



Οι αλλαγές του αρθρικού χόνδρου κατά την εξέλιξη της
γήρανσης δικαιολογούν την εμφάνιση της
Οστεοαρθρίτιδας;

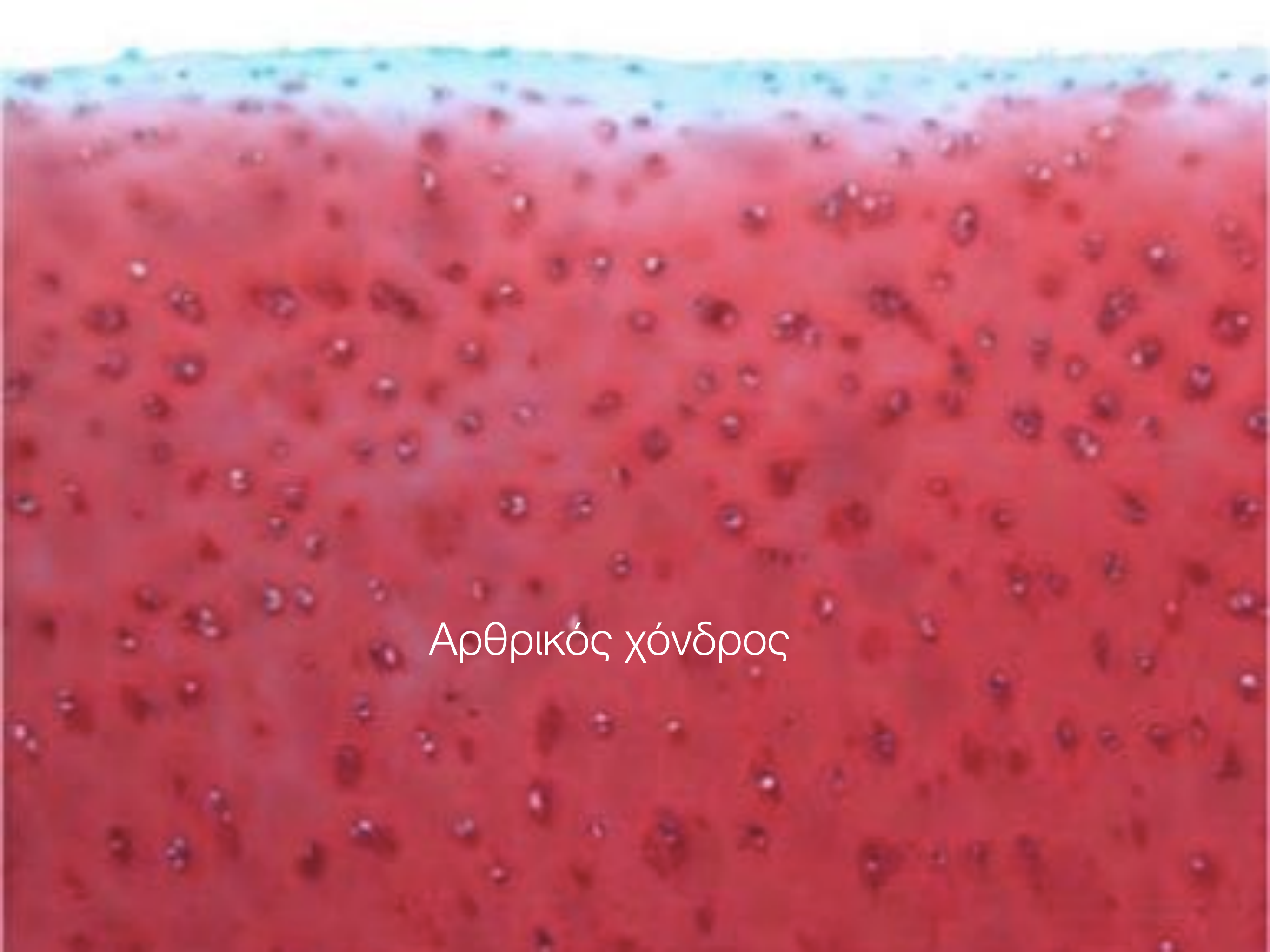
Θανος Κουτρούμπας
Βόλος

Δηλωση συμφερόντων

Καμία σύγκρουση συμφερόντων για την παρούσα παρουσίαση

Την τελευταία διετία τιμητική αμοιβή για εκπονηση ομιλιών και συμβουλευτικές υπηρεσίες από τις φαρμακευτικές εταιρείες:

AbbVie, BMS, MSD, Roche, Novartis, Janssen, UCB



Αρθρικός χόνδρος



Χονδροκύτταρα

Αρθρικός χόνδρος



Εξωκυττάρια θεμέλια ουσία

Χονδροκύτταρα

Αρθρικός χόνδρος



Εξωκυττάρια θεμέλια ουσία

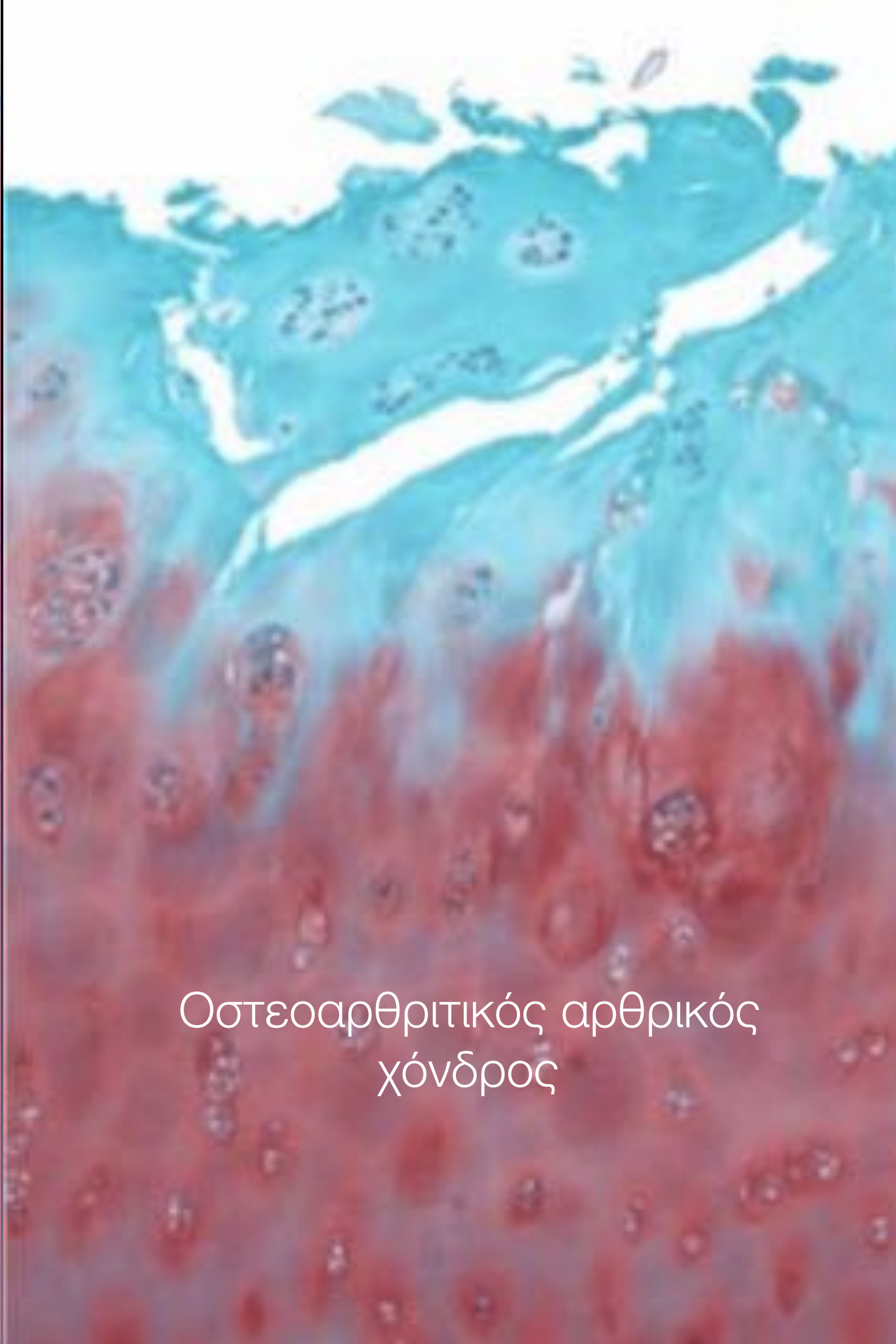
Κολλαγόνο τύπου II
Αγгреκάνη

Χονδροκύτταρα

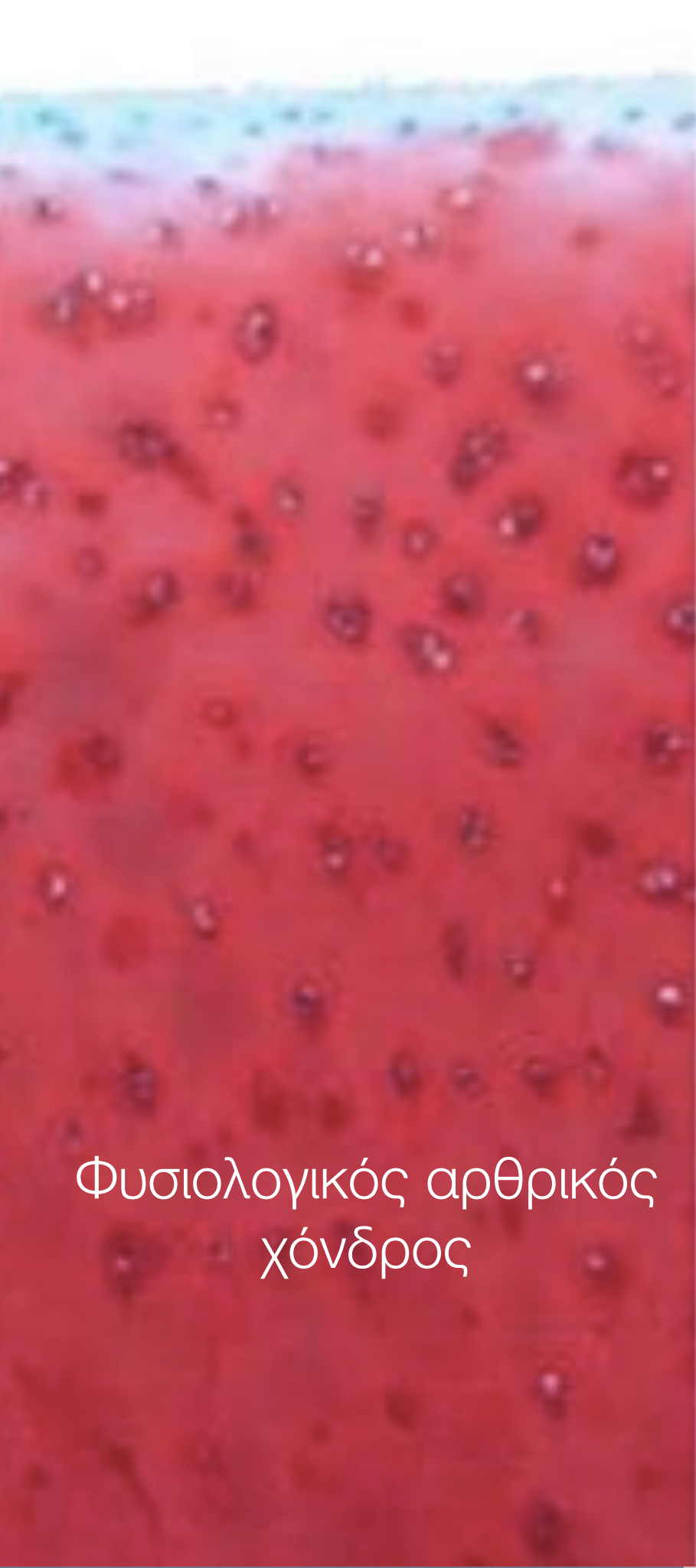
Αρθρικός χόνδρος



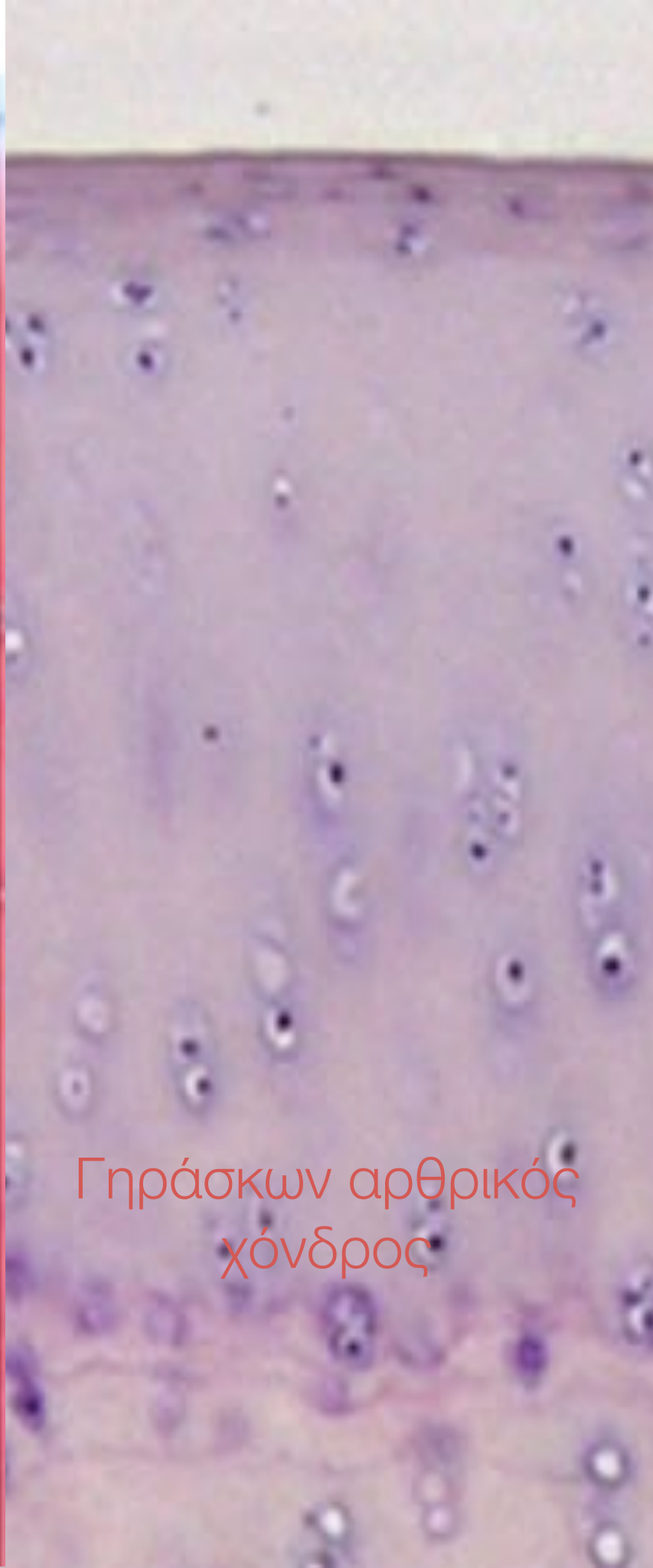
Φυσιολογικός αρθρικός
χόνδρος



Οστεοαρθρικός αρθρικός
χόνδρος



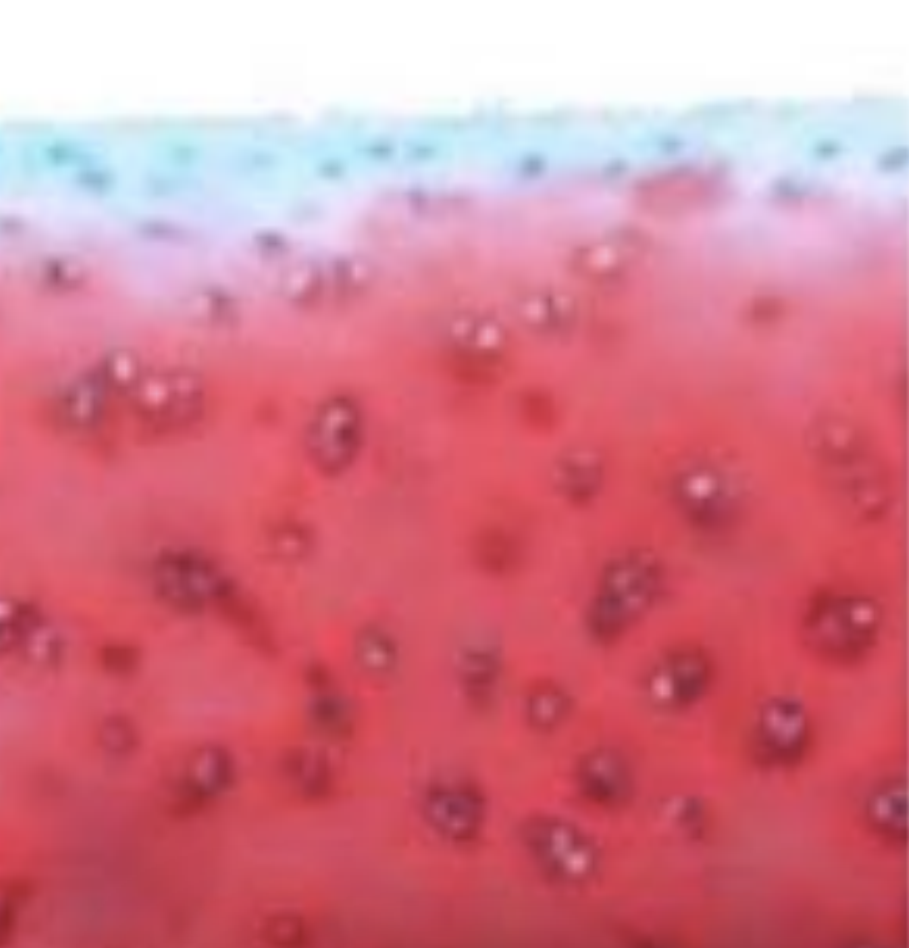
Φυσιολογικός αρθρικός
χόνδρος



Γηράσκων αρθρικός
χόνδρος



Οστεοαρθριτικός αρθρικός
χόνδρος



Λιγότερα χονδροκύτταρα
Απόπτωση και κυτταρικός θάνατος

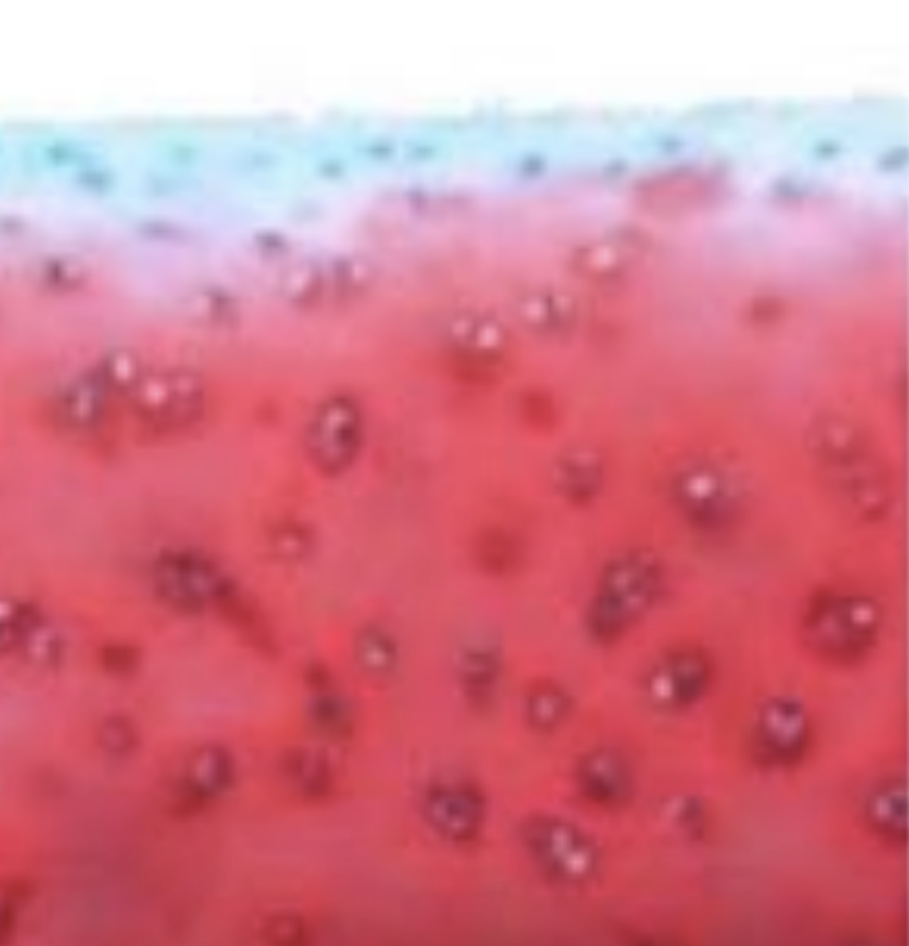


Γηράσκων αρθρικός
χόνδρος



Οστεοαρθριτικός αρθρικός
χόνδρος

Φυσιολογικός αρθρικός
χόνδρος



Λιγότερη θεμέλια ουσία

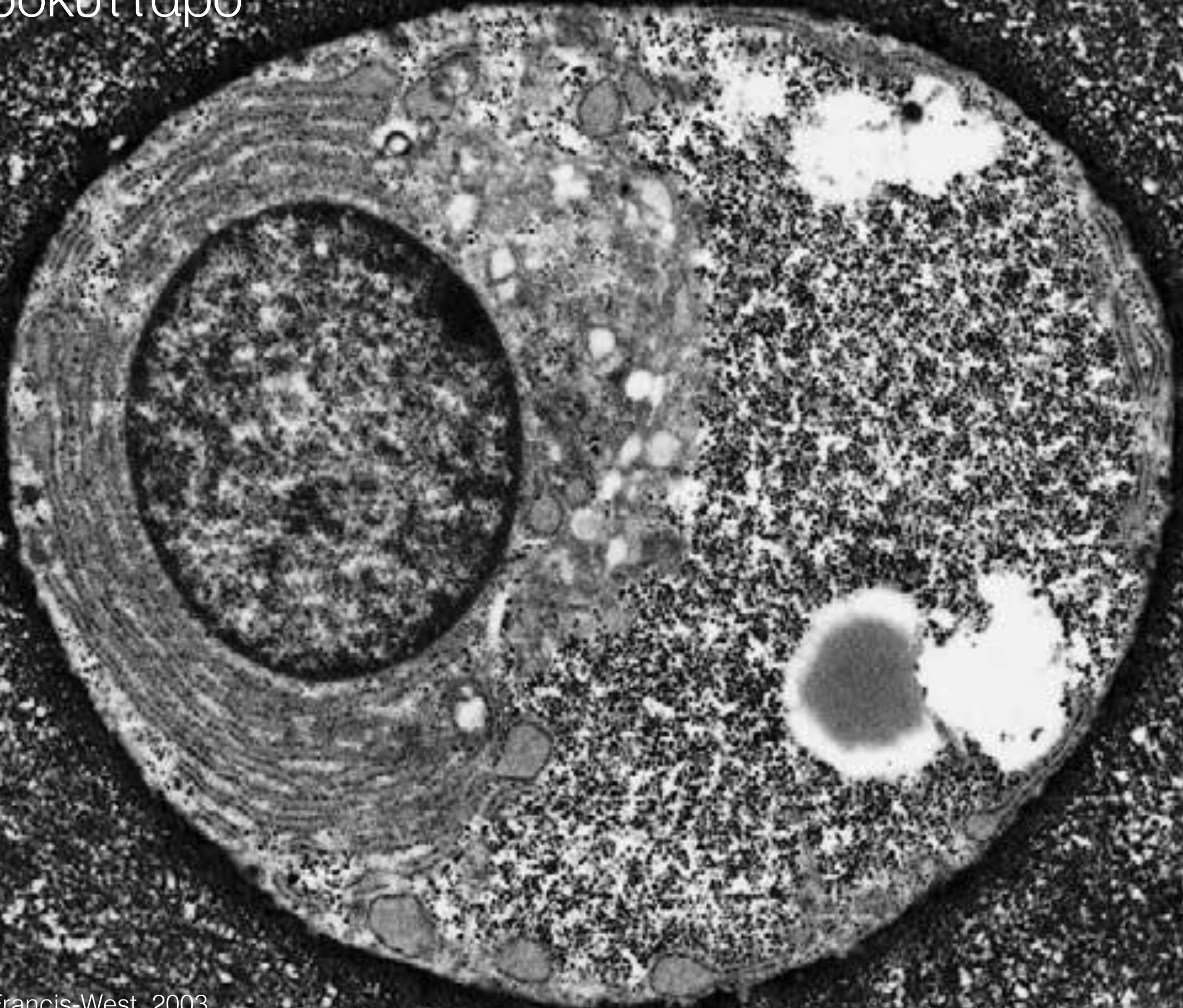
Λιγότερα χονδροκύτταρα
Απόπτωση και κυτταρικός θάνατος

Φυσιολογικός αρθρικός
χόνδρος

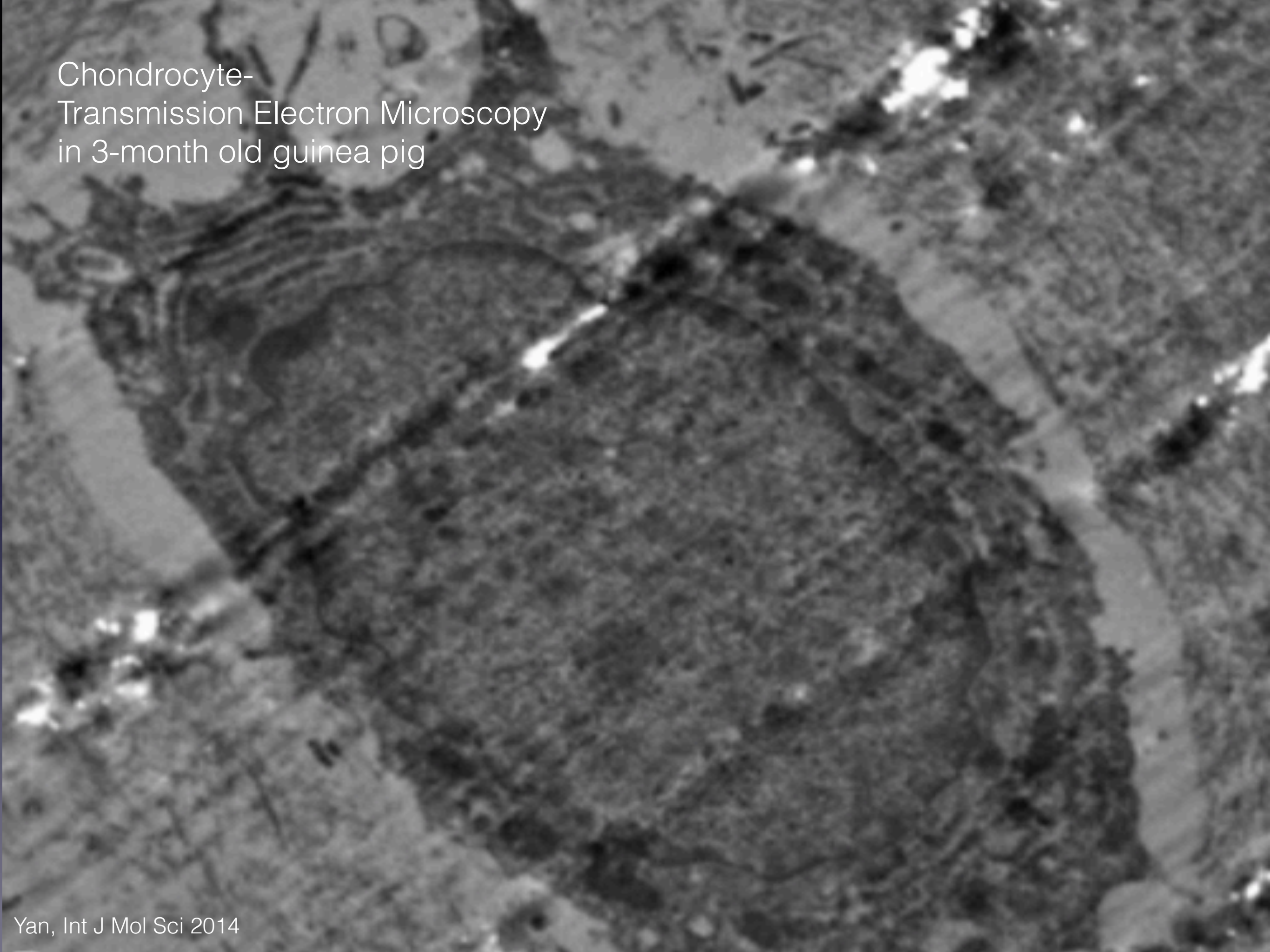
Γηράσκων αρθρικός
χόνδρος

Οστεοαρθριτικός αρθρικός
χόνδρος

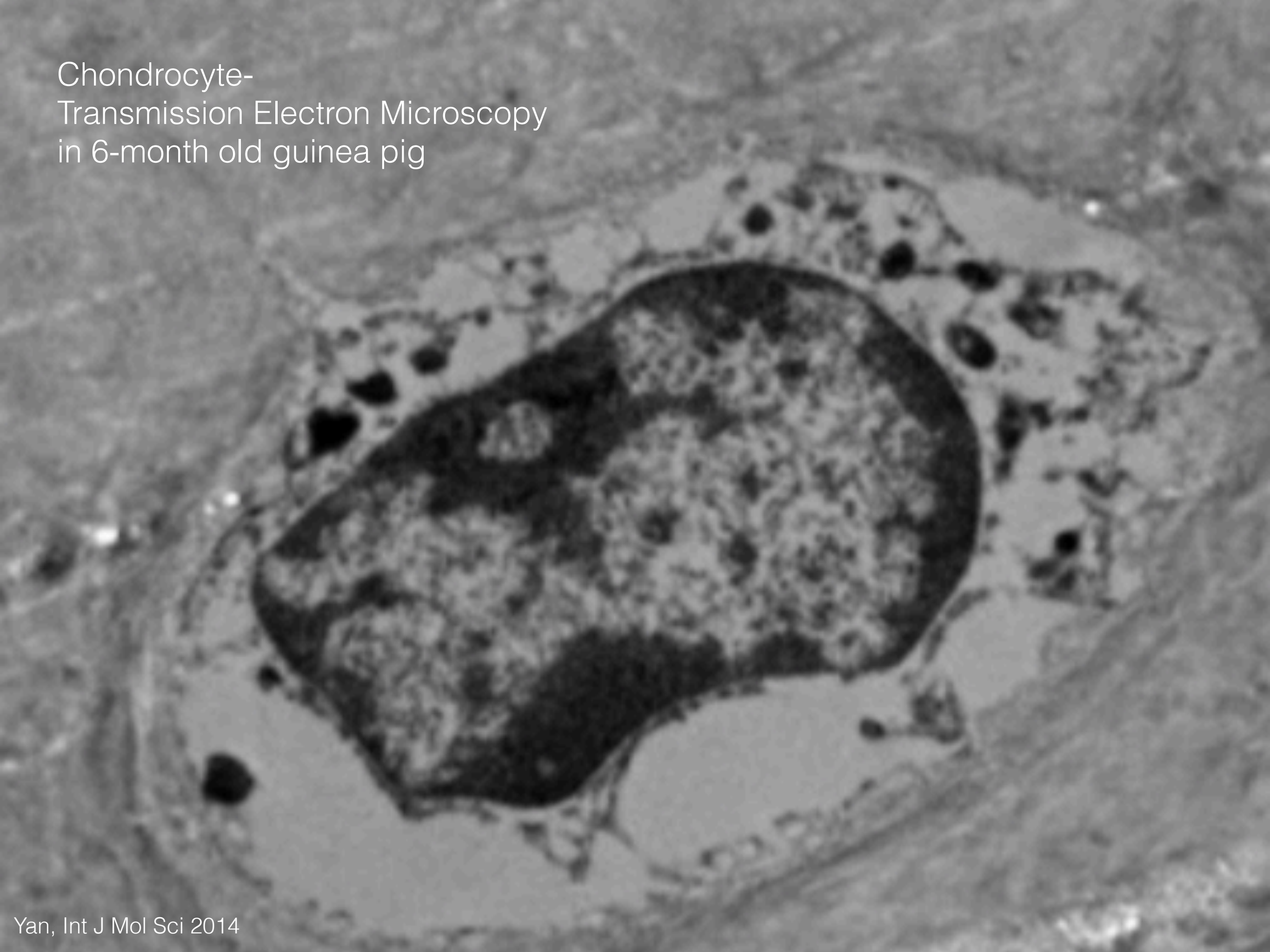
Χονδροκύτταρο



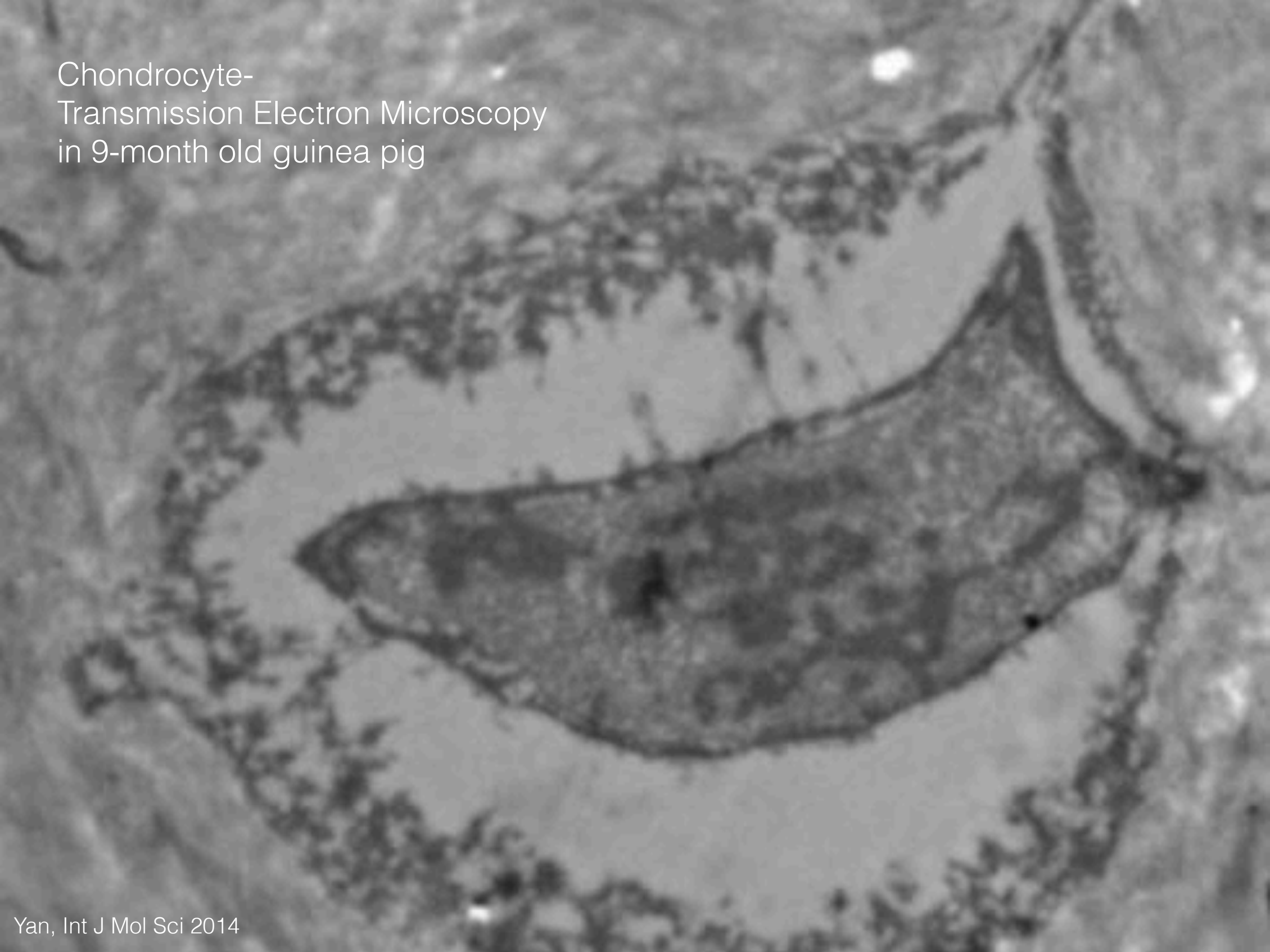
Chondrocyte-
Transmission Electron Microscopy
in 3-month old guinea pig



Chondrocyte-
Transmission Electron Microscopy
in 6-month old guinea pig



Chondrocyte-
Transmission Electron Microscopy
in 9-month old guinea pig

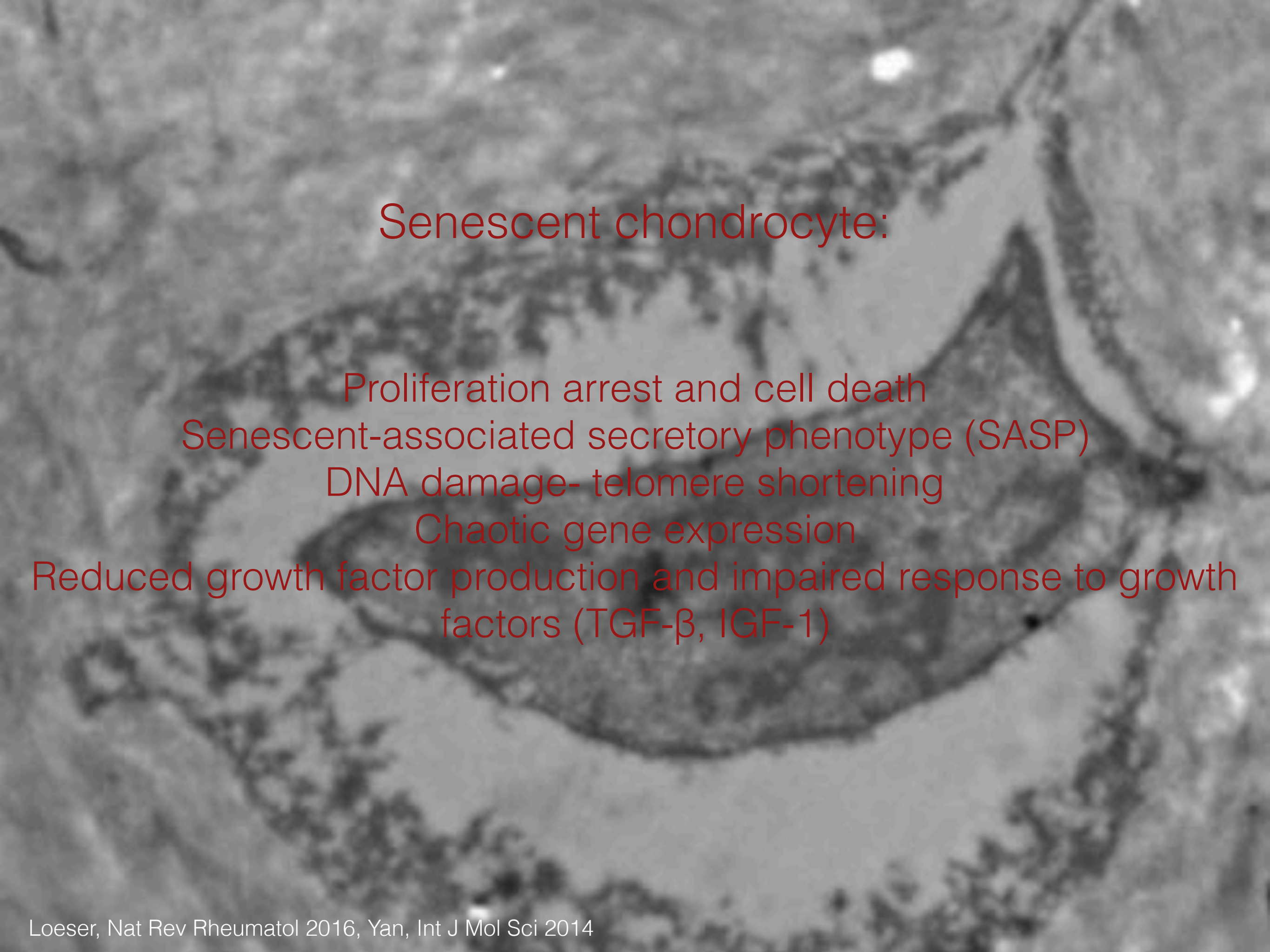


Chondrocyte-
Transmission Electron Microscopy
in 12-month old guinea pig



Chondrocyte-
Transmission Electron Microscopy
in 9-month old guinea pig

Senescent chondrocyte

A grayscale electron micrograph of a chondrocyte, showing a large, dark, irregularly shaped nucleus with a prominent nucleolus, surrounded by a lighter cytoplasm and a dense network of extracellular matrix fibers.

Senescent chondrocyte:

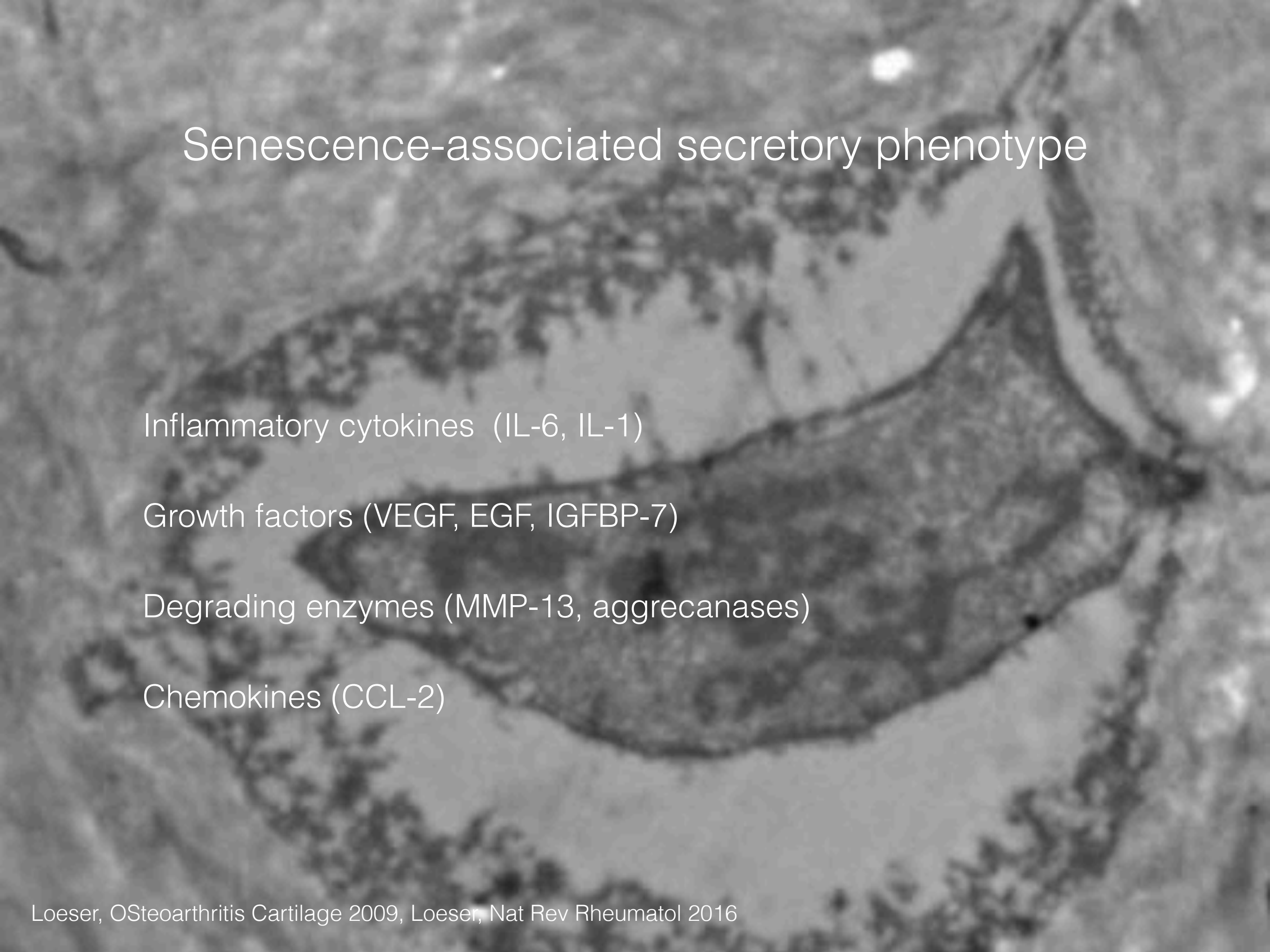
Proliferation arrest and cell death

Senescent-associated secretory phenotype (SASP)

DNA damage- telomere shortening

Chaotic gene expression

Reduced growth factor production and impaired response to growth factors (TGF- β , IGF-1)

A grayscale electron micrograph of a cell. A large, dark, irregularly shaped nucleus is visible in the center-left. The cytoplasm is filled with various organelles, including a large, clear, oval-shaped mitochondrion with visible internal folds (cristae) on the right side. The overall texture is granular and detailed.

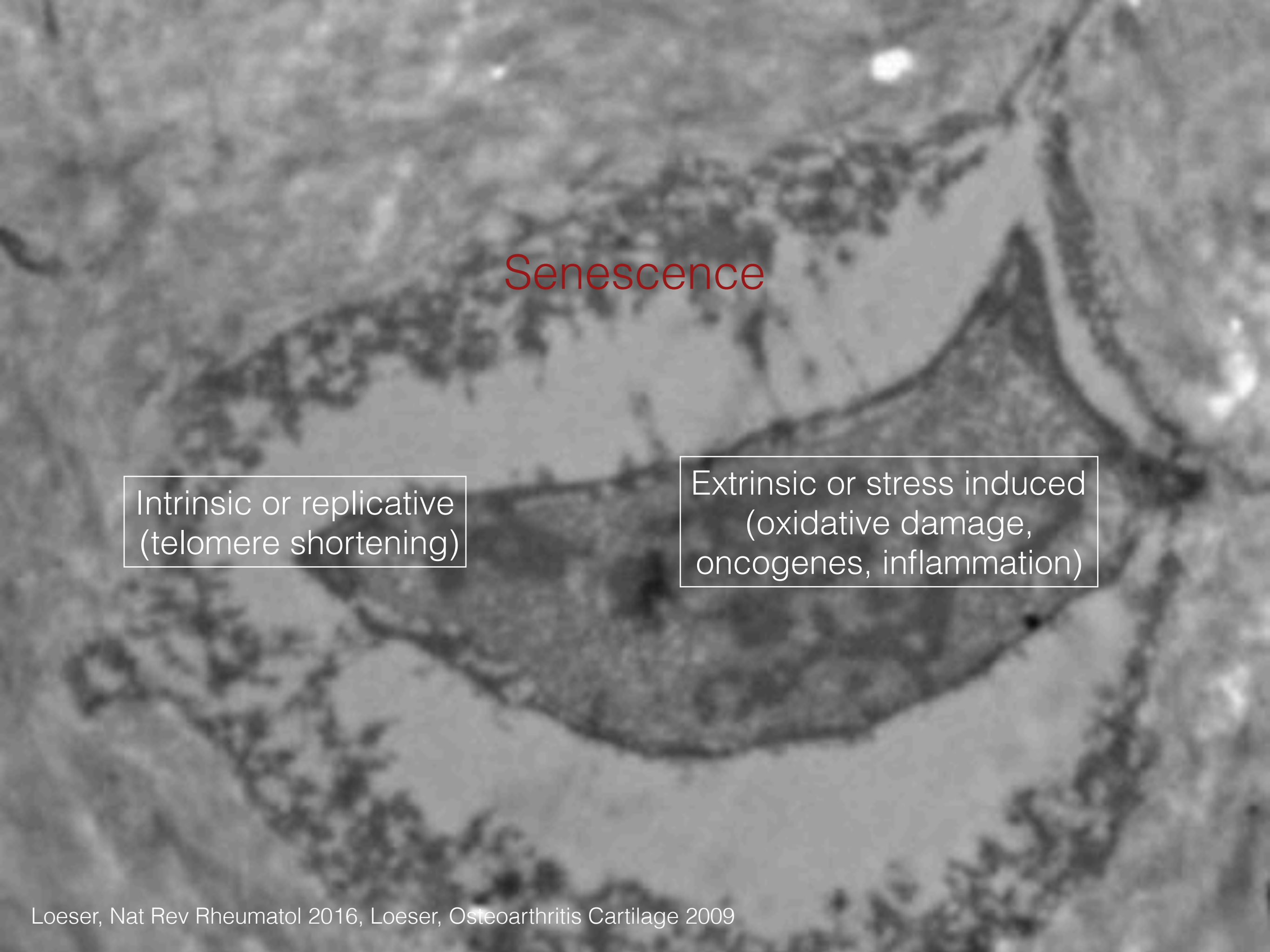
Senescence-associated secretory phenotype

Inflammatory cytokines (IL-6, IL-1)

Growth factors (VEGF, EGF, IGFBP-7)

Degrading enzymes (MMP-13, aggrecanases)

Chemokines (CCL-2)

A grayscale electron micrograph of a cell in senescence. The cell is large and irregularly shaped, with a prominent nucleus containing a nucleolus. The cytoplasm is filled with various organelles, including mitochondria and endoplasmic reticulum. The cell is surrounded by a thin layer of extracellular matrix.

Senescence

Intrinsic or replicative
(telomere shortening)

Extrinsic or stress induced
(oxidative damage,
oncogenes, inflammation)

Τι προκαλεί την γήρανση των χονδροκυττάρων;

DNA damage

Οξειδωτικό στρες (Reactive oxygen species-ROS)

Μηχανική φόρτιση

Φλεγμονή

Θραύσματα θεμέλιας ουσίας (fibronectin fragments)

Advanced glycation end products (AGEs)

Τι προκαλεί την γήρανση των χονδροκυττάρων;

DNA damage

Οξειδωτικό στρες (Reactive oxygen species-ROS)

Μηχανική φόρτιση

Φλεγμονή

Θραύσματα θεμέλιας ουσίας (fibronectin fragments)

Advanced glycation end products (AGEs)



Γήρανση

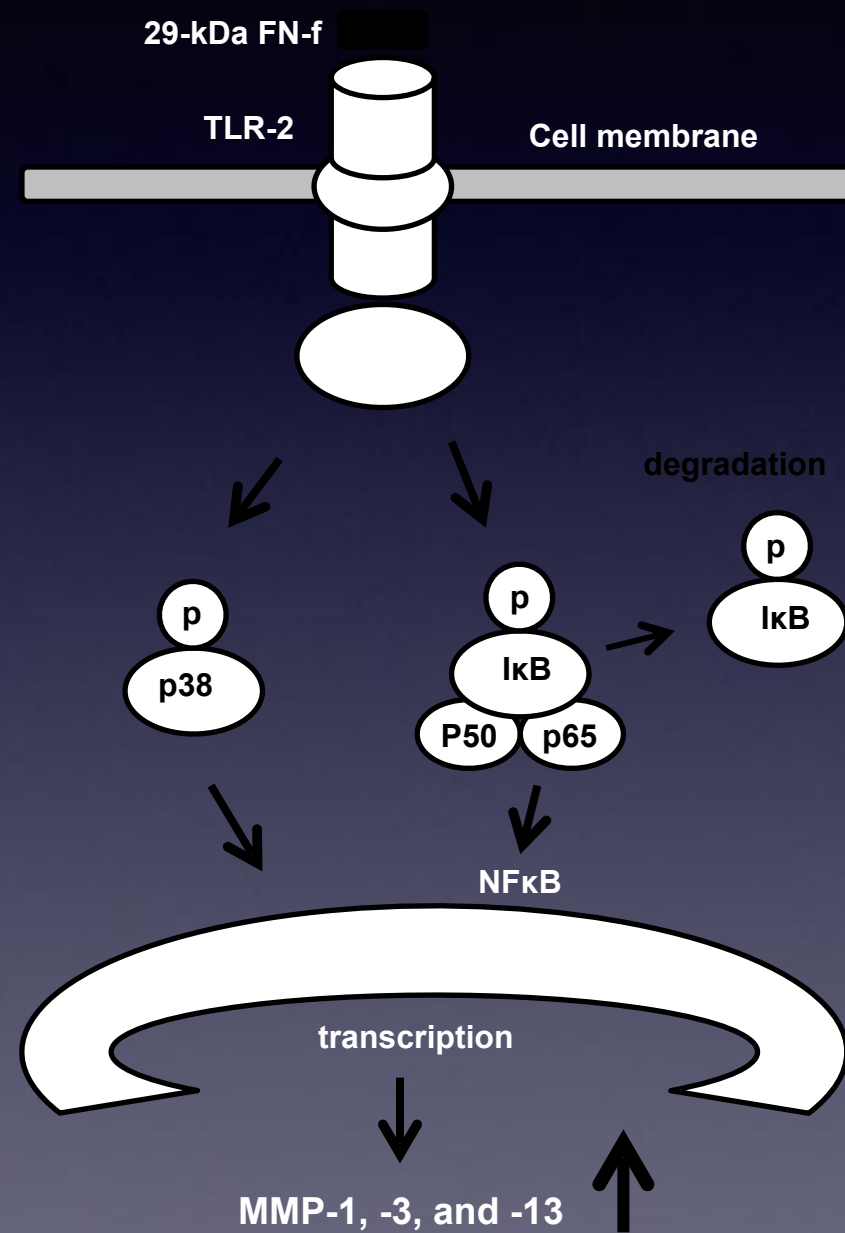
Inflammaging

IL-6

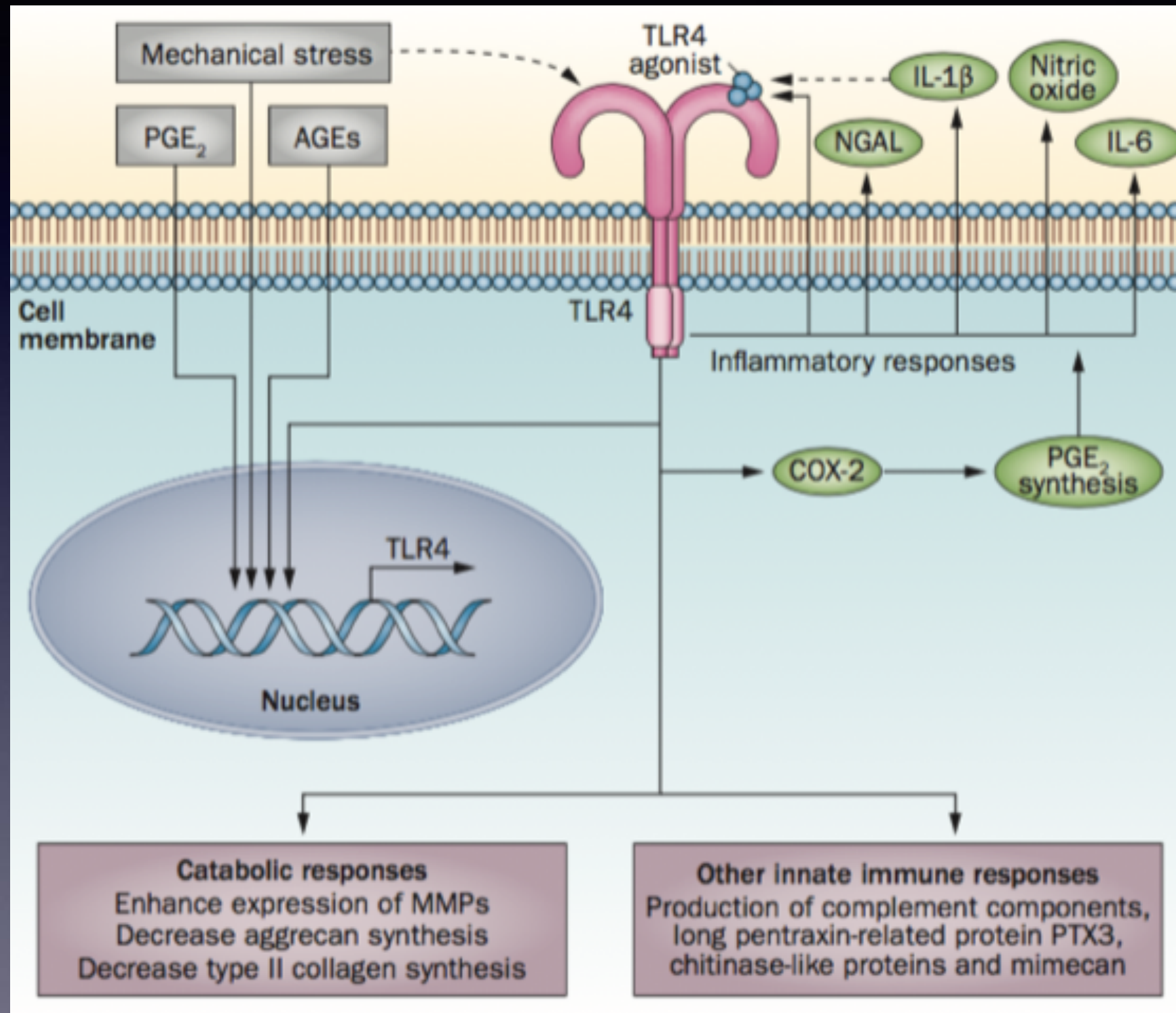
Μακροφάγα

Λιπώδης ιστός

Fibronectin fragments induce pro-catabolic effects via TLR activation

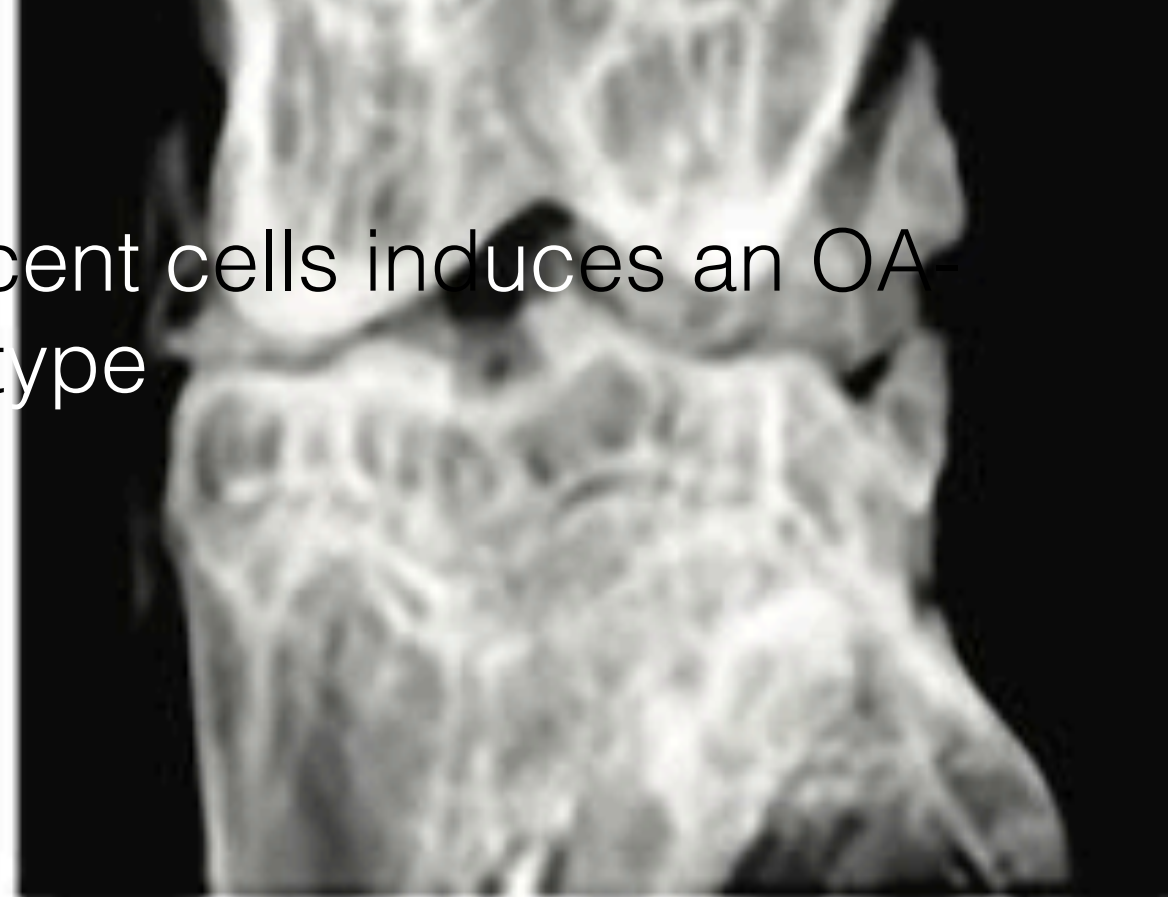


Fibronectin fragments induce pro-catabolic effects via TLR activation

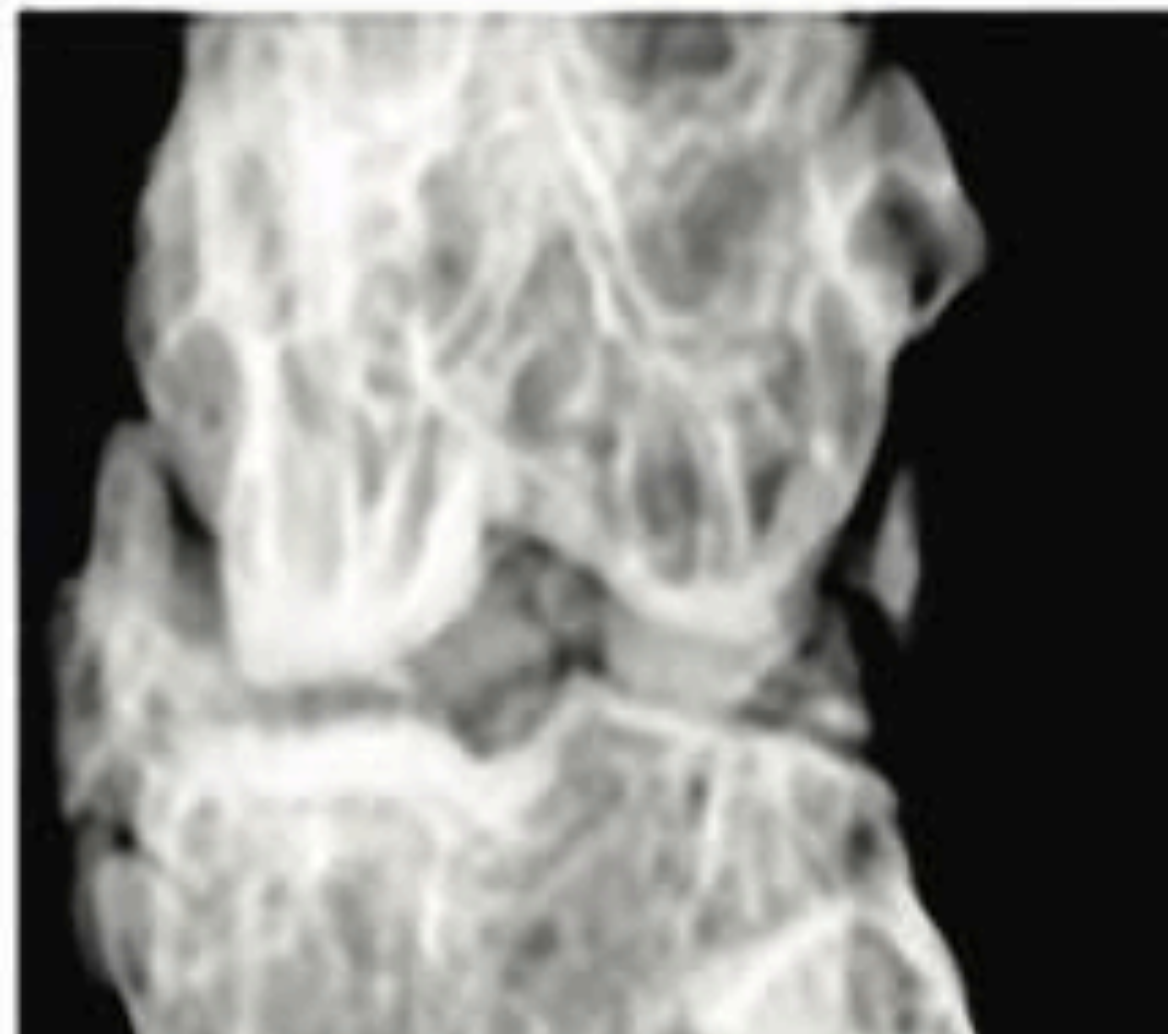
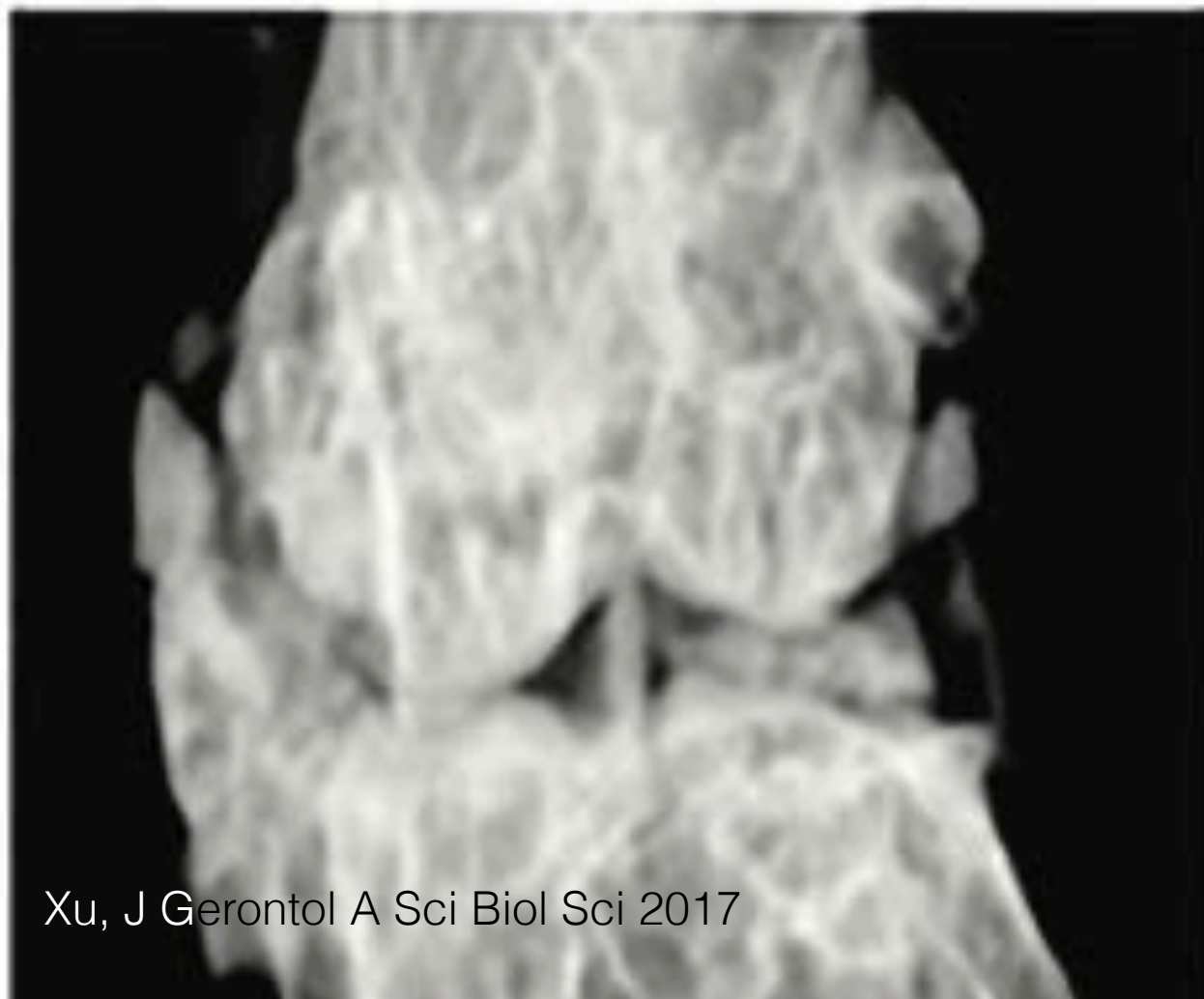


Control

Intra-articular injection of senescent cells induces an OA-like phenotype

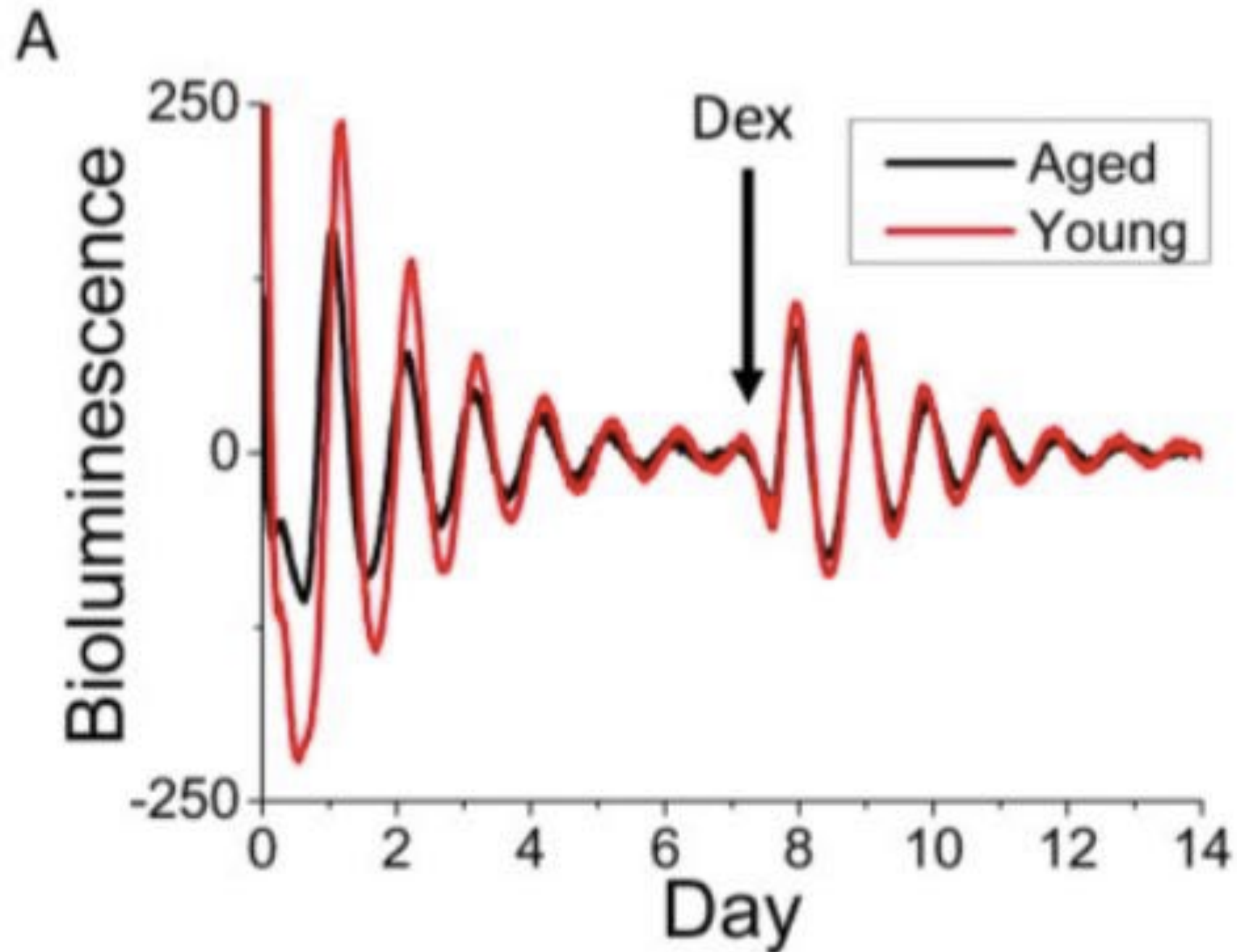


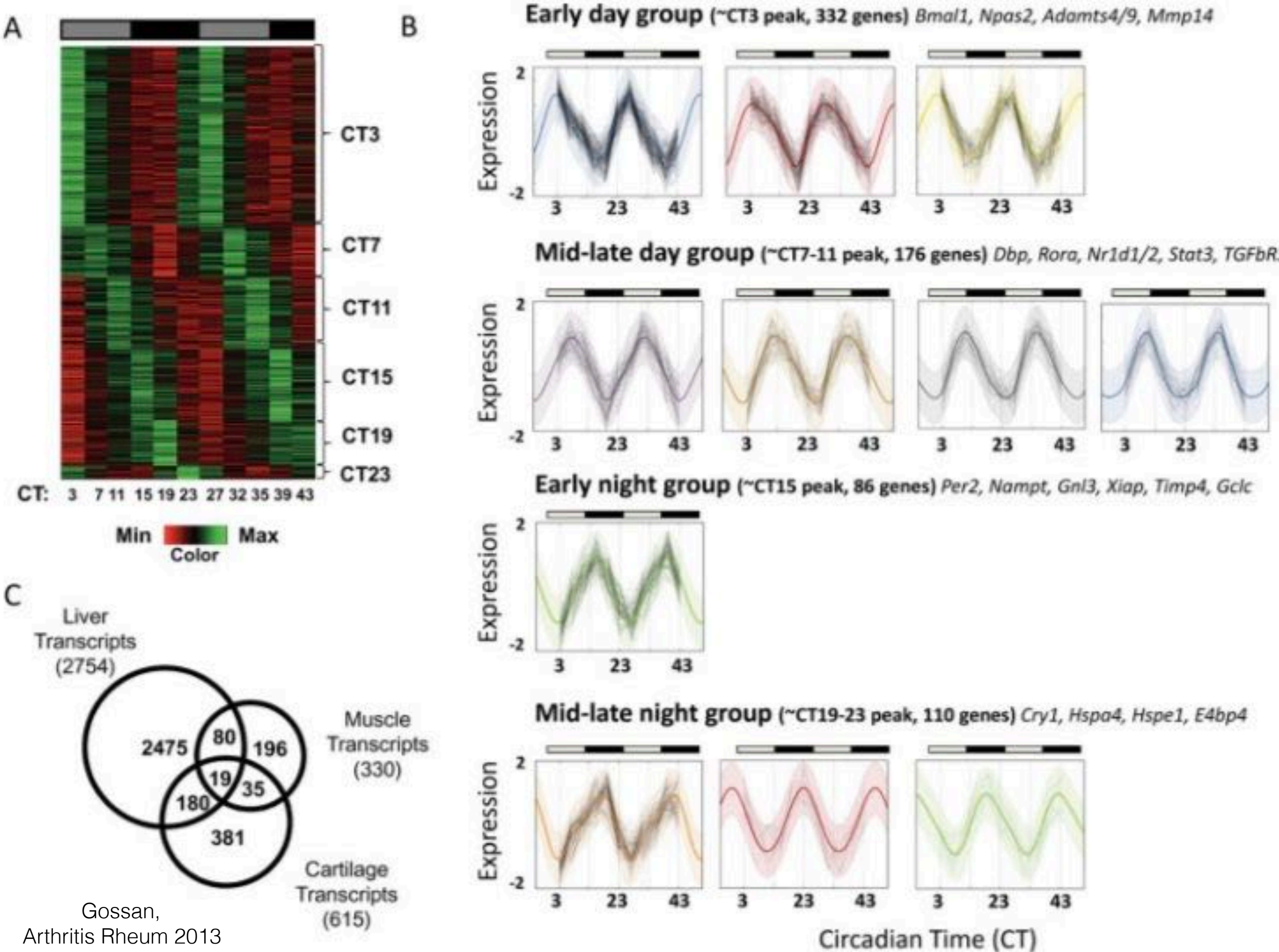
Senescent

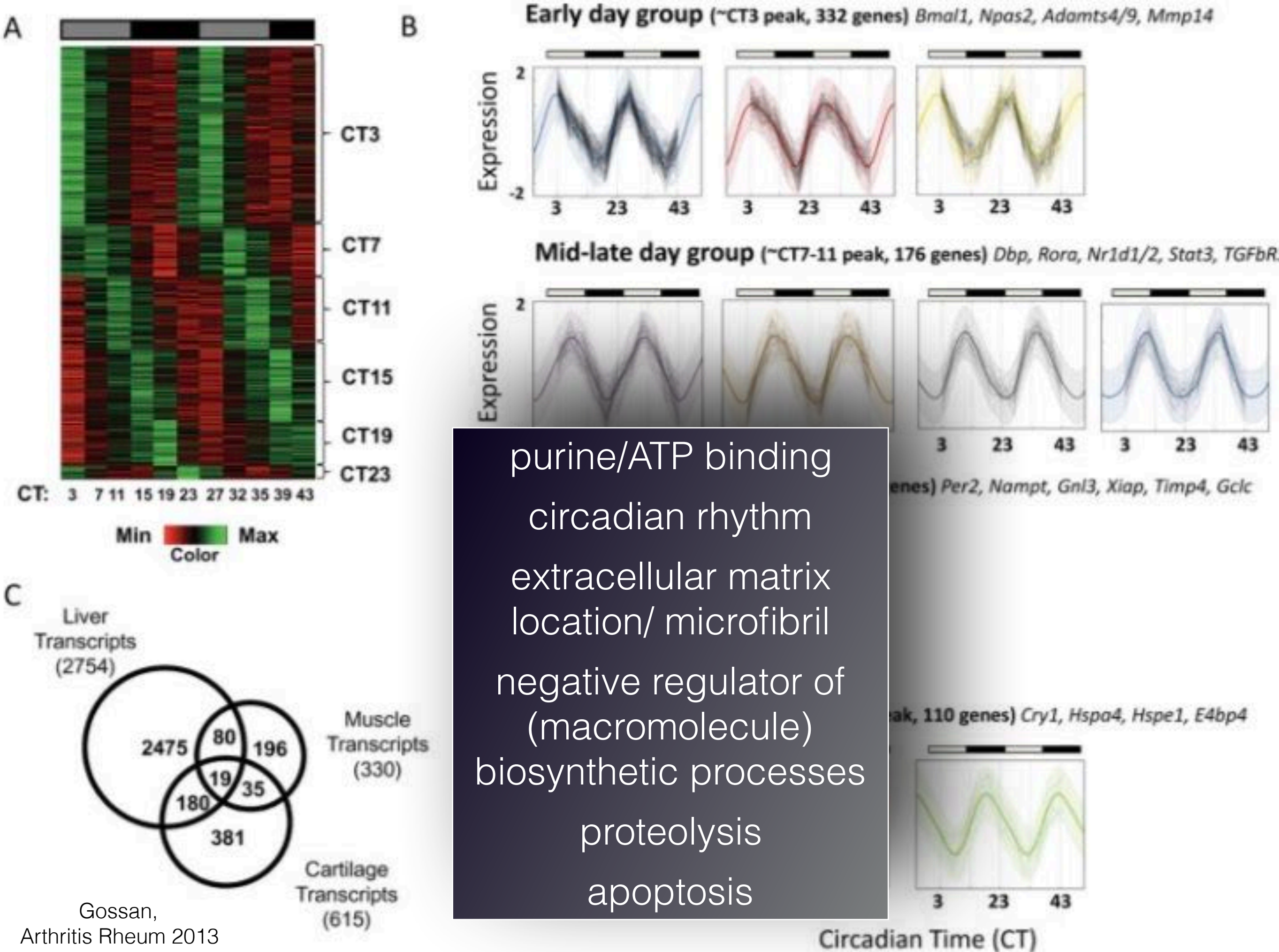


Κιρκάδιοι ρυθμοί, γήρανση και οστεοαρθρίτιδα

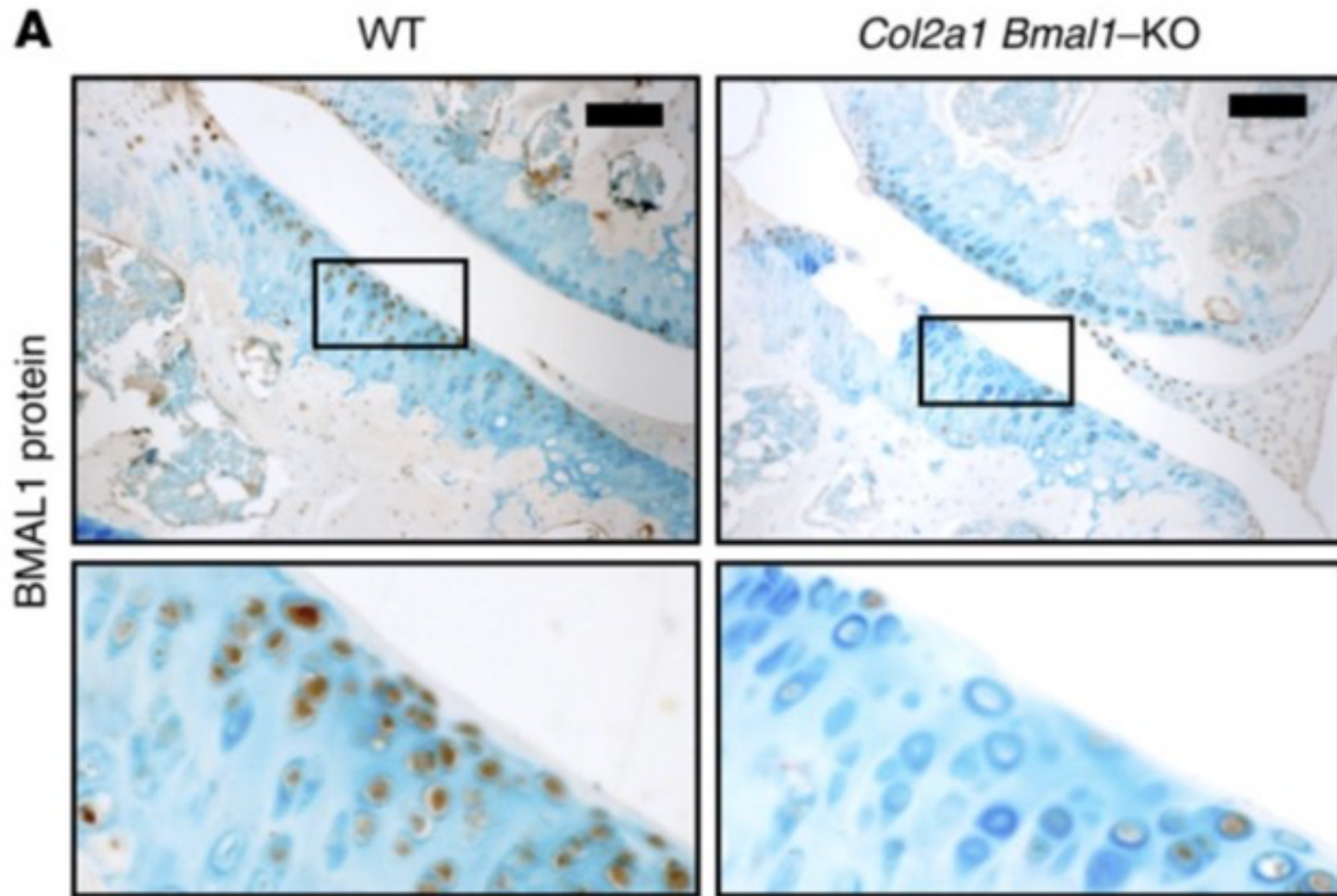
Aging affects chondrocyte circadian rhythm



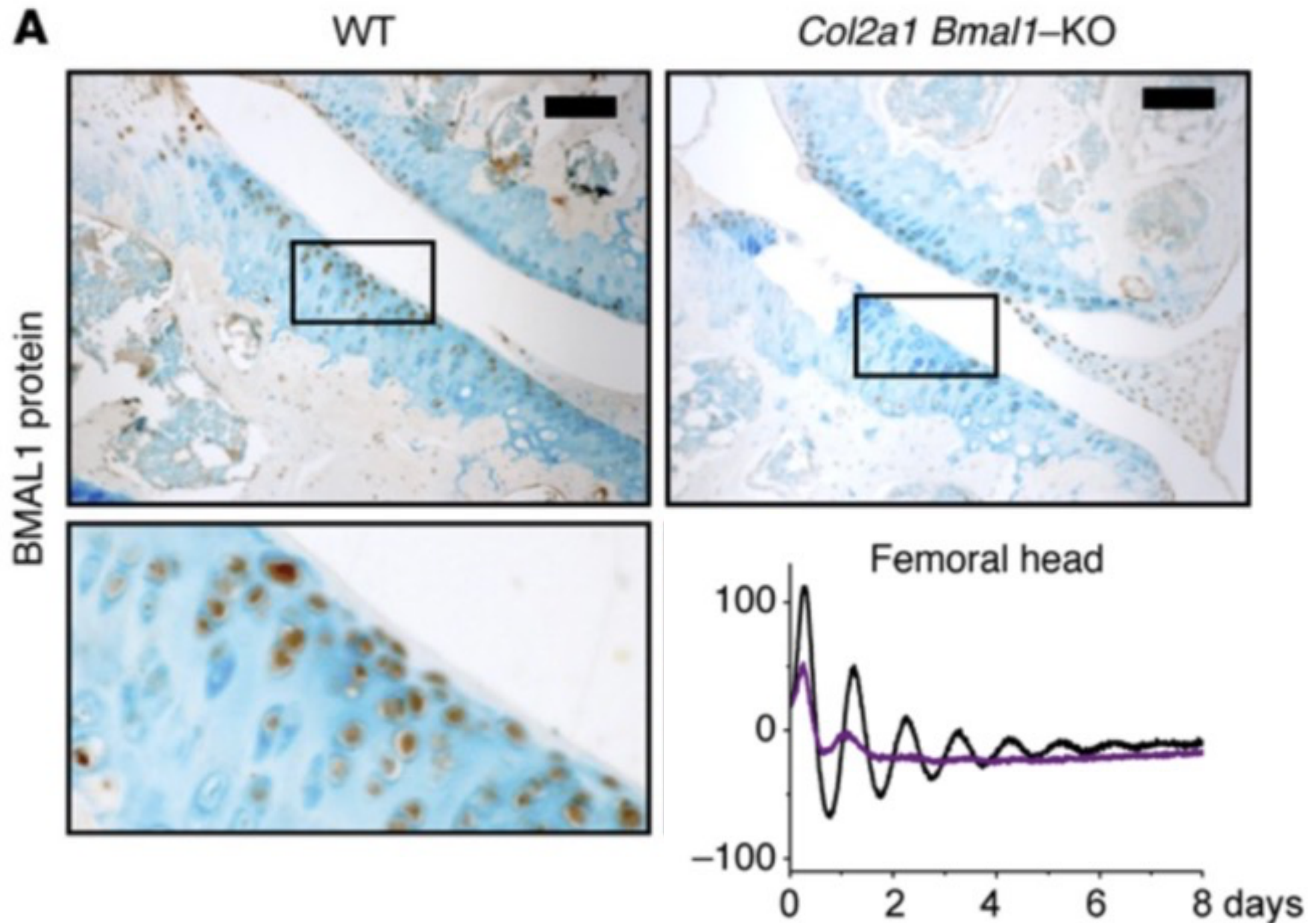




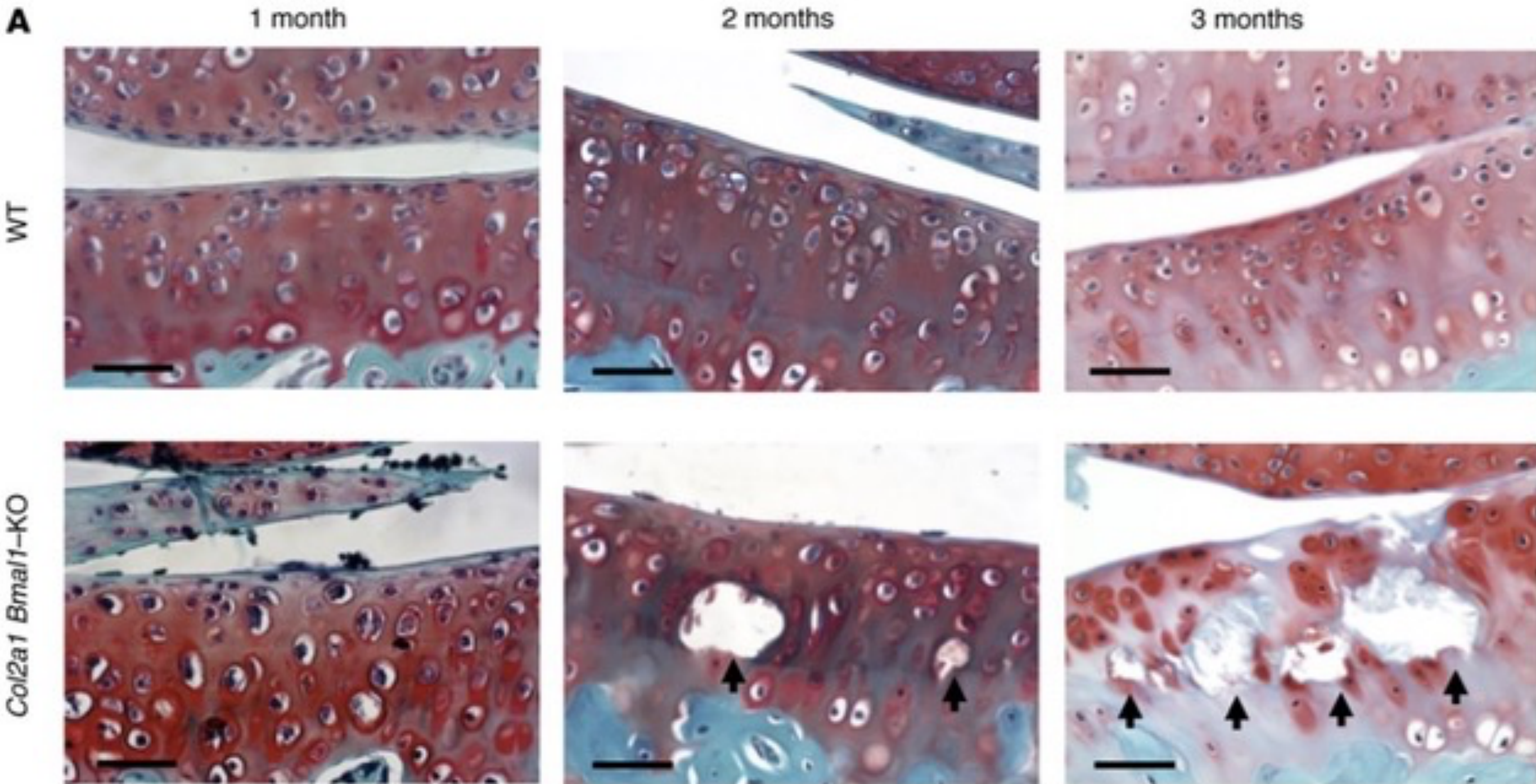
The chondrocyte clock gene *Bmal1* controls cartilage homeostasis and integrity



The chondrocyte clock gene *Bmal1* controls cartilage homeostasis and integrity



The chondrocyte clock gene *Bmal1* controls cartilage homeostasis and integrity

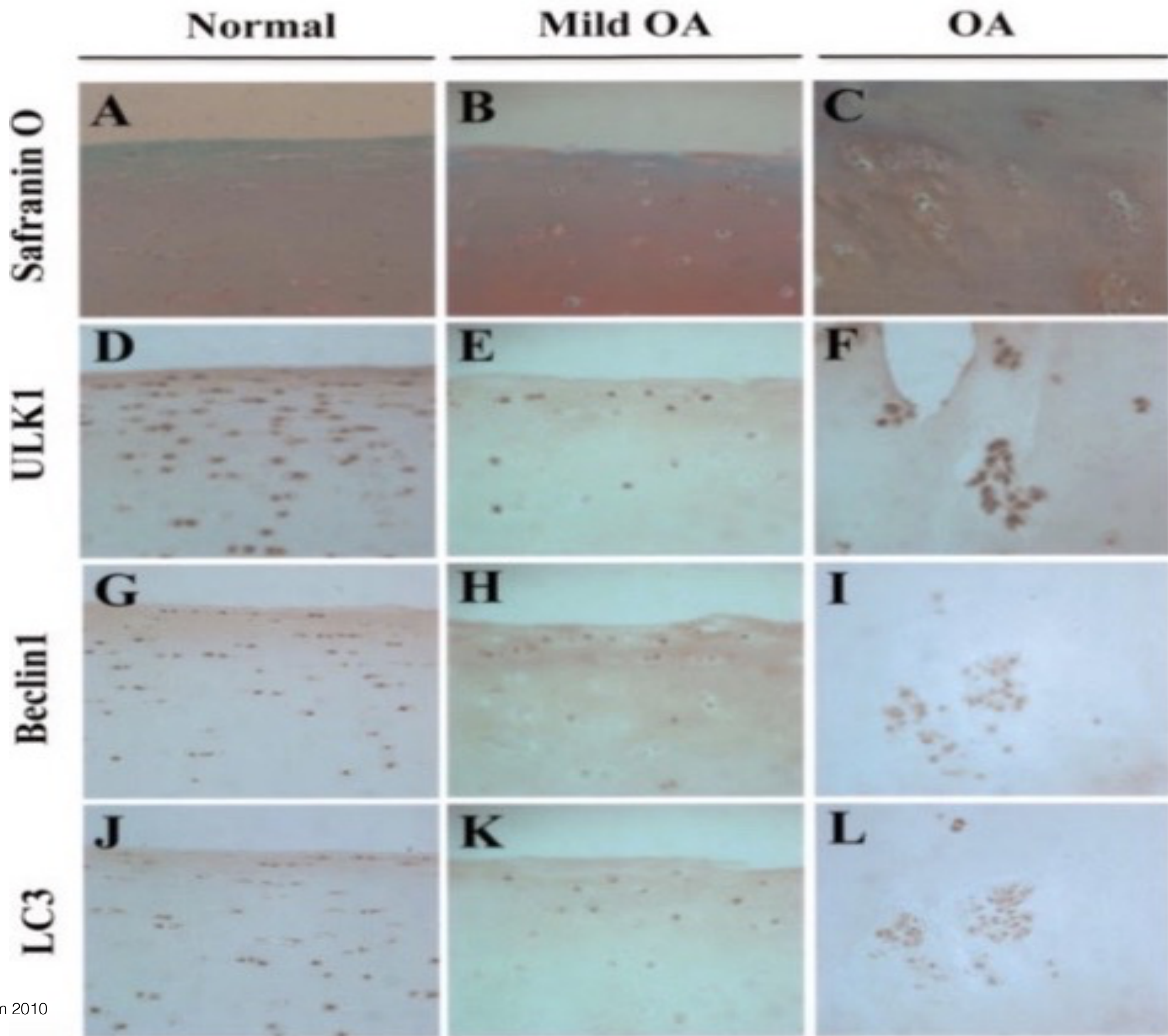




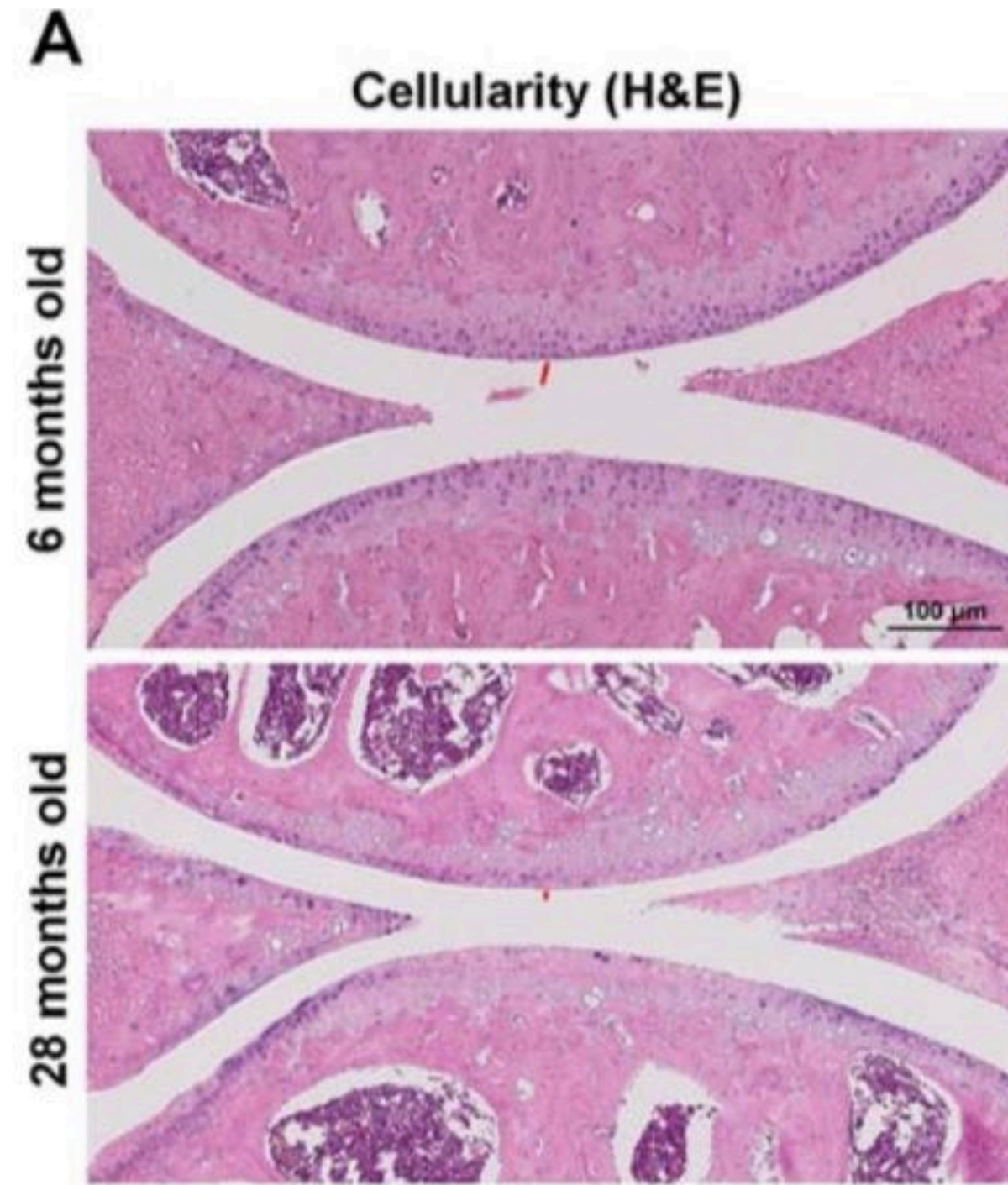
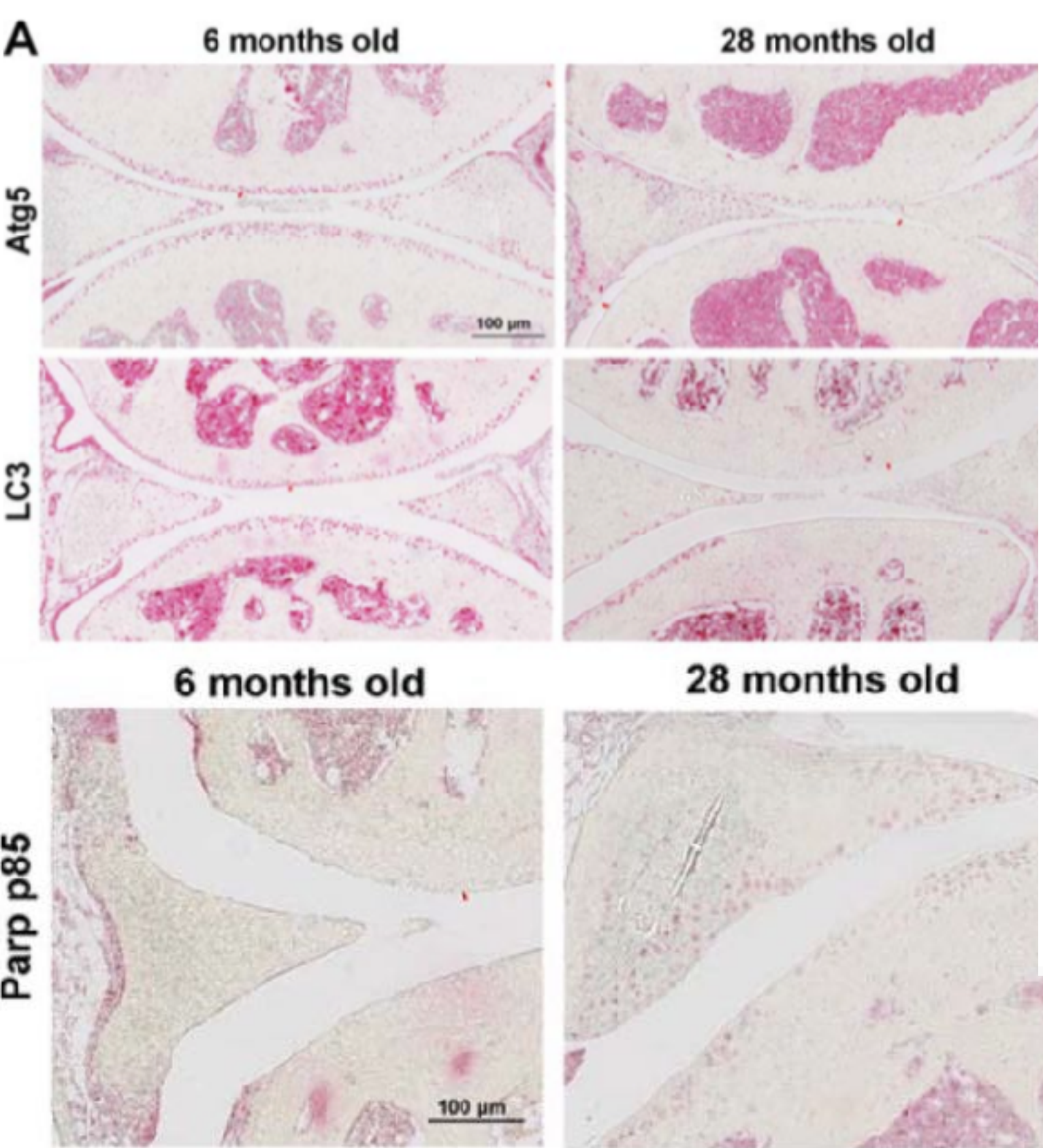
Hall, Rosbash and Young
2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine
Circadian Rhythms

Αυτοφαγία, γήρανση και οστεοαρθρίτιδα

Autophagy is a protective mechanism in normal cartilage



Age-related reduction in autophagy precedes and is associated with chondrocyte density reduction and cell death





Yoshinori Ohsumi
2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine
Autophagy

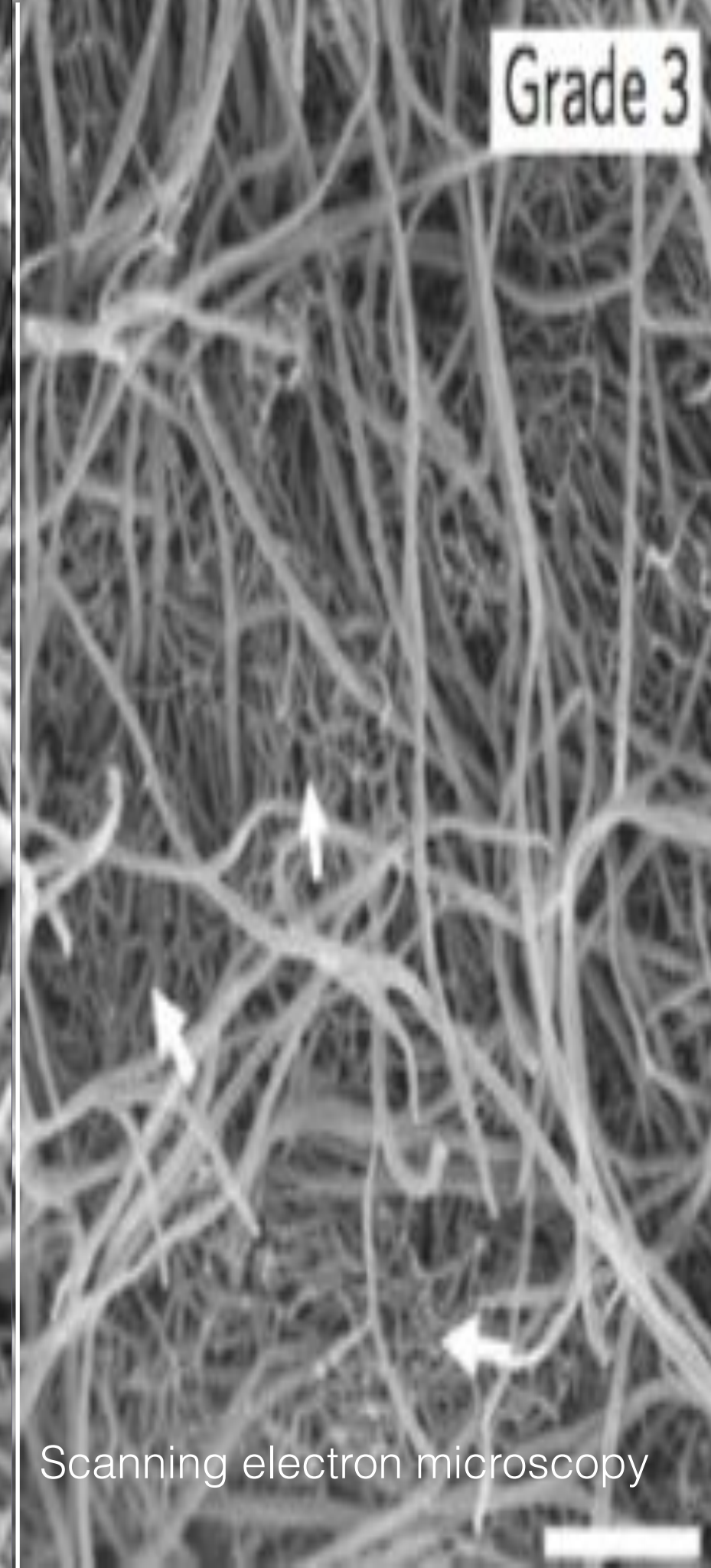
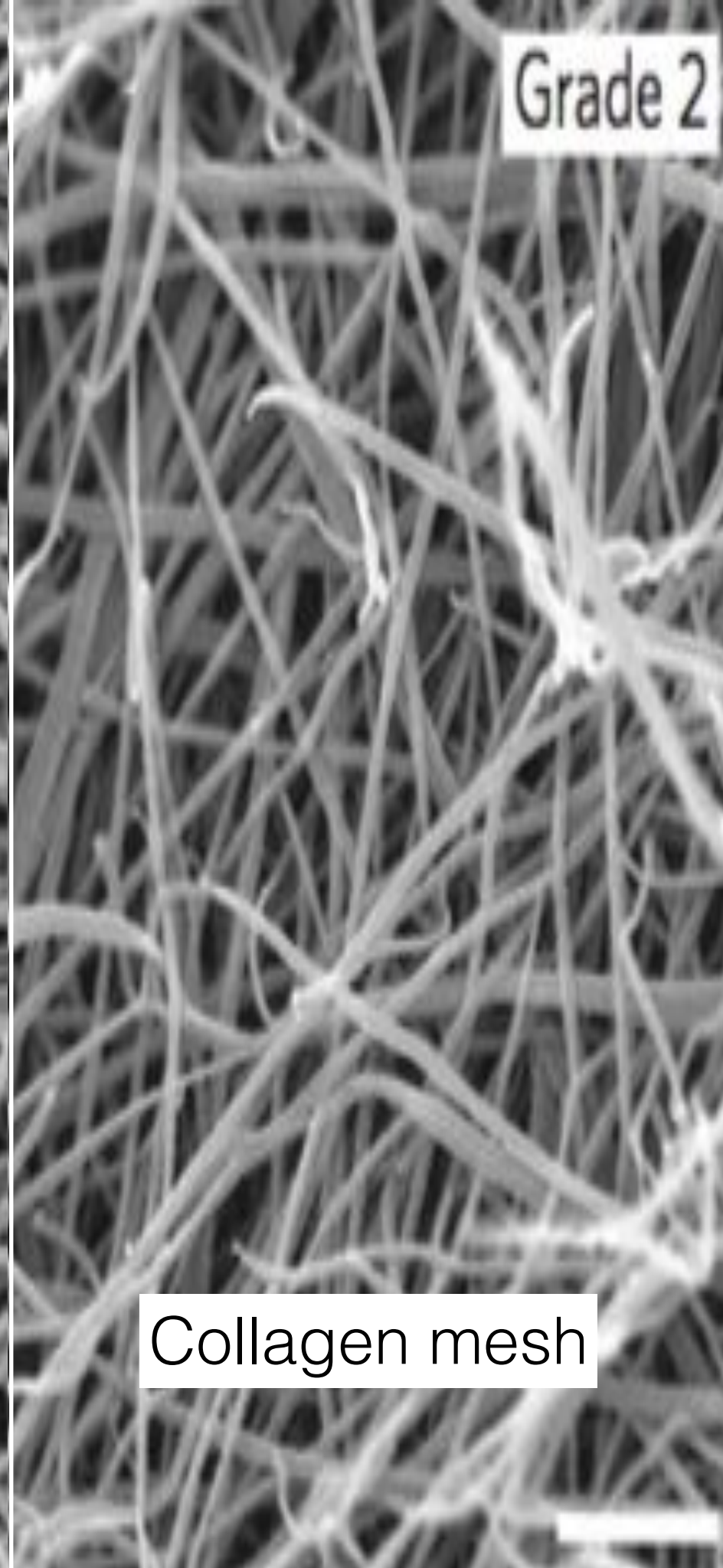
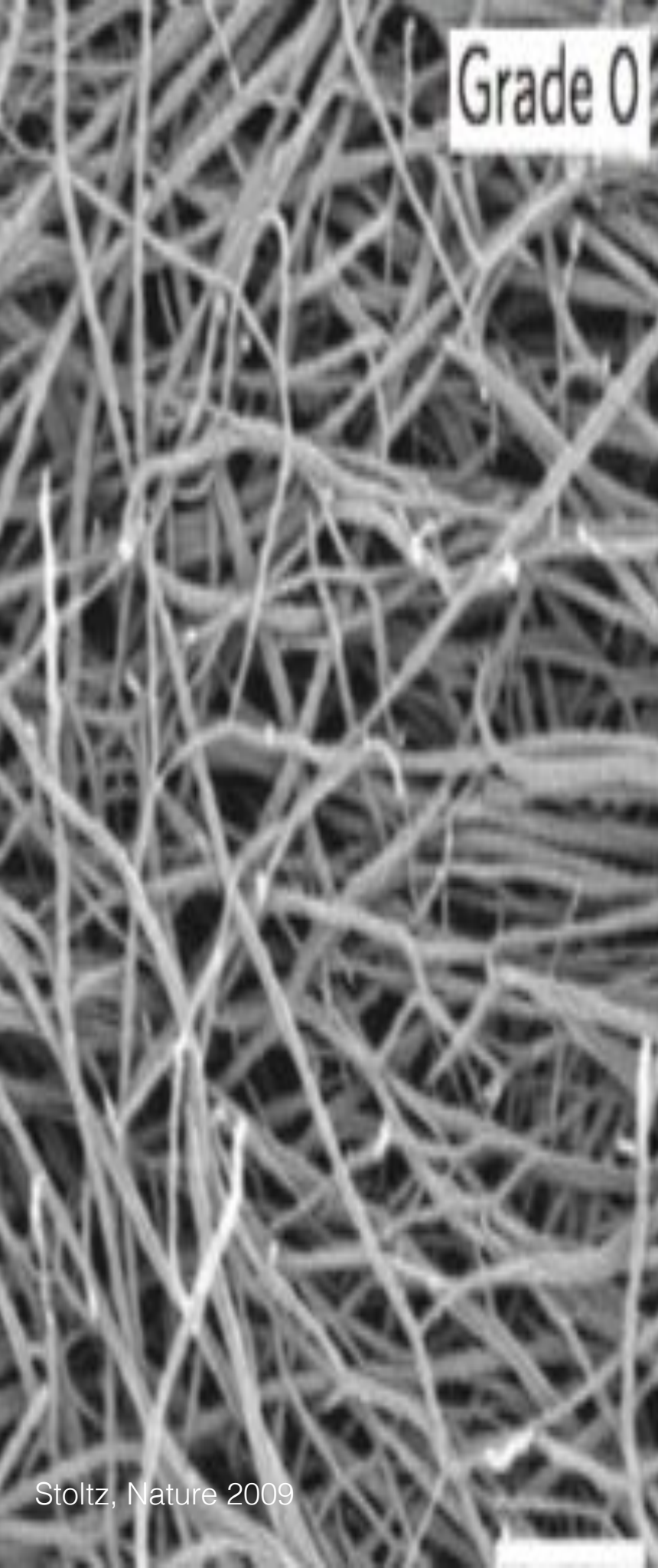


Εξωκυττάρια θεμέλια ουσία

Κολλαγόνο τύπου II
Αγгреκάνη

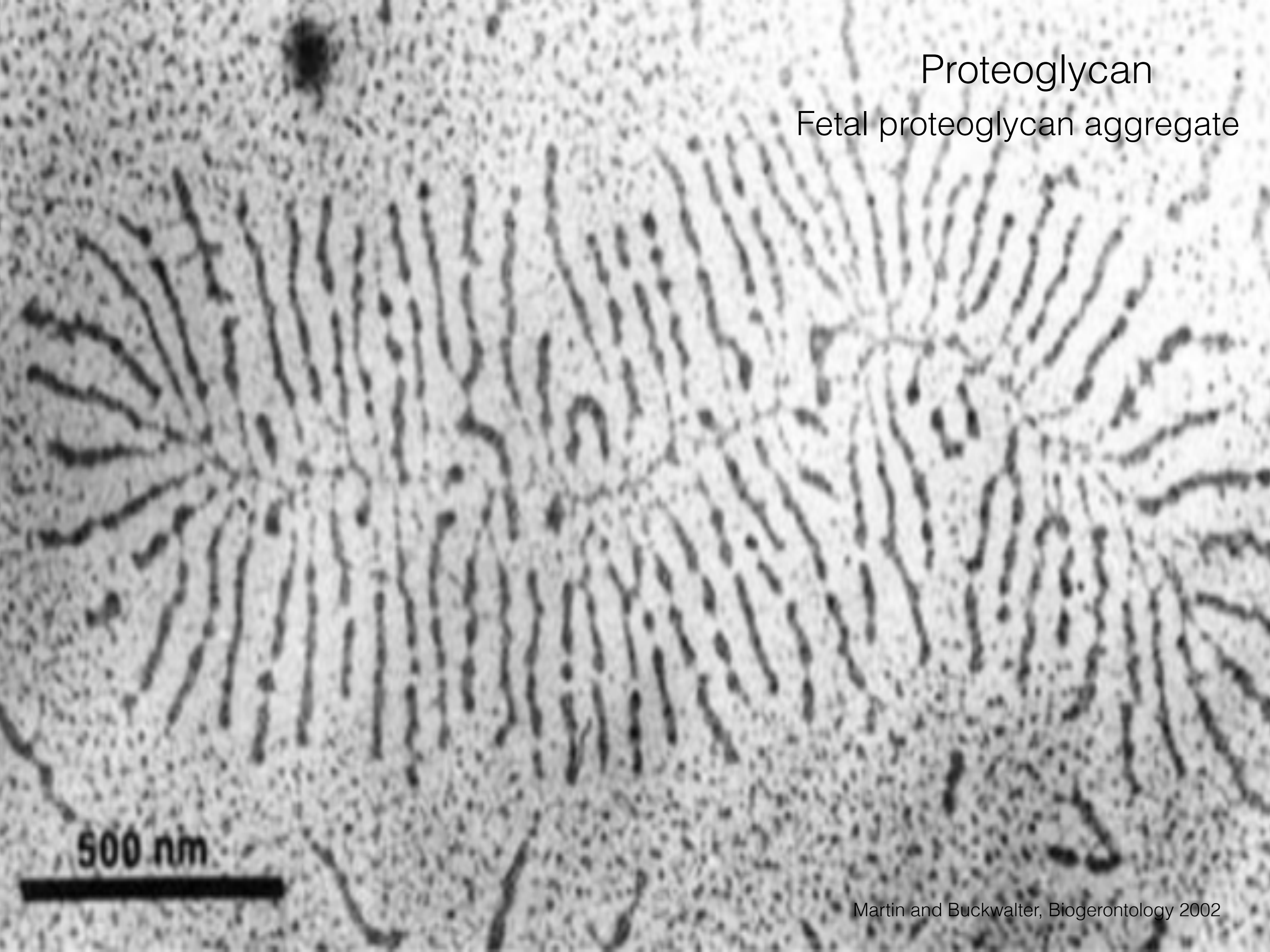
Χονδροκύτταρα

Αρθρικός χόνδρος



Proteoglycan
Fetal proteoglycan aggregate

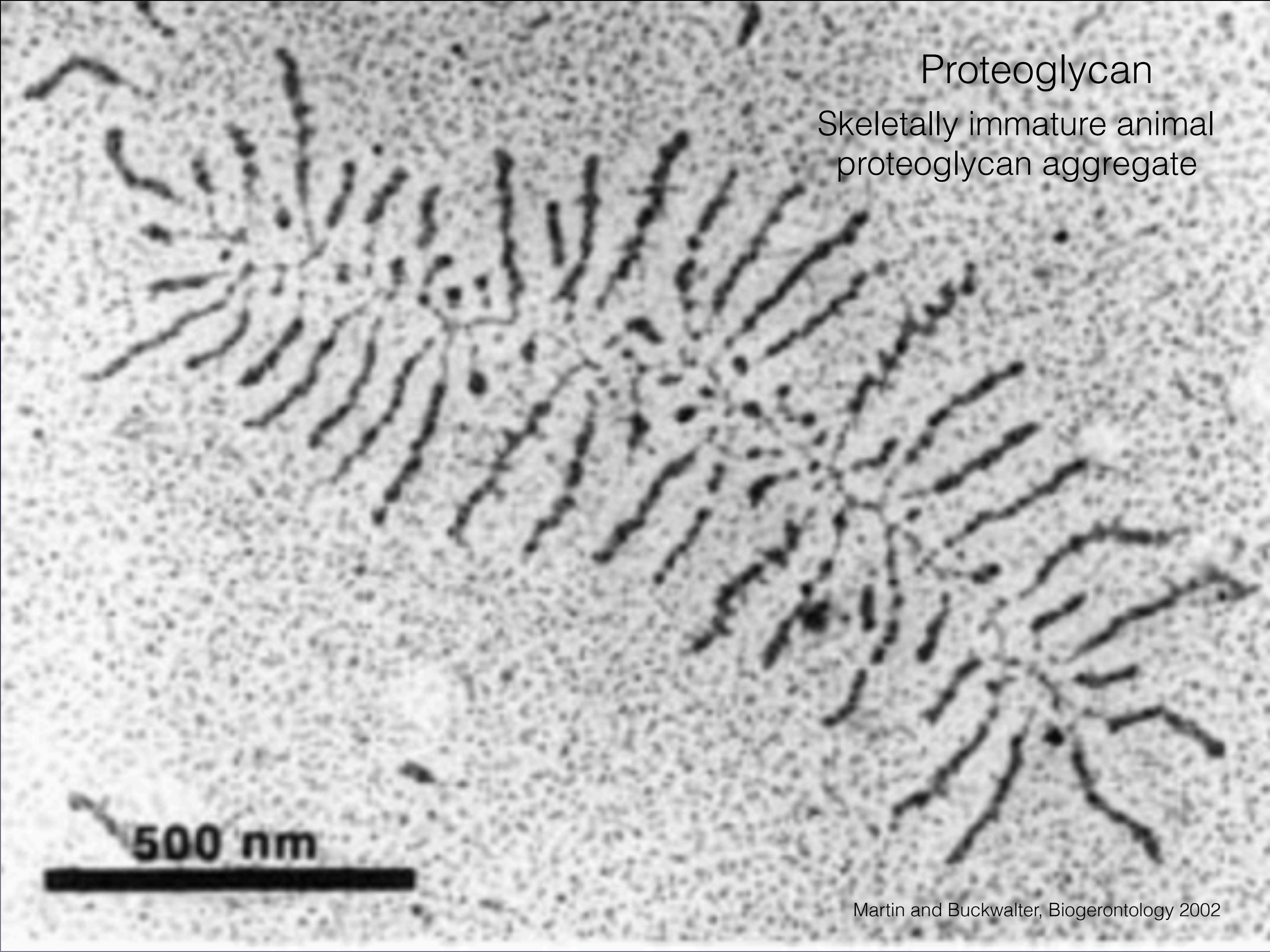
500 nm

This electron micrograph shows a dense network of dark, wavy, and somewhat parallel fibrillar structures against a lighter, granular background. These structures represent the proteoglycan aggregate. A scale bar in the bottom left corner indicates a length of 500 nm. A small, dark, circular artifact is visible in the upper left quadrant.

Proteoglycan

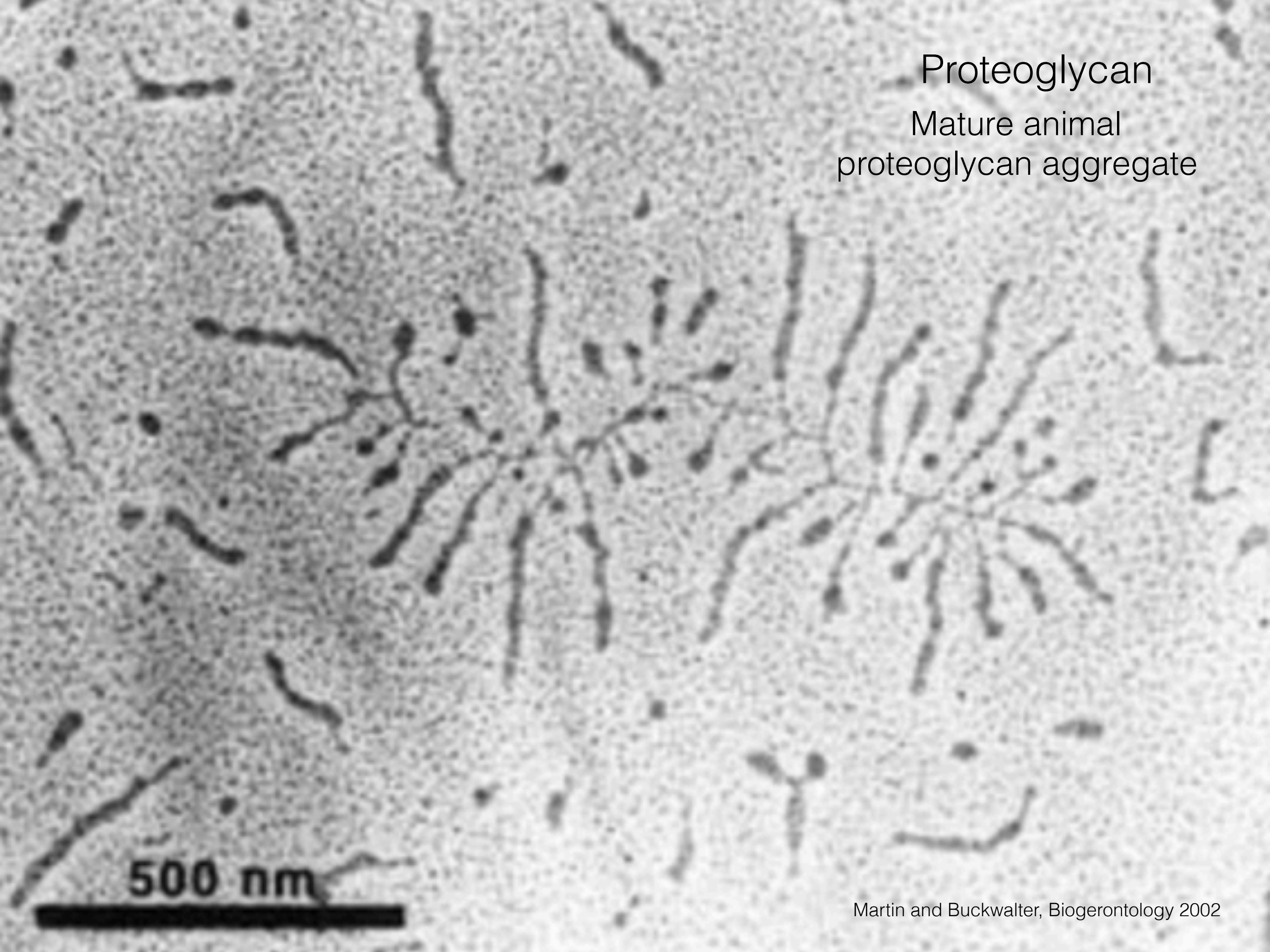
Skeletally immature animal
proteoglycan aggregate

500 nm

This electron micrograph shows a dense network of dark, wavy, and somewhat parallel fibrillar structures against a light, grainy background. These structures represent proteoglycan aggregates in a skeletally immature animal. A scale bar in the bottom left corner indicates a length of 500 nm.

Proteoglycan
Mature animal
proteoglycan aggregate

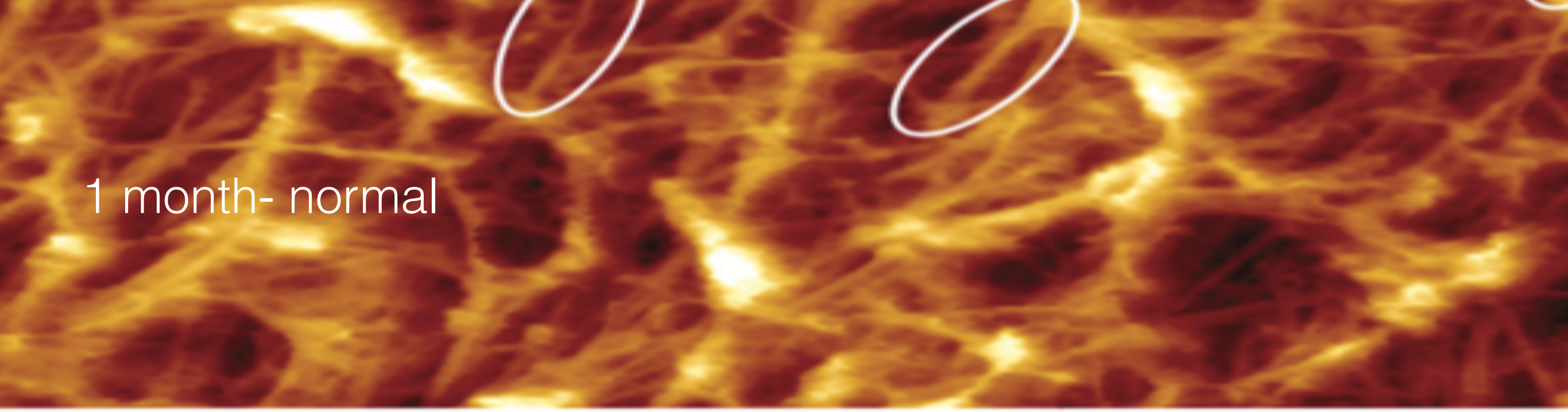
500 nm

This electron micrograph shows a dense network of dark, wavy, and branching structures against a light, grainy background. These structures represent proteoglycan aggregates. A scale bar at the bottom left indicates a length of 500 nm.

Proteoglycan
Mature animal
proteoglycan aggregate

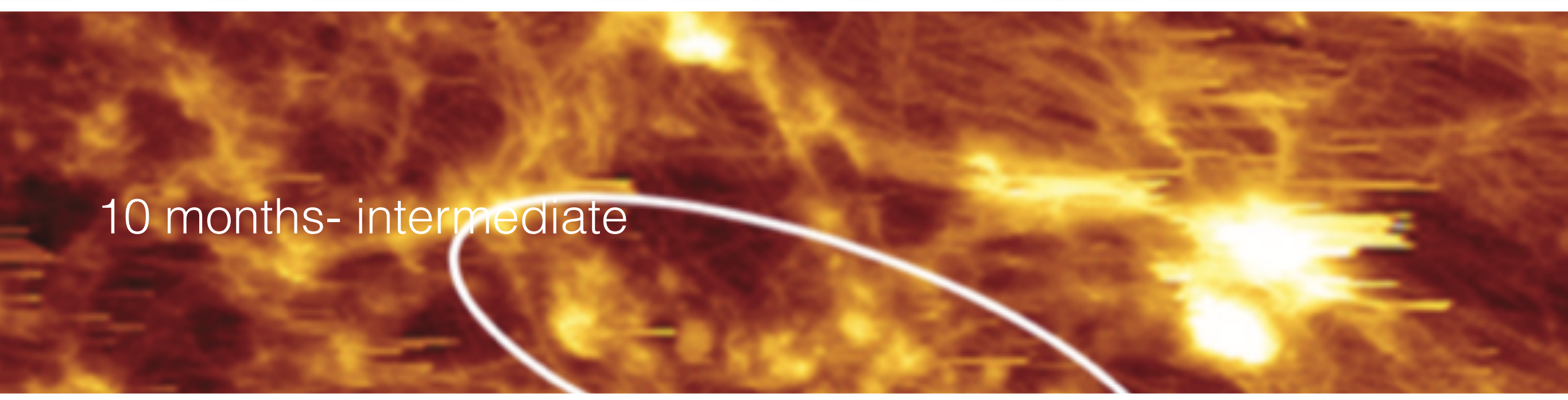
Απώλεια αρνητικού φορτίου
Μείωση ποσότητας ύδατος

500 nm



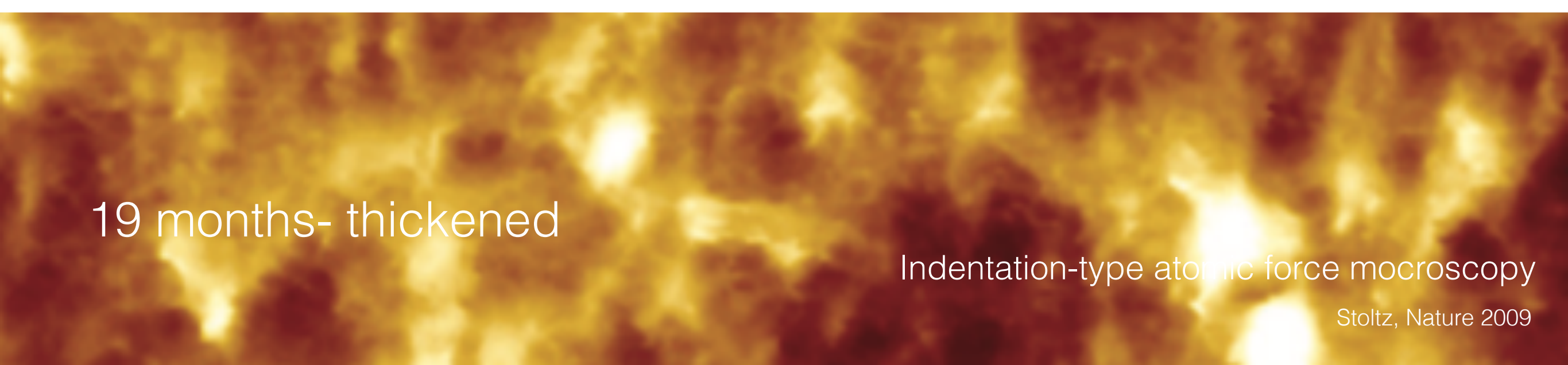
1 month- normal

This AFM image shows a normal cornea at 1 month. The surface is covered with a dense network of fine, wavy lines representing collagen fibrils. Two small, bright, oval-shaped features are highlighted with white outlines at the top of the image.



10 months- intermediate

This AFM image shows an intermediate cornea at 10 months. The collagen fibril network is more pronounced than in the normal state. A large, bright, elongated feature is highlighted with a white outline in the lower right quadrant.



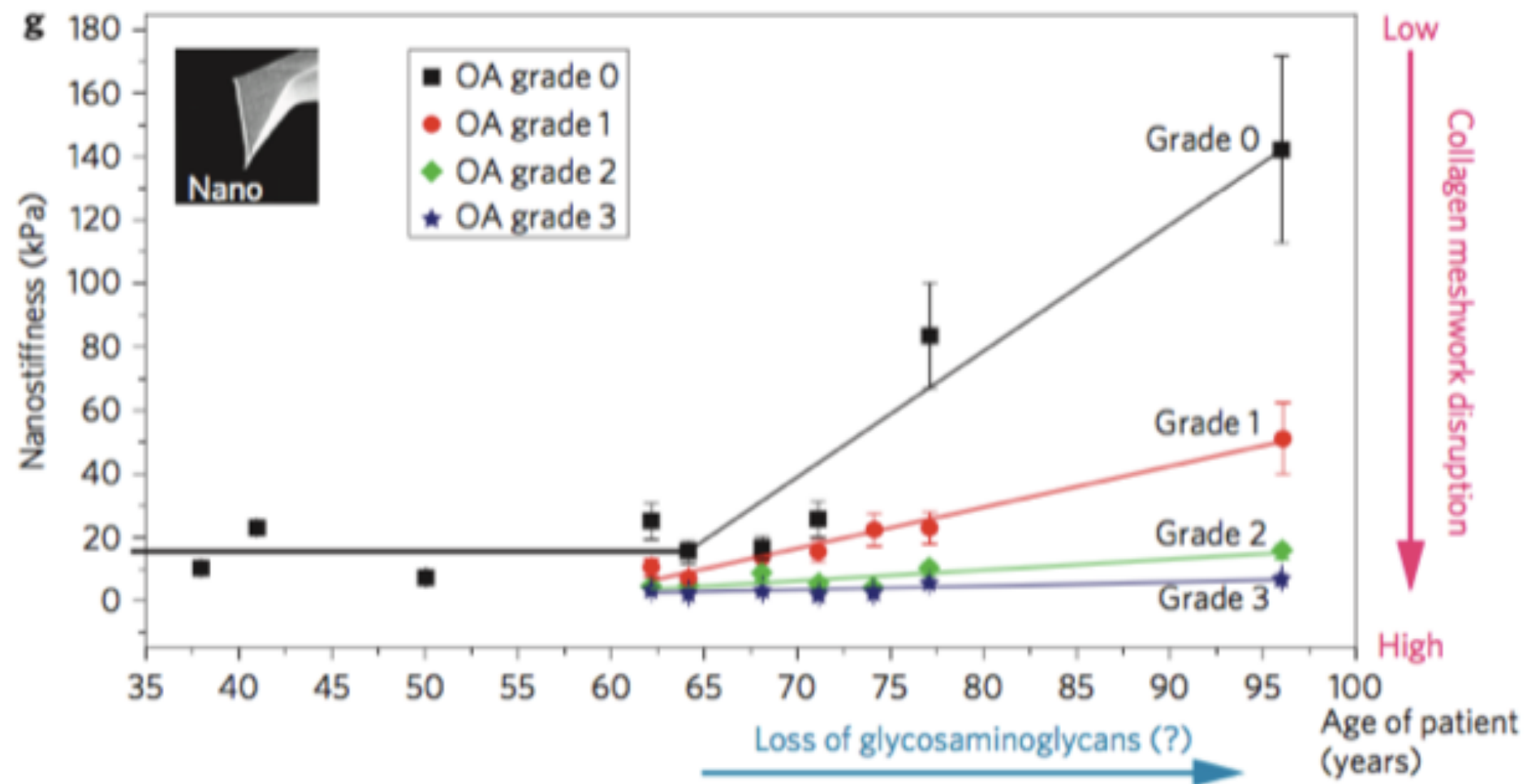
19 months- thickened

This AFM image shows a thickened cornea at 19 months. The surface appears much more irregular and textured, with large, bright, and somewhat amorphous regions, indicating significant structural changes and thickening of the tissue.

Indentation-type atomic force microscopy

Stoltz, Nature 2009

Aging results in increased nanostiffness in normal (non-OA) aging cartilage



Εξωκυττάρια θεμέλια ουσία - ηλικιακές αλλαγές

Ποσοτικές και ποιοτικές αλλαγές

Μείωση αγγρεκάνης

Μείωση περιεκτικότητας νερού

Μείωση και μεταβολή της δομής του κολλαγόνου τ II

Advanced glucagon end products (AGEs)

Εξωκυττάρια θεμέλια ουσία - ηλικιακές αλλαγές

1. Μείωση αναβολικής δραστηριότητας χονδροκυττάρων (μείωση βιοσύνθεσης κολλαγόνου, αγγρεκανης κα)
2. Αυξηση καταβολικής δραστηριότητας χονδροκυττάρων (κολλαγενάσες -MMPs, αγγρεκανάσες - ADAMTS)
3. Μετα-μεταφραστικές (post-translational) τροποποιήσεις
4. Συσσώρευση μοριακών πρωτεϊνικών βλαβών λόγω μηχανικής καταπόνησης

Αλλαγές θεμέλιας ουσίας οφειλόμενες στην ηλικία

Βιο-μηχανικές ιδιότητες

Βιοχημικές ιδιότητες

Αλλαγές θεμέλιας ουσίας οφειλόμενες στην ηλικία

Βιο-μηχανικές ιδιότητες

Ευθραυστότητα (brittleness)

Σκληρότητα (stiffness)

Βιοχημικές ιδιότητες

Αλλαγές θεμέλιας ουσίας οφειλόμενες στην ηλικία

Βιο-μηχανικές ιδιότητες

Ευθραυστότητα (brittleness)
Σκληρότητα (stiffness)

Βιοχημικές ιδιότητες

Θραύσματα κολλαγόνου-
αγγρεκανης-
Πρωτεογλυκανών

Advanced Glycation End products
(AGEs)

Ηλικιακή εκφύλιση του χόνδρου



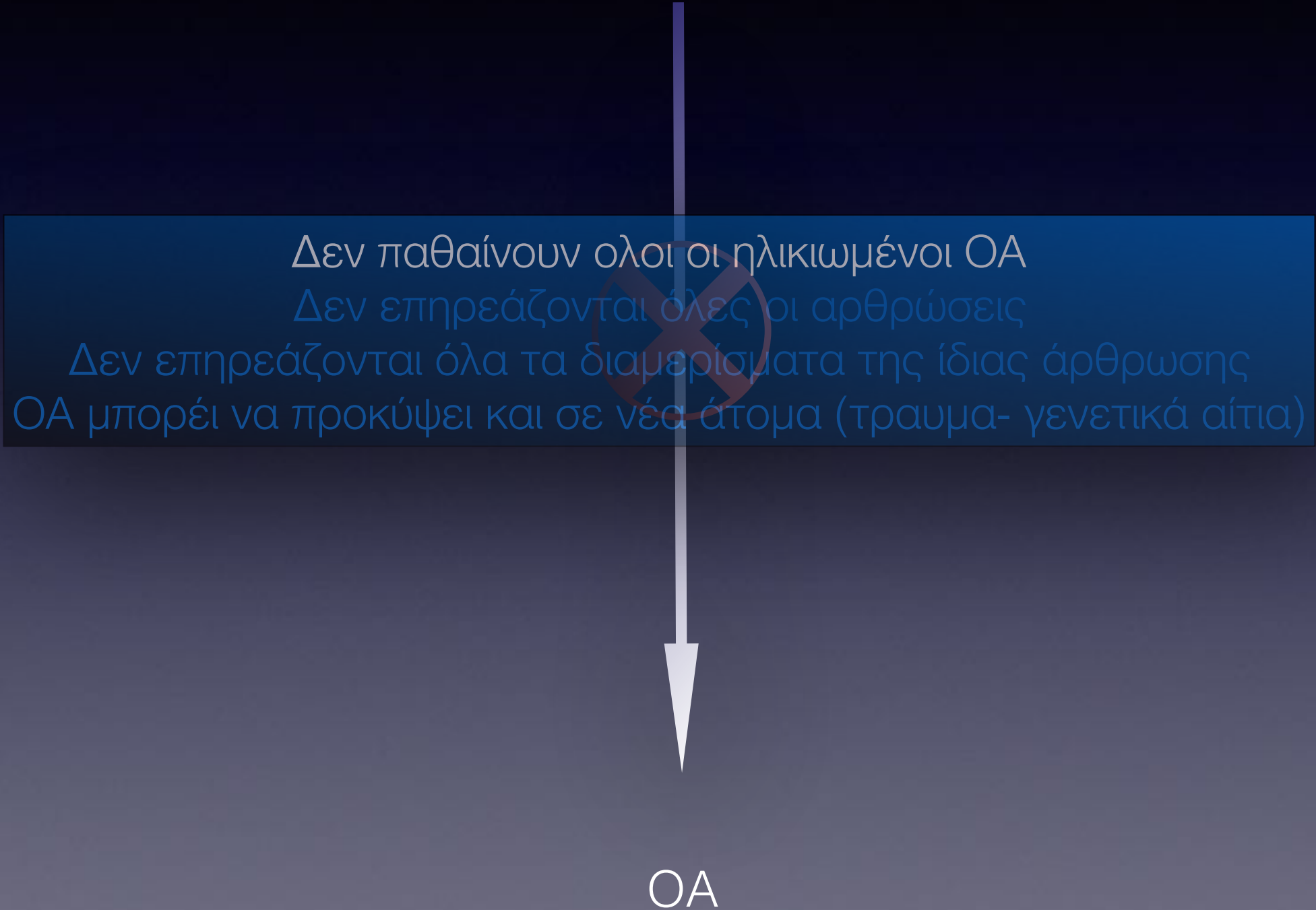
ΟΑ

Ηλικιακή εκφύλιση του χόνδρου



ΟΑ

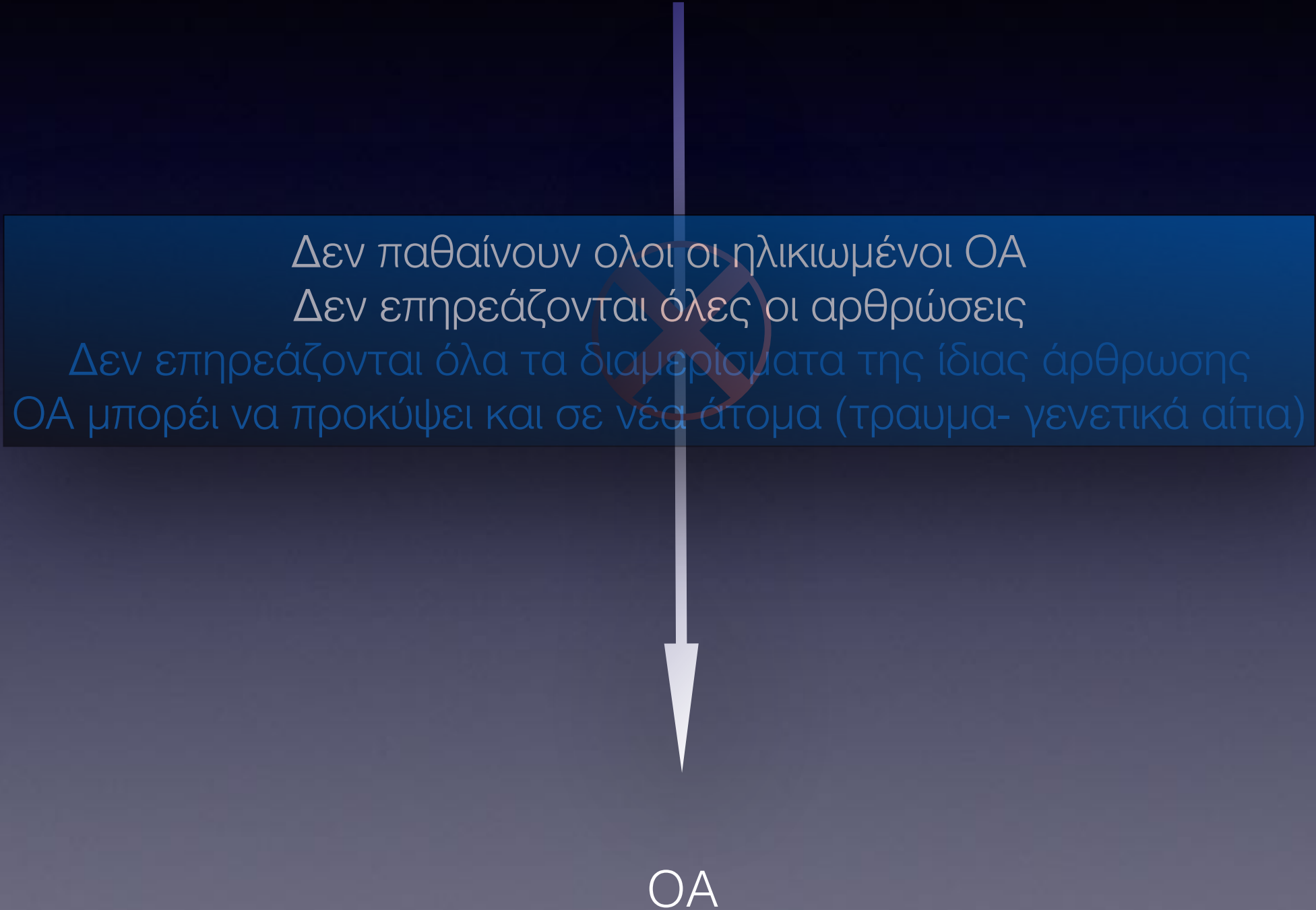
Ηλικιακή εκφύλιση του χόνδρου



Δεν παθαίνουν ολοι οι ηλικιωμένοι ΟΑ
Δεν επηρεάζονται όλες οι αρθρώσεις
Δεν επηρεάζονται όλα τα διαμερίσματα της ίδιας άρθρωσης
ΟΑ μπορεί να προκύψει και σε νέα άτομα (τραυμα- γενετικά αίτια)

ΟΑ

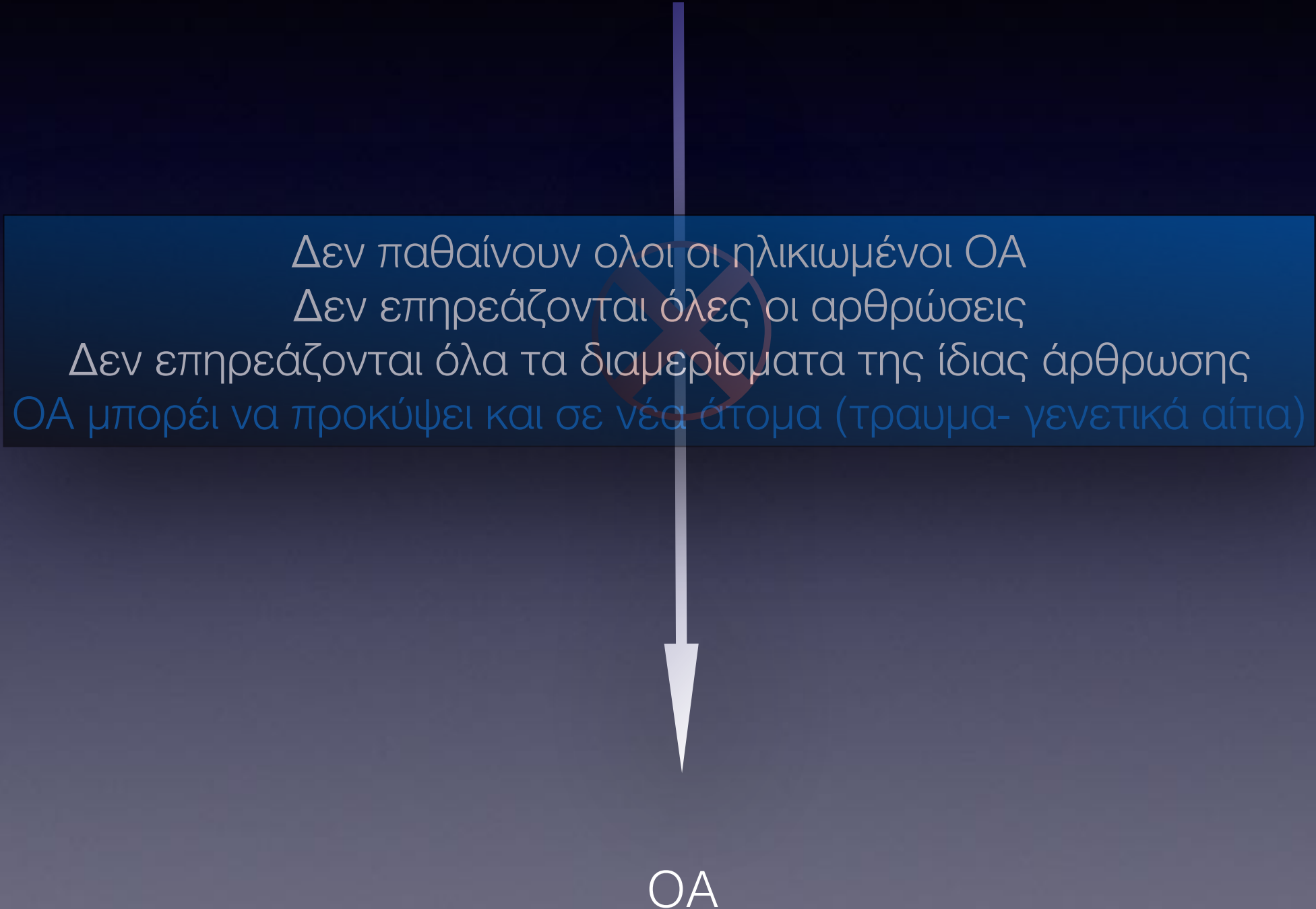
Ηλικιακή εκφύλιση του χόνδρου



Δεν παθαίνουν ολοι οι ηλικιωμένοι ΟΑ
Δεν επηρεάζονται όλες οι αρθρώσεις
Δεν επηρεάζονται όλα τα διαμερίσματα της ίδιας άρθρωσης
ΟΑ μπορεί να προκύψει και σε νέα άτομα (τραυμα- γενετικά αίτια)

ΟΑ

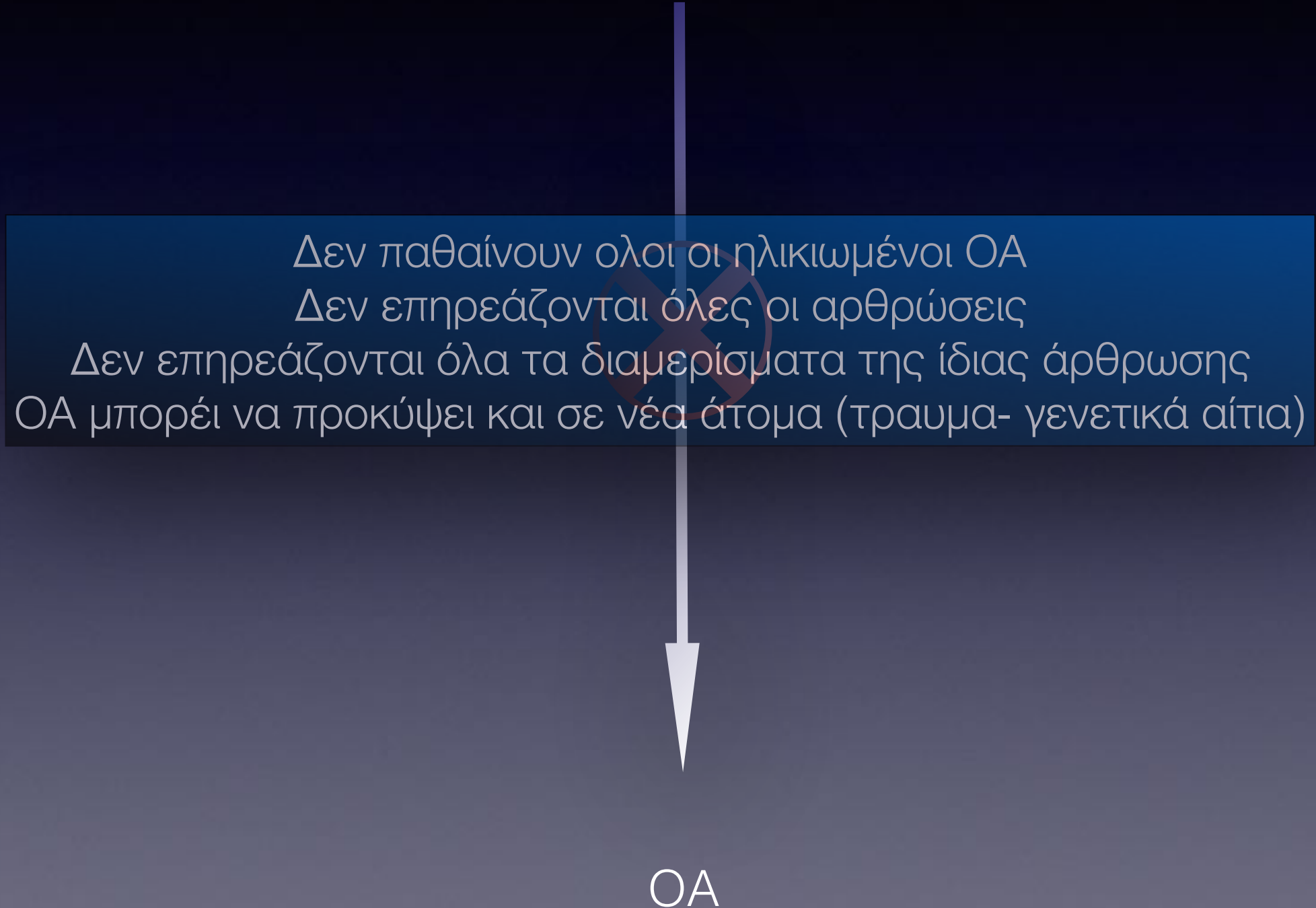
Ηλικιακή εκφύλιση του χόνδρου



Δεν παθαίνουν ολοι οι ηλικιωμένοι ΟΑ
Δεν επηρεάζονται όλες οι αρθρώσεις
Δεν επηρεάζονται όλα τα διαμερίσματα της ίδιας άρθρωσης
ΟΑ μπορεί να προκύψει και σε νέα άτομα (τραυμα- γενετικά αίτια)

ΟΑ

Ηλικιακή εκφύλιση του χόνδρου



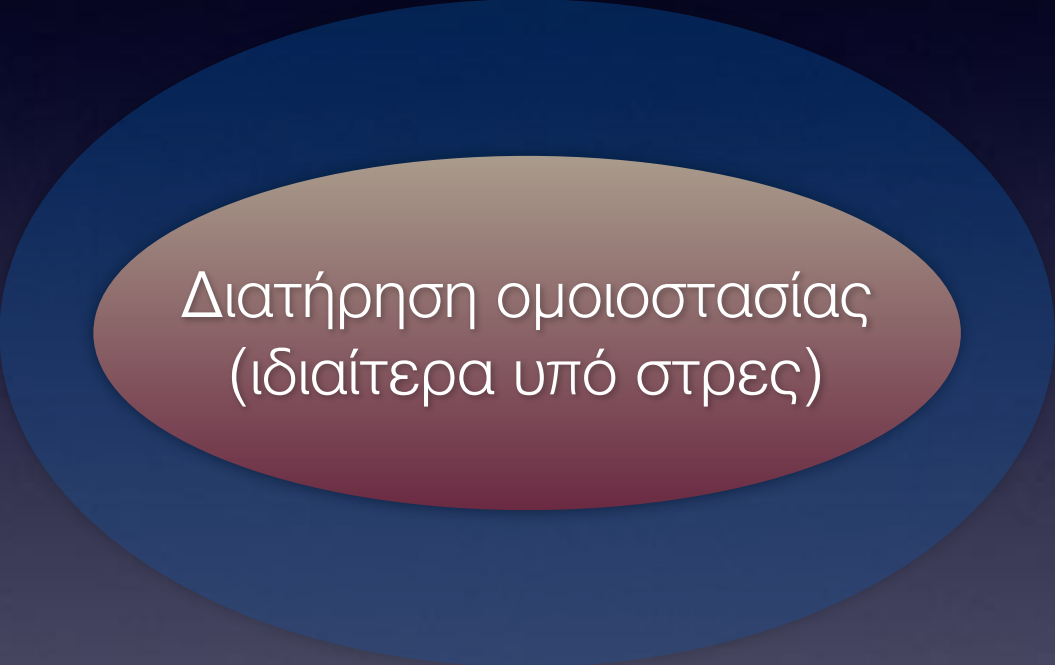
Δεν παθαίνουν ολοι οι ηλικιωμένοι ΟΑ
Δεν επηρεάζονται όλες οι αρθρώσεις
Δεν επηρεάζονται όλα τα διαμερίσματα της ίδιας άρθρωσης
ΟΑ μπορεί να προκύψει και σε νέα άτομα (τραυμα- γενετικά αίτια)

ΟΑ

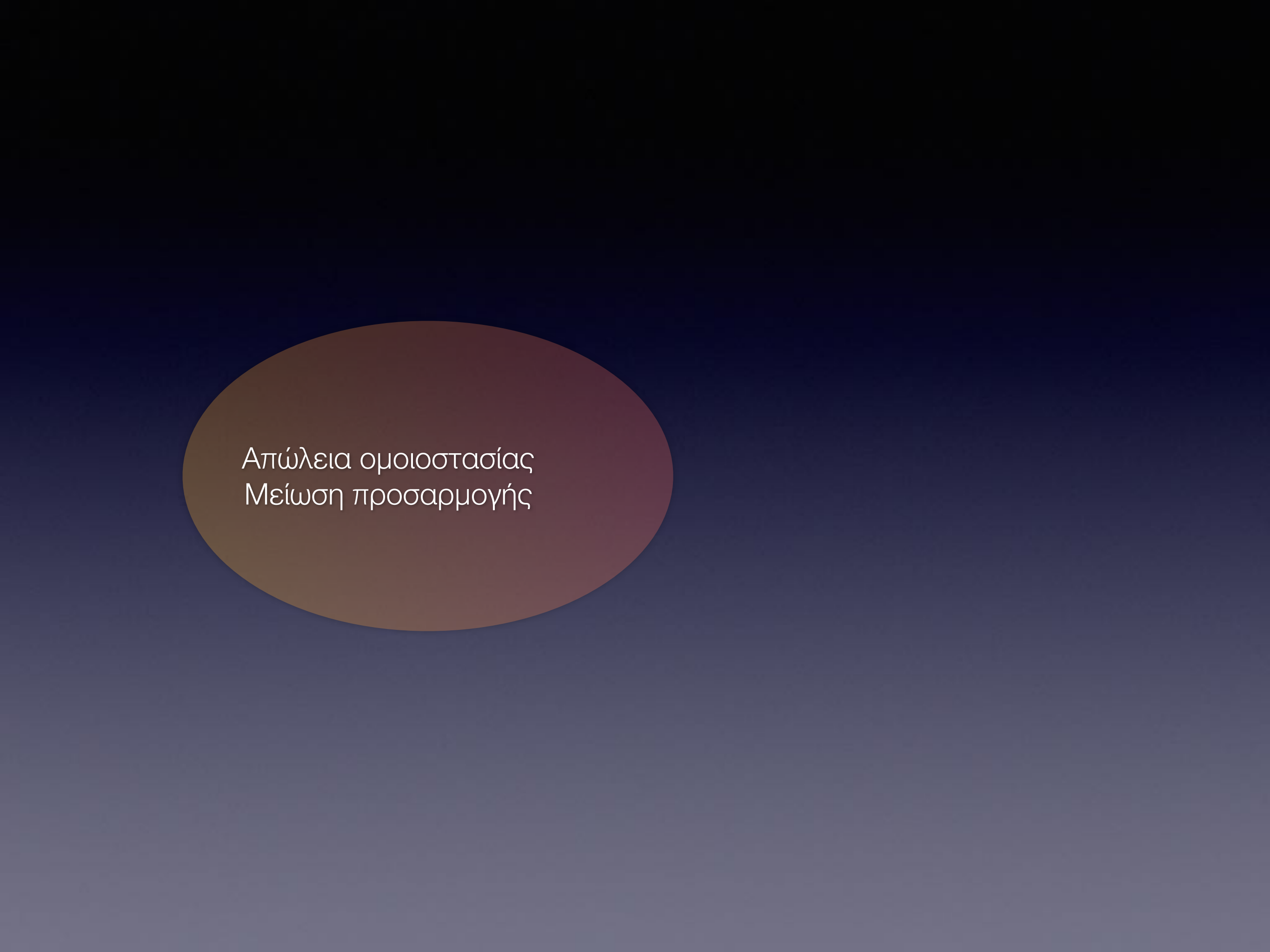
Ηλικιακή εκφύλιση
του χόνδρου

Ηλικιακή εκφύλιση
του χόνδρου

Διατήρηση ομοιοστασίας
(ιδιαίτερα υπό στρες)



Διατήρηση ομοιοστασίας
(ιδιαίτερα υπό στρες)



Απώλεια ομοιοστασίας
Μείωση προσαρμογής



Απώλεια ομοιοστασίας
Μείωση προσαρμογής

Φυλο
Τραυμα
Επαναλαμβανόμενη φόρτιση
Παχυσαρκία
Γενετική
Ανατομικές δυσπλασίες

A Venn diagram with two overlapping circles. The left circle is brown and contains the text 'Απώλεια ομοιοστασίας' and 'Μείωση προσαρμογής'. The right circle is dark blue and contains the text 'Φυλο', 'Τραυμα', 'Επαναλαμβανόμενη φόρτιση', 'Παχυσαρκία', 'Γενετική', and 'Ανατομικές δυσπλασίες'. The intersection of the two circles is a darker, muted purple color.

Απώλεια ομοιοστασίας
Μείωση προσαρμογής

Φυλο
Τραυμα
Επαναλαμβανόμενη φόρτιση
Παχυσαρκία
Γενετική
Ανατομικές δυσπλασίες

