

OSTEOARTHRITIS: ROLA UWARUNKOWANIA GENETYCZNEGO I PRZECIĄŻENIA STAWU

V Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków 29.09-1.10.2011

Streszczenia:

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2011, vol 13 (Suppl. 1).
str 90-91

L43

OSTEOARTHRITIS: ROLA UWARUNKOWANIA GENETYCZNEGO I PRZECIĄŻENIA STAWU

Badurski J.E.

Centrum Osteoporozy i Chorób Kostno-Stawowych, Białystok

Osteoarthritis (OA) kolan częściej dotyka osób otyłych i kobiet, gdzie zagrożenie rośnie wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (BMI) (choć nie dotyczy to na ogół OA bioder). Osoby z rozpoznaną OA charakteryzują się wyższą gęstością kości (BMD) od rówieśników i to niezależnie od lokalizacji zmian OA. Badania epidemiologiczne wskazują na zmniejszone ryzyko złamania u osób z OA, w tym również złamania bliższego końca kości udowej (b.k.k.u). Osoby z OA odznaczają się konstytutywnie uwarunkowaną masywną/atletyczną/pykniczną budową ciała. Analiza czynników ryzyka OA wskazuje na związane i niezwiązane z zawodem lub sportem, przeciążenie stawów – oprócz urazów, meniscectomii, zaburzeń ukształtowania stawów (dysplazja stawu biodrowego, kolano: varus/valgus) i czynnika rasowego/genetycznego – jako na

najczęściej odnotowywane przyczyny OA.

Konfrontując dane epidemiologiczne OA i osteoporozy (OP) uwidaczniają się różnice skutków przeciążenia (OA) i niedostatku obciążenia (OP) kośćca. Stosując skalę BMI – od lewej, bardzo niskiej, rzędu 18 kg/m^2 poprzez prawidłową 25 kg/m^2 do prawej, przekraczającej 30 kg/m^2 – im bardziej w prawo, tym większa BMD i skłonność do OA i mniej złamań, i odwrotnie – im dalej w lewo, tym niższa BMD i więcej złamań. Sugeruje to predyspozycje genetyczne.

W kości osób z guzkami Heberdena (genetycznie uwarunkowana OA), wyższej BMD towarzyszy wzrost czynników wzrostowych w porównaniu z osobami zdrowymi. Również córki matek z guzkami Heberdena wykazywały wyższą szczytową masę kości w szyjce k. udowej w porównaniu do rówieśniczek.

Przyczyn wyższej BMD u osób z OA szuka się w mechanizmie zawiadującym kierunkami różnicowania się komórek mezenchymalnych zrębu (KMZ) szpiku kostnego do miocytów, adipocytów, chondrocytów lub osteoblastów. Podlega on stałym, codziennym, trwającym całe życie oddziaływaniom czynników wzrostowych (np. TGF- β , IGF-1) hormonów (np. estrogenów, insuliny, tyroksyny, parathormonu, kortyzolu) i obciążenia mechanicznego. Kluczową rolę w osteogenezie odgrywa droga przewodzenia sygnałów Wnt/ β -katenina, która poprzez pobudzenie (Runx2, Dlx5, Msx2, Osx) lub hamowanie (C/EBP β/δ , C/EBP α i PPAR γ) odpowiednich genów i białek przekąźnikowych blokuje rozwój KMZ do adipogenezy i chondrogenyzy. Promuje osteogenezę nasilając różnicowanie się i proliferację osteoblastów, hamuje ich apoptozę i nasila mineralizację osteoidu. β -katenina zwiększając stosunek OPG do RANKL hamuje osteoklastogenezę. Brak β -kateniny kieruje rozwojem KMZ w stronę chondrogenyzy.

Jednym z najsilniejszych regulatorów różnicowania się KMZ jest obciążenie, rejestrowane i przekazywane w osteocytach.

Hamuje ono syntezę sklerostyny, która poprzez związanie koreceptora LRP5/6, pełni rolę inhibitora ścieżki Wnt/ β -kaynina. Czyli: przy obciążeniu nie oddziałuje sklerostyna i przeważa osteogeneza, przy braku obciążenia – syntetyzuje i wydziela się sklerostyna, hamuje Wnt/ β -kateninę ukierunkowując rozwój KMZ poprzez receptor jądrowy PPAR γ na adipogenezę i – w zależności od wieku – na chondrogenezę. Ekspresja PPAR γ w KMZ szpiku kostnego rośnie z wiekiem, promując różnicowanie się adipocytów sprzyja osteoklastogenezie. W chondrocyte zaś chrząstki stawowej aktywacja PPAR γ hamuje ekspresję najistotniejszych komponentów degradacji chrząstki w OA – genów IL-1 β , TNF- α , metaloproteinaz, PGE-2 oraz syntetazy tlenu azotu.

Odmienne niż w całym kośćcu zachowuje się dwufazowa przebudowa kości podchrzęsnej pod wpływem przeciążenia. We wczesnej fazie przeważa nadmierna resorpcja, w zaawansowanej OA – nadmiar tworzenia. Chondroprotekcyjne działanie leków antyresorpcyjnych zależy od fazy OA.

Uwarunkowana genetycznie wyższa BMD + obciążenie kości i stawów sprzyja OA.

L43

OSTEOARTHRITIS: ROLE OF THE GENETIC PREDISPOSITION AND JOINT OVERLOAD

Badurski J.E.

Center of Osteoporosis and Osteoarticular diseases, Białystok

The overweight and female gender are at greater risk of osteoarthritis (OA) of knees due to the higher body mass index (BMI) (although this does not usually refer to OA of hips). Patients with diagnosed OA have higher than age-specific BMD

regardless of where OA changes are localized. Epidemiology studies demonstrate that patients with OA have lower fracture risk including proximal femur fractures. The most characteristic feature of OA patients is corpulent/athletic/heavysset physique. Analysis of the OA risk factors indicate the most common causes of OA are: joint overload (related and not related with profession or practiced sport), injury, meniscectomy, joint deformation (hip dysplasia, knee: varus/valgus deformity) and racial/genetic factors.

Comparing epidemiological data of OA and osteoporosis (OP) show the difference in the effect of overload (OA) and lack of load (OP) on the bones. Using the BMI scale – from left, very low, of about 18 kg/m^2 , through the correct value of 25 kg/m^2 to the right, exceeding 30 kg/m^2 – the more to the right, the higher BMD and OA probability and less fractures and vice versa – the more to the left, the lower BMD and more fractures. This indicates genetic predisposition.

In patients with Heberden's nodes (genetically conditioned OA) higher BMD is accompanied by increase of growth factors as compared to healthy people. Also, daughter's of patients with Heberden's nodes showed higher peak bone mass in the femoral neck as compared to patients the same age.

The cause of higher BMD in patients with OA may be related to the mechanism managing differentiation of bone marrow mesenchymal stromal cells to myocytes, adipocytes, chondrocytes or osteoblasts. It is subject to constant, everyday, life-long influence of growth factors (e.g. TGF- β , IGF-1), hormones (e.g. estrogen, insulin, thyroxine, parathyroid hormone, cortisol) and mechanical load. The key role in osteogenesis is played by Wnt/ β -catenin signaling pathways, which by activating (Runx2, Dlx5, Msx2, Osx) or suppressing (C/EBP β/δ , C/EBP α and PPAR γ) given genes and pathway proteins blocks the development of mesenchymal stromal

cells into do adipogenesis and chondrogenesis. It promotes osteogenesis by augmenting differentiation and proliferation of osteoblasts, impedes its apoptosis and enhances mineralization of osteoid. β -catenin suppresses osteoclastogenesis by increasing OPG and RANKL ratio. Lack of β -catenin controls development of mesenchymal stromal cells in the direction of chondrogenesis.

Load, registered and transmitted in osteocytes, is one of the strongest differentiation regulators of mesenchymal stromal cells. It deters sclerostin synthesis, which, by binding co-receptor LRP5/6, acts as inhibitor of Wnt/ β -catenin pathway. Thus, load impedes sclerostin activity and osteogenesis predominates; in case of reduced load – sclerostin is synthesized and secreted, which hinders Wnt/ β -catenin directing the development of mesenchymal stromal cells by nuclear receptor PPAR γ to adipogenesis, and – depending on age – to chondrogenesis. PPAR γ expression in bone marrow mesenchymal stromal cells increases with age promoting differentiation of adipocytes fosters osteoclastogenesis. Activation of PPAR γ in articular cartilage chondrocyte impedes expression of crucial components of cartilage degradation in OA – IL-1 β genes, TNF- α , metalloproteinase, PGE-2 and synthesis of nitrogen oxide.

Two-phase remodeling of subchondral bone acts uniquely under load. Over-resorption prevails in the early phase, while in advanced OA – excessive formation. Chondroprotective effect of antiresorptive medications depends on the phase of OA.

Genetically conditioned higher BMD and load on bones and joints fosters OA.