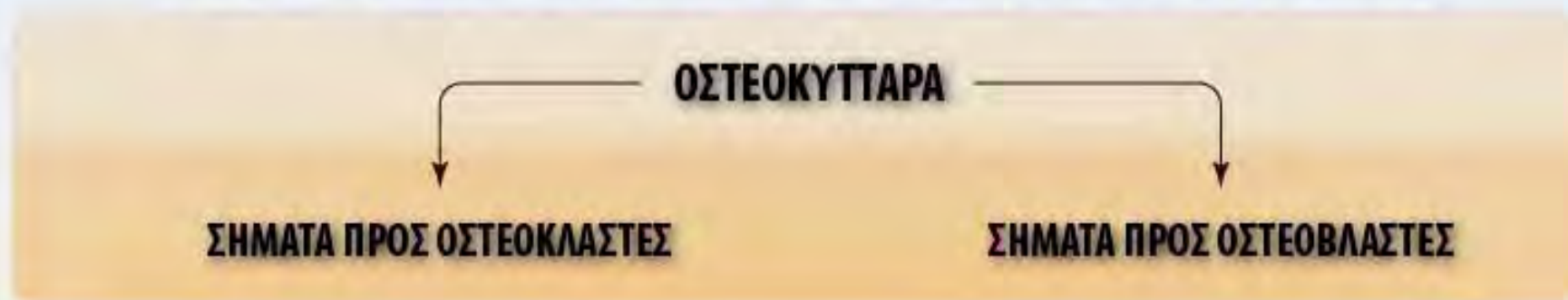
1789

Παλαιολόγιοι Άθλητα
Εθελκτα και Κραποδιαβιακτα

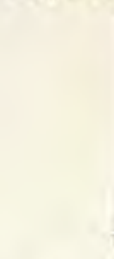
ΕΥΝΗΙΚΗ ΤΗΝΟΚΥΛΙΝ



ΤΑ ΟΣΤΕΟΚΥΤΤΑΡΑ ΩΣ ΕΝΟΡΧΗΣΤΡΩΤΕΣ ΤΟΥ ΟΣΤΙΚΟΥ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ



Απόπτωση
οστεοκυττάρων



Στοχευμένη
στρατολόγηση
οστεοκλαστών



ΟΣΤΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Οστεοκυτταρικό
μονοπάτι
Wnt/ β -κατενίνης



Αυξημένη
OPG



Μείωση
οστεοκλαστών



Ενεργοποίηση του PTHR
στα οστεοκύτταρα



RANKL και OPG



Αύξηση
οστεοκλαστών



ΟΣΤΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Μείωση SOST/Σκληροστίνης
ενεργοποίηση PTHR ή φόρτιση



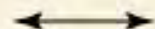
Αύξηση σηματοδοσίας
wnt



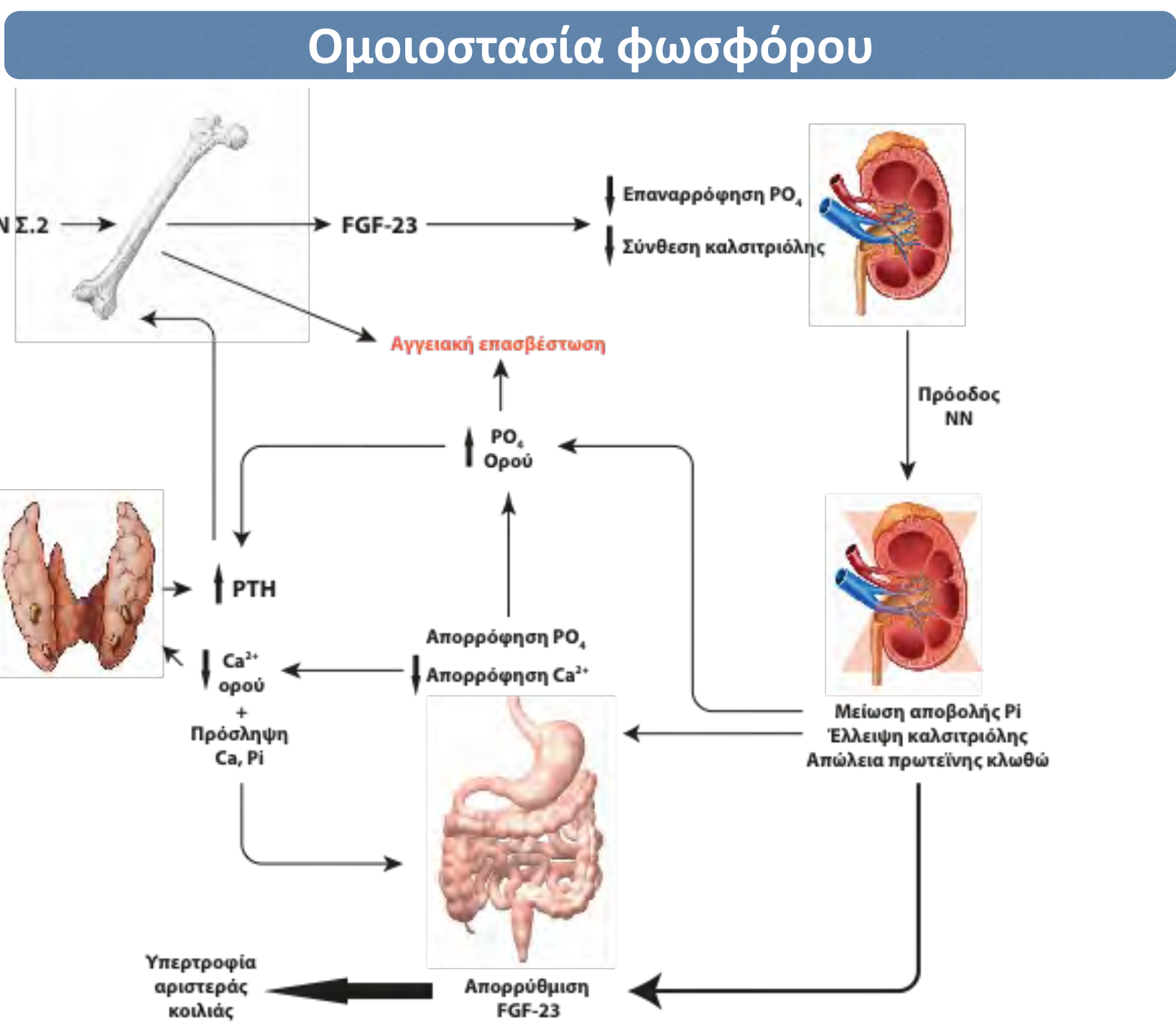
Αύξηση οστεοβλατών



ΟΣΤΙΚΟΣ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ



600-700 γρ





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

1789

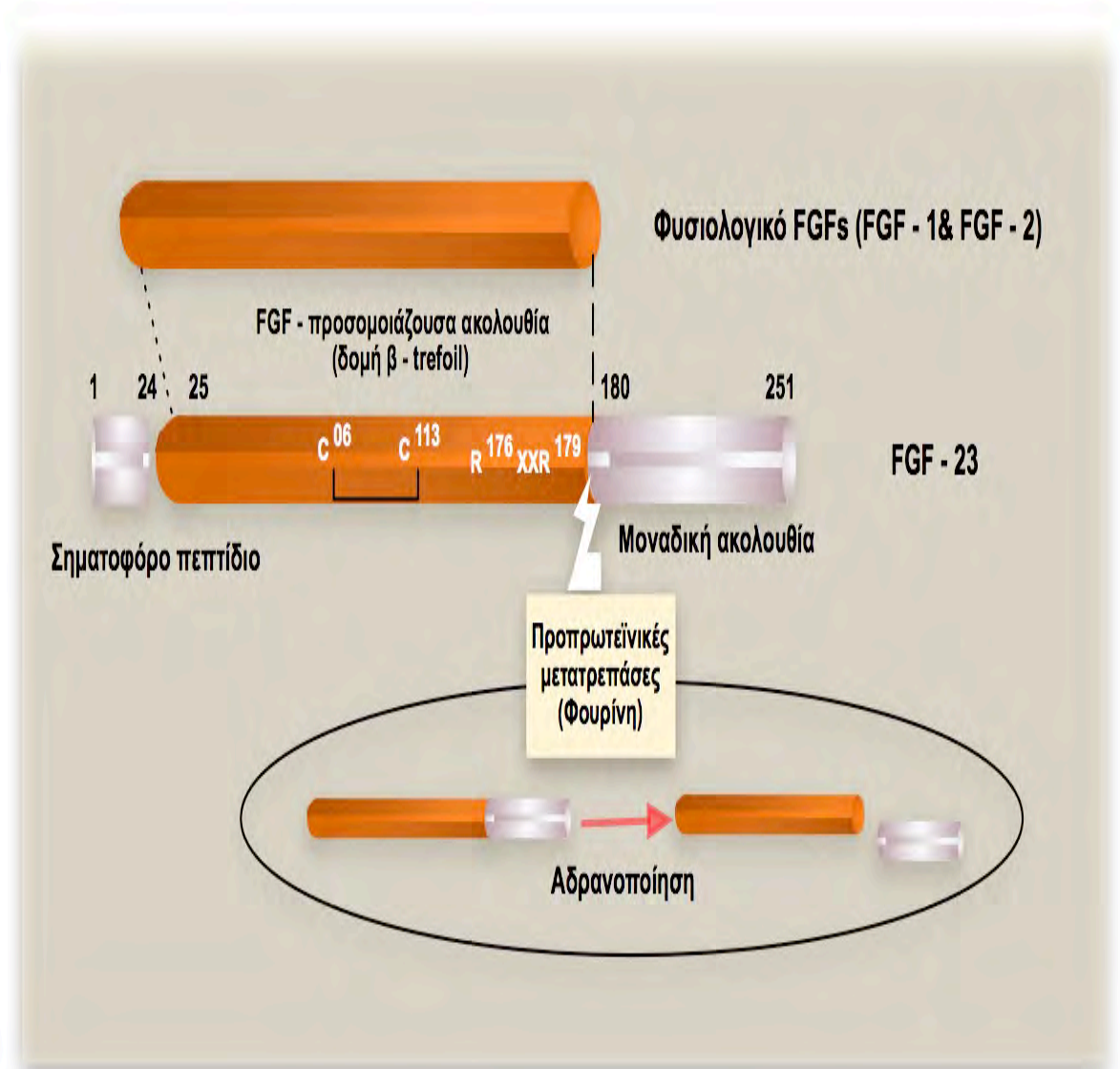
Παλαιολόγιοι Άθλοιοι

Εθλικοι και Καποδιστριακοι

ΕΥΝΗΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΙΝΟΒΛΑΣΤΙΚΟΣ ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ (FGF)-23

- Γλυκοπρωτεΐνη 32 kDa, που παράγεται σχεδόν αποκλειστικά από τους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα
- Όλοι οι FGFs χρειάζονται τους συν-υποδοχείς α και β Klotho για τη δέσμευσή τους με υψηλή συγγένεια στους υποδοχείς FGFR (1-4) στα κύτταρα στόχους
- Ο FGF23 χρησιμοποιεί κατά κύριο λόγο τον FGFR1c μέσω της σύνδεσής του με το α- Klotho (ως διαμεμβρανική πρωτεΐνη είτε ως διαλυτή)





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

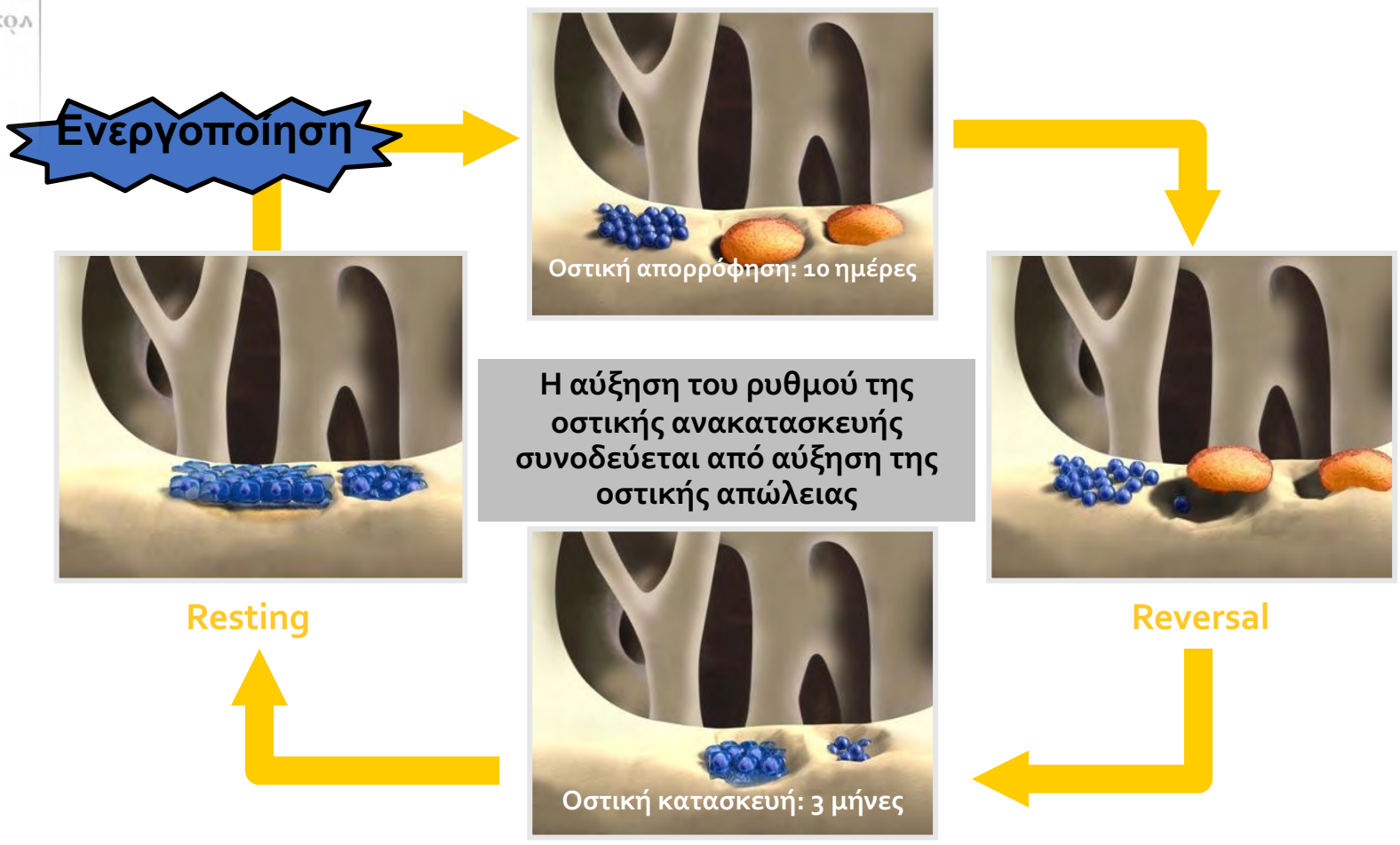
Παλαιολόγιοι Άθλοιοι

Εθνικόν και Καποδιστριακόν

ΕΥΝΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



Ο κύκλος οστικής εναλλαγής



Baron R. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 5th ed. 2003:1-8. Bringham FR, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. 2005:2238-2249.

Lindsay R, et al. *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. 2nd ed. 1999:305-314.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΤΗΛΘΕΙ ΤΟ 1833

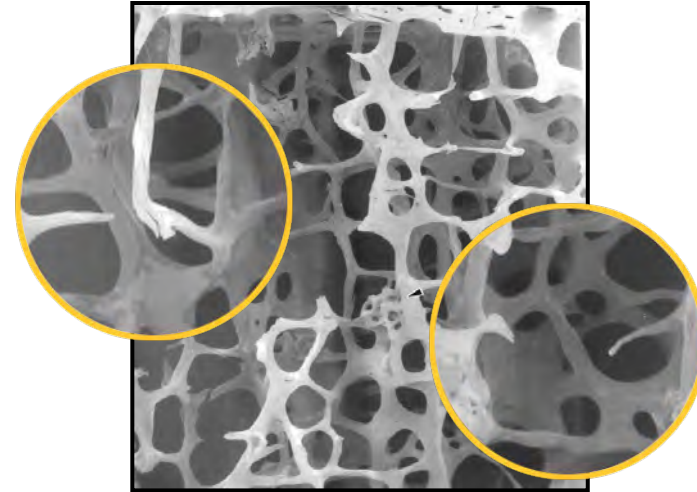
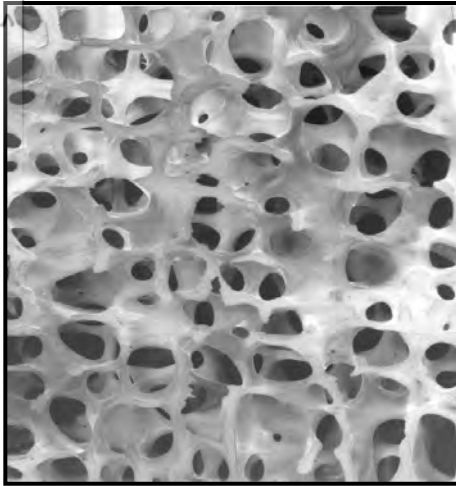
Πανεπιστήμιον Ἀθηνῶν

Εθνικόν και Καποδιστριακόν

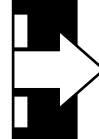
ΕΥΝΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



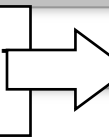
Αύξηση του ρυθμού οστικής εναλλαγής και οστεοπόρωση



Αύξηση του ρυθμού
οστικής
ανακατασκευής



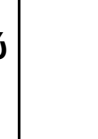
Διαταραχή μικρο-
αρχιτεκτονικής



Αύξηση της
ευθραστότητας του
οστού



Αύξηση καταγματικού
κινδύνου





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Πανεπιστήμιον Ἀθηνῶν

Εθνικὸν καὶ Καποδιστριακὸν

ΕΥΝΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



Οστεοπόρωση

- Compromised bone strength predispose persons to increased risk of fracture
- Bone strength reflects the integration of bone density and bone quality

“Osteoporosis is one of the most common and debilitating chronic diseases, and a global healthcare problem.”

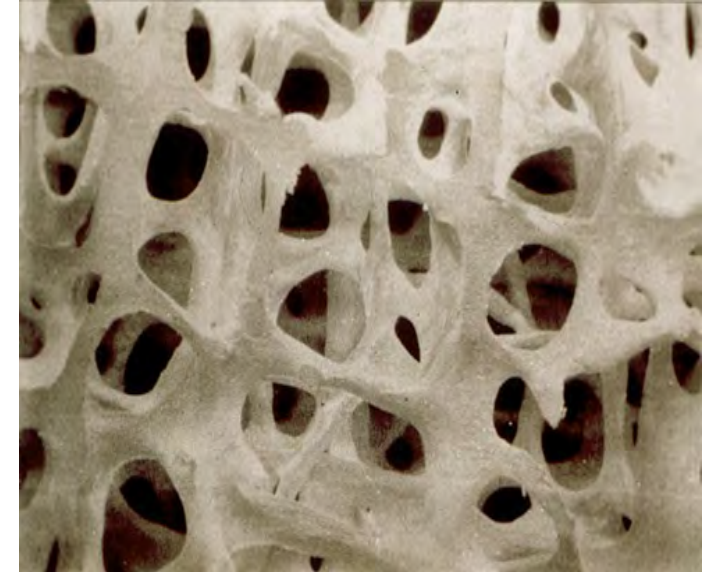
International Osteoporosis Foundation

“Osteoporosis has financial, physical, and psychosocial consequences, all of which significantly affect the individual, the family, and the community.”

NIH Consensus Statement

Boyle WJ, et al. *Nature* 2003;423: 337-342;
NIH Consensus Development Panel. *JAMA*. 2001;285: 785-795.

Φυσιολογικό οστούν



Οστεοπορωτικό οστούν

