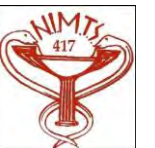


Οστεοανοσολογία

Αλέξιος Ηλιόπουλος
Ρευματολογικό Τμήμα ΝΙΜΤΣ



Οστεοανοσολογία



Yongwon Choi, Mark Horowitz και Hiroshi Takayanagi

επίπεδο επιστημονικής γνώσης, που ονόμασαν

οστεοανοσολογία, της οποίας ήταν η αλληλεπίδραση του

συστήματος ανοσοποιητικού με το σκελετικό σύστημα, με άμεση εμπλοκή στην παθοφυσιολογία

από την αλληλεπίδραση των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος

και την επίδραση του ανοσολογικού συστήματος στην

οστεογένεση τόσο σε φυσιολογική κατάσταση όσον και σε νόσο

Οστεοανοσολογία σε:

- Ρευματοειδή αρθρίτιδα
- Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
- Ψωριασική αρθρίτιδα
- Οστεοπόρωση
- Οστική νόσο Paget
- Οστεομυελίτιδα
- Περιπροσθετική οστεόλυση
- Περιοδοντική νόσο
- Νεοπλασματική οστική βλάβη
- Οστική βλάβη σε σακχαρώδη διαβήτη

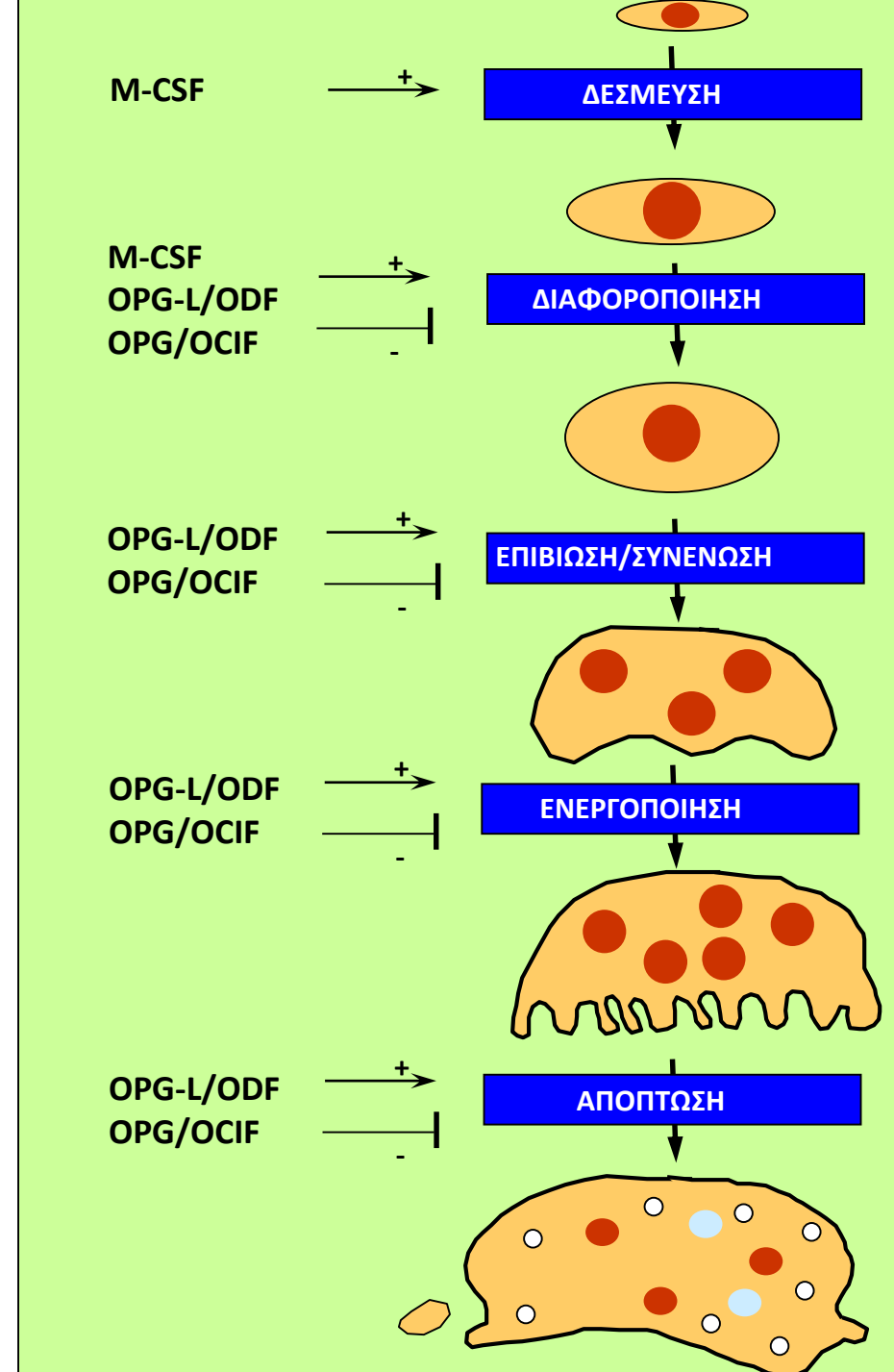
**Νοσήματα -μοντέλα
οστεοανοσολογίας**

Βασικά μόρια στην οστεοανοσολογία

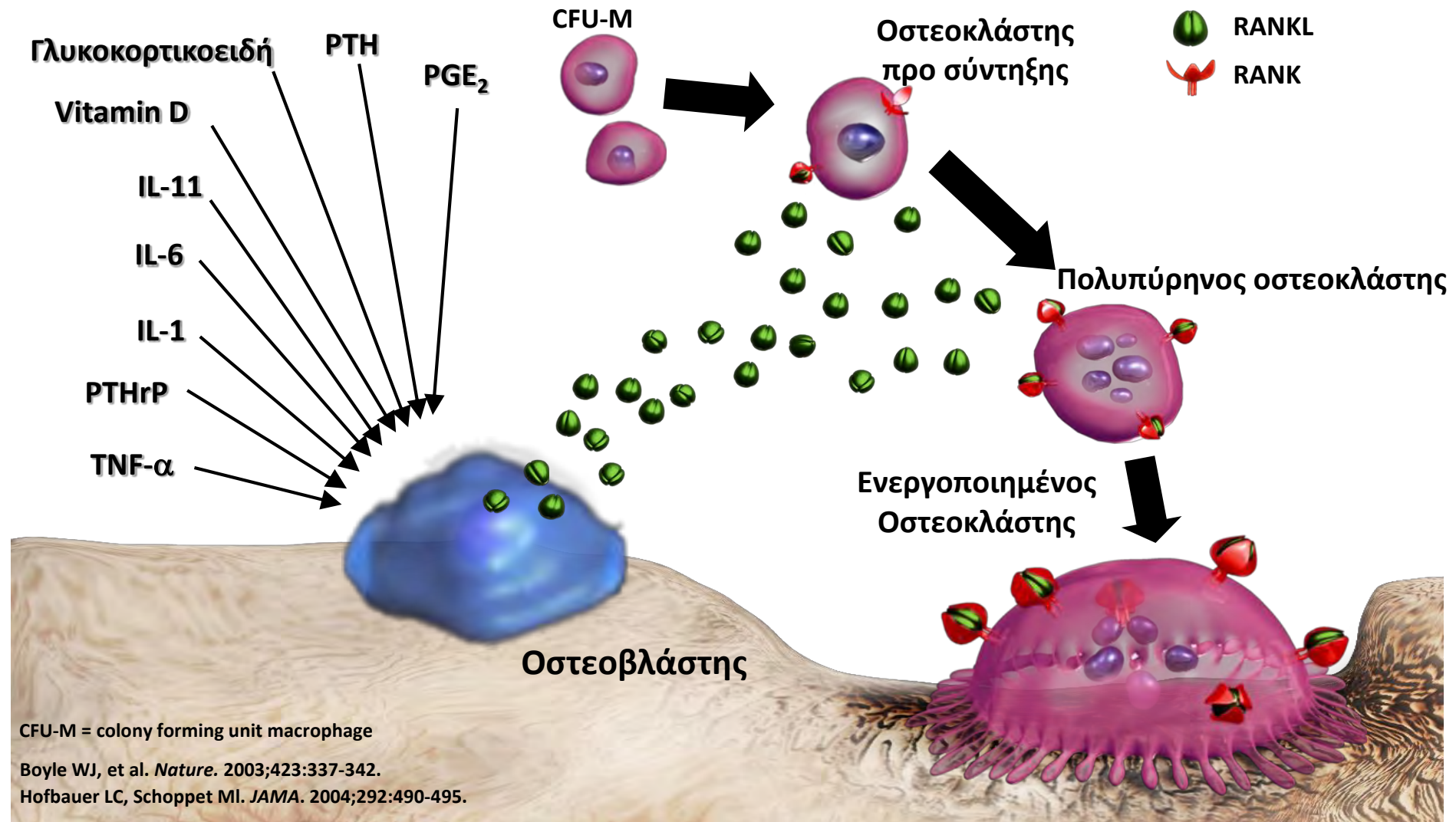
- Κύριο ρόλο στην διαμόρφωση της οντότητας της οστεοανοσολογίας είχε η ανακάλυψη του συστήματος RANK/RANKL/οστεοπροτεγερίνη (OPG)
- Σημαντικό ρόλο έχουν οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως ο TNFα, η ιντερλευκίνη-1, η ιντερλευκίνη-6 και η ιντερλευκίνη -17
- Βασικό κύτταρο θεωρήθηκε αρχικά ο οστεοκλάστης, αλλά στο φάσμα της οστεοανοσολογίας συμμετέχει το σύνολο των οστικών κυττάρων και των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος
- Πρόσφατη προσθήκη στον τομέα είναι η ενδοκυττάρια σηματοδότηση μέσω του ανοσοϋποδοχέα ITAM και του υποδοχέα OSCAR των οστεοκλαστών

Το σύστημα OPG - RANKL

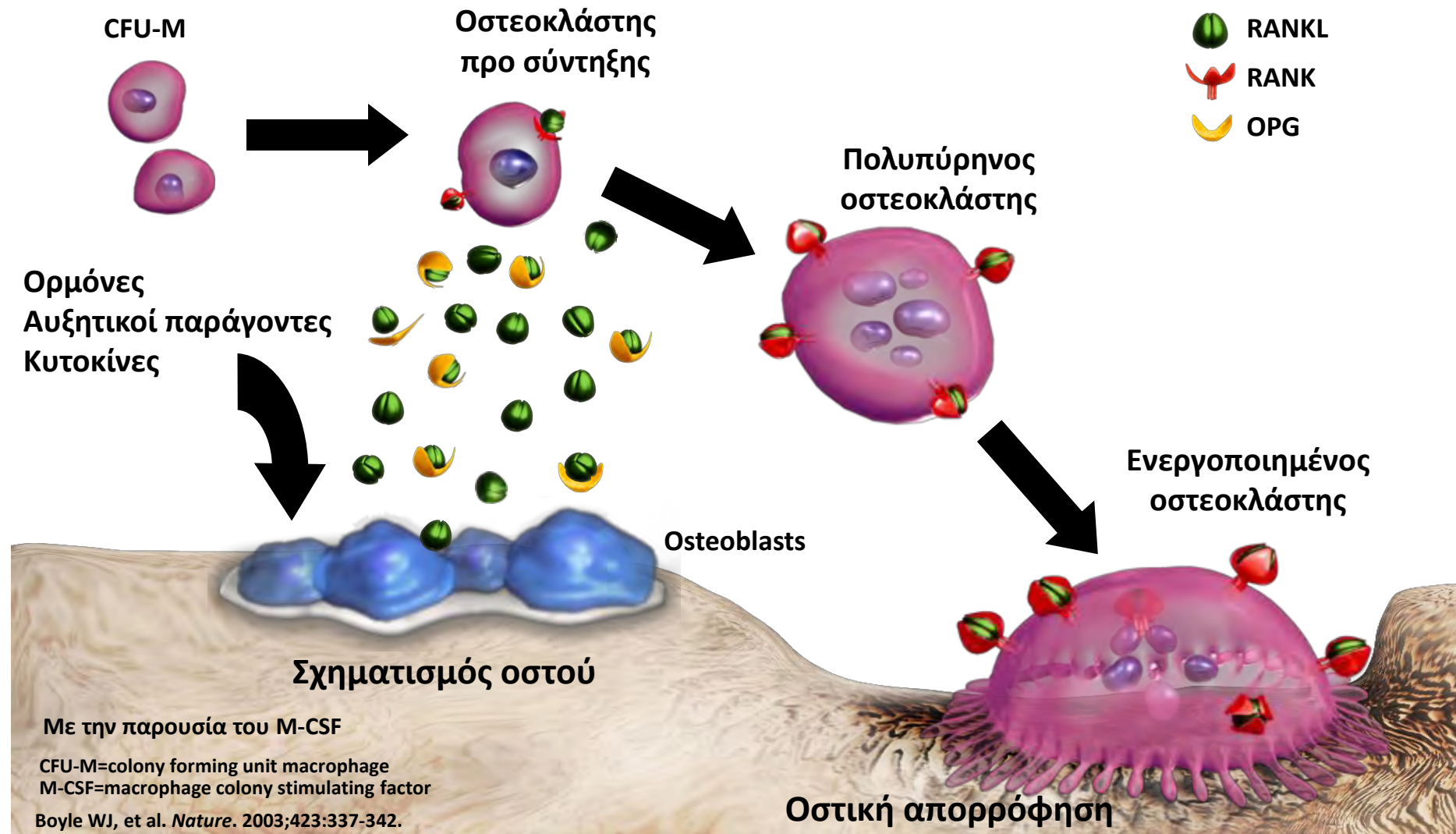
- Αντίρροπη ρύθμιση σε διαδοχικά επίπεδα από τον RANKL που είτε δεσμεύεται στον RANK είτε εξουδετερώνεται από την OPG
- Το σύστημα ελέγχει τη διαφοροποίηση, σύντηξη, ενεργοποίηση και απόπτωση των οστεοκλαστών



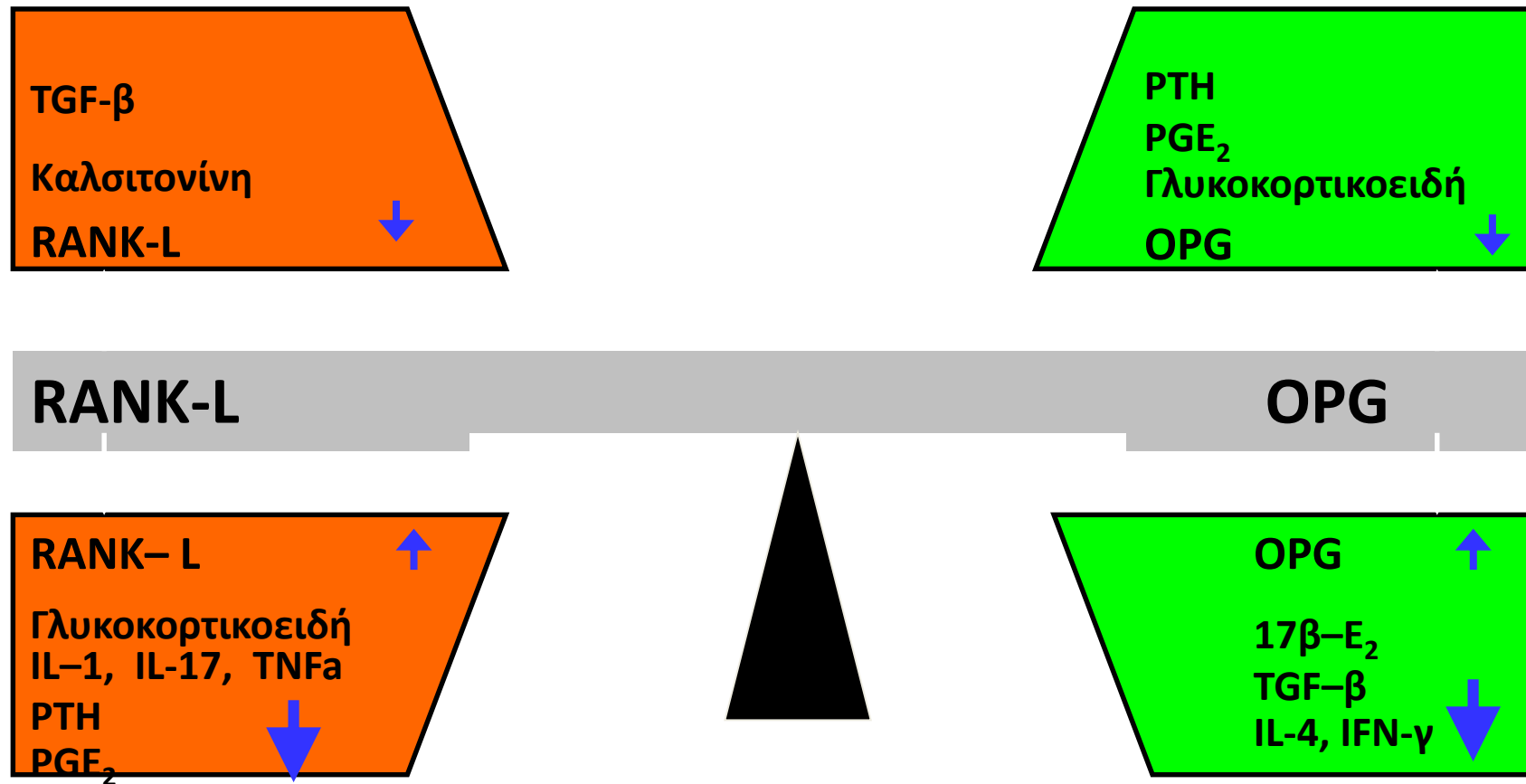
Πολλοί παράγοντες διεγείρουν την έκφραση του RANK Ligand από τους οστεοβλάστες



Όταν ο RANK Ligand υπερτερεί της OPG, η οστική απορρόφηση υπερέχει, οδηγώντας σε οστεοπόρωση

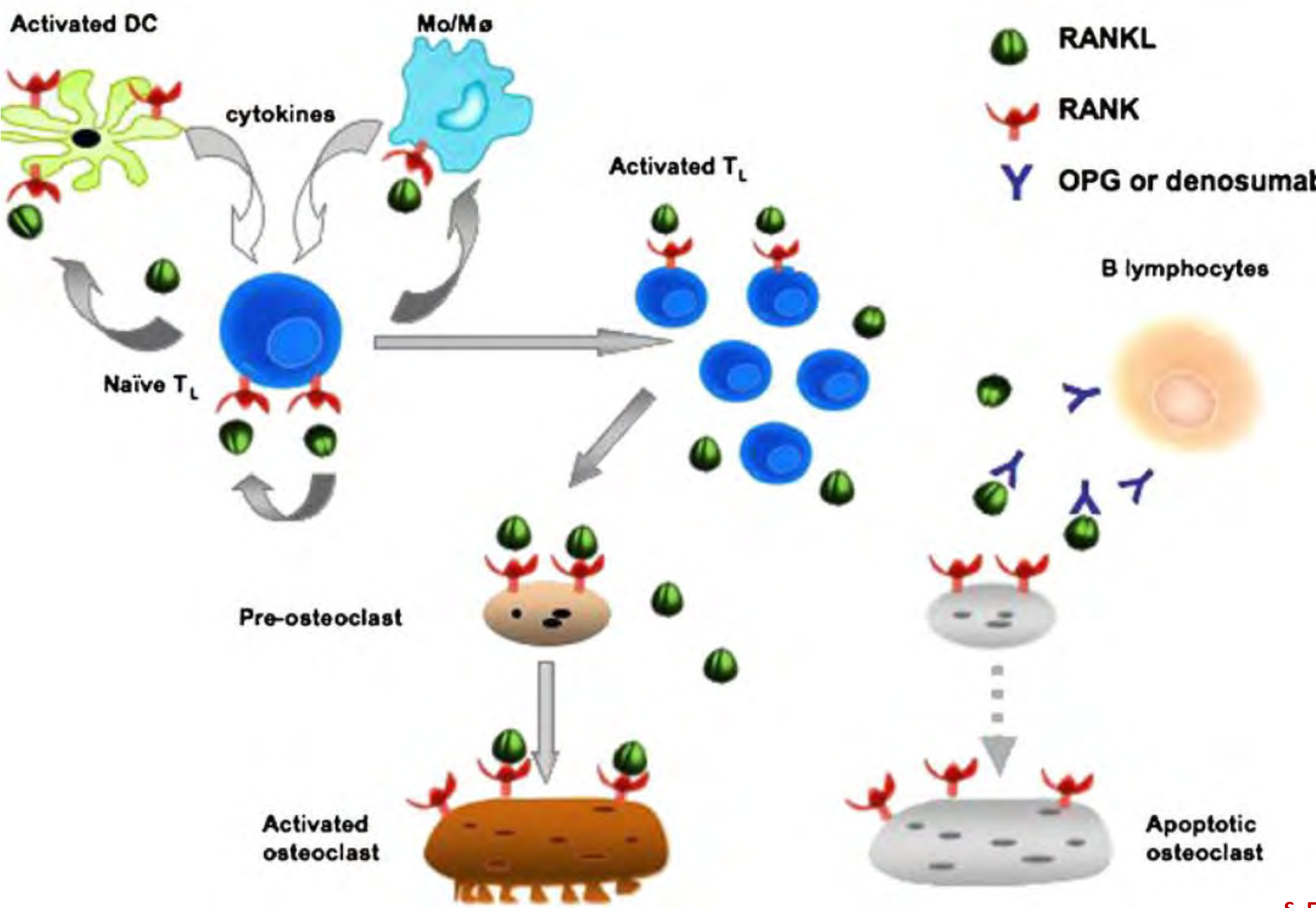


OPG-RANK-L: Δίπολο ρύθμισης της οστικής ανακατασκευής



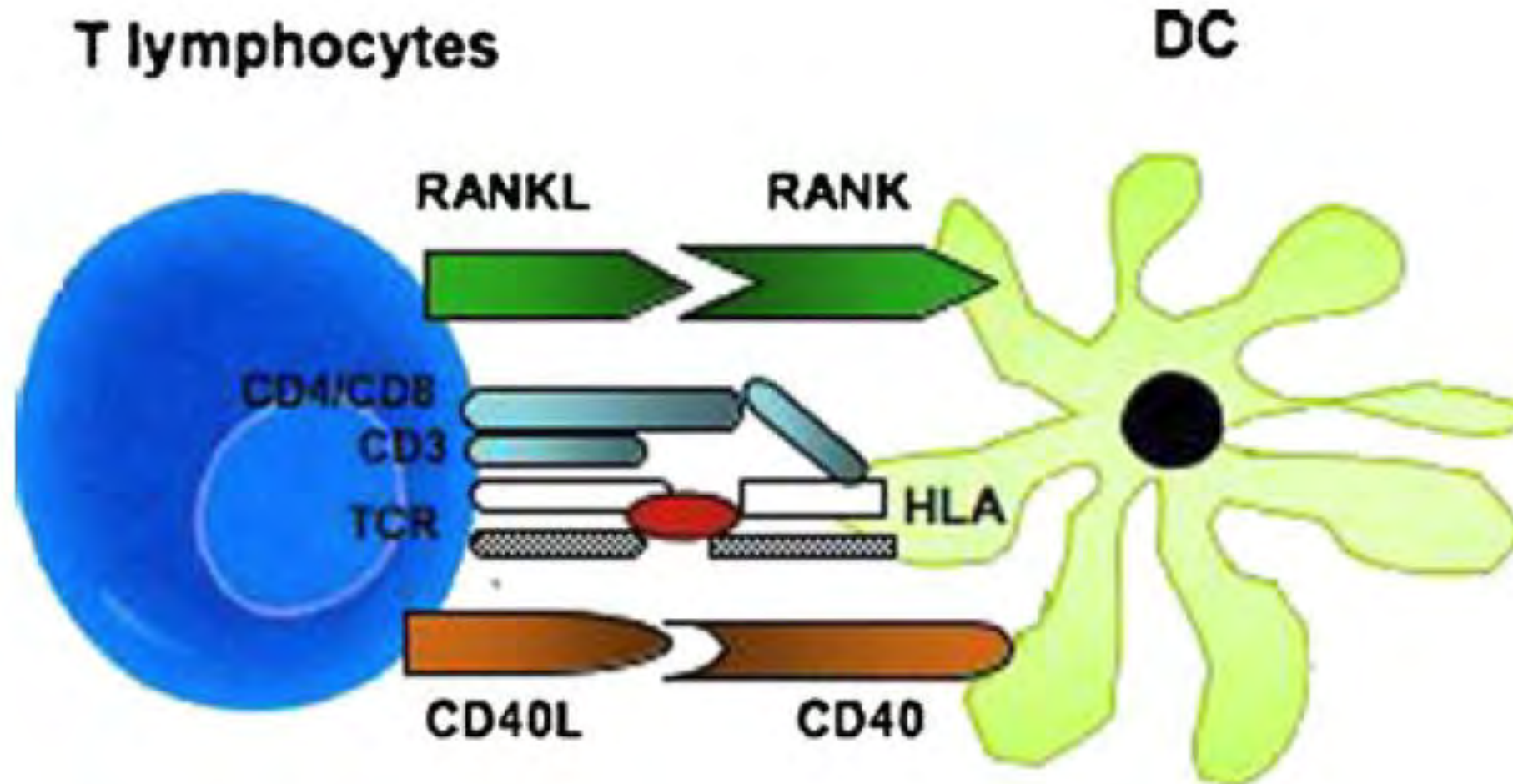
Αυξημένη οστεοκλαστική απορρόφηση

Ελαττωμένη οστεοκλαστική απορρόφηση



Ο RANKL
παρεμβάλλεται
μεταξύ των κυττάρων
του ανοσολογικού
συστήματος και των
οστεοκλαστών

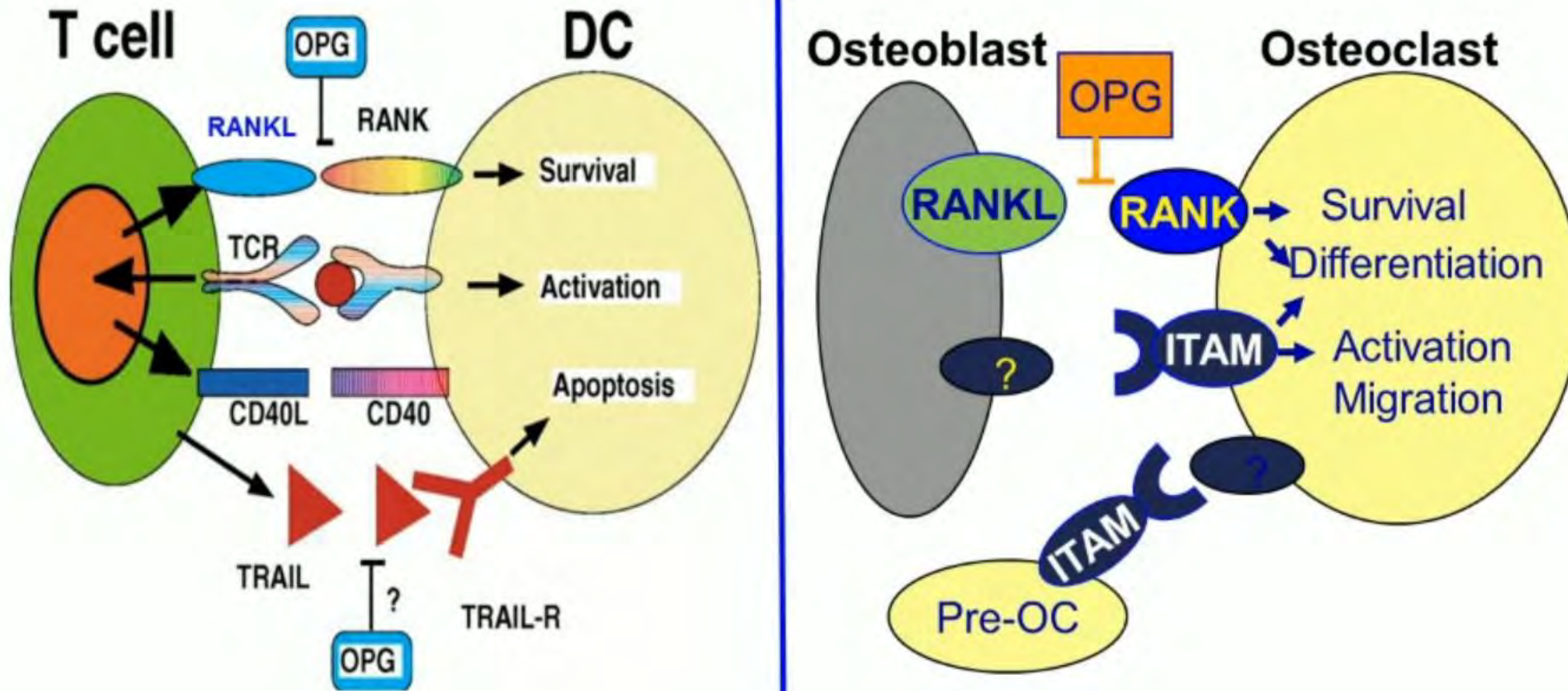
Η διασύνδεση RANKL/RANK είναι ένα από τα δευτερεύοντα συνδιεγερτικά μόρια στην φυσική ανοσία

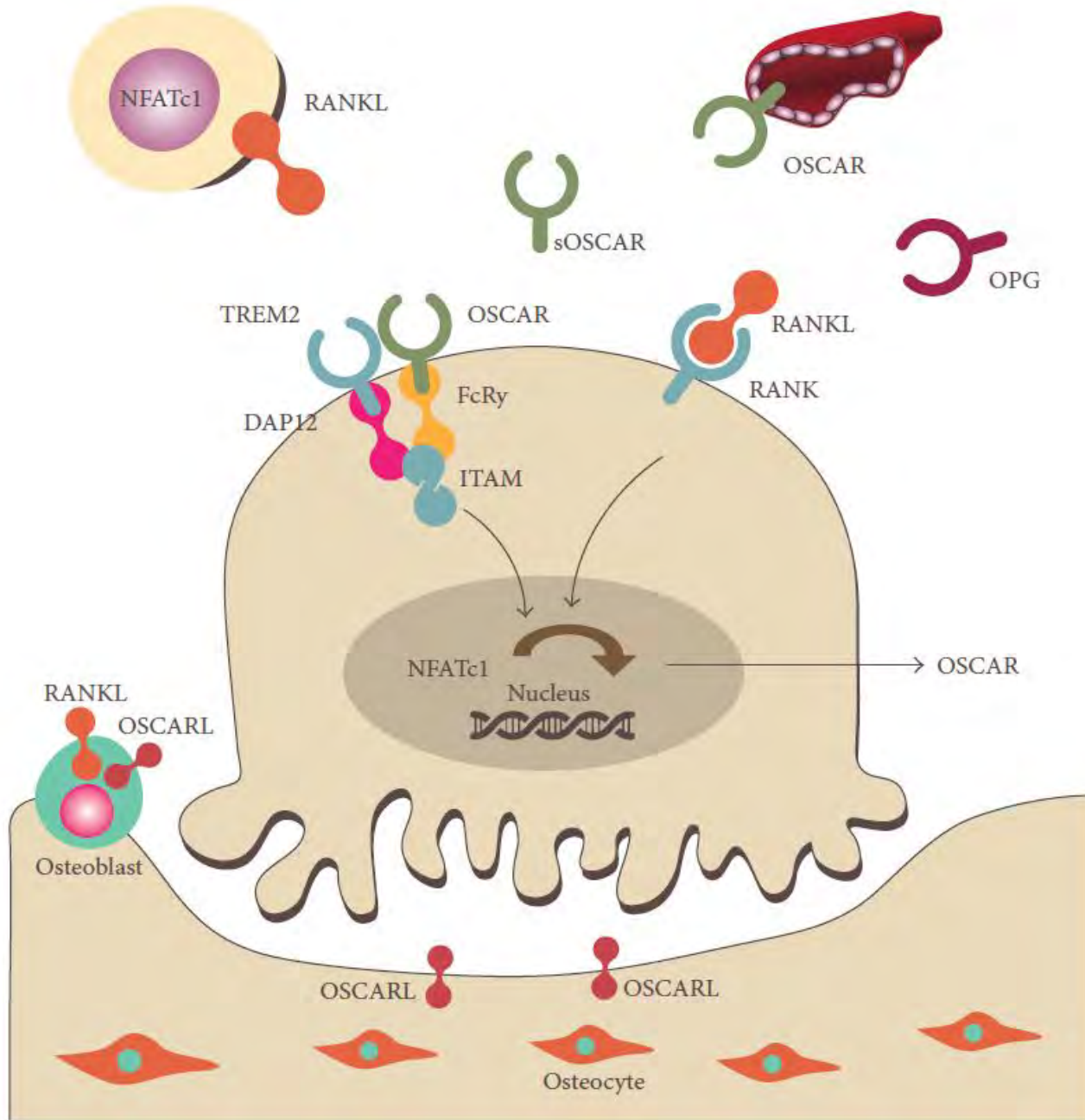


Νέα ύλη στην οστεοανοσολογία: Το μονοπάτι ITAM

- Το μονοπάτι ITAM καθορίζει τον πολλαπλασιασμό, επιβίωση και διαφοροποίηση των δραστικών κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος και παρέχει συνδιεγερτικό μήνυμα στους οστεοκλάστες. Στους προ-οστεοκλάστες και οστεοκλάστες οι φυσικοί ανοσοϋποδοχείς TREM2 και OSCAR συσχετίζονται με τις πρωτεΐνες-προσαρμογείς του ITAM DAP12 και τον Fc υποδοχέα της γ-αλύσου αντίστοιχα
- Οι DAP12 και TREM2 απαιτούνται για την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών σε πολυπύρηνους οστεοκλάστες με δυνατότητα οστικής απορρόφησης *in vitro* μέσω της φωσφορυλίωσης της Syk τυροσίνης κινάσης
- Ο υποδοχέας OSCAR στην κυτταρική επιφάνεια μεσολαβεί στην μεταφορά του σήματος μέσω του FcRγ. Η επαγωγή του ενδοκυττάριου ασβεστίου μέσω αυτού του μονοπατιού είναι απαραίτητη σε σύνδεση με την αλληλεπίδραση RANKL-RANK μέσω του NFATc1

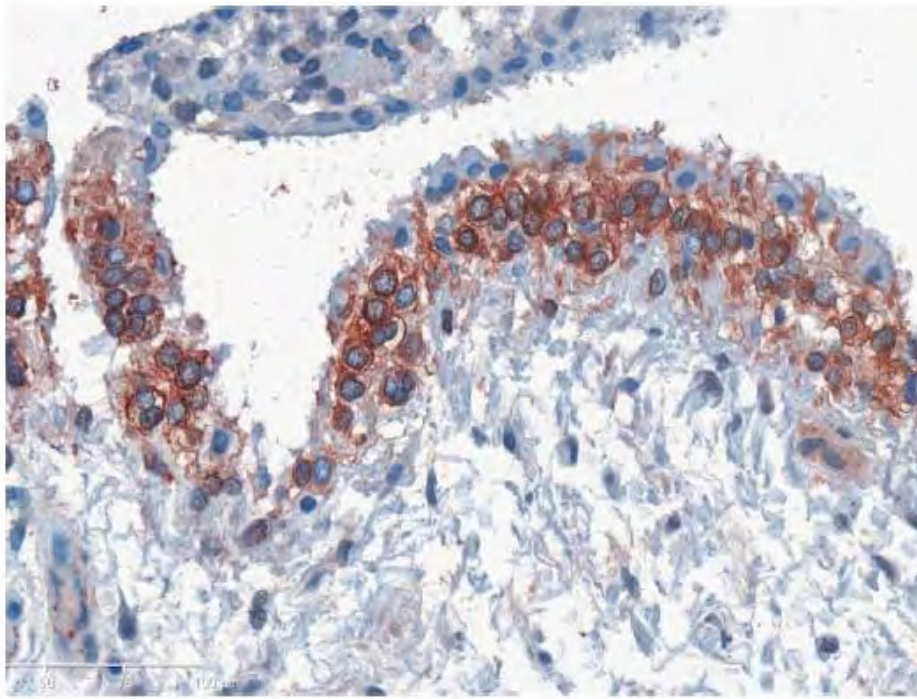
Το συνδιεγερτικό μονοπάτι ITAM είναι απαραίτητο για την λειτουργία των οστεοκλαστών



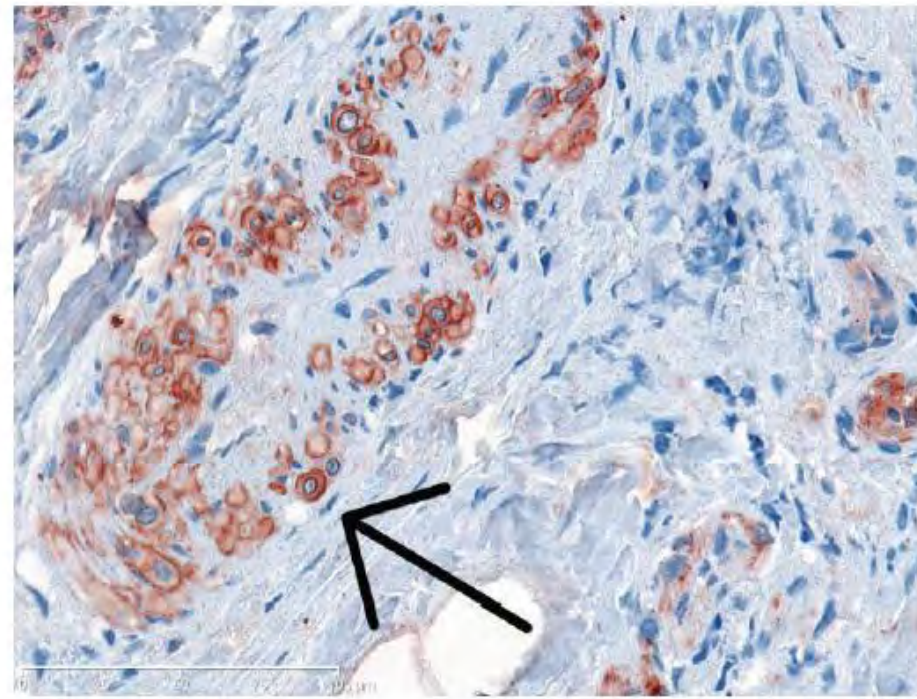


**RANGL-RANK-OPG axis
and ITAM, the
costimulatory pathway**

Η σημασία του OSCAR στην PA



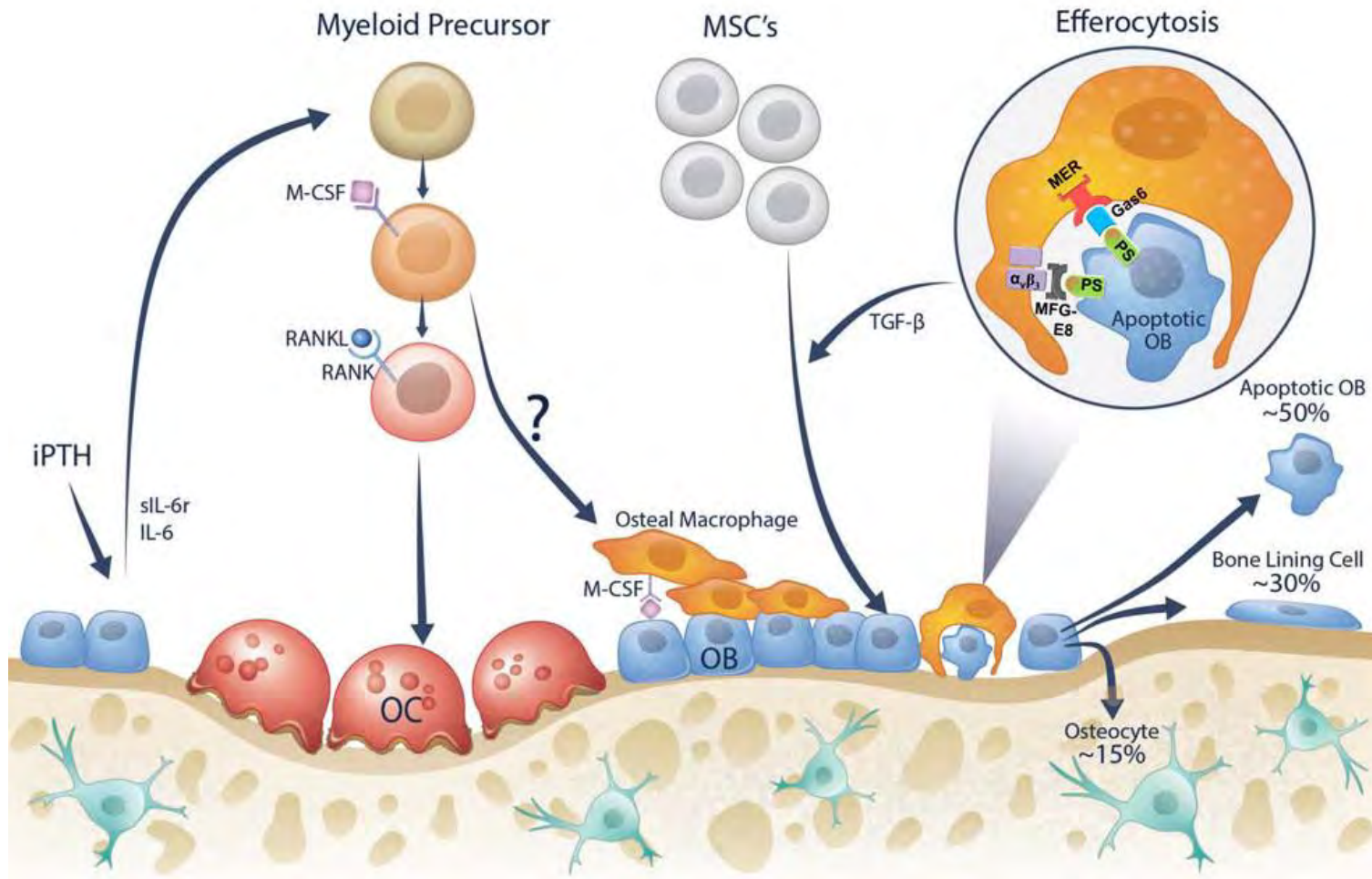
(a)



(b)

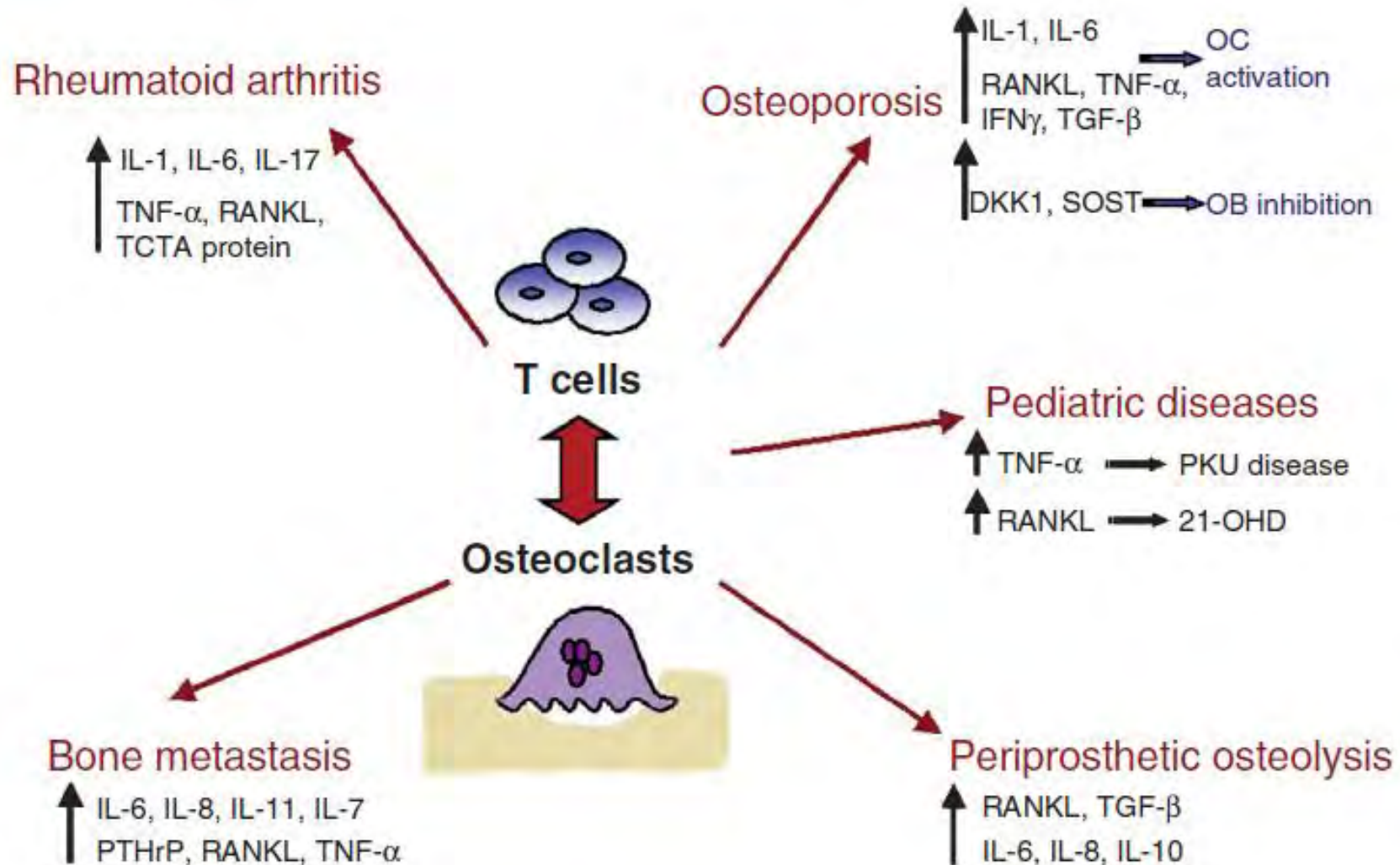
OSCAR θετικά κύτταρα σε υμενικό ιστό (κόκκινα). (a) OSCAR χρώση στα επενδυματικά κύτταρα ιστού OA. (b) Μονοπύρηννα OSCAR θετικά κύτταρα (βέλος). Μεγένθυση 400x. Η έκφραση του OSCAR σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου στην PA

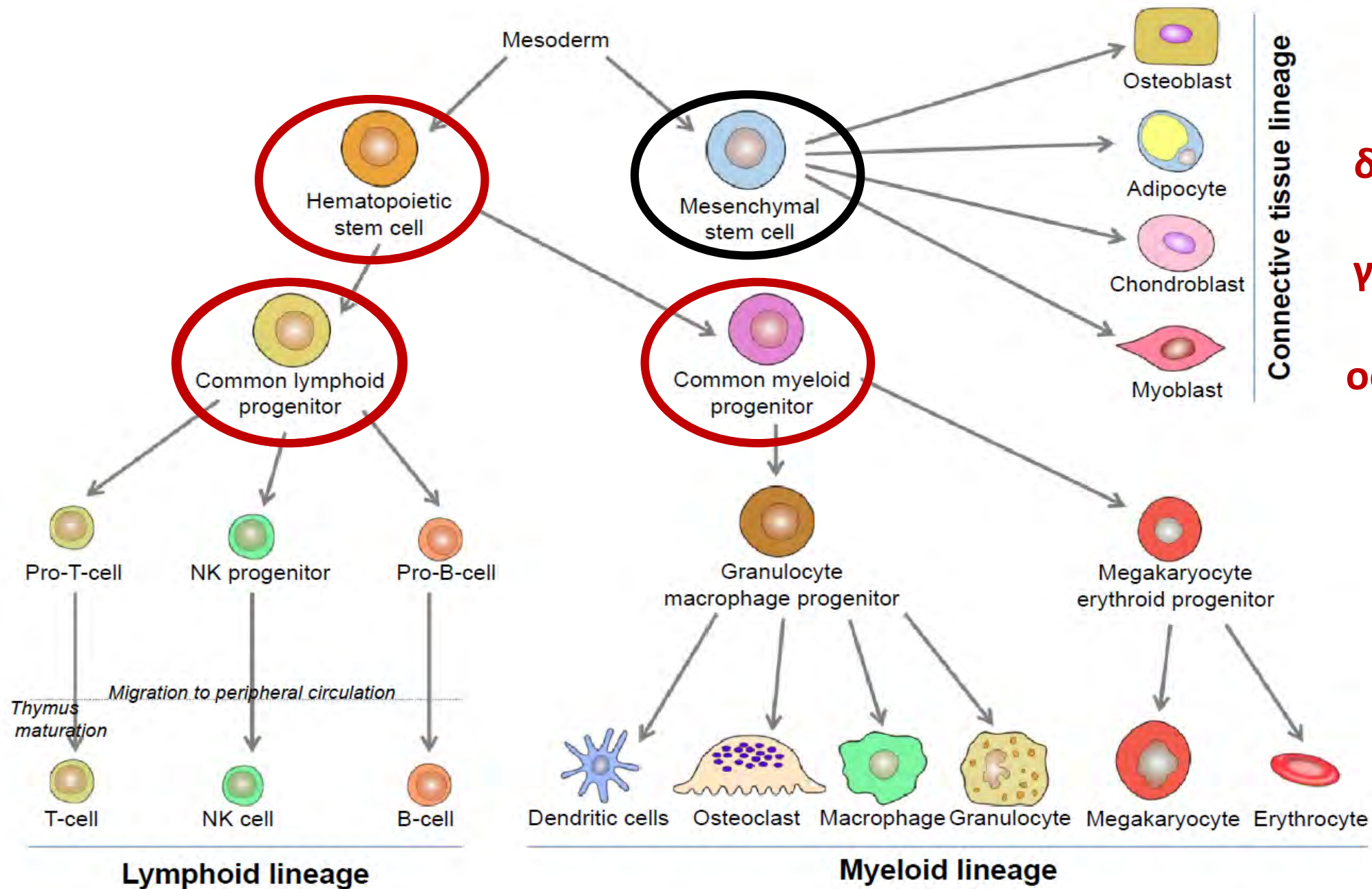
Οστικά μακροφάγα: Νέος πληθυσμός και ρόλος στην οστεοανοσολογία



Οι αποπτωτικοί οστεοβλάστες καθαίρονται από τα μακροφάγα με μια διαδικασία που ονομάζεται efferocytosis

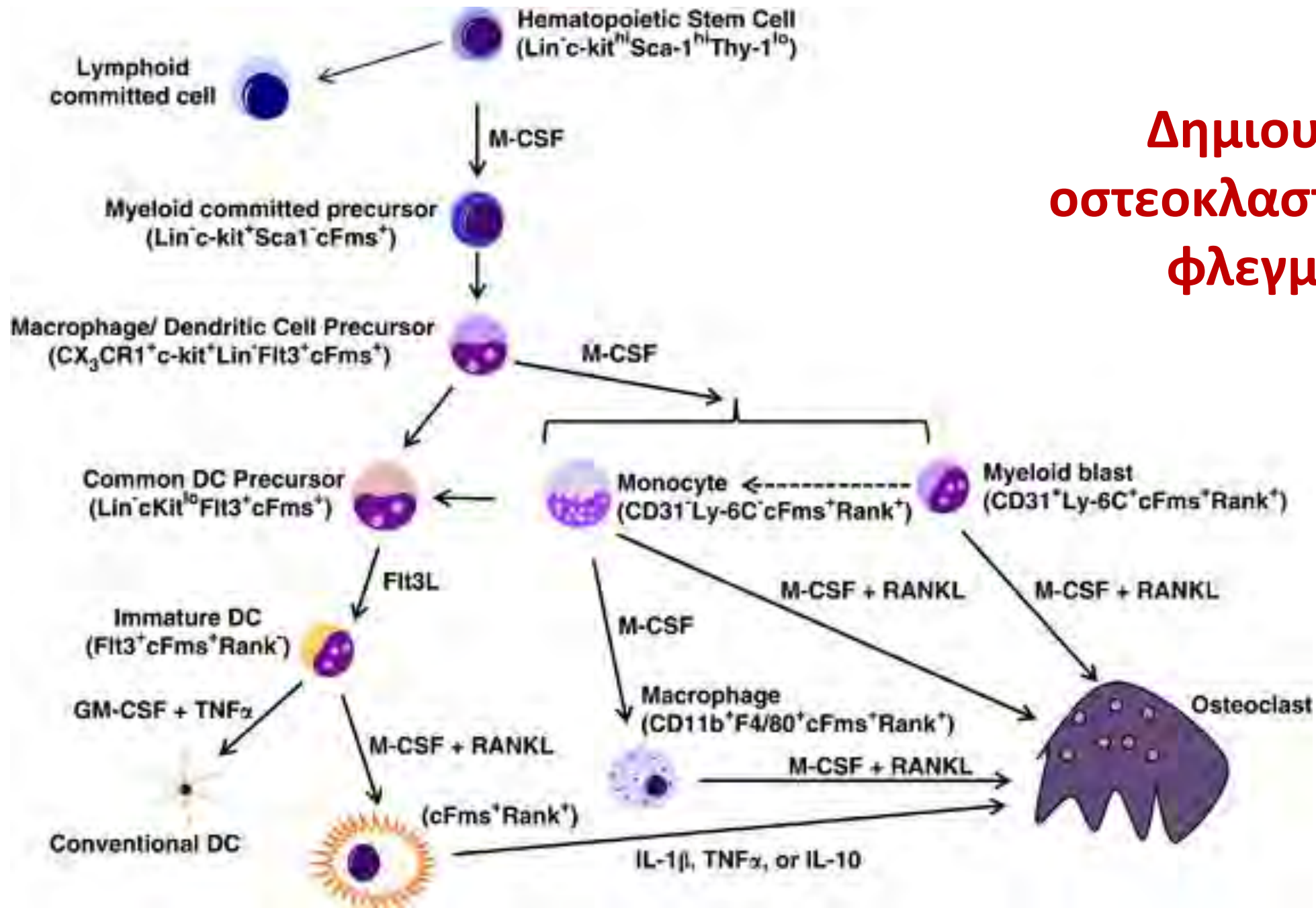
Κομβικό ρόλο στην οστεοανοσολογία έχει η αλληλεπίδραση T κυττάρων και οστεοκλαστών



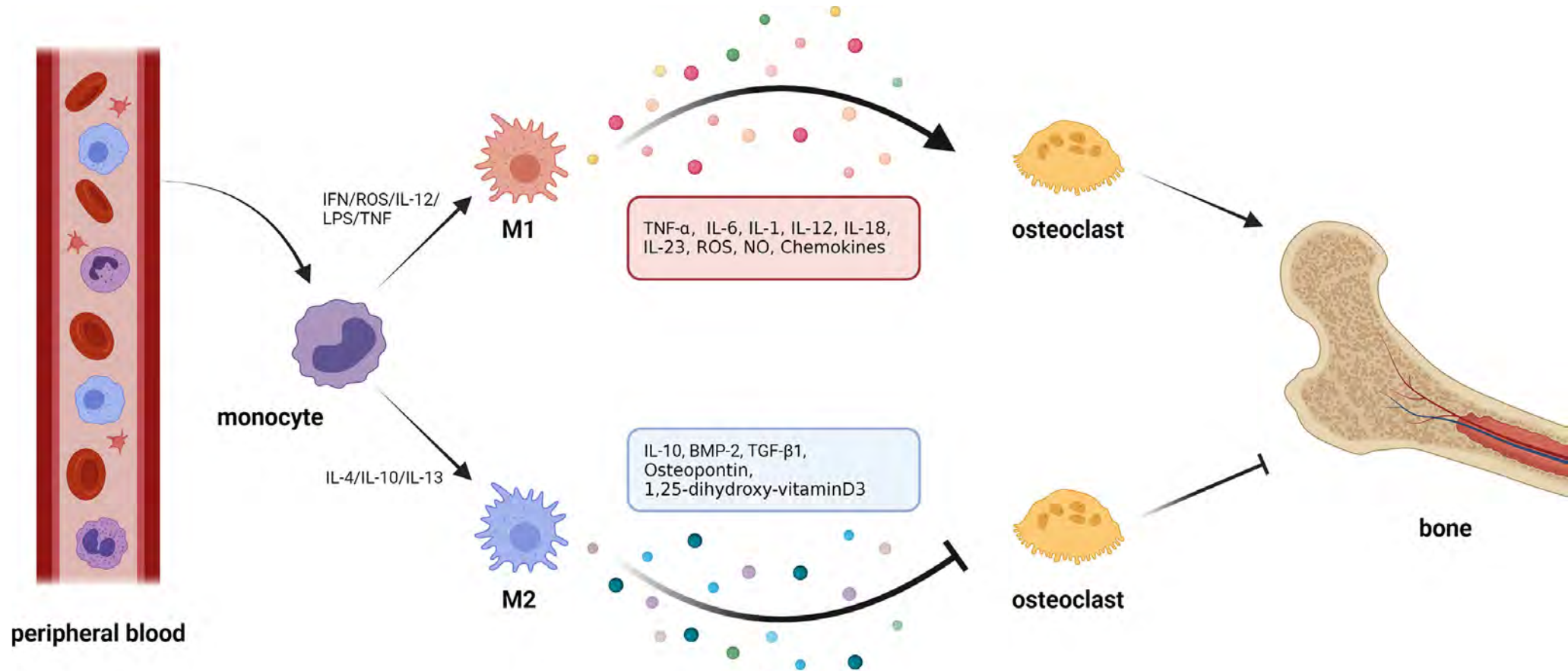


**Μονοπάτια
κυτταρικής
διαφοροποίησης
και κυτταρικές
γραμμές εξέλιξης
στην
οστεοανοσολογία**

Δημιουργία οστεοκλαστών στην φλεγμονή

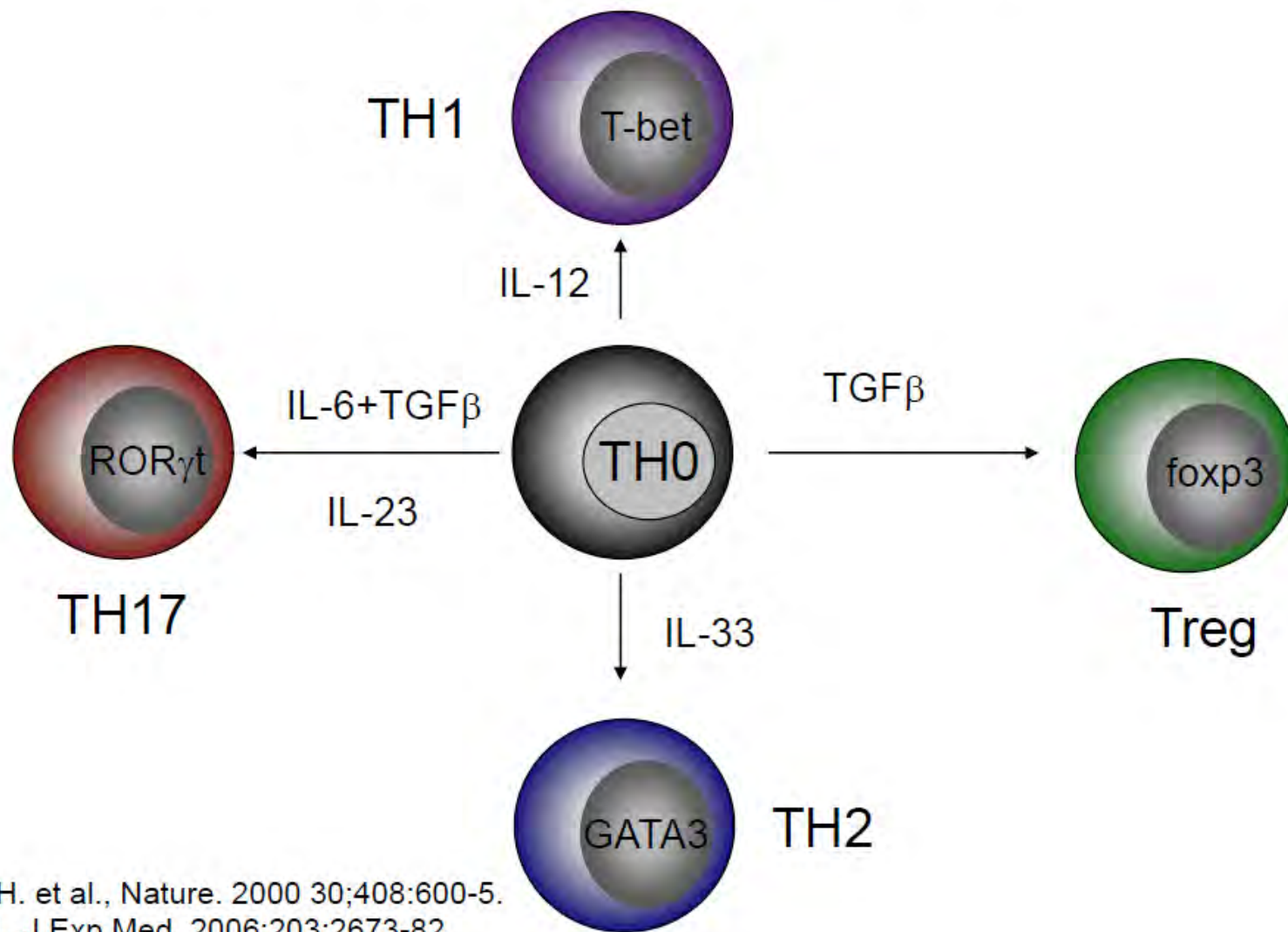


Πόλωση των μακροφάγων και οστεοκλάστες



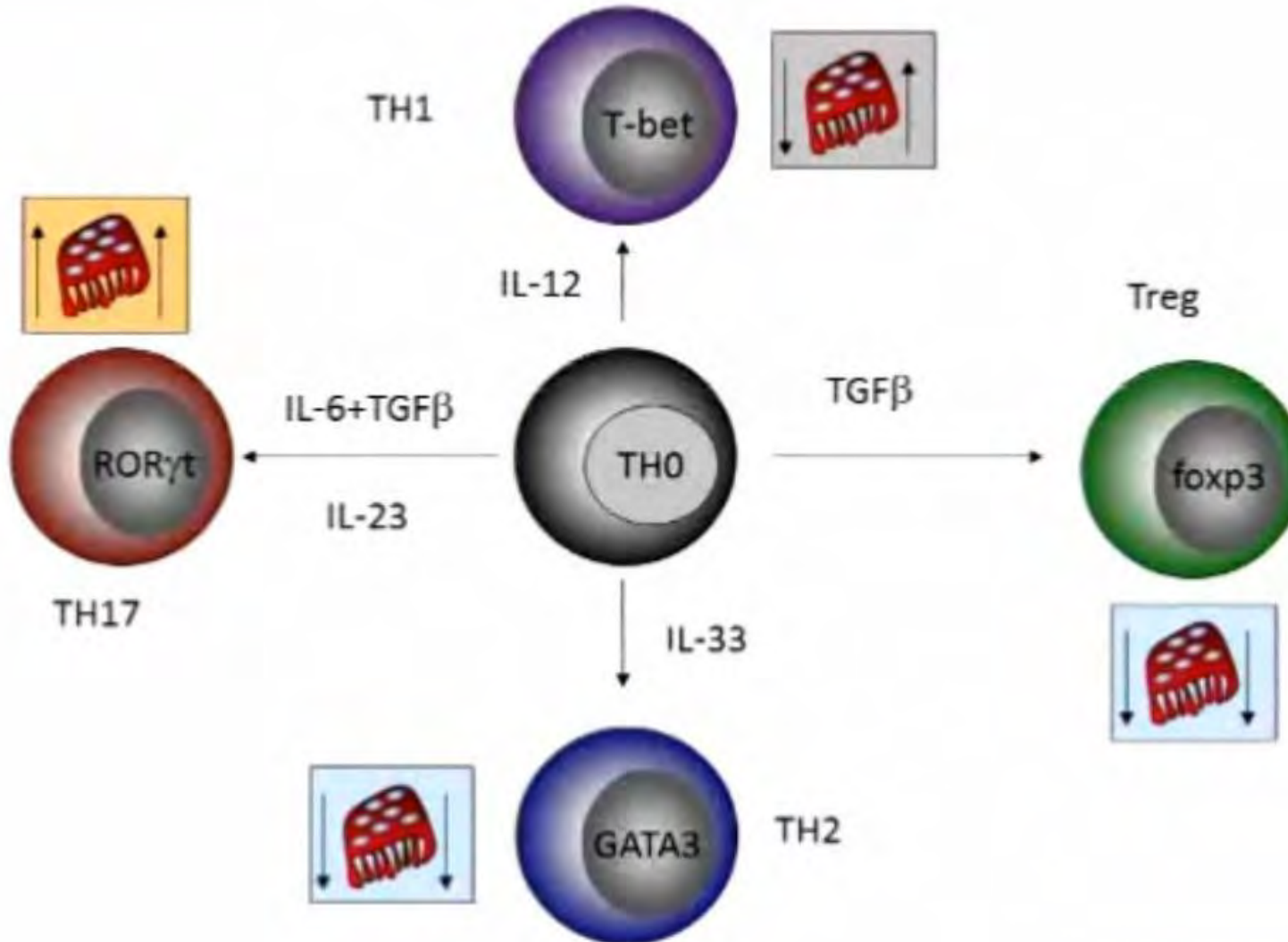
1. Circulating macrophages change their phenotype according to the external environment. In the presence of cytokines, such as interferon (IFN), reactive oxygen species (ROS), interleukin-12 (IL-12), and tumor necrosis factor (TNF), macrophages polarize to M1 type. In response to interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10), interleukin-13 (IL-13), and other cytokines, macrophages can be polarized to M2 type. 2. Macrophages can produce cytokines with opposite effects in different polarization states. M1 macrophages can secrete cytokines, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1), etc., which generally show the effect of activating osteoclasts and promoting bone resorption. M2 macrophages can secrete cytokines, such as IL-10, bone morphogenetic protein-2 (BMP-2), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), etc., most of which can inhibit osteoclastic bone resorption

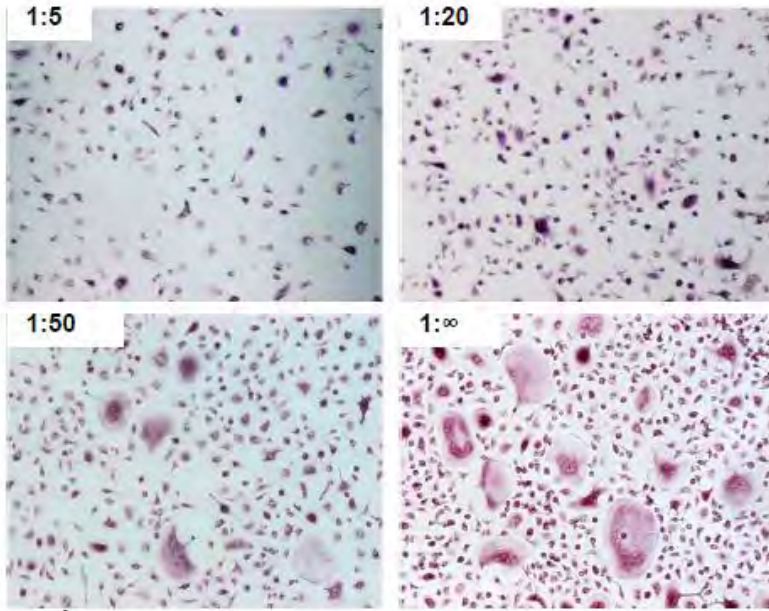
Διαφοροποίηση των υποτύπων των T λεμφοκυττάρων



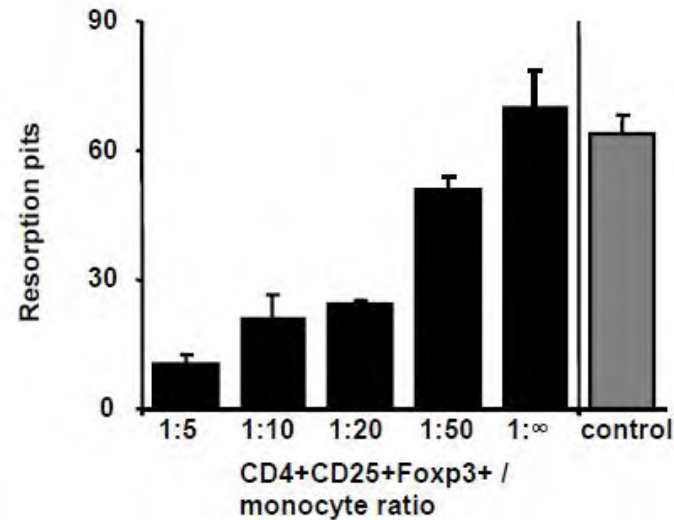
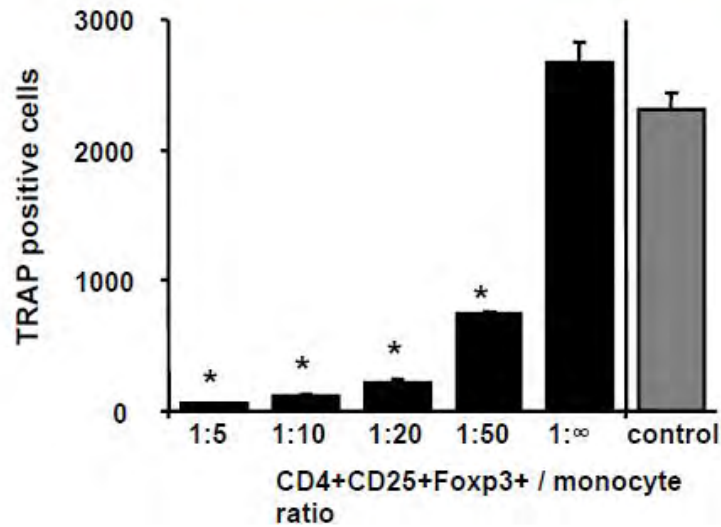
Takayanagi H. et al., Nature. 2000 30;408:600-5.
Sato K. et al., J Exp Med. 2006;203:2673-82.

Τ λεμφοκύτταρα και οστεοκλάστες

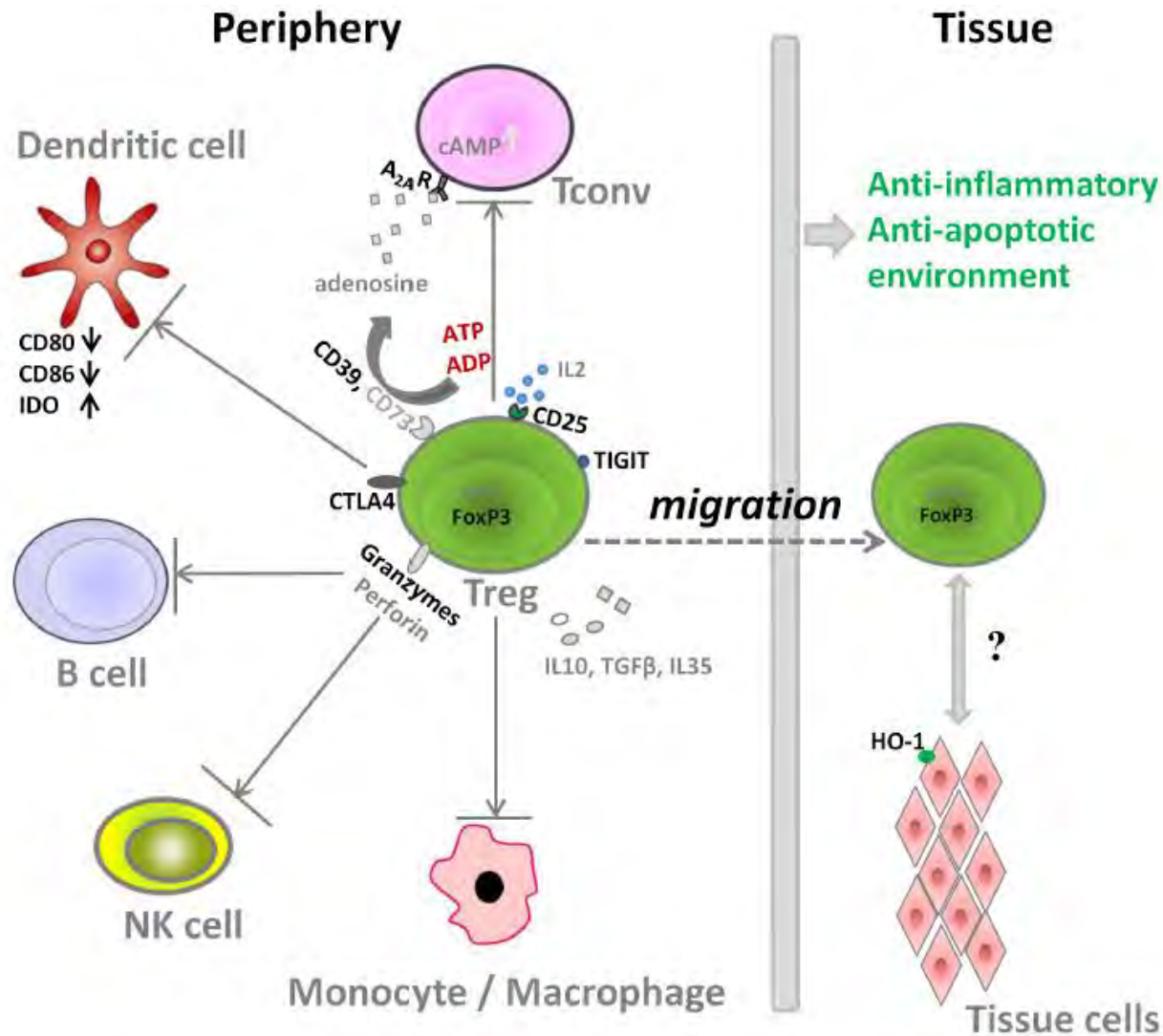




Dose dependeded suppression of osteoclast formation by regulatory T cells

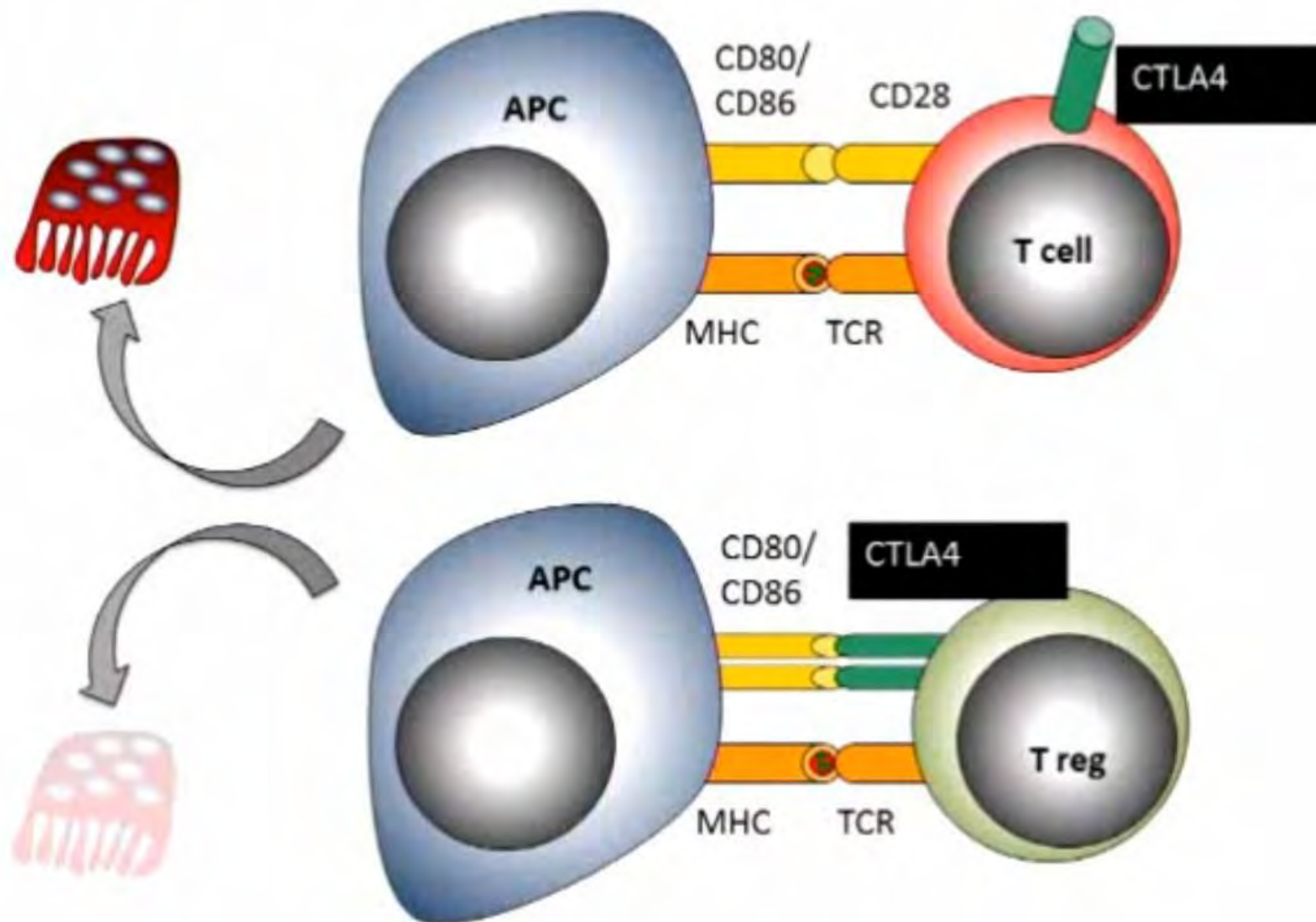


Περιορισμός της φλεγμονής: Ο ρόλος των Tregs

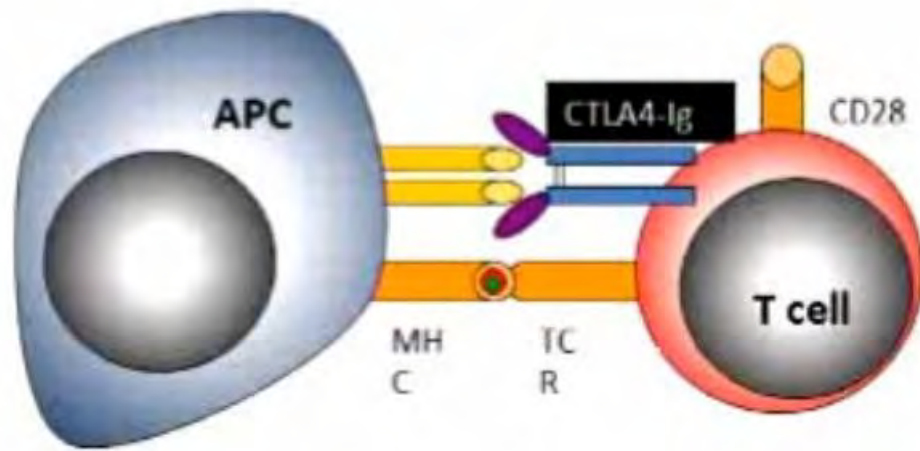


- Τα ρυθμιστικά T κύτταρα που ευρίσκονται στους ιστούς έχουν δυνατότητα να παρεμβαίνουν και να καταστέλλουν την δραστηριότητα των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος
- Αναστέλλουν επίσης την λειτουργία των οστεοκλαστών, ενώ ενισχύουν την οστεοβλαστική σειρά από το επίπεδο του πολυδύναμου μεσεγχυματικού κυττάρου

Τα Tregs καταστέλλουν την φλεγμονή μέσω κυτταρικής επαφής

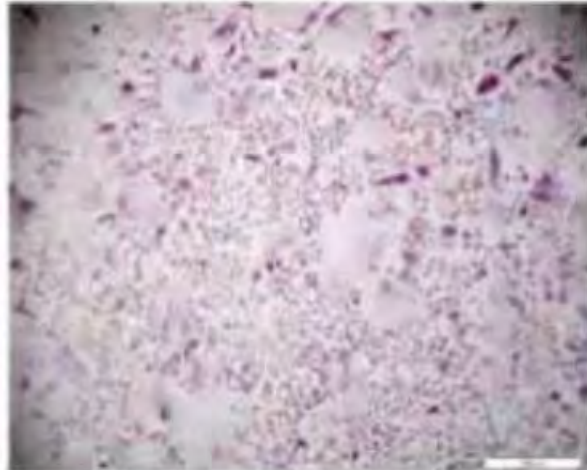
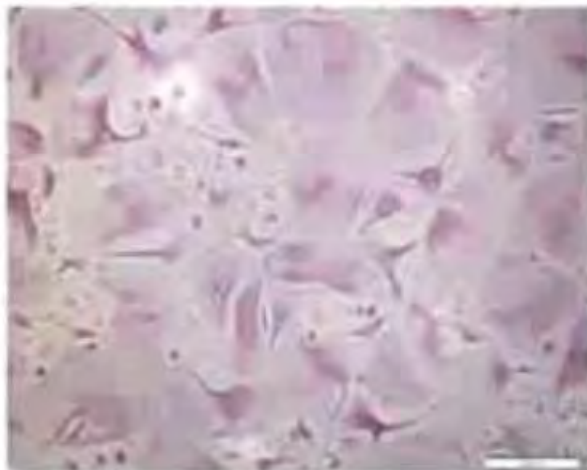
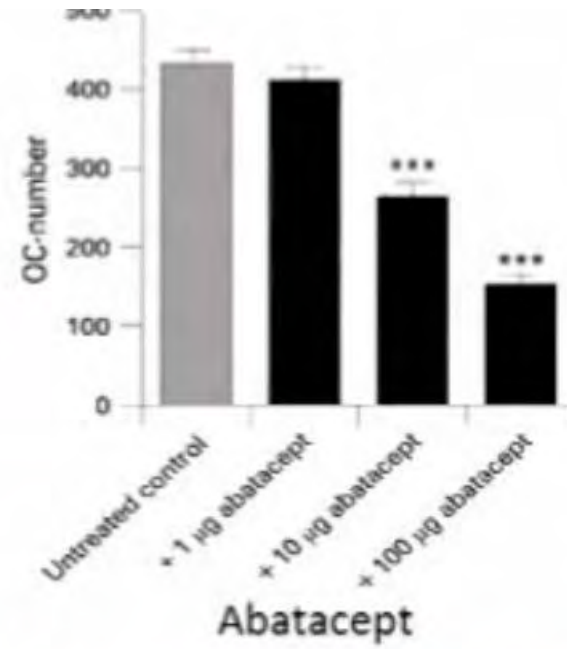


Το abatacept εμποδίζει την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών *in vivo* και *in vitro* σε ασθενείς με ΡΑ



MTX

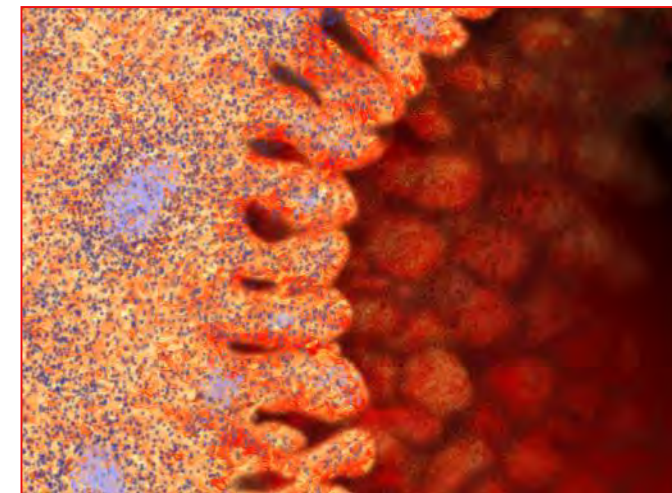
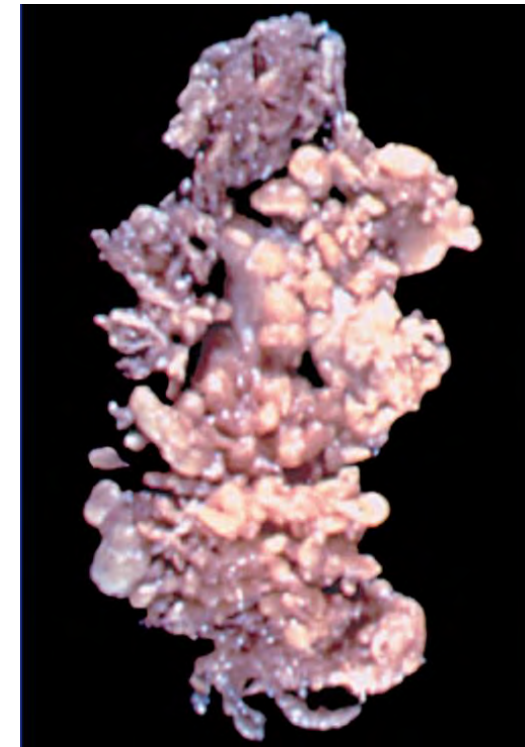
TNFi



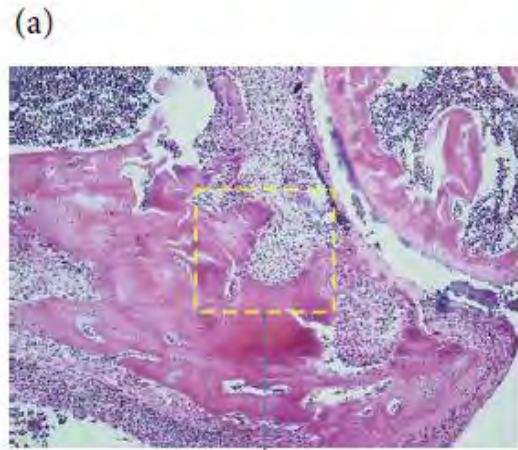
ΑΡΘΡΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΡΑ

Πάννος και οστικές διαβρώσεις στη ΡΑ

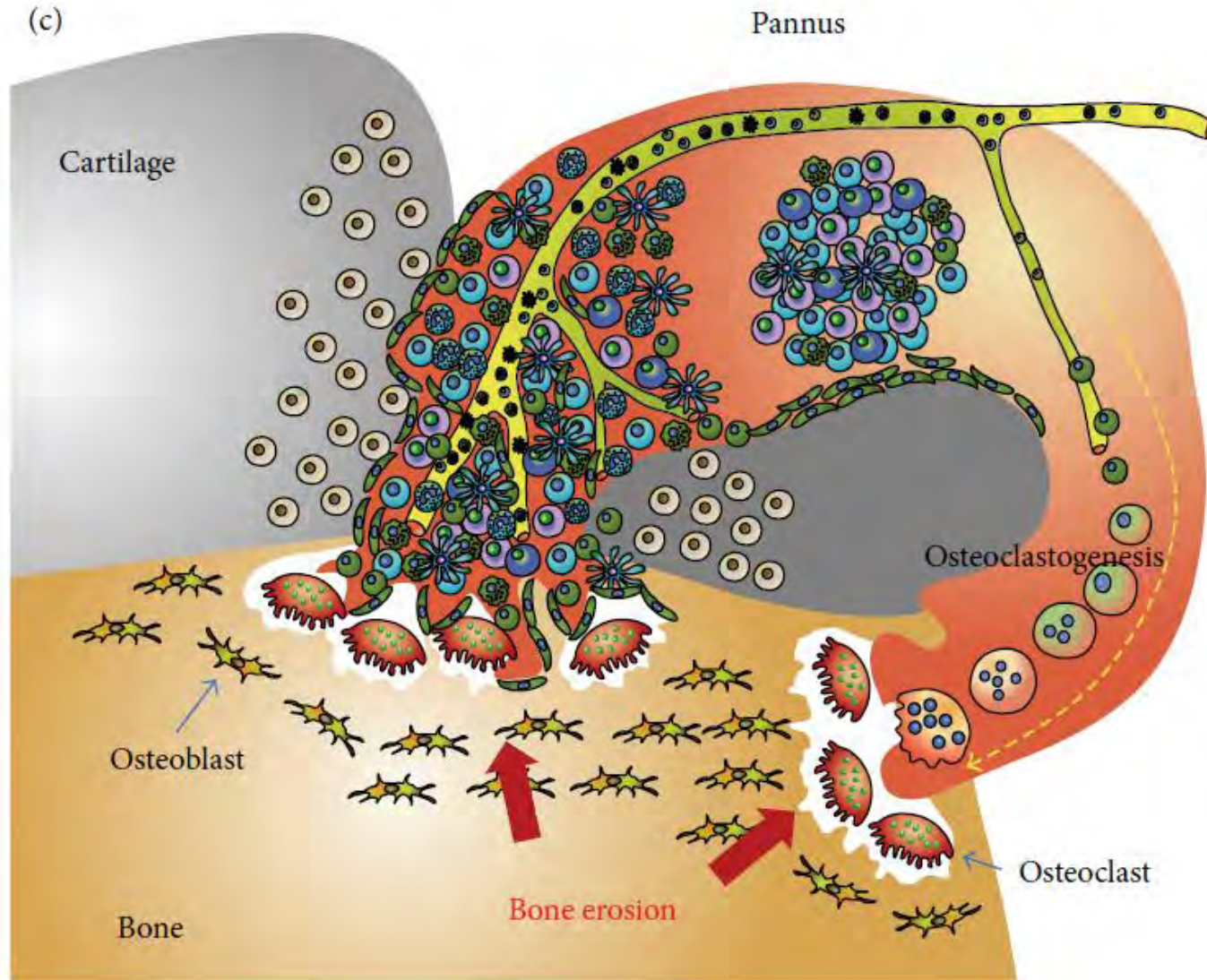
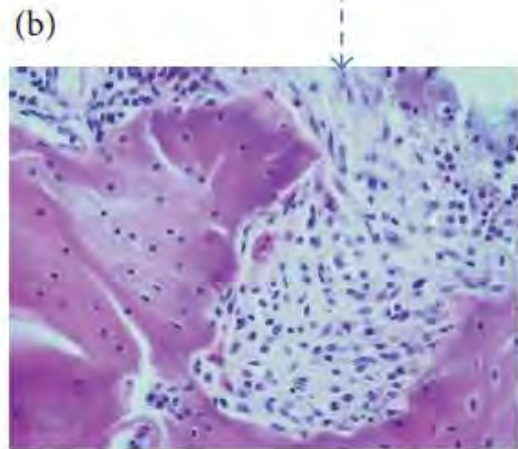
- Ο πάννος είναι διηθητικός φλεγμονώδης ιστός ο οποίος αποτελεί προεκβολή του φλεγμαίνοντος υμένα
- Διηθεί τον αρθρικό χόνδρο και εισβάλλει στο υποχόνδριο οστού, δημιουργώντας τις οστικές διαβρώσεις στη ΡΑ



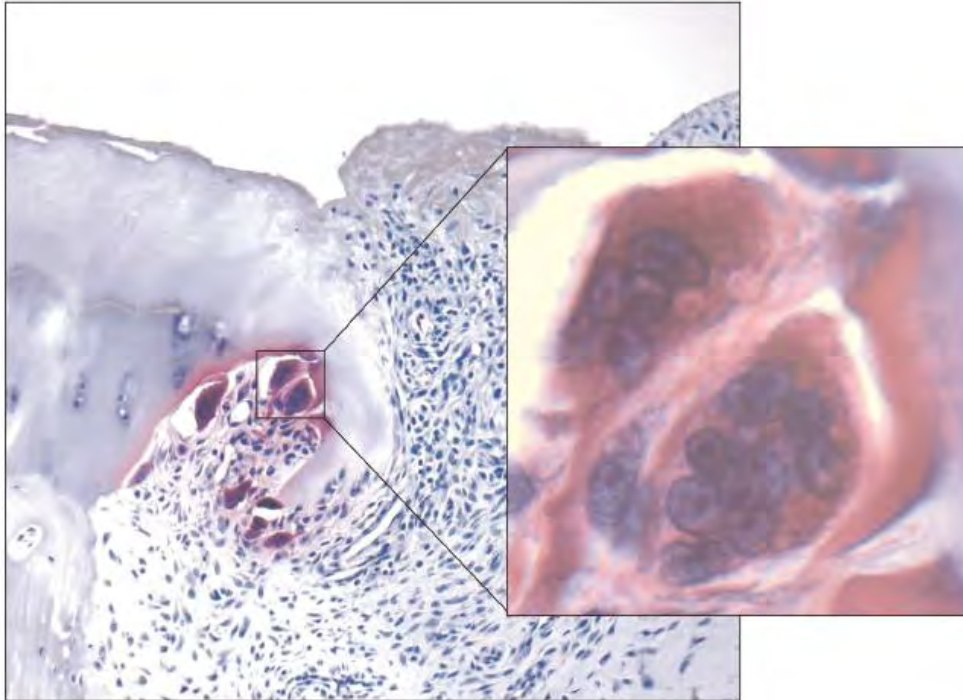
Πάννος και αρθρική καταστροφή στην ΡΑ



$\times 100$



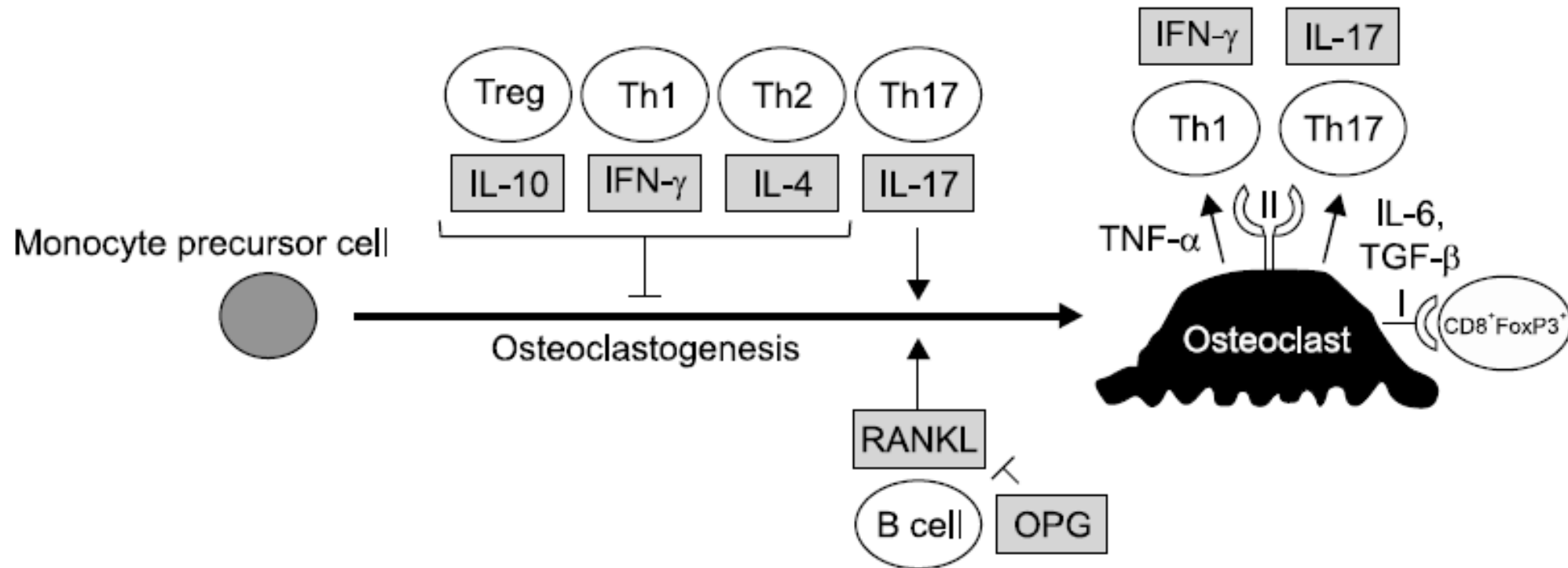
Οι οστικές διαβρώσεις στην RA επιτελούνται μέσω των οστεοκλαστών



Μικροφωτογραφία οστικής διάβρωσης. Χρώση για όξινη φωσφατάση σε άρθρωση δακτύλου σε ασθενή με ρευματοειδή αρθρίτιδα δείχνει οστεοκλάστες να αποδομούν αρθρικό χόνδρο.

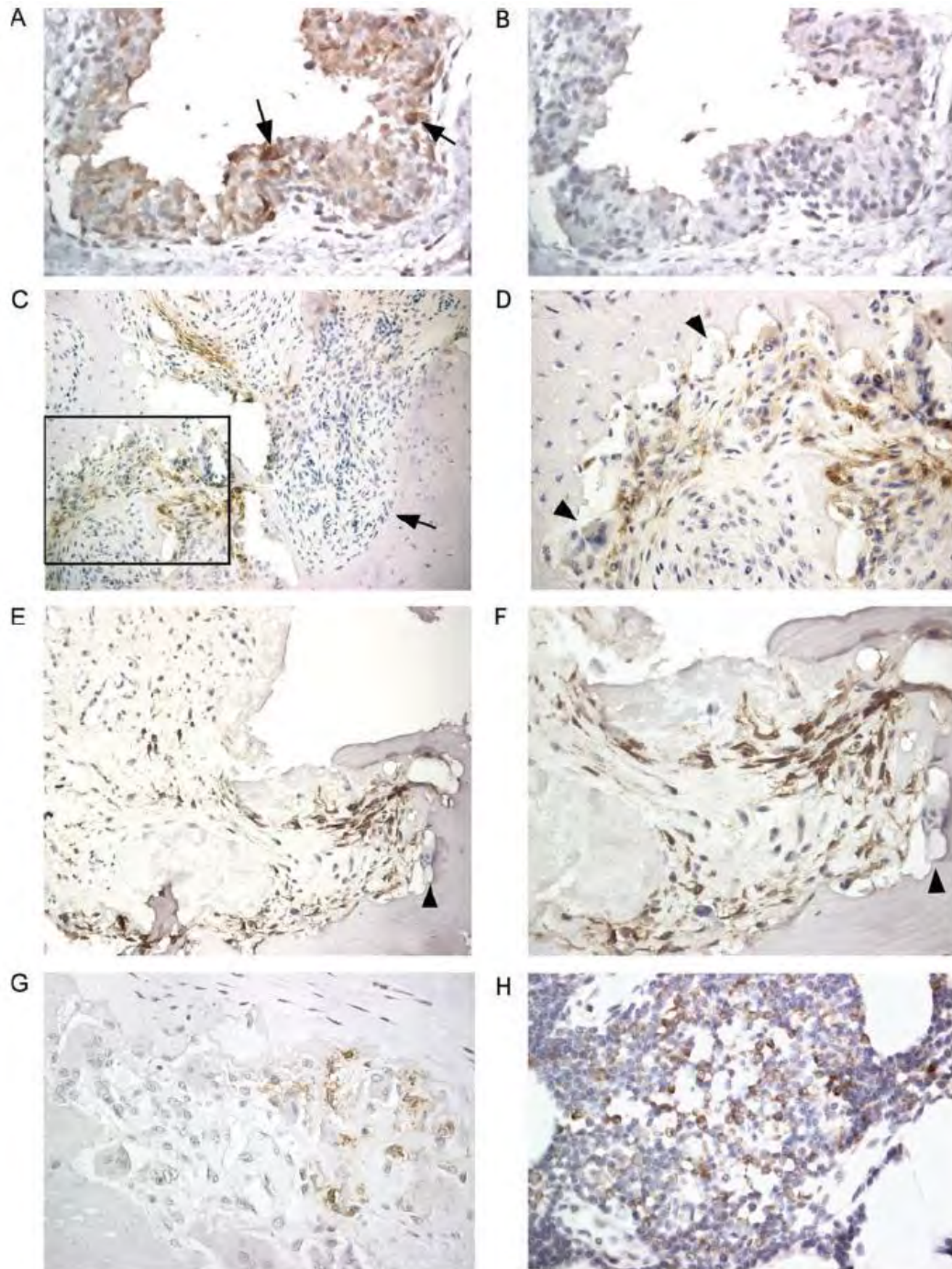


Ο ρόλος των οστεοκλαστών στην ΡΑ



Αλληλεπίδραση μεταξύ ανοσολογικού συστήματος και οστεοκλαστών στην οστεοκλαστογένεση. Οι οστεοκλάστες προέρχονται από προδρομικά μονοκύτταρα. RANKL από Β κύτταρα και IL-17 από Th17 κύτταρα επάγουν οστεοκλαστογένεση. IL-10 από Treg, IFN-γ από Th1, και IL-4 από Th2 αναστέλλουν την οστεοκλαστογένεση.

RANKL και οστική βλάβη στη ΡΑ



- Βιοψίες οστού σε ασθενείς με ΡΑ και χρώση για RANKL
- Ο ρόλος του RANKL στην εξέλιξη της οστικής βλάβης φαίνεται από το γεγονός ότι ανιχνεύεται κυρίως στο μέτωπο πάννου- οστού και στις οστικές διαβρώσεις

Increased RANKL/OPG ratio

Inflammatory cytokines

Autoantibodies

T cells

TNF- α

IL-6

IL-1 β

IL-17

RANKL

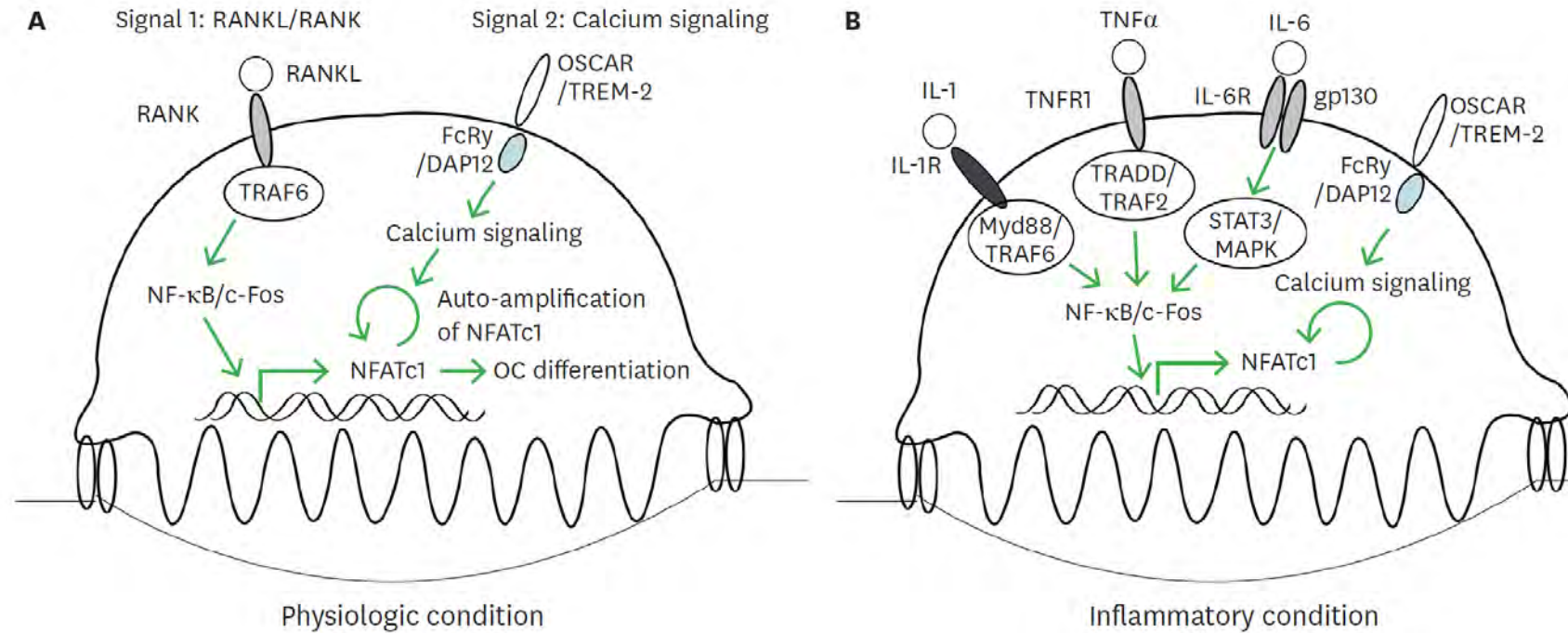
FLS



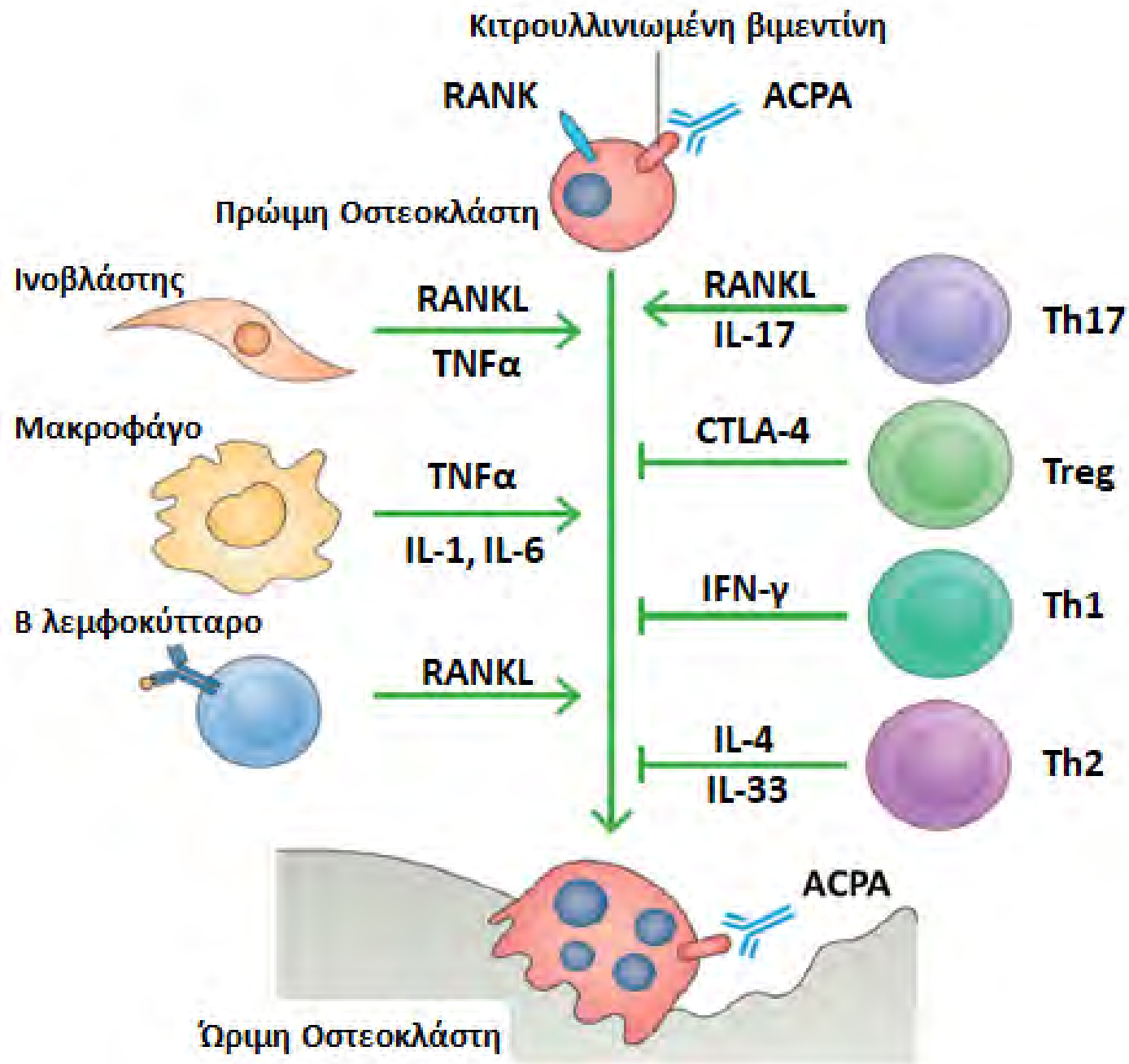
Οστεοκλαστογένεση στη ΡΑ

Bone resorption

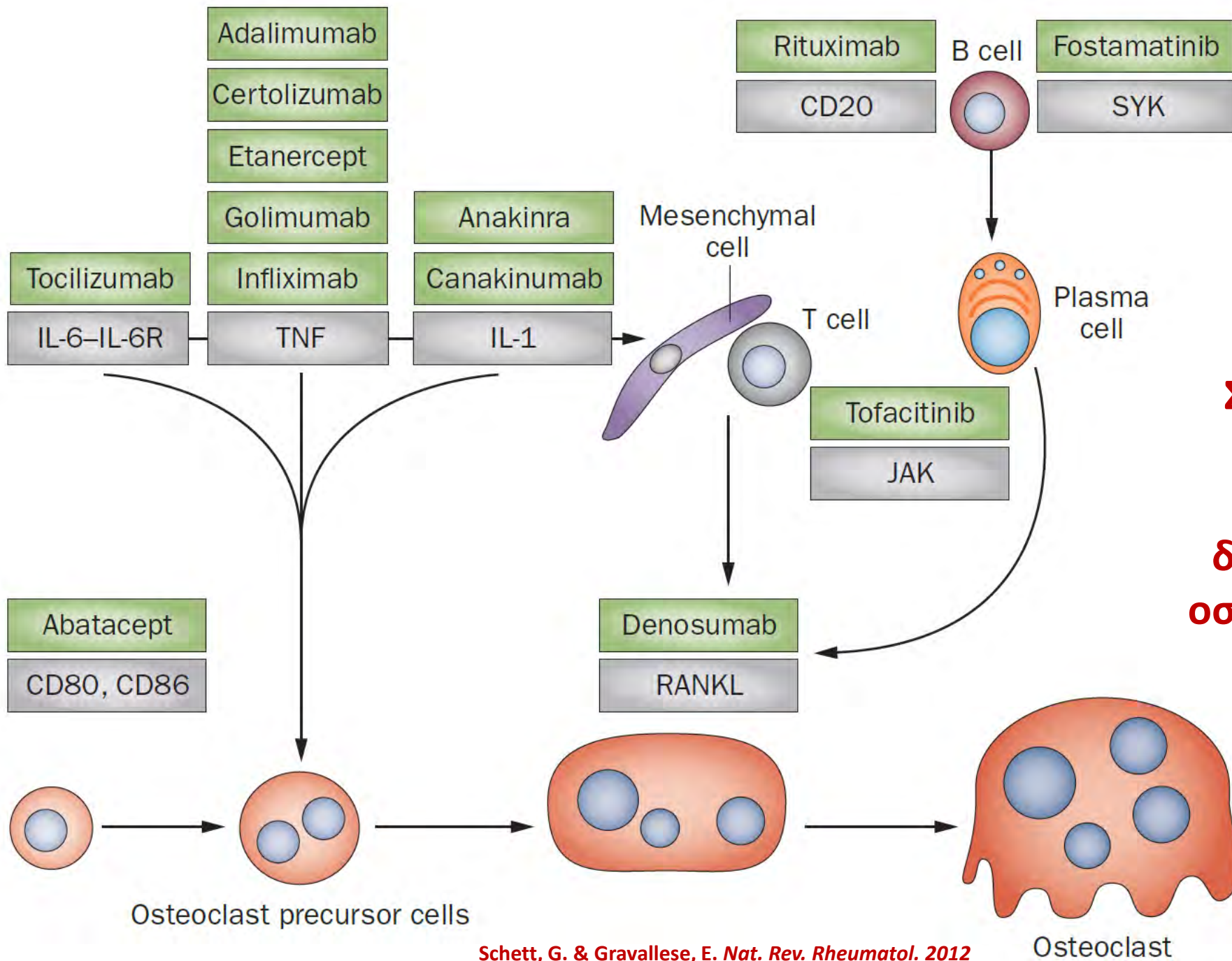
Ο οστεοκλάστης στη ρευματική φλεγμονή ενεργοποιείται και χωρίς τον RANKL



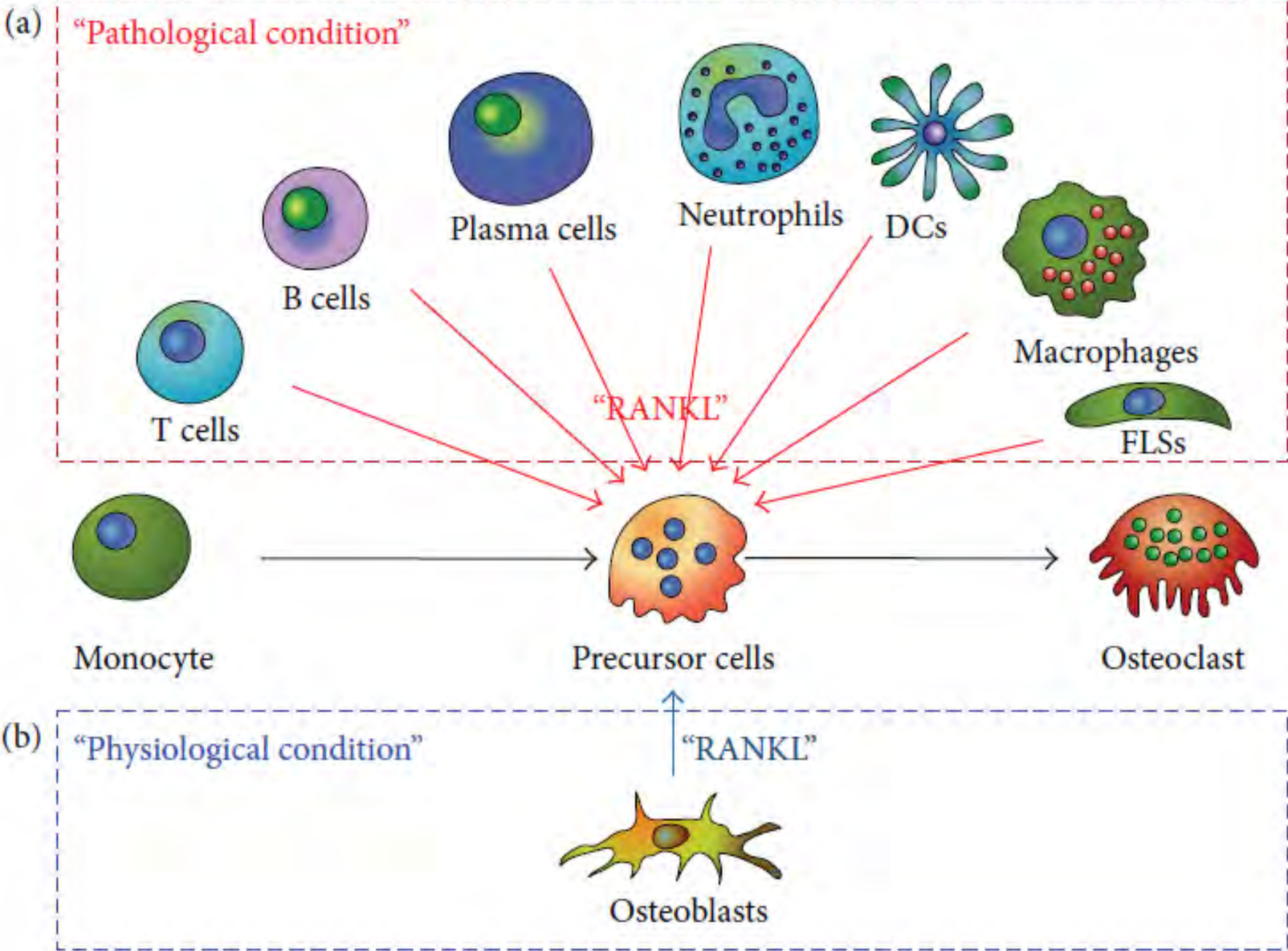
Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως οι TNFα, IL-1β, και IL-6 μπορούν να αντικαταστήσουν την λειτουργία της RANKL/RANK σηματοδότησης κατά την διάρκεια της ενεργοποίησης των οστεοκλαστών. (A) Τα σηματοδοτικά μονοπάτια για διαφοροποίηση των οστεοκλαστών σε φυσιολογικές συνθήκες. Το μονοπάτι RANKL/RANK ενεργοποιεί τον NF-κB και το c-Fos μέσω TRAF6, με αποτέλεσμα μεταγραφή του NFATc1 (B) Ο TNFα μαζί με την IL-1β ή IL-6 μπορούν να υποκαταστήσουν το μονοπάτι RANKL/RANK μέσω της ενεργοποίησης του NFκB, c-Fos και NFATc1, οι οποίοι είναι σημαντικοί μεταγραφικοί παράγοντες στην διαφοροποίηση των οστεοκλαστών



ΡΑ: Θετικές και αρνητικές δράσεις στον οστεοκλάστη

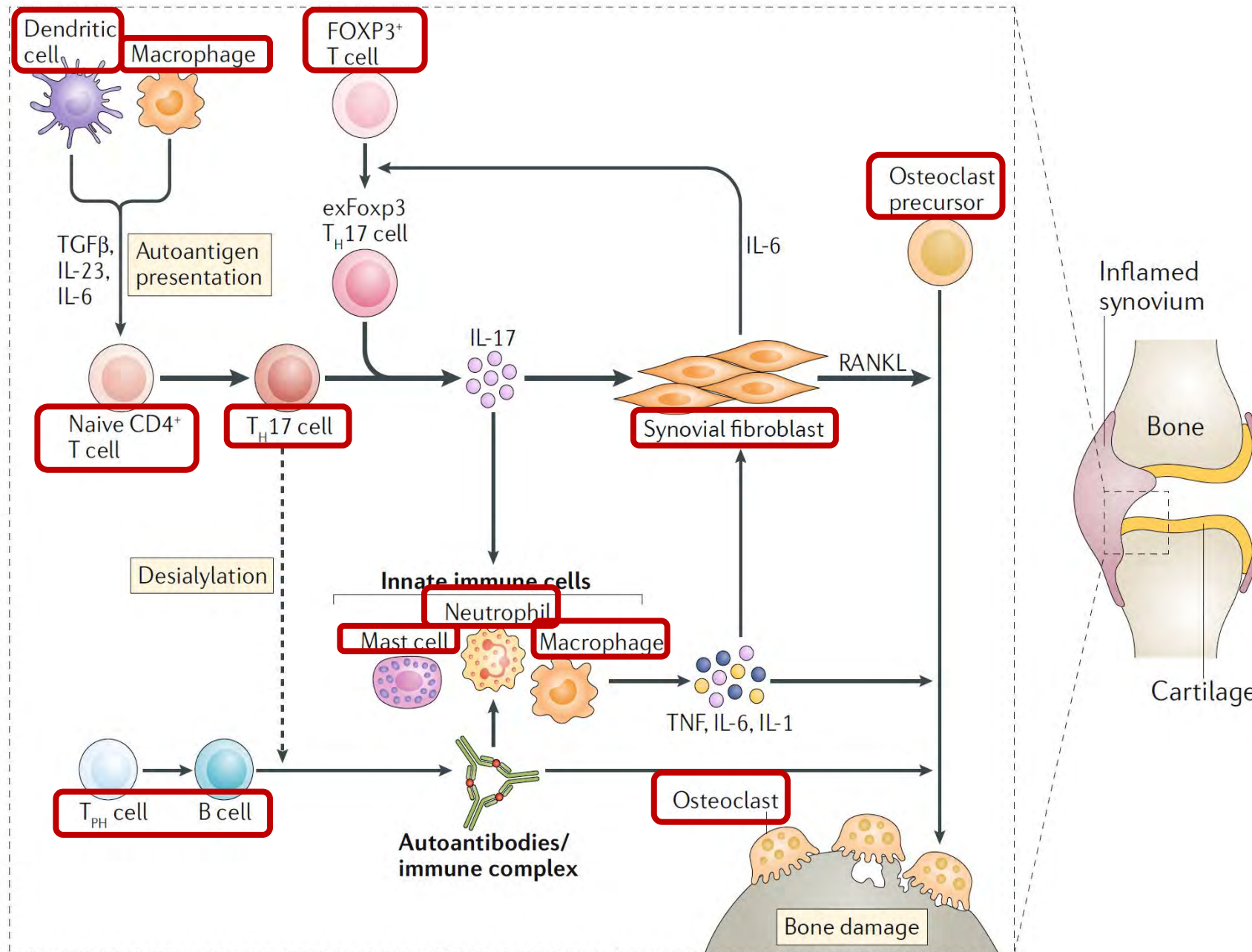


Σημείο δράσης των αντιρρευματικών φαρμάκων στην διαφοροποίηση των οστεοκλαστών στην ΡΑ

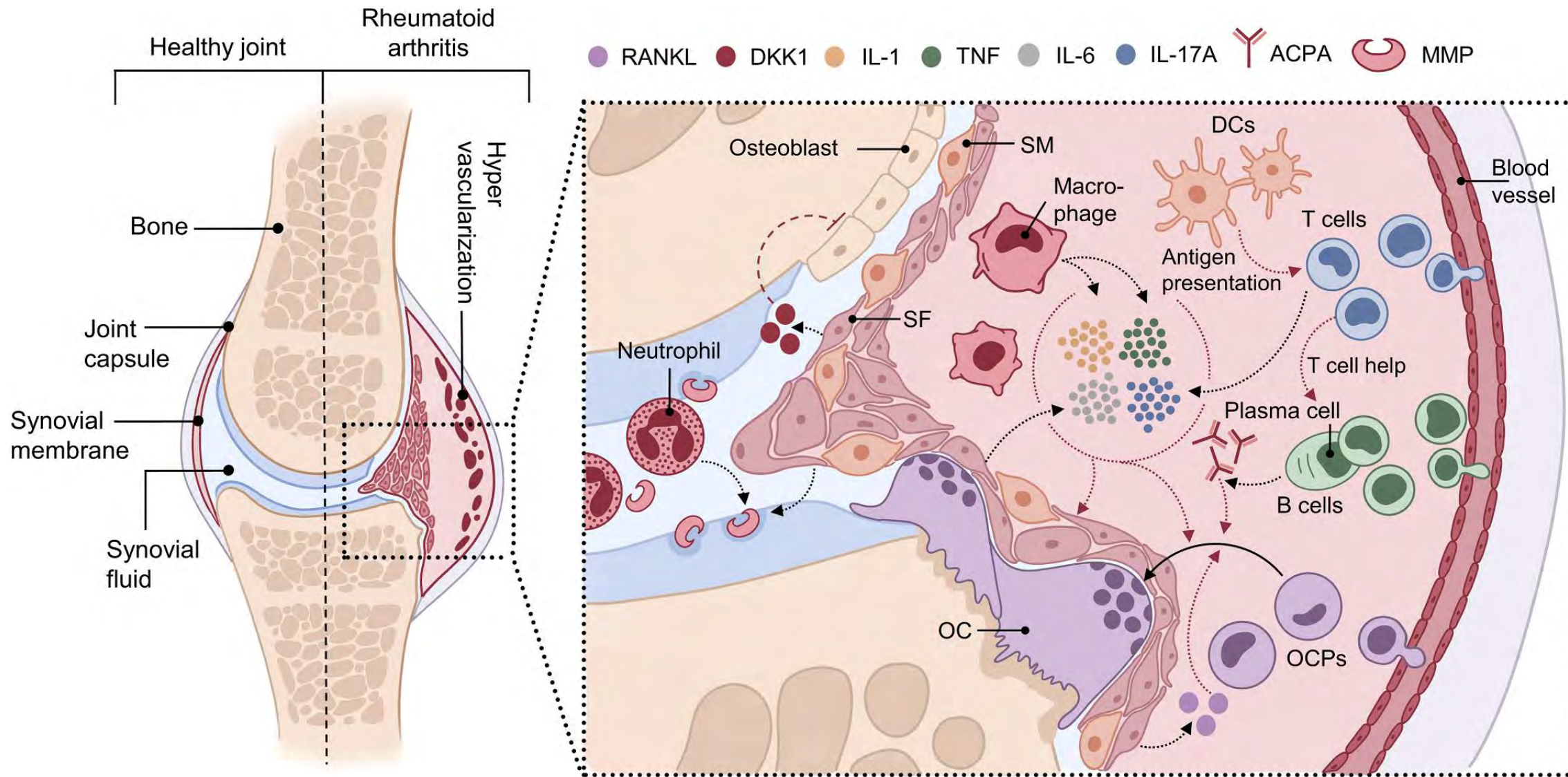


**Οστεοκλαστογένεση
σε φυσιολογικές
συνθήκες και σε
παθολογικές
καταστάσεις**

Μηχανισμός οστικής βλάβης στη ΡΑ



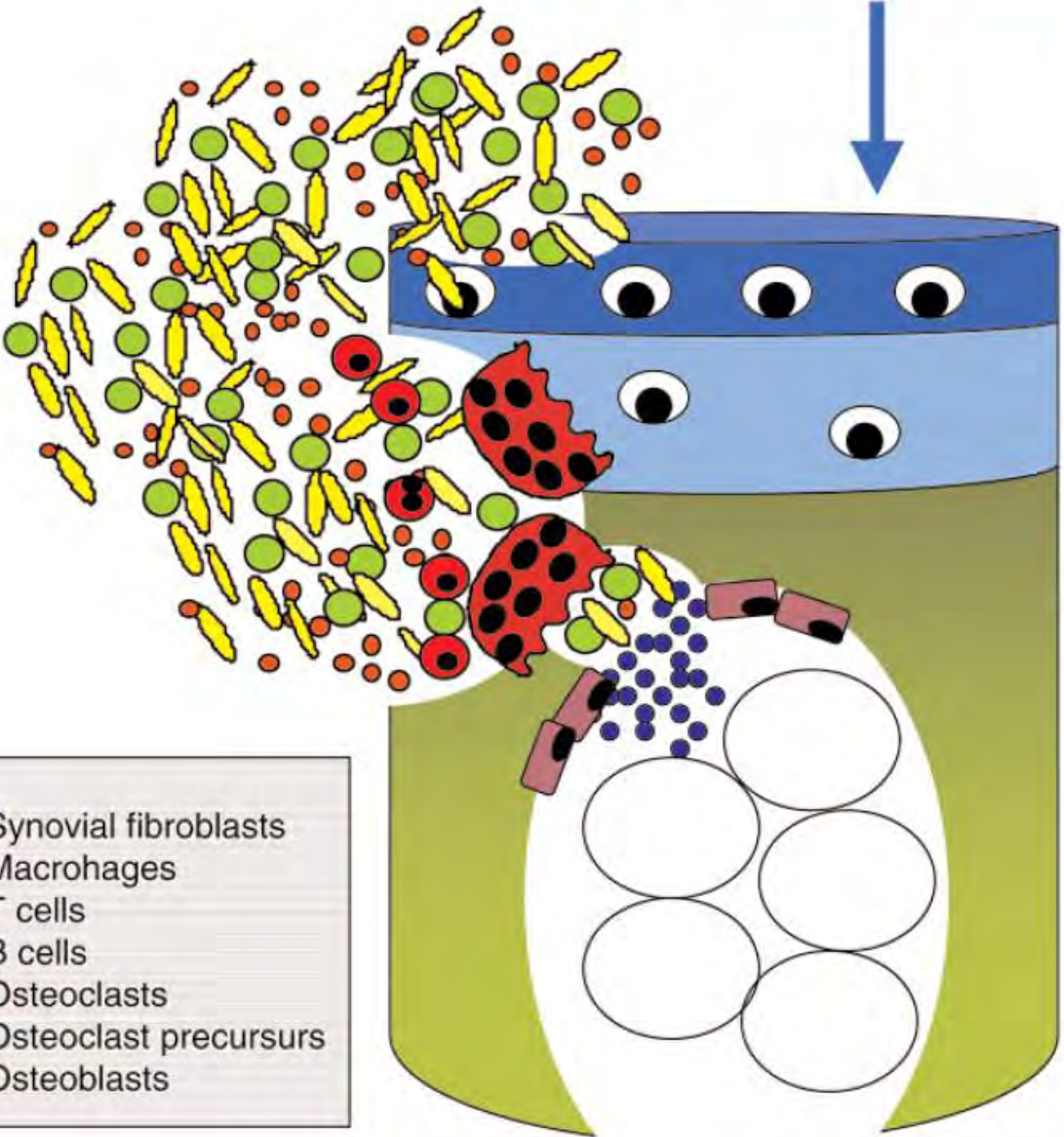
Οστεανοσολογία στη ΡΑ: Τα κύτταρα στην άρθρωση



SYNOVIA
-Synovitis

Unmineralized
CARTILAGE

Αρθρική και οστική βλάβη στη ΡΑ

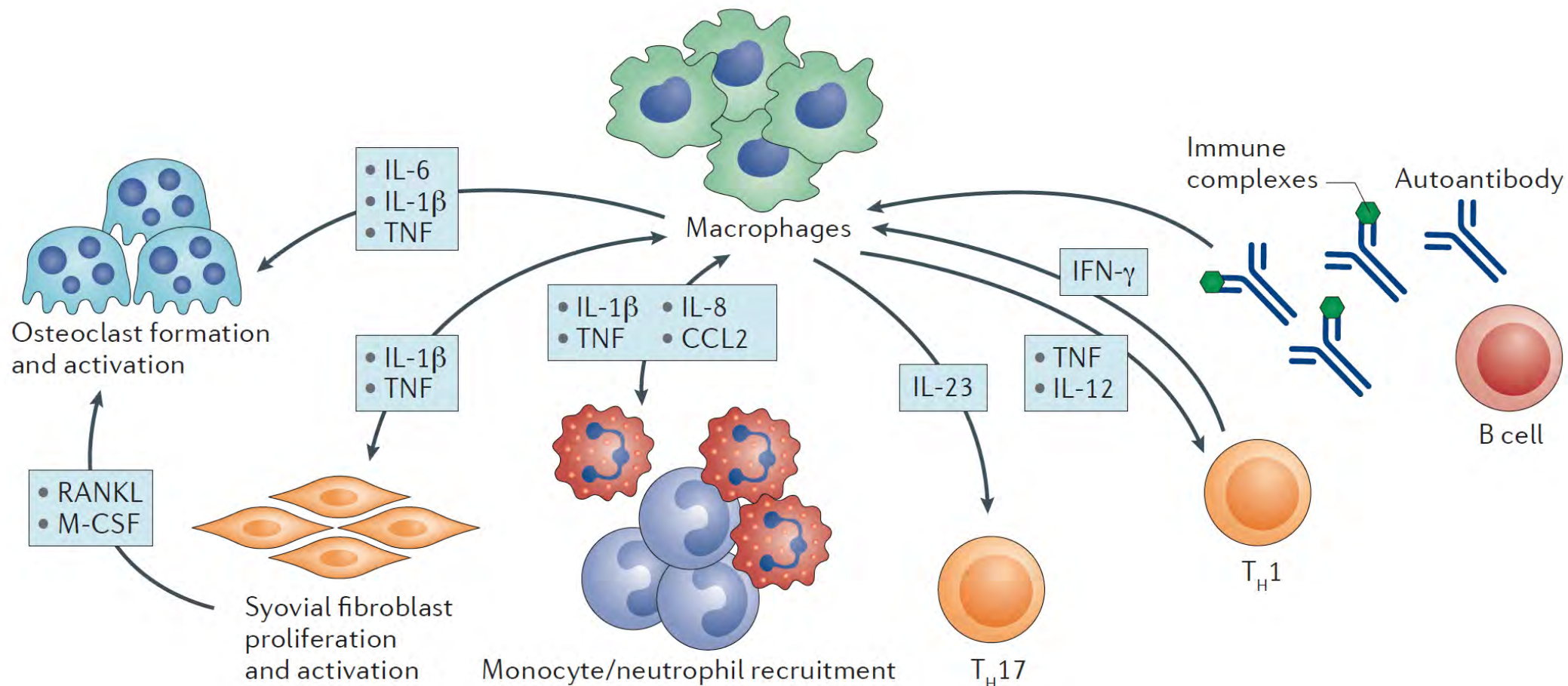


Mineralized
CARTILAGE

BONE

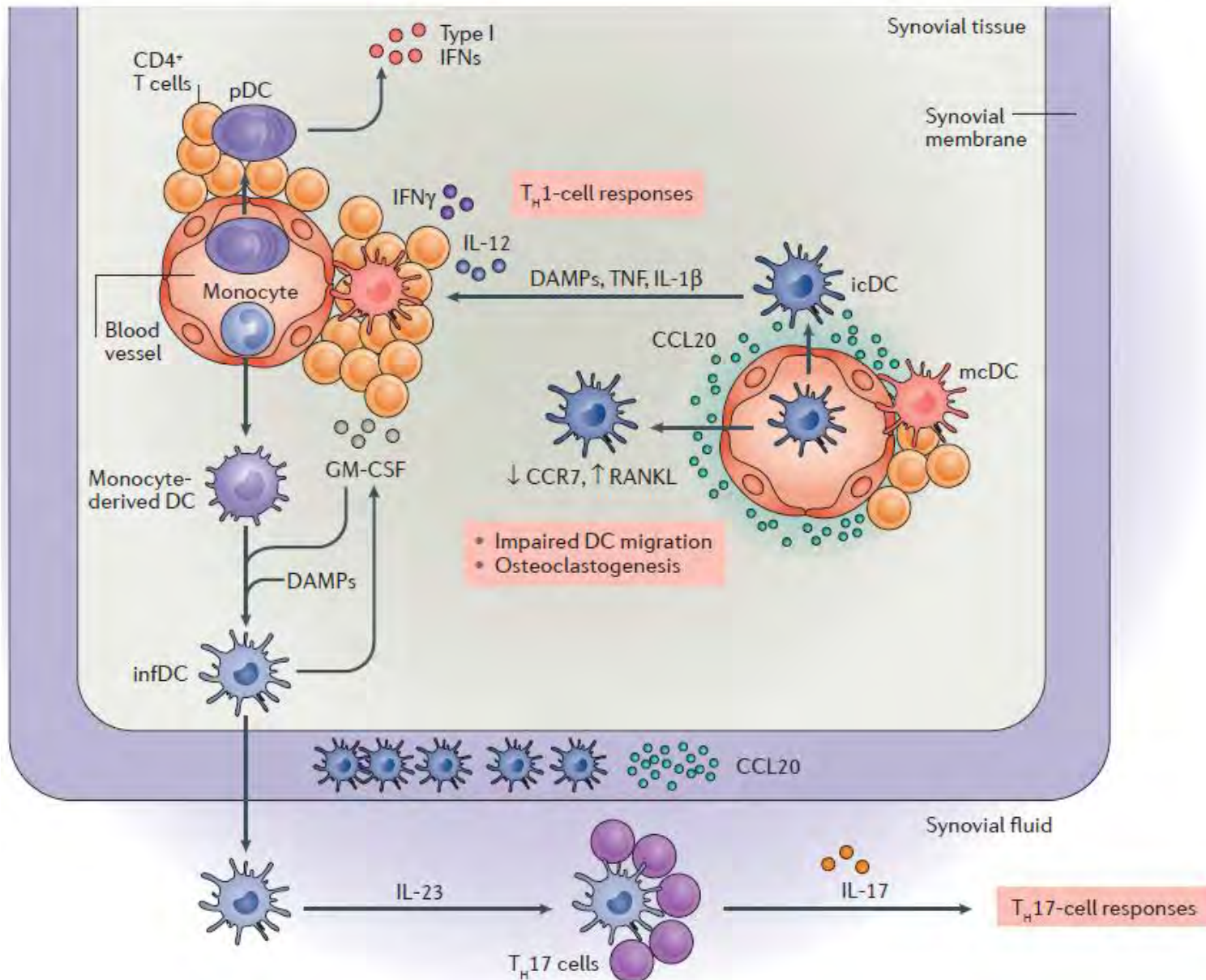
- Synovial fibroblasts
- Macrophages
- T cells
- B cells
- Osteoclasts
- Osteoclast precursors
- Osteoblasts

Τα μακροφάγα στην φλεγμονή της ΡΑ



Ενεργοποιημένοι ινοβλάστες εκκρίνουν RANKL και M-CSF, με επαγωγή της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών, η οποία ενισχύεται από παράλληλη παραγωγή TNF και άλλων κυτταροκινών. Ανοσοσυμπλέγματα που σχηματίζονται από αυτοαντισώματα και αντιγόνα ενεργοποιούν τα μακροφάγα. Επιπλέον, τα μακροφάγα επηρεάζονται από διακυτταρική επαφή ή από κυτταροκίνες που παράγονται από Τα κύτταρα, ινοβλάστες και κύτταρα της έμφυτης ανοσίας.

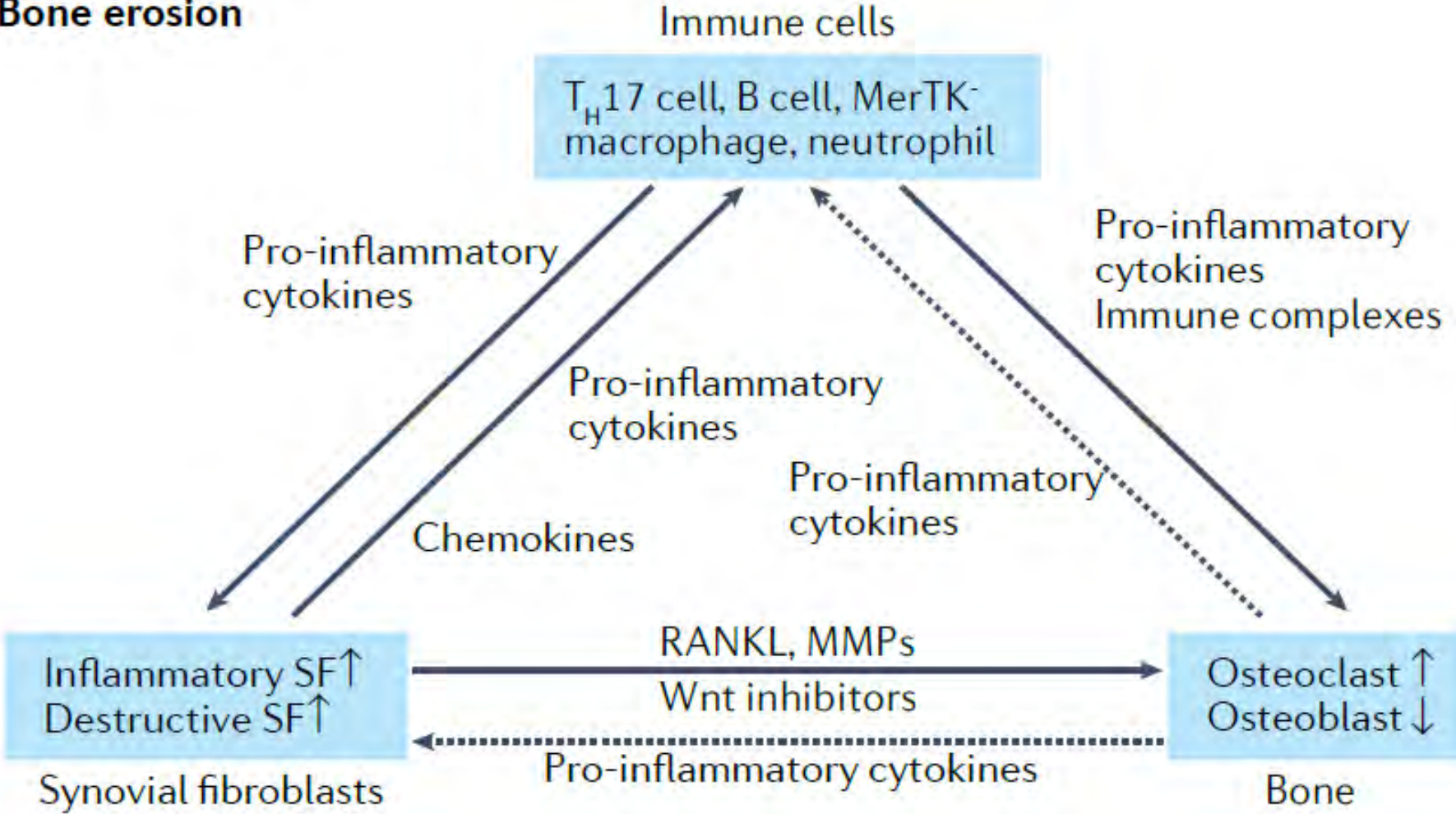
Δενδριτικά κύτταρα στην ΡΑ



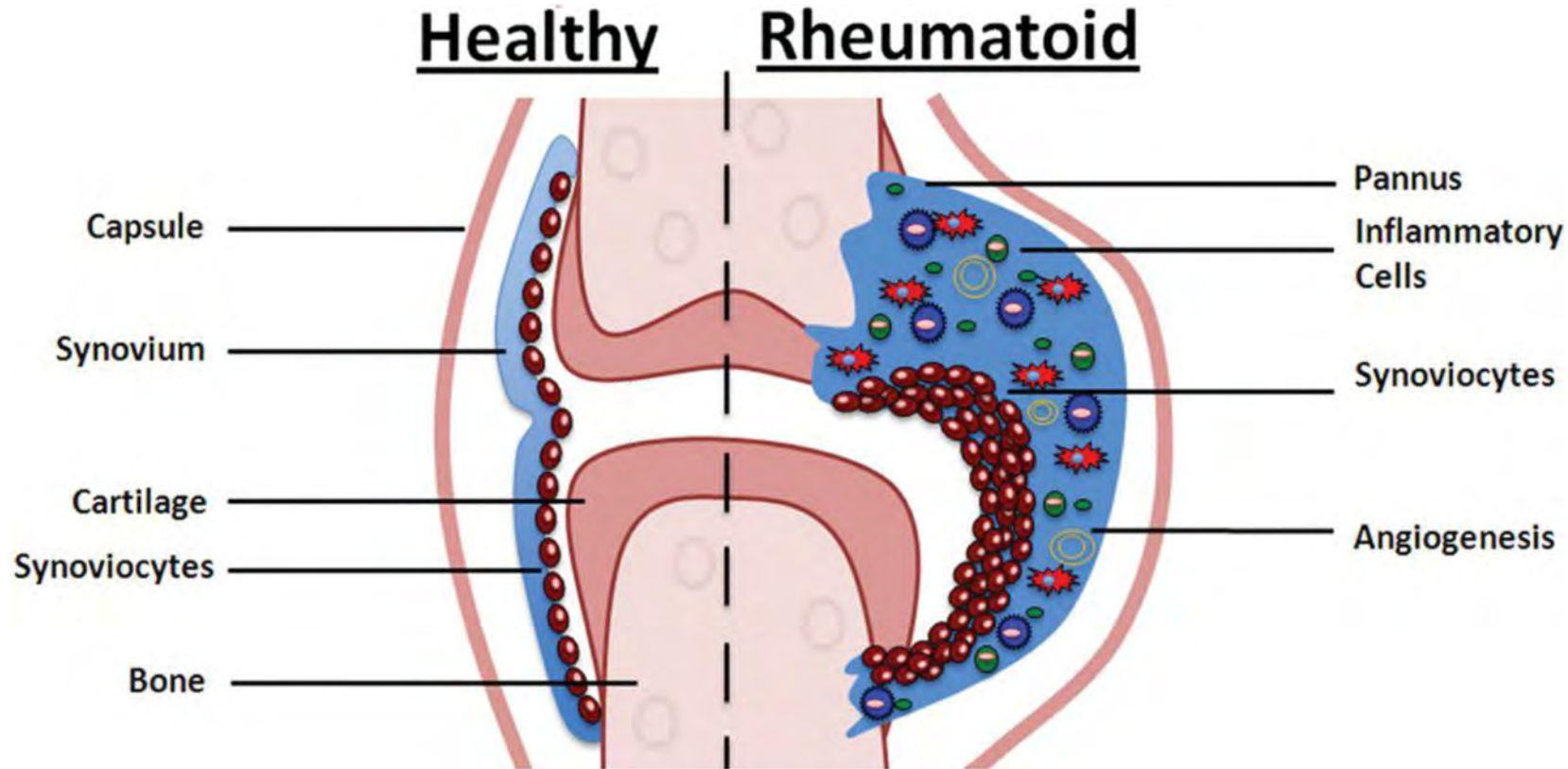
Στην αρθρικό υμένα της ΡΑ μονοκύτταρα εξέρχονται από τα αιμοφόρα αγγεία και εισέρχονται στον υμενικό ιστό όπου διαφοροποιούνται σε φλεγμονώδη DCs (infDCs). Την διαδικασία ευοδώνουν τα danger-associated molecular patterns (DAMPs) και ο granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) που παράγεται από CD4+ T κύτταρα διεγερμένα από IL-12. Τα infDCs μπορούν επίσης να συνεισφέρουν στην γένεση T κυττάρων που παράγουν GM-CSF. Αφού φθάσουν στην επιφάνεια του υμένα τα infDCs ενεργοποιούν τα T helper type 17 (TH17) κύτταρα.

Immune cell-fibroblast-bone interplay in rheumatoid arthritis

Bone erosion

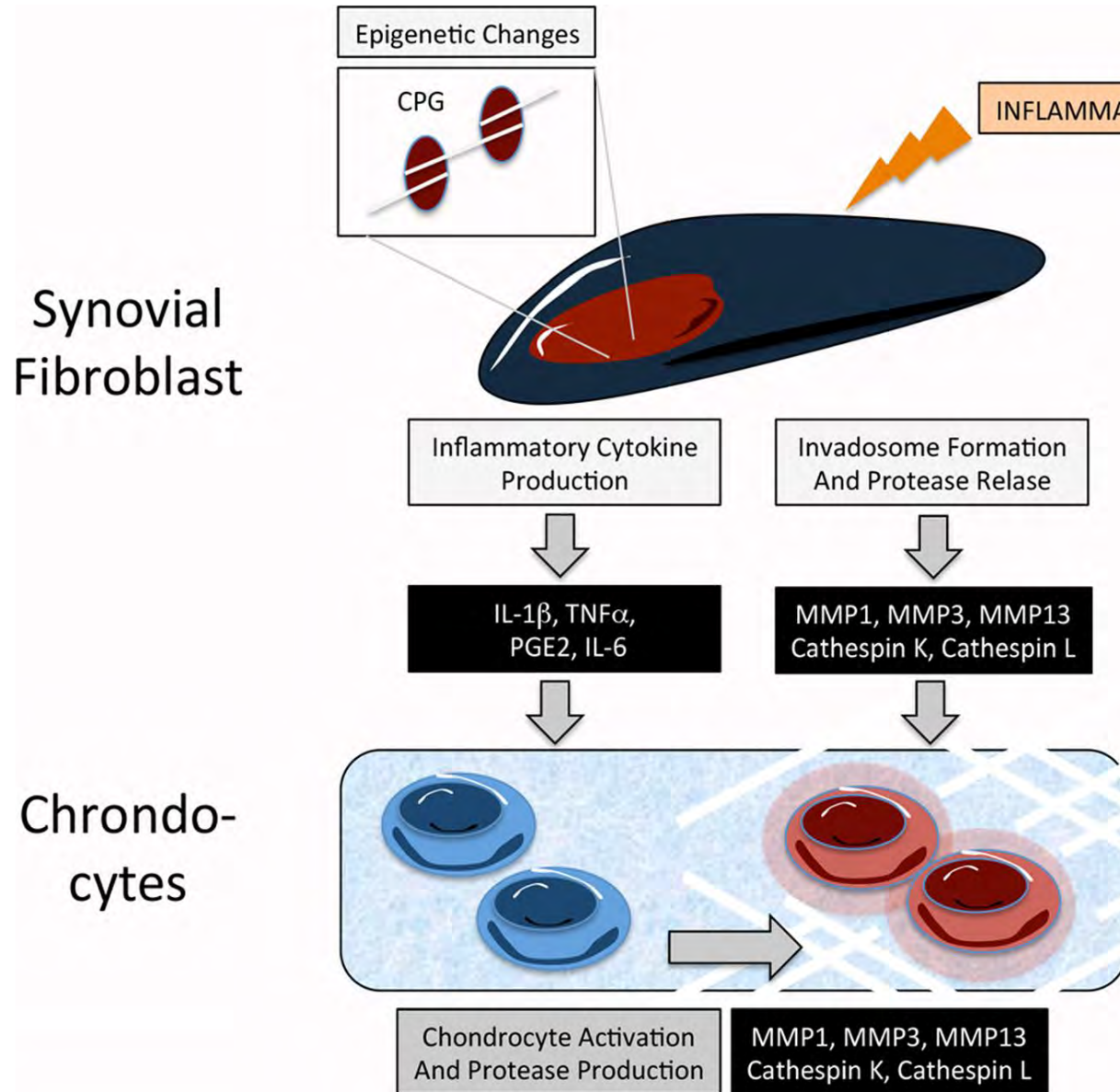


Τα υμενοκύτταρα τύπου ινοβλάστη(FLS)



Τα υμενοκύτταρα τύπου ινοβλάστη (FLS) είναι μεσεγχυματικά κύτταρα, επίσης γνωστά σαν τύπου Β υμενικά κύτταρα ή υμενικοί ινοβλάστες. Αποτελούν το 75% περίπου των κυττάρων του υγιούς αρθρικού υμένα. Η κύρια λειτουργία των FLS είναι η έκκριση των συστατικών του αρθρικού υγρού, όπως της λουμπρικής και του υαλουρονικού οξέος, καθώς και των συστατικών της θεμέλιας ουσίας όπως της ηπαρίνης, της φιβρονεκτίνης, των πρωτεογλυκανών και κάποιων κολλαγόνων

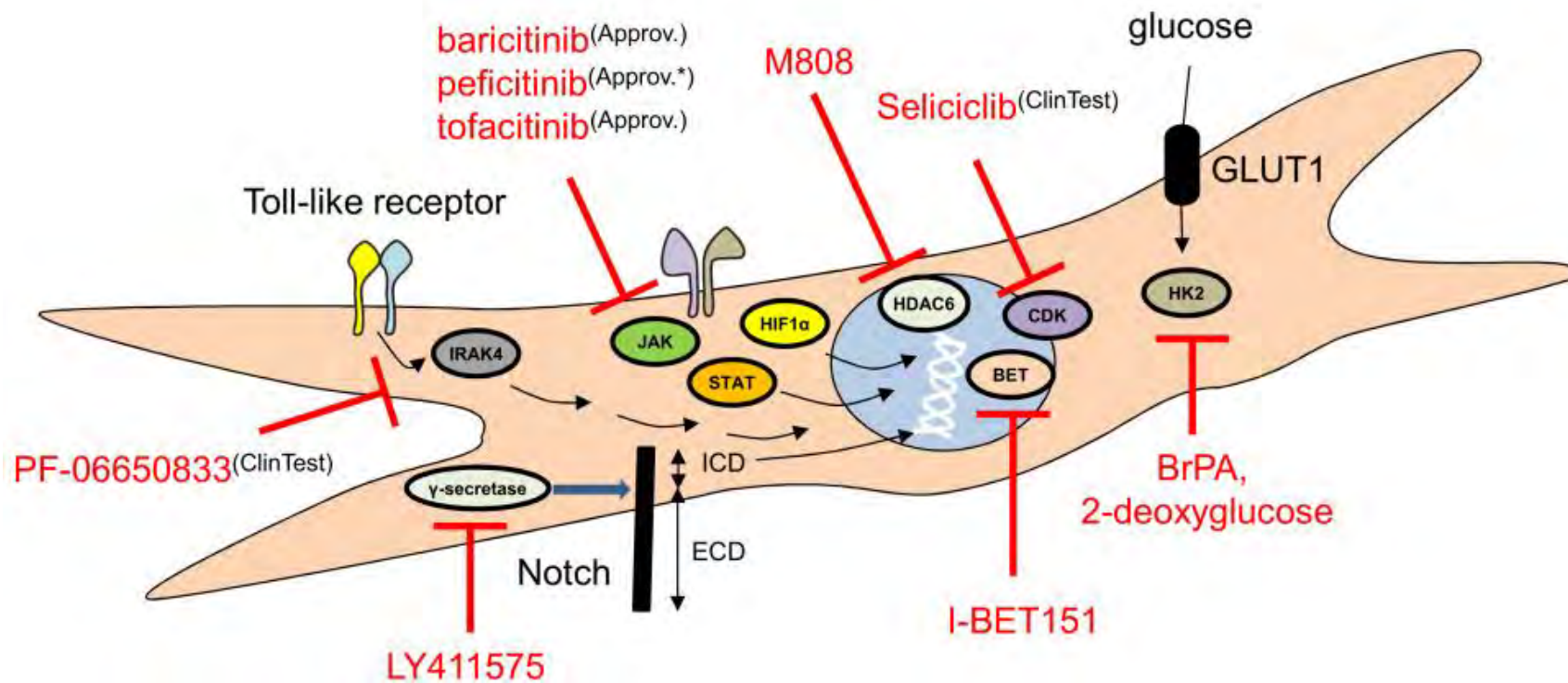
FLS και βλάβη του χόνδρου στην RA



FLS, fibroblast-like synoviocytes

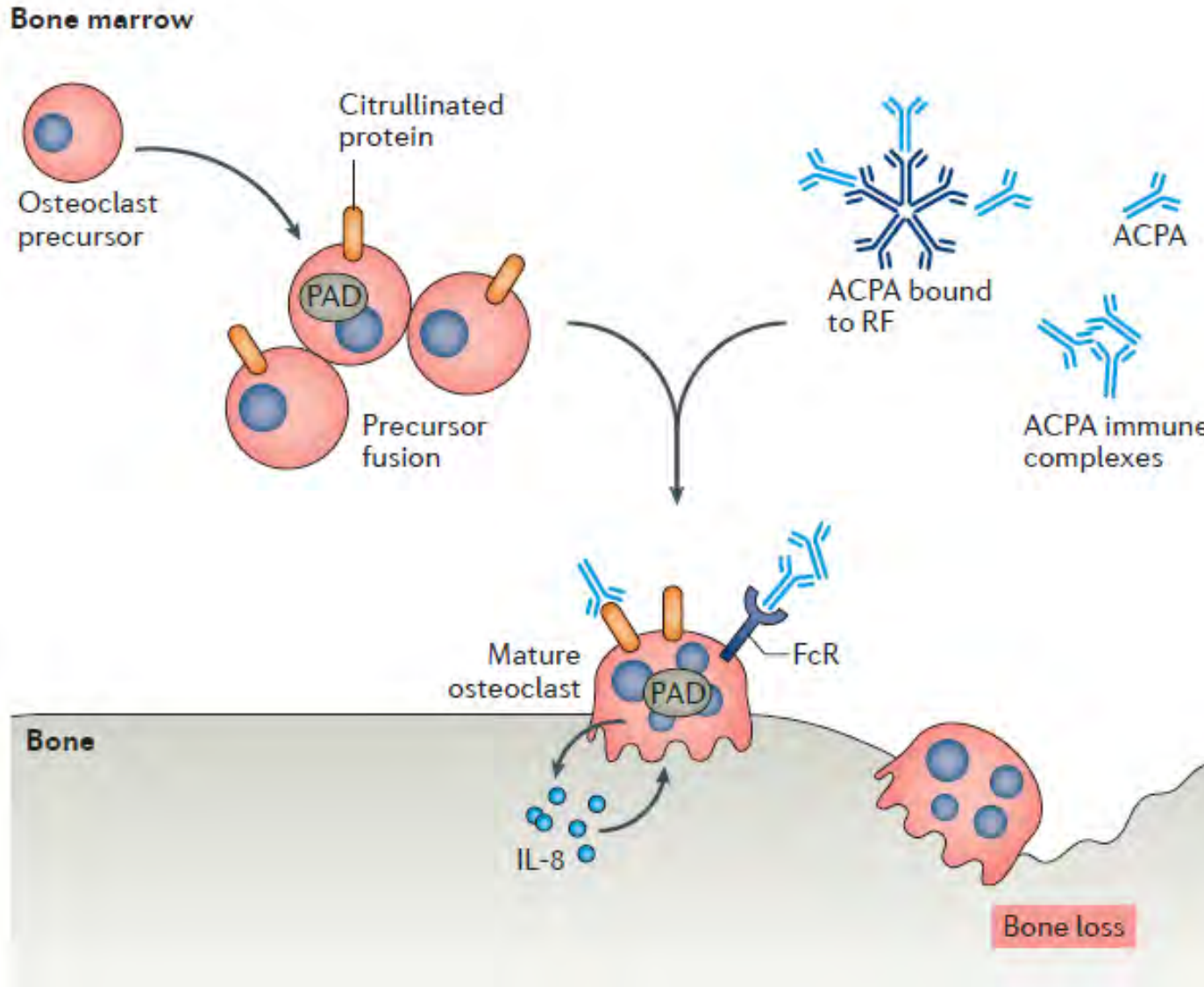
Στην φλεγμαίνουσα άρθρωση τα υμενοκύτταρα τύπου ινοβλάστη υφίστανται επιγενετικές μεταβολές προς φλεγμονώδη φαινότυπο. Τα μεταλλαγμένα υμενοκύτταρα τύπου ινοβλάστη είναι εξόχως μεταναστευτικά και αποδομούν την θεμέλια ουσία του αρθρικού χόνδρου με τον σχηματισμό ενδοσωμάτων και την απελευθέρωση πρωτεασών. Επιπλέον, απελευθερώνουν μεγάλη ποσότητα φλεγμονωδών κυτταροκινών και RANKL, τα οποία περαιτέρω ευοδώνουν την φλεγμονή και την οστική καταστροφή

Τα υμενοκύτταρα τύπου ινοβλάστη(FLS) σαν θεραπευτικός στόχος στη ΡΑ



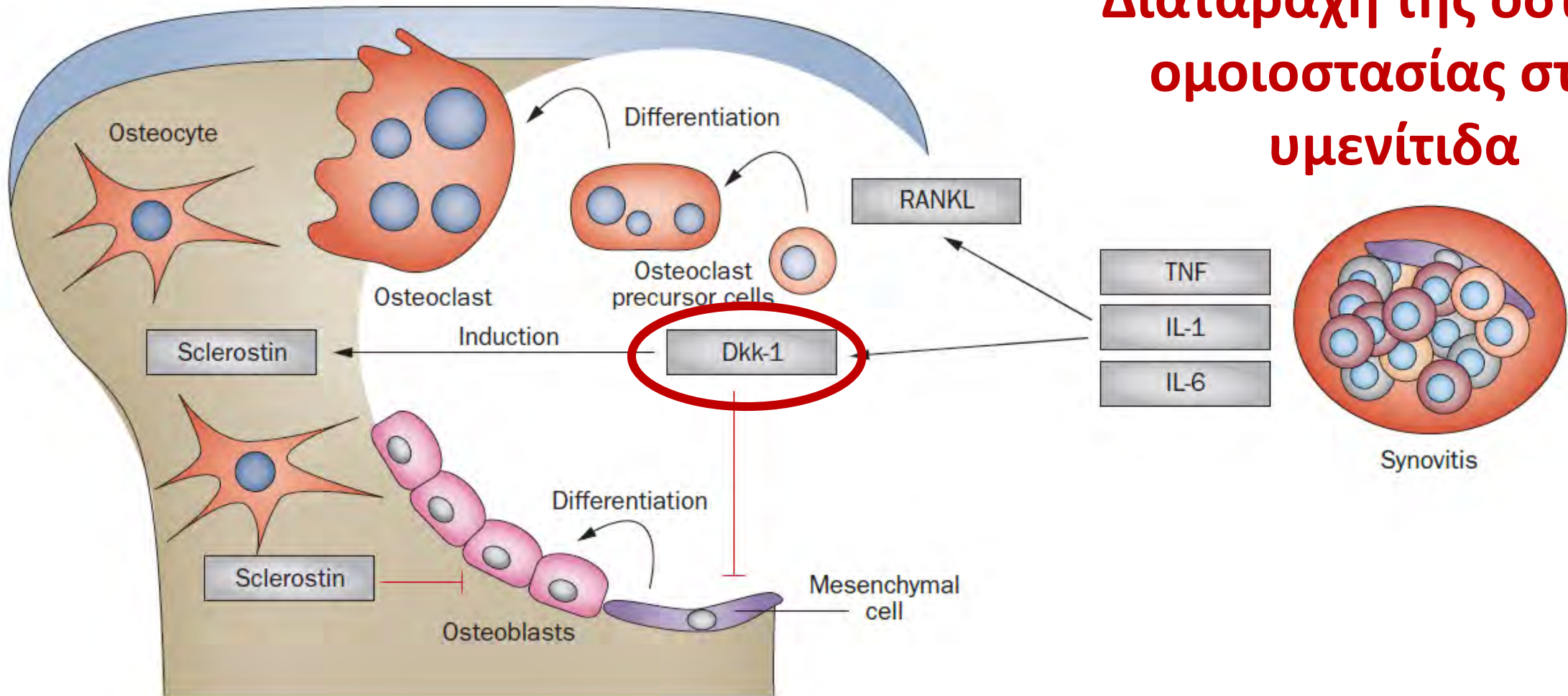
Potential intracellular molecular targets of RA-FLS. There are several attractive intracellular molecules that can be blocked in RA-FLS: inhibitors of proteins participating in epigenetic changes, in signal transduction or in proliferation may have beneficial effects in RA. Approv., approved in the European Union (EU); Approv.*, approved outside of the EU; BET, bromodomain and extraterminal protein; BrPA, 3-bromopyruvate; ClinTest, clinically tested; FLS, fibroblast-like synoviocytes; ICD, intracellular domain;

Στην ΡΑ τα ACPA διεγείρουν τον οστεοκλάστη



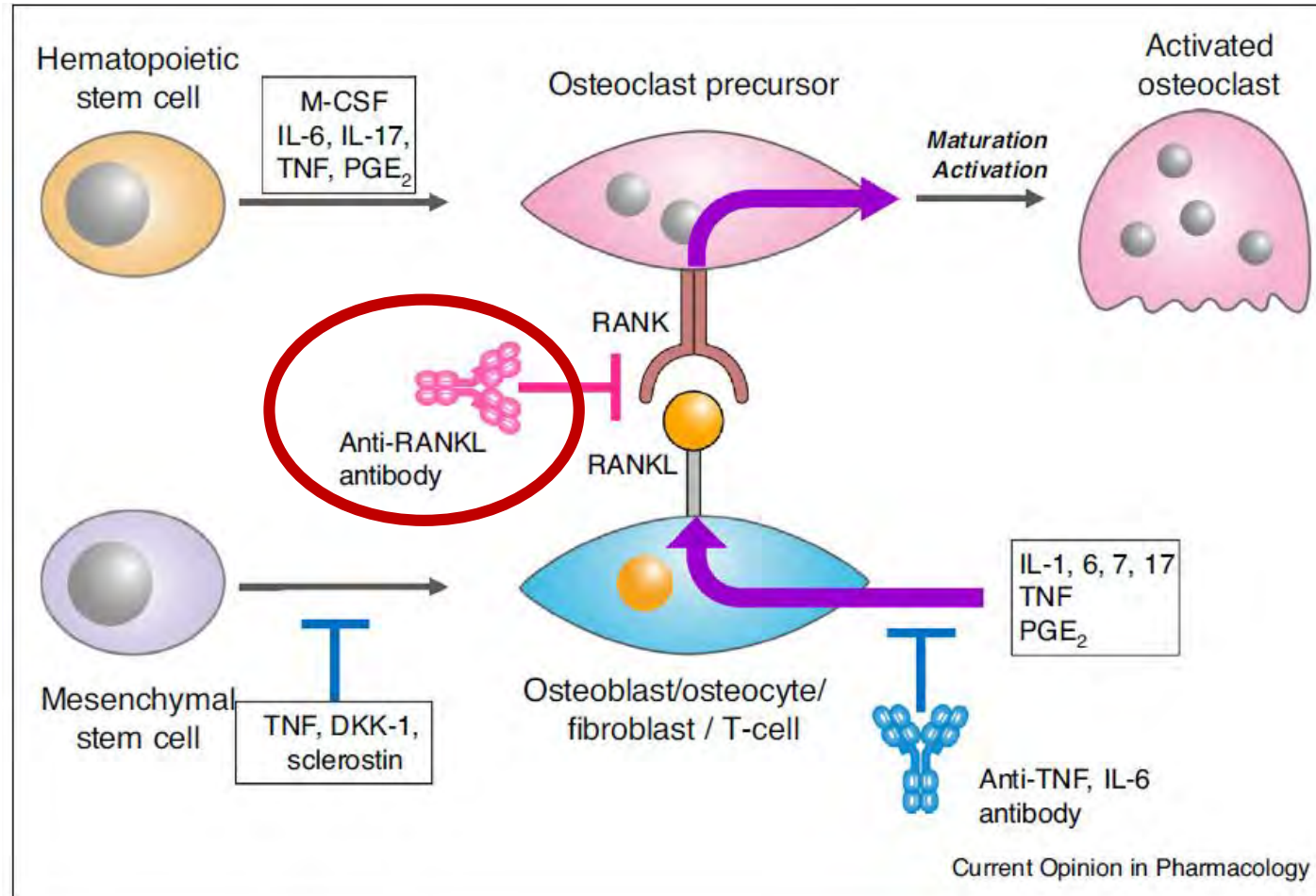
Οι οστεοκλάστες και οι πρόδρομοι οστεοκλάστες είναι τα μόνα κύτταρα στην άρθρωση που εξαρτώνται από την δραστηριότητα των protein-arginine deiminases (PADs) και εκφράζουν κιτρουλλινωμένες πρωτεΐνες στην κυτταρική τους επιφάνεια κατά την φυσιολογική τους ωρίμανση. Η παρουσία των κιτρουλλινωμένων πρωτεϊνών στην επιφάνεια του οστεοκλάστη επιτρέπει στα αντικιτρουλλινικά αντισώματα (ACPAs) να δεσμεύονται στον οστεοκλάστη, να διεγείρουν την απελευθέρωση IL-8 και την αυτοκρινική ενίσχυση της ωρίμανσης και διαφοροποίησης των οστεοκλαστών. Επίσης άνοσα συμπλέγματα (τα οποία μπορεί να περιέχουν και ACPAs) μπορούν περαιτέρω να ενισχύσουν την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών μέσω των Fc υποδοχέων στους οστεοκλάστες

Διαταραχή της οστικής ομοιοστασίας στην υμενίτιδα



Η φλεγμονή στον αρθρικό υμένα επάγει οστεοκλαστογένεση μέσω αυξημένης έκφρασης του RANKL και μέσω παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών που καθοδηγούν την οστεοκλαστογένεση και συνεργάζονται με τον RANKL. Επιπρόσθετα, η έκφραση του Dkk-1 από τους ινοβλάστες του υμένα οδηγεί σε αναστολή της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών και του σχηματισμού οστού. Το Dkk-1 επάγει την έκφραση ενός άλλου αντι-αναβολικού μορίου, της σκληροστίνης, από τα οστεοκύτταρα.

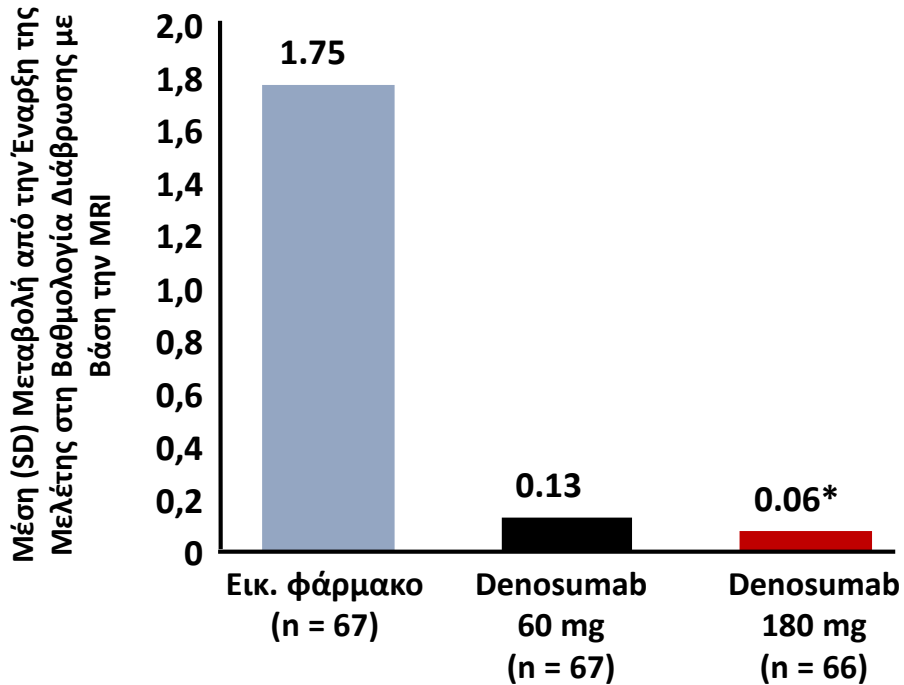
Ενεργοποίηση των οστεοκλαστών στην ΡΑ και δυνατότητες παρέμβασης



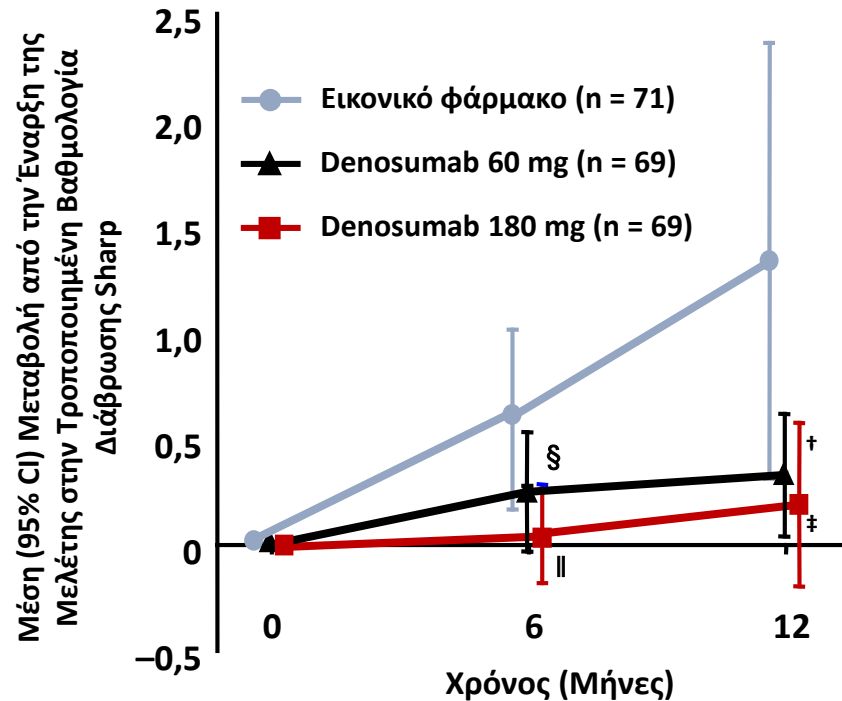
Induction of osteoclast maturation by inflammation. Prolongation of inflammation induces osteoclast differentiation and suppression of osteoblast differentiation through the production of cytokines and prostaglandins, resulting in osteoporosis due to imbalance in bone turnover. Disease-modifying antirheumatic drugs (including anti-TNF antibodies) and the anti-RANK ligand antibody denosumab interfere with various steps in this pathway.

Denosumab σε ασθενείς με RA – οστικές διαβρώσεις

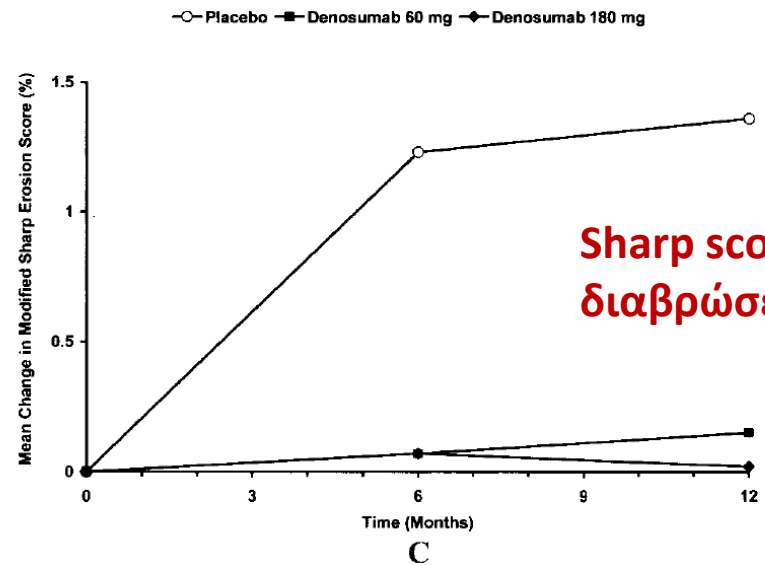
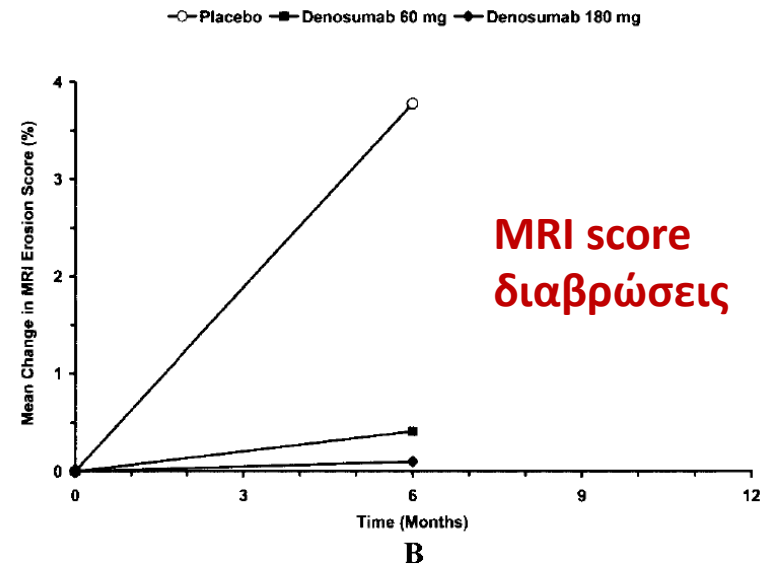
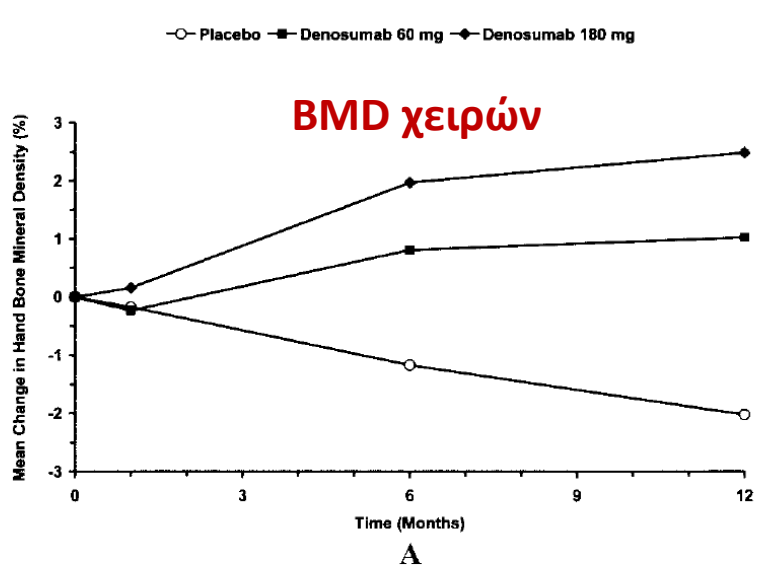
Μεταβολή στη Βαθμολογία Διάβρωσης με βάση την MRI στους 6 Μήνες



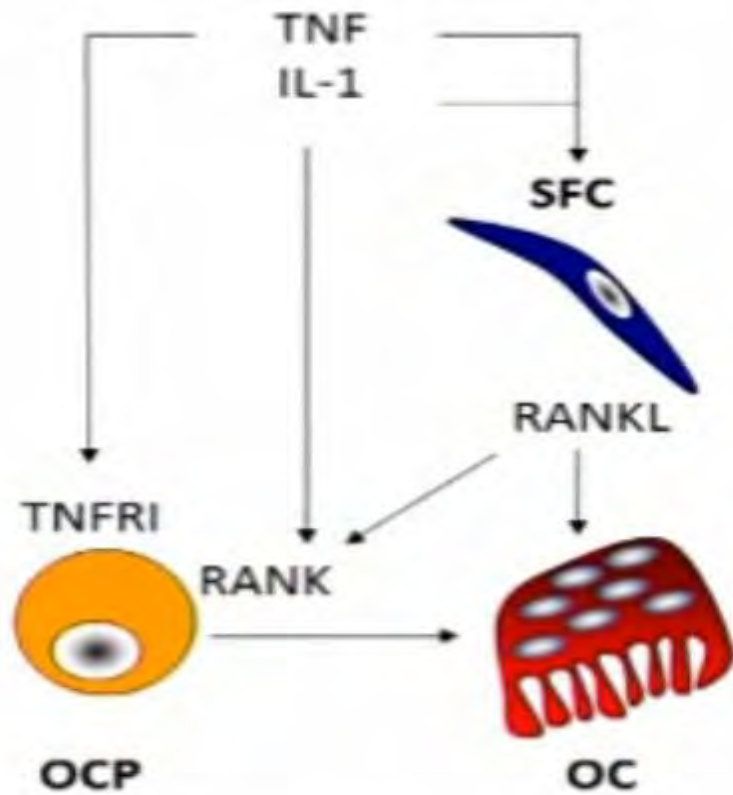
Μεταβολή στη Βαθμολογία Διάβρωσης με βάση ακτινογραφική απεικόνιση σε διάστημα 12 μηνών



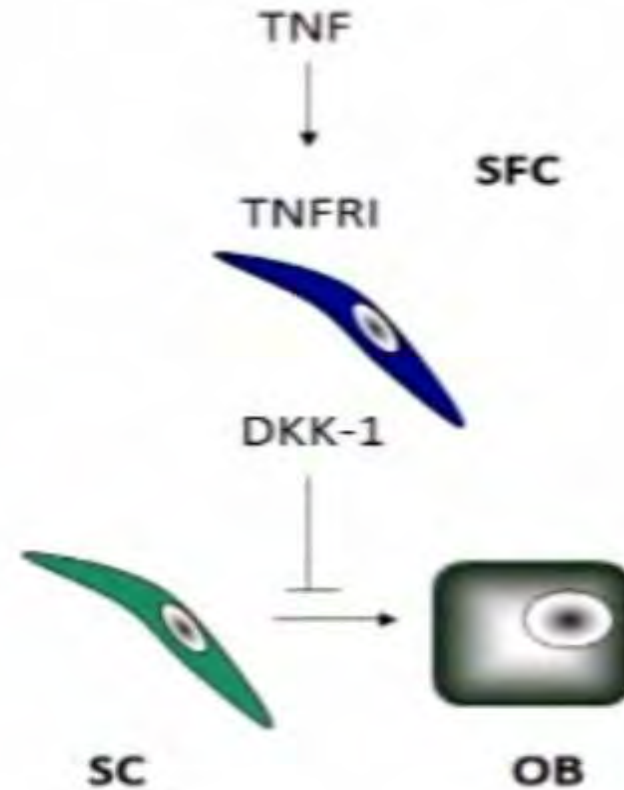
Αναστολή με Denosumab της παρααρθρικής οστεοπόρωσης και των οστικών διαβρώσεων σε ασθενείς με ΡΑ



Ο TNF ευοδώνει την οστική απορρόφηση και εμποδίζει την οστική παραγωγή

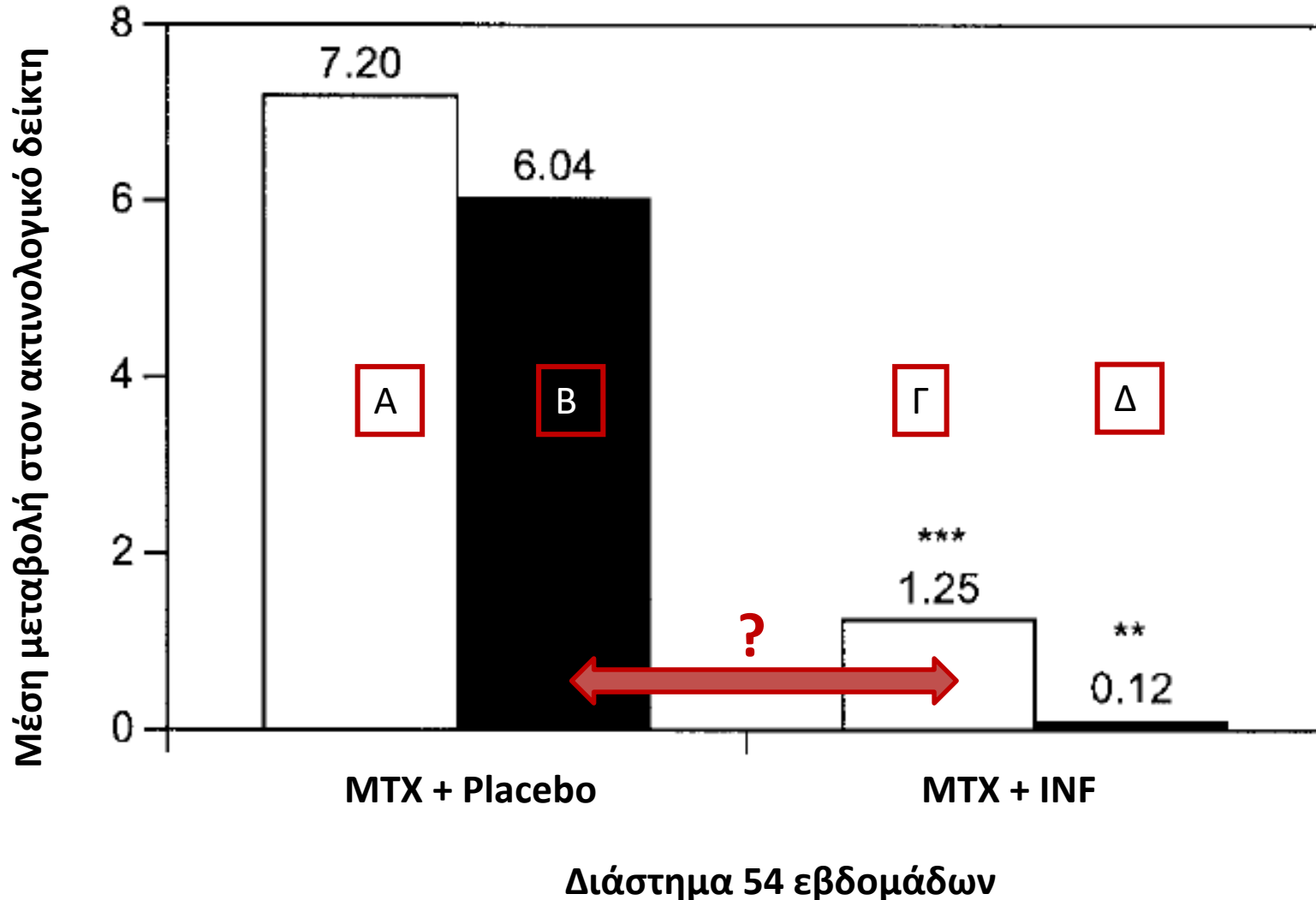


Bone Resorption

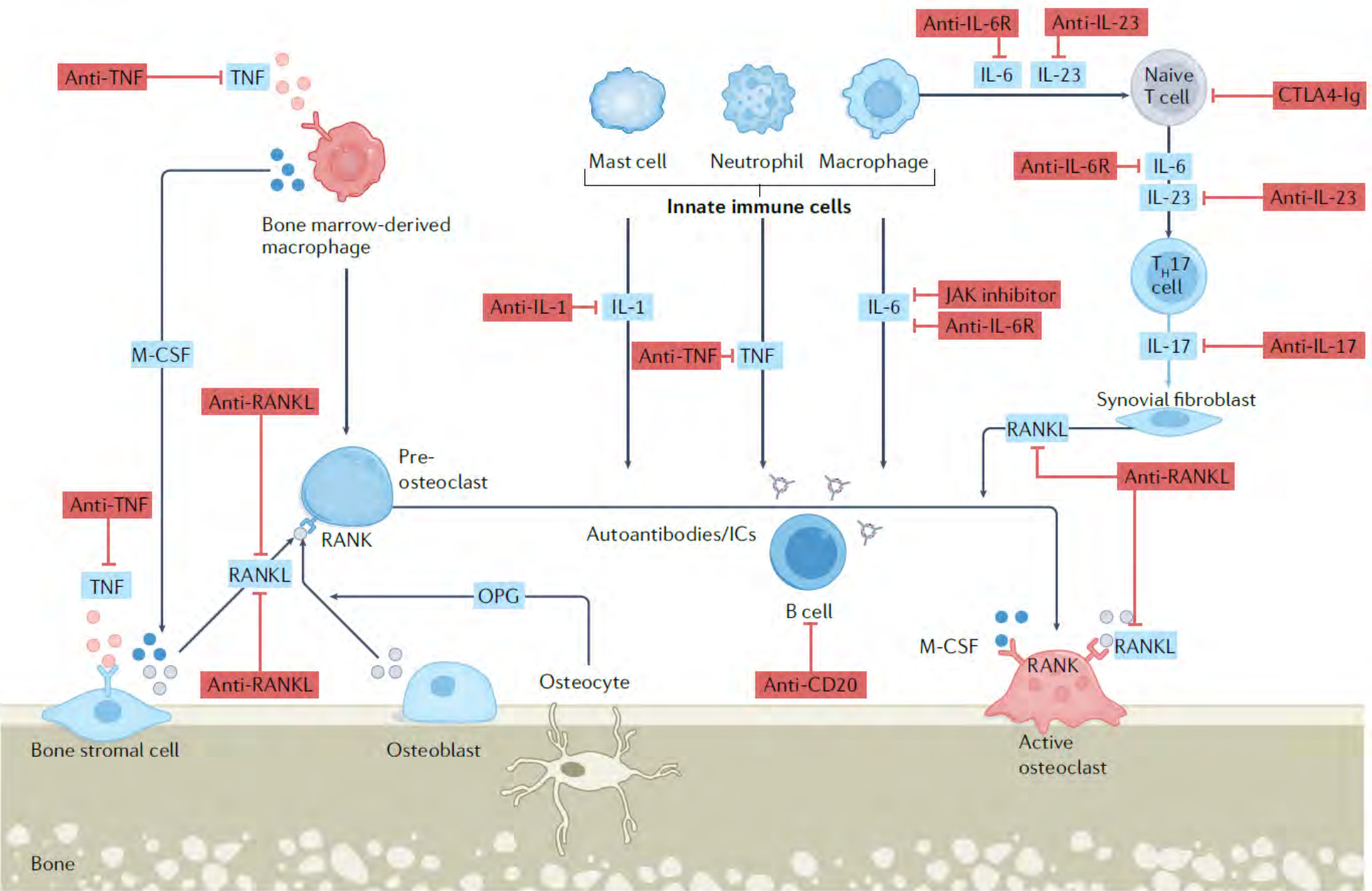


Bone Formation

Η αντι-TNF αγωγή προκαλεί αναστολή των οστεοκλαστών στην RA ανεξάρτητα από την κλινική απάντηση



- A. Χωρίς απάντηση στη MTX
- B. Κλινική απάντηση στη MTX
- Γ. Χωρίς απάντηση στη MTX + INF
- Δ. Κλινική απάντηση στη MTX + INF

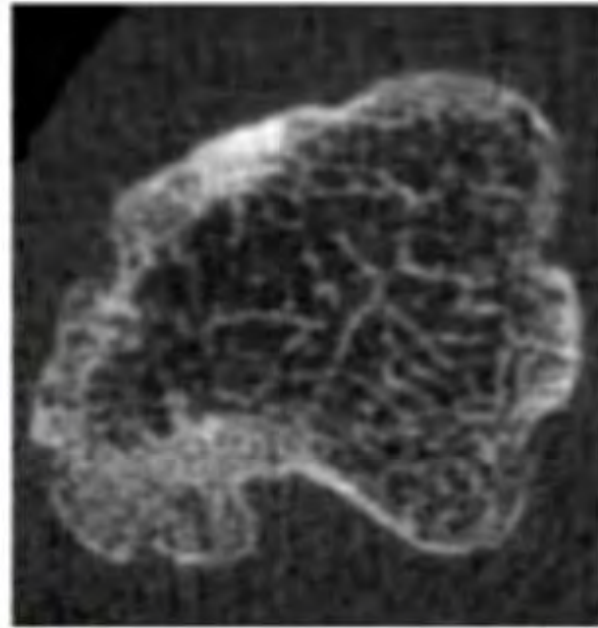
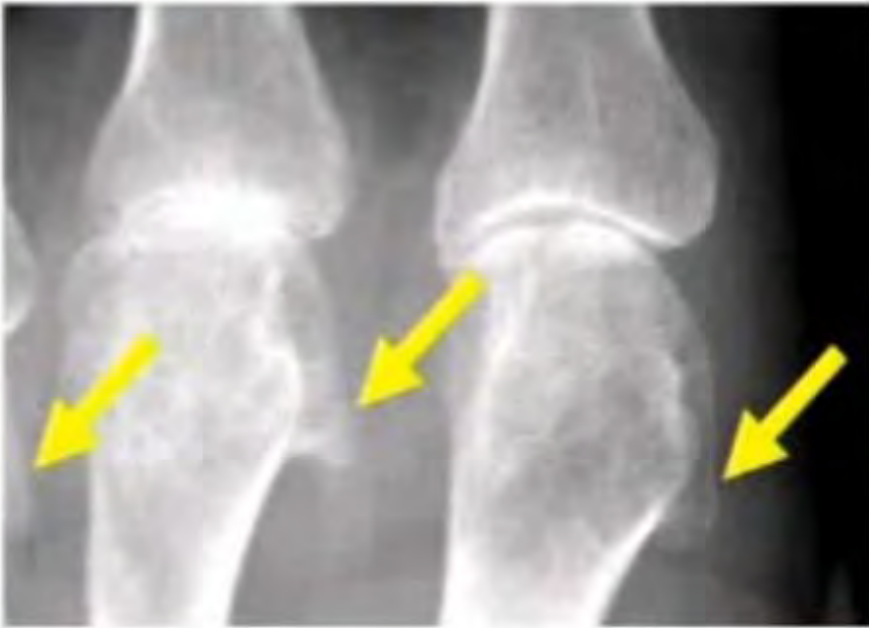


**Δράση των
στοχευμένων
θεραπειών στα
κυτταρικά και
μοριακά
μονοπάτια που
εμπλέκονται στην
φλεγμονώδη
οστική
απορρόφηση**

Η Οστεοανοσολογία στην Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

- Η φλεγμονή δημιουργεί οστεοπαραγωγή εκτός από οστική απορρόφηση
- Μπορεί η αντι-TNF αγωγή να προκαλέσει δημιουργία συνδεσμοφύτων;

HOA



PsA

**Η φλεγμονή
δημιουργεί
οστεοπαραγωγή**

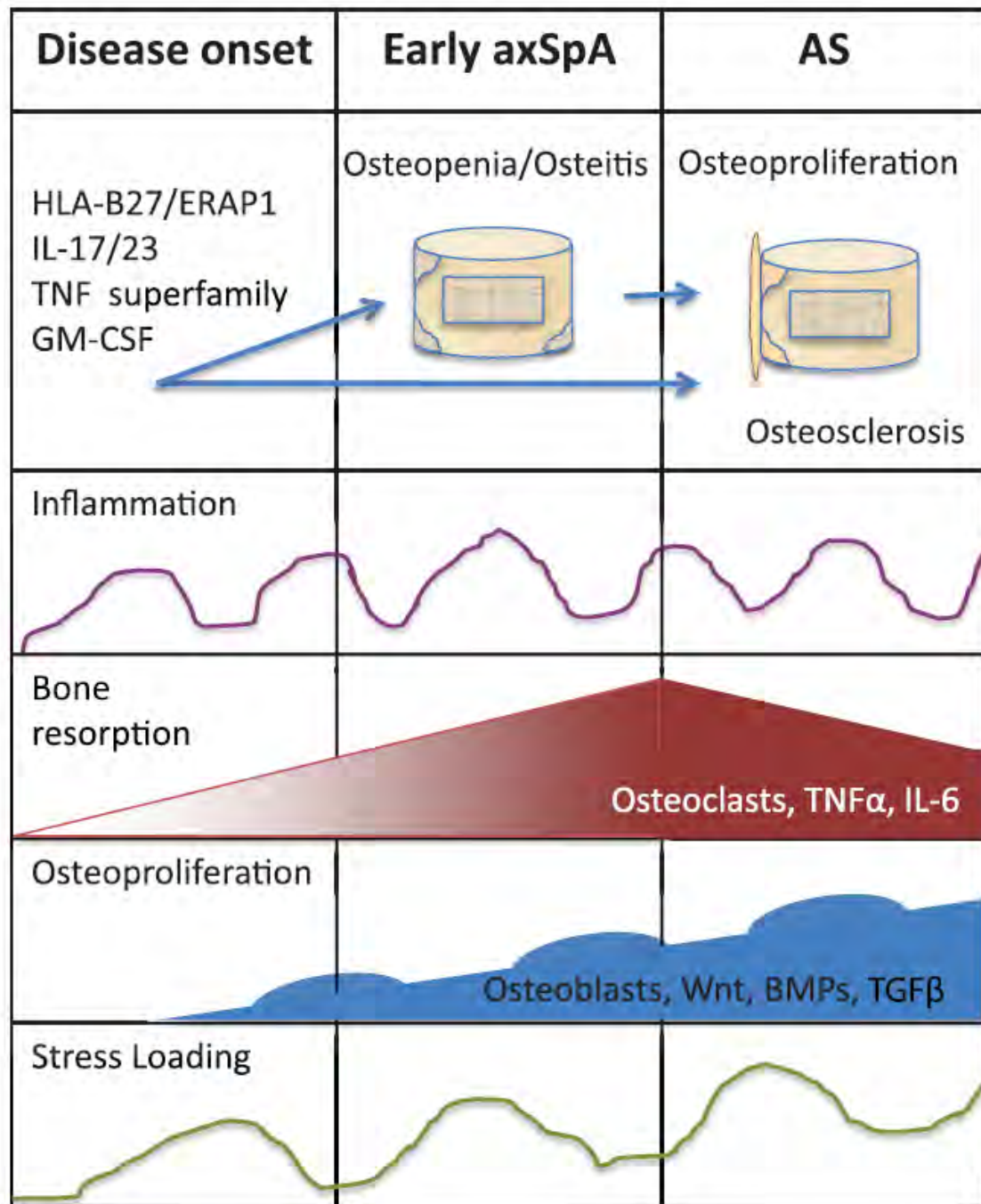
axSPA



pSPA



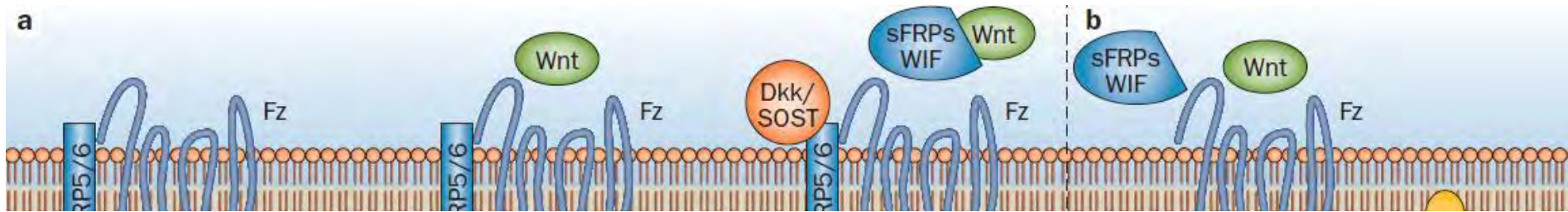
AS



Οστεοανοσολογία στην ΑΣ

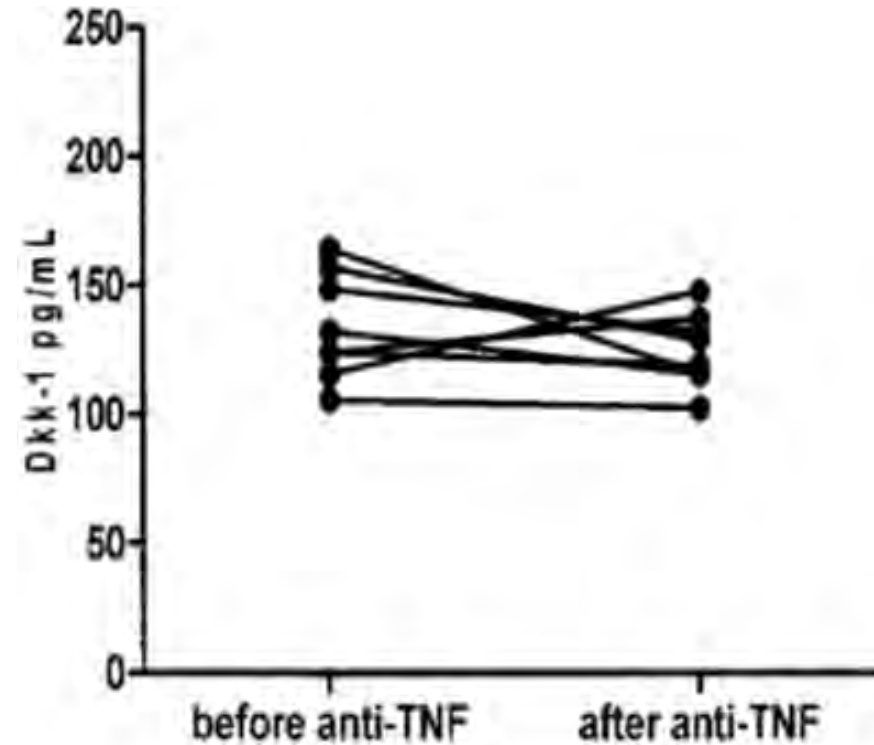
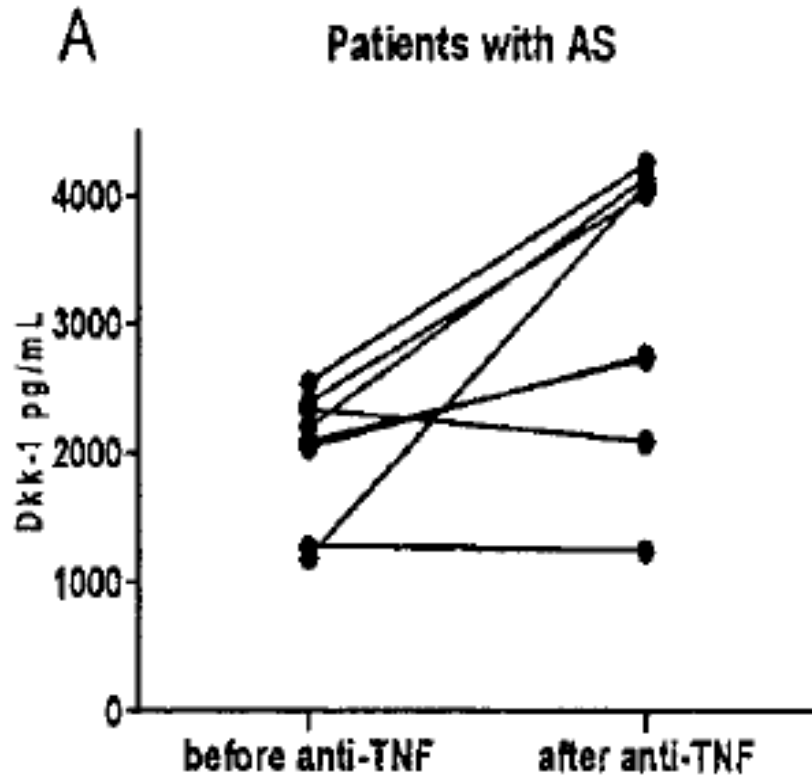
Effects of inflammation and stress loading on bone and enthesis tissue in spondyloarthritis. Direct effects of inflammation lead to bone loss (osteopaenia/osteoporosis and bone erosion) due to increased osteoclast activity. Inflammation further influences bone sclerosis and osteoproliferation both directly and indirectly. The stress-loading component influences entheseal pathophysiology, which can amplify the effects of inflammation in entheseal and ligament tissue to cause osteoproliferation

Τα Wnt σηματοδοτικά μονοπάτια



- Η ενεργοποίηση των Wnt σηματοδοτικών μονοπατιών οδηγεί σε οστεοπαραγωγή
- Το κανονικό Wnt μονοπάτι αναστέλλεται με την δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων του Wnt, Dkk/SOST
- Επομένως η αναστολή ή η δυσλειτουργία των Dkk/SOST πρωτεϊνών θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένη οστεοπαραγωγή στην ΑΣ

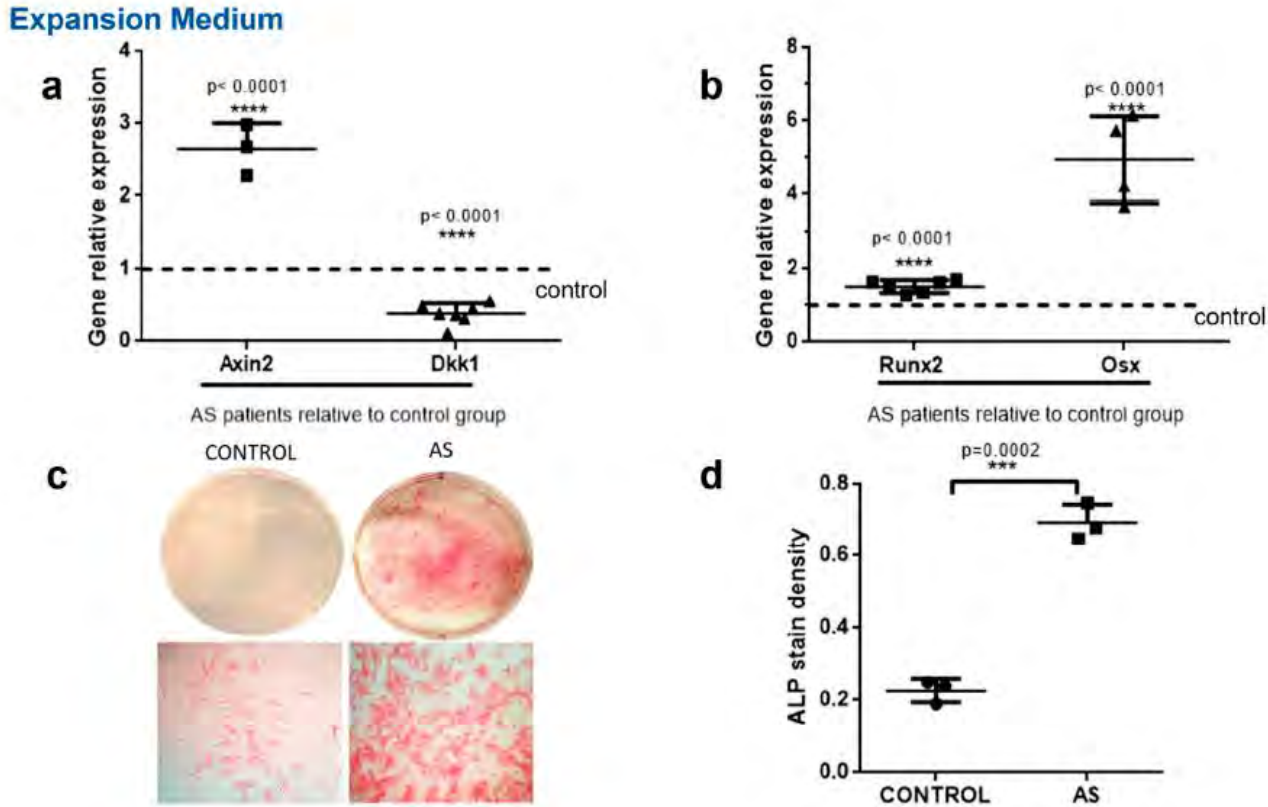
Evidence That Dkk-1 Is Dysfunctional in Ankylosing Spondylitis



Μειωμένη έκφραση του DKK1 στην ΑΣ

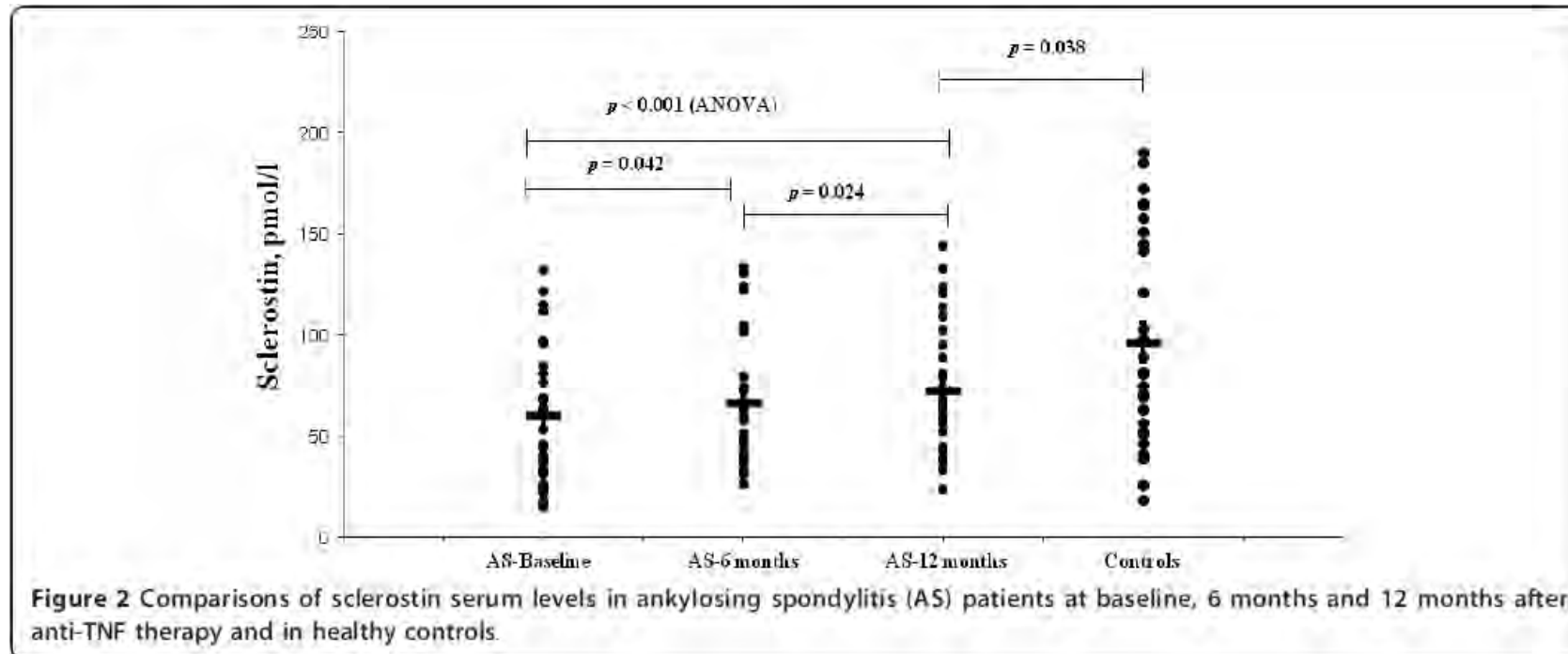
Article
DKK-1 Is Underexpressed in Mesenchymal Stem Cells from Patients with Ankylosing Spondylitis and Further Downregulated by IL-17

Dimitrios Daoussis ^{1,*}, Anastasia Kanellou ^{2,*}, Elias Panagiotopoulos ³ and Dionysios Papachristou ²



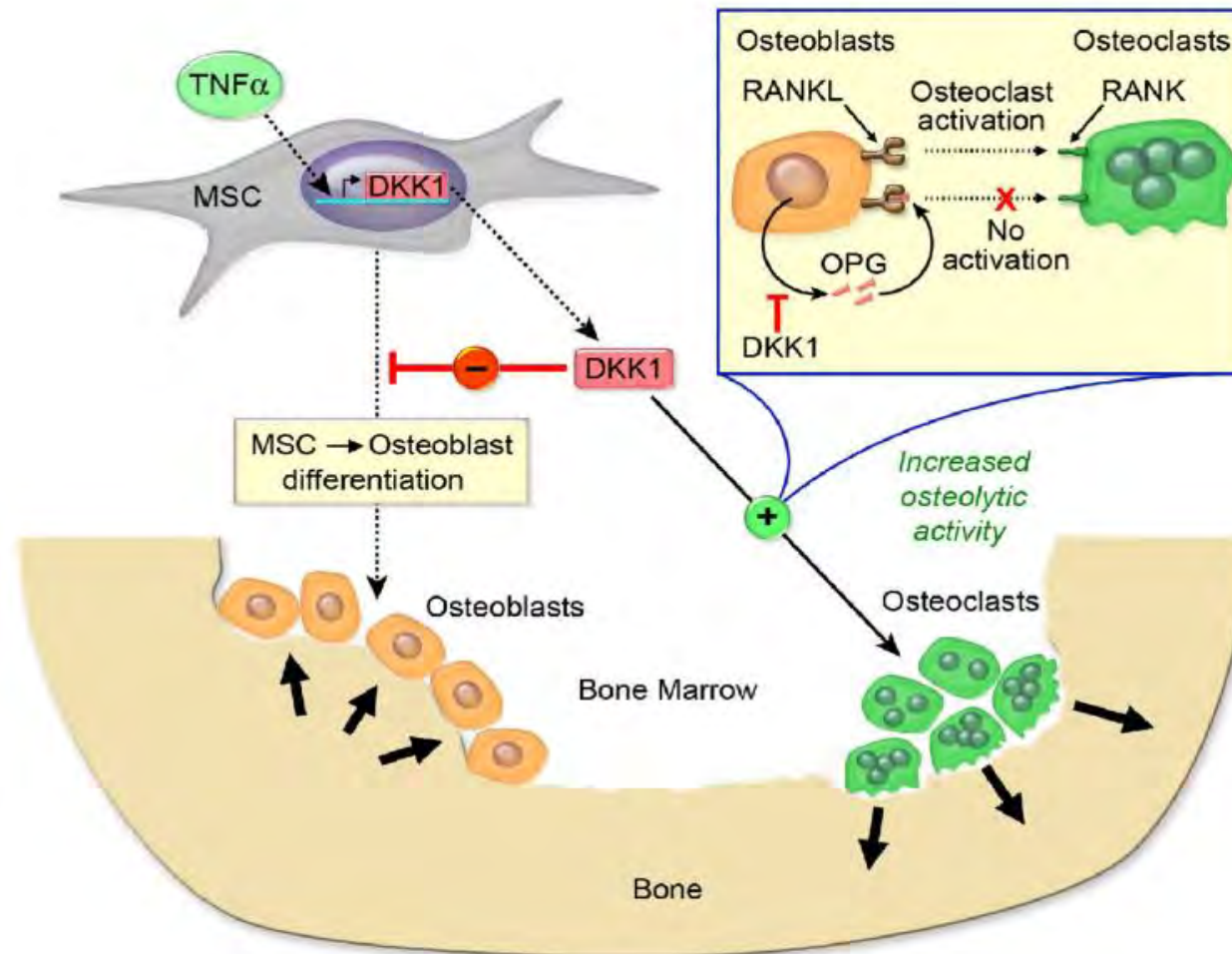
Decreased DKK1 expression and increased WNT pathway activity in MSCs from AS patients. MSCs from the control group and the AS group were cultured in vitro in expansion medium. (a,b) Axin2, Dkk1, Runx2 and Osx expression levels were determined with the quantitative RT-PCR method. Each gene's expression is presented as a fold expression in AS cells relative to the control group expression normalized to unity. (c,d) ALP activity in cultured cells. (c) Macroscopic images of the culture dishes (top row) and representative microscope images (bottom row). (d) Scatter plots depicting the quantification of ALP stain density. Data are presented as mean SD. *** = p < 0.001; **** = p < 0.0001.

Low sclerostin levels: a predictive marker of persistent inflammation in ankylosing spondylitis during anti-tumor necrosis factor therapy?



Τα επίπεδα της σκληροστίνης είναι χαμηλά στην ΑΣ και δεν επανέρχονται στο φυσιολογικό με την αντι-TNF αγωγή

Ο DKK1 έχει διπλή δράση στο οστόν



Ο TNF διεγείρει την έκφραση DKK1 η οποία αναστέλλει την οστεοβλαστογένεση από τα MSC και χαμηλώνει τα επίπεδα της OPG, με αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή οστού. Επιπρόσθετα ο DKK1 αυξάνει τα επίπεδα του RANKL, και η αυξημένος λόγος RANKL:OPG ενεργοποιεί την οστεοκλαστική δραστηριότητα με αποτέλεσμα απορρόφηση οστού

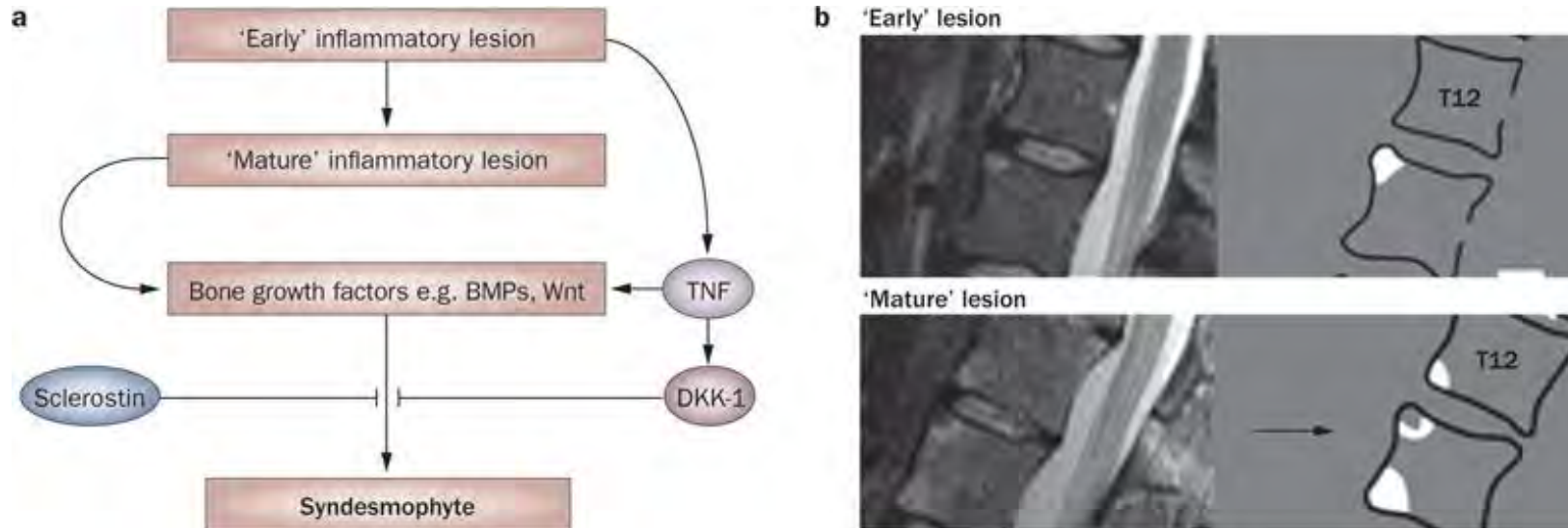
Η anti-TNF αγωγή μπορεί να προκαλεί τη δημιουργία επιπλέον συνδεσμοφύτων;

Resolution of Inflammation Following Treatment of Ankylosing Spondylitis Is Associated with New Bone Formation

SUSANNE J. PEDERSEN, PRAVEENA CHIOWCHANWISAWAKIT, ROBERT G.W. LAMBERT, MIKKEL ØSTERGAARD, and WALTER P. MAKSYMOWYCH

- N=23, παρακολούθηση ασθενών έως 2 έτη με αρχική MRI ΟΜΣΣ και α/ες και επανάληψη σε 2 έτη
- Διαπιστώθηκε ότι τα συνδεσμοφύτα εμφανίστηκαν συχνότερα σε γωνίες σπονδυλικών σωμάτων που υπήρχε αρχικά οστικό οίδημα και με την αγωγή υποχώρησε

The 'TNF brake' hypothesis



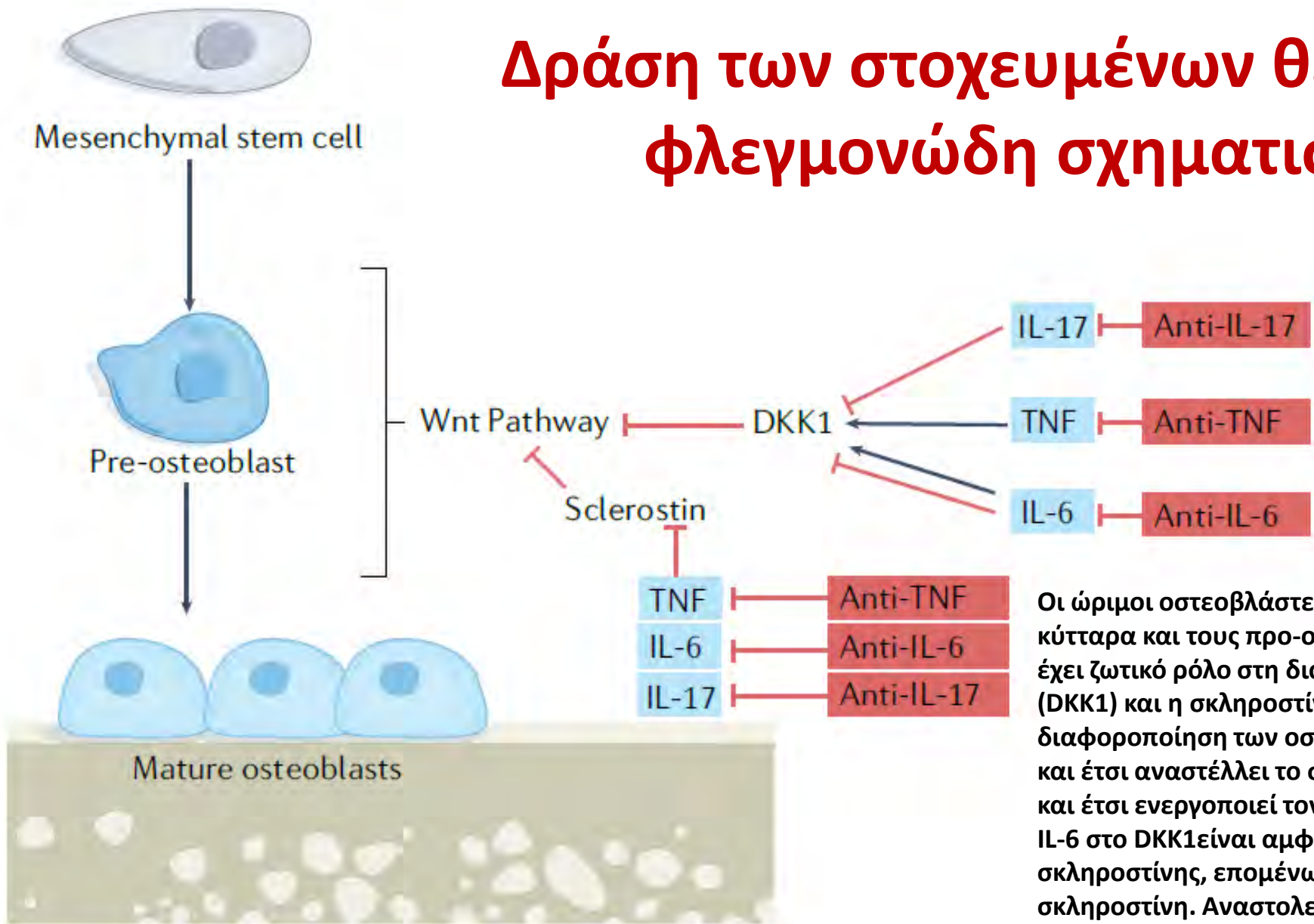
Maksymowych, W. P. (2010) Disease modification in ankylosing spondylitis
Nat. Rev. Rheumatol. doi:10.1038/nrrheum.2009.258

TNF brake hypothesis

“TNF brake hypothesis”

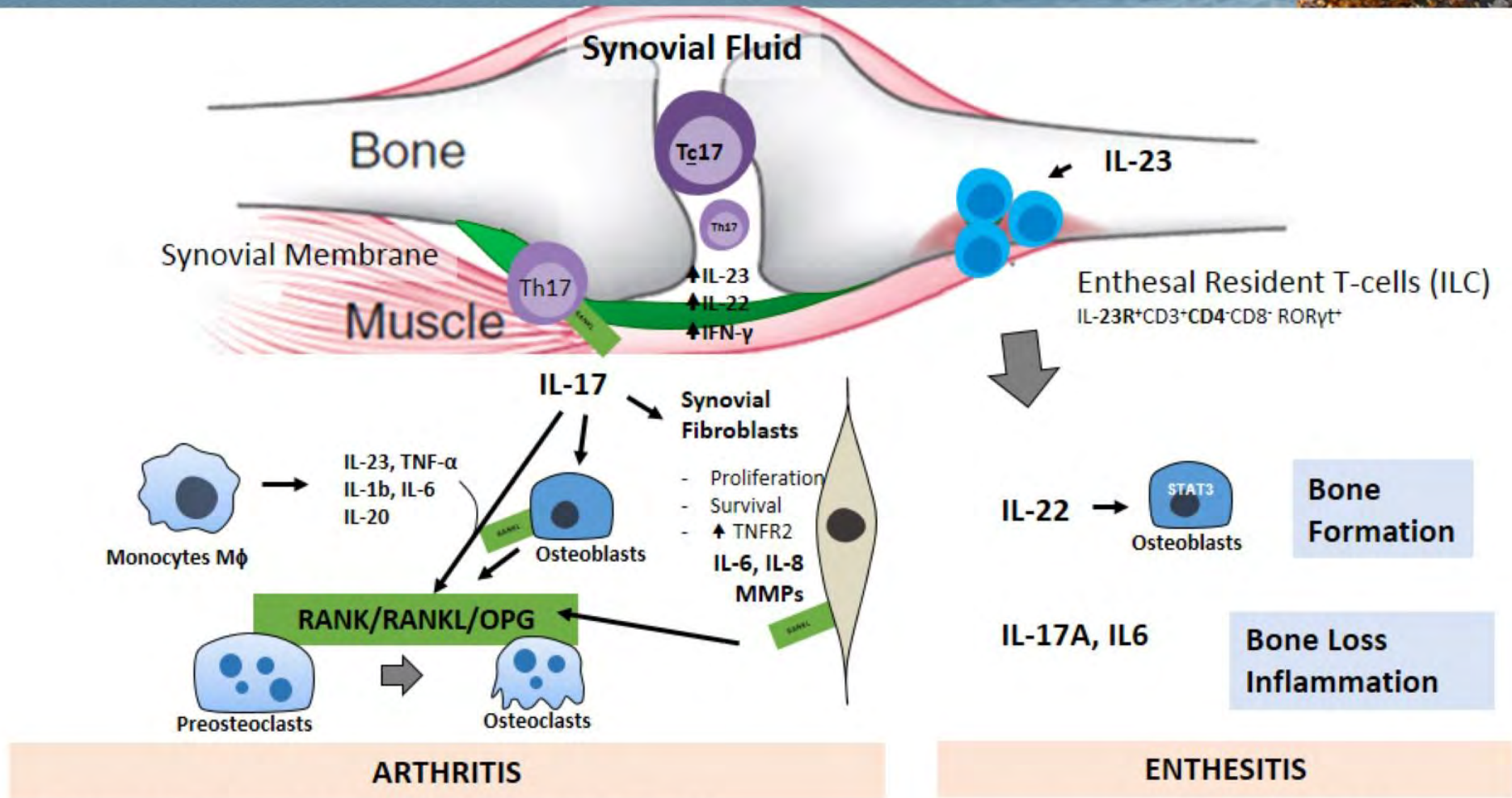
- a. Αν και ο TNF διεγείρει μονοπάτια που οδηγούν σε σχηματισμό νέου οστού, μπορεί μέσω του dickkopf (DKK)-1 να τον καταστέλλει σε τεκμηριωμένα φλεγμονώδεις βλάβες
- b. Υποχώρηση των ενεργών φλεγμονωδών γωνιακών βλαβών (CIL) από anti-TNF θεραπεία μπορεί να επιτρέπει τον σχηματισμό νέου οστού, ενώ η παραμονή των φλεγμονωδών CIL μπορεί να εμποδίζει τον σχηματισμό συνδεσμοφύτου

Δράση των στοχευμένων θεραπειών στον φλεγμονώδη σχηματισμό οστού



Οι ώριμοι οστεοβλάστες παράγονται από τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα και τους προ-οστεοβλάστες. Το Wnt σηματοδοτικό μονοπάτι έχει ζωτικό ρόλο στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών. Το Dickkopf 1 (DKK1) και η σκληροστίνη μπλοκάρουν την εξαρτώμενη από το Wnt διαφοροποίηση των οστεοβλαστών. Ο TNF άμεσα διεγείρει το DKK1 και έτσι αναστέλλει το σχηματισμό οστού. Η IL-17 μπλοκάρει το DKK1 και έτσι ενεργοποιεί τον σχηματισμό οστού μέσω του Wnt. Ο ρόλος της IL-6 στο DKK1 είναι αμφιλεγόμενος. Το DKK1 διεγείρει την παραγωγή σκληροστίνης, επομένως, TNF, IL-17 και IL-6 δρουν έμμεσα στη σκληροστίνη. Αναστολείς των TNF, IL-6 και IL-17 μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της σκληροστίνης.

The IL-23/IL-17 Axis in Joint Inflammation and Enthesitis: PsA

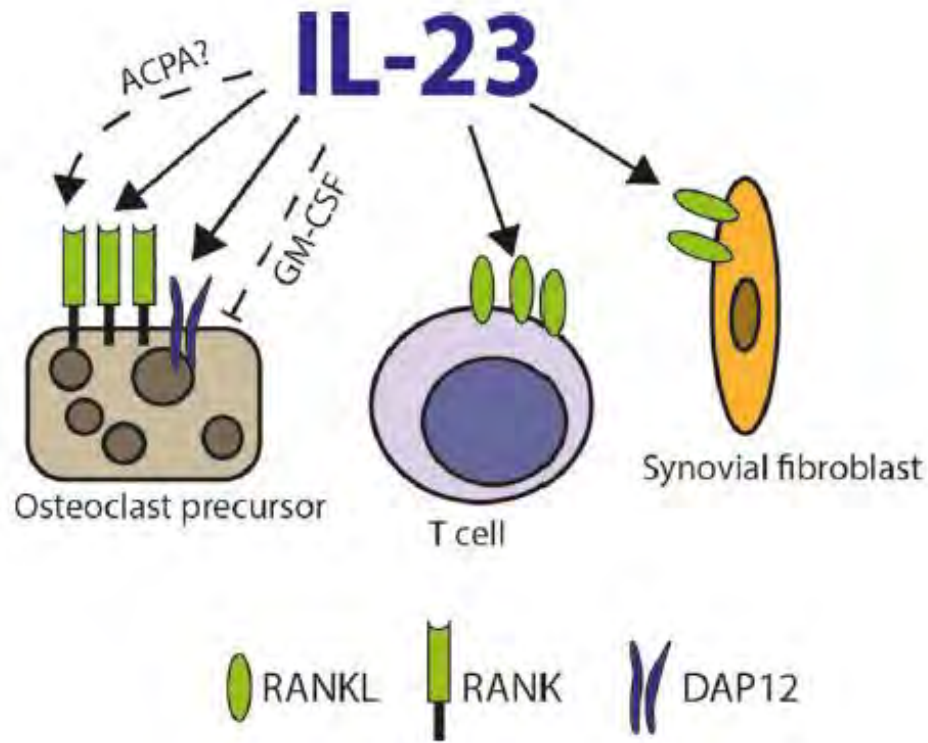


Hypothetical, based on PSA & SpA. Autoimmunity vs Autoinflammation?

Mouse model. Relevant in humans?

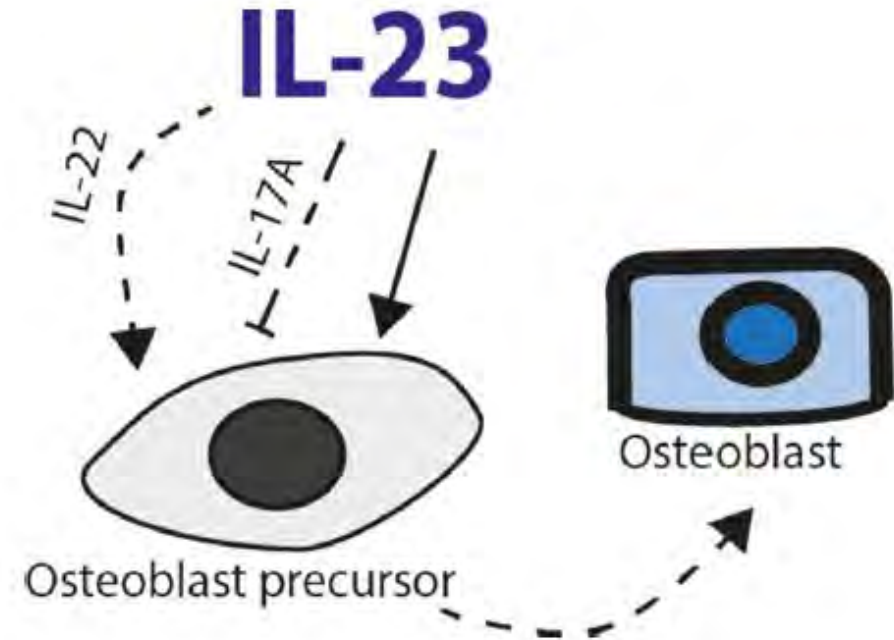
REVIEW

The role of IL-23 receptor signaling in inflammation-mediated erosive autoimmune arthritis and bone remodeling



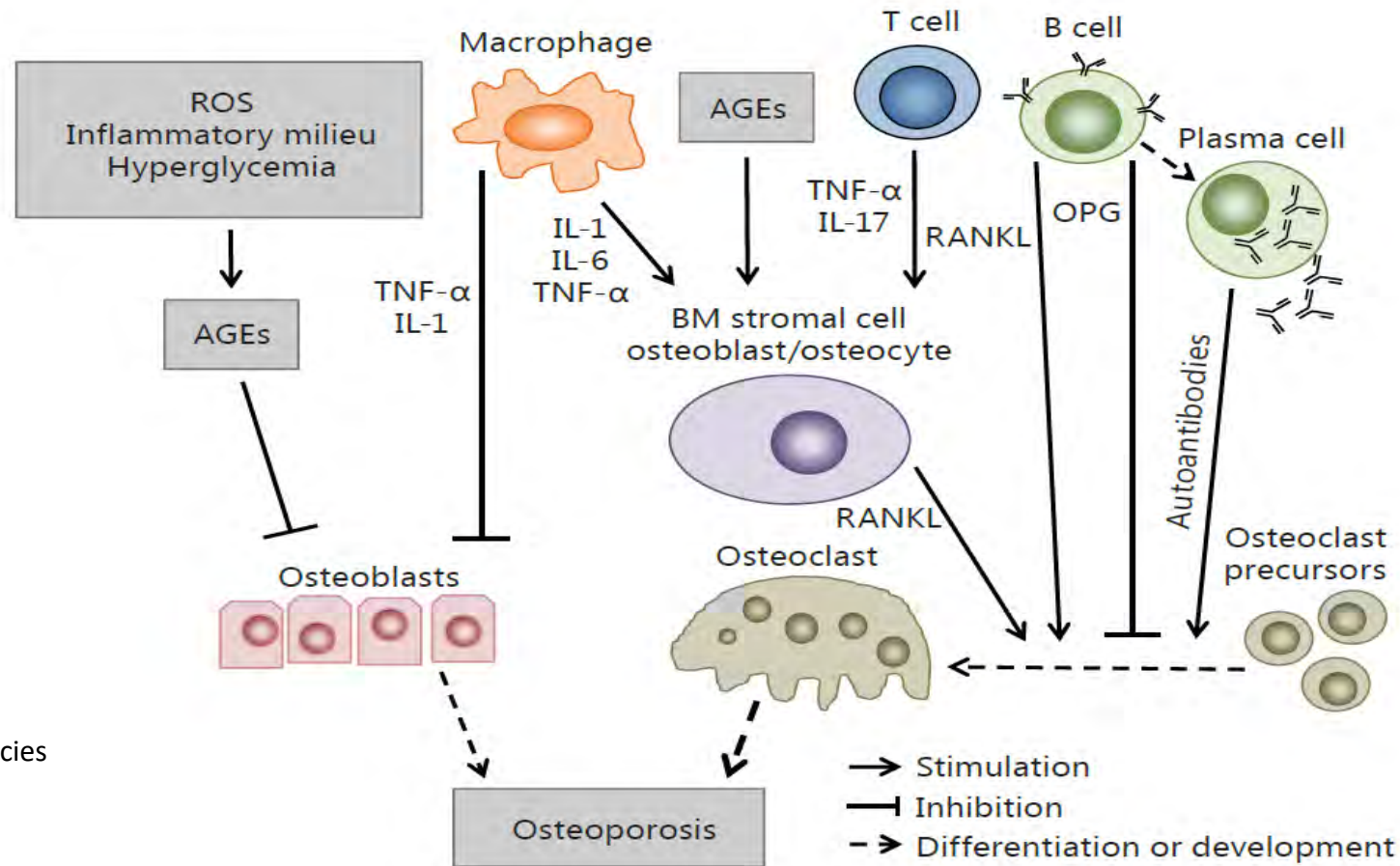
Η IL-23 μπορεί να προκαλεί οστεοκλαστογένεση με διάφορους μηχανισμούς: (i) αύξηση της έκφρασης RANK σε πρόδρομους οστεοκλάστες; (ii) αύξηση της έκφρασης RANKL σε Τ-βοηθητικά κύτταρα ή ινοβλάστες; (iii) ενεργοποίηση των DAP12 ITAMs.

ΨΑ: οστική απορρόφηση και οστική παραγωγή μέσω της IL-23



Η IL-23 δρα άμεσα στα πρόδρομα οστεοβλαστικά κύτταρα με αποτέλεσμα διέγερση του σχηματισμού οστεοβλαστών. Η IL-23 μπορεί έμμεσα να αναστείλει ή να διεγείρει τον σχηματισμό οστεοβλαστών μέσω της IL-17, ή της IL-22 αντίστοιχα.

Οστεανοσολογία στην παθογένεια της οστεοπόρωσης



ROS = Reactive oxygen species

Η γήρανση έχει συνδεθεί με χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή την 'inflamm-aging' και έχει συνδεθεί με την παθογένεια της οστεοπόρωσης. Ο ρόλος των B κυττάρων σαν ρυθμιστών του άξονα RANK/RANKL/OPG axis. Επιπλέον το οξειδωτικό stress και η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης ενισχύουν την φλεγμονώδη φάση της γεροντικής οστεοπόρωσης

Οστεοανοσολογία στην παθογένεια της οστεοπόρωσης

	Osteoblasts	Osteoclasts
Stimulatory	BMPs FGFs Insulin PTH TGF-β Wnt	IL-1 IL-6 IL-17 M-CSF RANKL TNF-α
Inhibitory	DKK1 IL-1 IL-6 SOST TNF-α	IFN-γ IL-3 IL-4 IL-10 IL-12 OIP-1 OPG

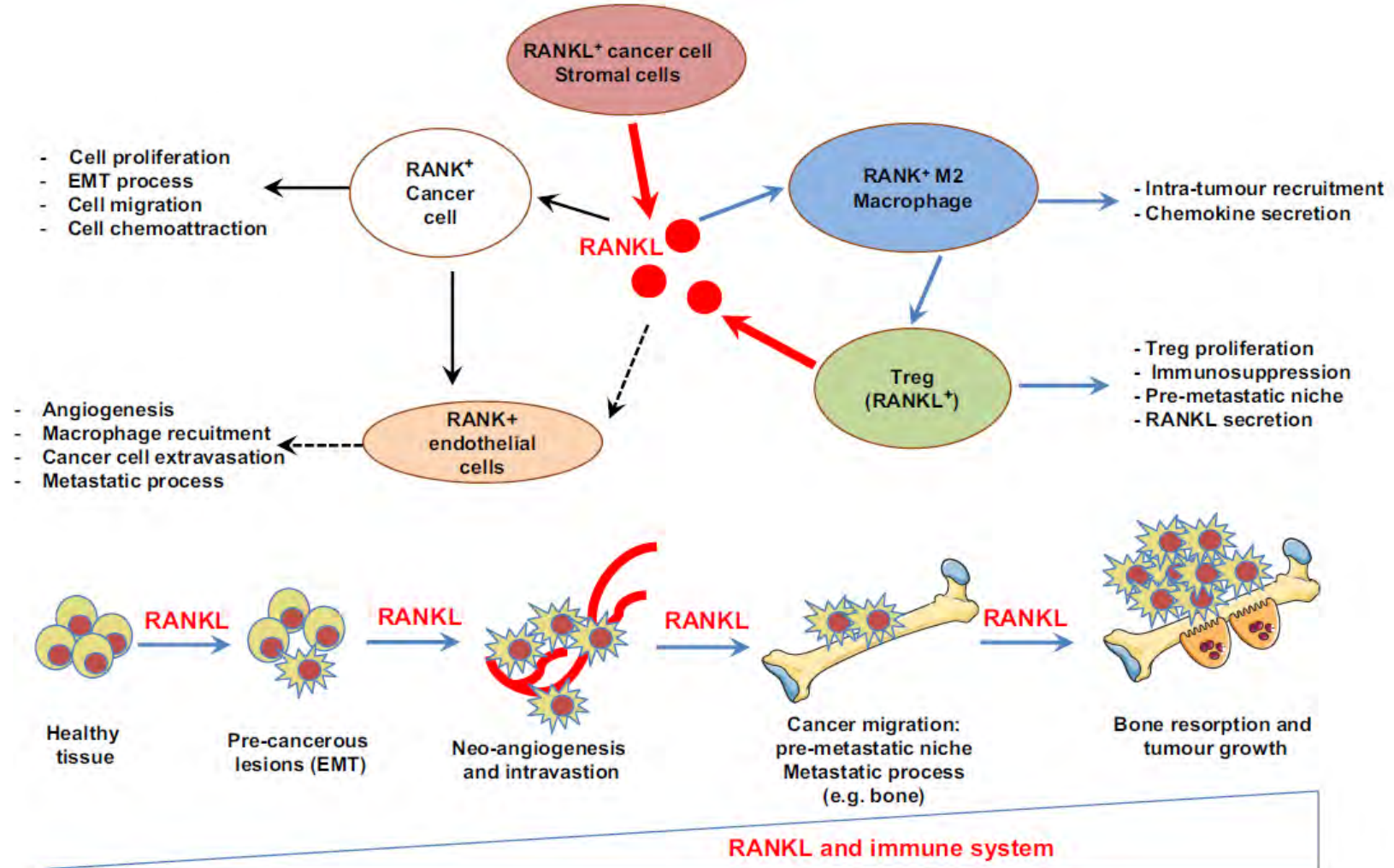
Μεσολαβητές στην οστεοπόρωση. Με τονισμένα γράμματα παράγοντες που επηρεάζονται με την φλεγμονή της γήρανσης

RANK–RANKL signalling in cancer

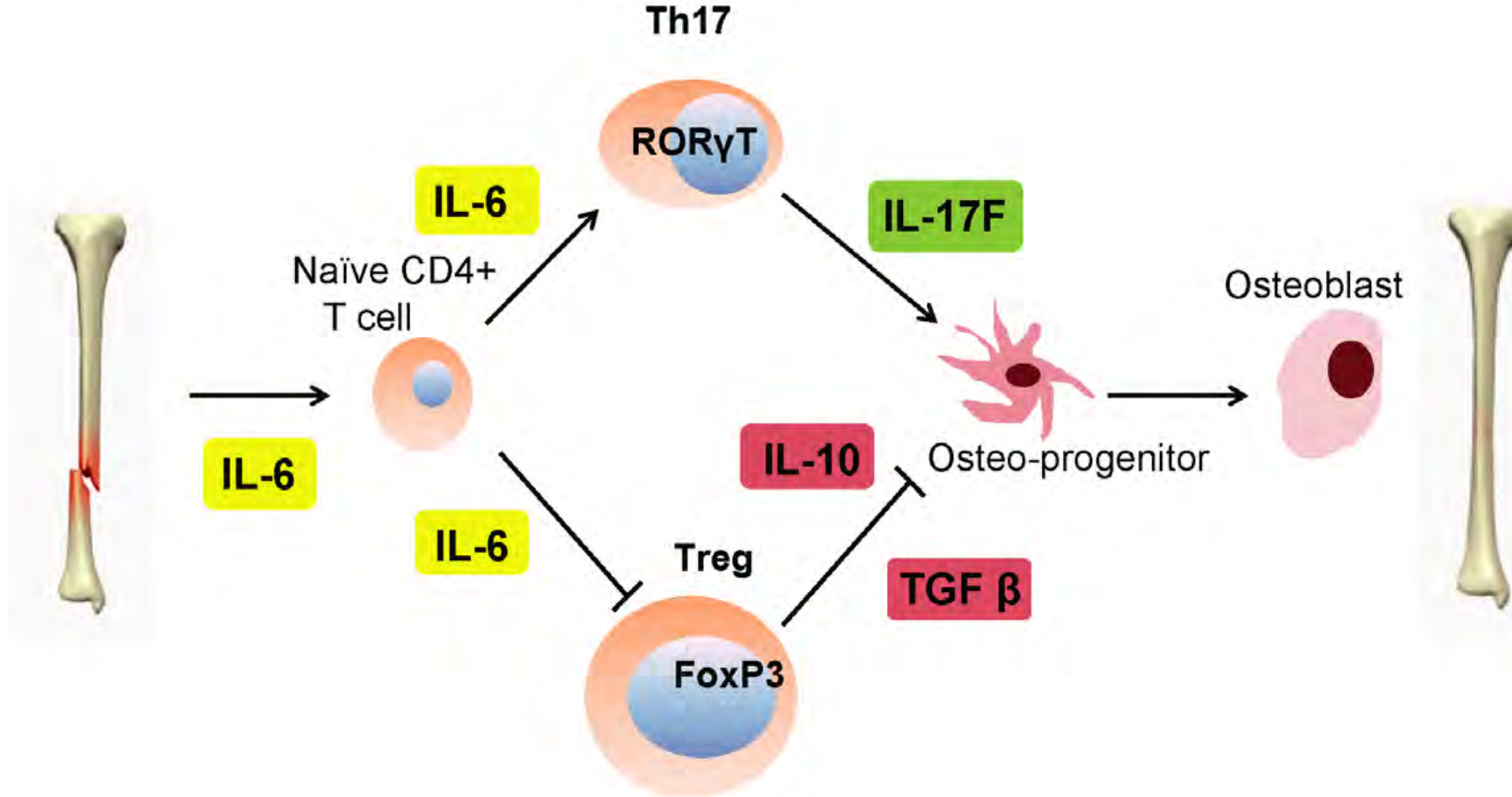
Nathalie Renema*¹, Benjamin Navet*¹, Marie-Françoise Heymann*†‡, Frédéric Lezot*² and Dominique Heymann*†‡²

*INSERM, UMR 957, Equipe Labellisée Ligue 2012, Physiopathologie de la Résorption Osseuse et Thérapie des Tumeurs Osseuses Primitives, Université de Nantes, 1 Rue Gaston Veil, 44035 Nantes, France
†Nantes University Hospital, Nantes 44035, France
‡Department of Oncology and Human Metabolism, The University of Sheffield, Sheffield S10 2RX, U.K.

RANK-RANKL στη νεοπλασματική νόσο



Οστεοανοσολογία στην πώρωση καταγμάτων



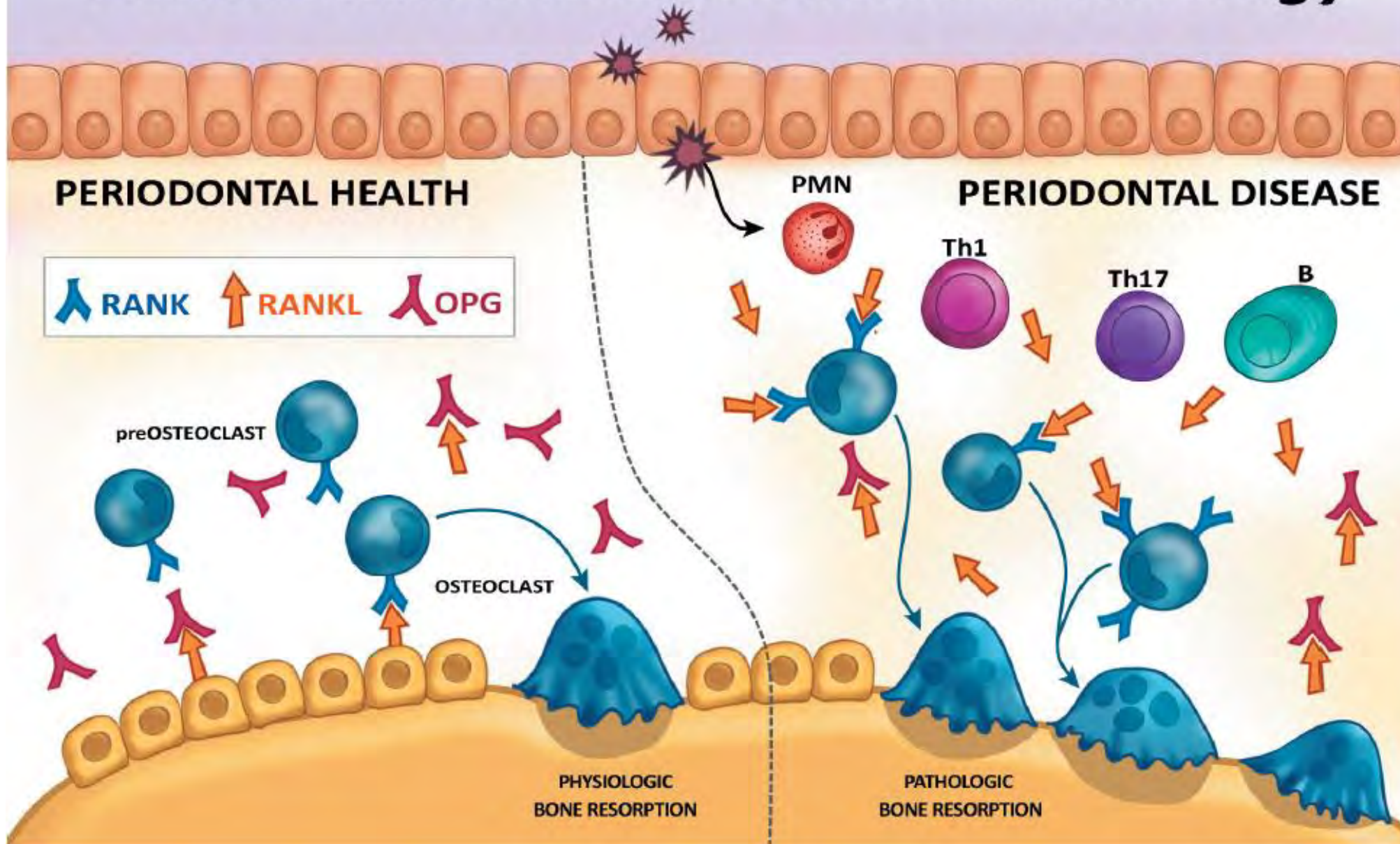
Upstream IL-6 increase early post fracture promotes naïve CD4+ T-cells to Th17 cells stimulating pre-osteoblast cell differentiation via IL-17F. Concomitantly, the Treg pathway is suppressed, decreasing TGFb and IL-10 and inhibiting pre-osteoblast differentiation. The effect of IL-6 also has a direct role in the later stages of osteoblast differentiation in fracture healing.

Περιοδοντική νόσος των ενηλίκων: ένα παράδειγμα οστικής απώλειας μέσω των Τ κυττάρων

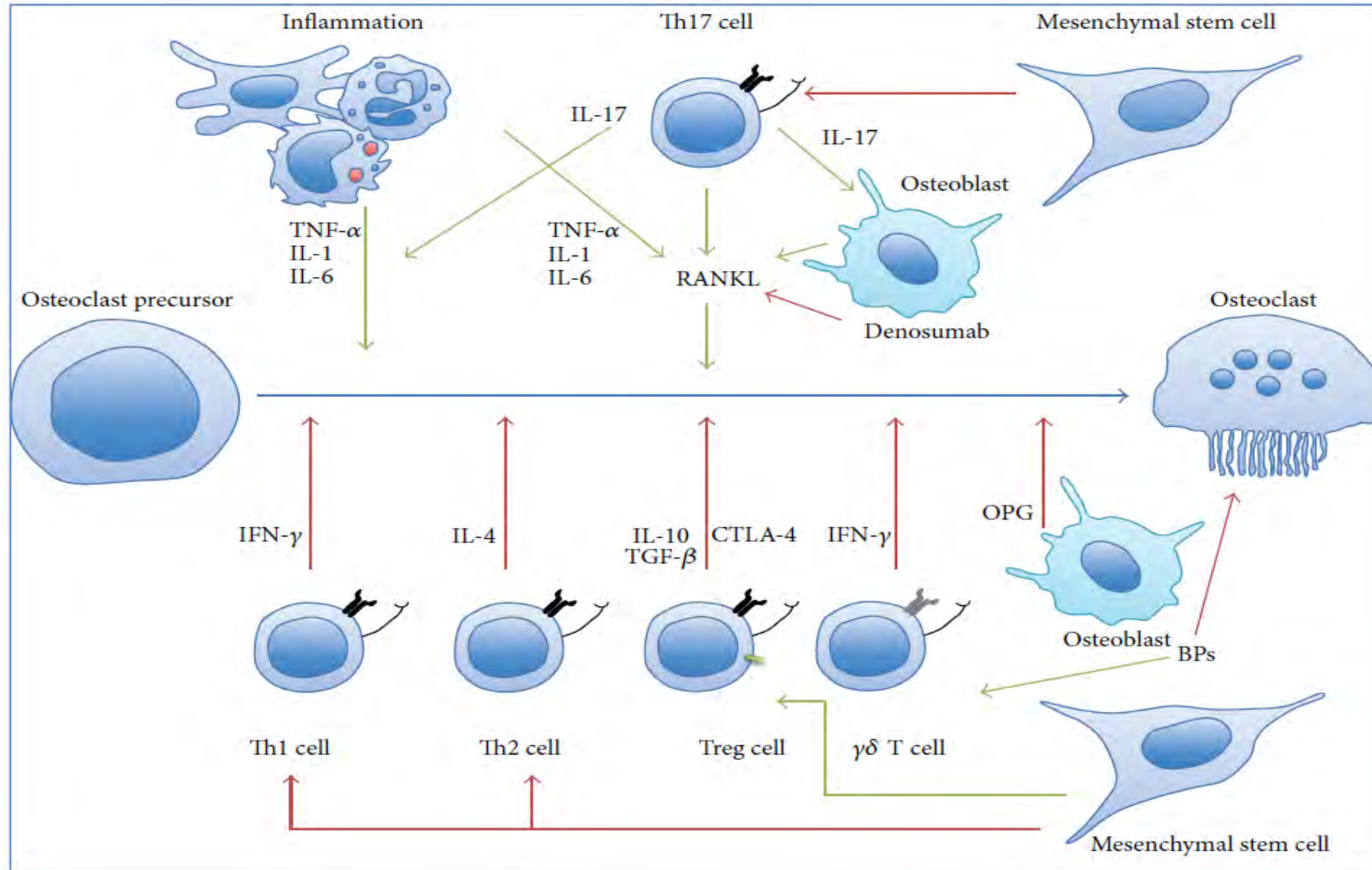
- ❖ Συνήθης φλεγμονώδης πάθηση που σχετίζεται με ενδοφατνιακή απορρόφηση των οδόντων μέσω των Τ κυττάρων
- ❖ Αφθονία Τ κυττάρων στον περιοδοντικό ιστό που εκφράζουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες και RANKL



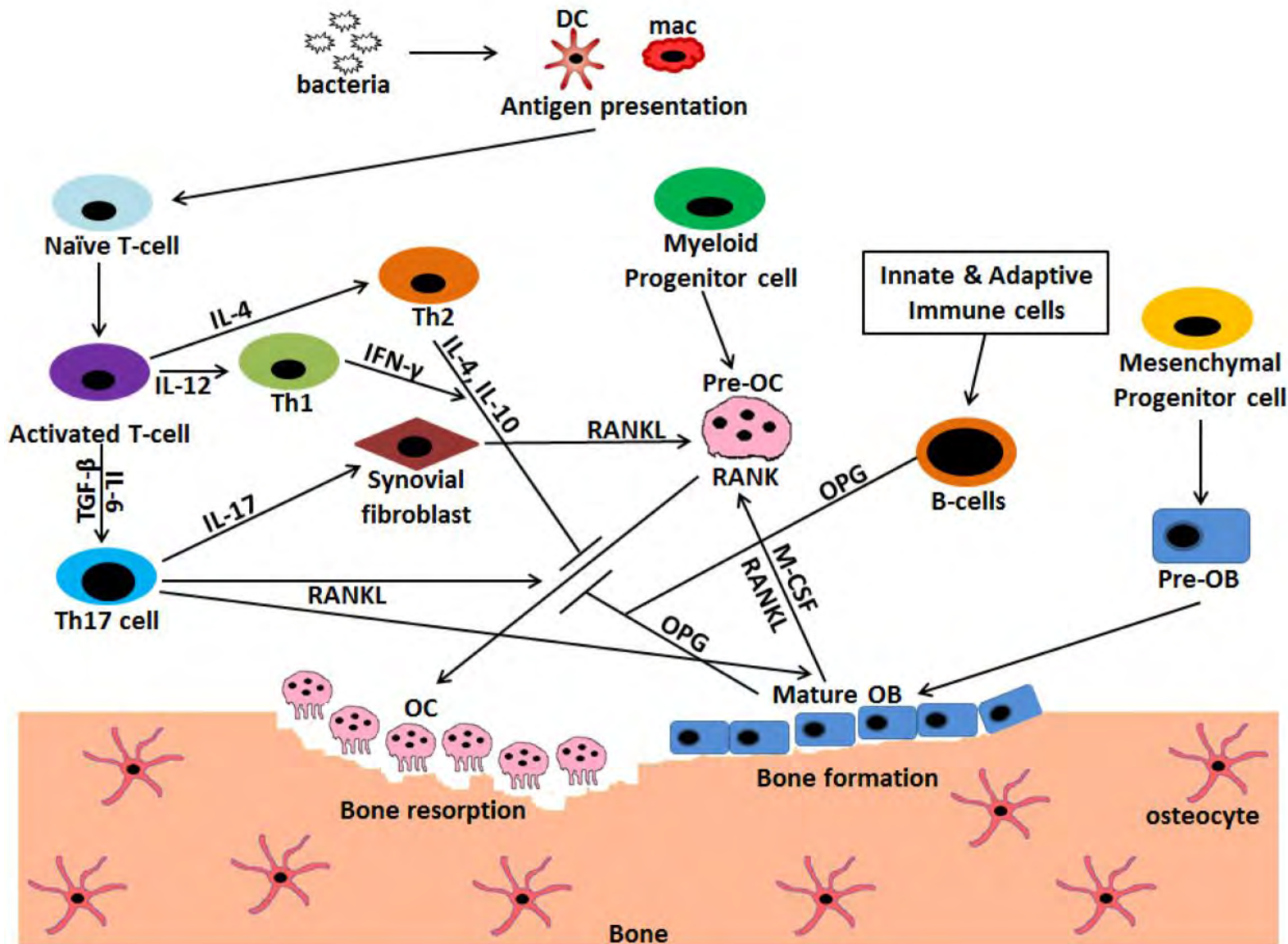
Periodontal Disease Osteoimmunology



Οστεοανοσολογία στην επαγόμενη από φάρμακα οστεονέκρωση της γνάθου

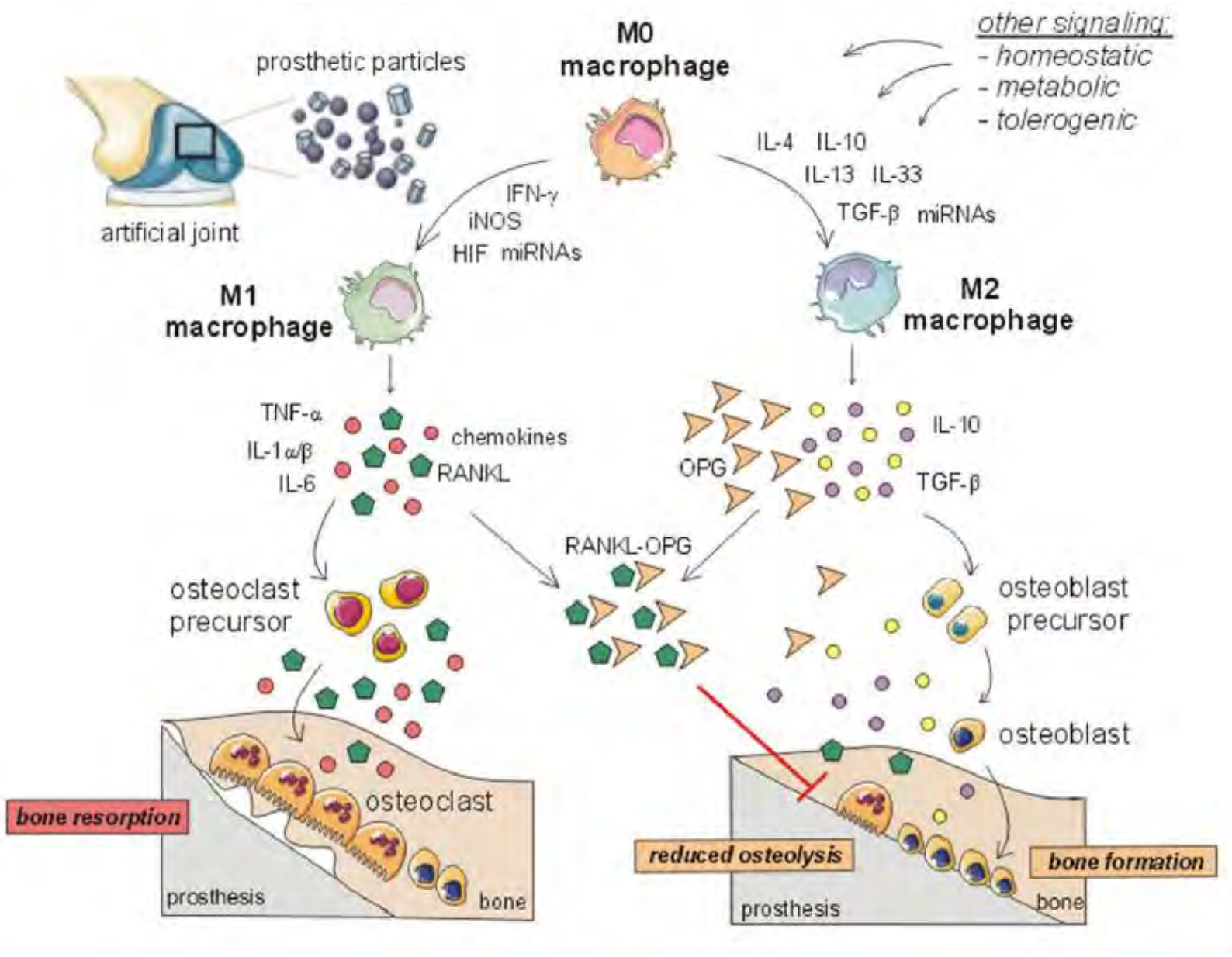


Οστεοανοσολογία στις λοιμώξεις



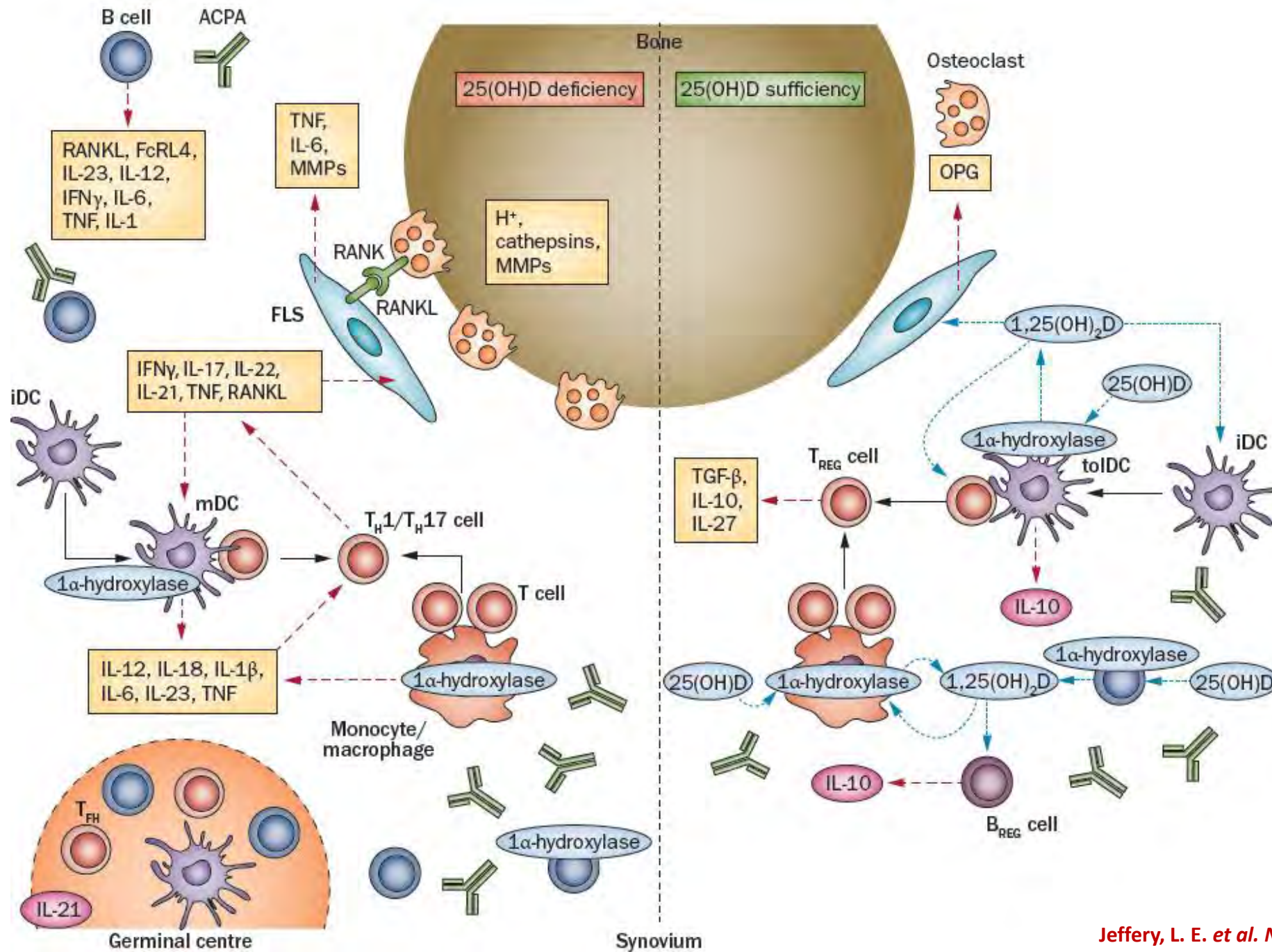
Bacterial entry into the host initiates a complex crosstalk between immune cells, mainly, T and B cells with osteoclasts. The invading pathogen is phagocytized and presented by macrophages (mac) and dendritic cells (DC) to activate T cells. These activated T cells further get differentiated into T helper (Th) 1, Th2, and Th17 subsets. Th17 is the prominent osteoclastogenic T cell subset which expresses receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) and induces the formation of osteoclasts by binding to RANK on pre-osteoclasts. It also secretes IL-17 that induces the synovial fibroblasts as well as osteoblasts to express RANKL further leading to osteoclastogenesis. Contrarily, Th1 and Th2 subset of T cells inhibits osteoclastogenesis by secreting cytokines INF- γ , IL-4 and IL-10 respectively. B cells, being activated by innate and adaptive immune, secrete OPG, which acts as an inhibitor to osteoclast formation process. Osteoblasts also secrete macrophage-colony-stimulating factor (M-CSF) and RANKL that aids in the process of osteoclastogenesis.

Περιπροσθητική οστεόλυση

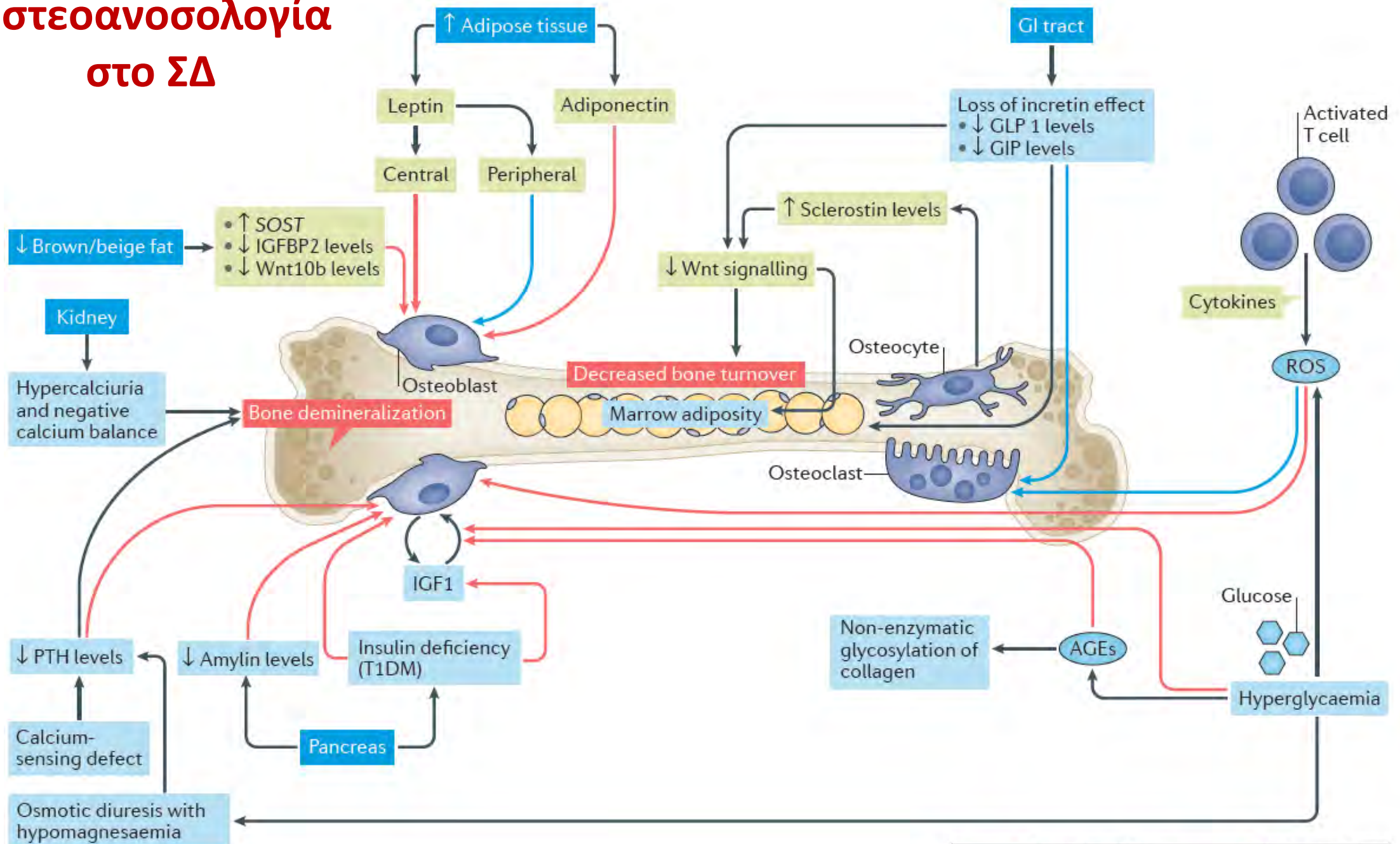


Η χρόνια περιπροσθητική φλεγμονή προκαλείται από τα βιοπροϊόντα της πρόσθεσης μέσω πώλωσης των μακροφάγων στο περιβάλλον της εντός του θυλάκου ολικής αρθροπλαστικής. Αυτό διαταράσσει την ομοιοστασία των μονάδων οστικής ανακατασκευής υπέρ των οστεοκλαστών γύρω από το ένθετο. HIF, hypoxia-inducible factor 1 α ; IFN, interferon; IL, interleukin; iNOS, inducible nitric oxide synthase; miRNAs, microribonucleic acid (εκφράζει προφλεγμονώδη όσο και αντιφλεγμονώδη δράση)

Vitamin D in rheumatoid arthritis



Οστεοανοσολογία στο ΣΔ



Συμπεράσματα

- Η οστεοανοσολογία, το γνωστικό πεδίο της οποίας είναι η αλληλεπίδραση του ανοσολογικού και σκελετικού συστήματος αφορά σε πολύ μεγάλο μέρος της τα ρευματικά νοσήματα
- Η γνώση των βασικών μοριακών και κυτταρικών μηχανισμών που περιγράφονται στην οστεοανοσολογία είναι απαραίτητη για την κατανόηση της παθογένειας όλων των ρευματικών νοσημάτων
- Osteoimmunology, Osteorheumatology or Rheumatology Alone?

8th
International
Conference

AEGEAN CONFERENCES

Επιστήμη της Οστεοανοσοσολογίας
Advancing the Science of Integrated Health

8th Osteoimmunology:

Interactions of the Immune
and Skeletal Systems

Chania

Crete

Greece Μαγ 14-19 2022

**Οστεοανοσολογία: Το
παγκόσμιο συνέδριο
γίνεται κάθε χρόνο στην
Ελλάδα**