



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΝΔΛΘΕΙ ΤΟ 1832

Πανεπιστημιολ Αθηνων

Εθλικολ κατ Καποδιστριακολ

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

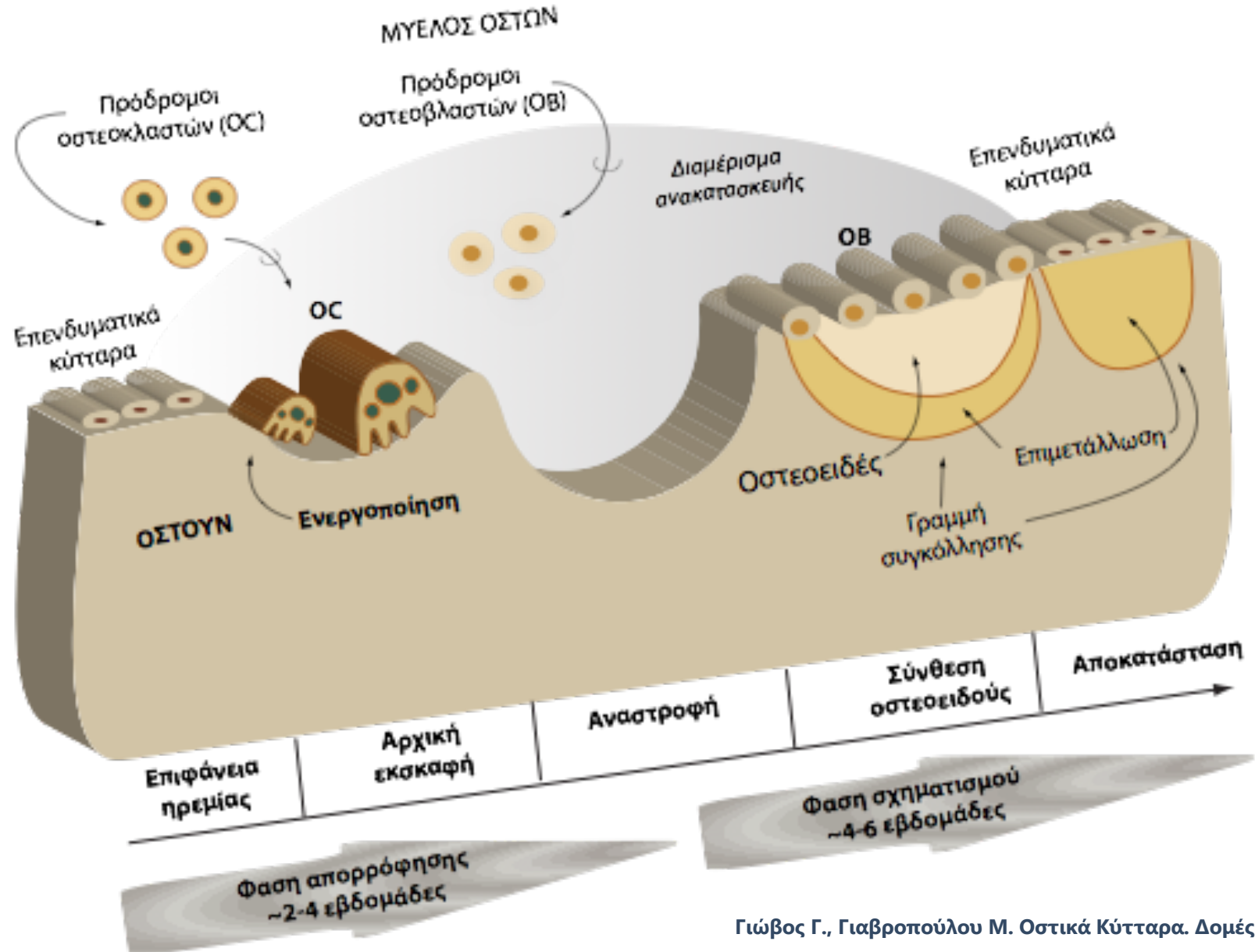
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

1789

Παλαιολιθική, Μεσολιθική
Εθελική και Κρατοκρατική
ΕΥΡΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



ΟΣΤΙΚΗ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ

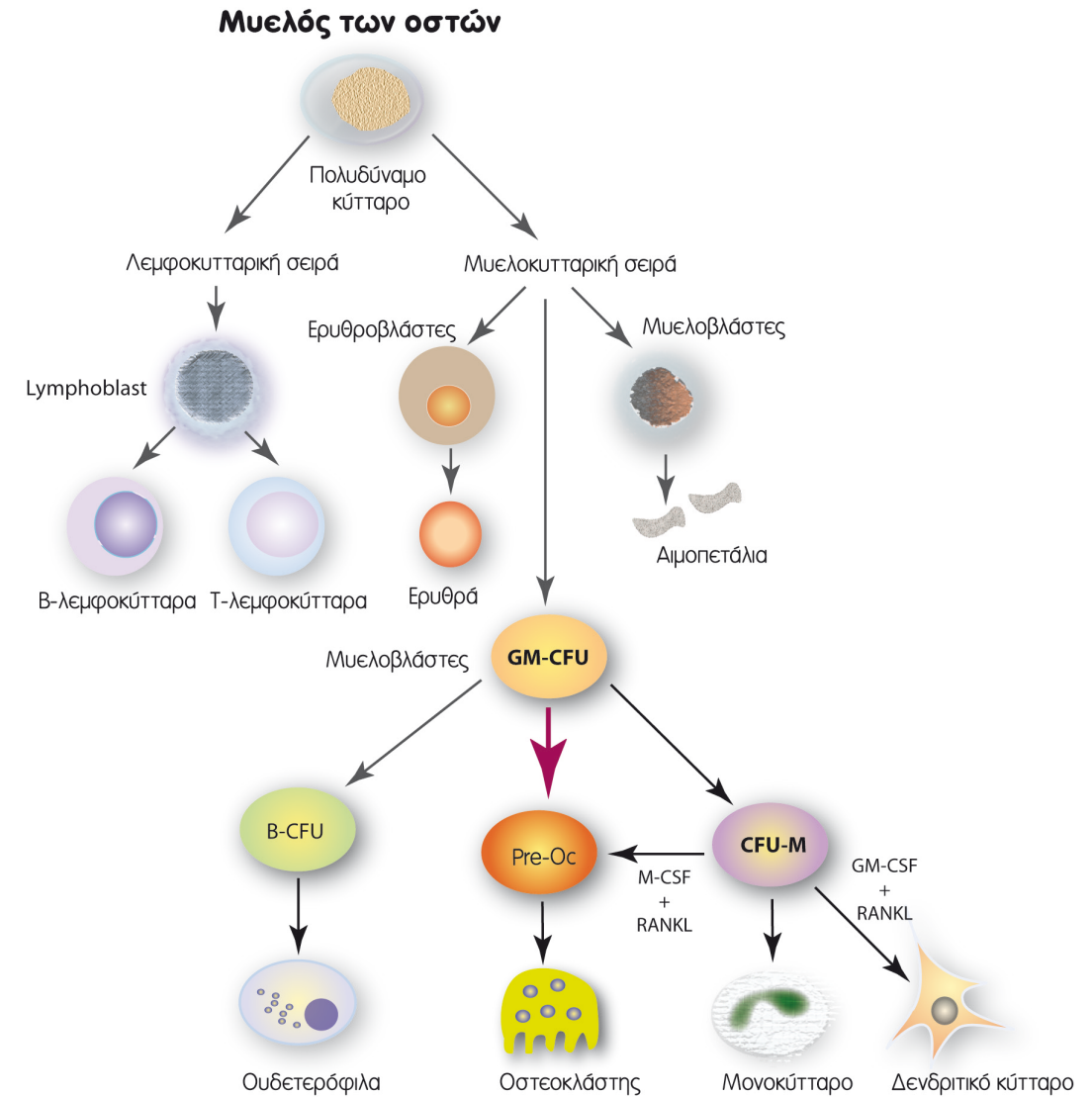


ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΩΝ

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.



Yavroulou 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

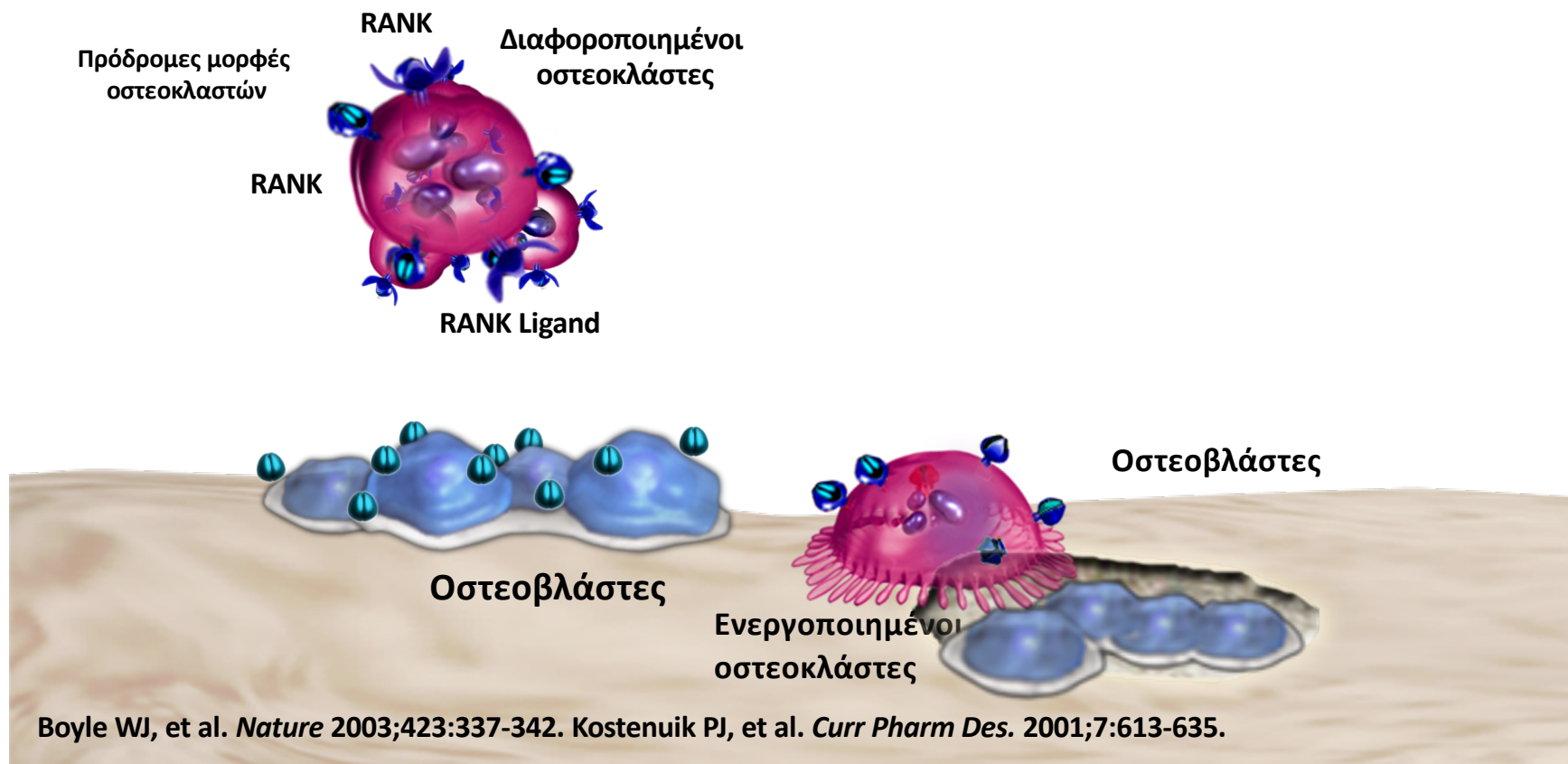
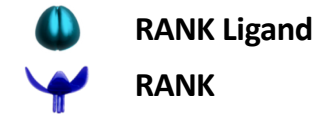
- Εκφράζεται στους οστεοκλάστες και στις πιο πρόδρομες μορφές τους
- Ενεργοποιείται από τον RANKL



Osteoprotegerin (OPG)

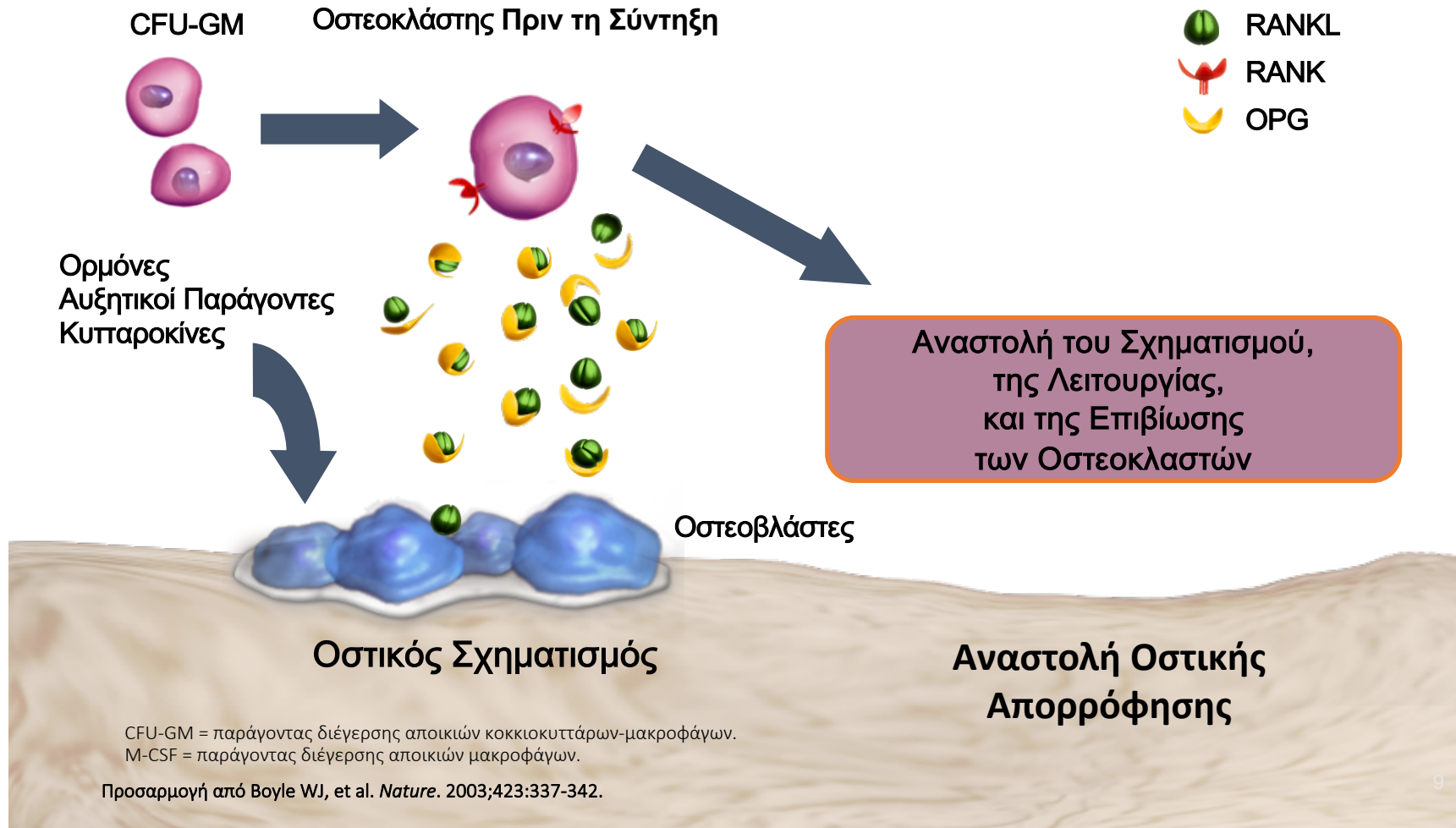
- Εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες και τα επενδυματικά κύτταρα
- Δεσμεύει τον RANK Ligand αναστέλλοντας τη σύνδεση του με τον υποδοχέα RANK

Η σηματοδοτική οδός RANKL/RANK

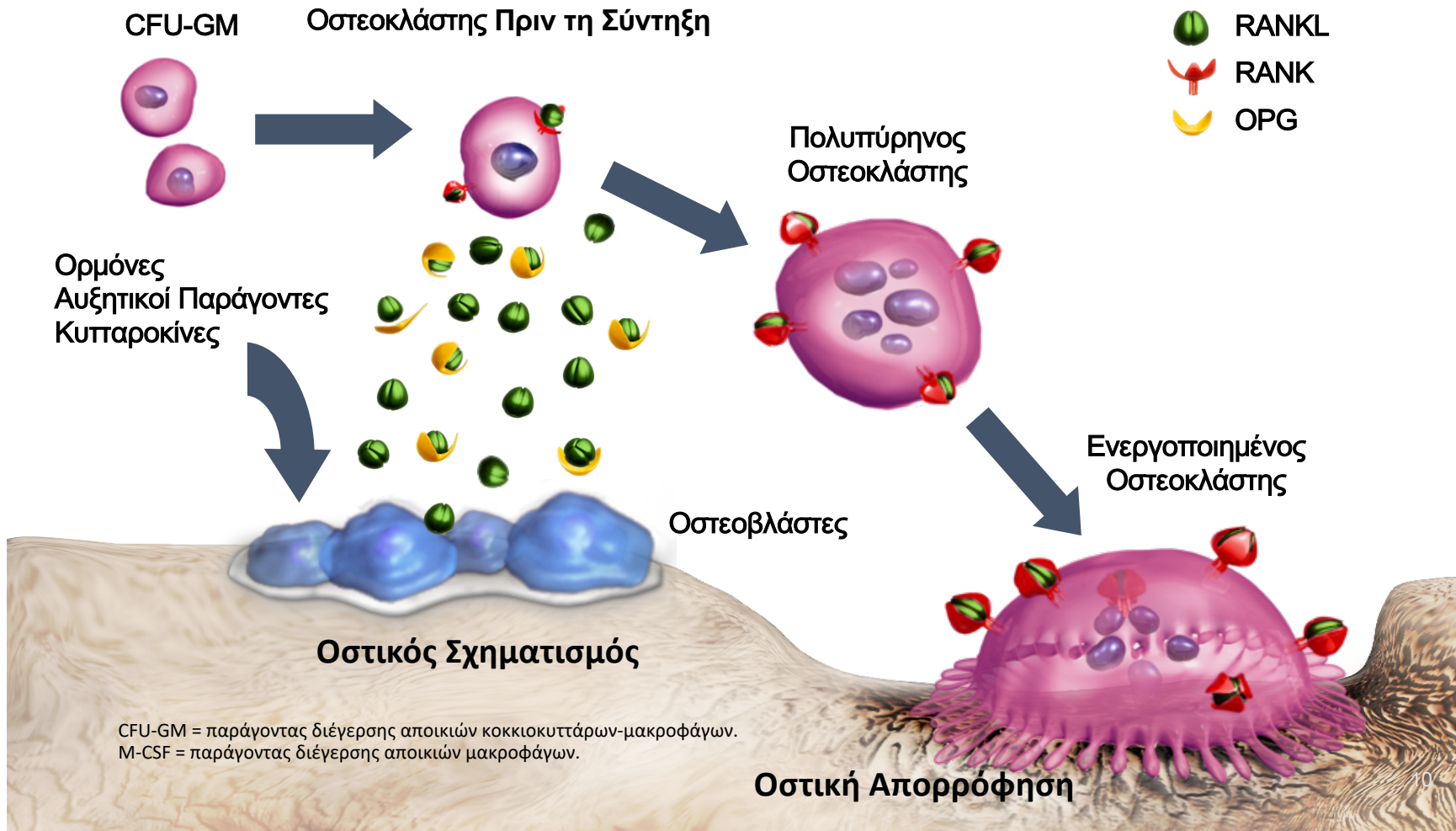


Boyle WJ, et al. *Nature* 2003;423:337-342. Kostenuik PJ, et al. *Curr Pharm Des.* 2001;7:613-635.

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

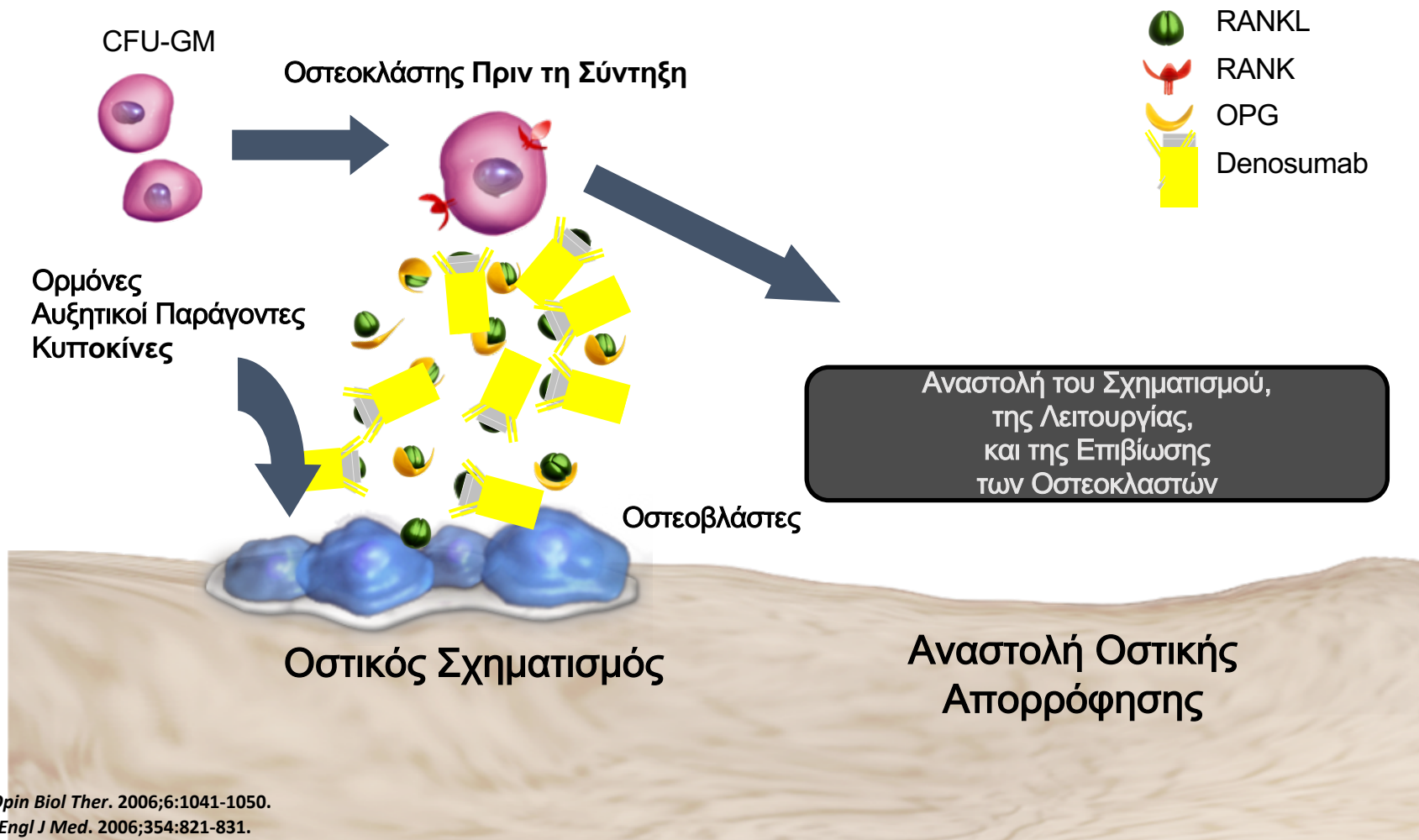


Όταν ο RANK Ligand υπερτερεί της OPG, η Οστική Απορρόφηση μπορεί να καταστεί υπερβολική οδηγώντας σε Οστεοπόρωση



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

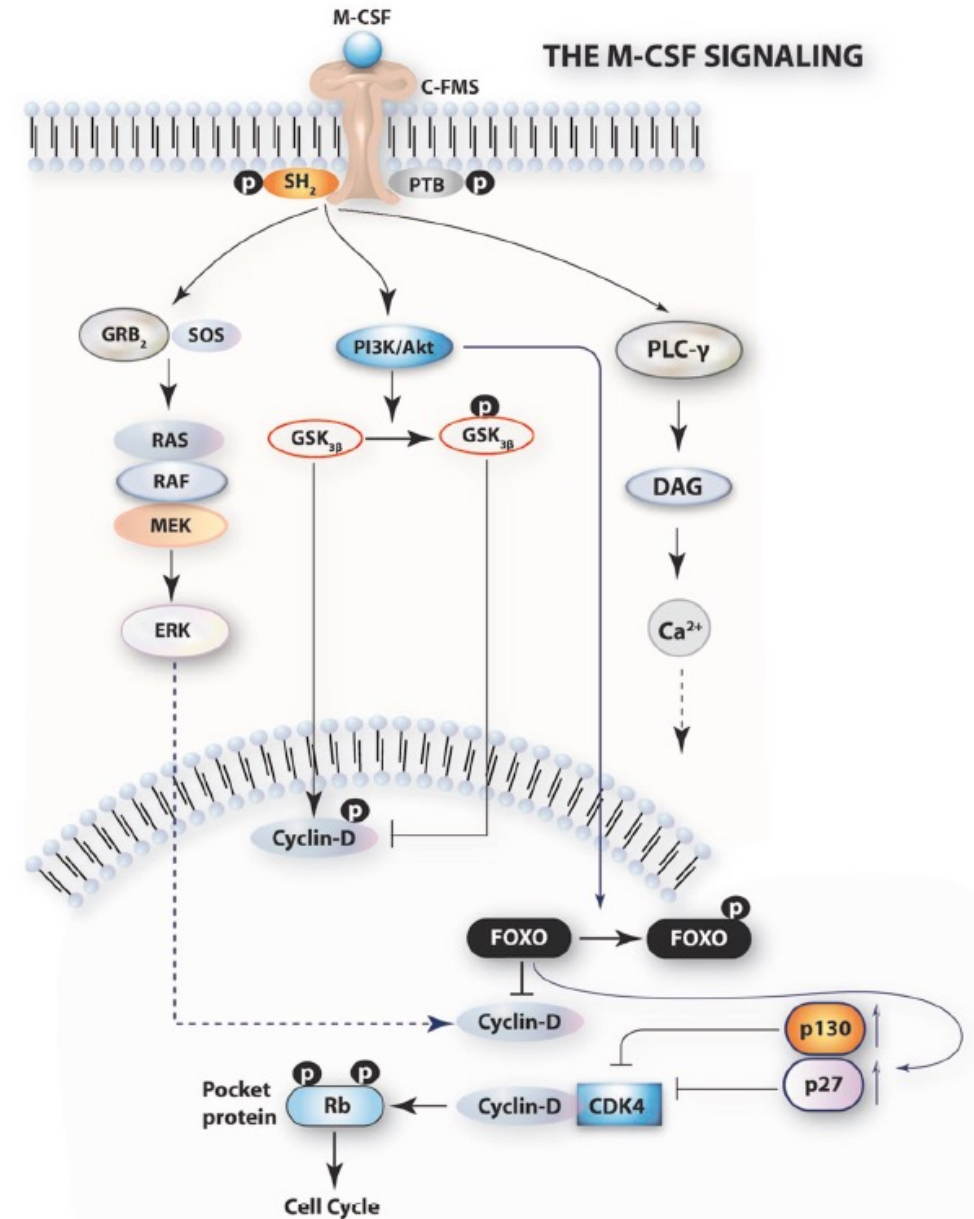
Το Denosumab Συνδέεται με τον RANK Ligand και Αναστέλλει τον Σχηματισμό, τη Λειτουργία και την Επιβίωση των Οστεοκλαστών



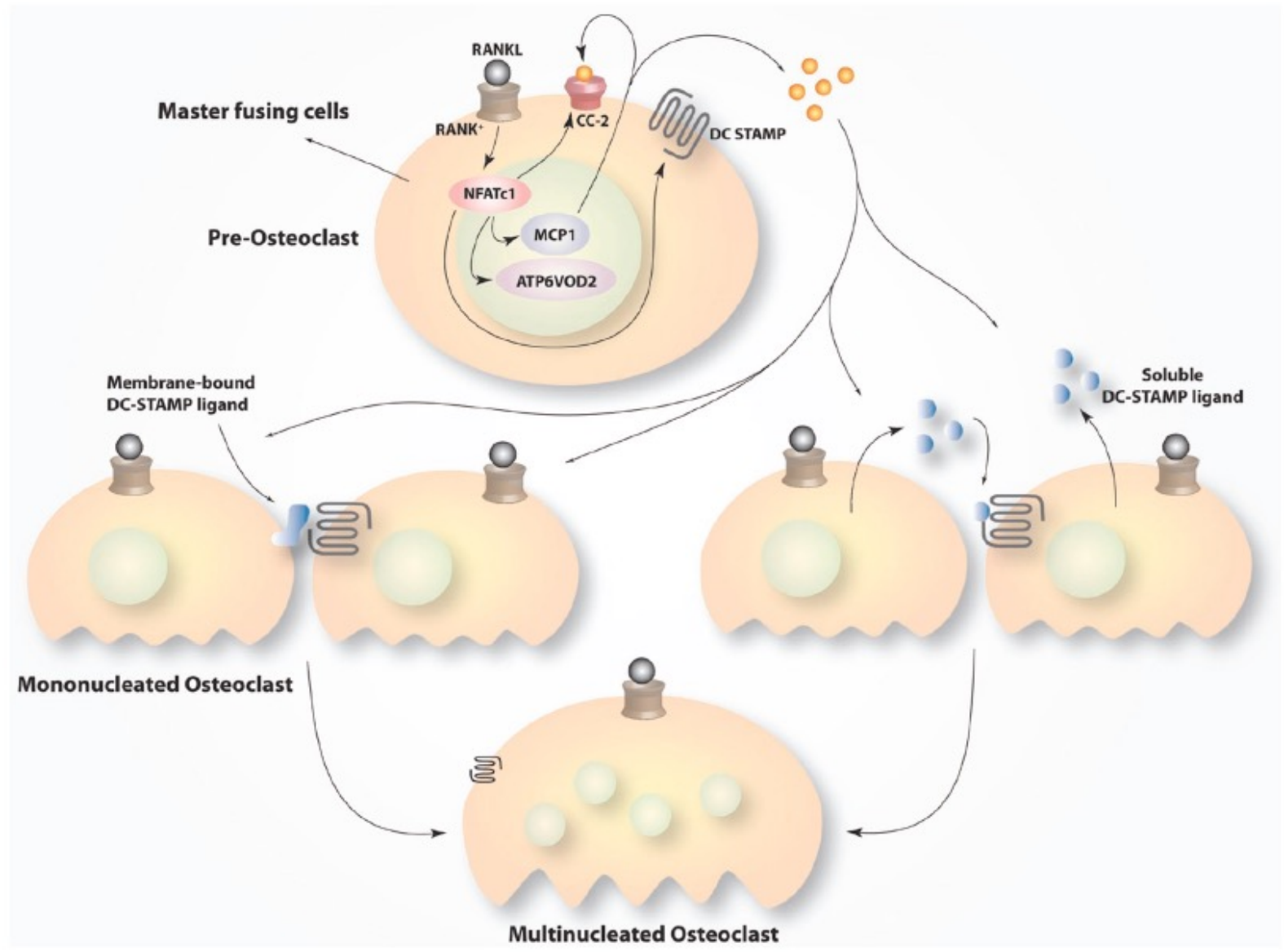
Η Σηματοδοτική Οδός M-CSF

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.

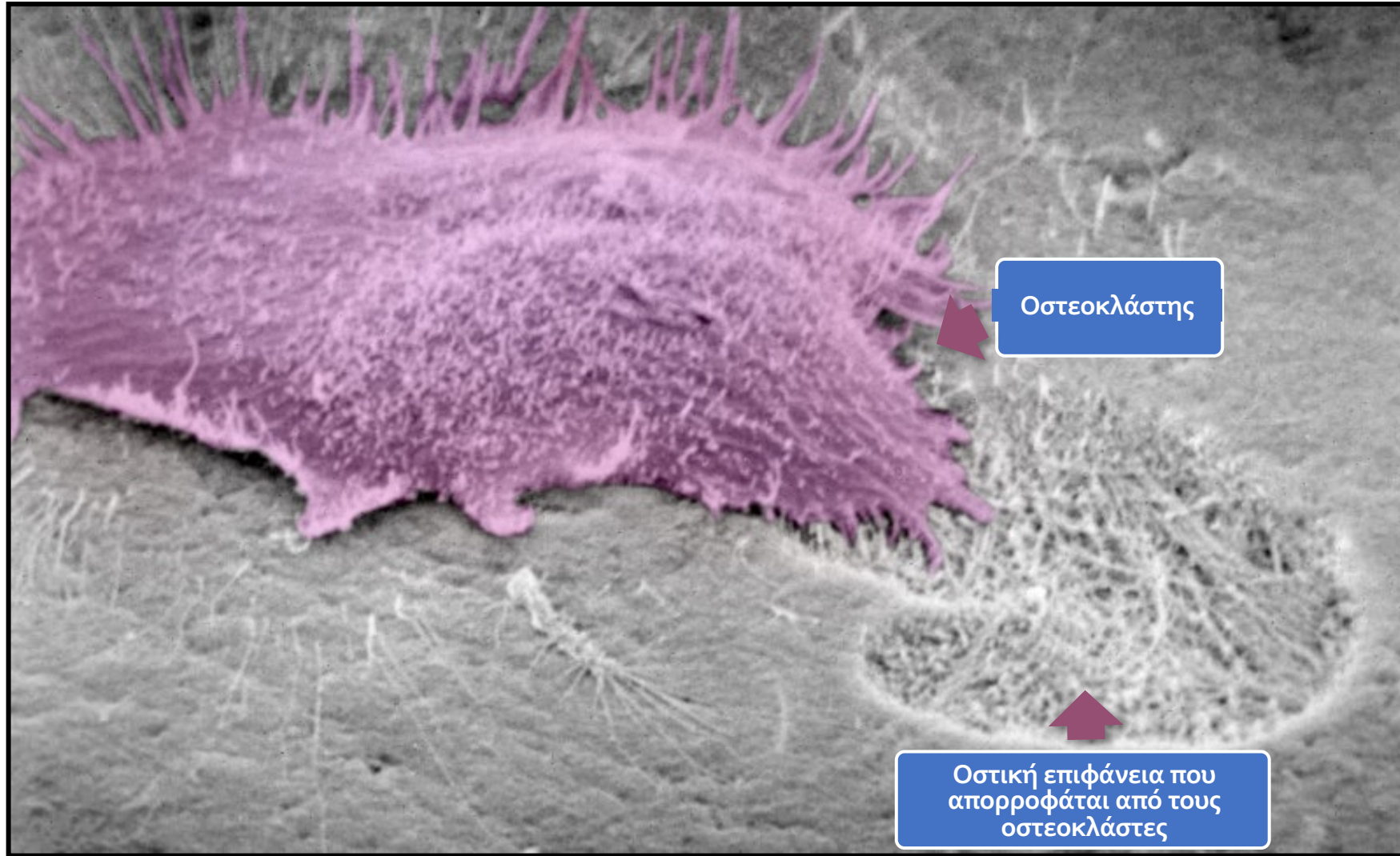
Ο παράγοντας M-CSF παράγεται από διάφορα κύτταρα όπως τα πρόδρομα οστεοβλαστικά κύτταρα ως απάντηση στα αυξημένα επίπεδα της παραθορμόνης αλλά και άλλων φλεγμονωδών μορίων όπως ο παράγοντας *TNF-α* και η κυτοκίνη *IL-1*.



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



Οστεοκλαστική Οστική Απορρόφηση





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

1789

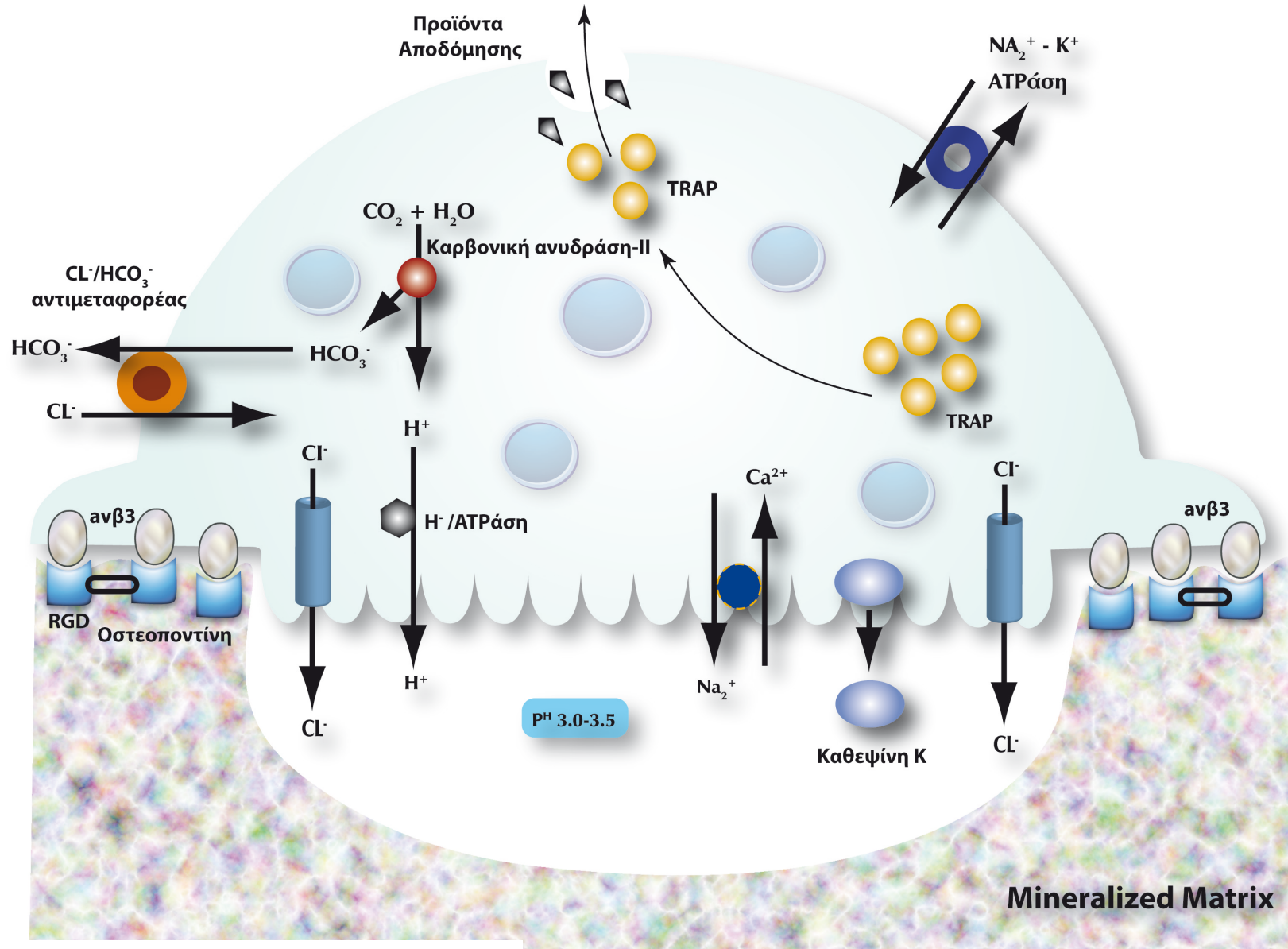
Παλαιολόγιοι Αγρότες

Εθελκεία και Καποδιστριακά

ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



Οστική Απορρόφηση



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

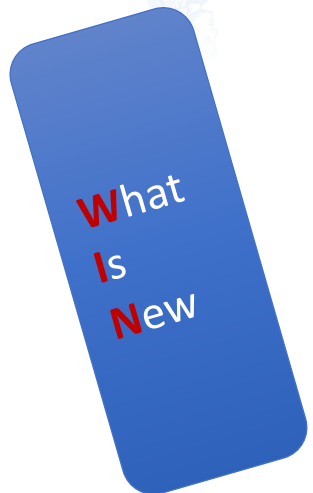


ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

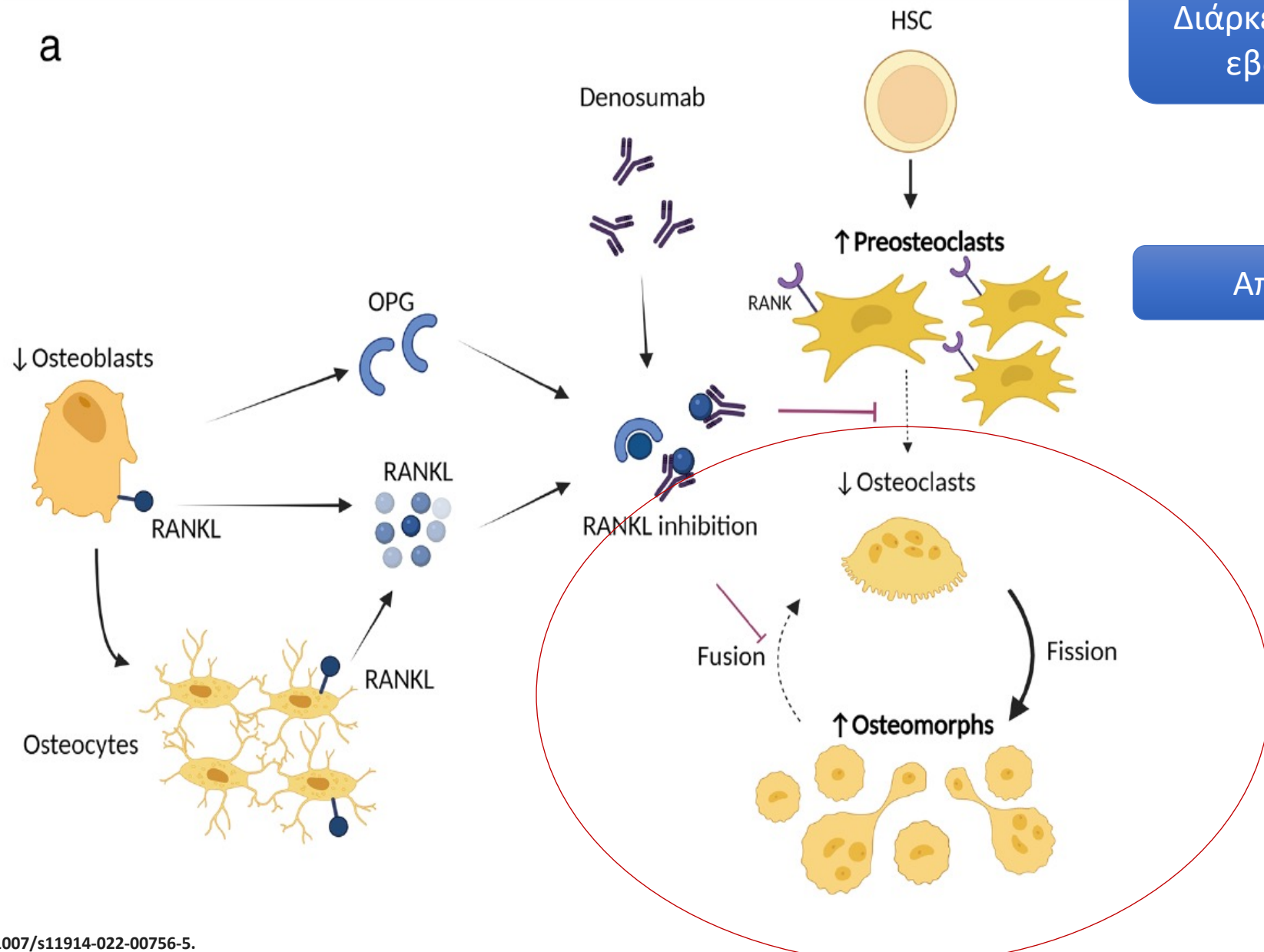
ΓΙΝΕΘΕΙ ΤΟ 1832

Παλαιολόγικα Αθλητικά
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Εννθιακόν Πανεπιστήμιον



Κύκλος ζωής των οστεοκλαστών

a

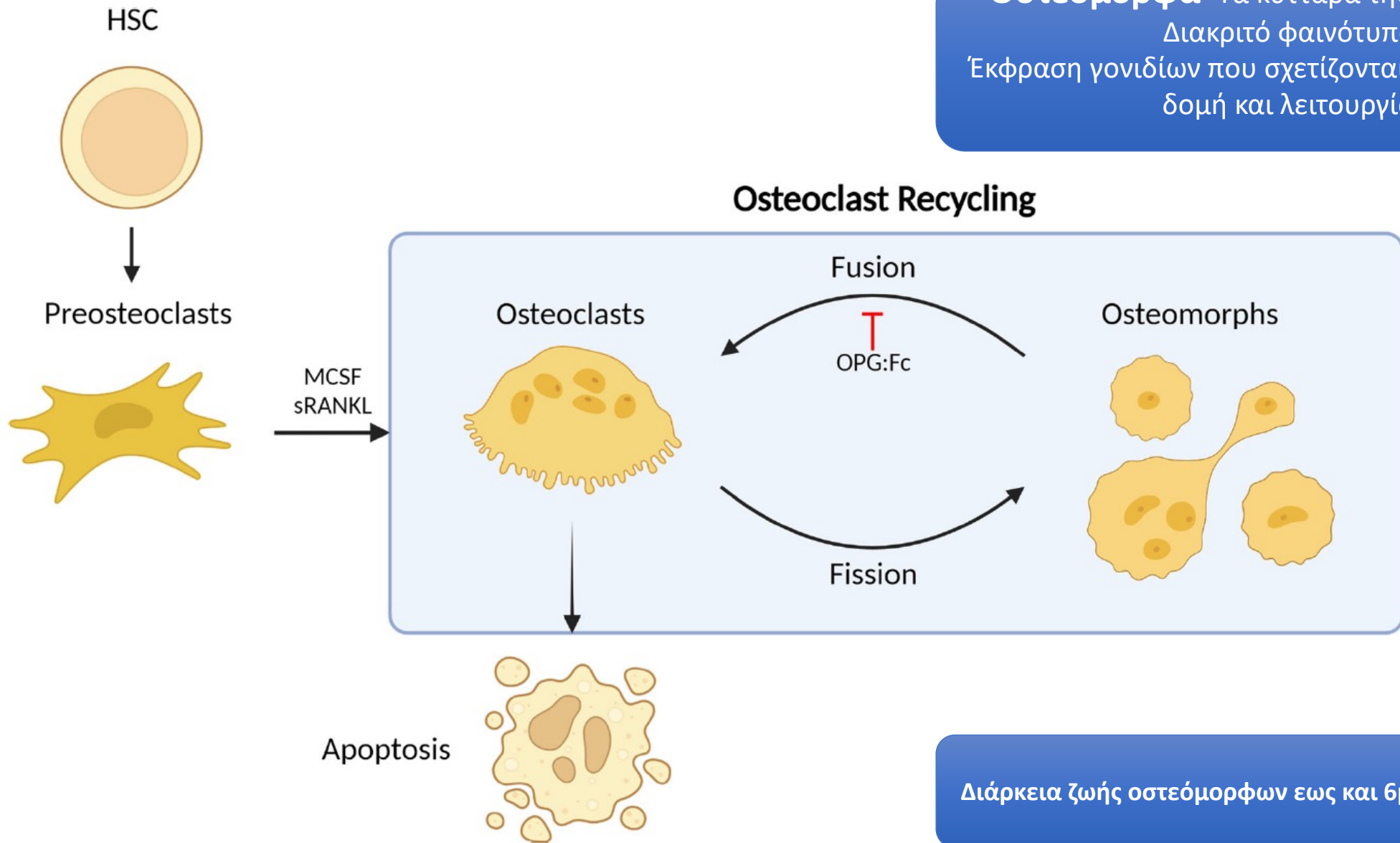


Βασική γνώση:
Διάρκεια ζωής 2-4
εβδομάδες

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

ΙΔΡΥΘΕΙ ΤΟ 1837

Πανεπιστήμιον Ἀθηνῶν
Εθνικὸν καὶ Καποδιστριακόν

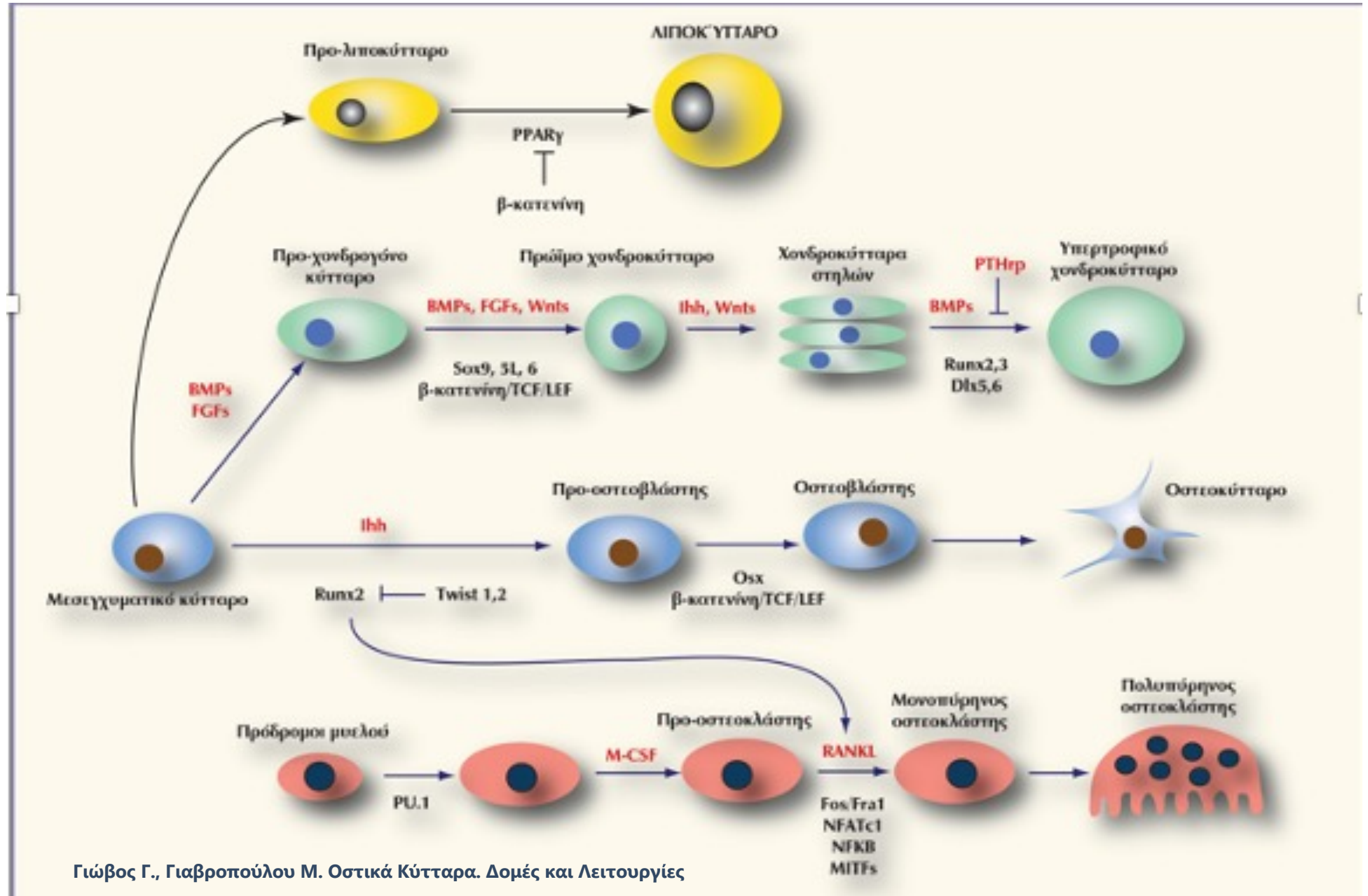
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



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

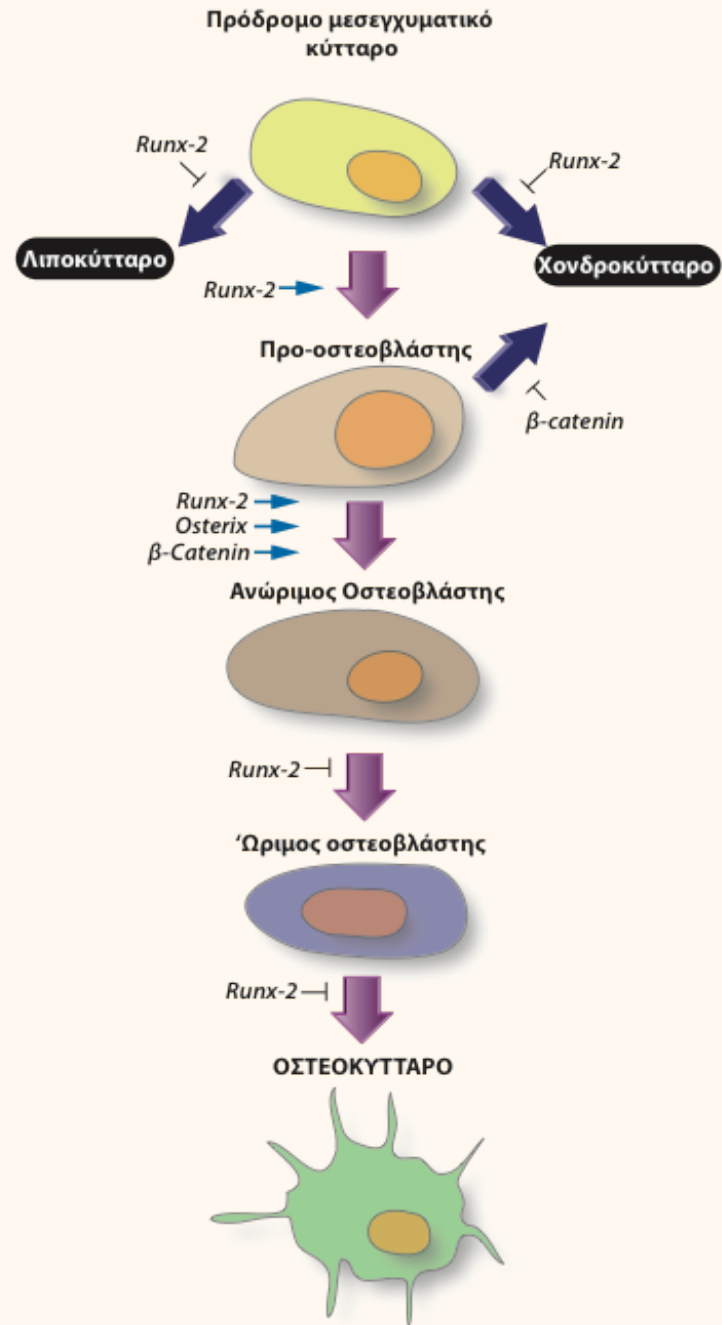
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΓΥΝΑΘΕΙ ΤΟ 1832

Πανεπιστήμιον Αθηνών
Εθνικόν και Καποδιστριακόν

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



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



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

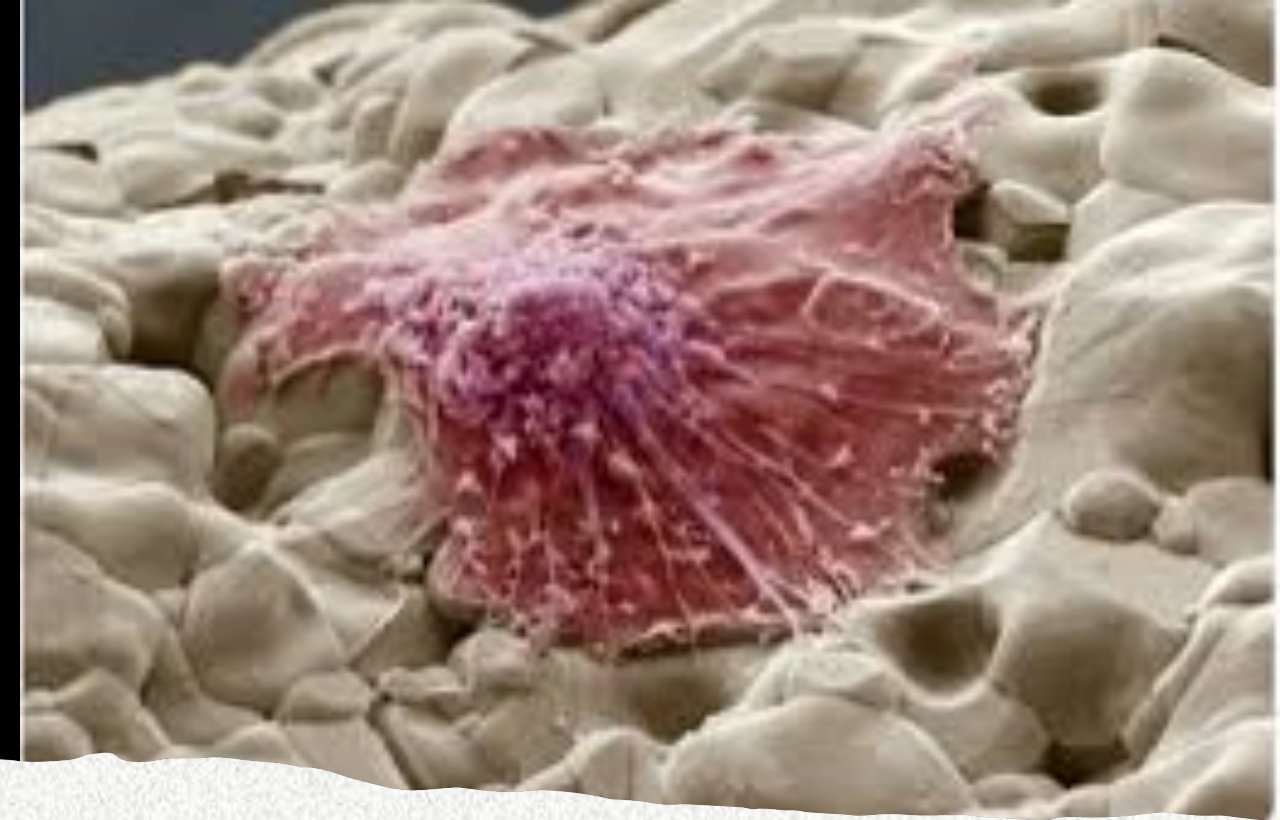
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

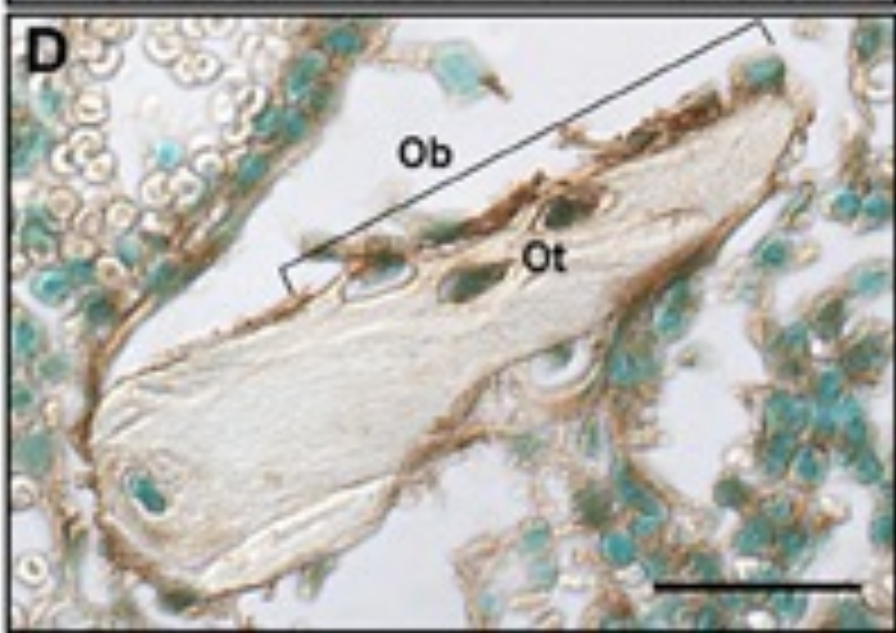
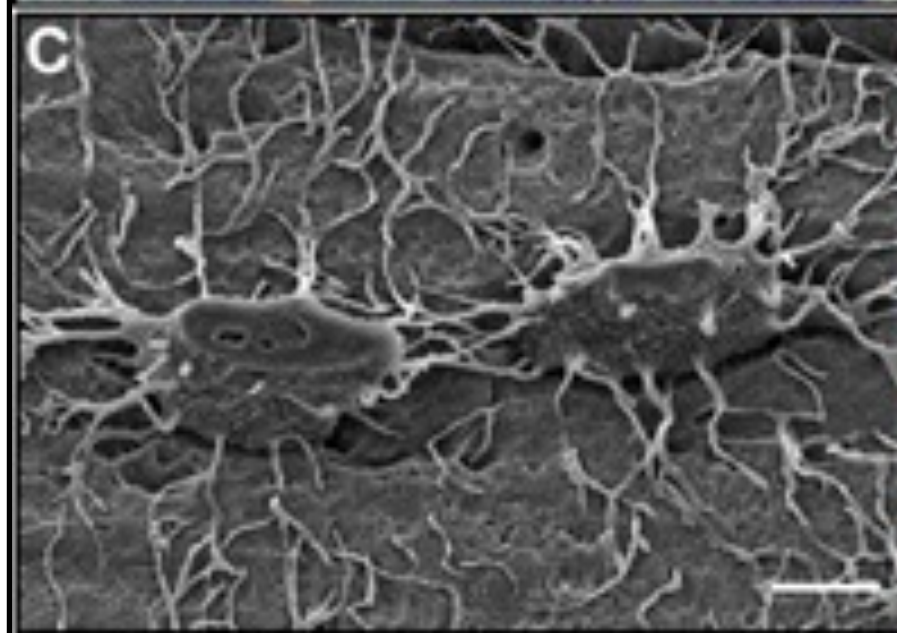
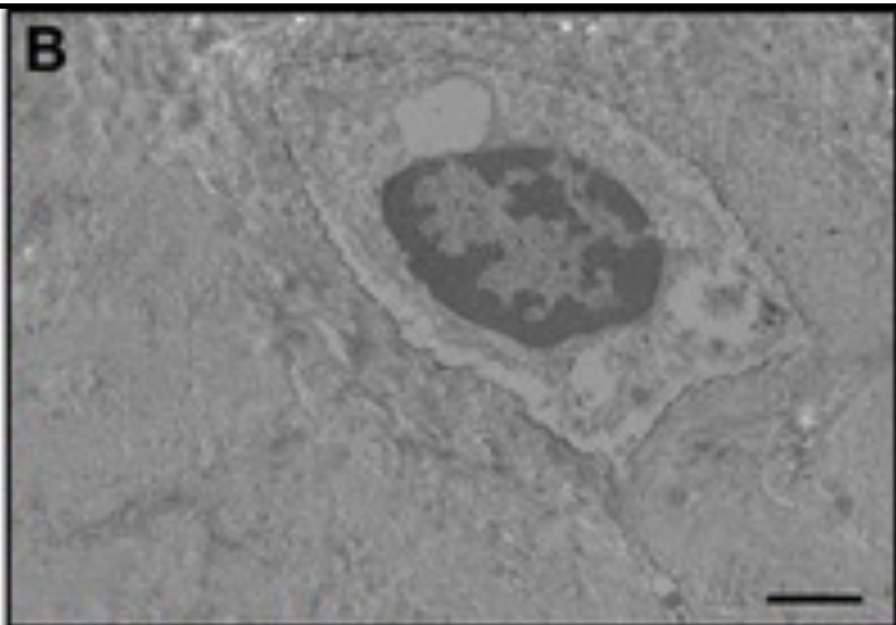
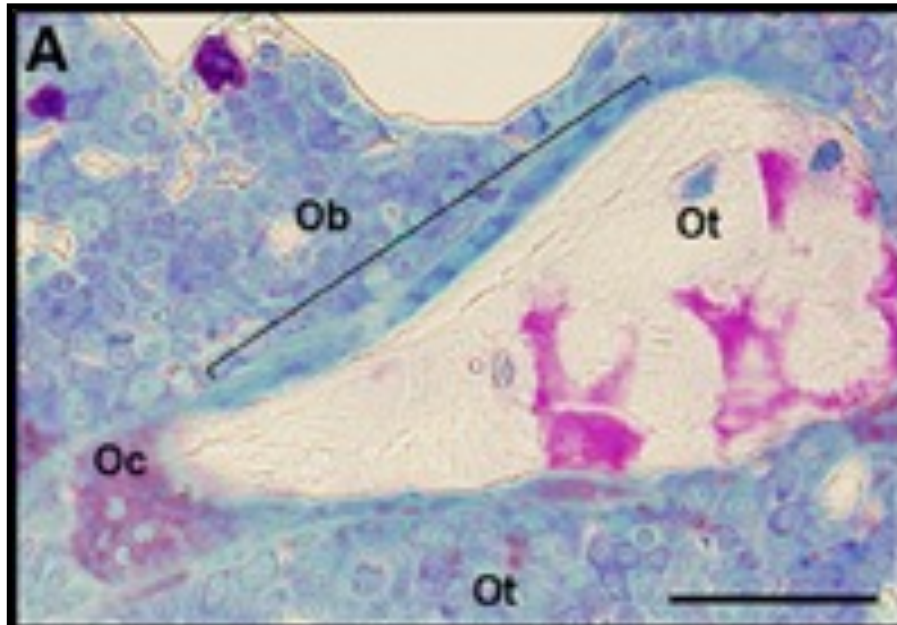
ΑΝΕΒΛΗΘΕΝ ΤΟ 1833

Παλαιολόγικα Αρχαία
Εθνικόν και Καποδιστριακόν

ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΣΤΗΛΗ

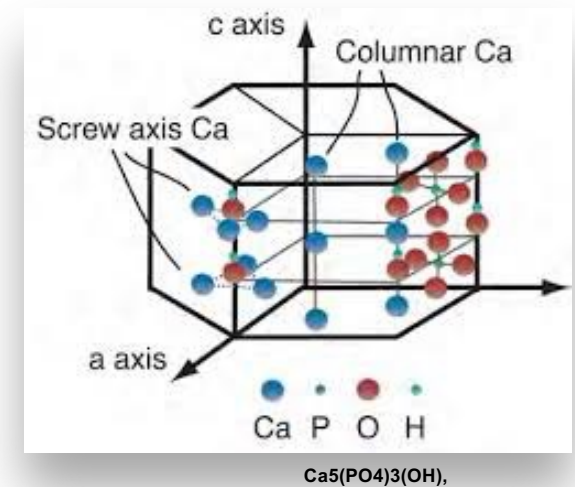
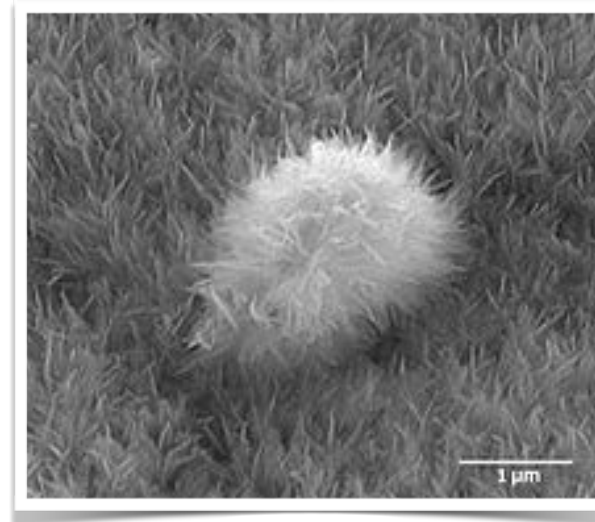
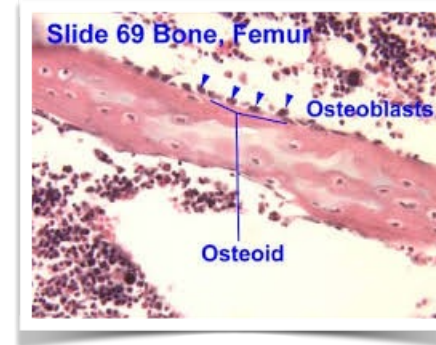


• Μορφολογία Οστεοβλαστών



Λειτουργία Οστεοβλαστών

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





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικών και Καποδιστριακών
Πανεπιστημίων Αθηνών
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Παραεπιστημιακά Αθλήματα
Εθελοντικά και Κοινωνικά
ΕΥΝΗΜΙΚΗ ΨΗΦΟΚΩΔΙΚΙΑ

Λειτουργία Οστεοβλαστών

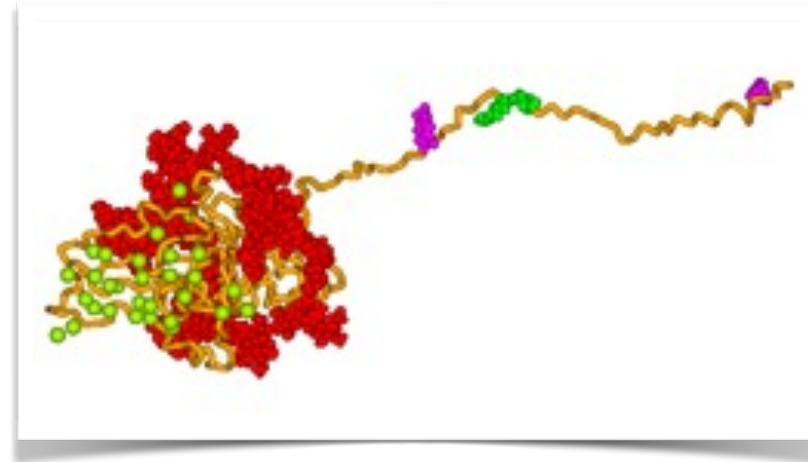
Παραγωγή μη κολλαγονικών πρωτεϊνών

- Οστεοποντίνη
- Οστεονεκτίνη
- Οστική σιαλοπρωτεΐνη
- Οστεοκαλσίνη

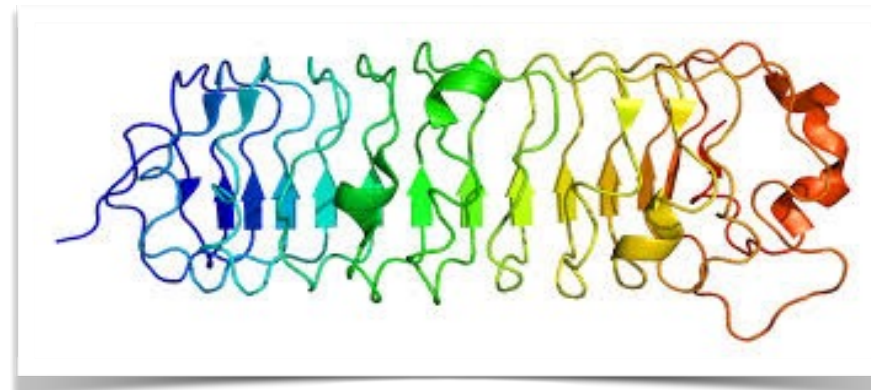
Σύνθεση πρωτεογλυκανών

- Δεκορίνη
- Δυγλυκάνη

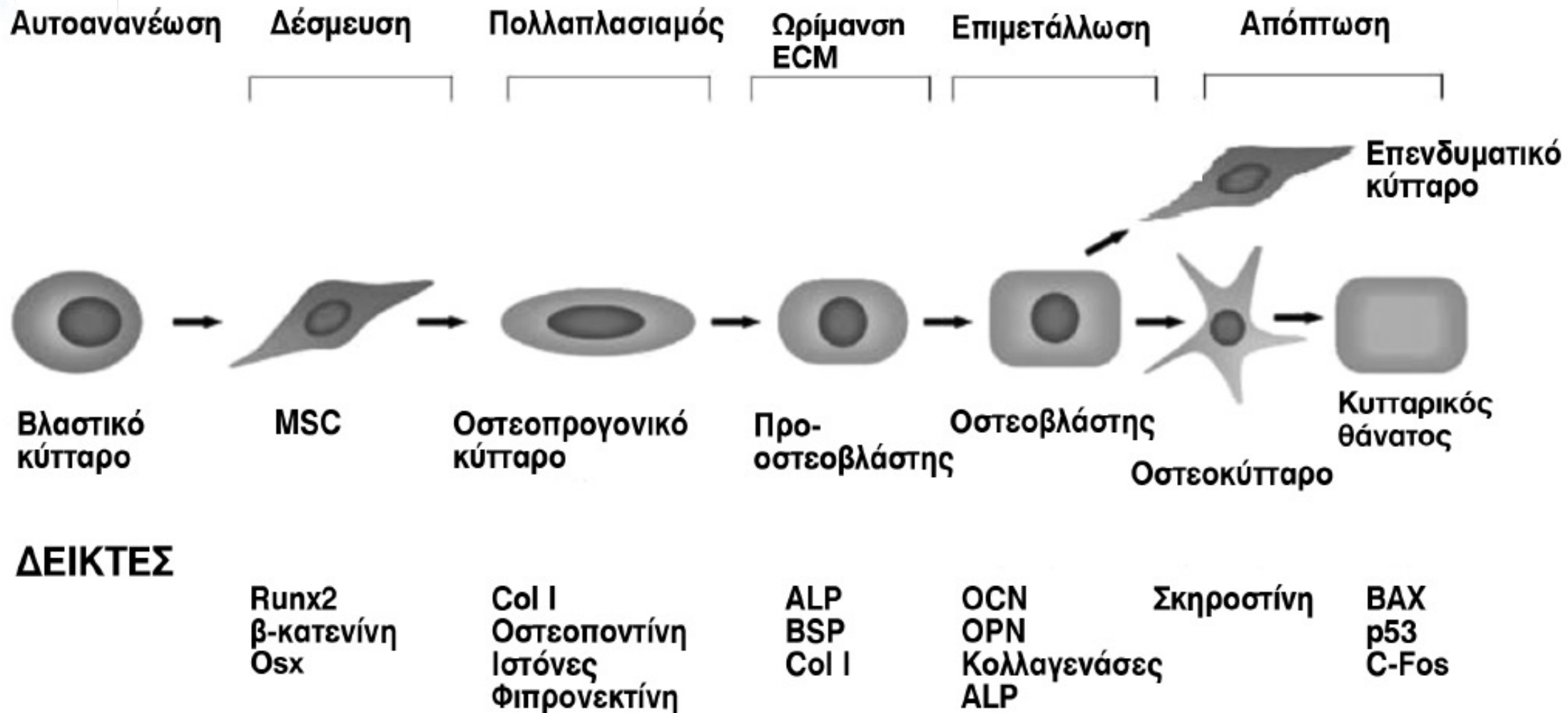
Sialoprotein



Decorin

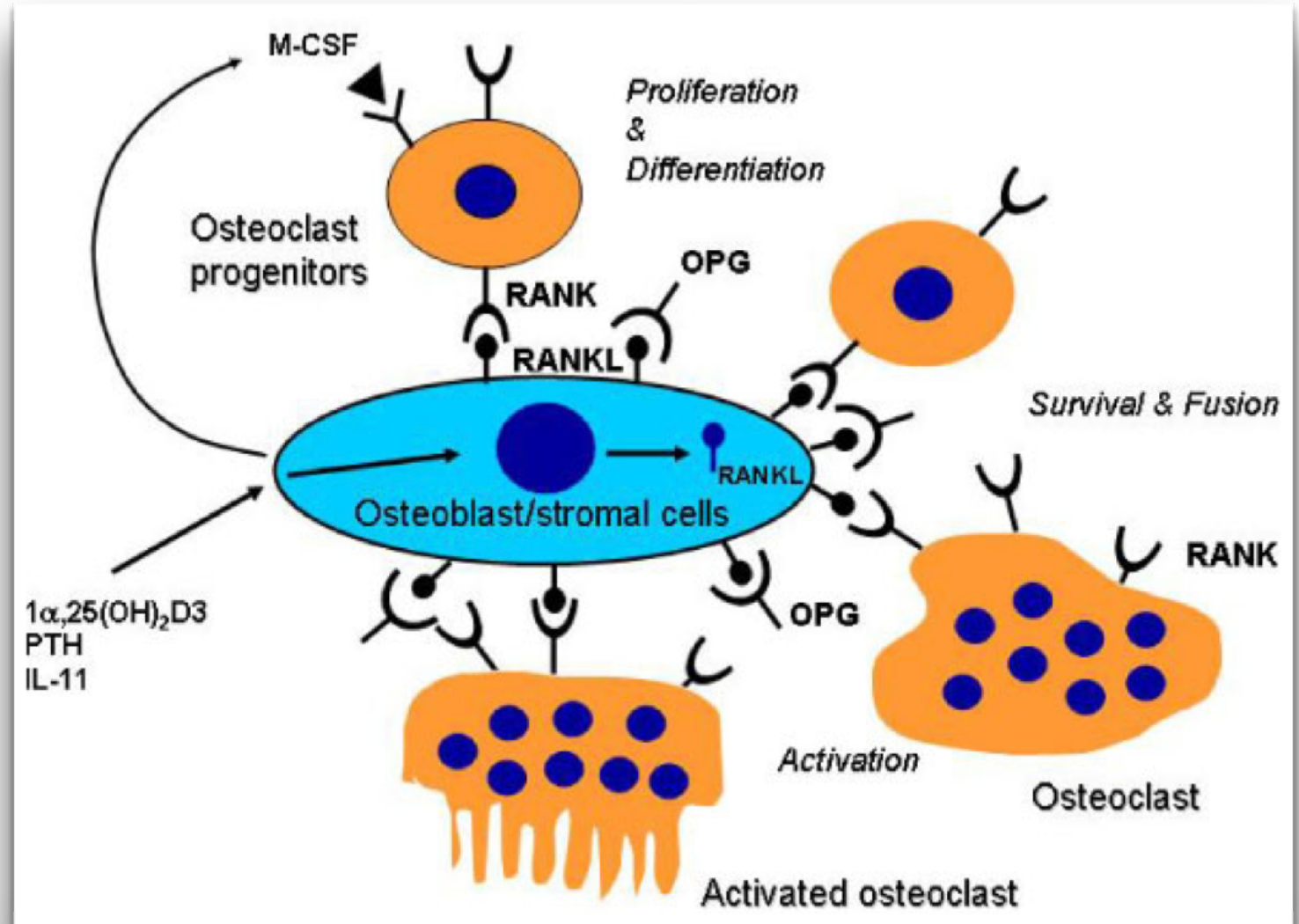


Κύκλος Ζωής Οστεοβλαστών



Συμμετοχή στη Διαφοροποίηση και Ενεργοποίηση των Οστεοκλαστών

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



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

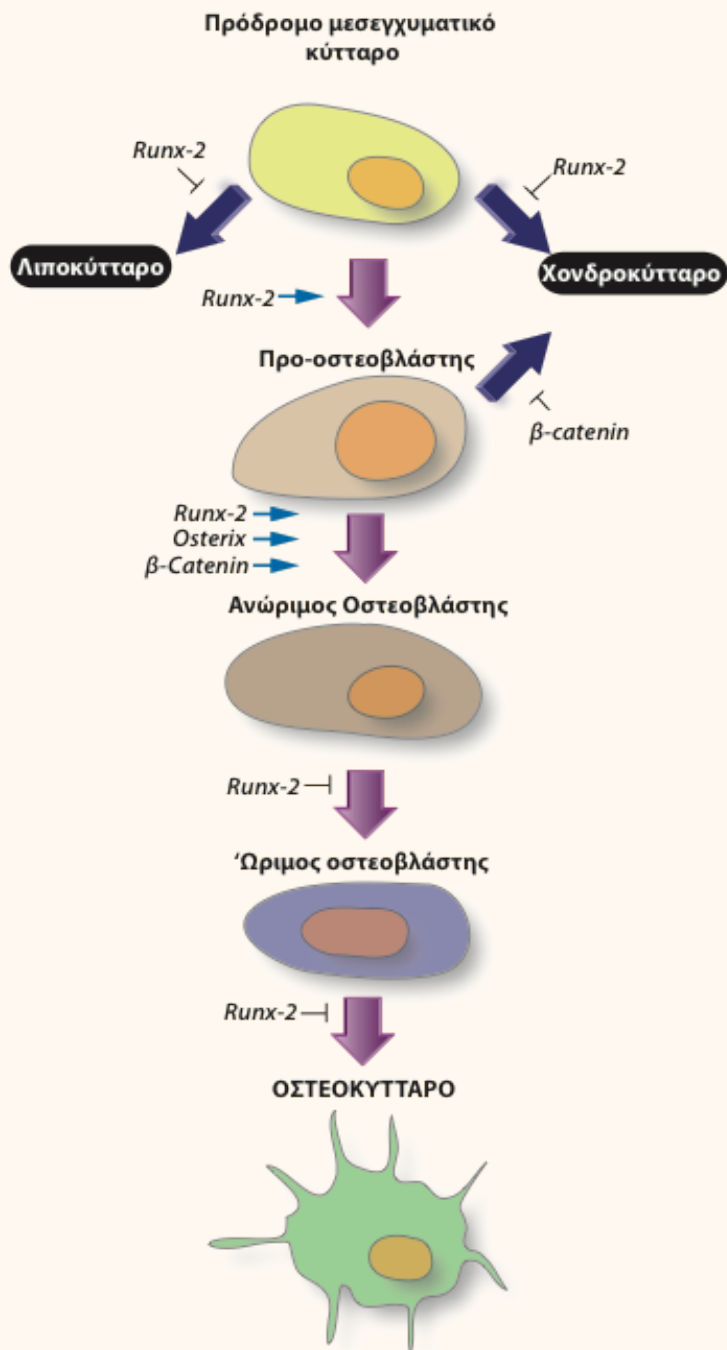
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

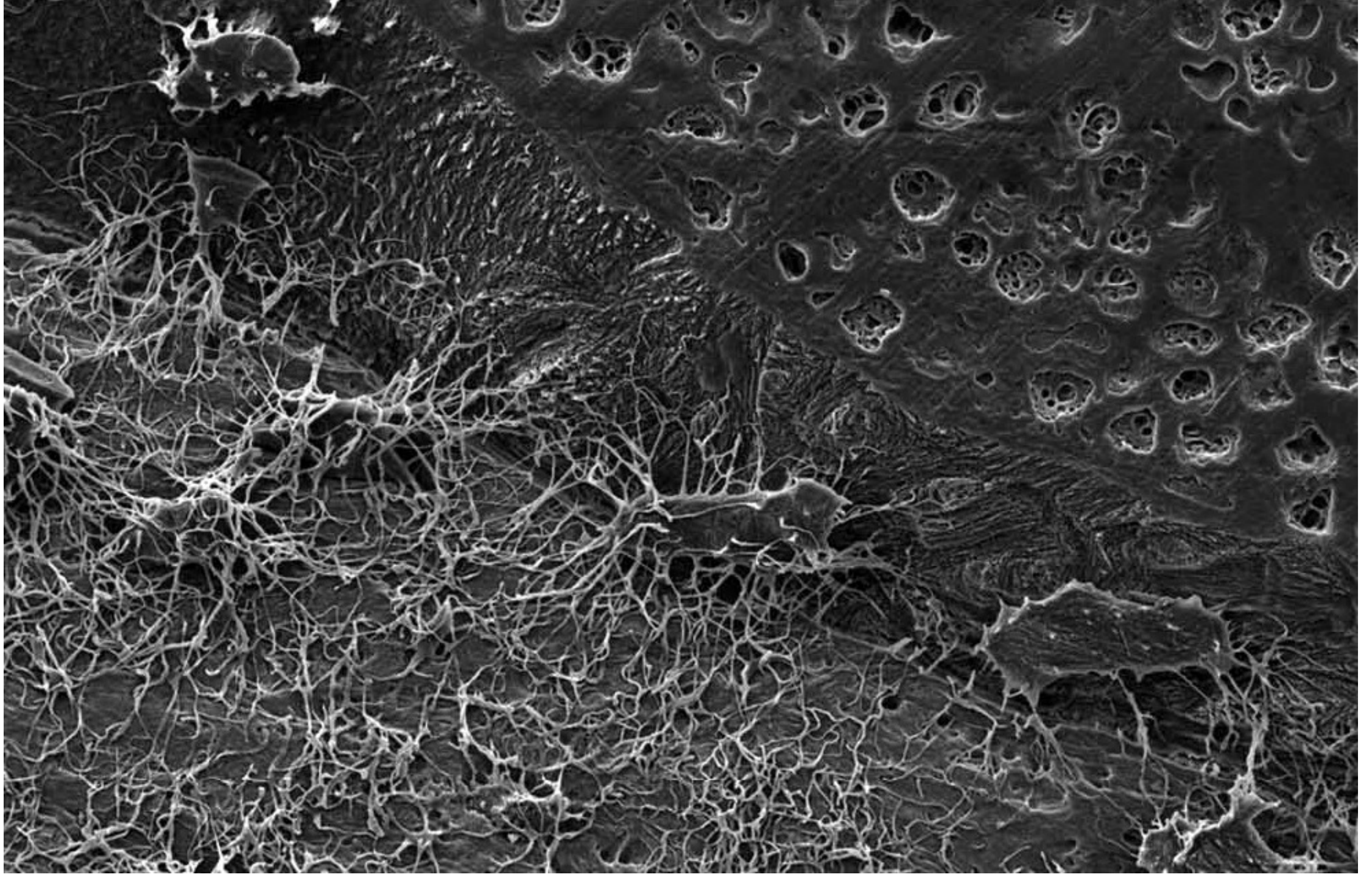
ΙΔΕΛΘΕΙ ΤΟ 1837

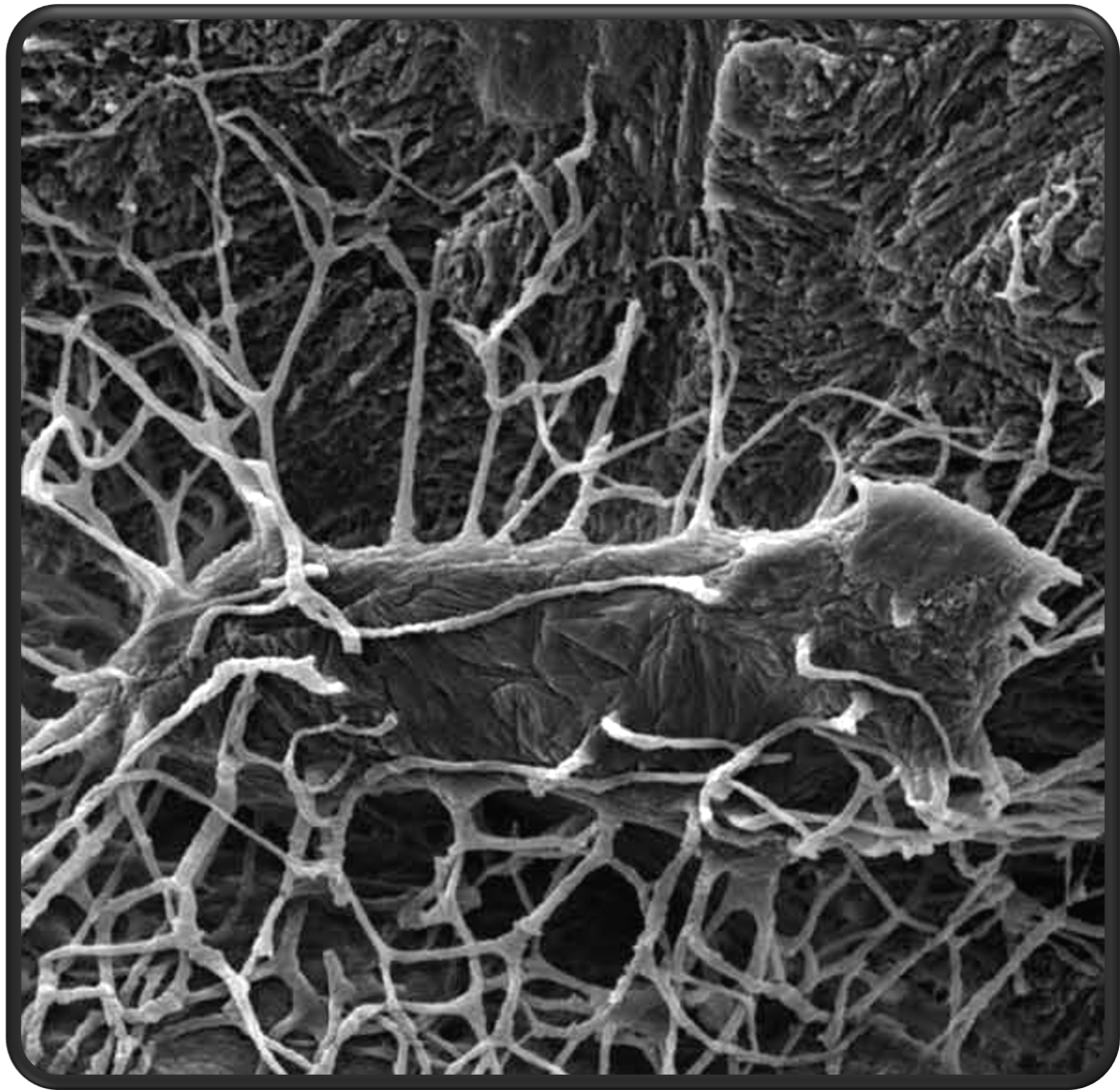
Παλαιολόγειον Ἀθλητικόν

Εθνικόν και Καποδιστριακόν

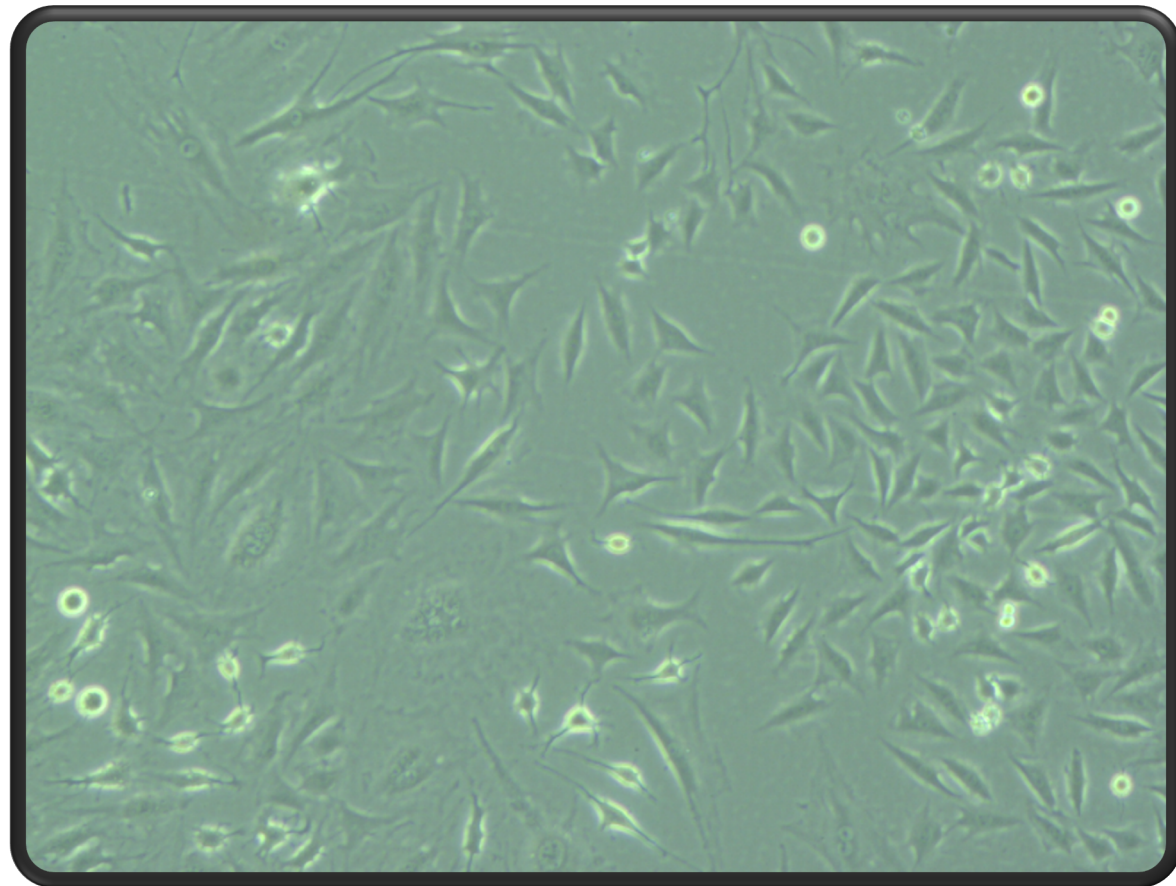
ΕΥΝΗΜΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ







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





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

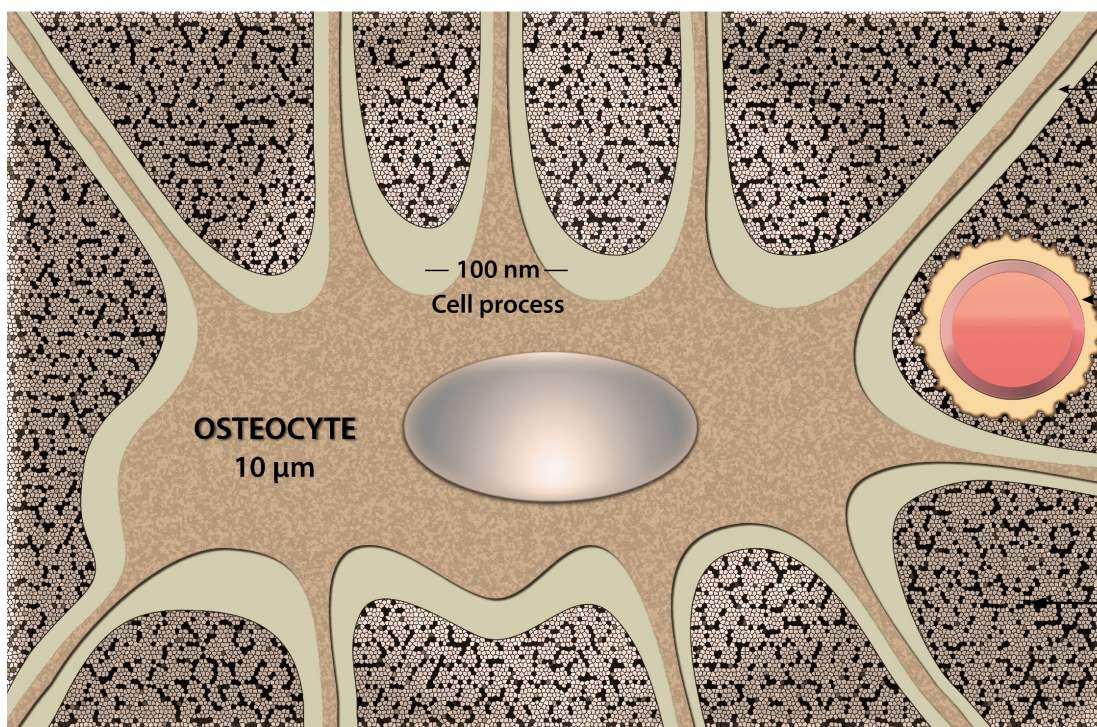
ΙΔΡΥΘΕΙ ΤΟ 1837

Παλαιότεριον Ἀθηνῶν

Ἐθνικόν καὶ Καποδιστριακόν

Ἑλληνικόν Πανεπιστήμιον

Οστεοκυτταρικό δίκτυο



B

Lacuno-Canalicular
space (porosity)

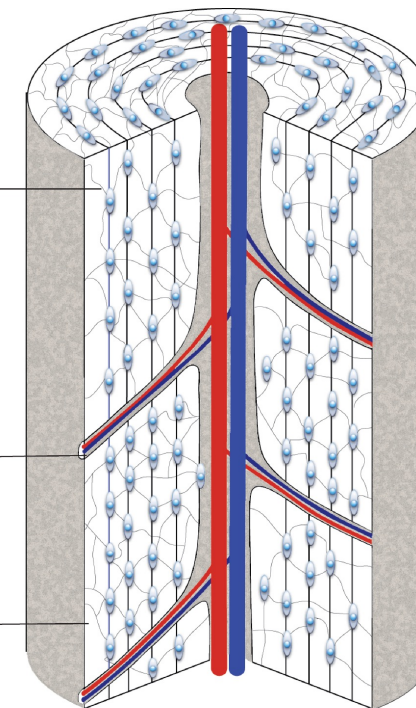
1.0 nm

Perivascular
Space (porosity)

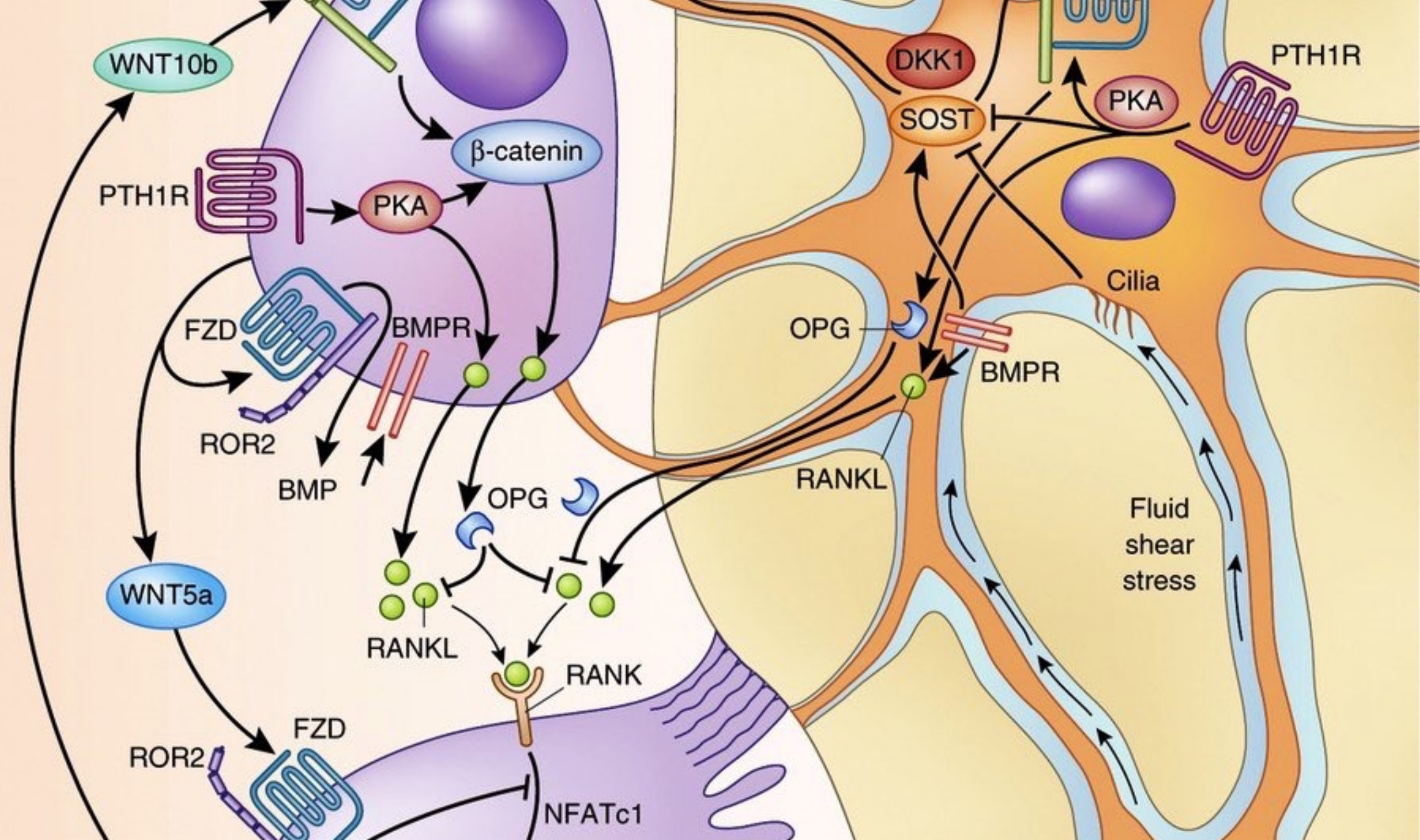
200 μm

Collagen Apatite
matrix (porosity)

1.0 μm



A





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

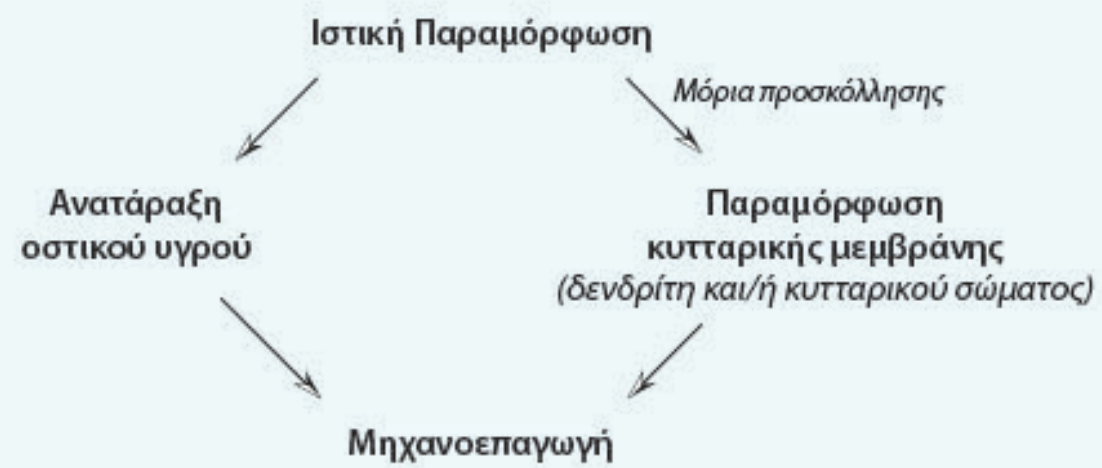
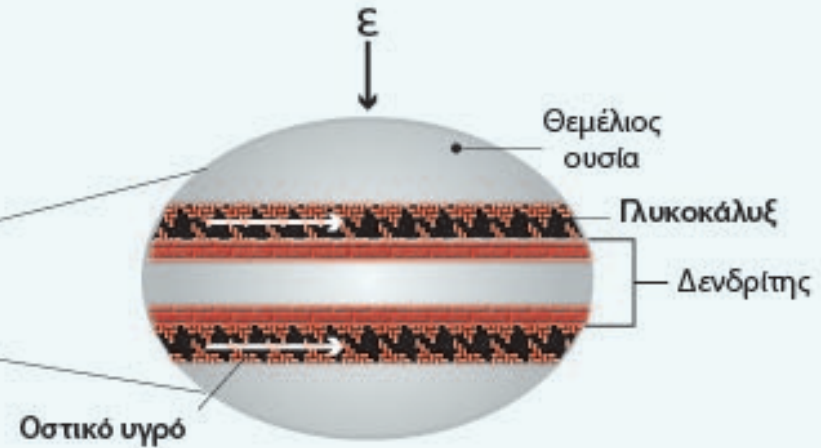
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

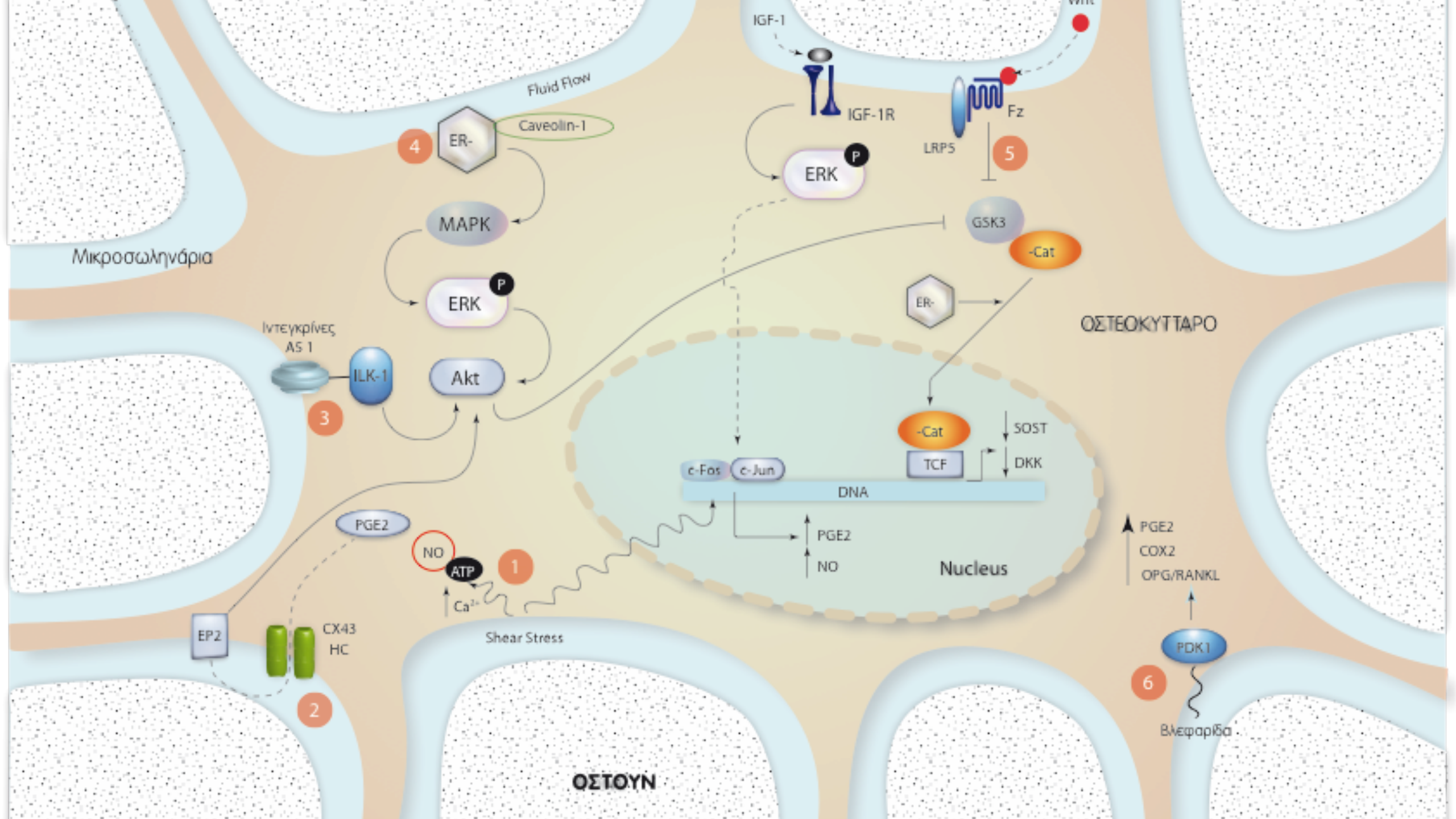
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

1789

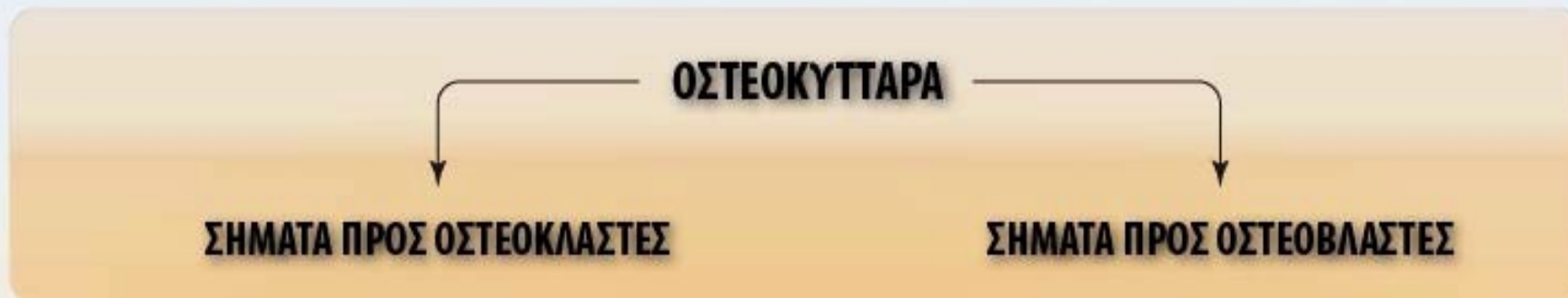
Παλαιολιθικά Αθλήματα
Εθελικά και Κραθολογικά

ΕΥΡΗΜΕΝΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ





ΤΑ ΟΣΤΕΟΚΥΤΤΑΡΑ ΩΣ ΕΝΟΡΧΗΣΤΡΩΤΕΣ ΤΟΥ ΟΣΤΙΚΟΥ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

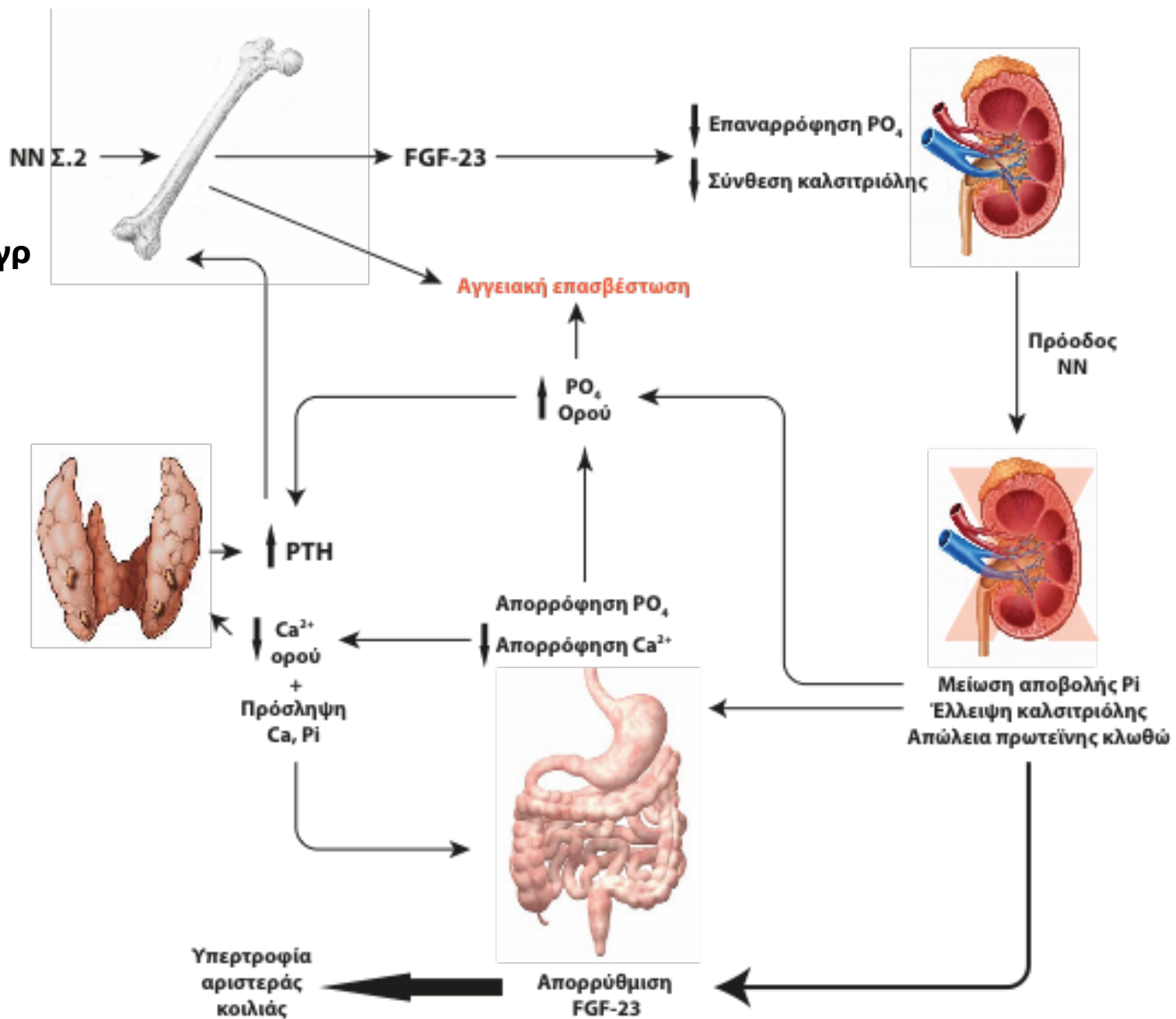
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Παλαιότεριον Ἀθηνῶν
Ἐθνικόν καὶ Καποδιστριακόν
Ἑλληνικὸν Ἑνωτικόν



600-700 γρ

Ομοιοστασία φωσφόρου





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ


Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΔΡΥΘΕΙ ΤΟ 1837

Παλαιότεριον Ἀθηνῶν
Ἐθνικόν καὶ Καποδιστριακόν

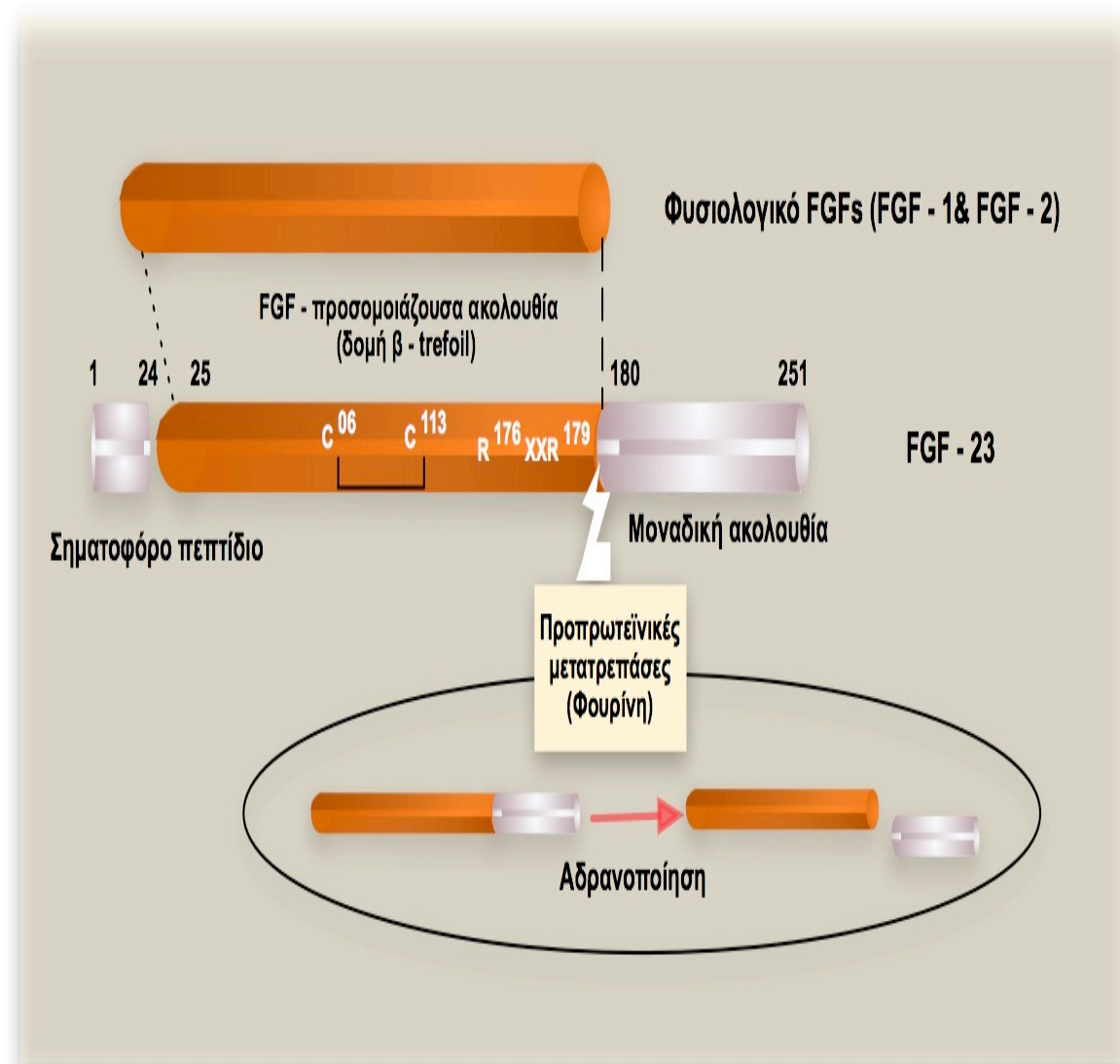
Εὐνῆϊκὴ Νῆσοῦσι

□  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)

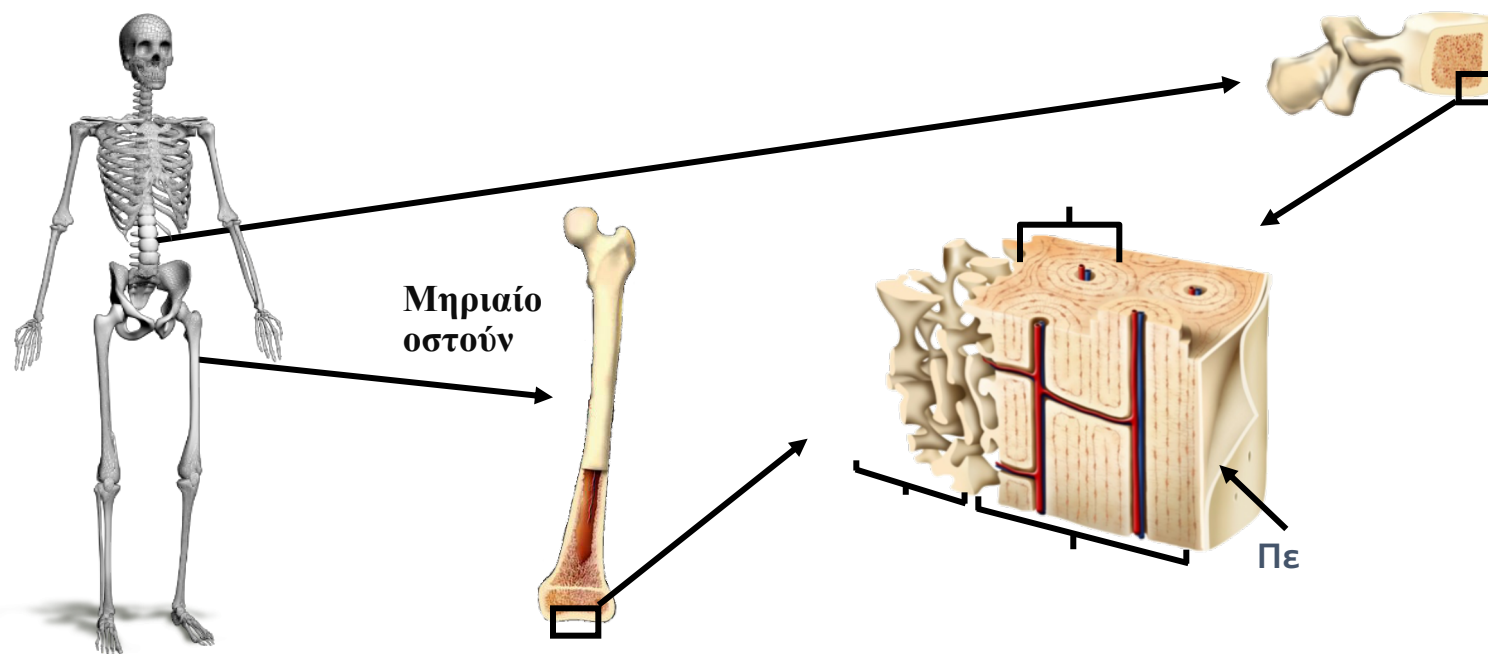
ΙΝΟΒΛΑΣΤΙΚΟΣ ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ (FGF)-23





Μικροσκοπική δομή του ανθρώπινου σκελετού

- Ο ανθρώπινος σκελετός είναι ένα δυναμικό όργανο που αποτελείται από πάνω από 200 οστά και ασκεί μηχανική προστατευτική και μεταβολική λειτουργία.
- Αποτελείται από δύο τύπους οστών:
 - **Φλοιώδες ή συμπαγές οστόν:** ~80% της συνολικής οστικής μάζας
 - **Δοκιδώδες ή σπογγώδες οστόν:** ~ 20% της συνολικής οστικής





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΔΡΥΘΕΙ ΤΟ 1837

Παλαιότεριον Ἀθηνῶν

Εθνικόν και Καποδιστριακόν

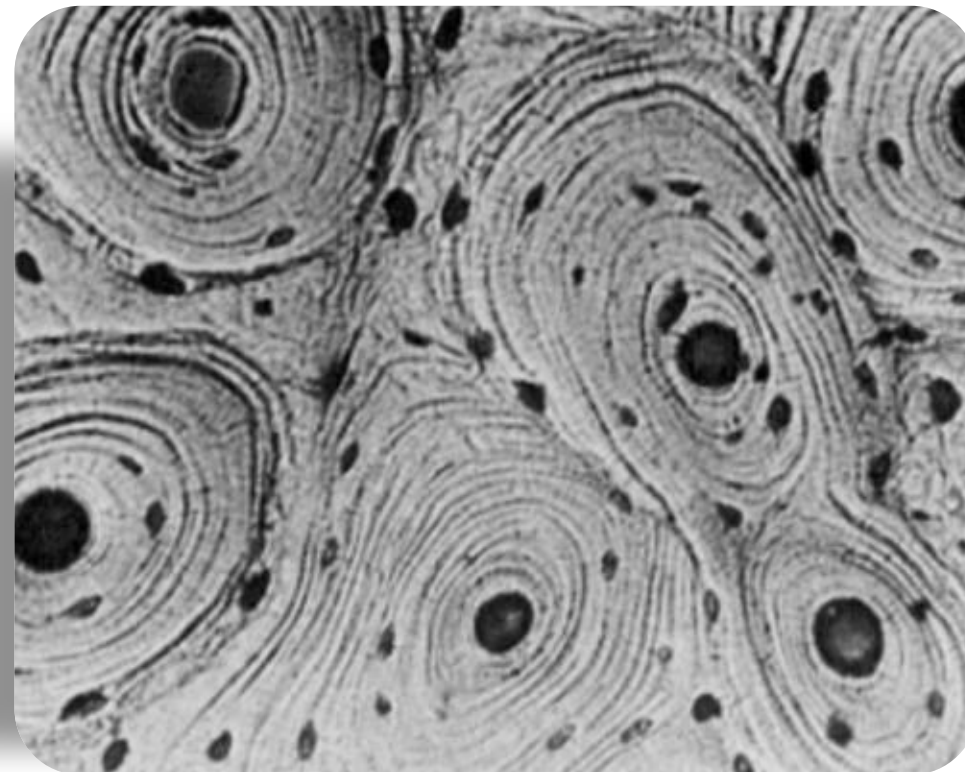
ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

- **80%** της συνολικής οστικής μάζας

- **Λειτουργίες**

- Συμμετέχει στη μηχανοστατική λειτουργία του οστού
- Σημείο προσκόλλησης μυών και τενόντων
- Παρέχει προστασία από εξωτερικά τραύματα
- Ρυθμός οστικής ανακατασκευής: 2-3% ανα έτος

Φλοιώδες οστούν





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΔΡΥΘΕΙ ΤΟ 1837

Πανεπιστήμιον Ἀθηνῶν

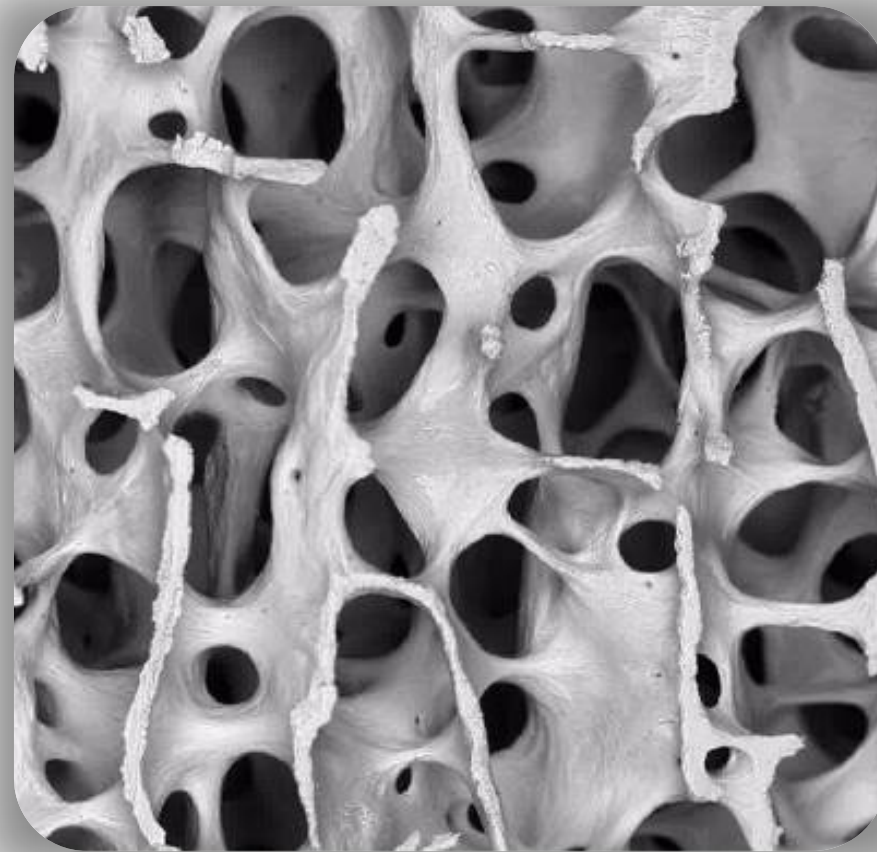
Εθνικὸν καὶ Καποδιστριακὸν

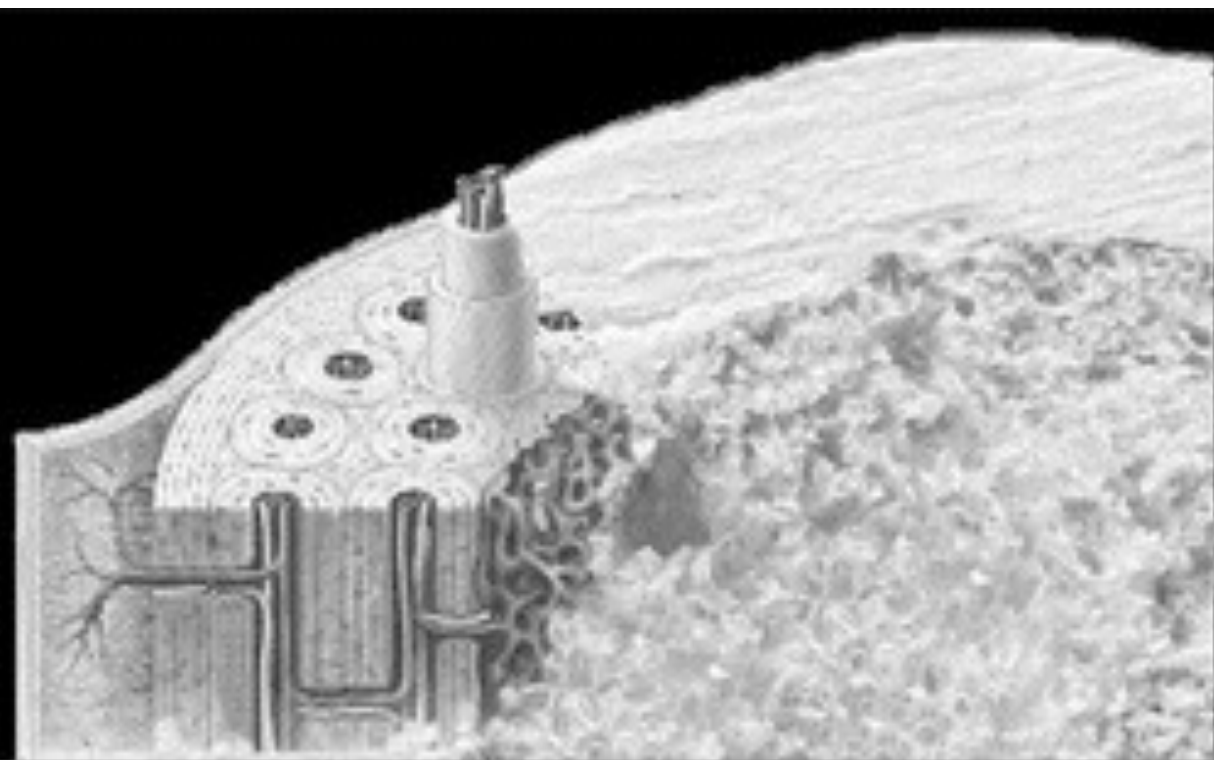
ΕΥΝΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



- **20%** της συνολικής οστικής μάζας
- **Λειτουργίες**
 - Ομοιοστασία μετάλλων
 - Προσδίδει στο οστόν αντοχή και ελαστικότητα
- **Υψηλότερο ρυθμό οστικής ανακατασκευής**

Σπογγώδες οστόν





	Cortical	Cancellous
%age of bone mass	80-90%	10-20%
Porosity	5-15%	40-95%
Surface area / volume	2.5	20
Deformation tolerated	2% of length	7% of length
Energy storage	Low	High
Modulus of elasticity	High (withstands loading)	Low (withstands bending)



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΔΡΥΘΕΙ ΤΟ 1837

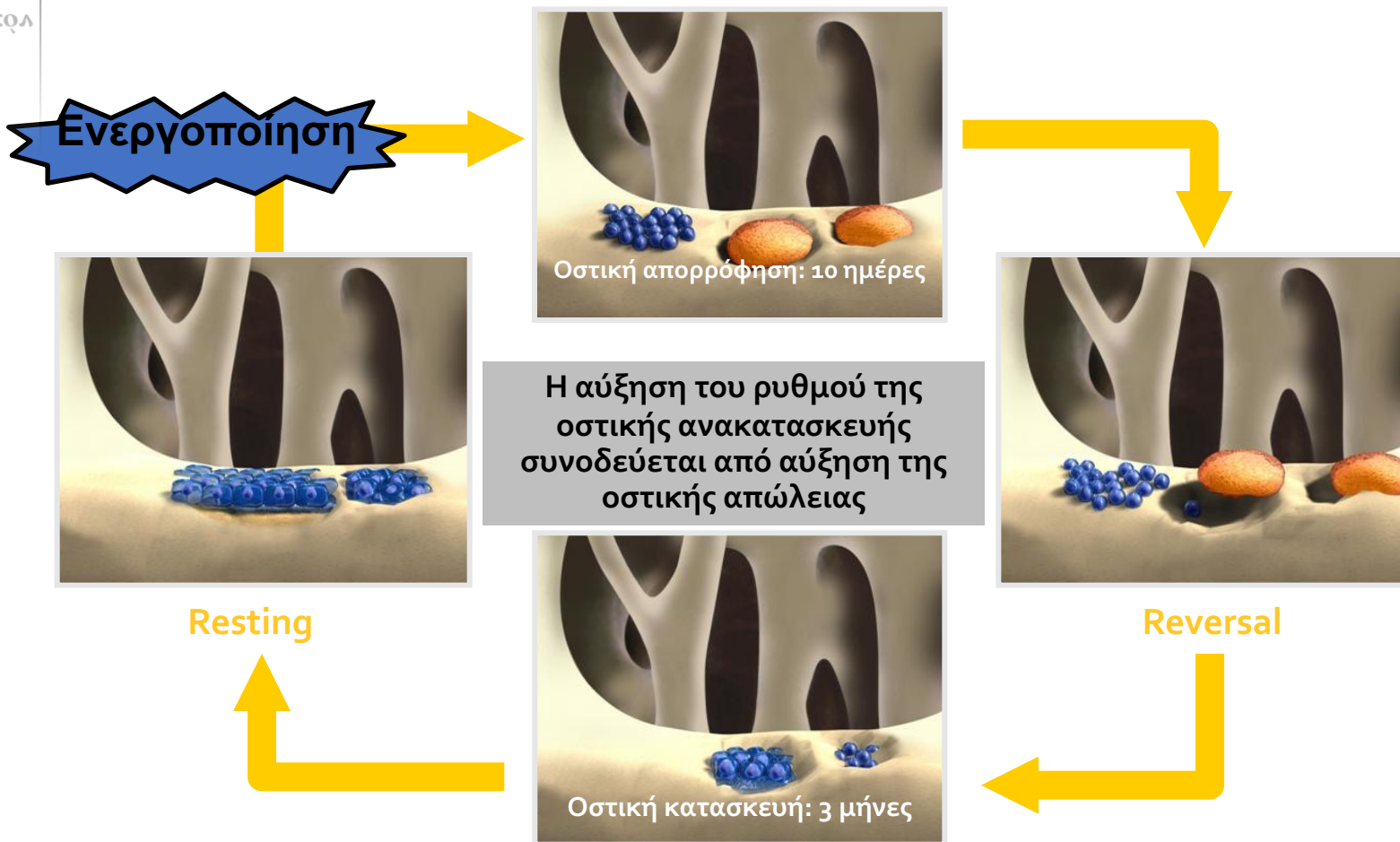
Παλαιολόγιοι Άθλοι

Εθνικα και Καποδιστριακα

Εννηνική Δημοκρατία



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

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

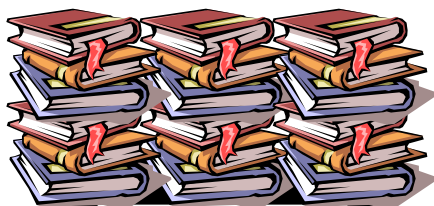
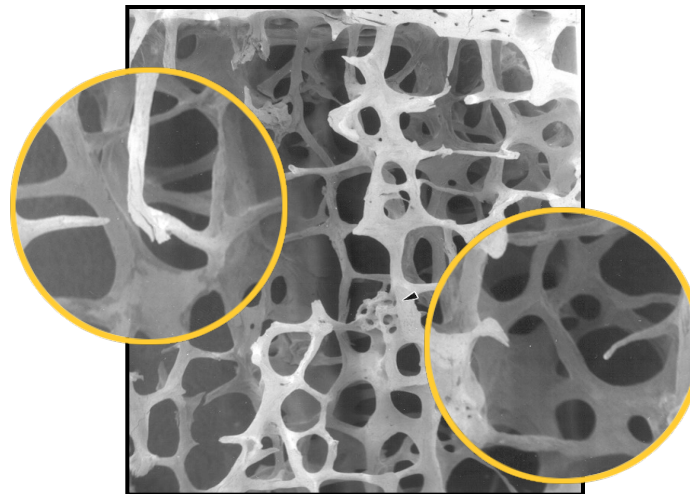
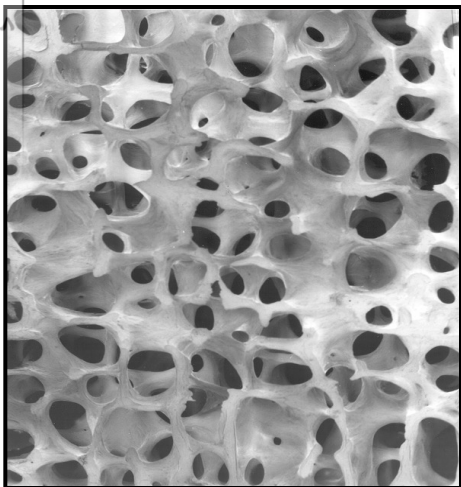
Πανεπιστήμιον Αθηνών

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

Παλαιόμνηστον Ἀθηνῶν

Εθνικόν και Καποδιστριακόν

ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



Οστεοπόρωση

Ορισμός

- 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.”

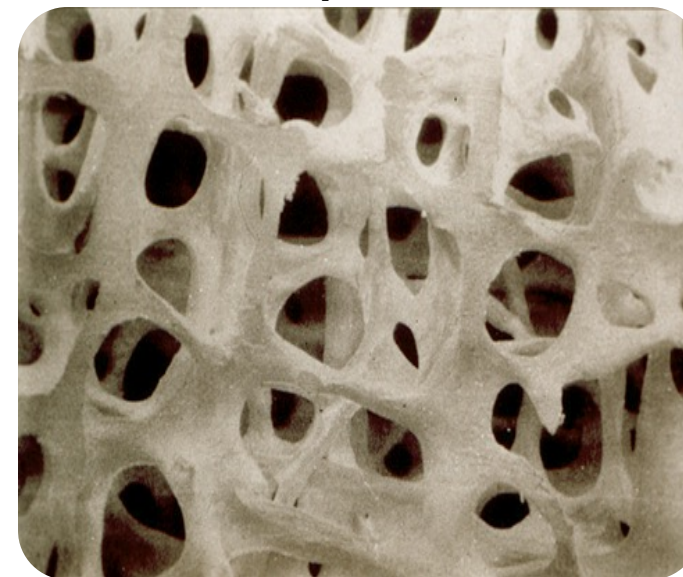
International Osteoporosis Foundation

“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 οστού



Οστεοπορωτικό οστού

