



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ (ΕΠΕΜΥ)

Χειμερινό Επιστημονικό Σεμινάριο Μυοσκελετικών Παθήσεων 2012

**8-11 Μαρτίου 2012
ΛΙΜΝΗ ΠΛΑΣΤΗΡΑ
Παραδοσιακοί ξενώνες**



**«Η αντιμετώπιση και το κόστος των αυτοάνοσων
και των μεταβολικών μυοσκελετικών παθήσεων»**

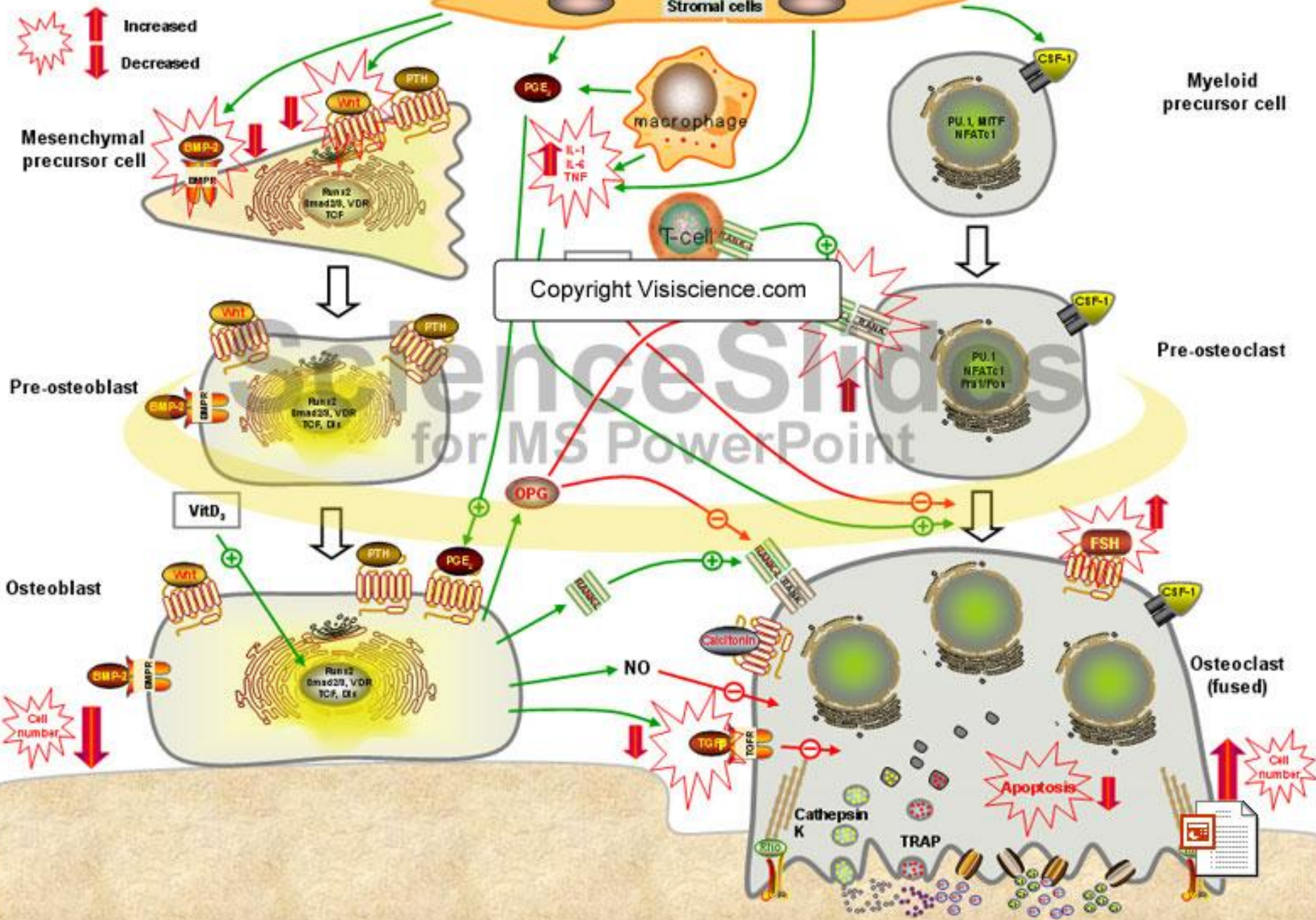


Μηχανισμοί της οστεοπόρωσης και θέσεις δράσης των φαρμάκων



Δήμος Κ. Πατρίκος
Ρευματολόγος 401 ΓΣΝΑ
Λίμνη Πλαστήρα 9/3/12

Mechanisms of osteoporosis

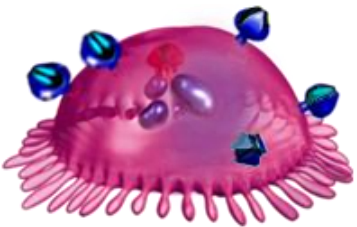


Βασικός Μηχανισμός Οστεοπόρωσης

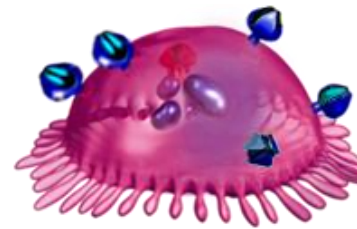
Οστεοπόρωση = Ευθραυστότητα =

1. Αποτυχία επίτευξης κατάλληλης οστικής μάζας και αντοχής στην ενηλικίωση
2. Αυξημένη οστική απορρόφηση = μειωμένη οστική μάζα + διαταραγμένη μικροαρχιτεκτονική του οστού
3. Ανεπαρκής παραγωγή

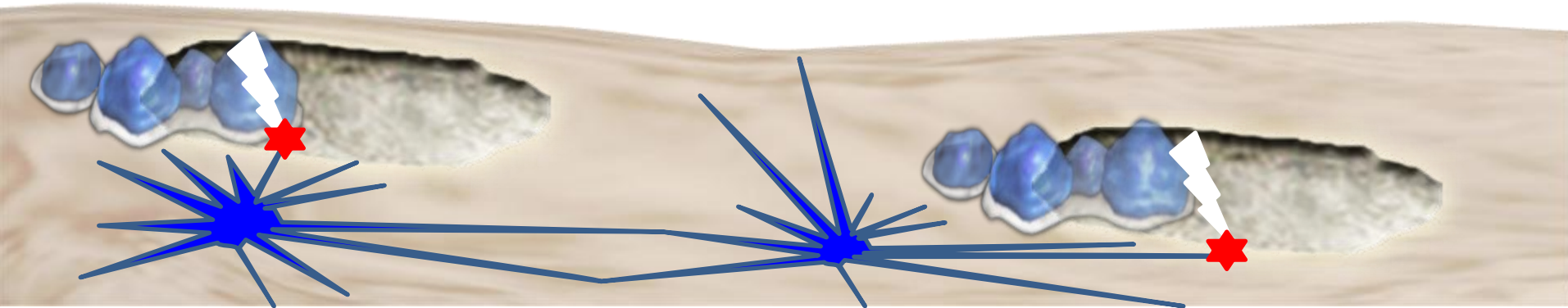
Φυσιολογικός ρυθμός οστικής ανακατασκευής



Απορρόφηση 2-3 εβδομάδες



Παραγωγή 3 μήνες

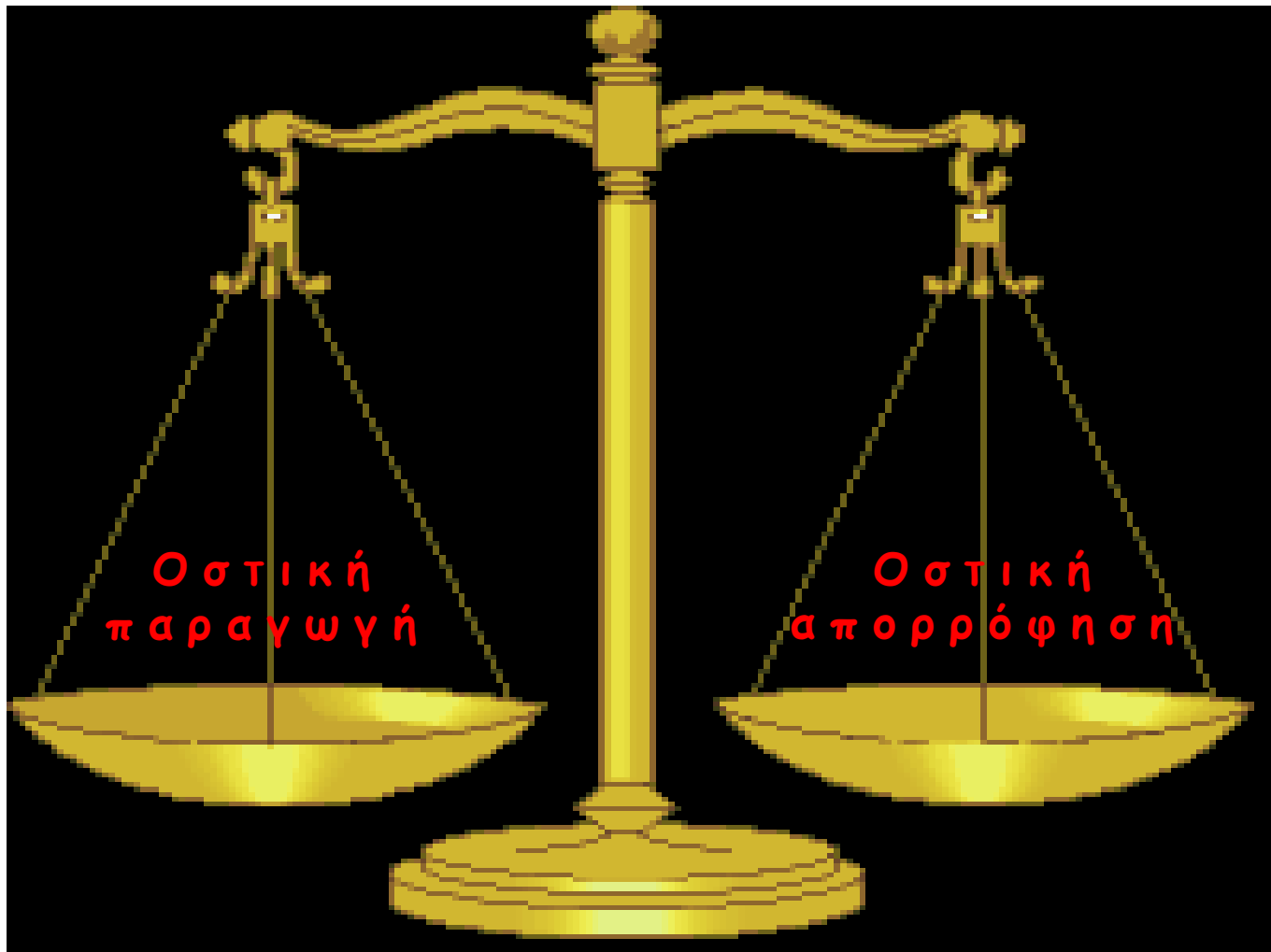


Συνεχής ανακατασκευή των οστών με στόχο:

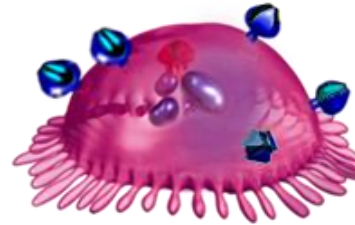
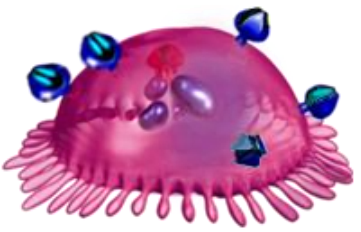
- ✓ Επιδιόρθωση μικροκαταγμάτων
- ✓ Διατήρηση ομοιοστασίας ασβεστίου

Ποσοτικά: Απορρόφηση = Παραγωγή ➡ φυσιολογικό οστόύν

Οστεοπόρωση

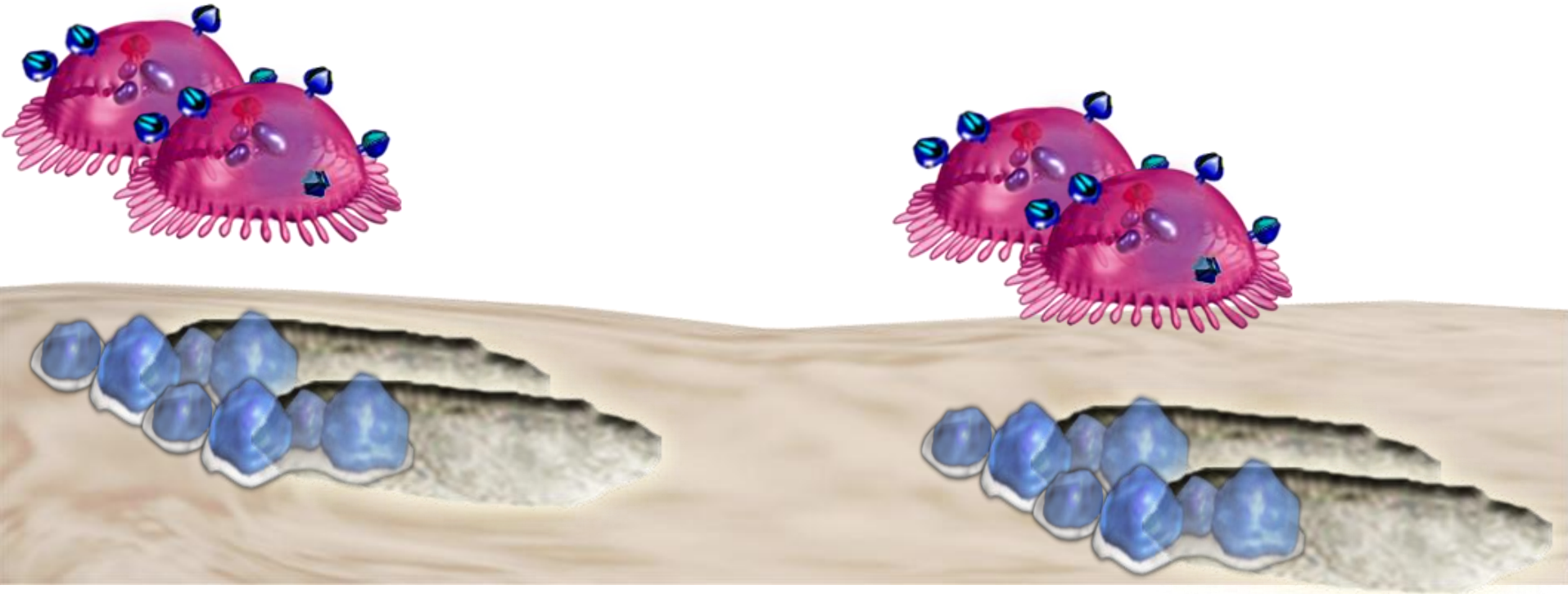


**Οστεοπόρωση = Ανισορροπία οστικής
παραγωγής με την απορρόφηση**

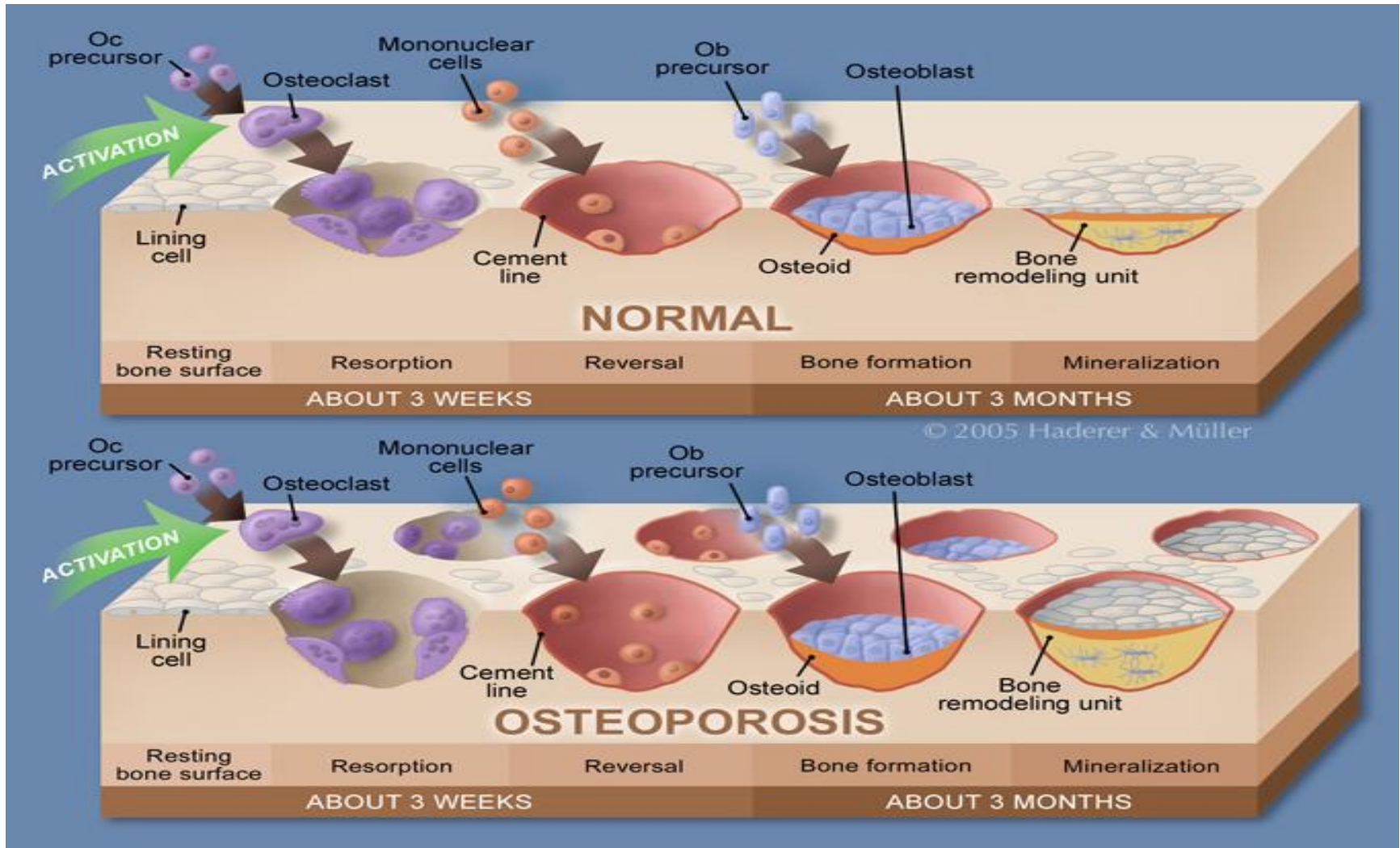


Μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση= Συνδυασμός ανισορροπίας + αυξημένου ρυθμού

Στην εμμηνόπαυση > 10-20%



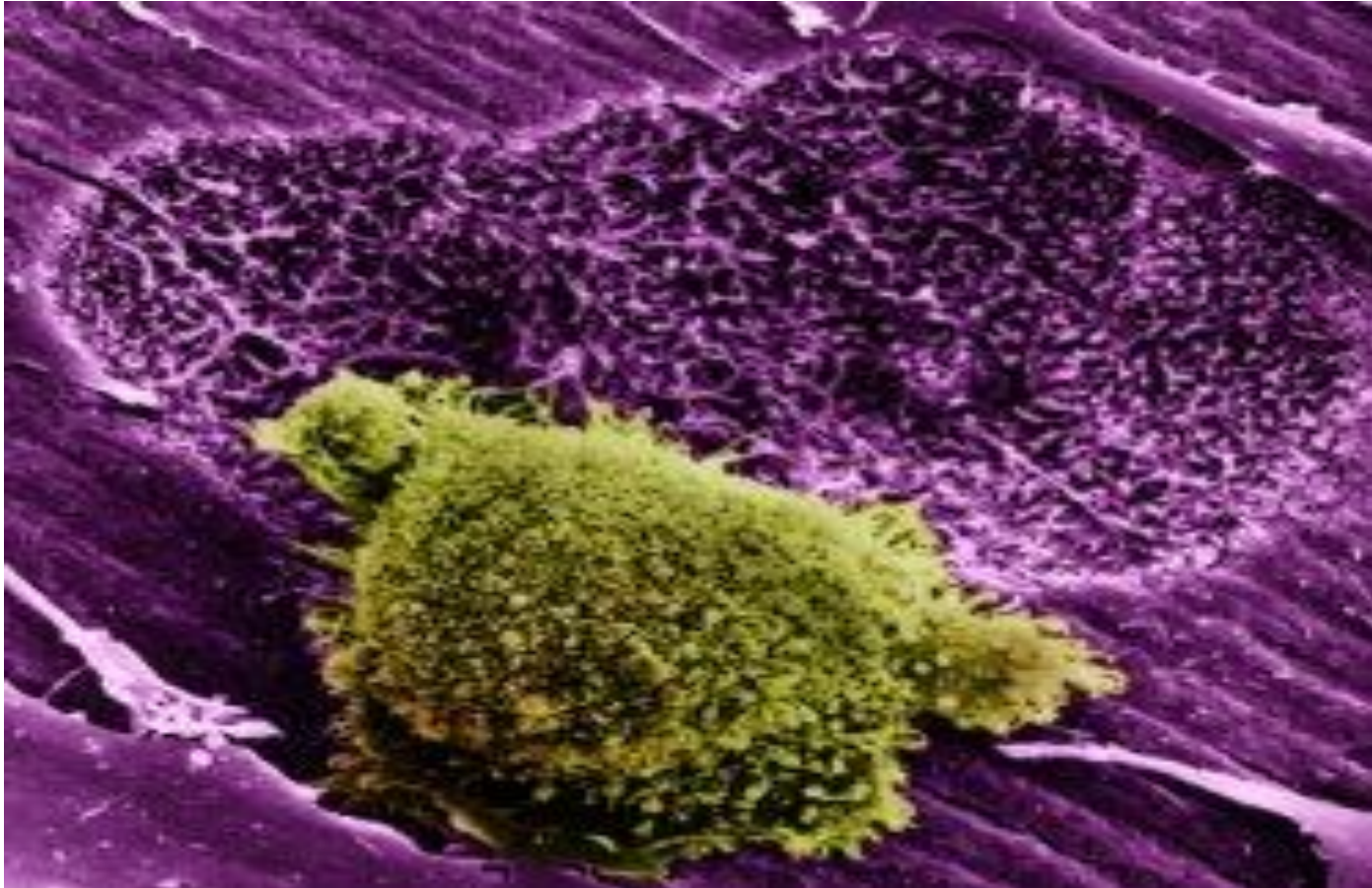
Επιτάχυνση οστικής ανακατασκευής στην Οστεοπόρωση



Σημερινές Θεραπευτικές επιλογές

1. Μείωση του αυξημένου ρυθμού οστικής εναλλαγής
2. Μείωση οστικής απορρόφησης
3. Αύξηση οστικής παραγωγής
4. Συνδυασμός

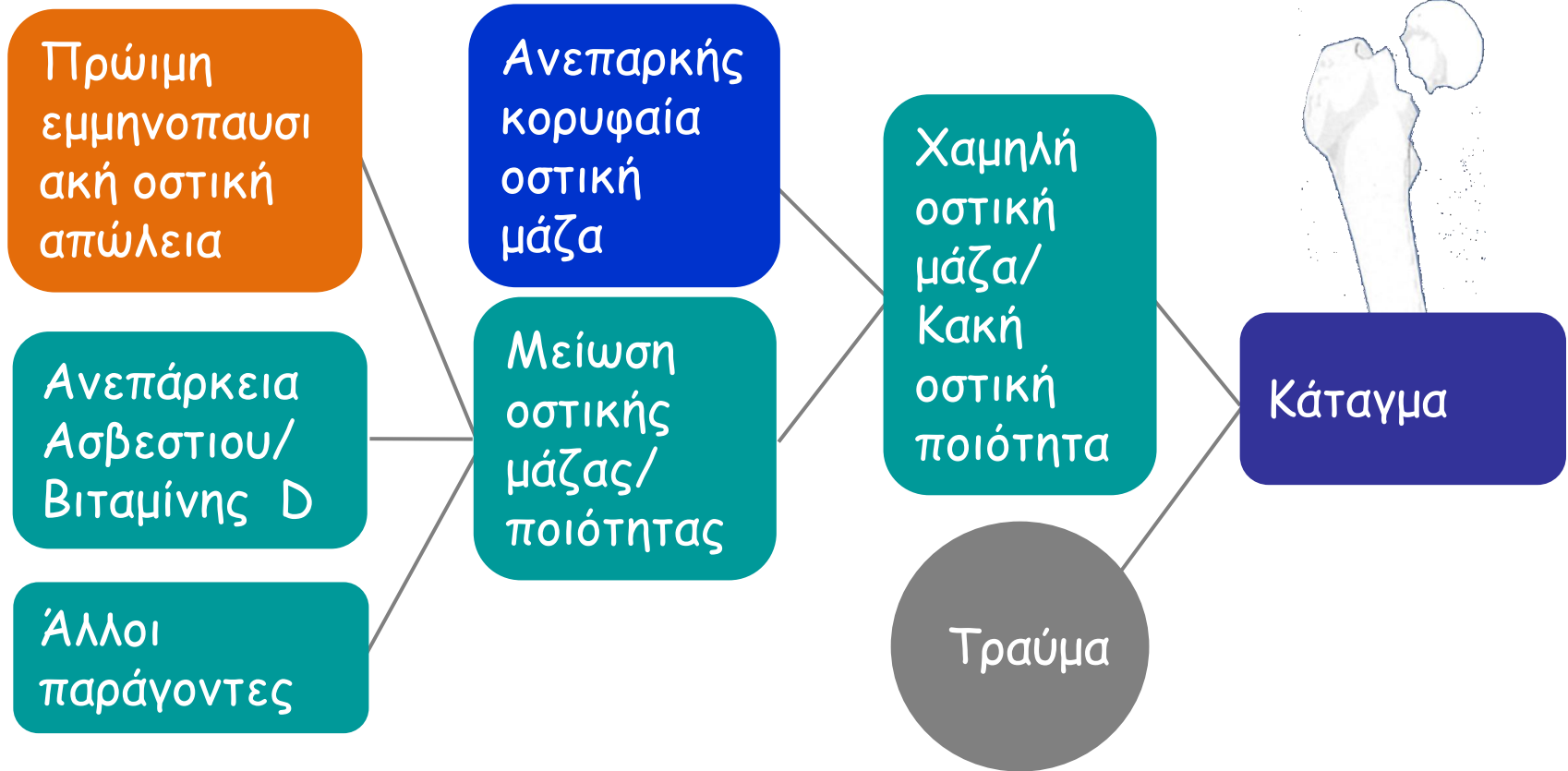
Μειώνοντας την οστική απορρόφηση



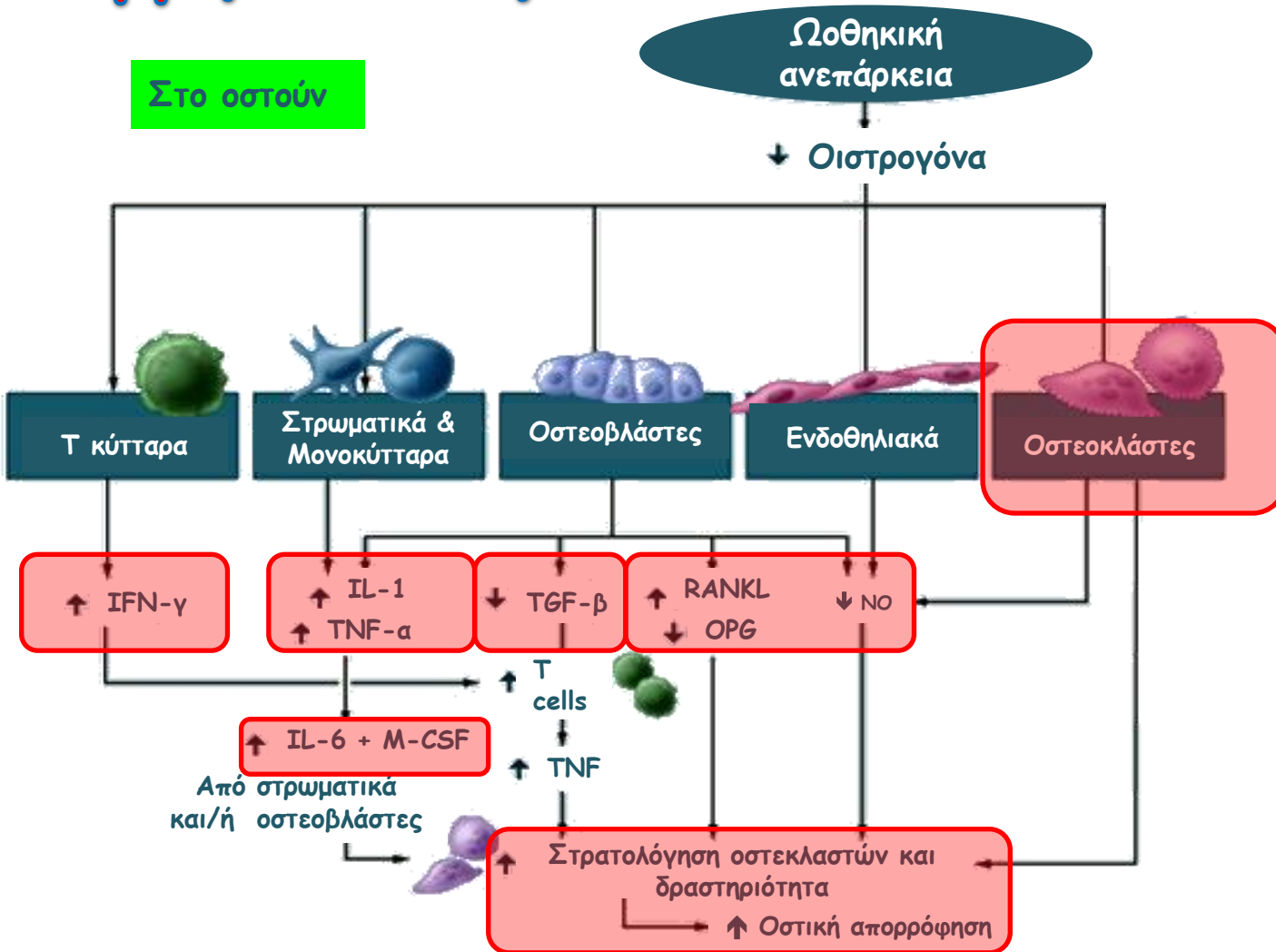
αλλά και το ρυθμό της οστικής εναλλαγής

Παθοφυσιολογία οστεοπόρωσης

Πρώιμη εμμηνοπαυσιακή οστική απώλεια

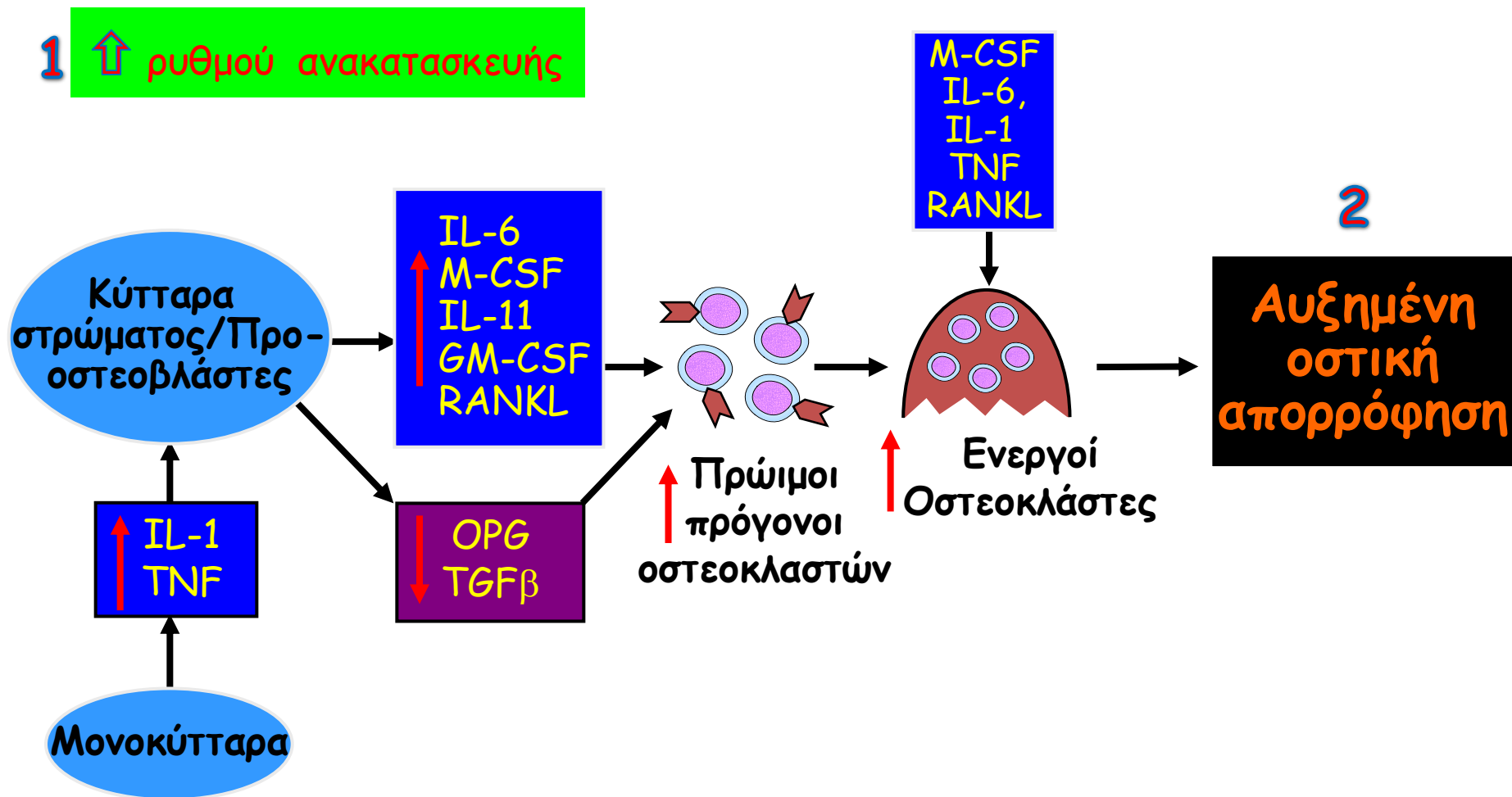


Μηχανισμοί οστικής απώλειας στην εμμηνόπαυση



↓ οιστρογόνων = ↑ οστικής απορρόφησης

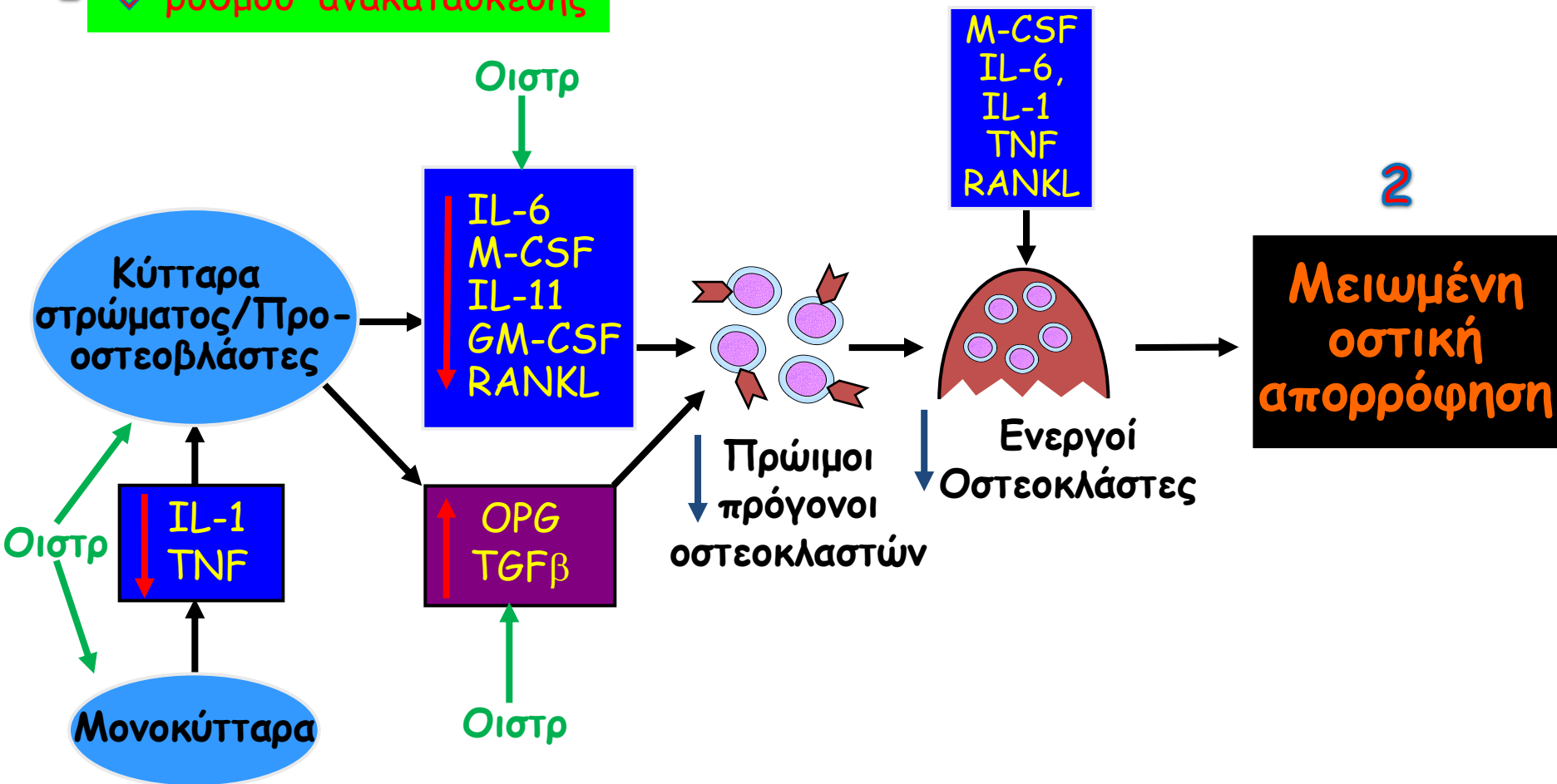
1 ↑ ρυθμού ανακατασκευής



➡ = RANK

Δεν αποτελούν θεραπεία οστεοπόρωσης παρά μόνο υπό συνθήκες

1 ↓ ρυθμού ανακατασκευής



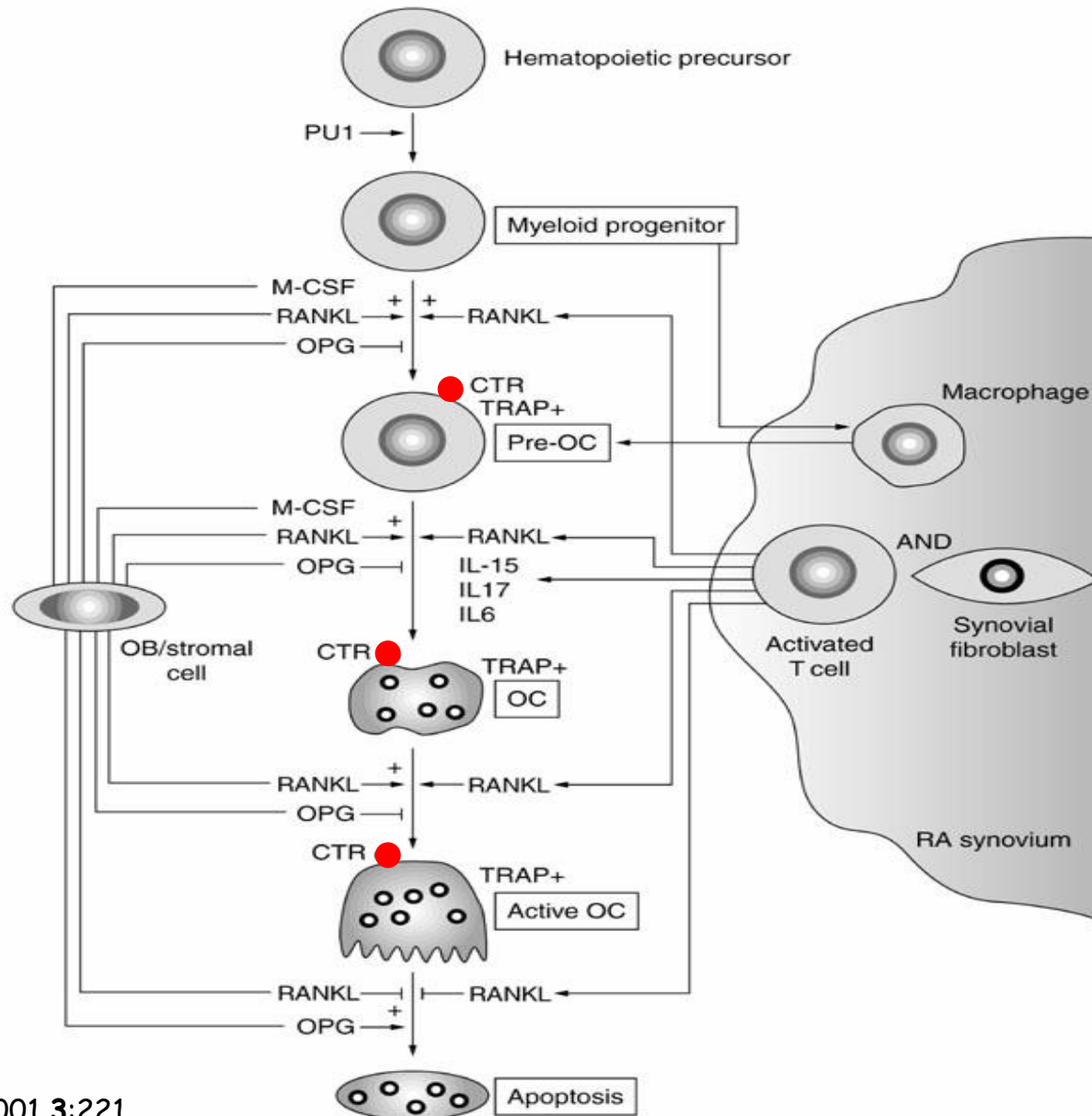
Καλσιτονίνη

Μηχανισμός δράσης

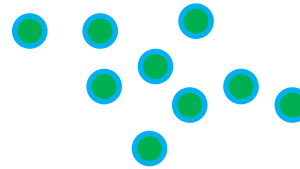
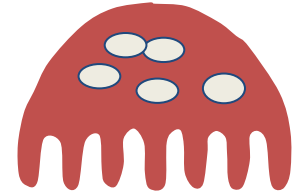
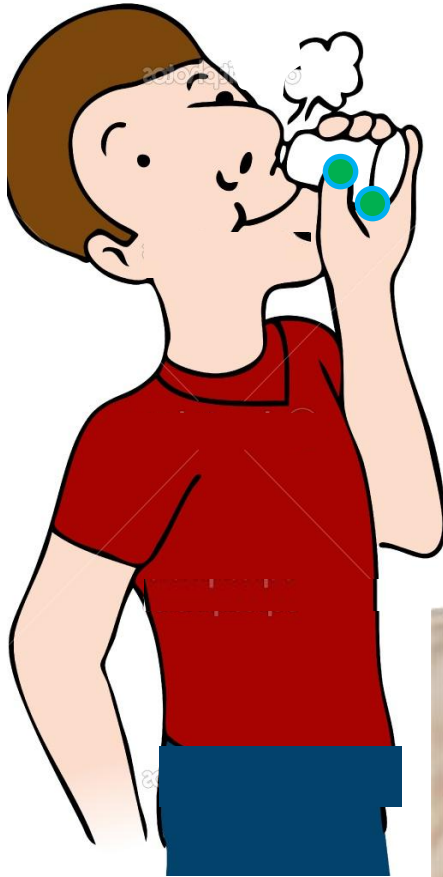
Στόχος οι 1×10^6 υποδοχείς του οστεοκλάστη με αποτέλεσμα:

- Μείωση κινητικότητας
- Απώλεια πτυχωτής επιφάνειας απορρόφησης
- Μείωση εκκριτικής ικανότητας ενζύμων (TRAP, καθεψίνης K)
- Μεταβολή δραστηριότητας ενζύμων (ΑΤΡασών) με αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή HCl.

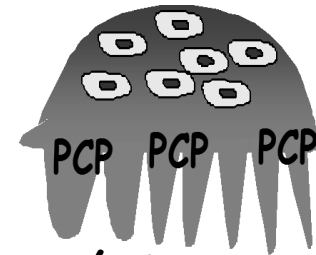
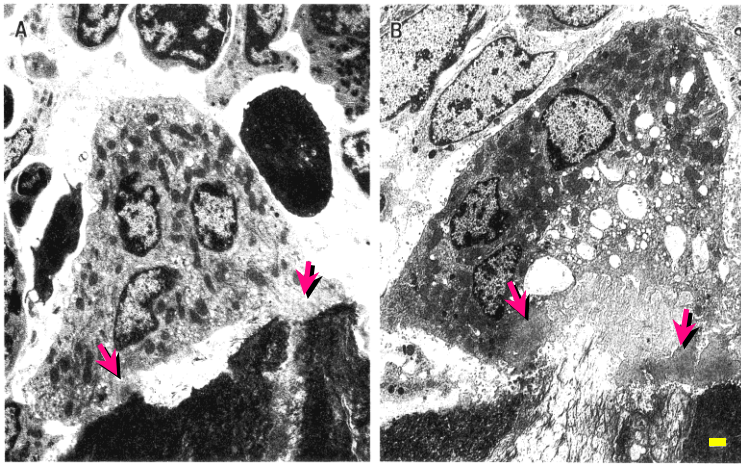
KALΣITONINH



Μηχανισμός δράσης της καλσιτονίνης



Διφωσφονικά και οστεοκλάστες



Ενδοκυττάρια πρόσληψη του διφωσφονικού
κατά την οστική απορρόφηση



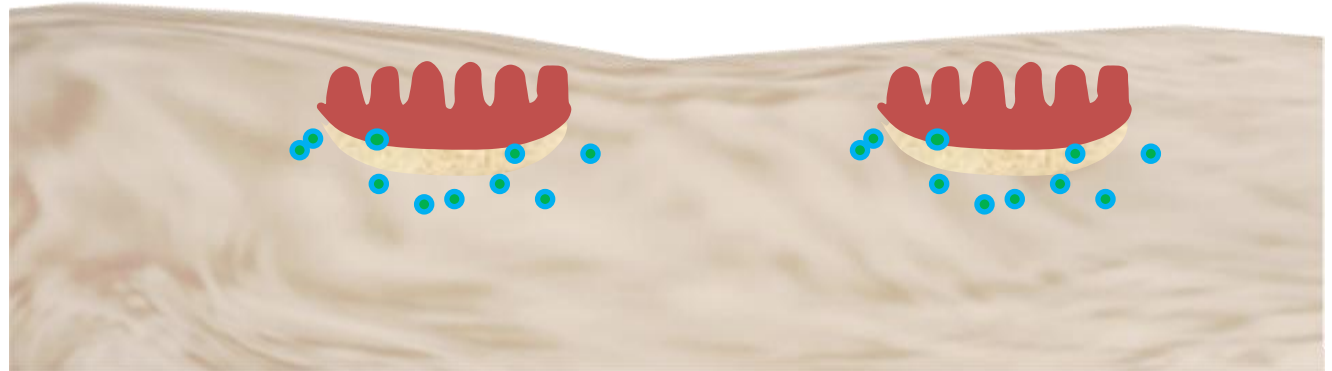
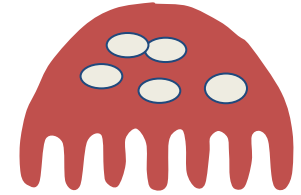
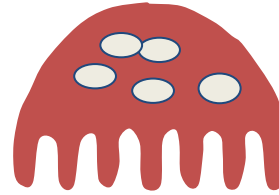
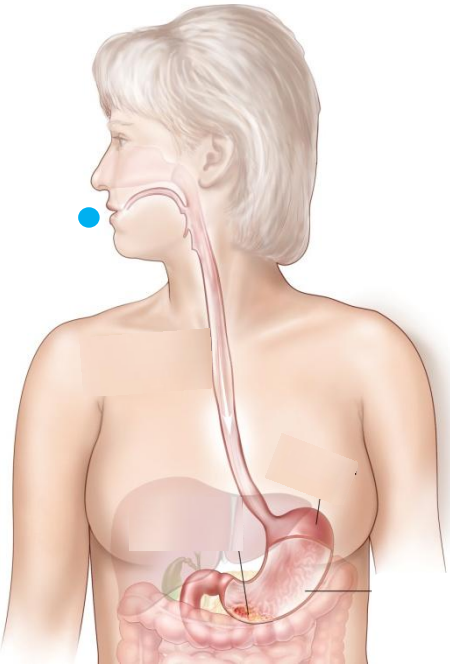
Απώλεια απορροφητικής ικανότητας



Απόπτωση

- ✓ Διάσπαση του κυτταρικού σκελετού
- ✓ Απώλεια κυματοειδούς επιφάνειας
- ✓ Αναστολή λυσοσωμικών ενζύμων
- ✓ Αναστολή των τυροσινοπρωτεϊνικών φωσφατασών

Μηχανισμός δράσης των διφωσφονικών



Οδός μεβαλονικού

$\Delta I\Phi$

Πιθανές θέσεις αναστολής
των διφωσφονικών

HMG-CoA



mevalonate

Θέση δράσης
στατινών

$\Delta I\Phi$

isopentenyl
pyrophosphate

dimethylallyl
pyrophosphate

$\Delta I\Phi$

$\Delta I\Phi$

C_{10} geranylpyrophosphate

farnesyl
pyrophosphate

isopentenyl
pyrophosphate

$\Delta I\Phi$

$\Delta I\Phi$

C_{15}

farnesyl pyrophosphate

farnesylated
proteins

cholesterol

C_{20}

geranylgeranyl pyrophosphate

geranylgeranylated
proteins

$\Delta I\Phi$

$\Delta I\Phi$

isopentenyl
pyrophosphate

Selective Estrogen Receptor Modulators

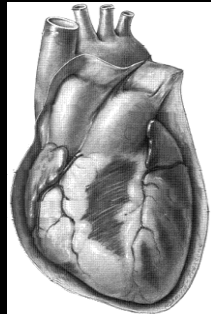
Εκλεκτικοί Τροποποιητές των Οιστρογονικών Υποδοχέων

Συναγωνιστής

Οστά

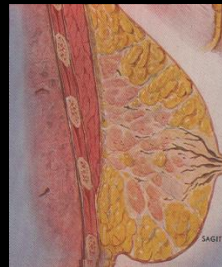


Καρδιά

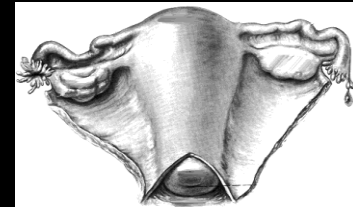


Ανταγωνιστής

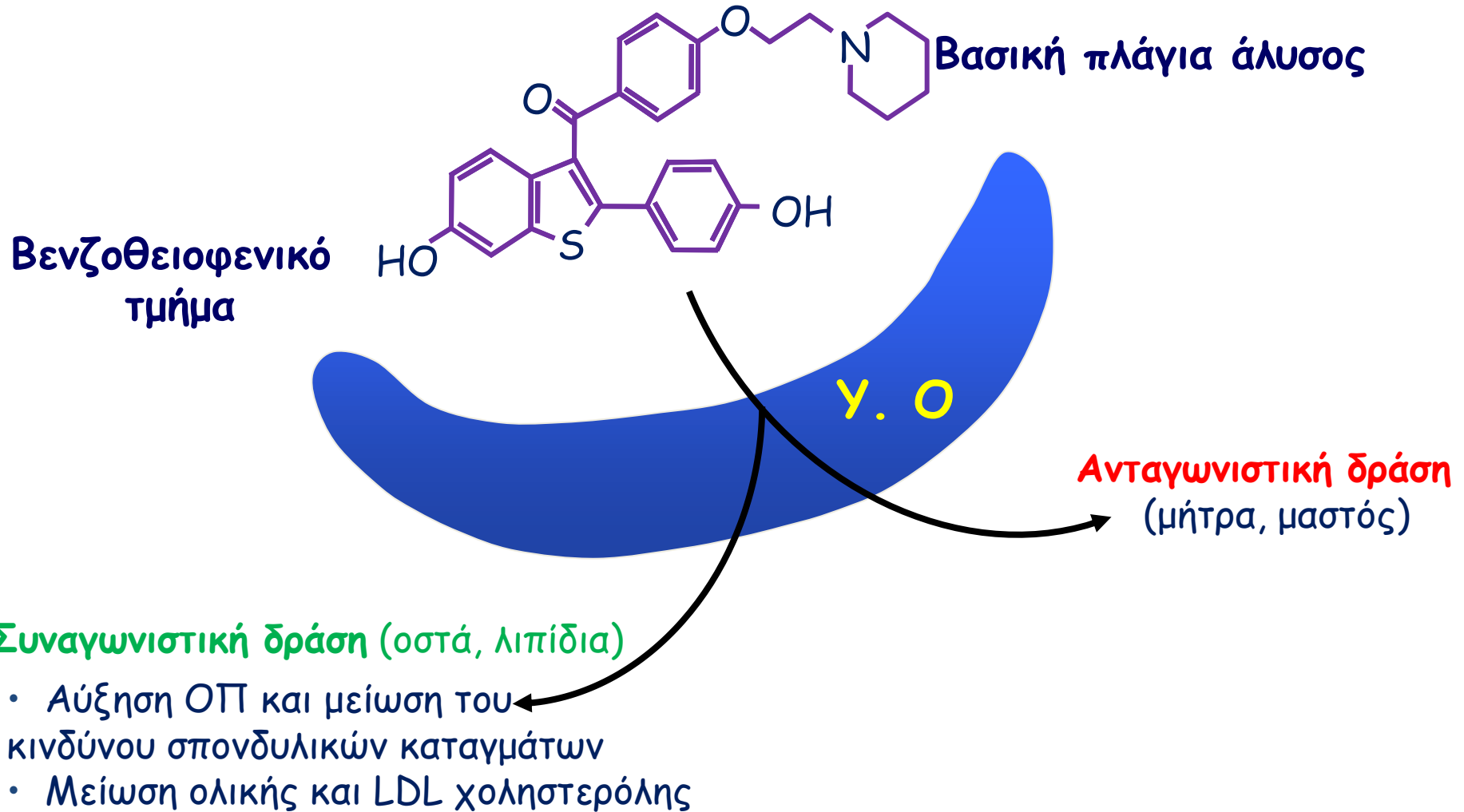
Μαστός

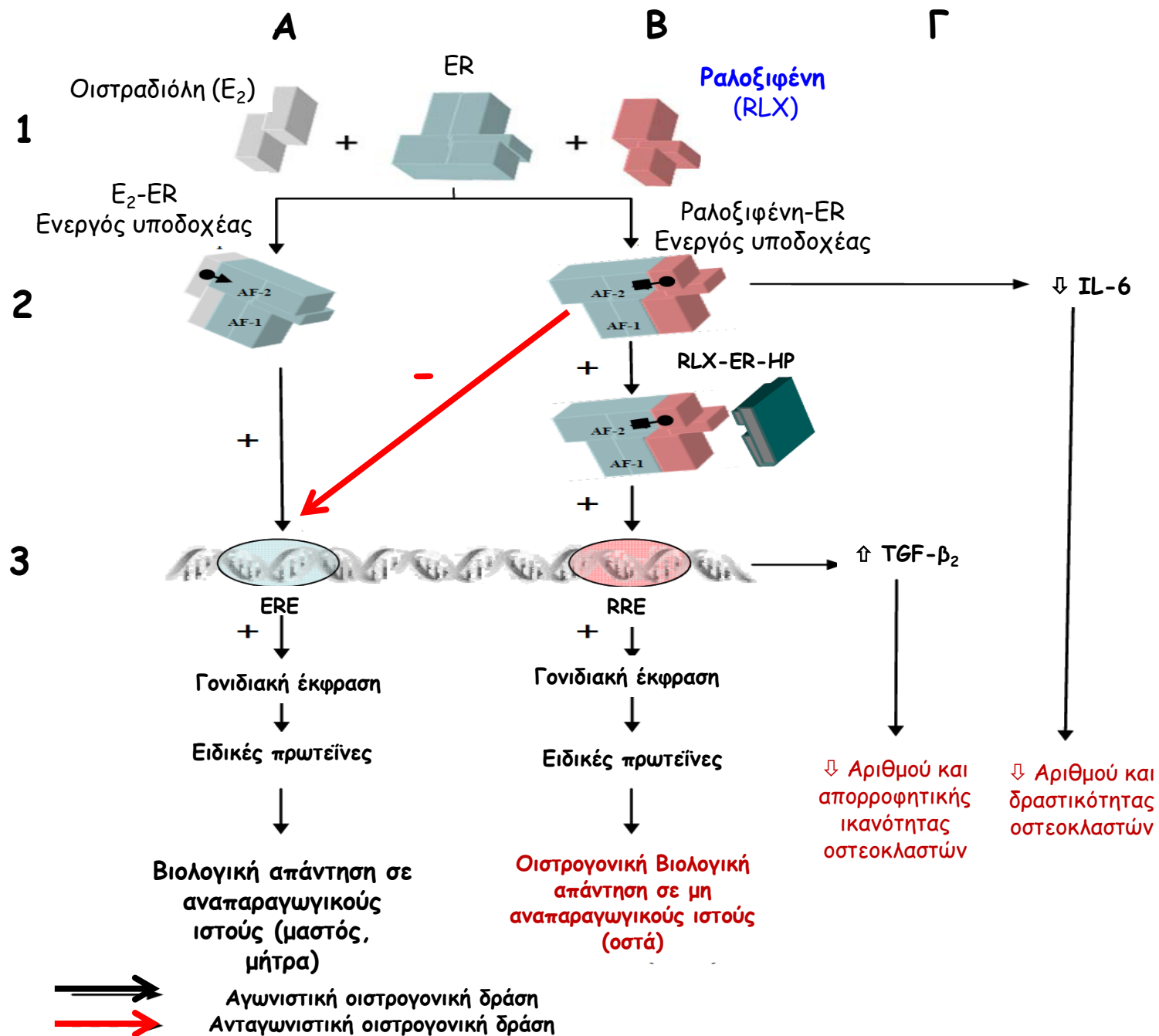


Μήτρα

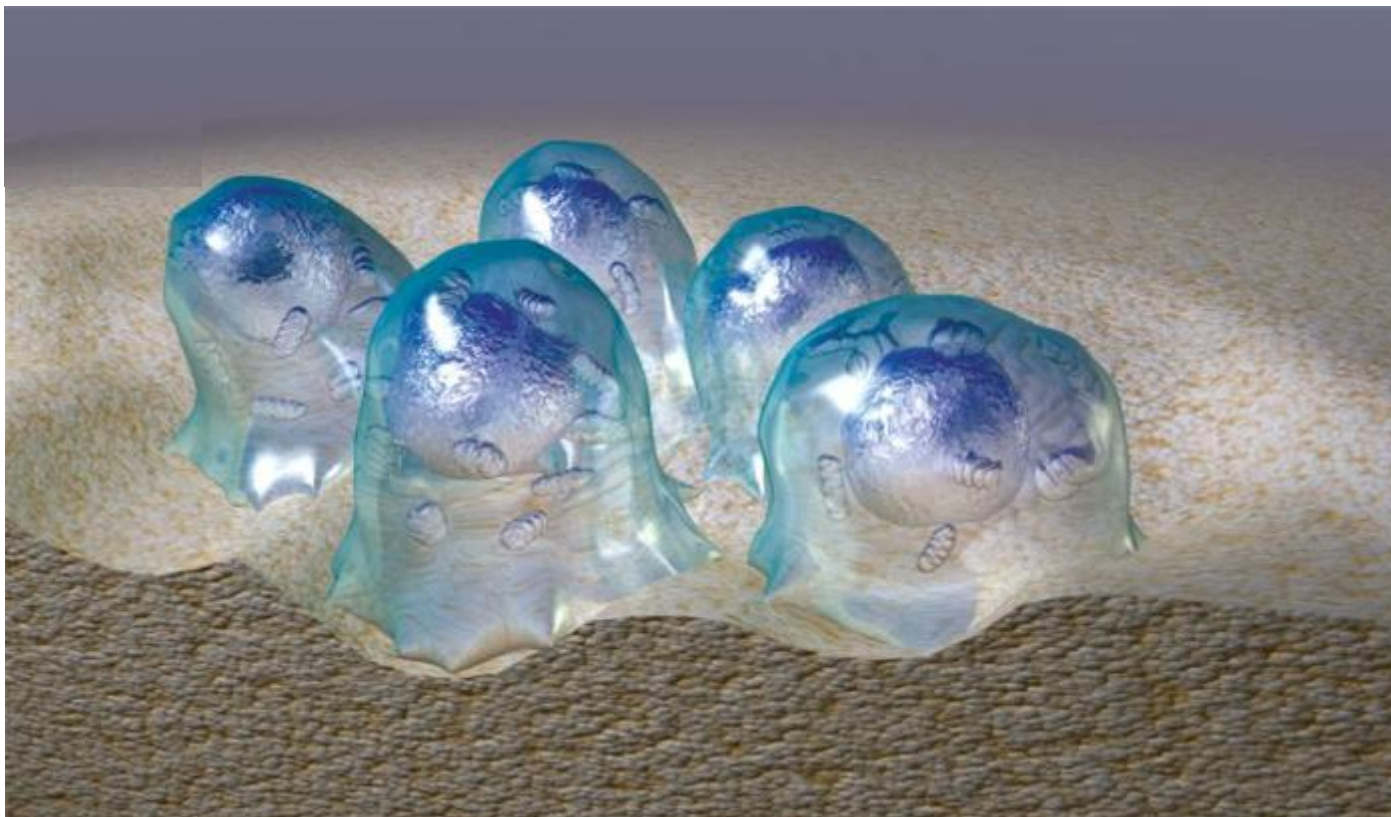


Δράση εξαρτώμενη από τους ιστούς





Αυξάνοντας την οστική παραγωγή



Παραθορμόνη Τρόπος δράσης

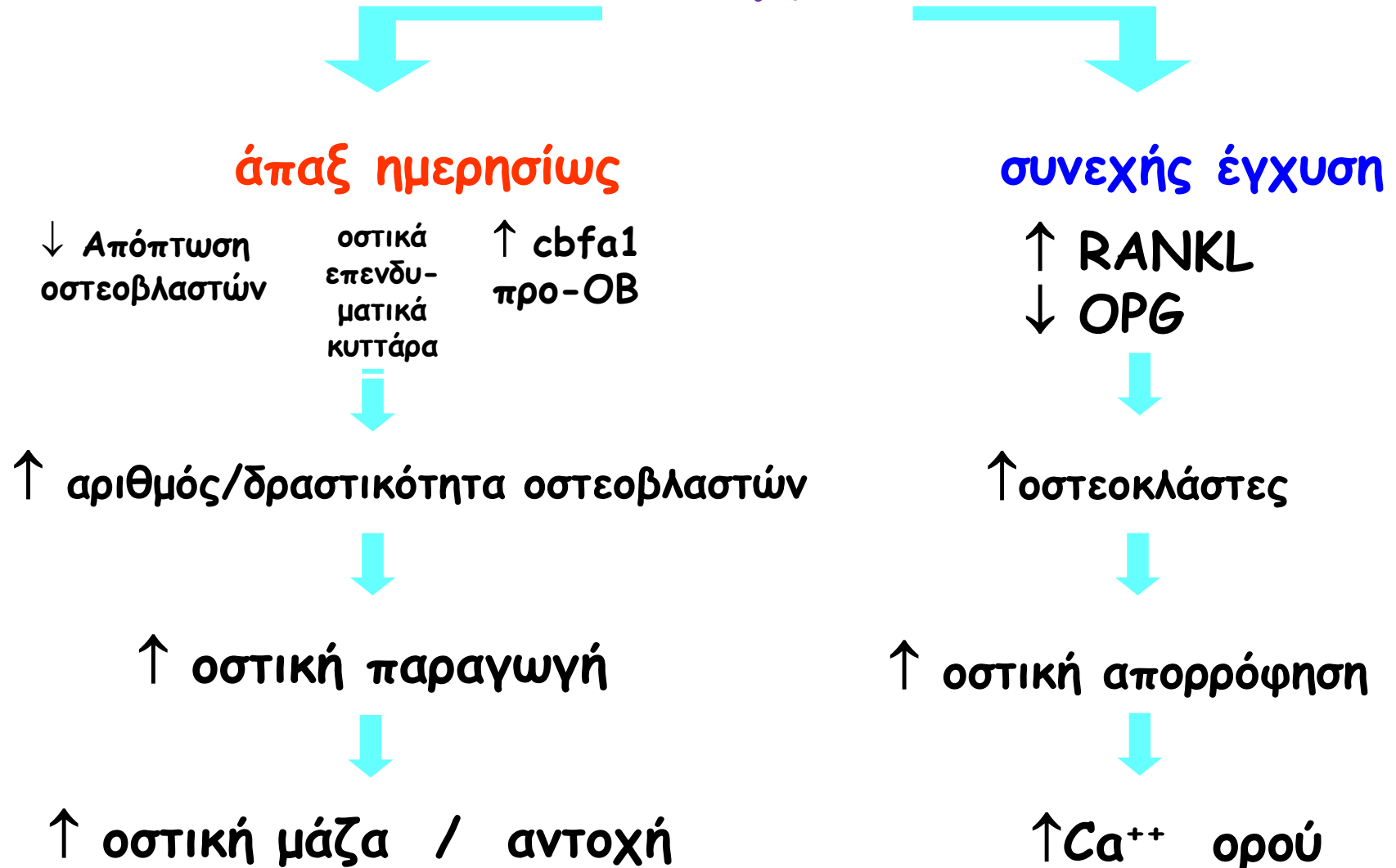
- ✓ Διεγείρει την οστεοβλαστική δραστηριότητα ιδιαίτερα στα δοκιδώδη οστά.

Η διαλείπουσα χορήγηση ΡΤΗ, όπως με την ημερήσια ένεση προκαλεί:

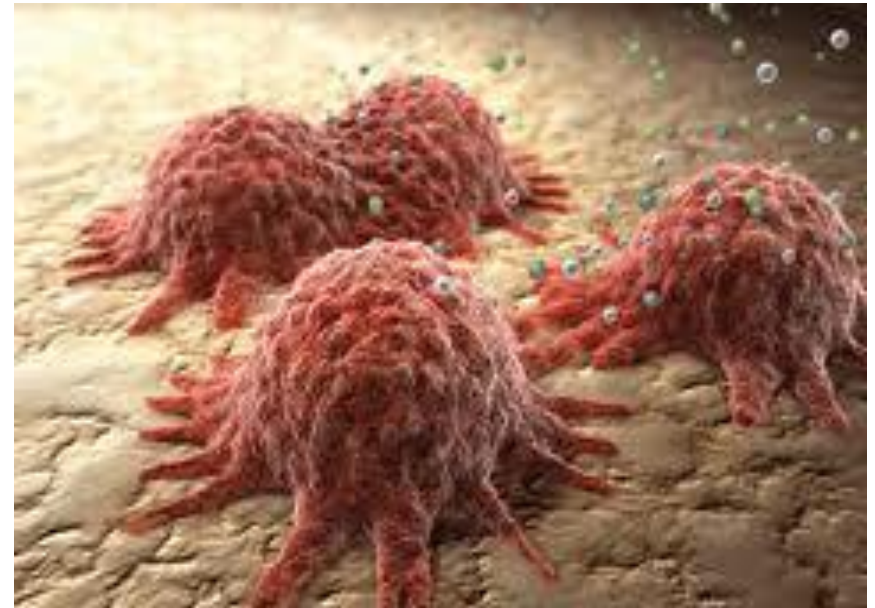
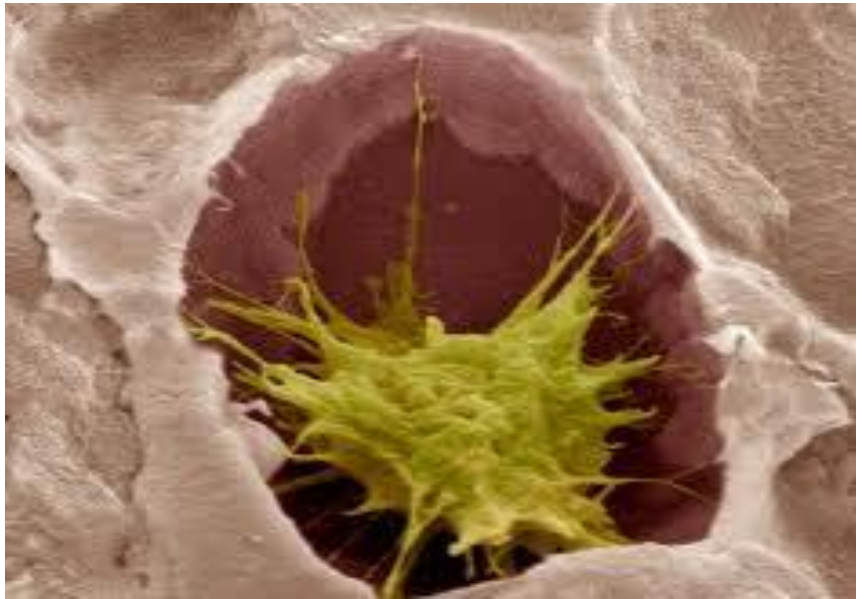
1. Μεγαλύτερη οστεοπαραγωγή απ' ότι απορρόφηση.
2. Διαφορετική έκφραση γονιδίων στις κυτταρικές επιφάνειες απ' ότι η συνεχής.

- ✓ Καταστέλλει την απόπτωση των οστεοβλαστών πράγμα που δικαιολογεί την αυξημένη οστική παραγωγή.

Ο τρόπος χορήγησης καθορίζει την ανταπόκριση του οστού στην παραθορμόνη PTH



Ελέγχοντας οστική απορρόφηση και παραγωγή



ΣΤΡΟΝΤΙΟ

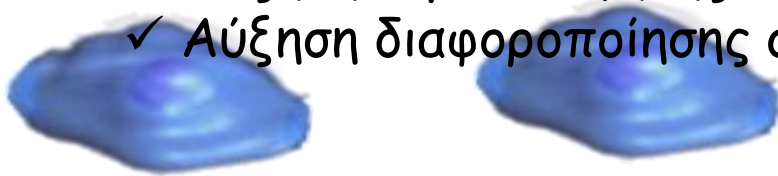
Ranelate Strontium

Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες:

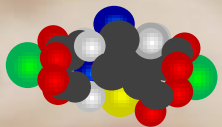
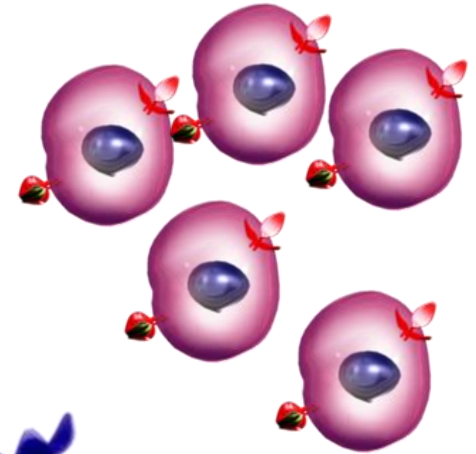
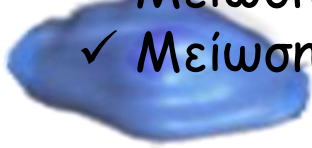
1. Αυξάνει τον οστικό σχηματισμό σε καλλιέργειες οστίτη ιστού, καθώς επίσης και την αντιγραφή των πρόδρομων οστεοβλαστών και τη σύνθεση κολλαγόνου σε καλλιέργειες οστικών κυττάρων
2. Μειώνει την οστική απορρόφηση μειώνοντας τη διαφοροποίηση & τη δράση των οστεοκλαστών

ΣΤΡΟΝΤΙΟ: Διφασικός μηχανισμός δράσης?

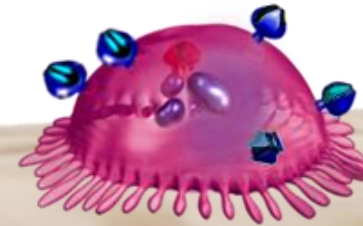
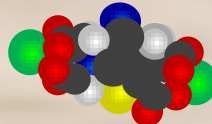
- ✓ Αύξηση στρατολόγησης οστεοβλαστών
- ✓ Αύξηση διαφοροποίησης οστεοβλαστών



- ✓ Μείωση στρατολόγησης οστεοκλαστών
- ✓ Μείωση διαφοροποίησης οστεοκλαστών



Οστική παραγωγή



Οστική απορρόφηση

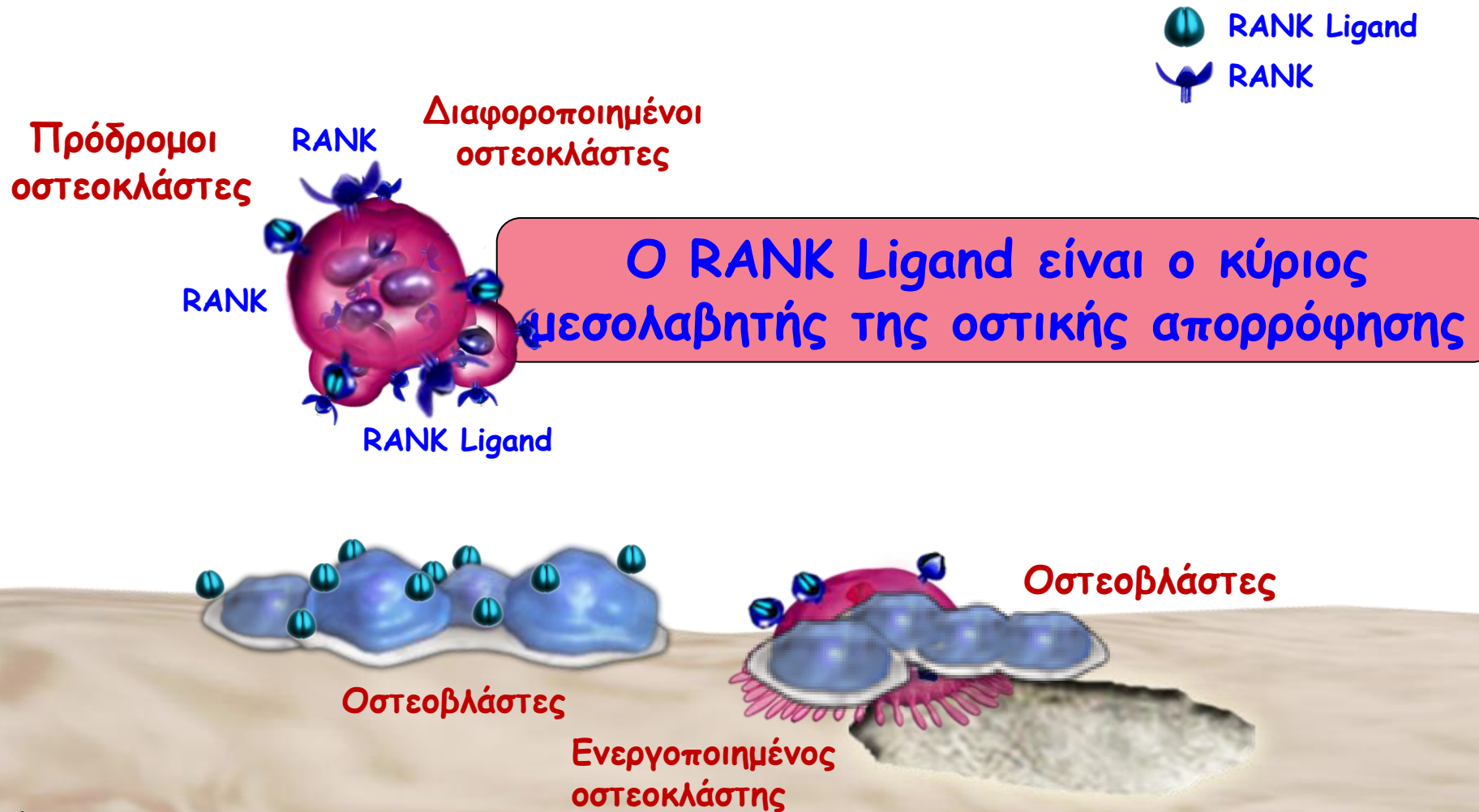
Φαρμακολογική δράση των αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων στα οστικά κύτταρα

Φάρμακο	Οστεοβλάστες	Λιποκύτταρα	Οστεοκλάστες
Διφωσφονικά	↑ Διαφοροποίηση ↑ Δραστηριότητας ↓ Απόπτωση		↓ Διαφοροποίηση ↓ Δραστηριότητας ↑ Απόπτωση
Καλσιτονίνη			↓ Δραστηριότητας ↑ Απόπτωση
Παραθορμόνη	↑ Διαφοροποίηση ↑ Δραστηριότητας ↑ Επιβίωσης	↓ Διαφοροποίηση	↑ Δραστηριότητας
SERMs			↓ Διαφοροποίηση ↓ Δραστηριότητας
Στρόντιο	↑ Διαφοροποίηση ↑ Δραστηριότητας		↓ Δραστηριότητας ↓ Επιβίωσης

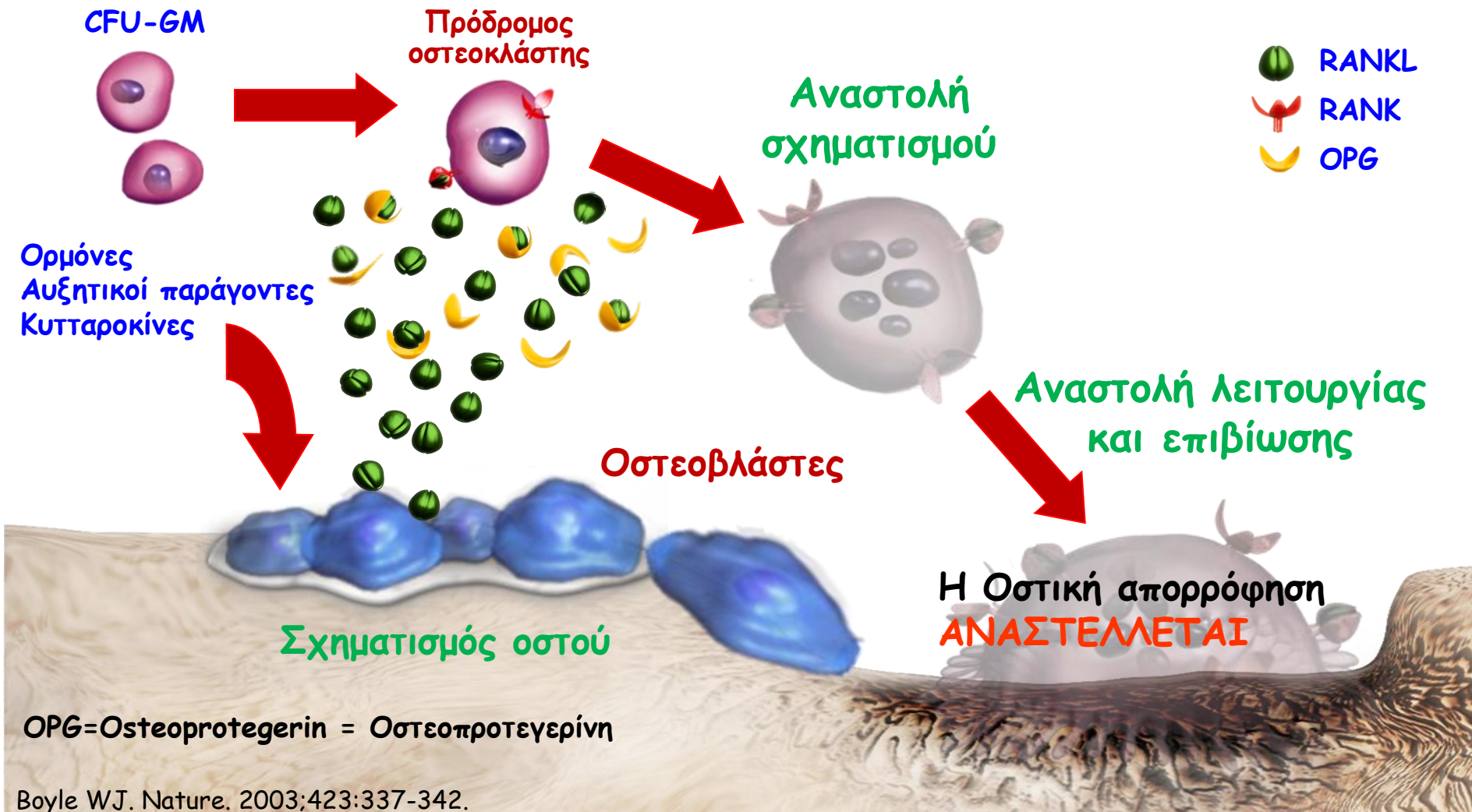
Νέοι δρόμοι Νέα φάρμακα



Οστική ανακατασκευή: Οδός RANKL/RANK/OPG



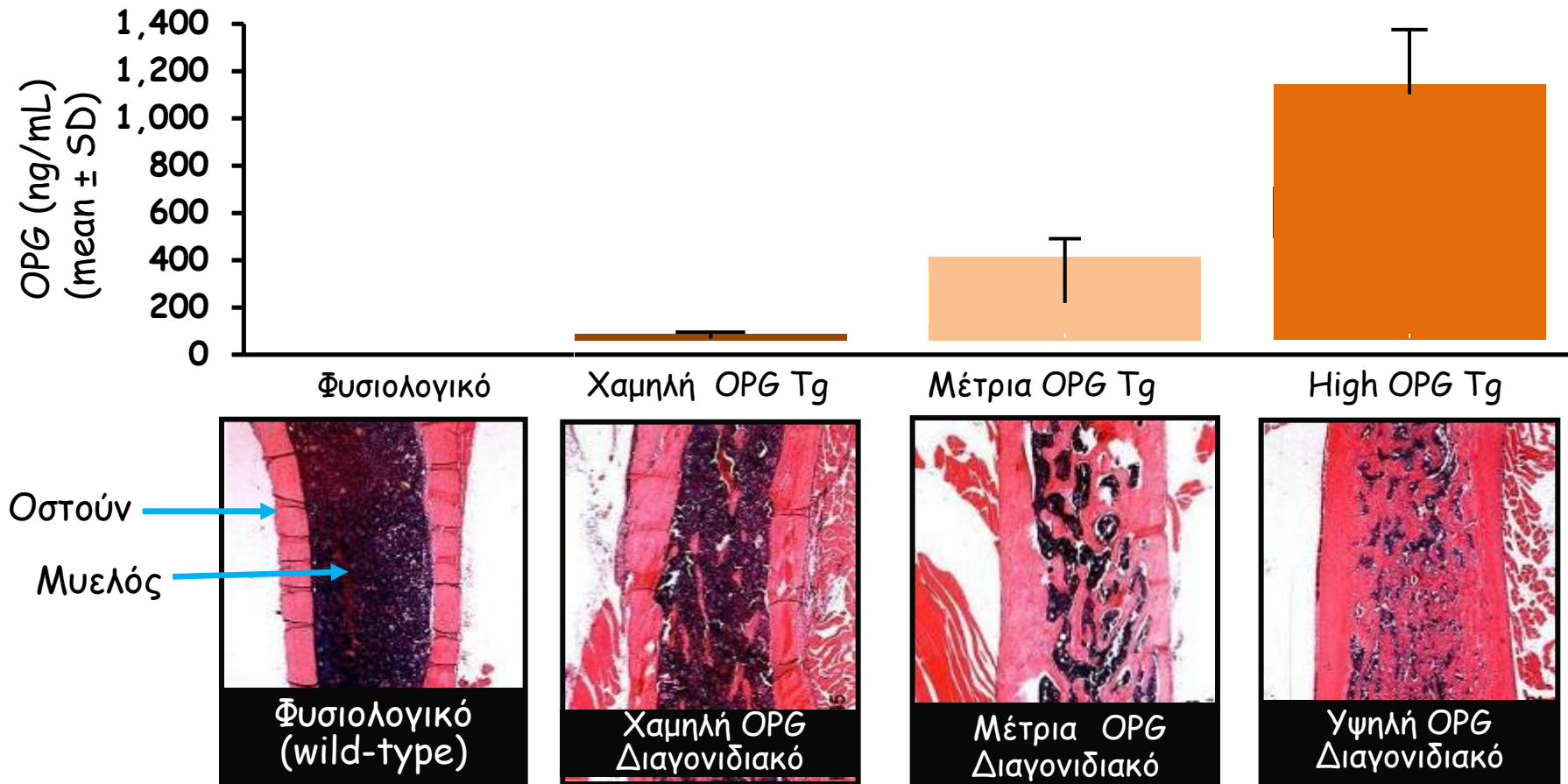
OPG=υποδοχέας που εμποδίζει τη σύνδεση του RANKL με RANK





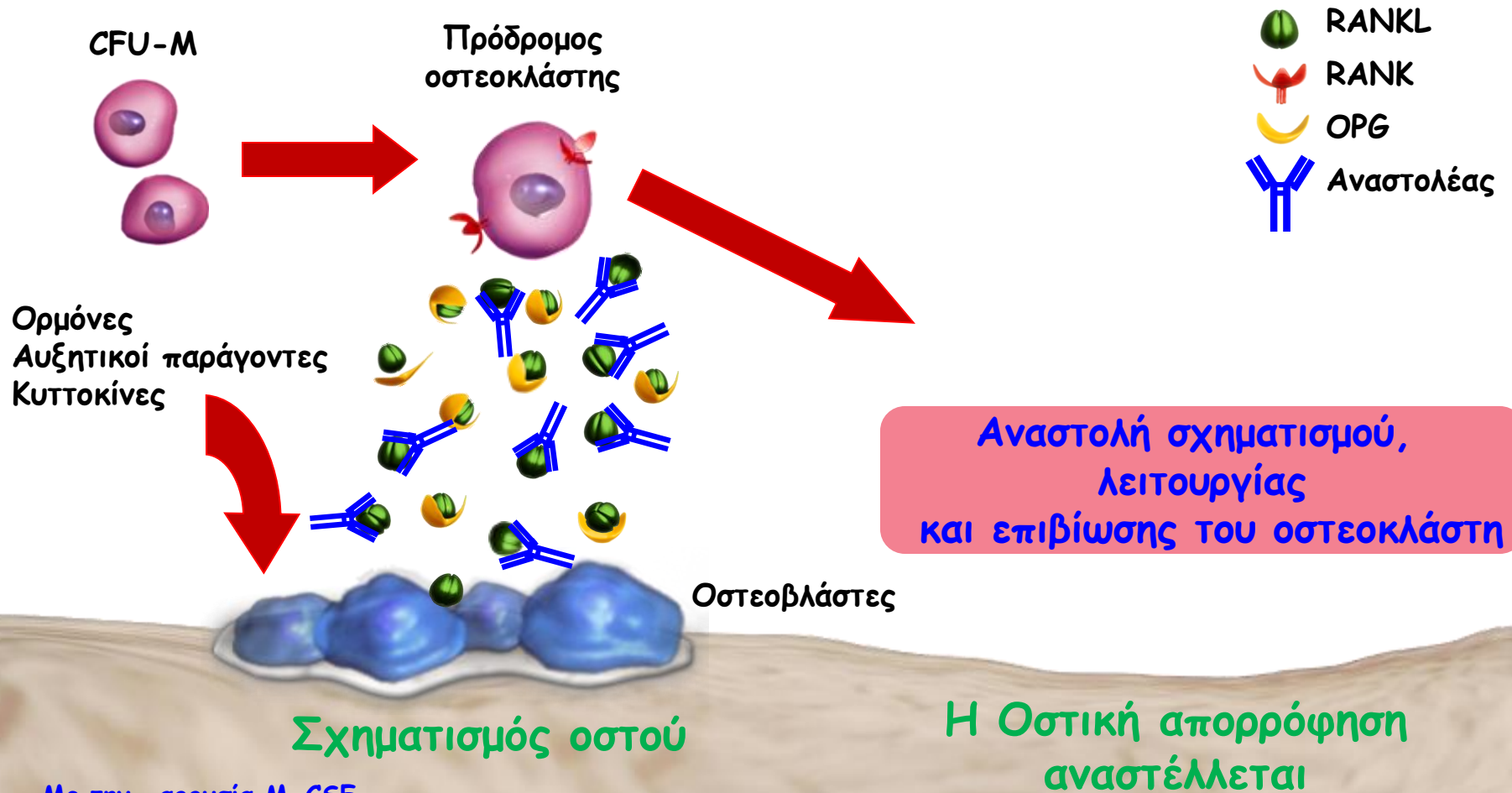
Διαγονιδιακά OPG ποντίκια:

Αυξημένη OPG ορού = αυξημένη οστική μάζα



Tg = transgenic

Αναστολή RANKL = αναστολή σχηματισμού, λειτουργίας και επιβίωσης οστεοκλαστών

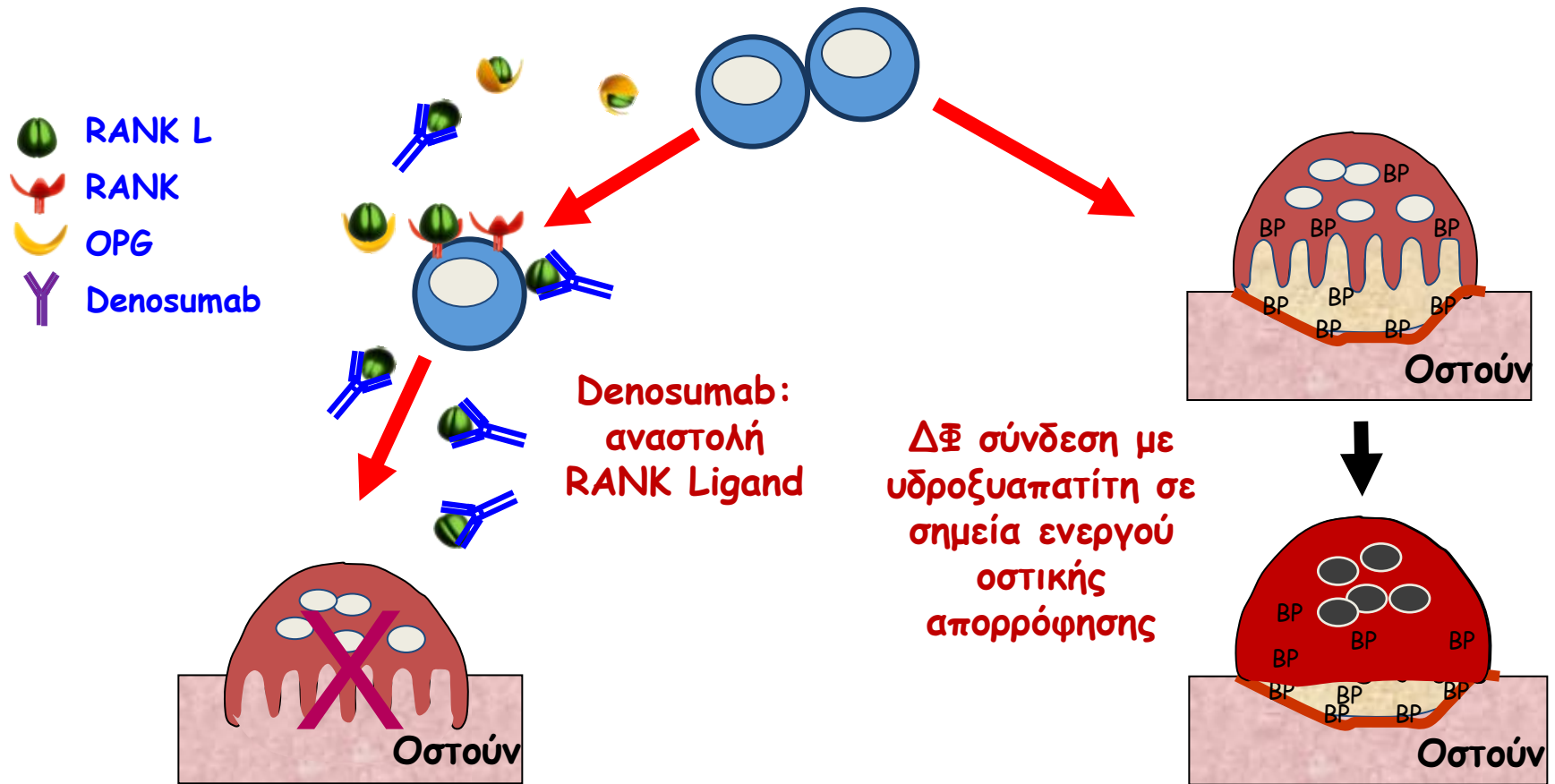


Με την παρουσία M-CSF

CFU-M = colony forming unit macrophage

M-CSF = macrophage colony stimulating factor

Διαφορά μηχανισμού Denosumab και Διφωσφονικών



Denosumab: αναστολή σχηματισμού, λειτουργίας και επιβίωσης οστεοκλάστη

ΔΦ : απώλεια της απορροφητικής λειτουργίας, όμως οι απενεργοποιημένοι οστεοκλάστες μπορεί να παραμένουν

Το μέλλον

