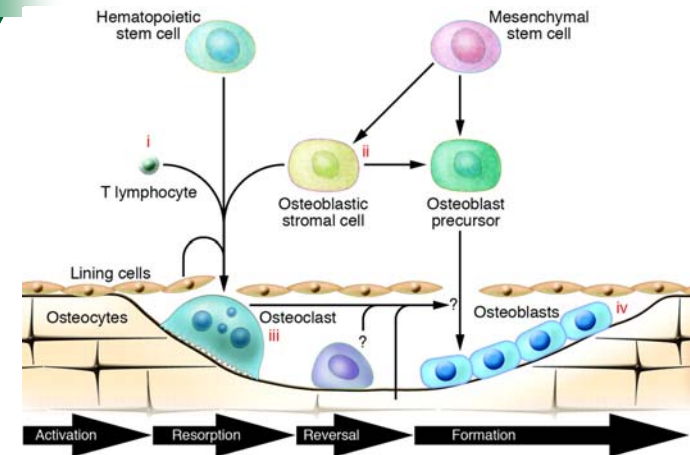


## Patofyziologie nemocí kostí

26.3. 2008



## Remodelace kostí. Místa pro akci estrogenů (i)



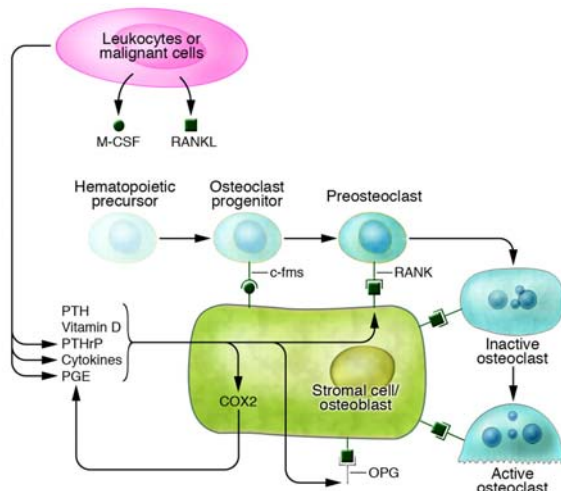
Raisz, L. G. J. Clin. Invest. 2005;115:3318-3325



Copyright ©2005 American Society for Clinical Investigation



## Regulace tvorby osteoklasů a jejich aktivace



Raisz, L. G. J. Clin. Invest. 2005;115:3318-3325



## Místní a systémové růstové faktory

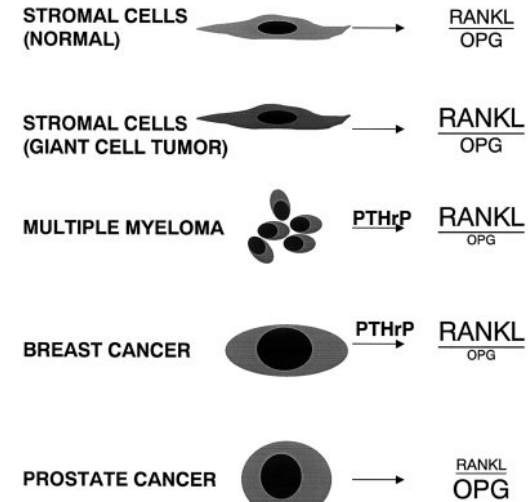
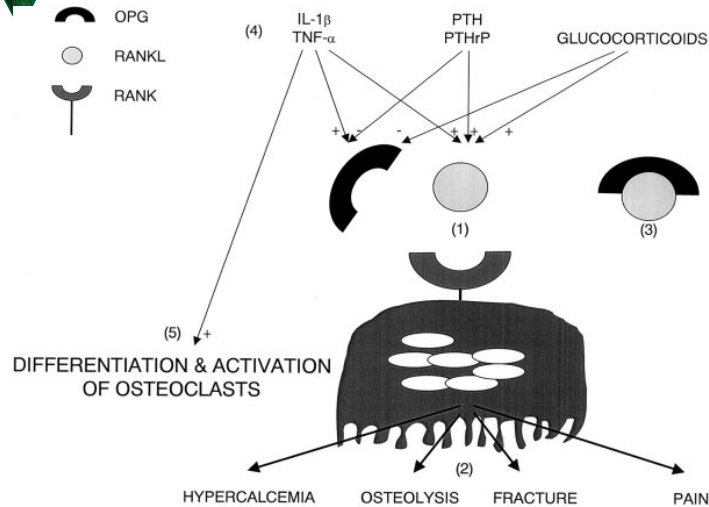
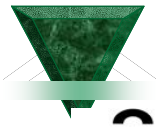
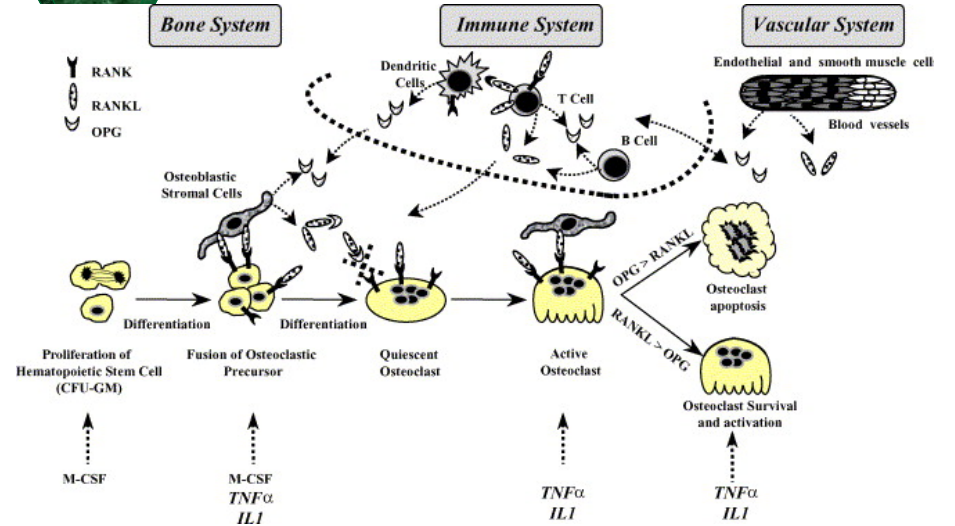
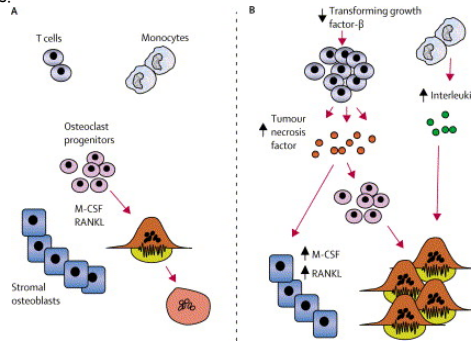
- ✓ Nerovnováha v remodelaci, charakterizovaná zhoršenou tvorbou kosti je podstatnou složkou patogeneze osteoporózy.
- ✓ Či to může být způsobeno, zčásti, věkem souvisejícím poklesem schopnosti osteoblastů se replikovat a diferenciovat. Nicméně, zdá se pravděpodobné, že specifické defekty v produkci nebo aktivitě místních a systémových růstových faktorů přispívají k narušení tvorby kosti.

Copyright ©2005 American Society for Clinical Investigation



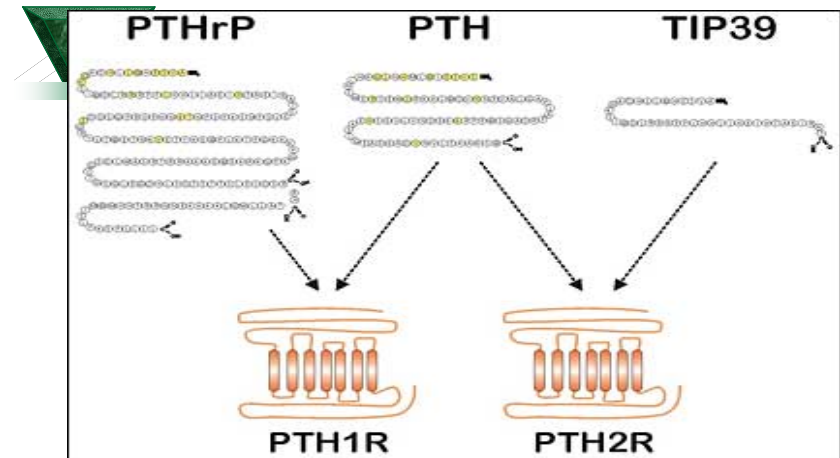
A: Oestrogen replete state. Osteoclasts are formed by interaction between macrophagic, monocytic precursor cells and cells of the osteoblast lineage, but might also be initiated by inflammatory cells, especially T cells. Osteoclasts express receptor activator of NFκB (RANK). The RANK ligand (RANKL) enhances each of these steps whereas osteoprotegerin, a decoy receptor, blocks this interaction.

B: Oestrogen deficient state. Important bone sparing effects of oestrogen take place via modulation of bone cell lifespan and reduced cytokine-driven osteoclastogenesis. In the absence of oestrogen, the pool of T cells secreting tumour necrosis factor is expanded through a mechanism involving reduced transforming growth factor β. Additionally, monocytes secrete increased amounts of interleukin-1. Tumour necrosis factor stimulates M-CSF (macrophage colony-stimulating factor) and RANKL production and acts on osteoclast progenitors primed by RANKL, to heighten osteoclast generation. RANKL and interleukin-1 also act to increase osteoclast survival by preventing apoptosis. As a result, in oestrogen deficiency, the number of functional basic multicellular units in bone is substantially increased. This model is based predominantly on studies in ovariectomised animals.

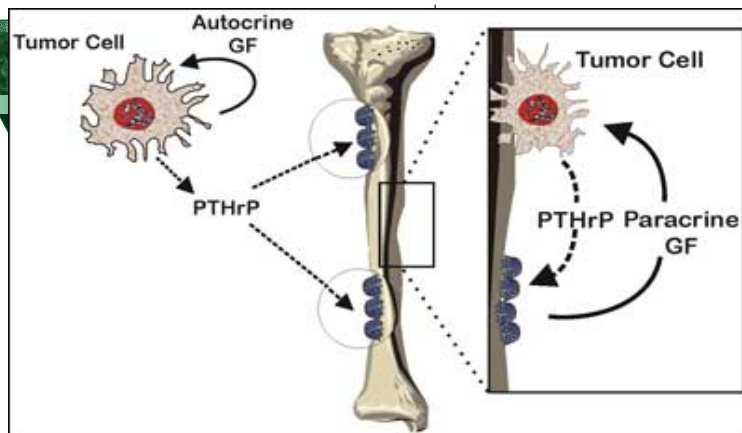


## Parathyroid Hormone Related Peptide (PTHrP)

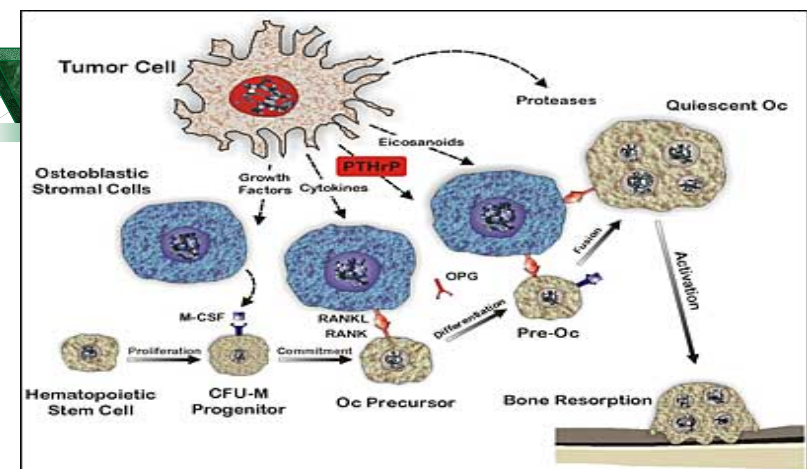
- ✓ PTHrP byl objeven jako mediátor syndromu "*humoral hypercalcemia of malignancy*" (HHM).
- ✓ Při tomto syndromu dochází u různých typů rakovin, obvykle v nepřítomnosti kostních metastáz, k produkci látek podobných PTH, které mohou způsobit biochemické abnormality jako
- ✓ *Hypercalcémie*
- ✓ *Hypofosfatémie*
- ✓ *Zvýšená exkrece cAMP močí*
- ✓ Tyto účinky se podobají účinku PTH, ale objevují se v nepřítomnosti detekovatelných cirkulujících hladin PTH.



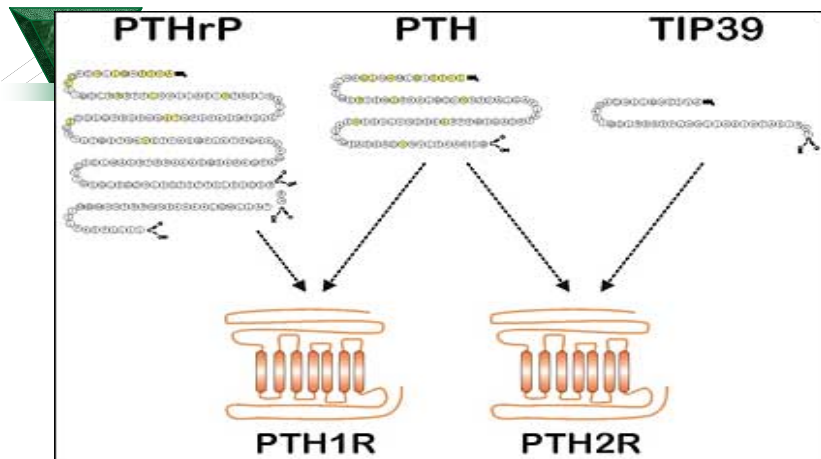
Genetic families of PTH and PTHrP: PTHrP, PTH and TIP39 are probably members of the same genetic family. Their receptors PTH1R and PTH2R are 7 transmembrane G protein-coupled receptors.



Production of PTHrP regulated by growth factor (GF) in tumor states. Tumor cells are able to be stimulated at a distance (outside the bone) by autocrine growth factors to an increased production of PTHrP. It reaches via circulation the bone tissue and supports bone resorption. Metastatic tumor cells in the bone are able to secrete PTHrP supporting bone resorption and paracrine growth factors which further support PTHrP production.



Produkce látek resorbujících kost nádorem. Nádorové buňky uvolňují proteázy, které mohou podporovat progresi tumoru přes nemineralizovanou matrix. Tyto buňky mohou uvolňovat také PTHrP, cytokiny, eicosanoidy a růstové faktory (EGF), které mohou stimulovat osteoblastické stromální buňky k tvorbě cytokinů jako M-CSF a RANKL. RANKL se může vázat na svůj receptor RANK na osteoklastických buňkách a zvyšovat produkci a aktivaci mnohjaderných osteoklastů, které jsou schopny resorbovat mineralizovanou kost.



Genetické rodiny PTH a PTHrP: PTHrP, PTH and TIP39 jsou zřejmě členy jedné genetické rodiny. Jejich receptory PTH1R a PTH2R jsou 7 transmembránovými G protein-coupled receptory.

## Účinky PTHrP

PTHrP působí na

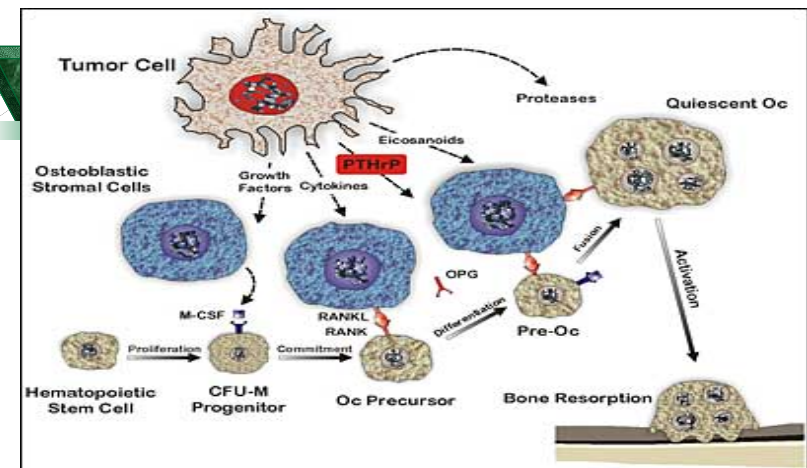
- Iontovou homeostázu
- Relaxaci hladkých svalů
- Buněčný růst, diferenciaci a apoptózu.
- Normální kalciovou homeostázu ve fetálním období

Většina fyziologických efektů se děje způsobem parakrinním/autokrinním.

V dospělosti je homeostáza Ca a P pod vlivem PTH, zatímco hladiny PTHrP jsou u zdravých dospělých velmi nízké až nedetekovatelné. To se mění při vzniku *neoplasm* konstitutivně produkujících PTHrP, kdy PTHrP napodobuje účinky PTH na kost a ledviny a rozvíjející se hyperkalcémie inhibuje endogenní sekreci PTH.

## Účinky PTHrP na

- **Buněčný růst, diferenciaci a apoptózu v mnohých fetálních i dospělých tkáních.** Největší účinky má na kost. Největší změny na chrupavčitých růstových ploténkách, kde v nepřítomnosti PTHrP dochází k redukci proliferace chondrocytů s akcentací diferenciace a apoptózy chondrocytů
- **Normální vývoj chrupavčité růstové ploténky.** Ve fetálním období PTH hraje dominantně anabolickou roli ve vývoji trabekulární kosti. PTHrP reguluje vývoj růstové ploténky. Postnatálně PTHrP jako parakrinní/autokrinní regulátor přebírá anabolickou roli pro homeostázu kosti, kdežto PTH především udržuje hladinu  $Ca^{++}$  v ECT prostřednictvím resorbce kostí.

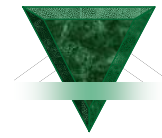


Produkce látek resorbujících kost nádorem. Nádorové buňky uvolňují proteázy, které mohou podporovat progresi tumoru přes nemineralizovanou matrix. Tyto buňky mohou uvolňovat také PTHrP, cytokiny, eicosanoidy a růstové faktory (EGF), které mohou stimulovat osteoblastické stromální buňky k tvorbě cytokinů jako M-CSF a RANKL. RANKL se může vázat na svůj receptor RANK na osteoklastických buňkách a zvyšovat produkci a aktivaci mnohjaderných osteoklastů, které jsou schopny resorbovat mineralizovanou kost.



## Stavy spojené s hyperparathyreoidismem-osteodystrofií

- ✓ *Primární hyperparathyreoidismus* je následkem onemocnění příštítných tělísek, nejčastěji adenomu.
- ✓ Příznaky: chronická hyperkalcémie, nefrokalcinóza, **osteodystrofií** jako projev excesivní kostní remodelace.



## Stavy spojené s hyperparathyreoidismem-osteodystrofií

- ✓ *Sekundární hyperparathyreoidismus* - obvykle u chronického onemocnění ledvin s tendencí k rozvoji chronického ledvinného selhání v důsledku neschopnosti ledvin resorbovat kalcium- **renální osteodystrofií** jako projev excesivní kostní remodelace. .
- ✓ Jiné příčiny-obvykle nutriční: deficit kalcia a fosfátů ve stravě, nadbytek fosfátů ve stravě.



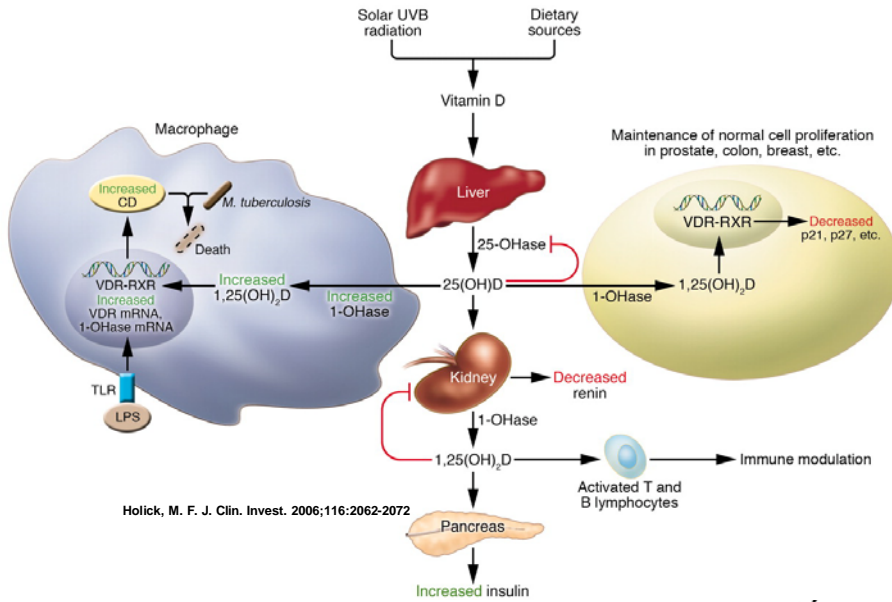
## Stavy spojené s hypoparathyreoidismem

- ✓ *Hypoparathyreoidismus* - vede k poklesu hladin kalcia a vzestupu fosfátů v krvi.
- ✓ Příčiny: chirurgické odstranění příštítných tělísek, resp. thyreoidey.
- ✓ Příznaky: tetanické křeče v důsledku poklesu hladiny ionizovaného kalcia v krvi



## Deficit vitamínu D

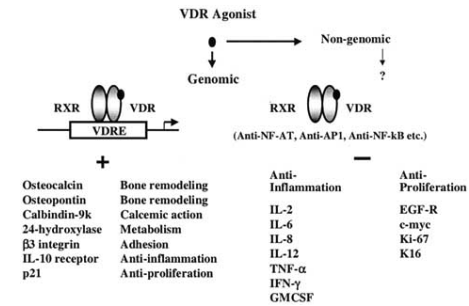
- ✓ U dětí křivice-deformace dlouhých kostí v důsledku zvýšené měkkosti kostí.
- ✓ U dospělých osteomalácie.
- ✓ *Genetické defekty ve VDR* (syndromy hereditární resistance na vitamín D).
- ✓ *Vážná onemocnění jater a ledvin.*
- ✓ *Nedostatečná expozice slunečnímu záření*



Copyright ©2006 American Society for Clinical Investigation



## Regulation exprese genů prostřednictvím VDR



## Osteoporóza



Normal



Osteoporotic bone

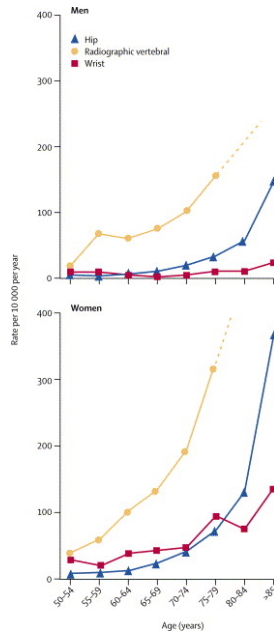


## Osteoporóza

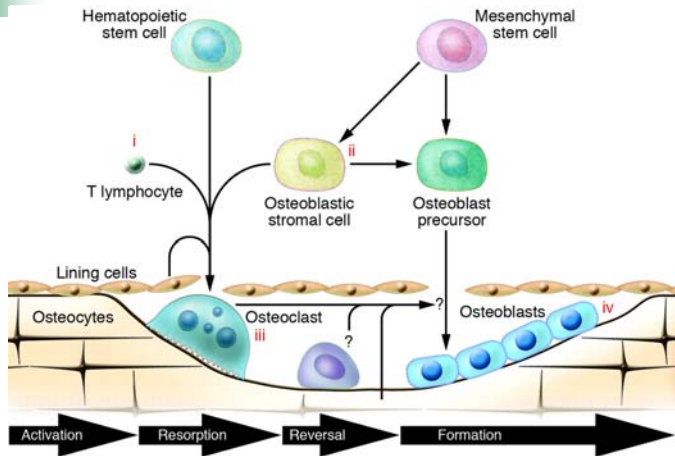
- ✓ Během menopauzy dochází k v důsledku poklesu estrogenu k akceleraci jak markerů destrukce, tak novotvorby kostí.
- ✓ Deficit estrogenu narušuje novotvorbu během kostní remodelace reagující na mechanické zatížení, což vede v letech po menopauze k progresivní ztrátě denzity kostí.
- ✓ Léčení estrogenu zvyšuje kostní masu i u 80letých žen.
- ✓ Hladiny estrogenu udržujících kostní hmotu jsou nižší než hladiny pro udržení funkce klasických cílových orgánů pro estrogenu (prsní žláza a děloha. Tato vyšší senzitivita kostry na estrogenu zřejmě souvisí s věkem.
- ✓ Estrogenu jsou kritické pro uzavírání epifyzálních štěrbin v pubertě u dívek i u hochů
- ✓ Estrogenu regulují kostní obrat u žen i u mužů
- ✓ Osteoporóza u starých mužů je více asociována s nízkými hladinami estrogenu než androgenu.



Age-specific and sex-specific incidence of radiographic vertebral, hip, and distal forearm fractures  
Data derived from European Prospective Osteoporosis Study and General Practice Research Database.



## Remodelace kostí. Místa pro akci estrogenů (i)



Raisz, L. G. J. Clin. Invest. 2005;115:3318-3325



## Základní patogenetické mechanismy osteoporózy

- ✓ Fragilita skeletu může být způsobena
- ✓ (a) neschopností produkovat kostru optimální masy a síly během růstu
- ✓ (b) zvýšenou kostní resorbci, která má za následek snížení kostní masy a porušení mikroarchitektury kosti
- ✓ (c) neadekvátní novotvornou odpovědí kosti na zvýšenou resorbci během kostní remodelace.
- ✓ Kostní remodelace představuje u dospělé kosti hlavní aktivitu. Kostní remodelace neboli BMU (=bone multicellular units).



## Osteoporóza indukovaná kortikoidy

- ✓ Modifikují proliferativní a metabolické aktivity kostních buněk.
- ✓ Inhibují osteoblastogenezi
- ✓ Redukují životní poločas osteoblastů, což vede ke snížené novotvorbě kostí.

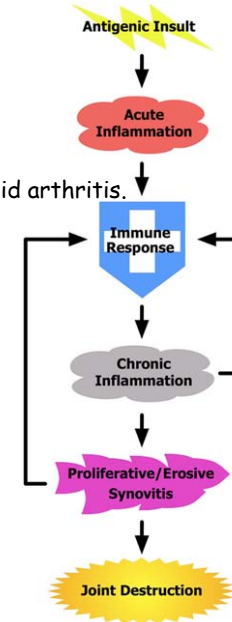


# Articular degenerative diseases

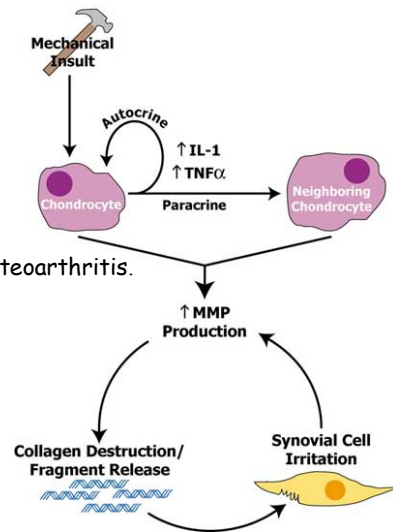
- ✓ The irreversible destruction of the cartilage, tendon, and bone that comprise synovial joints is the hallmark of both rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA).
- ✓ While cartilage is made up of proteoglycans and type II collagen, tendon and bone are composed primarily of type I collagen.
- ✓ RA is an autoimmune disease afflicting numerous joints throughout the body; in contrast, OA develops in a small number of joints, usually resulting from chronic overuse or injury.
- ✓ In both diseases, inflammatory cytokines such as interleukin-1 beta (IL-1 beta) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) stimulate the production of matrix metalloproteinases (MMPs), enzymes that can degrade all components of the extracellular matrix.
- ✓ The collagenases, MMP-1 and MMP-13, have predominant roles in RA and OA because they are rate limiting in the process of collagen degradation.
- ✓ MMP-1 is produced primarily by the synovial cells that line the joints, and MMP-13 is a product of the chondrocytes that reside in the cartilage. In addition to collagen, MMP-13 also degrades the proteoglycan molecule, aggrecan, giving it a dual role in matrix destruction.
- ✓ Expression of other MMPs such as MMP-2, MMP-3 and MMP-9, is also elevated in arthritis and these enzymes degrade non-collagen matrix components of the joints.
- ✓ To date, however, no effective clinical inhibitors of MMPs exist.



## Pathogenesis of rheumatoid arthritis.



## Pathogenesis of osteoarthritis.



# Articular degenerative diseases

