ΟΣΤΟΥΝ

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Τόμος 22
Τεύχος 4
Οκτώβριος-Νοέμβριος-Δεκέμβριος 2011

Κωδικός 4099

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ ΚΕΜΠ ΚΡΥΟΝΕΡΙΟΥ Αριθμός Αδειας 341

ΕΛΤΑ Hellenic Post

ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 341/90
Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι

ISSN 1106-109X

PROTELOS®

ΝΕΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Αντικαταγματική αποτελεσματικότητα που διατηρείται για 10 χρόνια[1]

Ανώτερη αποτελεσματικότητα στο οστό[2]

Αποδεδειγμένη ανοχή και ασφάλεια[1]

1. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, et al. *Osteoporosis Int.* 2010. Abstract
2. Rizzoli R, Felsenberg D, Laroche M, et al. *Osteoporos Int.* 2010;21(Suppl 1):S28-S29 (Abstract P107)

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Εθνικής Αντιστάσεως 72 & Αγαμέμνονος
152 31 Χαλάνδρι, Τηλ.: 210 9391000

Για τη συνταγογράφηση του προϊόντος παρακαλούμε να συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που επισυνάπτεται στο παρόν τεύχος.

11PRO 2J (2)

Η Ενεργή Βιταμίνη D

One-Alpha®

alfacalcidol

Η νέα πρακτική μορφή του One-Alpha® έχει ως σκοπό να διευκολύνει τη μακροχρόνια αγωγή της Οστεοπόρωσης

Κυκλοφορεί και στις μορφές:

- 0.25 μg
- 1 μg
- Drops

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες μπορείτε να επικοινωνήσετε στην τηλεφωνική γραμμή 210 68 34 322

© LEO copyright One-Alpha® AND LEO® ARE REGISTERED TRADEMARKS OWNED BY LEO GROUP

L E O

LEO Pharmaceutical Products Hellas Ltd.
Μενεξέδων 10, 145 64 Κηφισιά , Τηλ. 210 6834322, fax. 210 6834342
Γραφείο Βορείου Ελλάδος: Υμηττού 5, 544 53 - Θεσσαλονίκη, Τηλ. 2310 989221, Fax. 2310 989236, http://www.leo.gr

LEO®

ΟΣΤΟΥΝ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
Γεώργιος Λυρίτης

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ
Παναγιώτης Παπαγγελόπουλος

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ
Ανδρέας Μαυρογένης

ΜΕΛΗ ΕΚΔΟΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Βοσκάκη Ειρήνη	Πασπάτη Ιωάννα
Γιαννίκου Παναγιώτα	Ράπτου Παναγιώτα
Ιωακειμίδης Δημήτριος	Σάπκας Γεώργιος
Καπετάνος Γεώργιος	Τζάνος Γεώργιος
Καραχάλιος Θεόφιλος	Τροβάς Γεώργιος
Μπάκας Ελευθέριος	Χάλντη Λούμπνα
Παπαϊωάννου Νικόλαος	Χατζηδάκης Δημήτριος

ISSN 1106 109X

QUARTERLY PUBLICATION OF THE HELLENIC SOCIETY FOR THE STUDY OF BONE METABOLISM

EDITOR IN CHIEF
George Lyritis

ASSOCIATE EDITOR
P. Papagelopoulos

ASSISTANT EDITOR
A. Mavrogenis

EDITORIAL BOARD

I. Voskaki	I. Paspati
P. Giannikou	P. Raptou
D. Ioakimidis	G. Sapkas
G. Kapetanos	G. Tzanos
Th. Karahalios	G. Trovas
E. Bakas	L. Khaldi
N. Papaioannou	D. Hadjidakis

Συνδρομές/Διαφημίσεις: κα Φωτεινή Παχούλα, Τηλ. 210 6128606

DTP: Υλονομη, Τηλ. 210 2846530, Παραγωγη: Press Line, Τηλ. 210 5225479

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΕΜΜΟ 2011–2012

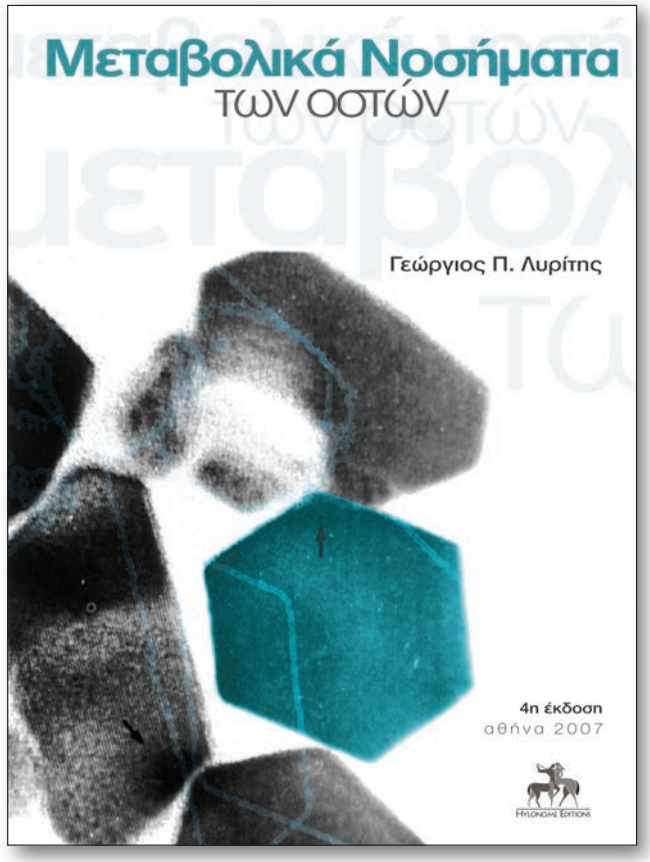
Προεδρος
Ευαγγελία Καταξάκη

Αντιπροεδρος
Φωτεινή Παπαδοπούλου

Γενικος Γραμματεας
Χρήστος Κοσμίδης

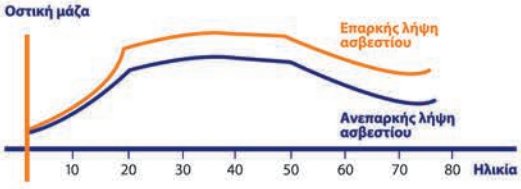
Ταμιας
Αικατερίνη Σφυρόερα

Μελη
Γεώργιος Αντύπας
Σπύρος Ασλανίδης
Πολυζώης Μάκρας

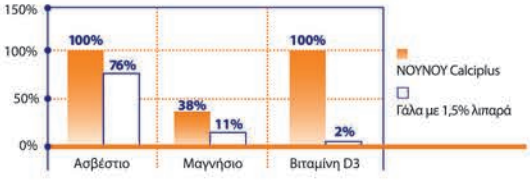


Η δύναμη της έρευνας και της επιστήμης σε ένα μοναδικό συνδυασμό

Εξέλιξη της οστικής μάζας στις γυναίκες



Κάλυψη της Συνιστώμενης Ημερήσιας Πρόσληψης με 2 ποτήρια γάλα (500 ml)



Η καθημερινότητα μιας γυναίκας είναι γεμάτη από μικρές και μεγάλες κινήσεις.

Κάποιες από αυτές είναι απλές και άλλες πιο έντονες.

Όλες βασίζονται σε ένα γερό σκελετό, σε ένα γερό σώμα.

Γι' αυτό είναι σημαντικό όλοι μας να θωρακίζουμε τα οστά μας και να διατηρούμε ένα γερό σκελετό και κυρίως οι γυναίκες, οι οποίες έχουν αυξημένες διατροφικές ανάγκες σε Ασβέστιο, Μαγνήσιο και Βιταμίνη D3. Το Ασβέστιο και το Μαγνήσιο είναι τα πιο βασικά δομικά συστατικά των οστών και η Βιταμίνη D3 συμβάλλει στην αύξηση της απορρόφησής τους στο έντερο και τη συγκράτησή τους στα οστά.

Γι' αυτό το ΝΟΥΝΟΥ Calciplus έχει δημιουργήσει μια σειρά προϊόντων (γάλα και γιαούρτι), που περιέχει τον πολύτιμο συνδυασμό Ασβεστίου, Μαγνησίου και Βιταμίνης D3, εξασφαλίζοντας μεγαλύτερη απορρόφηση και συγκράτηση του ασβεστίου από τα οστά.

Σύμφωνα με μελέτες*, ο συνδυασμός αυτός του ΝΟΥΝΟΥ Calciplus αυξάνει την οστική μάζα με μετρήσιμα αποτελέσματα, + 8% στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης και +4% στην περιοχή της λεκάνης.

ΝΟΥΝΟΥ®
Calciplus
Γερή, ώς το κόκκαλο.

ADEL SAATCHI & SAATCHI

Επίσημος χορηγός των:

ΕΛΙΟΣ Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης

Ελληνική Διεταιρεία Υγιεινής Διατροφής & Οικολογίας

* Κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τις επιστημονικές ομάδες του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου και της Ιατρικής Σχολής Αθηνών σε δείγμα 101 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ηλικίας 55-65 ετών.

Η υγεία των οστών μας δεν είναι παιχνίδι...

GREY

Για υγιή οστά... ασβέστιο.

Η εμμηνόπαυση, η εγκυμοσύνη, η γαλουχία αυξάνουν τις ανάγκες του οργανισμού σε ασβέστιο. Η έλλειψη άσκησης, η υπερκατανάλωση καφέ και αλκοόλ, το κάπνισμα αυξάνουν τον κίνδυνο για οστεοπόρωση σε άνδρες και γυναίκες.

Το Caltrate συμπληρώνει καθημερινά τη διατροφή σε ασβέστιο και βιταμίνη D.

- Περιέχει 600mg στοιχειακού ασβεστίου καθώς και βιταμίνη D για κλινικά αποδεδειγμένη απορρόφηση του ασβεστίου.
- Σε μορφή **δισκίου** για εύκολη λήψη.

No 1 στον κόσμο

CALT-04-Oct2011

ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΙΑ

Συμπλήρωμα Διατροφής Ασβεστίου με Βιταμίνη D

Caltrate®

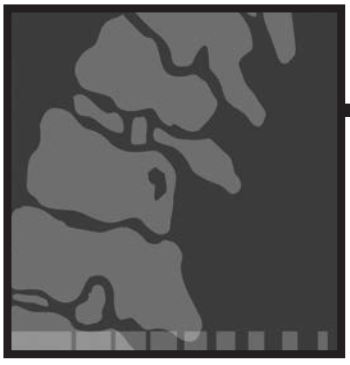
Σωστή φροντίδα για γερά οστά!

Αρ. Γνωστοποίησης ΕΟΦ: 10173/11.02.2010

Pfizer Hellas A.E.,
Λ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό.
Για πληροφορίες: 210-99.49.500

Pfizer

Τα συμπληρώματα διατροφής δεν υποκαθιστούν την ενδεδειγμένη και ισορροπημένη διατροφή, αλλά την συμπληρώνουν



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 22, Τεύχος 4, Οκτώβριος-Νοέμβριος-Δεκέμβριος 2011

Ο ρόλος της πλειοτροπίνης και του υποδοχέα της RPTPβ/ζ στην παθοφυσιολογία των οστών
Μ. Λάμπρου και συν 188

Κλινική χρησιμότητα της οστικής πυκνομετρίας
Χ. Ζήδρου, Α. Κυριακίδης 199

Οστικές μεταστάσεις
Β.Ι. Σακελλαρίου και συν 205

Συγγενής ρικνωτική αραχνοδακτυλία (σύνδρομο Beals)
Σ. Κυριακόπουλος και συν 228

Χειρουργικό εύρημα μελαγχρωματικού χόνδρου και οστού - Παρουσίαση περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας
Β.Κ. Μπουρνιά και συν 235

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 242

Προσεχείς επιστημονικές εκδηλώσεις 245

The role of pleiotrophin and its receptor RPTPβ/ζ in bone pathophysiology
M. Lamprou et al 188

Clinical utility of bone densitometry
C. Zidrou, A. Kyriakidis 199

Bone metastases
V.I. Sakellariou et al 205

Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome)
S. Kyriakopoulos et al 228

Surgical finding of pigmented articular cartilage and bone – A case report
V.K. Bournia et al 235

Instructions to authors 242

Scientific meetings 245

Ο ρόλος της πλειοτροπίνης και του υποδοχέα της RPTPβ/ζ στην παθοφυσιολογία των οστών

Μ. ΛΑΜΠΡΟΥ[1], Μ. ΚΟΥΤΣΙΟΥΜΠΑ[1], Α. ΚΑΣΠΙΡΗΣ[1,2], Η. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ[2], Ε. ΚΑΤΑΞΑΚΗ[3], Ε. ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ[1]

[1] Εργαστήριο Μοριακής Φαρμακολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ελλάδα
[2] Ορθοπαιδική Κλινική, Θριάσιο Νοσοκομείο, Ελευσίνα, Ελλάδα
[3] Ρευματολογική Κλινική, Θριάσιο Νοσοκομείο, Ελευσίνα, Ελλάδα

Περίληψη

Η πλειοτροπίνη (PTN), γνωστή και ως osteoblast-specific factor 1, είναι αυξητικός παράγοντας που παρουσιάζει υψηλή συγγένεια με την ηπαρίνη και εμφανίζει μεγάλη ομολογία με την πρωτεΐνη midkine, με την οποία σχηματίζουν μια διακριτή οικογένεια. Η έκφρασή της είναι αυξημένη κατά την εμβρυική ανάπτυξη, ενώ σε ενήλικα άτομα τα επίπεδα της σχετίζονται με διάφορες φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. Πολύ λίγα δεδομένα υπάρχουν για τη συμμετοχή της PTN στην παθοφυσιολογία του μυοσκελετικού συστήματος. Φαίνεται να υπερεκφράζεται κατά την πώρωση καταγμάτων, ενώ σε περιπτώσεις οστεοπόρωσης, η έκφραση της είναι μειωμένη. Κυπαρικές σειρές που προέρχονται από ανθρώπινο οστεοσάρκωμα και παρουσιάζουν χαρακτηριστικά οστεοβλαστών, όπως τα κύπαρα Saos-2 και MG-63, εκφράζουν και εκκρίνουν PTN και τον υποδοχέα της receptor protein tyrosine phosphatase beta/zeta (RPTPβ/ζ) και ανταποκρίνονται στη χορήγηση εξωγενούς PTN *in vitro*, παρατήρηση που υποδηλώνει ότι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη μελέτη και κατανόηση του μονοπατιού PTN/RPTPβ/ζ στη λειτουργία των οστεοβλαστών και στην παθοφυσιολογία ασθενειών, όπως η οστεοπόρωση. Παρόλα αυτά, διαφέρουν από τους φυσιολογικούς οστεοβλάστες ως προς την έκφραση της ιντεγκρίνης $\alpha_v\beta_3$, που σε συνεργασία με τον RPTPβ/ζ καθορίζει τη δράση της PTN στην κυπαρική μετανάστευση. Για το λόγο αυτό, η χρήση τους ως μοντέλο οστεοβλαστών πρέπει να γίνεται με επιφύλαξη.

Λέξεις κλειδιά: Πλειοτροπίνη, RPTPβ/ζ, Οστεοπόρωση, Οστά

The role of pleiotrophin and its receptor RPTPβ/ζ in bone pathophysiology

M. LAMPROU[1], M. KOUTSIOUMPA[1], A. KASPIRIS[1,2], E. VASILIADIS[2], E. KATAXAKI[3], E. PAPADIMITRIOU[1]

[1] Laboratory of Molecular Pharmacology, Department of Pharmacy, School of Health Sciences, University of Patras, Greece
[2] Orthopedic Clinic, Thriasion Hospital, Elefsis, Greece
[3] Clinic of Rheumatology, Thriasion Hospital, Elefsis, Greece

Summary

Pleiotrophin (PTN), also called osteoblast-specific factor 1, is a growth factor that shows high affinity to heparin. PTN is highly homologous to midkine (MK), forming together a distinct family of heparin-binding growth factors. PTN expression is increased during embryonic development, while its levels during adulthood seem to be related to both physiological and pathological conditions. There are few studies, up to date, on the involvement of PTN in the pathophysiology of the skeletal system. It seems to be over-expressed during fracture healing and under-expressed in osteoporosis. Osteoblast-like human cells, like Saos-2 and MG-63 that derive from osteosarcomas and are used as an *in vitro* model system for osteoporosis, express PTN and its receptor protein tyrosine phosphatase beta/zeta (RPTPβ/ζ). These cells may be used as a model system for studies towards the understanding of the pleiotrophin/RPTPβ/ζ signaling pathway and its regulatory effects on the function of osteoblasts and how this pathway relates to the pathophysiology of diseases, such as osteoporosis. However, they do not express known osteoblasts' receptors, such as $\alpha_v\beta_3$ integrin, which interacts with RPTPβ/ζ and determines PTN's action on cell migration. Therefore, these cells should be used with caution as a model system for osteoporosis.

Keywords: Pleiotrophin, PRTPβ/ζ, Osteoporosis, Bone

Εισαγωγή

Η πλειοτροπίνη (pleiotrophin, PTN) είναι μια εκκρινόμενη πρωτεΐνη 18 kDa. Παρουσιάζει μεγάλη ομολογία, της τάξης του 55%, με μια άλλη πρωτεΐνη, τη midkine (MK), με την οποία δημιουργούν μια οικογένεια αυξητικών παραγόντων που παρουσιάζουν συγγένεια με την ηπαρίνη. Στην οικογένεια αυτή ανήκουν επιπλέον και οι πρωτεΐνες Miple1 και Miple2, οι οποίες είναι οι ομόλογες πρωτεΐνες στη *Drosophila* [1].

Στη βιβλιογραφία μπορεί κανείς να συναντήσει την PTN με διαφορετικές ονομασίες, γεγονός που οφείλεται στη σχεδόν ταυτόχρονη απομόνωσή της από διαφορετικούς ιστούς, σε διαφορετικά εργαστήρια. Τέτοιες ονομασίες είναι οι: heparin-binding growth-associated molecule (HB-GAM), heparin-affin regulatory peptide (HARP), heparin binding growth factor-8 (HBGF-8), protein 18 kDa, heparin binding neurotrophic factor (HBNF) και osteoblast specific factor 1 (OSF-1) [2]. Η τελευταία ονομασία της αποδόθηκε εξαιτίας της απομόνωσης mRNA που την κωδικοποιεί από οστεοβλάστες ανθρώπου και μυός [3].

Η PTN αρχικά απομονώθηκε από μήτρα βοός ως ασθενής μιτογόνος παράγοντας και από εγκέφαλο νεογνού επίμυος ως παράγοντας που προάγει την ανάπτυξη των νευριτών. Σήμερα έχει εντοπιστεί και σε άλλα είδη, όπως στον άνθρωπο, στο μυ, στην όρνιθα, στους ιχθείς, στους βατράχους και στα έντομα [1] και η αλληλουχία της παρουσιάζει ομολογία μεγαλύτερη του 90% ανάμεσα στα διαφορετικά είδη [4]. Έχει πολλαπλές βιολογικές δράσεις και εκφράζεται σε πολλές ανθρώπινες κυτταρικές σειρές και είδη καρκίνου, όπως γλοιώματα, μελανώματα, νευροβλαστώματα, λευχαιμίες και καρκίνους παγκρέατος, προστάτη, παχέος εντέρου, μαστού, ωοθηκών και πνευμόνων [2].

Υποδοχείς

Συνδεκάνες

Ο πρώτος υποδοχέας της PTN που αναγνωρίστηκε ήταν η N-συνδεκάνη, μια πρωτεογλυκάνη θειικής ηπαράνης 200 kDa. Η αλληλεπίδραση της PTN με την N-συνδεκάνη γίνεται μέσω των πλευρικών αλυσίδων θειικής ηπαράνης και διαμεσολαβείται από τις περιοχές της PTN που έχουν ομολογία με τη θρομβοσπονδίνη 1 (thrombospondin 1-related, TSR-1). Η πρόσδεση της PTN στην N-συνδεκάνη επάγει πολλές από τις δράσεις της στο νευρικό σύστημα [5].

Πέρα από το νευρικό σύστημα, υπάρχει και πιθανή ανάμειξη της N-συνδεκάνης στις δράσεις της PTN που αναφέρονται στους οστεοβλάστες και σε παρεγχυματικά κύτταρα ενήλικου και εμβρυονικού ήπατος *in vitro* [5]. Συνεντοπισμός της PTN και της N-συνδεκάνης έχει επιβεβαιωθεί στα προγονικά κύτταρα των οστεοβλαστών *in vitro* και στους οστεοβλάστες *in vivo*, όπου η N-συνδεκάνη αποτελεί υποδοχέα της PTN [6,7]. Επίσης, η N-συνδεκάνη ενδέχεται να αποτελεί υποδοχέα που επηρεάζει τη μιτωτική συμπεριφορά των χονδροκυττάρων και παίζει ρόλο στο σχηματισμό διμερών/ολιγομερών δομών PTN στην επιφάνειά τους [8]. Η αλληλεπίδραση της PTN με την N-συνδεκάνη έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της c-Src και της Fyn, αλληλεπιδράσεις της κορτακτίνης (cortactin) και της τουμπουλίνης και αναδιοργάνωση του κυτταροσκελετού, οδηγώντας έτσι στην ανάπτυξη των νευριτών στο νευρικό σύστημα και στον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών στο σκελετικό σύστημα [7,9].

Anaplastic lymphoma kinase (ALK)

Ο ALK είναι ένας υποδοχέας 220 kDa με ενδογενή δράση κινάσης τυροσίνης. Η PTN αναφέρθηκε ως προσδέτης του το 2001 και πολλές ομάδες από τότε προτείνουν τον ALK ως λειτουργικό υποδοχέα της PTN. Συνεντοπισμός της PTN με τον ALK στο νευρικό σύστημα μυός κατά την εμβρυική ανάπτυξη ενισχύει την παραπάνω άποψη, αν και υπάρχει πλέον έντονη αμφισβήτηση ως προς το εάν ο υποδοχέας ALK αλληλεπιδρά άμεσα με την PTN ή ενεργοποιείται έμμεσα από αυτήν [5]. Πέρα από το νευρικό σύστημα, τα καλλιεργούμενα ενδοθηλιακά κύτταρα και τους ινοβλάστες, ο υποδοχέας ALK έχει εντοπιστεί σε καρκινικά κύτταρα παγκρέατος, μαστού, μελανώματος, νευροβλαστώματος, γλοιοβλαστώματος, σε non-Hodgkin's λέμφωμα [5], καθώς και σε οστεοβλάστες και χονδροκύτταρα [10].

Υποδοχέας με δράση φωσφατάσης τυροσίνης β/ζ (receptor protein tyrosine phosphatase beta/zeta, RPTPβ/ζ)

Ο υποδοχέας αυτός αρχικά απομονώθηκε από το νευρικό ιστό ως μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη με δράση φωσφατάσης τυροσίνης. Αποτελείται από μια μεγάλη εξωκυτταρική περιοχή που περιλαμβάνει αμινοτελική αλληλουχία ομόλογη της καρβονικής ανυδράσης, από μια διαμεμβρανική περιοχή και από ένα κυτταροπλασματικό τμήμα που περιλαμβάνει δυο επαναλαμβανόμενες περιοχές με δράση φωσφατάσης τυ-

ροσίνης. Μια μικρότερη διαμεμβρανική και δυο εκκρινόμενες ισομορφές έχουν επίσης περιγραφεί και θεωρούνται ότι προκύπτουν από εναλλακτικό μάτισμα. Στη μικρή διαμεμβρανική ισομορφή λείπουν 859 αμινοξέα από την εξωκυττάρια περιοχή και η ισομορφή αυτή επίσης αλληλεπιδρά με την PTN. Η φωσφακάνη, η εκκρινόμενη ισομορφή που αντιστοιχεί στο εξωκυττάριο τμήμα της μεγάλης διαμεμβρανικής ισομορφής του RPTPβ/ζ, σχετίζεται με τις κυτταρικές αλληλεπιδράσεις και τη διαδικασία ανάπτυξης στο νευρικό σύστημα. Αλλαγές στη θειική χονδροϊτίνη της φωσφακάνης είναι εξελικτικά ελεγχόμενες και επηρεάζουν τη συγγένεια δέσμευσης της PTN σε αυτήν. Εκτός από τις μορφές που προκύπτουν με εναλλακτικό μάτισμα σε φυσιολογικές συνθήκες, ο RPTPβ/ζ υφίσταται και πρωτεόλυση από την MMP-9, το μετατρεπτικό ένζυμο του TNF-α, την πρεσενιλίνη/γ-σεκρετάση και την πλασμίνη, οδηγώντας έτσι στην παραγωγή πολλών διαφορετικών ισομορφών, εκκρινόμενων, διαμεμβρανικών ακόμα και κυτταροπλασματικών, χωρίς ακόμα να έχει διαλευκανθεί πλήρως η βιολογική τους σημασία [5].

Έχει προταθεί ότι δέσμευση της PTN στον RPTPβ/ζ επάγει το διμερισμό του υποδοχέα και την απενεργοποίηση της δράσης του ως φωσφατάση. Η απενεργοποίηση του υποδοχέα από την PTN έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της φωσφορυλίωσης σε τυροσίνη υποστρωμάτων του RPTPβ/ζ, όπως η β-κατενίνη, η Fyn και η β-αντουσίνη. Με αυτόν τον τρόπο ρυθμίζεται η σταθερότητα του κυτταροσκελετού, η κυτταρική πλαστικότητα, και οι μηχανισμοί προσκόλλησης κυττάρου/κυττάρου [5]. Από την άλλη πλευρά, δέσμευση της PTN στον RPTPβ/ζ σε ενδοθηλιακά κύτταρα έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της αποφωσφορυλίωσης της τυροσίνης 527 της κινάσης c-Src, που οδηγεί σε ενεργοποίηση της τελευταίας και επαγωγή της κυτταρικής μετανάστευσης [11]. Επίσης, πρόσφατα έχει δειχθεί ότι για να επαχθεί η μετανάστευση μέσω του RPTPβ/ζ είναι απαραίτητη η έκφραση της ιντεγκρίνης $\alpha_v\beta_3$ [12]. Ο RPTPβ/ζ και η $\alpha_v\beta_3$ δημιουργούν ένα λειτουργικό σύμπλοκο στην επιφάνεια ενδοθηλιακών και κυττάρων γλοιώματος και ο RPTPβ/ζ φαίνεται να είναι υπεύθυνος για τη φωσφορυλίωση της τυροσίνης στη θέση 773 στην υπομονάδα β_3, μέσω της ενεργοποίησης της c-Src [12]. Η PTN αναστέλλει τη μετανάστευση σε κύτταρα τα οποία δεν εκφράζουν την $\alpha_v\beta_3$ ακόμα και όταν αυτά εκφράζουν RPTPβ/ζ [12], αλλά ο μηχανισμός δεν είναι ακόμα διακριβωμένος.

Άλλοι υποδοχείς ή συν-υποδοχείς της PTN

Η PTN είναι γνωστό ότι προσδένεται σε πρωτεογλυκάνες θειικής ηπαράνης, καθώς και σε αλυσίδες θειικής χονδροιτίνης και θειικής δερματάνης, οι οποίες εντοπίζονται τόσο στο εξωκυττάριο υλικό, όσο και στην κυτταροπλασματική μεμβράνη. Η αλληλεπίδραση παίζει ρόλο σε ιδιότητες της PTN, όπως είναι ο διμερισμός της, ή χρησιμεύει για την εναπόθεση της PTN στον εξωκυττάριο χώρο [5].

Η νουκλεολίνη θεωρείται επίσης υποδοχέας της PTN, ο οποίος εμφανίζει μικρή συγγένεια με αυτήν, και ίσως εμπλέκεται με τη μεταφορά της στον πυρήνα [5].

Τέλος, πρόσφατα έχει δειχθεί ότι η ιντεγκρίνη $\alpha_v\beta_3$ αποτελεί υποδοχέα της PTN, η παρουσία του οποίου είναι απαραίτητη για την επαγωγή της μετανάστευσης ενδοθηλιακών και κυττάρων γλοιώματος μέσω του υποδοχέα RPTPβ/ζ [12]. Η PTN αλληλεπιδρά με την εξωκυτταρική περιοχή CYDMKTTC της υπομονάδας β_3 της ιντεγκρίνης μέσω του καρβοξυτελικού της άκρου και εξωγενής χορήγηση πεπτιδίου που αντιστοιχεί στο καρβοξυτελικό άκρο της PTN αναστέλλει τη δέσμευσή της στην ιντεγκρίνη $\alpha_v\beta_3$ και την επαγόμενη από PTN κυτταρική μετανάστευση [13].

Βιολογικές δράσεις

Πολλά δεδομένα εμπλέκουν την PTN στην ανάπτυξη και την ωρίμανση του εγκεφάλου και ο ρόλος της στο νευρικό σύστημα είναι ο πιο καλά μελετημένος. Φαίνεται επίσης να υπερεκφράζεται στις νευροεκφυλιστικές ασθένειες και να επιδρά προστατευτικά ή/και τροφοδοτικά στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες *in vivo* και *in vitro* [5].

Στο μυϊκό σύστημα, η PTN εκφράζεται στους αναπτυσσόμενους μύες *in vivo*, και η έκφραση της αυξάνεται κατά τη διάρκεια της μυογένεσης *in vitro* και κατά την αναγέννηση του υποκνημιδίου μυός. Εντοπίζεται στους προσχηματισθέντες μυοσωληνίσκους και στους αιματωμένους ενεργούς μυοβλάστες. Μετάγραφα της PTN έχουν βρεθεί σε μαλακούς μύες και σε κύτταρα του καρδιακού μυός. Κατά τη μετεμβρυϊκή διαφοροποίηση του καρδιακού μυός η έκφρασή της μειώνεται, ενώ αυξάνεται σε καρδιακή βλάβη και ενισχύει την απόπτωση των καρδιομυοκυττάρων [5].

Η PTN εκφράζεται στο ήπαρ εμβρύων και η έκφρασή της σταδιακά μειώνεται, ενώ φαίνεται να παίζει ρόλο και στην αναγέννηση του ήπατος. Εκφράζεται επίσης στο μεσέγχυμα αναπτυσσόμενου νεφρού. Κατά

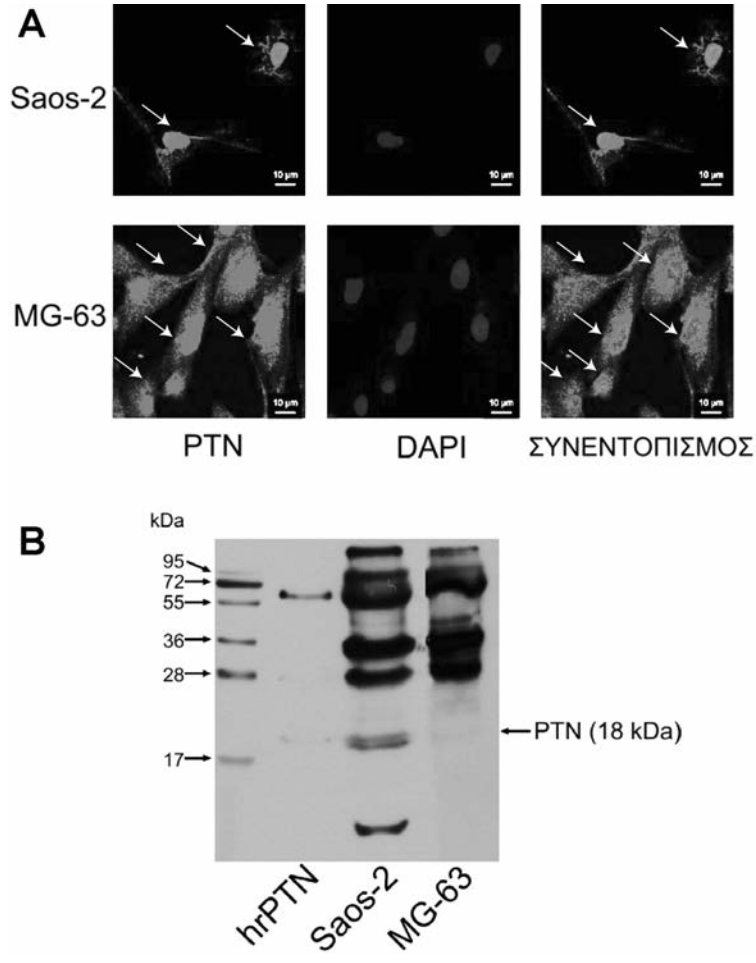
την ανάπτυξη των πνευμόνων ανιχνεύεται σε εμβρυονικά βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα και ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίησή τους.Ίσως να επηρεάζει την ακουστική λειτουργία [5].

Σε θηλυκά άτομα, η PTN εκφράζεται στη μήτρα και η έκφραση αυτή εξαρτάται από τον κύκλο του οίστρου, τον οποίο και φαίνεται να επηρεάζει. Στον ανθρώπινο μαζικό αδένα εντοπίζεται σε διάφορους κυτταρικούς τύπους, όπως σε επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα. Η PTN εμπλέκεται και στην έκτοπη ενδομητρίωση και θηλυκοί μύες που δεν εκφράζουν PTN και midkine εμφανίζουν ανωμαλίες κατά την αναπαραγωγή. Σε αρσενικά άτομα, η PTN έχει ρόλο στη σπερματογένεση, εκφράζεται στα κύτταρα Leydig των όρχεων και η έκφρασή της αυξάνεται σε ασθένειες, όπως οι Peyronie και Dupuytren. Αρσενικοί μύες που δεν εκφράζουν PTN παρουσιάζουν στειρότητα, ατροφικούς όρχεις και αποπτωτικά σπερματοκύτταρα [5].

Πολλές καρκινικές κυτταρικές σειρές και διαφορετικοί τύποι όγκων, όπως το πολλαπλό μυέλωμα, το χοριοκαρκίνωμα, ο καρκίνος του μαστού, του παγκρέατος, του εντέρου, των ωοθηκών και του προστάτη, υπερεκφράζουν PTN. Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν το σημαντικό της ρόλο στη φυσιολογική ανάπτυξη νέων αγγείων και στην αγγειογένεση των όγκων. Εκτός από την αγγειογένεση, η PTN συμμετέχει σε πολλές άλλες λειτουργίες σημαντικές για την ανάπτυξη των όγκων, όπως είναι ο πολλαπλασιασμός, η επιβίωση, η διήθηση και η μετάσταση καρκινικών κυττάρων, καθώς και η αναδιαμόρφωση του μικροπεριβάλλοντος του όγκου [2,5,14].

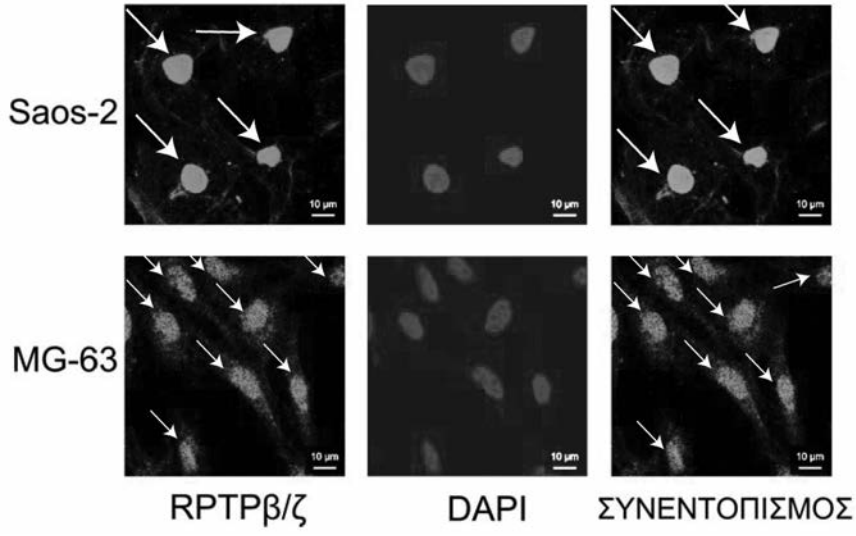
PTN και οστά

Μετάγραφα της PTN έχουν βρεθεί κατά την ανάπτυξη των προγονικών οστών, στον πομφό επιμύων και στην κυτταρική σειρά οστεοβλαστών MC3T3-E1 από μύες [3,15,16]. Επίσης, σε *in vitro* πειράματα βρήκαμε ότι η PTN εκφράζεται στα κύτταρα Saos-2 και MG-63 (Εικόνα 1Α), τα οποία προέρχονται από ανθρώπινο οστεοσάρκωμα και χρησιμοποιούνται ως κυτταρικό μοντέλο οστεοβλαστών. Τα κύτταρα αυτά διαφέρουν ως προς την ικανότητα τους να κάνουν μεταστάσεις, με τα MG-63 να έχουν μεγαλύτερη μεταστατική ικανότητα και πιο επιθετική συμπεριφορά *in vivo* σε σχέση με τα Saos-2 [17]. Επιπλέον, η PTN εκκρίνεται στο θρεπτικό μέσο και των δυο κυτταρικών τύπων (Εικόνα 1Β). Είναι αξιοσημείωτο ότι μονομερής PTN (μοριακής μάζας 18 kDa) ανιχνεύεται κυρίως στα κύτταρα Saos-2 και σχεδόν καθόλου στα κύτταρα MG-63, ενώ πολυμερείς μορφές της (μεγαλύτερης μοριακής μάζας) ανιχνεύονται στο θρεπτικό μέσο και των δύο τύπων κυττάρων. Πολυμερείς μορφές της PTN ανιχνεύονται στο θρεπτικό μέσο πολλών τύπων κυττάρων και ενδέχεται να συμμετέχουν στις βιολογικές της δράσεις [2,5,18], με αδιευκρίνιστο μέχρι σήμερα μηχανισμό. Η PTN έχει την ικανότητα να επάγει την προσκόλληση, τη μετανάστευση και τη διαφοροποίηση ανθρώπινων οστεοπρογονικών κυττάρων [19] και έχει σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό των οστών, πιθανά επηρεάζοντας το χημειοτακτισμό και την προσκόλληση των κυττάρων στο κατάλληλο σημείο για το σχηματισμό νέου οστού [7]. Στα αρχικά στάδια της ανάπτυξης, μύες που υπερεκφράζουν PTN έχουν αυξημένη ανάπτυξη του οστού σε μήκος και σε ωρίμανση, αλλά η διαφορά μειώνεται στη συνέχεια [6,20]. Υπερέκφραση της PTN σε διαγονιδιακούς μύες έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του πάχους των οστών [7]. Επίσης παίζει ρόλο στην αγγειογένεση που εμφανίζεται στο συζευκτικό χόνδρο σε μύες [21] και ρυθμίζει την κινητικότητα στους οστεοβλάστες [22], καθώς επίσης και την επαγόμενη από ανασυνδυασμένη ανθρώπινη μορφογενετική πρωτεΐνη 2 έκτοπη οστεοποίηση [23]. Σε οστεοκύτταρα *in vitro*, η έκφραση της PTN αυξάνεται με τη μηχανική φόρτιση, λειτουργία που μπορεί να είναι σημαντική για το σχηματισμό των οστών *in vivo* [24]. Η αύξηση της έκφρασης της PTN γίνεται σε μεταγραφικό επίπεδο και εξαρτάται κυρίως από την περιοχή του υποκινητή που περιλαμβάνει τα μοτίβα πρόσδεσης του AP-1 [25]. Από την άλλη πλευρά, σκελετική ανάλυση επίμυων που δεν εκφράζουν PTN έδειξε ότι δεν επηρεάζεται ο σχηματισμός των οστών *in vivo* [26], αν και παρουσιάζεται καθυστέρηση στην ανάπτυξη των υπό με βάρους φόρτιση οστών σε ηλικία 2 μηνών [24]. Επίμυες που παρουσιάζουν ταυτόχρονη έλλειψη (διπλό νοκ-άουτ) σε PTN και σε midkine έχουν μικρότερο σωματικό μέγεθος και βάρος [27], ενώ έλλειψη της midkine σε μύες οδηγεί σε αύξηση του σχηματισμού του σπογγώδους οστού [28]. Σε μύες που έχουν υποστεί εκτομή των ωοθηκών αλλά υπερπαράγουν PTN, η απώλεια της οστικής μάζας είναι μικρότερη σε σχέση με τους μύες που έχουν υποστεί μόνο εκτομή ωοθηκών χωρίς να υπερεκφράζουν PTN [29]. Σε μια προσπάθεια να ταυτοποιηθούν γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν την παθογένεση της οστεοπόρωσης, βρέθηκε ότι σε οστεοπορωτικό οστικό ιστό, η PTN είναι μειωμένη σε σχέση με τον

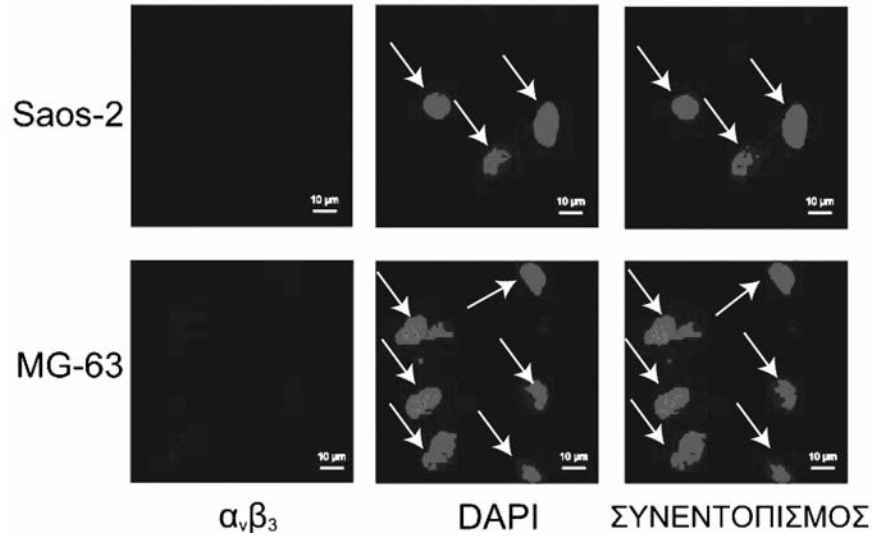


Εικ. 1. (Α) Αντιπροσωπευτική εικόνα από συνεστιακό μικροσκόπιο ύστερα από χρώση για PTN (λευκά βέλη, πράσινο χρώμα στο συνεστιακό μικροσκόπιο). Τα κύτταρα μονιμοποιήθηκαν με 4% παραφορμαλδεΰδη και διανοίχθηκαν πόροι στην κυτταρική μεμβράνη με 0,5% Triton x-100. Στη συνέχεια έγινε κορεσμός των μη ειδικών θέσεων πρόσδεσης των αντισωμάτων με επώαση με διάλυμα 3% αλβουμίνη ορού βοός (BSA) και 10% ορό εμβρύου βοός για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε επώαση των κυττάρων με αντίσωμα έναντι της PTN σε αραίωση 1:200. Το φθορίζον δεύτερο αντίσωμα (Alexa, Molecular Probes) χρησιμοποιήθηκε σε αραίωση 1:500, τα δείγματα διατηρήθηκαν σε Mowiol 4-88 (Calbiochem) και η παρατήρηση τους έγινε στους 21°C με τη χρήση συνεστιακού μικροσκοπίου Leica SP5. Η χρώση του πυρήνα έγινε με DAPI (6 μg/ml) [12]. Η πυρηνική χρώση της PTN υποδηλώνει εντοπισμό στον πυρήνα, δεδομένο που έχει επιβεβαιωθεί και με άλλους τρόπους και σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων και διερευνάται περαιτέρω. **(Β)** Αντιπροσωπευτική εικόνα από ανάλυση κατά Western θρεπτικού μέσου κυττάρων Saos-2 και MG-63 για ανίχνευση της PTN. Όταν τα κύτταρα κάλυψαν κατά 80-90% την επιφάνεια του τρυβλίου καλλιέργειας, συλλέχθηκε το θρεπτικό τους μέσο και προστέθηκαν σε αυτό σφαιρίδια ηπαρίνης-σεφαρόζης (GE Healthcare) και αναστολείς πρωτεϊνασών. Ακολούθησε επώαση υπό ανακίνηση στους 4°C για 16 ώρες, ξέπλυμα των σφαιριδίων και ανάλυση των πρωτεϊνών που έχουν χημική συγγένεια δέσμευσης στην ηπαρίνη και προσκολλήθηκαν στα σφαιρίδια, με ηλεκτροφόρηση SDS-PAGE. Ακολούθησε ανάλυση κατά Western, κατά την οποία έγινε κορεσμός των μη ειδικών θέσεων με 3% BSA, επώαση με πρώτο αντίσωμα για την PTN (σε αραίωση 1:5.000) και με δεύτερο αντίσωμα (horseradish peroxidase conjugated anti-goat IgG, Sigma) σε αραίωση 1:7.500. Η εμφάνιση έγινε με kit χημειοφωταύγειας (Pierce Biotechnology), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή [18].

αντίστοιχο φυσιολογικό ιστό [30] και συμπεριλαμβάνεται στα γονίδια που σχετίζονται πιθανά με γενετική προδιάθεση εμφάνισης οστεοπόρωσης [30]. Τέλος, η PTN μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην πώρωση καταγμάτων σε ενήλικες, με δεδομένο ότι αυξημένα επίπεδά της παρατηρούνται στον ορό ασθενών στους οποίους η πώρωση γίνεται με γρήγορο ρυθμό, ενώ σε ασθενείς με καθυστερημένη ή βραδεία πώρωση, δεν υπάρχουν διαφορές στα επίπεδα της PTN [31]. Παρόλα αυτά, η ακριβής εμπλοκή της PTN στην πα-



Εικ. 2. Αντιπροσωπευτικές εικόνες από συνεστιακό μικροσκόπιο ύστερα από χρώση για RPTPβ/ζ (λευκά βέλη, πράσινο χρώμα στο συνεστιακό μικροσκόπιο). Τα κύτταρα μονιμοποιήθηκαν με 4% παραφορμαλδεΰδη και διανοίχθηκαν πόροι στη κυτταρική μεμβράνη με 0.5% Triton x-100. Στη συνέχεια έγινε κορεσμός των μη ειδικών θέσεων πρόσδεσης των αντισωμάτων με επώαση με διάλυμα 3% αλβουμίνη ορού βοός και 10% ορό εμβρύου βοός για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε επώαση των κυττάρων με αντίσωμα έναντι του RPTPβ/ζ (Santa Cruz Biotechnology) σε αραίωση 1:250. Το φθορίζον δεύτερο αντίσωμα (Alexa, Molecular Probes) χρησιμοποιήθηκε σε αραίωση 1:500, τα δείγματα διατηρήθηκαν σε Mowiol 4-88 (Calbiochem) και η παρατήρηση τους έγινε στους 21ºC με τη χρήση συνεστιακού μικροσκοπίου Leica SP5. Η χρώση του πυρήνα έγινε με DAPI (6 μg/ml) [12]. Ο πυρηνικός εντοπισμός του RPTPβ/ζ που παρατηρείται έχει επιβεβαιωθεί και με άλλους τρόπους και σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων και διερευνάται περαιτέρω.



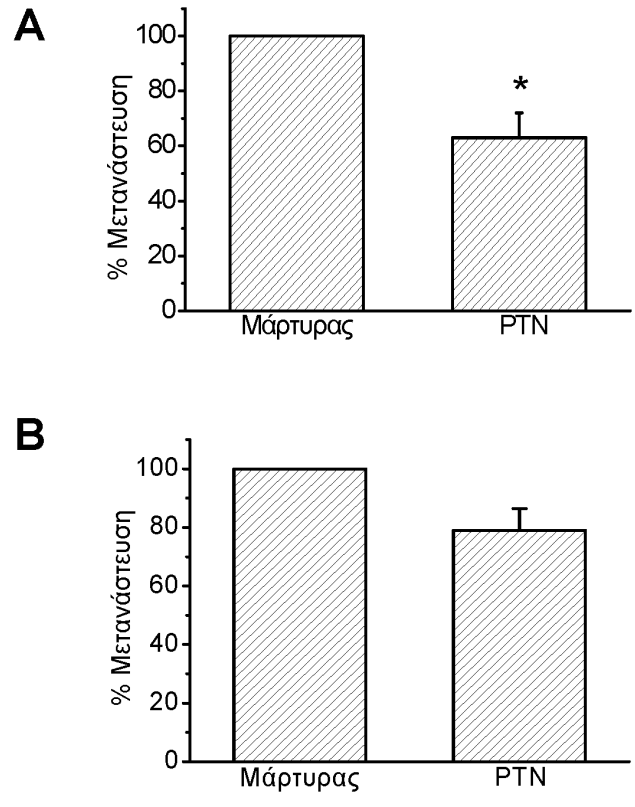
Εικ. 3. Αντιπροσωπευτική εικόνα από συνεστιακό μικροσκόπιο ύστερα από χρώση για $\alpha_v\beta_3$ (λευκά βέλη, κόκκινο χρώμα στο συνεστιακό μικροσκόπιο). Τα κύτταρα μονιμοποιήθηκαν με 4% παραφορμαλδεΰδη και διανοίχθηκαν πόροι στη κυτταρική μεμβράνη με 0.5% Triton x-100. Στη συνέχεια έγινε κορεσμός των μη ειδικών θέσεων πρόσδεσης των αντισωμάτων με επώαση με διάλυμα 3% αλβουμίνη ορού βοός και 10% ορό εμβρύου βοός για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε επώαση των κυττάρων με αντίσωμα έναντι της $\alpha_v\beta_3$ (Millipore) σε αραίωση 1:250. Το φθορίζον δεύτερο αντίσωμα (Alexa, Molecular Probes) χρησιμοποιήθηκε σε αραίωση 1:500, τα δείγματα διατηρήθηκαν σε Mowiol 4-88 (Calbiochem) και η παρατήρηση τους έγινε στους 21ºC με τη χρήση συνεστιακού μικροσκοπίου Leica SP5. Η χρώση του πυρήνα έγινε με DAPI (6 μg/ml) [12].

θοφυσιολογία της οστεοπόρωσης, καθώς και οι υποκείμενοι μηχανισμοί, παραμένουν αδιευκρίνιστοι και αποτελούν αντικείμενο περαιτέρω μελετών.

Αυξημένη έκφραση της PTN κατά τη χονδρογένεση *in vivo* δείχνει ότι ίσως εμπλέκεται με κάποιο τρόπο στο σχηματισμό του χόνδρου, ενώ ανοσοϊστοχημική ανάλυση της διασποράς της στην επίφυση εμβρύου βοός έδειξε ότι σχετίζεται με τα χονδροκύτταρα [32,33]. Στα πτηνά, η PTN εκφράζεται στις καταβολές των τενόντων και στις ενώσεις των φαλλάγγων και φαίνεται να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη των τενόντων [34]. Η μηχανική φόρτιση επηρεάζει την έκφραση της PTN σε ανθρώπινα κύτταρα μεσοσπονδύλιου δίσκου και επηρεάζει την ικανότητα τους να διεγείρουν τη μετανάστευση ενδοθηλιακών κυττάρων [35]. Σε ασθενείς που πάσχουν από οστεοαρθρίτιδα, η PTN υπερεκφράζεται στον αρθρικό ιστό και κυτταροκίνες που επάγουν τη φλεγμονή φαίνεται να εντείνουν την έκφραση αυτή [36]. Πρόσφατα δεδομένα της ερευνητικής μας ομάδας δείχνουν ότι η PTN εκφράζεται, εκτός από τα χονδροκύτταρα, και στα οστεοκύτταρα του υποχόνδριου οστού [37].

RPTPβ/ζ και οστά

Ο υποδοχέας RPTPβ/ζ μπορεί να παίζει ρόλο στα τελικά στάδια της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών [38]. Σε αυτήν την ιδέα οδήγησαν οι εξής παρατηρήσεις: α) Η περιοχή με δράση καρβονικής ανυδράσης που εδράζεται στο Ν-τελικό άκρο πιθανά να εμπλέκεται στον τοπικό έλεγχο του όξινου περιβάλλοντος, κάτι το οποίο μπορεί εν δυνάμει να επηρεάσει την παρουσία των αλάτων στην περιοχή, κατά το σχηματισμό του νέου οστού, β) Οι δυο ενδοκυττάριες περιοχές με δράση φωσφατάσης τυροσίνης μπορεί να παίζουν ρόλο στην αναστολή του πολλαπλασιασμού των οστεοβλαστών στα τελικά στάδια της διαφοροποίησης, και γ) Οστεοβλάστες που δεν εκφράζουν RPTPβ/ζ έχουν μειωμένη τάση διαφοροποίησης σε οστεοκύτταρα *in vitro*. Ο RPTPβ/ζ υπερεκφράζεται κατά το στάδιο της τελικής διαφοροποίησης των οστεοβλαστών και ιστομορφομετρική ανάλυση του φαινοτύπου σκελετού από μύες που δεν εκφράζουν τον RPTPβ/ζ έδειξε μείωση του σπογγώδους όγκου του οστού, πιθανά εξαιτίας μειωμένου ρυθμού σχηματισμού του [38]. Επίσης, υπάρχει και έμμεση εμπλοκή του RPTPβ/ζ στο σχηματισμό των οστών, αφού αποτελεί υποδοχέα της PTN, η οποία όπως έχει ήδη αναφερθεί, παίζει ρόλο στο σχηματισμό των οστών. Επιπλέον, εκφράζεται στα χονδροκύτταρα και σε οστεοκύτταρα του υποχόνδρι-



Εικ. 4. Επίδραση εξωγενούς ανθρώπινης ανασυνδυασμένης PTN (PeproTech Inc.) στη μετανάστευση κυττάρων Saos-2 **(A)** και MG-63 **(B)**. Η μελέτη του χημειοτακτισμού των κυττάρων έγινε με τη χρήση 50.000 και 100.000 κυττάρων αντίστοιχα. Η χρησιμοποιούμενη διάταξη για το πείραμα αποτελείται από μικροπλακίδια (Transwell, Costar) που έχουν την ακόλουθη διαμόρφωση: Εσωτερικά της κάθε μικροκυψελίδας στερεώνεται μια ένθεση που διαμερισματοποιεί το κελί σε δύο μέρη. Ο μερικός διαχωρισμός της εσωτερικής από την εξωτερική μικροκυψελίδα επιτυγχάνεται μέσω μιας πολυμερούς κινητής μεμβράνης ανθρακικών, με μέγεθος πόρων 8 μm, που αποτελεί και τον πυθμένα της εσωτερικής μικροκυψελίδας. Το εναιώρημα των κυττάρων τοποθετείται στην εσωτερική μικροκυψελίδα, πάνω σε πορώδη μεμβράνη, ενώ η υπό μελέτη ουσία στην εξωτερική μικροκυψελίδα. Κατά την επώαση του μικροπλακιδίου στους 37°C για 4 ώρες, ένα ποσοστό των κυττάρων μεταναστεύει στην κάτω επιφάνεια της πορώδους μεμβράνης. Οι πόροι της μεμβράνης (8 μm) είναι αρκετά μικροί ώστε να επιτρέπουν μόνο την ενεργή διέλευση των κυττάρων. Τα κύτταρα που δε μεταναστεύουν απομακρύνονται. Ακολουθεί μονιμοποίηση και χρώση των κυττάρων με τολουϊδίνη 0.33%. Τα κύτταρα μετρώνται σε μικροσκόπιο Optech και υπολογίζεται το ποσοστό των κυττάρων που μεταναστεύουν υπό την επίδραση της υπό μελέτη ουσίας σε σχέση με τα κύτταρα μάρτυρας [12]. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται είναι από τρία ανεξάρτητα μεταξύ τους πειράματα και εκφράζονται ως μέση τιμή ± s.e. της % μετανάστευσης παρουσία PTN (100 ng/ml) σε σχέση με μη διεγερμένα κύτταρα (μάρτυρας). Ο αστερίσκος υποδηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με το μάρτυρα *$p<0.05$.

ου οστού ασθενών με οστεοαρθρίτιδα [37], δεδομένο που υποδηλώνει πιθανή συμμετοχή του στους μοριακούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της οστεοαρθρίτιδας.

Σε συμφωνία με αποτελέσματα που υπάρχουν στη βιβλιογραφία και αφορούν οστεοβλάστες [38], ο υποδοχέας RPTPβ/ζ εκφράζεται στα κύτταρα Saos-2 και MG-63 (Εικόνα 2).

Ιντεγκρίνη $\alpha_v\beta_3$ και οστά

Οι ιντεγκρίνες συμμετέχουν σε πολλές λειτουργίες των κυττάρων, όπως η προσκόλληση, η μετανάστευση, ο πολλαπλασιασμός, και η ενεργοποίηση υποδοχέων αυξητικών παραγόντων, και φαίνεται να είναι μόρια κλειδιά στην ενίσχυση των οστικών μεταστάσεων [39]. Αυτό ενισχύεται από παρατηρήσεις που δείχνουν ότι καρκινικά κύτταρα εντοπίζονται στα οστά μέσω αλληλεπιδράσεων με την εξωκυττάρια ύλη και τα κύτταρα του στρώματος (οστεοκλάστες, αιμοπετάλια και κύτταρα του μυελού των οστών), οι οποίες διαμεσολαβούνται από ιντεγκρίνες, και κυρίως την ιντεγκρίνη $\alpha_v\beta_3$ [40]. Ενεργοποίηση της ιντεγκρίνης $\alpha_v\beta_3$ φαίνεται να διαμεσολαβεί τις αναβολικές δράσεις της μηχανικής διέγερσης σε οστεοβλάστες [41], παρατήρηση που θα μπορούσε να αξιοποιηθεί θεραπευτικά. Η ιντεγκρίνη $\alpha_v\beta_3$, που με βάση προηγούμενες μελέτες της ερευνητικής μας ομάδας ενεργοποιείται από την PTN [12], δεν φαίνεται να εκφράζεται στα κύτταρα οστεοσαρκώματος Saos-2 και MG-63 (Εικόνα 3). Στα κύτταρα αυτά, η PTN προκαλεί αναστολή της κυτταρικής μετανάστευσης (Εικόνα 4). Τα αποτελέσματα αυτά χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης με δεδομένο ότι η ιντεγκρίνη $\alpha_v\beta_3$ έχει αναφερθεί να εκφράζεται σε κύτταρα οστεοσαρκώματος [42,43]. Διαφορετικές συνθήκες καλλιέργειας ή διαφορετικές γενιές των ίδιων κυττάρων μπορεί να συσχατίζονται με έκφραση διαφορετικών υποδοχέων, όπως έχει αναφερθεί για τα κύτταρα Saos-2 [44], γεγονός που καταδεικνύει ότι ασφαλή συμπεράσματα για πιθανή εμπλοκή της PTN στην οστεοπόρωση μπορεί να προκύψουν μόνο με τη χρήση πρωτογενούς καλλιέργειας οστεοβλαστών. Περαιτέρω πειράματα προς αυτήν την κατεύθυνση είναι σε εξέλιξη.

Συμπεράσματα

Από τη βιβλιογραφία φαίνεται ότι η PTN και ο υποδοχέας της RPTPβ/ζ εκφράζονται κατά τη διάρκεια σχηματισμού του οστού ή κατά τη διάρκεια της ανακατασκευής αυτού και ίσως να είναι σημαντικοί ρυθμιστές σε ασθένειες, όπως η οστεοπόρωση, όπου η καταστροφή και η αναδόμηση του οστού σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της νόσου. Άρα, η PTN ή/και ο RPTPβ/ζ μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμα μόρια για την κατανόηση της μοριακής βάσης της νόσου και εναλλακτικοί θεραπευτικοί στόχοι.

Ευχαριστίες

Η εργασία αυτή χρηματοδοτήθηκε από την Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών. Οι συγγραφείς ευχαριστούν την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Πατρών, και ειδικά την αναπληρώτρια καθηγήτρια Ζωή Λυγερού, για τη φιλοξενία και χρήση του συνεστιακού μικροσκοπίου.

Correspondence
Evangelia Papadimitriou,
Laboratory of Molecular Pharmacology, Department of Pharmacy, School of Health Sciences, University of Patras, PC 26504, Greece
E-mail: epapad@upatras.gr

Αλληλογραφία
Ευαγγελία Παπαδημητρίου,
Εργαστήριο Μοριακής Φαρμακολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, ΤΚ 26504, Πάτρα
E-mail: epapad@upatras.gr

Βιβλιογραφία

1. Englund C, Birve A, Falileeva L, Grabbe C, Palmer RH (2006). Miple1 and Miple2 encode a family of MK/PTN homologues in Drosophila melanogaster. Dev Genes Evol 216:10.
2. Mikelis C, Koutsioumpa M, Papadimitriou E (2007). Pleiotrophin as a possible new target for angiogenesis-related diseases and cancer. Recent Pat Anticancer Drug Discov 2:175.
3. Tezuka K, Takeshita S, Hakeda Y, Kumegawa M, Kikuno R, Hashimoto-Gotoh T (1990). Isolation of mouse and human cDNA clones encoding a protein expressed specifically in osteoblasts and brain tissues. Biochem Biophys Res Commun 173:246.
4. Kilpelainen I, Kaksonen M, Kinnunen T, Avikainen H, Fath M, Linhardt RJ, Raulo E, Rauvala H

(2000). Heparin-binding growth-associated molecule contains two heparin-binding beta-sheet domains that are homologous to the thrombospondin type I repeat. J Biol Chem 275:13564.
5. Papadimitriou E, Mikelis C, Lampropoulou E, Koutsioumpa M, Theochari K, Tsirmoula S, Theodoropoulou C, Lamprou M, Sfaelou E, Vourtsis D, Boudouris P (2009). Roles of pleiotrophin in tumor growth and angiogenesis. Eur Cytokine Netw 20:180.
6. Tare RS, Oreffo ROC, Sato K, Rauvala H, Clarke NMP, Roach HI (2002). Effects of targeted overexpression of pleiotrophin on postnatal bone development. Biochem Biophys Res Commun 298:324.
7. Imai S, Kaksonen M, Raulo E, Kinnunen T, Fages C, Meng X, Lakso M, Rauvala H (1998). Osteoblast recruitment and bone formation enhanced by cell matrix-associated heparin-binding growth-associated molecule (HB-GAM). J Cell Biol 143:1113.
8. Kirsch T, Koyama E, Liu M, Golub EE, Pacifici M (2002). Syndecan-3 is selective regulator of chondrocyte proliferation. J Biol Chem 277:42171.
9. Kinnunen T, Kaksonen M, Saarinen J, Kalkkinen N, Peng HB, Rauvala H (1998). Cortactin-Src kinase signaling pathway is involved in N-syndecan-dependent neurite outgrowth. J Biol Chem 273:10702.
10. Pufe T, Grothy G, Goldring MB, Tillmann B Mentlein R (2007). Effects of pleiotrophin, a heparin-binding growth factor, on human primary and immortalized chondrocytes. Osteoarthritis Cartilage 15:155.
11. Polykratis A, Katsoris P, Courty J, Papadimitriou E (2005). Characterization of heparin affin regulatory peptide signaling in human endothelial cells. J Biol Chem 280:22454.
12. Mikelis C, Sfaelou E, Koutsioumpa M, Kieffer N, Papadimitriou E (2009). Integrin $\alpha_v\beta_3$ is a pleiotrophin receptor required for pleiotrophin-induced endothelial cell migration through receptor protein tyrosine phosphatase β/ζ. FASEB J 23:1459.
13. Mikelis C, Lamprou M, Koutsioumpa M, Koutsioubas AG, Spyranti Z, Zompra AA, Spiliopoulos N, Vradis AA, Katsoris P, Spyroulias GA, Cordopatis P, Courty J, Papadimitriou E (2011). A peptide corresponding to the c-terminal region of pleiotrophin inhibits angiogenesis *in vivo* and *in vitro*. J Cell Biochem 112:1532.
14. Chen H, Campbell RA, Chang Y, Li M, Wang CS, Li J, Sanchez E, Share M, Steinberg J, Berenson A, Shalitin D, Zeng Z, Gui D, Perez-Pinera P, Berenson RJ, Said J, Bonavida B, Deuel TF, Berenson JR (2009). Pleiotrophin produced by multiple myeloma induces transdifferentiation of monocytes into vascular endothelial cells: a novel mechanism of tumor-induced vasculogenesis. Blood 113:1992.
15. Azizan A, Gaw JU, Govindraj P, Tapp H, Neame PJ (2000). Chondromodulin I and pleiotrophin gene expression in bovine cartilage and epiphysis. Matrix Biol 19:521.
16. Vanderwinden JM, Mailleux P, Schiffmann SN, Vanderhaeghen JJ (1992). Cellular distribution of the new growth factor pleiotrophin (HB-GAM) mRNA in developing and adult rat tissues. Anat Embryol (Berl) 186:387.
17. Tzanakakis GN, Nikitovic D, Katonis P, Kanakis I, Karamanos NK (2007). Expression and distribution of N-acetyl and N-glycolylneuraminic acids in secreted and cell-associated glycoconjugates by two human osteosarcoma cell lines. Biomed Chromatogr 21:406.
18. Papadimitriou E, Heroult M, Courty J, Polykratis A, Stergiou C, Katsoris P (2000). Endothelial cell proliferation induced by HARP: implication of N or C terminal peptides. Biochem Biophys Res Commun 274:242.
19. Yang X, Tare RS, Partridge KA, Roach HI, Clarke NM, Howdle SM, Shakesheff KM, Oreffo RO (2003). Induction of human osteoprogenitor chemotaxis, proliferation, differentiation, and bone formation by osteoblast stimulating factor-1/pleiotrophin: osteoconductive biomimetic scaffolds for tissue engineering. J Bone Miner Res 18:47.
20. Petersen W, Wildemann B, Pufe T, Raschke M, Schmidmaier G (2004). The angiogenic peptide pleiotrophin (PTN/HB-GAM) is expressed in fracture healing: an immunohistochemical study in rats. Arch Orthop Trauma Surg 124:603.
21. Petersen W, Rafii M (2001). Immunolocalization of the angiogenetic factor pleiotrophin (PTN) in the growth plate of mice. Arch Orthop Trauma Surg 121:414.

22. Rauvala H, Huttunen HJ, Fages C, Kaksonena M, Kinnunena T, Imaia S, Raulo E, Kilpeläinen I (2000). Heparin-binding proteins HB-GAM (pleiotrophin) and amphoterin in the regulation of cell motility. Matrix Biol 19:377.
23. Sato Y, Takita H, Ohata N, Tamura M Kuboki Y (2002). Pleiotrophin regulates bone morphogenetic protein (BMP)-induced ectopic osteogenesis. J Biochem 131:877.
24. Imai S, Heino TJ, Hienola A, Kurata K, Büki K, Matsusue Y, Väänänen HK, Rauvala H (2009). Osteocyte-derived HB-GAM (pleiotrophin) is associated with bone formation and mechanical loading. Bone 44:785.
25. Liedert A, Kassem M, Claes L, Ignatious A (2009). Mechanosensitive promoter region in the human HB-GAM gene. Biochem Biophys Res Commun 387:289.
26. Lehmann W, Schinke T, Schilling AF, Catala-Lehnen P, Gebauer M, Pogoda P, Gerstenfeld LC, Rueger JM, Einhorn TA, Amling M (2004). Absence of mouse pleiotrophin does not affect bone formation *in vivo*. Bone 35:1247.
27. Muramatsu H, Zou P, Kurosawa N, Ichihara-Tanaka K, Maruyama K, Inoh K, Sakai T, Chen L, Sato M, Muramatsu T (2006). Female infertility in mice deficient in midkine and pleiotrophin, which form a distinct family of growth factors. Genes Cells 11:1405.
28. Neunaber C, Catala-Lehnen P, Beil FT, Marshall RP, Kanbach V, Baranowsky A, Lehmann W, Streichert T, Ignatius A, Muramatsu T, Schinke T, Amling M (2010). Increased trabecular bone formation in mice lacking the growth factor midkine. J Bone Miner Res 25:1724.
29. Masuda H, Tsujimura A, Yoshioka M, Arai Y, Kuboki Y, Mukai T, Nakamura T, Tsuji H, Nakagawa M (1997). Bone mass loss due to estrogen deficiency is compensated in transgenic mice overexpressing human osteoblast stimulating factor-1. Biochem Biophys Res Commun 238:528.
30. Trost Z, Trebse R, Prezelj J, Komadina R, Logar DB, Marc J (2010). A microarray based identification of osteoporosis-related genes in primary culture of human osteoblasts. Bone 46:72.
31. Weiss S, Zimmermann G, Pufe T, Varoga D, Henle P (2009). The systemic angiogenic response during bone healing. Arch Orthop Trauma Surg 129:989.
32. Dreyfus J, Brunet-de Carvalho N, Duprez D, Raulais D, Vigny M (1998). HB-GAM/pleiotrophin: localization of mRNA and protein in the chicken developing leg. Int J Dev Biol 42:189.
33. Neame PJ, Young CN, Brock CW, Treep JT, Ganey TM, Sasse J, Rosenberg LC (1993). Pleiotrophin is an abundant protein in dissociative extracts of bovine fetal epiphyseal cartilage and nasal cartilage from newborns. J Orthop Res 11:479.
34. Mittapalli VR, Christ B, Pröls F, Scaal M (2009). Pleiotrophin is expressed in avian somites and tendon anlagen. Histochem Cell Biol 132:413.
35. Neidlinger-Wilke C, Liedert A, Wuertz K, Buser Z, Rinkler C, Käfer W, Ignatious A, Claes L, Roberts S, Johnson WEB (2009). Mechanical stimulation alters pleiotrophin and aggrecan expression by human intervertebral disc cells and influences their capacity to stimulate endothelial cell migration. Spine (Phila Pa 1976) 34:663.
36. Pufe T, Bartscher M, Petersen W, Tillmann B, Mentlein R (2003). Pleiotrophin, an embryonic differentiation and growth factor, is expressed in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 11:260.
37. Kaspiris A, Mikelis C, Khaldi L, Kouvaras I, Dangas S, Vasiliadis E, Papadimitriou E (2010). Expression of the growth factor pleiotrophin and its receptor protein tyrosine phosphatase beta/zeta (RPTP β/ζ) in patients with osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 18:155.
38. Schinke T, Gebauer M, Schilling AF, Lamprianou S, Priemel M, Mueldner C, Neunaber C, Streichert T, Ignatius A, Harroch S, Amling M (2008). The protein tyrosine phosphatase Rptpζ is expressed in differentiated osteoblasts and affects bone formation in mice. Bone 42:524.
39. van den Hoogen C, van der Horst G, Cheung H, Buijs JT, Pelger RC, van der Pluijm G (2011). Integrin α_v expression is required for the acquisition of a metastatic stem/progenitor cell phenotype in human prostate cancer. Am J Pathol [Epub ahead of print].
40. Schneider JG, Amend SR, Weilbaecher KN (2011). Integrins and bone metastasis: Integrating tumor cell and stromal cell interactions. Bone 48:54.

41. Rangaswami H, Schwappacher R, Marathe N, Zhuang S, Casteel DE, Haas B, Chen Y, Pfeifer A, Kato H, Shattil S, Boss GR, Pilz RB (2010). Cyclic GMP and protein kinase G control a Src-containing mechanosome in osteoblasts. Sci Signal 3(153):ra91.
42. Duan X, Jia SF, Zhou Z, Langley RR, Bolontrade MF, Kleinerman ES (2004). Association of alphavbeta3 integrin expression with the metastatic potential and migratory and chemotactic ability of human osteosarcoma cells. Clin Exp Metastasis 21:747.
43. Scarlett A, Parsons MP, Hanson PL, Sidhu KK, Milligan TP, Burrin JM (2008). Thyroid hormone stimulation of extracellular signal-regulated kinase and cell proliferation in human osteoblast-like cells is initiated at integrin a_vb_3. J Endocrinol 196:509.
44. Hausser HJ, Brenner RE (2005). Phenotypic instability of Saos-2 cells in long-term culture. Biochem Biophys Res Commun 333:216.

ΟΣΤΟΥΝ (2011) 22 (4): 199-204 Ανασκόπηση

Κλινική χρησιμότητα της οστικής πυκνομετρίας

Χ. ΖΗΔΡΟΥ, Α. ΚΥΡΙΑΚΙΔΗΣ
Β' Ορθοπαιδική Κλινική, Γ.Ν. Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Η μέτρηση της επιφανειακής οστικής πυκνότητας (BMD) με τη μέθοδο DXA είναι ο καλύτερος τρόπος για την εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η οστική πυκνότητα, χρησιμεύει στη λήψη αποφάσεων για τον καθορισμό της θεραπείας, σε συνδυασμό με συνυπάρχοντες κλινικούς παράγοντες κινδύνου. Οι απαραίτητες μετρήσεις με τη μέθοδο DXA είναι σε δύο ανατομικές θέσεις (ΟΜΣΣ: Ο1-Ο4 και στο μη επικρατούν ισχίο: αυχένας και ολικό ισχίο) και αξιολογούνται οι χαμηλότερες τιμές. Η μέτρηση στο αντιβράχιο ενδείκνυται σε ειδικές περιπτώσεις. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς ένδειξη έναρξης θεραπείας η μέτρηση πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε δύο έτη. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες λαμβάνουν αγωγή, η μέτρηση πρέπει να γίνεται κάθε έτος, για λόγους συμμόρφωσης. Πολύ χαμηλές τιμές οστικής πυκνότητας θέτουν την υποψία δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης. Ένδειξη μέτρησης οστικής πυκνότητας έχουν άτομα οποιασδήποτε ηλικίας, αμφοτέρων των φύλων, εφόσον κρίνεται ότι η μέτρηση αυτή θα βοηθήσει στη λήψη θεραπευτικής απόφασης.

Λέξεις κλειδιά: Κλινική χρησιμότητα οστικής πυκνομετρίας, Ενδείξεις, Περιορισμοί

Clinical utility of bone densitometry

C. ZIDROU, A. KYRIAKIDIS
2nd Orthopaedic Department, General Hospital G.Papageorgiou, Thessaloniki, Greece

Summary

Measurement of BMD by central DXA is the best method to estimate the fracture risk in postmenopausal women. DXA is a useful diagnostic tool which can aid in the determination of treatment plan, particularly when used in combination with co-existing clinical risk factors. Peripheral measurements (such as the forearm) are indicated in special cases. In postmenopausal women without indications for the initiation of pharmacologic treatment, DXA should be repeated every two years. In postmenopausal women under pharmacologic treatment, for reasons of compliance, DXA should be repeated every year. Any patient with very low BMD values should be suspected for secondary osteoporosis. Measurement of BMD should be performed on all individuals, independent of age and sex, in whom evidence of bone loss would lead to a treatment plan.

Keywords: Clinical utility of bone densitometry, Indications, Limitations

Εισαγωγή

Παγκοσμίως η μέθοδος Απορροφησιομετρίας Διπλοενεργειακής δέσμης Ακτίνων Χ-DXA θεωρείται η μέθοδος εκλογής για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας. Η μέθοδος εκτιμά την περιεκτικότητα του οστού σε μεταλλικά στοιχεία. Διενεργείται εύκολα και εκθέτει τον ασθενή σε μικρό ποσοστό ακτινοβολίας. Παρότι το πάχος του οστού δεν ελέγχεται ικανοποιητικά και το αποτέλεσμα δεν αντιστοιχεί στην ποσότητα των ανόργανων αλάτων ανά μονάδα όγκου, αλλά ανά μονάδα επιφανείας, εντούτοις το αποτέλεσμα αυτό ονομάζεται μέση τιμή οστικής πυκνότητας (BMD/bone mineral density) και εκφράζεται σε g/cm^2 [1].

Η BMD της μεθόδου θεωρείται ανάλογη της πραγματικής οστικής μάζας, εφόσον η σχέση κολλαγόνου προς υδροξυαπατίτη είναι σταθερή [1]. Η BMD είναι ένας μόνο από τους παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο κατάγματος. Επομένως, η μέτρηση αποκλειστικά και μόνο της BMD, χωρίς τη συνεκτίμηση άλλων παραγόντων κινδύνου, δεν μπορεί να διακρίνει τα άτομα που κινδυνεύουν να υποστούν ένα οστεοπορωτικό κάταγμα [2].

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας για την κατάταξη των ασθενών αναφορικά με την οστεοπόρωση χρησιμοποιεί σαν σημείο αναφοράς το **T-score** (ορίζεται ως η μέση τιμή οστικής πυκνότητας στην υπό εξέταση πε-

ριοχή, σε υγιές νεαρό άτομο 20 έως 29 ετών, του ιδίου φύλου, φυλής και λοιπών χαρακτηριστικών με αυτά του εξεταζομένου) και το **Z-score** (ορίζεται ως η μέση τιμή οστικής πυκνότητας στην υπό εξέταση περιοχή, σε υγιές άτομο του ιδίου φύλου, φυλής, ηλικίας και λοιπών χαρακτηριστικών με αυτά του εξεταζομένου [3].

Οι υποβαλλόμενοι σε DXA ασθενείς κατατάσσονται σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας σε **φυσιολογικούς** με τιμές T-score έως -1 σταθερή απόκλιση/SD κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς, **Οστεοπενικούς** με τιμές T-score -1 έως -2,5 σταθερές αποκλίσεις/SD κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς, **Οστεοπορωτικούς** με τιμές T-score μικρότερες των -2,5 σταθερών αποκλίσεων κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς, **Εγκατεστημένη οστεοπόρωση** με τιμές T-score μικρότερες των -2,5 σταθερών αποκλίσεων κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς και συνύπαρξη ενός ή περισσοτέρων οστεοπορωτικών καταγμάτων [4].

Αν και ο όρος «οστεοπενία» διατηρείται, εντούτοις προτιμάται ο όρος «χαμηλή οστική μάζα» ή «χαμηλή οστική πυκνότητα». Η «οστεοπενία» δε σχετίζεται απαραίτητα με υψηλό κίνδυνο κατάγματος.

Διαίρεση ασθενών που υποβάλλονται σε DXA

1. Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών. Εδώ εφαρμόζονται τα διαγνωστικά κριτήρια του παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και εκτιμάται το T-score.
   Σε κάθε ασθενή ελέγχεται τόσο η Ο.Μ.Σ.Σ. όσο και το μη επικρατούν ισχίο και εκτιμάται η χαμηλότερη ένδειξη. Στον επανέλεγχο συγκρίνονται πάντα τιμές BMD και όχι T-score. Επισημαίνεται ότι όταν οι εξεταζόμενοι ασθενείς ξεπερνούν το 80 έτος της ηλικίας τους θεωρείται ορθότερο να εκτιμάται αντί του T-score το Z-score [5].
2. Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή σε άνδρες ηλικίας μικρότερης των 50 ετών. Στους συγκεκριμένους ασθενείς δεν εκτιμάται το T-score αλλά Z-score. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό και στα παιδιά. Το αποτέλεσμα των μετρήσεων θεωρείται «μέσα στο αναμενόμενο για την ηλικία» αν ο εξεταζόμενος έχει τιμές z-score μεγαλύτερες του -2 και «κατώτερο του αναμενόμενου για την ηλικία» αν έχει τιμές z-score μικρότερες του -2 [6].
   Σε κάθε ασθενή ελέγχεται τόσο η Ο.Μ.Σ.Σ. όσο και το μη επικρατούν ισχίο και εκτιμάται η χαμηλότερη ένδειξη. Στον επανέλεγχο συγκρίνονται <u>πάντα τιμές BMD και όχι z-score</u>.
   Οστεοπόρωση δεν μπορεί να διαγνωσθεί σε άνδρες ηλικίας <50 ετών με βάση μόνο την οστική πυκνότητα. Τα διαγνωστικά κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας μπορεί να εφαρμοσθούν σε γυναίκες στην προεμμηνοπαυσιακή φάση.
3. Παιδιά. Χρησιμοποιείται απαραιτήτως παιδιατρικό ή βρεφικό πρόγραμμα (αναλόγως της ηλικίας) και εκτιμάται το Z-score Ο.Μ.Σ.Σ./ισχίου ή ολόσωμης μέτρησης (το T-score θα πρέπει να αποφεύγεται στη γνωμάτευση). Το αποτέλεσμα των μετρήσεων θεωρείται «μέσα στο αναμενόμενο για την ηλικία» αν το παιδί έχει τιμές Z-score μεγαλύτερες του -2 και «κατώτερο του αναμενόμενου για την ηλικία» αν έχει τιμές Z-score μικρότερες του -2. Στους παιδικούς πληθυσμούς η εκτίμηση παρουσίας οστεοπόρωσης δεν πρέπει να στηρίζεται μόνο σε αποτελέσματα οστεοπυκνομετρίας [6], καθώς και είναι απαραίτητη η αναγραφή στη γνωμάτευση της βάσης δεδομένων αναφοράς (ανάλογα αν αξιολογούν το βάρος, το ύψος, την ηλικία, τη σκελετική ωρίμανση, τη σταδιοποίηση Tanner, το φύλο, την εθνικότητα, ανθρωπομετρικούς παραμέτρους εξαρτώμενους από τον τρόπο ζωής) [7].

Κλινικές ενδείξεις της οστικής πυκνομετρίας

Περιλαμβάνουν τον έλεγχο:

1. Γυναικών ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.
2. Μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ηλικίας μικρότερης των 65 ετών με συνυπάρχοντες κλινικούς παράγοντες κινδύνου κατάγματος.
3. **Γυναικών στην περίοδο της μετάβασης στην εμμηνόπαυση με κλινικούς παράγοντες κινδύνου για κάταγμα, όπως χαμηλό σωματικό βάρος, προηγούμενο κάταγμα ή χρήση φαρμάκων υψηλού κινδύνου.**
4. Ανδρών ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών.
5. **Ανδρών ηλικίας μικρότερης των 70 ετών με κλινικούς παράγοντες κινδύνου για κάταγμα.**
6. Ενηλίκων με ιστορικό κατάγματος χαμηλής ενέργειας.
7. Ενηλίκων με νόσο συνοδευομένη από χαμηλή οστική μάζα ή απώλεια οστικής μάζας.
8. Ενηλίκων υπό αγωγή συνοδευόμενη από χαμηλή οστική μάζα ή απώλεια οστικής μάζας.
9. Ενηλίκων που είναι υποψήφιοι για έναρξη αντιοστεοπορωτικής αγωγής.

10. Την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της φαρμακευτικής αγωγής.
11. Τη διερεύνηση ατόμων ανεξαρτήτως ηλικίας που χαρακτηρίζονται ως άτομα υψηλού κινδύνου [8-11].

Μέγιστοι παράγοντες κινδύνου είναι: προηγούμενο ιστορικό κατάγματος στον ενήλικα, ιστορικό κατάγματος χαμηλής βίας σε συγγενή πρώτου βαθμού, χαμηλό βάρος σώματος (<57,5Kg), κάπνισμα, χρήση κορτικοστεροειδών από το στόμα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 3 μήνες.

Πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου είναι: εξασθενημένη όραση, ανεπάρκεια οιστρογόνων σε ηλικία <45 ετών [12], κακή γενική κατάσταση υγείας, πρόσφατες πτώσεις, μακροχρόνια χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, χαμηλή φυσική δραστηριότητα και κατανάλωση αλκοόλ πάνω από 2 ποτήρια ημερησίως.

Ιατρικές καταστάσεις που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης είναι: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, γαστρεκτομή, υπερπαραθυρεοειδισμός, υπογοναδισμός, πολλαπλούν μυέλωμα, νεφρική ανεπάρκεια (σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση), άνοια και κοιλιακή νόσος [9].

Φάρμακα που ενοχοποιούνται για οστεοπόρωση είναι: κορτικοστεροειδή από το στόμα, αντισπασμωδικά, GnRH αγωνιστές, Τ4 σε υπερβολικές δόσεις, μακροπρόθεσμη θεραπεία με φαινυτοΐνη και λίθιο [9].

Κλινικές ενδείξεις της οστικής πυκνομετρίας για τον έλεγχο παιδιατρικών πληθυσμών

1. Συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των δύο μηνών
2. Χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις
3. Υπογοναδισμός
4. Παρατεταμένη ακινητοποίηση
5. Ατελής οστεογένεση
6. Ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση
7. Επανειλημμένα κατάγματα χαμηλής ενέργειας
8. Ακτινολογική οστεοπενία

Επισημαίνεται ότι η DXA δεν ενδείκνυται για παιδιά σε περιπτώσεις απλού σκελετικού άλγους, χρονίων νοσημάτων και καταγμάτων μετατραυματικών χωρίς συνύπαρξη των ανωτέρω παραγόντων [13,14].

Ποιά περιοχή μέτρησης της οστικής μάζας πρέπει να επιλεγεί;

Η επιλογή της κατάλληλης μέτρησης εξαρτάται από τις ειδικές συνθήκες που αφορούν τον ασθενή. Σε ότι αφορά τη μέτρηση στην ΟΜΣΣ (Ο1-Ο4 ή Ο2-Ο4) χρησιμοποιούνται και οι τέσσερις ή τρεις σπόνδυλοι για ανάλυση, ποτέ όμως μόνο ένας.

Στις αντενδείξεις για τη μέτρηση στην περιοχή της ΟΜΣΣ περιλαμβάνονται η ηλικία του ασθενούς η οποία δεν πρέπει να υπερβαίνει το 65ο έτος, η αποτίανωση της κοιλιακής αορτής, η παρουσία οστεοφύτων, συμπιεστικών σπονδυλικών καταγμάτων, κύφωσης και σκολίωσης.

Η πλάγια λήψη (lateral DXA) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με εκφυλιστικές αλλοιώσεις και αποτιτανωμένα ανευρύσματα κοιλιακής αορτής. Παλαιότερα υπερτιμήθηκε το προσόν μέτρησης μόνο του σπονδυλικού σώματος (αποφεύγοντας τα σπονδυλικά τόξα και τις αποφύσεις) υπερτιμήθηκε. Δυστυχώς όμως λόγω της επικάλυψης σε πλάγια θέση από τα λαγόνια οστά και τις κατώτερες πλευρές, μετράται τελικά μόνο ένα σπονδυλικό σώμα, του Ο3 [15].

Λόγω του ότι η μέτρηση της οστικής μάζας στο ισχίο είναι καλύτερος προγνωστικός παράγοντας για κάταγμα ισχίου, η οστική μάζα στο ισχίο είναι χρήσιμη σε γυναίκες ηλικίας άνω των 65 ετών καθώς ο κίνδυνος κατάγματος στο ισχίο αυξάνεται με ταχύ ρυθμό μετά την ηλικία των 65 ετών.

Οι περιορισμοί για τη μέτρηση στο ισχίο περιλαμβάνουν τη μεταβλητότητα των διαφόρων περιοχών του μηριαίου αναφορικά με το ποσοστό του φλοιώδους οστού και συνεπώς τον ενδεχόμενο κίνδυνο κατάγματος [16], η παρουσία μεταλλικής πρόθεσης, οστεοαρθρίτιδας, πρόσφατου κατάγματος στο ισχίο και οστεοποιούμενης ινώδους δυσπλασίας.

Εάν μία μόνο περιοχή μετράται, είναι προτιμότερη η μέτρηση στο ισχίο γιατί έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία για κατάγματα στο ισχίο [17]. Η οστική πυκνότητα στη ΣΣ και στο ισχίο έχουν παρόμοια προγνωστική αξία για κατάγματα ΣΣ. Η οστική πυκνότητα στη ΣΣ είναι πιο ευαίσθητη στα αποτελέσματα των κορτικοστεροειδών και θεωρείται θεραπεία εκλογής για ρασθενείς υπό αγωγή με κορτιζόνη [18].

Κεντρική ή περιφερική μέτρηση

Η μέτρηση στο περιφερικό άκρο κερκίδας/ωλένης (pDXA) είναι λιγότερο ακριβή, ευρύτατα διαδεδομένη σε ορισμένες περιοχές και είναι χρήσιμη στην εκτίμηση του συνολικού κινδύνου κατάγματος, αλλά δεν συνίσταται για παρακολούθηση των ασθενών [6].

Έχει σαν απόλυτες ενδείξεις την αδυναμία μέτρησης στον αυχένα του μηριαίου οστού και στην ΟΜΣΣ,

τον υπερπαραθυρεοειδισμό και την περίπτωση υπέρβαρων ασθενών.

Διαδοχικές μετρήσεις οστικής πυκνότητας

- Χρησιμοποιούνται για να καθορίσουν την έναρξη θεραπευτικής αγωγής σε ασθενείς που διαπιστώνεται σημαντική οστική απώλεια
- Καταγράφουν την ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή, με το εύρημα της αύξησης ή της σταθερότητας στην οστική πυκνότητα.
- Μπορούν να εντοπίσουν τα άτομα που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπευτική αγωγή με το εύρημα της απώλειας της οστικής πυκνότητας. Καθίσταται τότε αναγκαίο να επανεκτιμηθεί η θεραπευτική αγωγή και να αναζητηθούν δευτεροπαθή αίτια οστεοπόρωσης.
- Το Follow-up της μέτρησης της οστικής πυκνότητας θα έπρεπε να διενεργείται όταν η αναμενόμενη αλλαγή στην οστική πυκνότητα ισοδυναμεί ή υπερβαίνει την ελάχιστη σημαντική αλλαγή.
- Τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των μετρήσεων της οστικής πυκνότητας καθορίζονται σύμφωνα με την κλινική κατάσταση του κάθε ασθενή. Τυπικά ένα χρόνο μετά την έναρξη ή την αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής είναι κατάλληλο διάστημα με μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα όταν το θεραπευτικό αποτέλεσμα έχει εγκατασταθεί.
- Σε καταστάσεις που συσχετίζονται με ταχεία οστική απώλεια, όπως η θεραπεία με γλυκοκορτικοστεροειδή, η μέτρηση οστικής πυκνότητας πρέπει να διενεργείται συχνότερα [11].

Γενικοί περιορισμοί της μεθόδου

1. Η εκτίμηση της BMD μεταβάλλεται σημαντικά με τη μεταβολή του μεγέθους του οστού, επειδή αναλογεί σε δισδιάστατη προβολή του οστού, με τις αποκλίσεις της τρίτης διάστασης να αγνοούνται (σημαντική αιτία συστηματικών σφαλμάτων, ειδικά στις περιπτώσεις που συγκρίνονται άτομα με διαφορετικό σωματότυπο) [2].

2. Δεν παρέχει πληροφορίες που αφορούν τη γεωμετρική κατανομή και σύνθεση του φλοιώδους και σπογγώδους οστού.

3. Οι μετρήσεις επηρεάζονται από τη σύνθεση των μαλακών ιστών που περιβάλουν το οστό (ειδικά σε ασθενικές μεγάλης ηλικίας γυναίκες μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικό σφάλμα το οποίο φθάνει ως 20% [19].

Η **ακρίβεια** της μεθόδου ανέρχεται σε 0,5-2%, όπου ως ακρίβεια ορίζεται η απόκλιση της μετρούμενης τιμής της BMD από την αντίστοιχη πραγματική τιμή της. Η ακρίβεια στην πρόγνωση είναι μεγαλύτερη όταν μετράται η περιοχή ενδιαφέροντος.

Η επαναληψιμότητα της μεθόδου ανέρχεται σε 1%, όπου ως επαναληψιμότητα ορίζεται η διακύμανση περί τη μέση τιμή επανειλημμένων μετρήσεων BMD του ιδίου δείγματος. Η in vitro ακρίβεια και επαναληψιμότητα εξαρτώνται από την εμπειρία του εξεταστή, από τη σωστή τοποθέτηση και επανατοποθέτηση του ασθενούς και από τη σωστή αξιολόγηση και ανάλυση της εξέτασης. Από πρακτικής πλευράς τόσο η καλή ακρίβεια όσο και η σωστή επαναληψιμότητα είναι απαραίτητες στον κλινικό ιατρό. Απαιτείται περισσότερο καλή επαναληψιμότητα, επειδή μόνο με αυτή την προϋπόθεση είναι εφικτή η διαχρονική παρακολούθηση της θεραπείας ενός οστεοπορωτικού ασθενείς.

Η έκθεση στην ακτινοβολία είναι ιδιαίτερα χαμηλή. Μέτρηση στην περιοχή του αυχένα του μηριαίου εκθέτει τον ασθενή με δόση 6mSv, ενώ μέτρηση στην περιοχή της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε δόση 1-2,5 mSv [20].

Προσδιορισμός Σπονδυλικών Καταγμάτων (Vertebral Fracture Assessment)

Μέσω των μονάδων DXA έχουμε επιπρόσθετα τη δυνατότητα να αξιολογήσουμε τις σπονδυλικές παραμορφώσεις και τα σπονδυλικά κατάγματα. Η μέθοδος ονομάζεται Vertebral Fracture Assessment [21].

Οι ενδείξεις της μεθόδου περιλαμβάνουν:

1. Έλεγχο μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπενία (σύμφωνα με τα BMD κριτήρια) και έναν από τους ακόλουθους παράγοντες: ηλικία >70 ετών, ιστορικό απώλειας ύψους μεγαλύτερη των τεσσάρων εκατοστών, προοπτική απώλεια ύψους μεγαλύτερη των 2 εκατοστών, αναφερόμενο από τον ασθενή μη διαγνωσμένο σπονδυλικό κάταγμα ή δύο ή περισσότερους παράγοντες: ηλικία 60-69 ετών, αναφερόμενο από τον ασθενή μη σπονδυλικό κάταγμα, ιστορικό απώλειας ύψους δύο έως τεσσάρων εκατοστών, χρόνιες συστηματικές νόσοι που συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, νόσος Crohn, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια).

2. Έλεγχος ανδρών με οστεοπενία (σύμφωνα με τα BMD κριτήρια) και έναν από τους ακόλουθους παράγοντες: ηλικία μεγαλύτερη των 80 ετών, ιστορικό

απώλειας ύψους μεγαλύτερη των έξι εκατοστών, προοπτική απώλεια ύψους μεγαλύτερη των τριών εκατοστών, αναφερόμενο από τον ασθενή μη διαγνωσμένο σπονδυλικό κάταγμα ή δύο ή περισσότερους παράγοντες: ηλικία 70 έως 79 ετών, αναφερόμενο από τον ασθενή μη σπονδυλικό κάταγμα, ιστορικό απώλειας ύψους τριών έως έξι εκατοστών, θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού ή ορχεκτομή, χρόνιες συστηματικές νόσοι που συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, νόσος Crohn, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια).

3. Γυναίκες ή άνδρες με χρόνια λήψη γλυκοκορτικοειδών (περισσότερα από 5 mg prednisone την ημέρα, για διάστημα μεγαλύτερο ή ίσο των τριών μηνών).

4. Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή άνδρες με οστεοπόρωση (BMD κριτήρια) και με διαγνωσμένα ένα ή περισσότερα σπονδυλικά κατάγματα [6].

Συμπεράσματα

Η μέθοδος DXA χρησιμεύει στην εκτίμηση κινδύνου κατάγματος καθώς και στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων [1,22].

Η μέθοδος DXA βοηθάει στη διερεύνηση και διαφορική διάγνωση ασθενών με ακτινολογικά ευρήματα ή κλινική εικόνα συμβατή με πρωτοπαθή οστεοπόρωση [23].

Correspondence
Christiana Zidrou,
Kimonos Voga 60,
PC 54646, Thessaloniki, Greece
E-mail: zidrose@ath.forthent.gr

Αλληλογραφία
Χριστιάνα Ζήδρου,
Κίμωνος Βόγα 60,
ΤΚ 54646, Θεσσαλονίκη
E-mail: zidrose@ath.forthent.gr

Βιβλιογραφία

1. Baltas CS, Balanika AP, Raptou PD, et al (2005). Clinical practice guidelines proposed by the Hellenic Foundation of Osteoporosis for the management of osteoporosis based on DXA results. J Musculoskeletal Neuronal Interact; 5:388-392
2. Κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Μονογραφία ΕΛΙΟΣ (2009). Παράγραφος 3.3, σελ. 13-19.
3. Lu Y, Genant HK, Shepherd J, et al (2001). Classification of osteoporosis based on bone mineral densities. J Bone Miner Res 16: 901-910.
4. Kanis JA, Gluer C (2000). An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry (for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation). Osteoporos Int 11:192-202
5. Albanese C (2009). Osteoporosis news. SIRM and 16th ESSR Congress, June 11-13, 2009, Genova, Italy.
6. International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference, 2007.
7. M'lgaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF (1998). Influence of weight, age and puberty on bone size and bone mineral content in healthy children and adolescents. Acta Pediatr 87:494-499.
8. Brown JP, Josse RG for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. (2002).Clinical Practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 167(Suppl.10):S1-S131.
9. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, Petak SM et al (2004). International Society for Clinical Densitometry: Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. J Clin Endocrinol Metab 89:3651-3655.
10. Lawrence GR (2005). Screening for Osteoporosis. N Engl J Med 353:164-171.
11. Baim S, Binkley N, Bizelikian J, et al (2008). Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Position Development Conference, Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health 11(1):75-91.
12. Notelovitz M (1999). Adjustive estrogen therapy: a rational approach to HRT. Contemporary Obstetrics/Gynecology 44:54-64.
13. National Osteoporosis Society (2004). A practical guide to bone densitometry in children. National Osteoporosis Society, Camerton, Bath, UK.
14. Binkovitz LA, Henwood MJ (2007). Pediatric DXA: technique and interpretation. Pediatric Radiol 37:21-31.

15. Rizzoli R, Slosman D, Bonjour J (1995). The role of dual energy X-ray absorptiometry of lumbar spine and proximal femur in the diagnosis and follow up of osteoporosis. Am J Med 98:33S-36S.
16. Wahner HW (1998). Use of densitometry in the management of osteoporosis. In: Meunier PJ (ed) Osteoporosis: Diagnosis and Management. 1st ed. Martin Duntz, London.
17. Cummings S, Bates D, Black D (2009). Clinical Use of Densitometry-Scientific Review. Download from www.jama.com at Henry Ford Hospital on August 3, 2009. (Reprinted) JAMA, October 16, 2002-Vol 288, No15.
18. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C (2001). Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 16:581-588.
19. Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, et al (2003). Aging bone in men and women: beyond changes in bone mineral density. Osteoporos Intern 14:531-538.
20. Εργαστηριακή προσέγγιση της οστεοπόρωσης, Μονογραφία ΕΛΙΟΣ, Αθήνα 2005, παράγραφος IIα, σελ. 9-17
21. Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK (2004). Diagnosis of osteoporotic vertebral fracture: importance of recognition and description by radiologists. AJR Am J Roentgenol 183:949-958.
22. Laboratory assessment of osteoporosis and quality assurance guidelines. Hellenic Foundation of Osteoporosis; Athens (2005).
23. Compston JE, Cooper C, Kanis JA (1995). Bone densitometry in clinical practice. BMJ 310:1507-10.

Οστικές μεταστάσεις

Β.Ι. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ[1], Χ. ΜΑΡΚΟΠΟΥΛΟΣ[1], G. DRAGO[2], Ν. ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΣ[1], Γ. ΜΙΜΙΔΗΣ[1], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[2], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[1]

[1] 1η Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ Αττικόν, Χαϊδάρι

[2] Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy

Περίληψη

Όταν ένας όγκος μεθίσταται στα οστά, προκαλείται γενικευμένη απορρύθμιση των μηχανισμών οστικής ανακατασκευής, που συνοδεύεται από σημαντικό πόνο, και επιβάρυνση της πρόγνωσης. Τα μεταστατικά κύτταρα κινητοποιούν και διαμορφώνουν το μικροπεριβάλλον του οστού κατά τρόπο που ενισχύεται η περαιτέρω ανάπτυξη του όγκου και η καταστροφή του οστού. Κατανοώντας τα πιο βασικά στοιχεία στο μικροπεριβάλλον του οστού που παίζουν ρόλο στην εντόπιση του όγκου, καθώς και τους καρκινικούς παράγοντες που επηρεάζουν τα κυτταρικά και πρωτεϊνικά στοιχεία της θεμέλιας ουσίας και συμβάλλουν στην εισβολή και την ανάπτυξη του όγκου, είναι δυνατή η κατανόηση των βασικών αρχών της παθοφυσιολογίας των οστικών μεταστάσεων. Διάφορα ευρήματα που σχετίζονται με την αλληλεπίδραση οστού-όγκου, έχουν οδηγήσει σε μια σειρά από θεραπείες που εστιάζουν στην πρόληψη ή την αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων.

Λέξεις κλειδιά: Μετάσταση, Οστά

Bone metastases

V.I. SAKELLARIOU[1], CH. MARKOPOULOS[1], G. DRAGO[2], N. STAVROPOULOS[1], G. MIMIDIS[1], A.F. MAVROGENIS[2], P.J. PAPAGELOPOULOS[1]

[1] First Department of Orthopaedics, Athens University Medical School, ATTIKON Hospital, Athens, Greece

[2] Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy

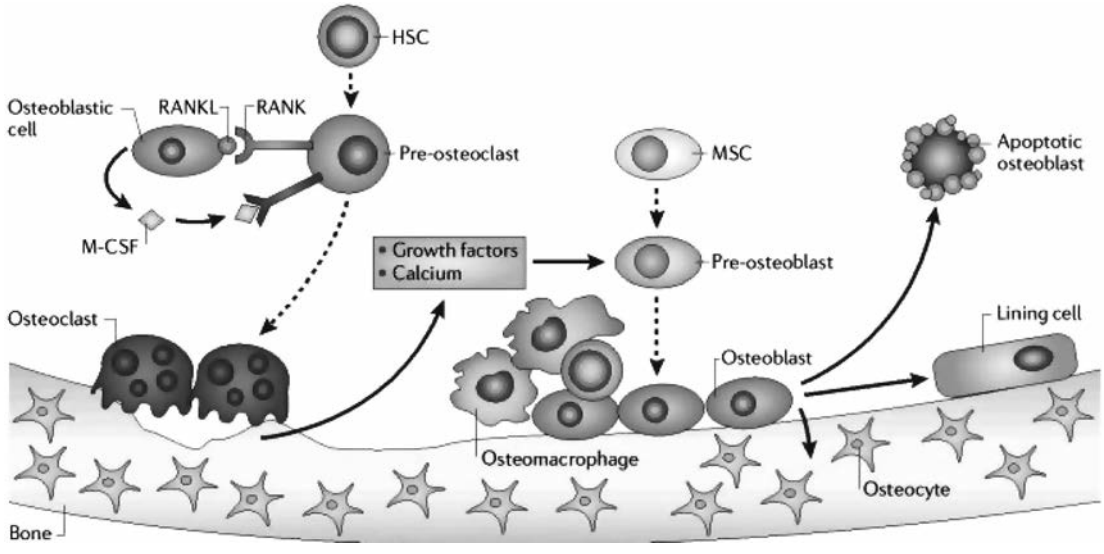
Summary

When a tumor metastasizes to bone, it causes a general deregulation of the mechanisms of bone metabolism, which is accompanied by significant pain, and dismal prognosis. The metastatic cells mobilize and shape the bone microenvironment in a way that enhances tumor growth and bone destruction. Understanding the most important elements in the bone microenvironment play a role in localizing the tumor and the tumor factors affecting the cellular and protein elements of the matrix and contribute to invasion and tumor growth. Other findings related to the bone-tumor interaction have led to a range of possible managements that focus on prevention or treatment of bone metastases.

Keywords: Metastasis, Bone

Εισαγωγή

Οι όγκοι τις περισσότερες φορές δεν είναι ιάσιμοι όταν πλέον έχουν μεταναστεύσει στα οστά. Ορισμένες από τις συνέπειες των οστικών μεταστάσεων περιλαμβάνουν τα παθολογικά κατάγματα, πόνο, υπερασβεστιαιμία, και πίεση των νεύρων ή του νωτιαίου μυελού [1]. Η μετάσταση στα οστά είναι συνηθισμένη επιπλοκή των όγκων, και αφορά στο 60-85% των ασθενών με μεταστατική νόσο από καρκίνο του μαστού και του προστάτη [2,3]. Η ανεύρεση οστικών μεταστάσεων παρουσιάζει διαρκώς αυξανόμενη συχνότητα και σε άλλους τύπους πρωτοπαθών όγκων, πιθανόν λόγω των βελτιωμένων διαθέσιμων διαγνωστικών μεθόδων [4]. Η εγκατάσταση του όγκου στα οστά προάγει την προσέλκυση οστεοβλαστών και οστεοκλαστών, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων από την θεμέλια οστική ουσία, γεγονός το οποίο με τη σειρά του αυξάνει το μέγεθος του όγκου. Αυτός ο μηχανισμός αποτελεί τον λεγόμενο φαύλο κύκλο των οστικών μεταστάσεων [1,3,5,6]. Η καταστολή του οστικού μεταβολισμού με διφωσφονικά σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις που παρουσίαζαν υψηλά επίπεδα δεικτών οστικής απορρόφησης, συνδέεται με μεγαλύτερη επιβίωση [7]. Εκτός από τις επιδράσεις στις οστεοκλάστες και τις οστεοβλάστες, οι όγκοι εμπλέκονται στο μικροπε-



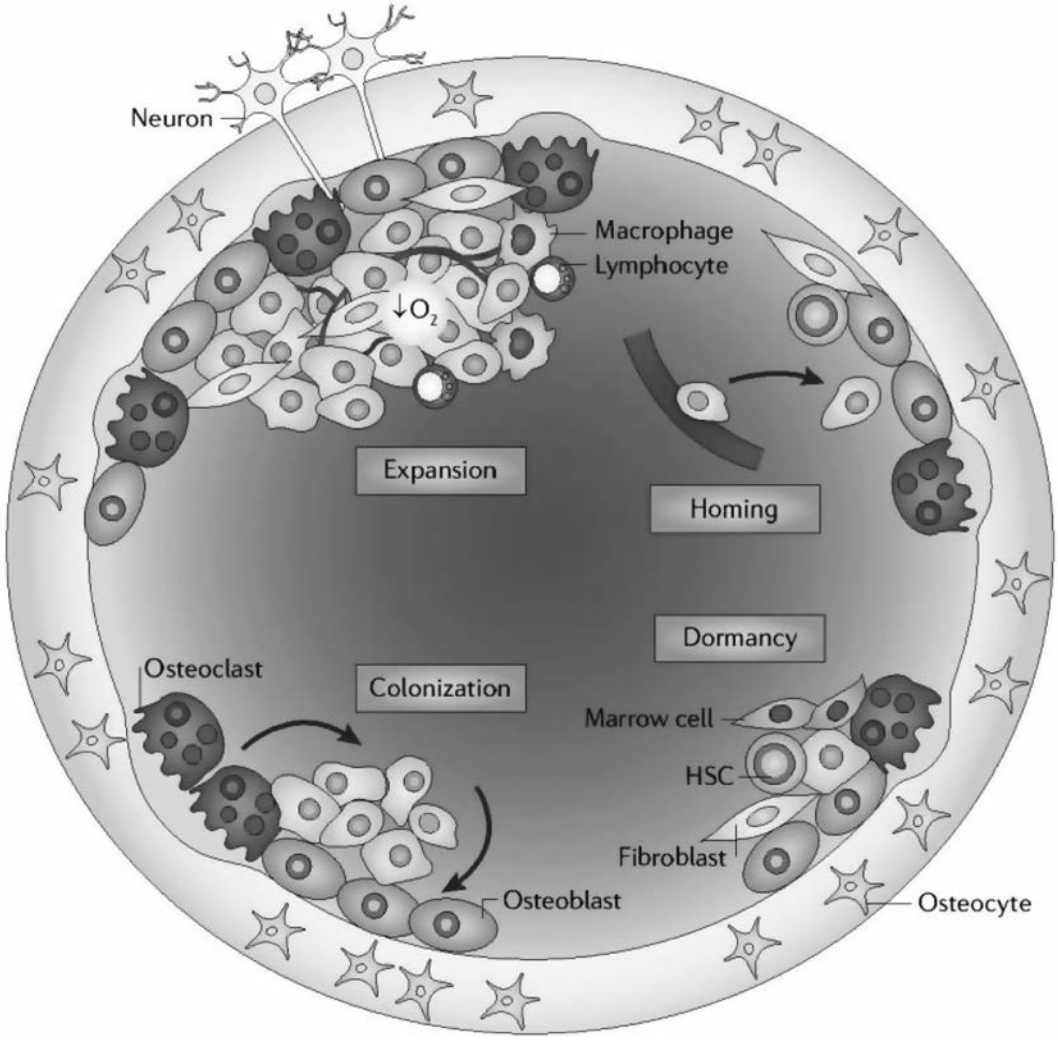
Εικ. 1. Οστικός ανασχηματισμός: το οστό είναι ένας δυναμικός σκληρός ιστός που υπόκειται σε μία διαρκή ανακατασκευή προκειμένου να διατηρήσει τη σκελετική αντοχή και ακεραιότητα. Το 10% του σκελετού να ανανεώνεται κάθε χρόνο. Τελικά, μέσω μιας συνδυασμένης σταδιακής διαδικασίας (διακεκομμένα βέλη), οι οστεοκλάστες που προέρχονται από αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα (HSC) προκαλούν οστεόλυση και οι οστεοβλάστες που προέρχονται από μεσεγχυματικά αρχέγονα κύτταρα (MSC) αναπληρώνουν τα κενά με νέο οστό. Τα οστεοκύτταρα τα οποία είναι διαφοροποιημένες οστεοβλάστες ενσωματωμένες στο οστό, είναι ικανοί να αντιληφθούν τη μηχανική τάση, ενεργοποιώντας τις οστεοκλάστες και τις οστεοβλάστες. Το ενδόστεο και το περιόστεο περιέχουν ιστικά μακροφάγα («οστεομακροφάγα», osteomacs) που είναι πιθανό να έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στην οστική ανακατασκευή. (*M-CSF: παράγοντας διέγερσης αποικιών μακροφάγων. RANK= ενεργός υποδοχέας του πυρηνικού παράγοντα. RANK-L: προσδέτης του ενεργού υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα).*

ριβάλλον του οστού προσελκύοντας και ρυθμίζοντας την λειτουργία των αιμοπεταλίων, των νευρικών κυττάρων, των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και του μυελού των οστών, ενώ επάγουν και το σχηματισμό νέων αγγείων. Επίσης, ο μυελός των οστών μπορεί να παίξει ρόλο «αποθήκης κυττάρων σε λήθαργο» τα οποία ανθίστανται στα χημειοθεραπευτικά σχήματα, προκαλώντας σε δεύτερο χρόνο όψιμες μεταστάσεις στα οστά ή/και σε άλλα όργανα [8-10].

Φάρμακα όπως τα διφωσφονικά ή αντισώματα του προσδέτη του ενεργού υποδοχέα NF-Kb (RANKL ή αλλιώς γνωστός ως TNFSF11), προκαλούν οστεοκλαστογένεση μειώνοντας σημαντικά το ποσοστό των σκελετικών επιπλοκών, αποτελώντας σήμερα τη θεραπεία εκλογής των ασθενών με οστικές μεταστάσεις [11-13]. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι αυτοί οι παράγοντες που δρουν κατά της οστικής απορρόφησης έχουν παράλληλα και αντικαρκινική δράση. Όμως, το 30-50% των ασθενών που ακολουθούν αυτά τα θεραπευτικά σχήματα, αναπτύσσουν νέες οστικές μεταστάσεις, σκελετικές επιπλοκές και εξέλιξη της νόσου [1], καθιστώντας επιτακτική την ανάγκη για νέες θεραπείες. Η διαρκής πρόοδος στην κατανόηση της βιολογίας της οστικής ανακατασκευής και των αιμοποιητικών κυττάρων του μυελού των οστών θέτουν νέους θεραπευτικούς στόχους στην πρόληψη και τη θεραπεία των ασθενών με οστικές μεταστάσεις.

Οστική παραγωγή και απορρόφηση

Το μικροπεριβάλλον του οστού αποτελείται από ανόργανη εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και ειδικά κύτταρα που είναι υπό τον έλεγχο τοπικών και συστηματικών παραγόντων (Εικόνα 1). Κάποιοι όγκοι μεθίστανται στα οστά προκαλώντας οστεολυτικές ή/και οστεοβλαστικές βλάβες. Τα καρκινικά κύτταρα εκκρίνουν μία σειρά πρωτεϊνών που αλληλεπιδρούν με τα κύτταρα του μυελού των οστών προκαλώντας την προσέλκυση, τη διαφοροποίηση και την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών. Κατά την διάρκεια της οστικής απορρόφησης, αυξητικοί παράγοντες και ιόντα ασβεστίου απελευθερώνονται από την θεμέλια οστική ουσία επάγοντας την ανάπτυξη και πολλαπλα-



Εικ. 2. Απεικόνιση των φάσεων του οστού και των αλληλεπιδράσεων των καρκινικών κυττάρων στο μικροπεριβάλλον του οστού κατά την εξέλιξη της μετάστασης. Τα καρκινικά κύτταρα φτάνουν και εισέρχονται στις κοιλότητες του μυελού των οστών και είτε παραμένουν σε αδράνεια, είτε ξεκινούν να μεγαλώνουν και να πολλαπλασιάζονται. Ο όγκος προσελκύει και ρυθμίζει κύτταρα του οστού (οστεοκλάστες, οστεοβλάστες, ινοβλάστες, MCS, HCS, λεμφοκύτταρα, μακροφάγα) και προκαλεί αλλαγές στη θεμέλια ουσία του οστού. Με τον τρόπο αυτό, ουσιαστικά αλλάζει το μικροπεριβάλλον του οστού, ευνοώντας την ανάπτυξη και εξάπλωση με αποτέλεσμα τον πόνο, παθολογικά κατάγματα και περαιτέρω διασπορά.

σιασμό των καρκινικών κυττάρων, και την περαιτέρω απελευθέρωση οστεολυτικών και οστεοβλαστικών παραγόντων. Αυτός ο «φαύλος κύκλος» συντηρεί την ανάπτυξη του όγκου στα οστά [3,14] (Εικόνα 2).

Οι οστεοκλάστες είναι πολωμένα πολυπύρηνα μυελώδη κύτταρα τα οποία προσκολλώνται στην επιφάνεια του οστού μέσω της ιντεγκρίνης ανβ3, εκκρίνοντας οξέα, κολλαγενάσες και πρωτεάσες οι οποίες αποανοργανοποιούν τη θεμέλια ουσία και διασπούν πρωτεΐνες όπως το κολλαγόνο τύπου 1. Ο παράγοντας διέγερσης αποικιών των μακροφάγων (M-CSF) και ο προσδέτης του ενεργού υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα RANKL είναι σημαντικοί αυξητικοί παράγοντες που επάγουν την οστεοκλαστογένεση, και παράγονται πρωτογενώς από τις οστεοβλάστες. Ο M-CSF και η ιντερλευκίνη-34 (IL-34) συνδέονται με τον υποδοχέα FMS (γνωστός και ως CSF1R) στα κύτταρα του μυελού των οστών προκαλώντας οστεοκλαστογένεση. Ο RANKL συνδέεται στον υποδοχέα του RANK στις πρόδρομες οστεοκλάστες, επάγοντας οστεοκλαστο-

γένεση μέσω των οδών του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (NF-kB), του NFATc1 και της JUN N-τελικής κινάσης [15]. Η οστεοπροτεγερίνη (OPG, επίσης γνωστή ως TNFRSF11B) είναι ένας ενδογενής υποδοχέας του RANKL που αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση. Η έλλειψη του RANK ή του RANKL, ή η υπερέκφραση της OPG προκαλεί οστεοπέτρωση που σχετίζεται άμεσα με αυτό τον μηχανισμό οστεοκλαστογένεσης [16,17].

Τα μεσεγχυματικά αρχέγονα κύτταρα (MSCs) του μυελού των οστών καθοδηγούνται προς τη δημιουργία οστεοβλαστών μέσω τοπικών παραγόντων, όπως ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγων-β (TGF-β) [18], οι μορφογενετικές οστικές πρωτεΐνες (BMPs) και οι WNT πρωτεΐνες. Αυτοί οι μηχανισμοί οδηγούν στην έκφραση τριών σημαντικών ρυθμιστών της λειτουργίας των οστεοβλαστών: RUNX2 [19], osterix [20] και παραγόντων που ενεργοποιούν την μεταγραφή [21,22]. Τελικά, η ικανότητα των μεταστατικών κυττάρων να ενεργοποιούν τις οστεοβλάστες, θεωρείται ότι οφείλεται στην ικανότητα αυτών των κυττάρων να εκφράσουν πολλούς από τους παράγοντες που αναφέρθηκαν πιο πάνω.

Ο μηχανισμός των οστικών μεταστάσεων

Η προμεταστατική «φωλεά»

Ο όρος προμεταστατική «φωλεά» προέκυψε για να περιγράψει ένα στάδιο προεργασίας κατά το οποίο ο πρωτογενής όγκος προετοιμάζει τις θέσεις των επερχόμενων μεταστάσεων. Για παράδειγμα, σε προκλινικά μοντέλα μελανώματος και καρκίνου του πνεύμονα ο αγγειακός ενδοθηλιακός παράγων 1 (VEGFR1) δημιουργεί αιμοποιητικά κύτταρα προερχόμενα από το μυελό των οστών σε θέσεις μελλοντικών μεταστάσεων, και ομάδες κυττάρων που προηγούνται της άφιξης των καρκινικών κυττάρων και αυξάνουν την παραγωγή της φιμπρονεκτίνης στις θέσεις-στόχο του όγκου [23]. Επιπλέον στήριξη στη θεωρία της προμεταστατικής φωλεάς παρέχουν μοντέλα μεταστάσεων στους πνεύμονες, όπου παράγονται φλεγμονώδη χημειοτακτικά μόρια [24]. Από την άλλη, άλλοι συγγραφείς δεν αναφέρουν επίδραση προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων προερχόμενων από τον μυελό των οστών στην αύξηση του όγκου [25].

Στο μικροπεριβάλλον του οστού, οι περισσότερες ενδείξεις που υποστηρίζουν την θεωρία της μεταστατικής φωλεάς βρίσκονται στα πλαίσια λειτουργιών που μοιάζουν με τις ενδοκρινικές. Οι πρωτογενείς όγκοι επηρεάζουν το μυελό των οστών μέσω της παραγωγής παραγόντων που επιδρούν σε συγκεκριμένα κύτταρα στα οστά οι οποίοι καθιστούν τα οστά ευάλωτα στην εντόπιση και τον αποικισμό τους από τον όγκο. Διάφορα παραδείγματα περιλαμβάνουν την επαρινάση που παράγεται από τα καρκινικά κύτταρα του όγκου του μαστού αυξάνοντας την οστική απορρόφηση [26], την οστεοποντίνη (OPN) που εκκρίνεται από τα καρκινικά κύτταρα ή/και ώριμες ινοβλάστες και ευνοούν την προσέλκυση κυττάρων του μυελού των οστών ή την ανάπτυξη του όγκου [27-29], και τις μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας (MMP) που παράγονται από τις οστεοκλάστες και ευνοούν τις σκελετικές μεταστάσεις στον καρκίνο του προστάτη [30]. Τέλος, η σχετιζόμενη με την παραθυρεοειδική ορμόνη πρωτεΐνη (PTHRP ή PTHLH) παράγεται από διάφορους καρκίνους και μπορεί να προάγει την οστική απορρόφηση [5,14] και να αυξήσει την παραγωγή τοπικών παραγόντων στον μυελό των οστών όπως η χημειοκίνη CCL2 [31].

Ο αποικισμός των οστών

Τα καρκινικά κύτταρα προσκολλώνται στο ενδοθήλιο του μυελού των οστών και δυνητικά ξεκινούν μια διαδικασία εισόδου τους στο μικροπεριβάλλον του οστού [32]. Τα καρκινικά κύτταρα που μεταναστεύουν στο οστό έχουν την ικανότητα να χρησιμοποιούν τους ίδιους φυσιολογικούς μηχανισμούς με αυτούς που χρησιμοποιούν τα βλαστικά αιμοποιητικά κύτταρα (HSCs) που εγκαθίστανται στο οστό [33-36] (Εικόνα 2). Οι οστεοβλάστες και τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών προσελκύουν και ρυθμίζουν τα HSCs δημιουργώντας μια «φωλεά» μέσω πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων που περιλαμβάνουν ιντεγκρίνες όπως το α4β1-μόριο 1 αγγειακής κυτταρικής προσκόλλησης (VCAM1), χημειοκίνες όπως η CXCL12 (αλλιώς γνωστή ως SDF1) και η CXCR4, οι BMPs, η νεστίνη και η OPN [33,34,37-43]. Προκλινικές μελέτες αποδεικνύουν επίσης πως η οστική απορρόφηση μπορεί να παίξει ρόλο στην κινητοποίηση και την εγκατάσταση των HSCs [44,45]. Ο μεταστατικός καρκίνος του προστάτη και πιθανόν και όγκοι άλλης προέλευσης ανταγωνίζονται ευθέως με τα HSCs για την κατάληψη της «φωλεάς» κατά την εγκατάσταση τους στον μυελό των οστών. Στη συνέχεια, ξεκινά μια διαδικασία μεταφοράς των HSCs είτε στην περιφερική κυκλοφορία είτε σε δεξαμενές προγονικών κυττάρων [46].

Η CXCL12 εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα από τις οστεοβλάστες και τα στρωματικά κύτταρα του μυελού

των οστών, ενώ η έκφραση του υποδοχέα του CXCR4 στα καρκινικά κύτταρα έχει πολύ σημαντικό ρόλο ως προς τη σύνδεση και εγκατάσταση στα οστά [35,47-50]. Η έκφραση του CXCL12 από τα στρωματικά κύτταρα του ενδοθηλίου του μυελού των οστών προωθεί την μετανάστευση καρκινικών κυττάρων καρκίνου του προστάτη, και ρυθμίζει τόσο την MMP9 όσο και την ανβ3 στα καρκινικά κύτταρα αυτού του καρκίνου [48,51]. Οι Kang και συνεργάτες [35] βρήκαν ότι το CXCR4 παρουσιάζει μεγάλη έκφραση σε υποπληθυσμούς αυστηρά επιλεγμένων και υψηλά μεταστατικών καρκινικών σειρών του καρκίνου του μαστού. Η υπερέκφραση του CXCR4 μαζί με άλλα γονίδια υπεύθυνα για μεταστάσεις όπως η IL11, ο αυξητικός παράγων συνδετικού ιστού (CTGF) και η MMP1 σε σειρές κυττάρων καρκίνου του μαστού αυξάνουν την ικανότητα μετάστασης στα οστά [35]. Η IL-11 και η MMP1 αυξάνουν την οστική απορρόφηση μέσω της αύξησης της παραγωγής του RANKL από τις οστεοβλάστες, ενώ ο CTGF προκαλεί πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και νεοαγγειογένεση. Όταν εκφράζονται μαζί, αυτές οι πρωτεΐνες δρουν συνεργικά προκαλώντας οστεολυτικές μεταστάσεις, ενώ η έκφραση τους μεμονωμένα είναι αρκετή ώστε να επιταχύνει απλά τη μετάσταση [35]. Αρκετοί άλλοι συγγραφείς επίσης έδειξαν τον ενεργό ρόλο των CXCR4-CXCL12 στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων καρκίνου του μαστού και του προστάτη [50,52-54], προτείνοντας αυτό το μηχανισμό ως μια επιπλέον συνθήκη για τον αποικισμό του όγκου στα οστά.

Οι ιντεγκρίνες της επιφάνειας των καρκινικών κυττάρων αλληλεπιδρούν με τις πρωτεΐνες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (ECM) που εκφράζονται στο μικροπεριβάλλον του οστού. Η ανβ3 ιντεγκρίνη αλληλεπιδρά με την OPN που προέρχεται από τα οστά, την φιμπρονεκτίνη και την βιτρονεκτίνη, ενώ η έκφραση της ανβ3 από κύτταρα καρκίνου του μαστού και του προστάτη συνδέεται με υψηλότερα ποσοστά μετάστασης και οστεολυτικών βλαβών [55,56]. Από την άλλη, η έκφραση των μελών α5β1, α2β1 και α4β1 της οικογενείας β1 των ιντεγκρινών στα καρκινικά κύτταρα, οι οποίοι είναι υποδοχείς για την φιμπρονεκτίνη, το κολλαγόνο 1 και την VCAM1 αντίστοιχα, συνδέονται με την αλληλεπίδραση με το μυελό των οστών καρκινικών κυττάρων λευχαιμίας, μυελώματος, όγκων του προστάτη και του μαστού, αυξάνοντας τον αποικισμό και την επιβίωση στα οστά [57-64].

Η δέσμευση της CXCR4 αυξάνει την έκφραση της ανβ3 στα καρκινικά κύτταρα του προστάτη και της α4β1 στα κύτταρα μυελώματος, γεγονός που πιθανώς υποδηλώνει αλληλεπίδραση στην έκφραση της CXCR4 και των ιντεγκρινών με αποτέλεσμα την αύξηση της προσέλκυσης και του αποικισμού των καρκινικών κυττάρων στα οστά [48,49,65].

Είσοδος στο οστό

Οι τύποι των πρωτοπαθών όγκων που συνήθως σχετίζονται με οστεολυτικές βλάβες, περιλαμβάνουν τον καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα, του νεφρού, το πολλαπλό μυέλωμα και τη λευχαιμία των κυττάρων Τ στους ενήλικες. Επίσης, κλινικές και πειραματικές ενδείξεις έδειξαν ότι η οστική απορρόφηση μεγαλώνει στις οστεοβλαστικές μεταστάσεις. Πράγματι, η συγκέντρωση του δείκτη οστικής απορρόφησης N-τελοπεπτίδιο (NTX) είναι υψηλή σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη με οστεοβλαστικές μεταστάσεις και αποτελεί υψηλό προγνωστικό δείκτη νοσηρότητας και θνητότητας [66]. Η PTHRP προερχόμενη από τον όγκο είναι από τα πρώτα μόρια που χαρακτηρίστηκαν ως δείκτες καταστροφής του οστού τοπικά, και σχετίστηκε με οστικές μεταστάσεις. Σε ποντίκια που δεν εμφανίζουν υπερασβεστιαιμία ή παρουσιάζουν επίπεδα PTHRP στην κυκλοφορία, αντισώματα που εξουδετερώνουν την PTHRP είναι ικανά να σταματήσουν την οστική απώλεια που σχετίζεται με τον όγκο και την ανάπτυξη του όγκου στα οστά [14]. Σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, τα επίπεδα της PTHRP είναι αυξημένα σε σχέση με αυτά στον πρωτογενή όγκο [67]. Οι Yin και συνεργάτες [68] έδειξαν ότι ο TGF-β στο μικροπεριβάλλον του οστού προκαλεί αύξηση της καρκινικής PTHRP που έχει ως αποτέλεσμα επιπλέον οστική απορρόφηση [68]. Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι ο TGF-β ρυθμίζει και πολλούς άλλους προμεταστατικούς οστεολυτικούς παράγοντες.

Οι MMPs εμπλέκονται στην μεταστατική αλληλουχία και κυρίως στην εισβολή στο οστό και την αύξηση των τοπικά ενεργών RANKL. Τα αποτελέσματα μπορεί να είναι άμεσα, όπως στην περίπτωση των MMP7 και RANKL στον καρκίνο του προστάτη, ή έμμεσα όπως από την MMP1 που πρωτεολυτικά διασπά τον επιδερμιδικό αυξητικό παράγοντα μειώνοντας την OPG που προέρχεται από τις οστεοκλάστες και ως εκ τούτου αυξάνει την οστεοκλαστογένεση [69]. Επιπλέον η MMP13 μπορεί να ενεργοποιήσει την MMP9 και τον TGF-β να αυξήσουν την έκφραση τοπικά στο οστό του RANKL σε περιπτώσεις καρκίνου του μαστού [70].

Άλλοι αυτοκρινικοί και παρακρινικοί μηχανισμοί που

προωθούν την οστεόλυση στους όγκους περιλαμβάνουν την οδό Jagged 1-Notch. Ο Jagged 1 εκφράζεται στα καρκινικά κύτταρα καρκίνου του μαστού προκαλώντας μετάσταση ενεργοποιώντας την οδό Notch το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της IL-6 και μέσω αυτής την αύξηση των καρκινικών κυττάρων. Οι αναστολείς της γ-σεκρετάσης μειώνουν τον Jagged 1 που προέρχεται από τη μετάσταση διακόπτοντας την οδό Notch στα στρωματικά κύτταρα του οστού παρέχοντας άλλη μία πιθανή θεραπεία των οστικών μεταστάσεων [71].

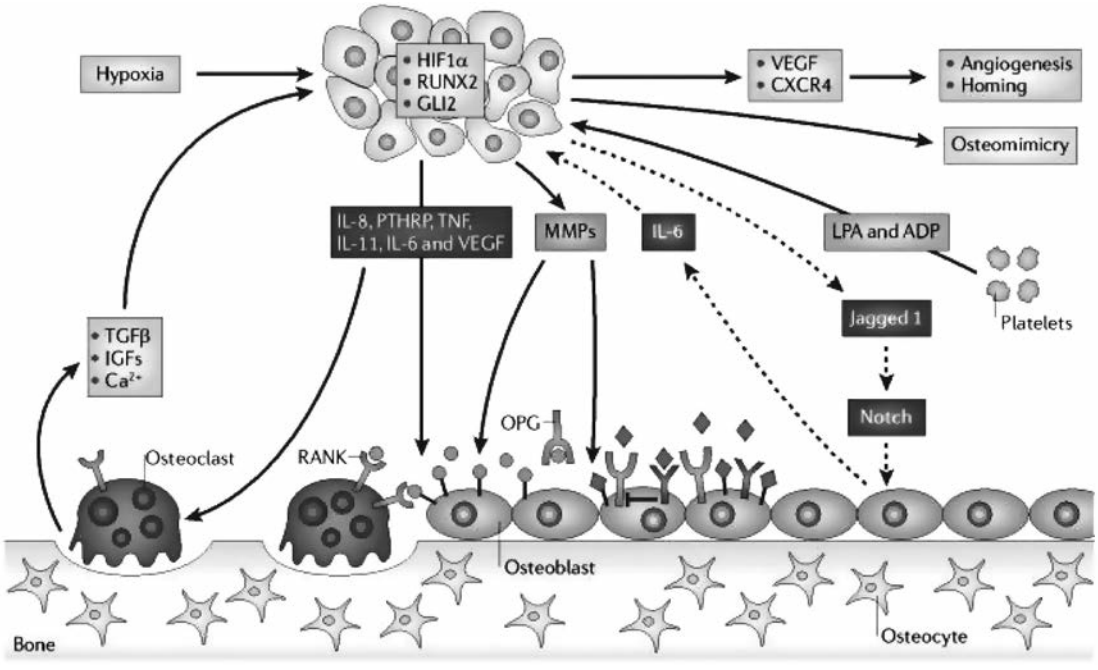
Οι παράγοντες μεταγραφής όπως οι GLI2, RUNX2 και ο αυξητικός παράγων 1α επαγόμενος από υποξυγοναιμία στα καρκινικά κύτταρα (HIF1α), εμπλέκονται στην καρκινική οστεόλυση. Το μόριο σηματοδότησης Hedgehog GLI2 επάγει την έκφραση της PTHRP με αποτέλεσμα την αύξηση της οστεόλυσης σε καρκινικά κύτταρα καρκίνου του μαστού [72]. Η GLI2 επίσης εμπλέκεται στη μετάσταση στα οστά μελανώματος μέσω του TGF-β [73]. Ο οστεοβλαστικός παράγοντας μεταγραφής RUNX2 ρυθμίζει την MMP9 στα μεταστατικά καρκινικά κύτταρα ελέγχοντας την κυτταρική εισβολή στα οστά [74]. Μία ακόμα απόδειξη των παραπάνω είναι ότι η μειωμένη ενδοπυρηνική διακίνηση του RUNX2 σε καρκινικά κύτταρα καρκίνου του μαστού αναστέλλει την οστεόλυση *in vivo* [75]. Η έκφραση του HIF1α εμποδίζει την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και προωθεί την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών, συμπεραίνοντας ότι ο *HIF1α* αποτελεί παράγοντα που προάγει την οστεόλυση και αύξηση του όγκου στα οστά [76,77].

Θεμέλια ουσία και ανάπτυξη του όγκου

Εκτός από τα κύτταρα που βρίσκονται στο μυελό των οστών, υπάρχουν και μια σειρά παραγόντων στη θεμέλια ουσία που απελευθερώνονται κατά την φάση της οστικής απορρόφησης, εκ των οποίων ο πιο γνωστός είναι ο TGF-β. Το ασβέστιο έχει πολύ σημαντική επίδραση στα καρκινικά κύτταρα. Τα καρκινικά κύτταρα καρκίνου του μαστού και του προστάτη εκφράζουν τον αισθητικό υποδοχέα ασβεστίου (CASR) που δρα στα ιόντα ασβεστίου [78] (Εικόνα 3). Η διέγερση αυτών των κυττάρων μέσω του ασβεστίου οδηγεί στην αναστολή της απόπτωσης και τη διέγερση του πολλαπλασιασμού [79]. Επιπλέον, τα ιόντα ασβεστίου αυξάνουν την έκκριση PTHRP από τα καρκινικά κύτταρα προκαλώντας περαιτέρω απορρόφηση και απελευθέρωση ασβεστίου [80,81]. Ο CASR έχει κεντρικό ρόλο στη μετάσταση στα οστά από καρκίνο του προστάτη, δεδομένου ότι η σημειακή αναστολή του RNA αυτού του υποδοχέα στα καρκινικά κύτταρα μειώνει την επίπτωση οστικών μεταστάσεων [82]. Τα ιόντα ασβεστίου αποτελούν έναν ισχυρό χημειοτακτικό παράγοντα των καρκινικών κυττάρων καρκίνου του μαστού, ενώ είναι δυνατό να υποστηρίξουν την εντόπιση και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων [83]. Τα ασβεστιολυτικά που είναι ανταγωνιστές του CASR είναι αντικείμενο εντατικών ερευνών ως προς τη θεραπεία της αυτοσωμικής κυρίαρχης υποασβεστιαιμίας η οποία προέρχεται από ενεργείς μεταλλάξεις του CASR [84].

Οι πρωτεΐνες της οστικής θεμέλιας ουσίας που ενέχονται στην εντόπιση του όγκου περιλαμβάνουν την OPN, η οποία επίσης απελευθερώνεται από στρωματικά και καρκινικά κύτταρα, οξεϊκές πρωτεΐνες εμπλουτισμένες με κυστεΐνη (SPARC), την περιοστίνη, την οστική σιελοπρωτεΐνη, τη DMP1, τη συνδεκάνη 1 και τη δεκορίνη. Η SPARC παράγεται από οστεοβλάστες, λευκοκύτταρα και καρκινικά κύτταρα προάγοντας τη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων αλληλεπιδρώντας με την αvβ5 (Εικόνα 3) [85]. Η OPN παράγεται από τη θεμέλια ουσία, στρωματικά και καρκινικά κύτταρα και έχει σημαντικό ρόλο στην οστική μετάσταση. Πειραματικές μελέτες σε ποντίκια με διαφορετικά επίπεδα έκφρασης της OPN τη συνδέουν με την μεταστατική δυναμική στα οστά [86]. Η περιοστίνη, η οποία αυξάνεται κατά την αρχική αντίδραση του μυελού των οστών στον όγκο αποδείχθηκε ότι επάγει τη μετάσταση σε πειραματικά μοντέλα σε ποντίκια [87]. Οι οστικές σιελοπρωτεΐνες επίσης συνδέονται, τουλάχιστον εν μέρει, με αυξημένη μετανάστευση και επιβίωση των καρκινικών κυττάρων καρκίνου του μαστού και του προστάτη στα οστά [88,89]. Η έκφραση είτε της OPN είτε οστικών σιελοπρωτεΐνων έχει προταθεί ως πιθανή αιτία του οστεολυτικού ή οστεοβλαστικού τύπου της οστικής μετάστασης [90]. Άλλες πρωτεΐνες της ECM όπως η πρωτεογλυκανική συνδεκάνη 1, η DSPP και η DMP1, σχετίζονται επίσης με την επέκταση του καρκίνου του μαστού και του προστάτη στα οστά [91-93]. Από την άλλη, η δεκορίνη καταστέλλει τις οστικές μεταστάσεις σε πειραματικά μοντέλα καρκίνου του μαστού [94].

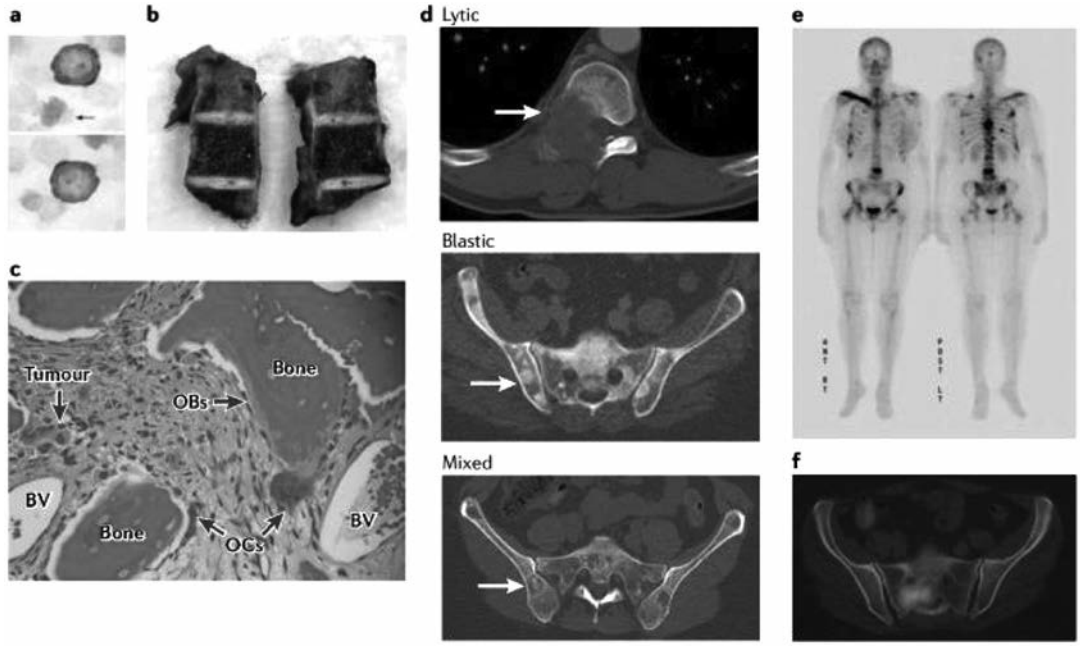
Ο TGF-β έχει σημαντικό ρόλο στις οστικές μεταστάσεις μέσω της ρύθμισης οστεολυτικών και προμεταστατικών παραγόντων (Εικόνες 3 και 4) [95]. Η οστική μετάσταση από καρκίνο του μαστού στους ανθρώ-



Εικ. 3. Μηχανισμοί οστεόλυσης σχετιζόμενης με όγκους. Οι όγκοι εκκρίνουν οστεολυτικούς παράγοντες όπως η σχετιζόμενη με την παραθυρεοειδική ορμόνη πρωτεΐνη (PTHRP), οι ιντερλευκίνες 11, 6 και 8 (IL-11, IL-6, IL-8) και ο ενδοθηλιακός αγγειακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) που προάγουν την οστική απορρόφηση μέσω των οστεοκλαστών είτε άμεσα (*μαύρα βέλη*) είτε έμμεσα (*διακεκομμένα βέλη*) αυξάνοντας τη δέσμευση του προσδέτη του ενεργού υποδοχέα NF-Kb (RANKL) στην οστεοπροτεγερίνη (OPG). Η απορρόφηση του οστού μέσω των οστεοκλαστών προκαλεί την απελευθέρωση και ενεργοποίηση αυξητικών παραγόντων (TGF-β) και (IGFs) και ιόντων ασβεστίου που αποθηκεύονται στη θεμέλια ουσία. Η υποξυγοναιμία που σχετίζεται με τον όγκο και ο επαγωγικός παράγων υποξυγοναιμίας 1α (HIF1a) σε συνδυασμό με τον TGF-β αυξάνουν την παραγωγή VEGF και της χημειοκίνης CXCR4 από τον όγκο αυξάνοντας την αγγειογένεση και την εγκατάσταση του όγκου στα οστά. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες που παράγονται από τον όγκο (MMPs) μπορούν να ευαισθητοποιήσουν τον RANKL (*μπλε σφαίρες*) ή τον επιδερμοειδή αυξητικό παράγοντα (*EGF-like, κόκκινα διαμάντια*) αυξάνοντας τη δέσμευση του προσδέτη του ενεργού υποδοχέα NF-Kb (RANKL) στην οστεοπροτεγερίνη (OPG) επάγοντας την οστεοκλαστογένεση. Το λυσοφωσφατιδικό οξύ που παράγεται από τα αιμοπετάλια (LPA) και το ADP δρουν στα καρκινικά κύτταρα επάγοντας την παραγωγή και απελευθέρωση των οστεολυτικών IL-6 και IL-8.

που σχετίζεται με ενεργοποίηση του TGF-β μέσω της συγκέντρωσης φωσφο-SMAD2 [96]. Σε πειραματικά μοντέλα σε κυτταρικές σειρές MDA-MB-231 καρκίνου του μαστού σε ποντίκια, η εξουδετέρωση του TGF-β μέσω της έκφρασης του κυρίαρχου αρνητικού υποδοχέα II (DNTβRII) εμπόδισε την παραγωγή PTHRP και κατέστειλε τον όγκο [68]. Η καταστολή της SMAD4 επίσης αναστέλλει το σχηματισμό και την ανάπτυξη οστικών μεταστάσεων σε ανάλογα μοντέλα [96]. Τέλος, η υπερέκφραση του αναστολέα SMAD7 στα κύτταρα 1205Lu μελανώματος μειώνει τις οστεολυτικές βλάβες [97].

Ο TGF-β αλληλεπιδρά με διάφορους παράγοντες στο μικροπεριβάλλον του οστού, όπως η υποξυγοναιμία ευνοώντας την ανάπτυξη του όγκου. Επιπλέον, ο μυελός των οστών βρίσκεται σε μόνιμη υποξυγοναιμία (1-7% O_2) ευνοώντας τις μεταστάσεις και τη ανάπτυξη των όγκων (Εικόνα 2) [76]. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του HIF1α και TGF-β σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού επάγουν την έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) και CXCR4 *in vitro* και *in vivo* [77]. Σε ποντίκια η αναστολή καθενός μηχανισμού στα καρκινικά κύτταρα μέσω καταστολής του mRNA μειώνει την εμφάνιση οστικών μεταστάσεων. Ωστόσο, η συνδυασμένη φαρμακευτική θεραπεία με αναστολείς και των δύο μηχανισμών μειώνει σε μεγαλύτερο βαθμό τις οστικές μεταστάσεις σε σχέση με την κάθε θεραπεία ξεχωριστά, το οποίο

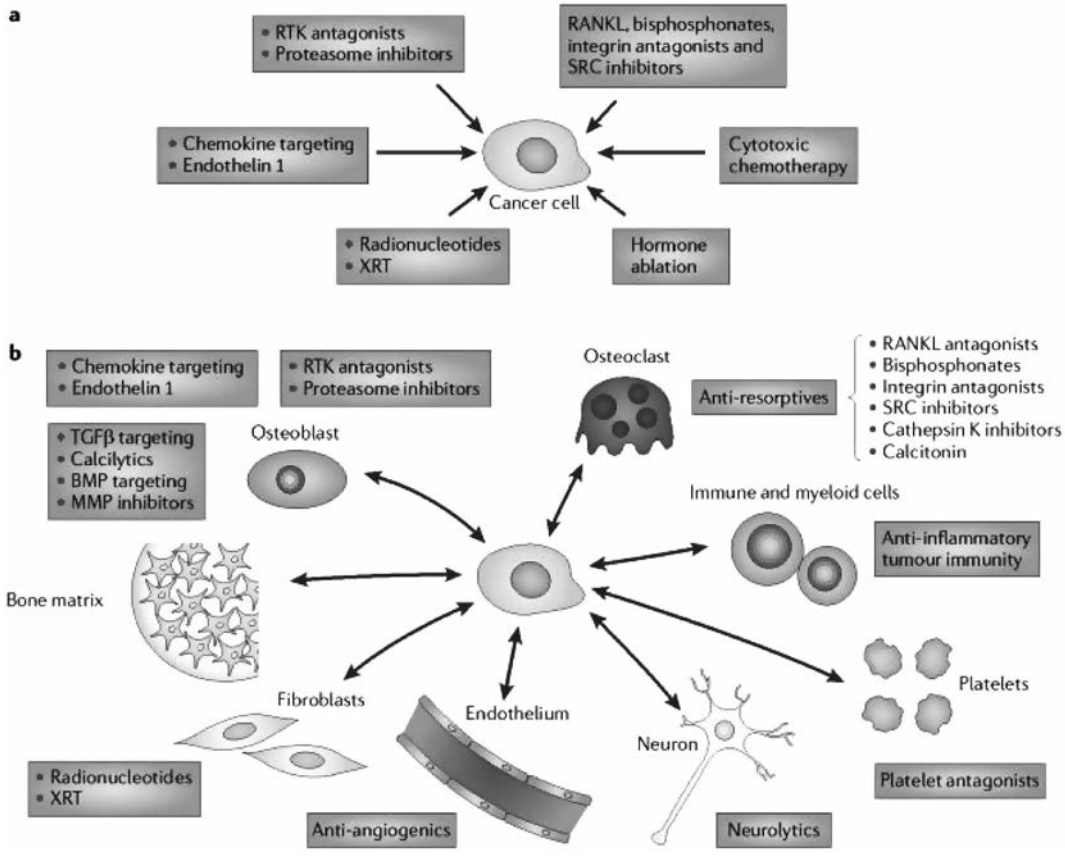


Εικ. 4. Απεικόνιση των μεταστάσεων. Οι οστικές μεταστάσεις μπορούν να ανιχνευτούν μέσω πολλών διαφορετικών διαδικασιών. Η παρουσία διάσπαρτων καρκινικών κυττάρων στο μυελό των οστών (φαίνεται στην **εικόνα a** με ανοσοϊστοχημική χρώση με κυτταροκερατίνη σε ένα τμήμα μυελού των οστών από ασθενή με καρκίνο του μαστού) συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο μετάστασης. Η μεταθανάτια ιατροδικαστική εξέταση (**εικόνα b**) επίσης δείχνει οστεοβλαστικές βλάβες σε σπονδυλικά σώματα ασθενούς που απεβίωσε από καρκίνο του προστάτη. Στην **εικόνα c** απεικονίζεται οστική βιοψία με χρώση ησσίνης-αιματοξυλίνης σε ασθενή με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, με εισβολή των καρκινικών κυττάρων στο οστό και παρουσία οστεοκλαστών και οστεοβλαστών. Στην αξονική τομογραφία (**εικόνα d**) φαίνονται οι διαφορετικοί τύποι οστικών βλαβών, η λυτική μετάσταση σε ασθενή με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα, η οστεοβλαστική μετάσταση με εναπόθεση νέου οστού στην πύελο ασθενούς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, και μια μεικτή βλάβη στην πύελο ασθενούς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Οι οστικές μεταστάσεις πολλές φορές είναι διάχυτες όπως φαίνεται στο σπινθηρογράφημα των οστών (**εικόνα e**) ασθενούς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Μεταστάσεις διακρίνονται στο κρανίο, στις κλείδες, στις πλευρές, στην σπονδυλική στήλη και στην πύελο. Η τομογραφία εκπομπής ποσιτρονίων (PET) σε συνδυασμό με αξονική τομογραφία (**εικόνα f**) παρουσιάζει μία περίπτωση μετάστασης στο ιερό σε ασθενή με μεταστατικό καρκίνο του νεφρού.

υποδηλώνει ότι η υποξυγοναιμία και ο TGF-β δρουν παράλληλα ως προς την μετάσταση και πιθανότατα ρυθμίζουν την ίδια ομάδα γονιδίων. Επίσης, αναστολείς που ενεργούν τόσο στα καρκινικά κύτταρα όσο και στο οστικό μικροπεριβάλλον μειώνουν επιπλέον το καρκινικό φορτίο [77]. Από όλους τους αυξητικούς παράγοντες που βρίσκονται στην ανόργανη οστική θεμέλια ουσία, ο TGF-β είναι ο κυρίαρχος και ευνοεί τη μετάσταση στα οστά διάφορων τύπων καρκίνου με τους μηχανισμούς που προαναφέρθηκαν. Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι αναστέλλοντας τον TGF-β μπορεί να αντιμετωπιστούν οι μεταστάσεις, ενώ η μεγαλύτερη ποσότητα TGF-β στην περίπτωση των μεταστάσεων προέρχεται από τη θεμέλια ουσία λόγω της οστεοκλαστικής οστικής απορρόφησης [98].

Οστική απορρόφηση, σχηματισμός και ανάπτυξη του όγκου

Η μετάσταση ενός όγκου στα οστά είναι ικανή να αλλάξει την φυσιολογία με αποτέλεσμα την ανακατασκευή του οστού (Εικόνα 4). Η αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα ευνοεί την ανάπτυξη και την εξέλιξη των μεταστάσεων στα οστά, ενώ προκλινικά στοιχεία συνηγορούν ότι η ρύθμιση της οστικής απορρόφησης είναι ικανή να αποτρέψει την ανάπτυξη μεταστάσεων. Σε ποντίκια με αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα λόγω έλλειψης βιταμίνης D, στέρησης οιστρογόνων ή ανδρογόνων, ή έγχυσης του παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF), GM-CSF ή παραθυρεοειδικής ορμόνης (PTH), αναπτύσσεται αυξημένη οστεολυτική δραστηριότητα του όγκου [99-102]. Επιπλέον, ο τύπος πον-



Εικ. 5. Συνδυασμένη δράση σε καρκινικά και στρωματικά κύπαρα στις οστικές μεταστάσεις. Πολλές από τις θεραπείες που δρουν σε μηχανισμούς των καρκινικών κυπάρων (**εικόνα a**) έχουν παράλληλες επιπτώσεις στα στρωματικά στοιχεία του οστού (**εικόνα b**) ενισχύοντας την αντικαρκινική δράση. Παρομοίως θεραπείες που αφορούν τα στρωματικά κύπαρα μπορούν να έχουν δράση και στα καρκινικά. Πολλές θεραπείες ενεργούν σε δύο ή παραπάνω τύπους κυπάρων όπως οι αναστολείς του υποδοχέα της θυροσινικής κινάσης (RTK). Οι μηχανισμοί δράσης που αφορούν στα κύπαρα του μυελού των οστών, τα λεμφοκύπαρα και τις πρωτεΐνες που εκκρίνονται από αυτά καταστέλλουν την ανάπτυξη του όγκου στα οστά και σε άλλες θέσεις. Η αναστολή της ενεργοποίησης και της άθροισης των αιμοπεταλίων εμποδίζει την απελευθέρωση προ-καρκινικών και προ-αγγειογενετικών παραγόντων από τα αιμοπετάλια μειώνοντας τα συμπλέγματα καρκινικών κυπάρων-αιμοπεταλίων που προσκολλώνται στα τριχοειδή αγγεία των οστών. Η επίδραση σε επίπεδο συμπαθητικών και αισθητικών νευρώνων μπορεί να επιτύχει μείωση του οστικού πόνου. Αντιαγγειογενετικές θεραπείες μειώνουν το καρκινικό φορτίο στο οστό και την πιθανότητα μετάστασης. Η ακτινοθεραπεία δρα τόσο στα καρκινικά κύπαρα, όσο και στο στρώμα-ινοβλάστες που αποτελεί έδαφος ανάπτυξης των καρκινικών κυπάρων. Δρώντας στις οστεοβλάστες μέσω της ενδοθηλίνης 1, της διάσπασης της χημειοκίνης, των αναβολικών αποτελεσμάτων διάφορων πρωτεοσωμάτων ή της RTK και της αναστολής της SRC, μειώνονται τα κατάγματα και η απελευθέρωση οστεοκλαστικών αυξητικών παραγόντων.

τικιού Cxr4 ο οποίος έχει αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα, παρουσιάζει υψηλότερο καρκινικό φορτίο στα οστά [103]. Από την άλλη, η χρήση αναστολέων των οστεοκλαστών όπως τα διφωσφονικά, η OPG και οι ανταγωνιστές του RANKL και της β3 ιντεγκρίνης [104], πριν από τον ενοφθαλμισμό του όγκου μειώνουν την ανάπτυξη οστικών μεταστάσεων και του καρκινικού φορτίου στο μυελό των οστών [105-107]. Παρόμοια, ποντίκια με γενετικά ελαττωματική οστεοκλαστική λειτουργία λόγω εξάλειψης των γονιδίων *Src, Cd47, Opn ή Itgb3* μείωσαν το καρκινικό φορτίο στα οστά [108-110]. Αυτές οι μεταβολές στις οστεοκλάστες είναι βασικές τόσο για τον αποικισμό των καρκινικών κυττάρων, όσο και για την ανάπτυξη της μετάστασης. Συνολικά, όλα τα παραπάνω στοιχεία καταλήγουν στο συμπέρασμα πως η κατάσταση στο μικροπεριβάλλον του οστού πριν τη μετάσταση, μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του όγκου καθώς και τη μετέπειτα συμπεριφορά του.

Υπάρχουν διάφορες μελέτες που αναφέρουν πως τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να συνδεθούν με μακροφάγα [111] ή να προκαλέσουν τη σύνδεση πρόδρομων οστεοκλαστών δημιουργώντας πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα [112] που καταλήγουν σε ώριμες οστεοκλάστες με καρκινικούς πυρήνες και αυξημένη δραστηριότητα [113-116]. Η αναγνώριση καρκινικών κυττάρων με οστεοκλαστικές ιδιότητες αποδεικνύει ότι τα καρκινικά κύτταρα σε κάποιες περιπτώσεις μπορούν να συμπεριφερθούν σαν κύτταρα των οστών, φαινόμενο γνωστό και ως «οστεομιμητισμός». Πόσο ευρύ φάσμα έχει ο οστεομιμητισμός στις οστικές μεταστάσεις χρήζει επιπλέον διερεύνησης. Πρόσφατες μελέτες σε ποντίκια με καρκίνο του μαστού έδειξαν πως ο θετικός επιθηλιακός υποδοχέας προγεστερόνης στα καρκινικά κύτταρα εκφράζει τον RANKL, και η αντιμετώπιση με αναστολείς του RANKL περιορίζει την ανάπτυξη αυτών [117].

Ένας άλλος τύπος οστεομιμητισμού αφορά στις οστεοβλάστες που αναγνωρίζονται στα καρκινικά κύτταρα καρκίνου του μαστού και του προστάτη. Η οστεοβλαστική φύση των μεταστάσεων του καρκίνου του προστάτη (Εικόνες 3 και 5) οδηγεί στον σχηματισμό πτωχής ποιότητας άωρου οστού [118]. Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί ανάπτυξης οστίτη ιστού σχετιζόμενου με όγκο. Τα καρκινικά κύτταρα στις μεταστατικές βλάβες καρκίνου του προστάτη μπορούν να διαφοροποιηθούν σε μεσεγχυματικά κύτταρα με οστεοβλαστική δραστηριότητα ή να επάγουν τον πολλαπλασιασμό ή/και τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστικών σειρών στο μυελό των οστών. Η δυνατότητα των καρκινικών κυττάρων του προστάτη να υπόκεινται σε μεσεγχυματική-επιθηλιακή εξαλλαγή (EMT) και ως εκ τούτου οστεομιμητισμό είναι σημαντική [119-122]. Η RUNX2 εμπλέκεται στον οστεομιμητισμό των σκελετικών μεταστάσεων καρκίνου του μαστού και του προστάτη [123-125]. Οι οστεοβλάστες φαίνεται ότι αποτελούν βασικό στοιχείο στη μετάσταση στα οστά καθώς οι όγκοι που έχουν οστεοβλαστικό φαινότυπο είναι άμεσα εξαρτώμενοι από τις οστεοβλάστες ως προς την επιβίωση και την ανάπτυξη τους δημιουργώντας έναν αλληλοεξαρτώμενο κύκλο [126,127].

Άλλοι τύποι κυττάρων που προετοιμάζουν το έδαφος

Αιμοποιητικά και ενδοθηλιακά κύτταρα του μυελού των οστών

Τα καρκινικά κύτταρα συνδέονται με τα ενδοθηλιακά κύτταρα του μυελού των οστών πιο εύκολα σε σχέση με τα ενδοθηλιακά κύτταρα άλλων οργάνων [128]. Αυτά τα καρκινικά κύτταρα είναι δυνατόν να εξέλθουν από το ενδοθήλιο του μυελού των οστών στο μικροπεριβάλλον του οστού. Στη συνέχεια, η νεοαγγείωση του όγκου είναι βασική για τη δημιουργία των μικρομεταστάσεων και την επέκταση τους στο οστό. Οστικές μεταστάσεις αλλά και πρωτοπαθείς όγκοι των οστών όπως το μυέλωμα προσελκύουν και αλλάζουν τη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων ευνοώντας τη νεοαγγειογένεση [129]. Η παρέμβαση σε στρωματικά και ενδοθηλιακά κύτταρα του μυελού των οστών μέσω του αναστολέα θυροσίνης-κινάσης (sunitinib) έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της νεοαγγείωσης στο μυελό των οστών, την απόπτωση στρωματικών κυττάρων, και την ελάττωση του αποικισμού καρκινικών κυττάρων από τον πνεύμονα και της οστεόλυσης [210]. Υπάρχουν πολλά στοιχεία συμμετοχής των κυττάρων του μυελού στη νεοαγγειογένεση, όμως η δυνατότητα να μετρηθεί το μέγεθος αυτής στους οστικούς όγκους είναι ακόμα μικρή [130]. Αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού των οστών απελευθερώνουν προ-αγγειογενετικούς παράγοντες ή δημιουργούν τις κατάλληλες συνθήκες που ευνοούν τη νεοαγγείωση στον όγκο [131]. Οι αιμοαγγειοβλάστες είναι προγονικά κύτταρα αιμοποιητικών και ενδοθηλιακών κυττάρων που εκφράζουν CD34 και CD133. Εκτός από το ρόλο τους στην ανάπτυξη, τα κύτταρα αυτά εξακολουθούν να υπάρχουν στο μυελό των οστών και το περιφερικό αίμα σαν βλαστικά κύτταρα και μπορούν να εμπλέκονται στη νεοαγγειογένεση των όγκων. Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPCs) ενέχονται σε διάφορους όγκους, όμως η αναγνώριση και η ακριβή λειτουργία τους δεν έχουν εξακριβωθεί ακόμα (Εικόνες 2 και 6).

Λιπώδη βλαστοκύτταρα

Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι λιπώδη βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών τα οποία προέρχονται από την ίδια σειρά MSCs με τις οστεοβλάστες ευνοούν την ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη [132]. Τα MSCs που προέρχονται από το μυελό των οστών ενέχονται επίσης στη μετάσταση και την ανάπτυξη των όγκων στα οστά μέσω της ικανότητας να παράγουν βλαστικά κύτταρα που εκκινούν τον όγκο [133]. Η ικανότητα των MSCs να αλληλεπιδρούν με τα καρκινικά κύτταρα έδωσε το έναυσμα για την έναρξη ερευνών που χρησιμοποιούν τα MSCs ως μέσο μεταφοράς αντικαρκινικών παραγόντων στα καρκινικά κύτταρα [134,135].

Κύτταρα του μυελού των οστών και του ανοσοποιητικού συστήματος

Κύτταρα του μυελού των οστών, όπως μακροφάγα, μονοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα, κατασταλτικά κύτταρα του μυελού των οστών (MDSCs), οστεοκλάστες και λεμφοκύτταρα συγκεντρώνονται στους όγκους και τις περιοχές υποξυγοναιμίας και νεοαγγειογένεσης ευνοώντας την ανάπτυξη του όγκου, ή ενισχύοντας την ανοσολογική απάντηση [136-138] (Εικόνες 2 και 6). Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι κύτταρα του μυελού των οστών που συνδέονται με τους όγκους μπορούν να επηρεαστούν από θεραπείες κατά της οστικής απορρόφησης μέσω άμεσων ή έμμεσων μηχανισμών, και αποτελούν ένα πεδίο διαφορετικό από το κλασικό της οστεοκλαστικής δραστηριότητας.

Τα MDSCs είναι ένας υποπληθυσμός άωρων κυττάρων του μυελού των οστών που χαρακτηρίζονται από την έκφραση του GR1 και του aMβ2(CD11b) δείκτη προσκόλλησης της ιντεγκρίνης [139]. MDSCs από ποντίκια με μυέλωμα έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εξελιχθούν σε κύτταρα οστικής απορρόφησης σε σχέση με τα φυσιολογικά [136]. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ποντίκια με υπολειπόμενη οστεοκλαστική και ανοσοποιητική δραστηριότητα δεν παρουσίαζαν απώλεια οστική μάζας λόγω του όγκου αλλά δεν υπήρξε και μείωση του όγκου στα οστά [140] επισημαίνοντας το ρόλο των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στις οστικές μεταστάσεις. Τα διφωσφονικά μειώνουν τον αριθμό των MDSCs και την έκκριση MMPs γεγονός το οποίο μπορεί να αποτελεί ένα μηχανισμό δράσης ανεξάρτητο από τον οστεοκλαστικό μηχανισμό [141]. Πράγματι το ζολεδρονικό οξύ μειώνει το φορτίο του όγκου σε οστά ποντικών με ελαττωματικές οστεοκλάστες [142]. Η ρύθμιση της διαφοροποίησης των MDSCs, της προσέλκυσης τους από τον μυελό των οστών στον όγκο και της λειτουργίας τους σε σχέση με την βιολογία του όγκου είναι αντικείμενο ερευνών.

Παρόλο που τα Τα-λεμφοκύτταρα γενικά έχουν γενικότερο ρόλο στην ανάπτυξη του όγκου [143] και τον οστικό ανασχηματισμό [144], και παρότι σε πολλά πειραματικά μοντέλα με ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια με έλλειψη Τ-λεμφοκυττάρων αναπτύχθηκαν οστικές μεταστάσεις, ο ακριβής ρόλος τους στη ρύθμιση της ανάπτυξης του όγκου στο μικροπεριβάλλον του οστού δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι τα προφλεγμονώδη CD4+ Τ-λεμφοκύτταρα εκκρίνουν RANKL, TNF και TGF-β παράγοντες που ενεργοποιούν τις οστεοκλάστες και ενισχύουν την οστική απορρόφηση αυξάνοντας την ανάπτυξη του όγκου μέσω ενός φαύλου κύκλου [144,145].

Αιμοπετάλια

Εκτός από το ρόλο τους στην αιμόσταση τα αιμοπετάλια αποτελούν πηγή προ-αγγειογονικών (VEGF) και αντι-αγγειογονικών (θρομβοσπονδίνη 1, TSP1) παραγόντων, η συμμετοχή των οποίων επηρεάζει την ανάπτυξη των όγκων (Εικόνες 2 και 6) [146]. Καρκινικά κύτταρα σε ποντίκια σχεδιασμένα να συνεργούν με το λυσοφωσφατιδικό οξύ προερχόμενο από αιμοπετάλια, ενίσχυσε τη δυναμική των οστικών μεταστάσεων μέσω της παραγωγής οστεολυτικών παραγόντων όπως η IL-6 και η IL-8 [147]. Ανάλογα, η γενετική ή φαρμακευτική καταστολή ειδικών αιμοπεταλιακών ιντεγκρινών (αIIbβ3) μειώνει τις οστεολυτικές βλάβες στα ποντίκια [110,148]. Τα αιμοπετάλια αποτελούν μία υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση αντιμετώπισης των οστικών μεταστάσεων κυρίως μειώνοντας το καρκινικό φορτίο στο οστά.

Από την άλλη, μεγακαρυοκύτταρα του μυελού των οστών, από τα οποία προέρχονται τα αιμοπετάλια αποτρέπουν την ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη στα οστά [149], και την οστική απορρόφηση μέσω της μείωσης της παραγωγής οστεοκλαστών [150]. Η αρνητική επίδραση των μεγακαρυοκυττάρων στην οστική απορρόφηση εν μέρει μπορεί να οφείλεται στην παραγωγή του ανασταλτικού οστεοκλαστικού παράγοντα OPG [151]. Τα μεγακαρυοκύτταρα εμπλέκονται επίσης στην ανακατασκευή των οστών προάγοντας τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών μέσω των ιντεγκρινών α3β1, α5β1 και της γλυκοπρωτεΐνης IIb [152]. Τα ώριμα μεγακαρυοκύτταρα που βρίσκονται στα τριχοειδή αγγεία αποτελούν από τα πρώτα κύτταρα που έρχονται σε επαφή με τα καρκινικά κατά την είσοδο των τελευταίων στο μυελό των οστών, οπότε η άμεση δράση τους μέσω ενός μηχανισμού που αφορά την έναρξη του σήματος μεταγραφής μέσω των ιντεγκρινών είναι πιθανή. Τα διφωσφονικά αυξάνουν τον πολλαπλασιασμό των μεγακαρυοκυττάρων και τη συγκέντρωση του αντι-αγγειογονικού προσδέτη ιντεγκρίνης TSP1 στα αιμοπετάλια [153,154], στοιχεία που οδηγούν στο συμπέρασμα ότι τα διφωσφονικά μπορεί να έχουν μη οστεοκλαστικές δράσεις που μειώνουν την ανάπτυξη του όγκου στα οστά.

Αδράνεια των καρκινικών κυττάρων

Η μετάσταση είναι ένας ιδιαίτερα αδύναμος μηχανισμός αφού μόνο το 0.001-0.002% των καρκινικών κυτ-

τάρων που εισάγονται πειραματικά στην κυκλοφορία δημιουργούν μεταστατικές εστίες [99,155,156]. Προκλινικά στοιχεία έχουν δείξει ότι μεταστατικά κύτταρα είναι ικανά να εγκατασταθούν στις εστίες των HSCs και να παραμείνουν εκεί σε ληθαργική κατάσταση. Ο σκελετός είναι ένα από τα πιο συχνά σημεία ανεύρεσης μεταστατικών κυττάρων που μπορούν να παραμείνουν σε ληθαργική κατάσταση για πολύ καιρό.

Η παρουσία διάσπαρτων καρκινικών κυττάρων (DTCs) στον μυελό των οστών ασθενών με πρωτοπαθείς όγκους σε άλλο σημείο ή όργανο αποδεικνύει τη δυνατότητα «φιλοξενίας» του όγκου στα οστά (Εικόνες 1 και 5). Υπάρχουν στοιχεία πως τα DTCs μπορούν να παραμείνουν πολλά χρόνια στο μυελό των οστών σε κατάσταση αδράνειας μη ανταποκρινόμενα σε καμία θεραπεία [8,55,157]. Τα κύτταρα του μυελώματος αλληλεπιδρούν με το περιβάλλον του μυελού των οστών εν μέρει μέσω της ιντεγκρίνης α4 (αλλιώς γνωστή ως VLA4) και της VCAM1 οι οποίες διευκολύνουν την φάση αδράνειας και προστατεύουν από την απόπτωση παρέχοντας αντοχή στην χημειοθεραπεία [158]. Σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που υπεβλήθησαν σε ριζική προστατεκτομή, το 72% είχε DTCs στον μυελό των οστών [159], όπως και το 30% ασθενών με καρκίνο του μαστού τη στιγμή της διάγνωσης [160]. Αυτά τα DTCs συνδέονται με υψηλά ποσοστά υποτροπής και γενικότερα κακών αποτελεσμάτων της θεραπείας [161]. Ο χαρακτηρισμός σε μοριακό επίπεδο των DTCs καρκίνου του μαστού στο μυελό των οστών αποκάλυψε την έκφραση ενός υποσυνόλου μεταγραφικών γονιδίων (transcripts) που περιλαμβάνει τον ρυθμιστή της μετάστασης TWIST1 και την ενεργοποίηση του SRC [162,163]. Καρκινικά κύτταρα καρκίνου του μαστού που παρουσιάζουν ενεργά SRC συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα οστικών μεταστάσεων στους ανθρώπους [163]. Αυτό αποδίδεται στον προ-επιβιωτικό ρόλο των SRC και συνδέεται με την προ-επιβιωτική δράση της CXCL12 όπως επίσης και της προ-αποπτωτικής δράσης της TRAIL. Κλινικά στοιχεία υποστηρίζουν πως τα DTCs επηρεάζονται από το μικροπεριβάλλον του οστού. Η θεραπεία με ζολεδρονικό οξύ γυναικών με εντοπισμένο καρκίνο του μαστού περιόρισε κατά πολύ την παρουσία DTCs στον μυελό των οστών [8,164].

Τα καρκινικά κύτταρα είναι ικανά να μιμούνται τα HSCs, οπότε παράγοντες που προκαλούν την αδράνεια των HSCs είναι πιθανό να μπορούν να εξηγήσουν και την αδράνεια των καρκινικών κυττάρων στον μυελό των οστών. Καρκινικά κύτταρα καρκίνου του προστάτη δεσμεύονται με την ανεξίνη II των οστεοβλαστών, η οποία επάγει την έκφραση του ειδικού υποδοχέα αναστολής της ανάπτυξης 6 (GAS6). Οι GAS6 υποδοχείς είναι γνωστό πως επιφέρουν αδράνεια στα HSCs ενώ βρέθηκε ότι αδυνατούν το μεταστατικό μηχανισμό των καρκινικών κυττάρων του προστάτη, εμπλέκοντας έτσι τις οστεοβλάστες στην αδράνεια [165].

Θεραπευτικοί στόχοι στις οστικές μεταστάσεις

Οστεοκλάστες

Η χρήση αναστολέων της οστικής απορρόφησης από τις οστεοκλάστες αποτελεί κανόνα στους ασθενείς με εγκατεστημένες μεταστάσεις (Εικόνες 4 και 6). Τα διφωσφονικά που δρουν στην οστική θεμέλια ουσία όπως η παμιδρονάτη, η ιβανδρονάτη και το ζολεδρονικό οξύ, είναι αμινο-διφωσφονικά που αποκλείουν την φαρνεζυλ-πυροφωσφατική συνθάση διακόπτοντας την πρηνυλίωση των πρωτεϊνών [166]. Επικουρικά με την επίδραση τους στην απορρόφηση μέσω των οστεοκλαστών, τα αμινο-διφωσφονικά επηρεάζουν και άλλα κύτταρα να προάγουν μεταστάσεις όπως τα κύτταρα γδ-Τ, μονοκύτταρα, MDSCs και κύτταρα του ενδοθηλίου. Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα διφωσφονικά μπορούν να περιορίσουν την εξάπλωση του καρκίνου του μαστού στα οστά άλλα και σε άλλους ιστούς [8,167]. Η θεραπευτική εξουδετέρωση του RANKL με υποδόρια έγχυση denosumab έχει σαν αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των σκελετικών επιπλοκών και του οστικού πόνου. Επιπλέον, η denosumab είναι ενεργή σε υποσύνολα καρκινικών κυττάρων καρκίνου του μαστού και του προστάτη που εκφράζουν RANKL [117]. Άλλες θεραπείες που αφορούν τις οστεοκλάστες είναι περιλαμβάνουν τους αναστολείς της καθεψίνης Κ, των SRC και των ανβ3 [169-171]. Τέλος, μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι αυτές οι θεραπείες αφορούν τόσο τα καρκινικά κύτταρα όσο και τα στρωματικά στοιχεία που συμμετέχουν στις οστικές μεταστάσεις (Εικόνα 5).

TGF-β και πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας

Πολλές στρατηγικές αναστολής του μηχανισμού του TGF-β έχουν προταθεί για τη θεραπεία του καρκίνου [172]. Διάφορες κατηγορίες αναστολέων του TGF-β έχουν δοκιμασθεί σε προκλινικά και κλινικά μοντέλα οστικών μεταστάσεων όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα εξουδετέρωσης του TGF-β που αποτρέ-

πουν τη σύνδεση του TGF-β με τον υποδοχέα του, μικρά μόρια που καταστέλλουν τη δράση της TβRI και TβRII κινάσης αποτρέποντας την ενεργοποίηση των TGF-β R-SMADs, και ένα φυσικό παράγωγο την halofuginone (HFG) που καταστέλλει τον TGF-β χωρίς ακόμα να είναι γνωστός ο ακριβής μηχανισμός (Εικόνες 4 και 6).

Τα αποτελέσματα του TGF-β στις οστεοκλάστες και τις οστεοβλάστες είναι δοσοεξαρτώμενα: σε γενετικά μεταλλαγμένα ποντίκια αυξημένα επίπεδα TGF-β προκαλούν οστεοκλαστογένεση και οστική απορρόφηση [173]. Επιπλέον, αναστολή του TGF-β με τη χορήγηση από το στόμα του ενεργού αναστολέα TβRI κινάσης SD-208 προκαλεί αύξηση της οστικής μάζας και των ανόργανων συστατικών του οστού, εμποδίζοντας την οστική απορρόφηση και ευνοώντας τη δημιουργία νέου οστού [174,175]. Επίσης, παρόμοιο ρόλο έχει και ο BMP7, αναστολέας του TGF-β, σε προκλινικά μοντέλα [176,177], ενώ προσφάτως εγκρίθηκε για κλινική χρήση στη θεραπεία καταγμάτων [178].

Σαν αποτέλεσμα του εύρους των δράσεων του TGF-β σε μεγάλο αριθμό κυττάρων και μηχανισμών η παρέμβαση σε αυτόν μπορεί να έχει ανεπιθύμητες συνέπειες στην επούλωση των τραυμάτων και τις λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος [179]. Ωστόσο, μελέτες με διαβαθμισμένες δόσεις του αναστολέα του TGF-β σε ασθενείς με προχωρημένο μεταστατικό μελάνωμα, φαιοχρωμοκύττωμα, καρκίνο του προστάτη και του μαστού, έδειξαν πως είναι καλά ανεκτή με ελάχιστη τοξικότητα.

Άλλες πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας των οστών που απελευθερώνονται κατά την οστεοκλαστική απορρόφηση περιλαμβάνουν τον ινσουλινόμορφο αυξητικό παράγοντα 1 (IGF1), τον αιμοπεταλιακό αυξητικό παράγοντα (PDGFs), τις BMPs και το ασβέστιο. Αυτοί οι παράγοντες αυξάνουν την ανάπτυξη κάποιων τύπου καρκίνου και αντιπροσωπεύουν πιθανές θεραπείες κατά των οστικών μεταστάσεων.

Οστεοβλάστες

Μία από τις πιο υποσχόμενες ουσίες που αφορούν τις οστεοβλάστες είναι η ενδοθηλίνη 1. Πρόκειται για αγγειοσυσπαστικό παράγοντα που προάγει την διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών [180,181]. Τα πολύ καλά αποτελέσματα σε ζωικά μοντέλα έδωσε το έναυσμα για κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους [128,182,183]. Η ατρασεντάνη ήταν ο πρώτος ανταγωνιστής του υποδοχέα Α της ενδοθηλίνης που μελετήθηκε σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, ενώ η ζιβοτεντάνη είναι ένας πιο ειδικός αναστολέας (Εικόνες 3 και 6) [184].

Το οστικό υπόστρωμα και οι οστεοβλάστες επιδρούν στα καρκινικά κύτταρα προκαλώντας ανοχή στην κυτταροτοξική θεραπεία. Μία νέα προσέγγιση βασίζεται στο γεγονός ότι τα καρκινικά κύτταρα χρησιμοποιούν την CXCR4 και την VLA4 για να εγκατασταθούν στο μυελό των οστών. Τα καρκινικά κύτταρα στο μυελό των οστών πολλές φορές παρουσιάζουν αντοχή στην χημειοθεραπεία λόγω του ότι παραμένουν στη φάση G0 του κυτταρικού κύκλου εξαιτίας της επαφής τους με τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών. Τέλος, παράγοντες που ενεργοποιούν τα HSCs όπως ο AMD3100 και ο αντι-VLA4 κινητοποιούν κύτταρα λευχαιμίας και μυελώματος αυξάνοντας την ευαισθησία στη χημειοθεραπεία σε ποντίκια [185,186].

Νεοαγγειογένεση

Οι αντιαγγειογενετικές τεχνικές παρουσιάζουν εξαιρετικό ενδιαφέρον στη θεραπεία του καρκίνου αλλά δεν αφορούν ιδιαίτερα τις οστικές μεταστάσεις. Η διακοπή της παροχής αίματος στον καρκίνο είναι σίγουρα πλεονέκτημα άσχετα με το πού βρίσκεται. Όμως, οι μηχανισμοί οι οποίοι απαιτούνται για να γίνει αυτό σε ένα περιβάλλον με πλούσια αγγείωση όσο ο μυελός των οστών είναι δύσκολο να κατανοηθούν. Σε μία μελέτη αναφέρεται ότι ο αντιαγγειογενετικός παράγοντας αβαστίνη καταστέλλει την ανάπτυξη του όγκου μέσω της έμμεσης δράσης του στις οστεοκλάστες [187]. Πάντως, ο ακριβής στόχος των αντιαγγειογενετικών θεραπειών δεν είναι ξεκάθαρος, καθώς η δράση αυτών των παραγόντων στα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα είναι ακόμα υπό έρευνα [188]. Πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε πειραματικά μοντέλα ζώων με οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του μαστού αφήνει ο συνδυασμός αντιαγγειογενετικών παραγόντων με κυτταροτοξικές θεραπείες [189]. Μία άλλη αντιαγγειογενετική στρατηγική που ερευνάται είναι τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα του μυελού των οστών [190]. Πειράματα που χρησιμοποιούν δείκτες προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων όπως ο ID1 ανοίγουν νέους δρόμους θεραπείας [191].

Η σχετιζόμενη με μεταστάσεις πρωτεΐνη 1 (MTA1) είναι ένας προ-αγγειογενετικός παράγοντας που σχετίζεται με τον καρκίνο του προστάτη [192]. Με καταστολή αυτής περιορίζεται η έκφραση προ-αγγειογε-

νετικών παραγόντων όπως ο VEGF στα καρκινικά κύτταρα καρκίνου του προστάτη.

Οστικός πόνος

Ο οστικός καρκινικός πόνος είναι εξαιρετικά δύσκολο να αντιμετωπισθεί και αρκετά συχνά δεν υφίεται ούτε με οπιοειδή [193]. Τα οστά νευρώνονται από ένα πολύ πυκνό δίκτυο αισθητικών και συμπαθητικών νευρώνων που βρίσκονται τόσο στο περιόστεο όσο και ενδομυελικά [194]. Οι αναστολείς της οστικής απορρόφησης μειώνουν τον πόνο που δημιουργείται από την ανάπτυξη των οστικών μεταστάσεων [161]. Οι Honore και συνεργάτες [195] έδειξαν πως το όξινο περιβάλλον που δημιουργείται κατά την οστική απορρόφηση, ενεργοποιεί τους υποδοχείς πόνου στους νευρώνες TRPV1 [195] (Εικόνα 2). Η OPG ως ανταγωνιστής του RANKL αποτρέπει την ενεργοποίηση των οδών του πόνου μειώνοντας τον πόνο σε ποντίκια με οστικές μεταστάσεις. Οι Nakanishi και συνεργάτες [196] έδειξαν ότι η ενεργοποίηση των νευρώνων TRPV1 επιδρά στο πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης και τον φλεγμονώδη πόνο [196]. Παρόμοια, τα καρκινικά κύτταρα στα οστά εκκρίνουν παράγοντες όπως ο νευρικός αυξητικός παράγοντας (NGF) και η ενδοθηλίνη 1 που ενεργοποιούν οδούς του πόνου. Επιπλέον, η επέκταση του όγκου στο οστό μπορεί να προκαλέσει πίεση ή άμεση κάκωση στα νεύρα. Μία άλλη προσέγγιση ως προς την ανακούφιση από τον πόνο των οστικών μεταστάσεων αποτελεί η χρήση ακτινοθεραπευτικών παραγόντων. Το στρόντιο, το σαμάριο και το ράδιο παρουσιάζουν ισχυρή συνάφεια με την οστική θεμέλια ουσία παρέχοντας μέσω της ακτινοβολίας εξαιρετική ανακούφιση από τον πόνο [197].

Μελλοντικές κατευθύνσεις

Το οστικό μικροπεριβάλλον αποτελεί ένα μοναδικά γόνιμο έδαφος για μεταστάσεις με τα καρκινικά κύτταρα να αλλάζουν κατά την εισβολή και επέκταση του όγκου μία σειρά από τα συστατικά του όπως τις οστεοκλάστες, τις οστεοβλάστες, τη θεμέλια ουσία, κύτταρα του ανοσοποιητικού, αγγεία και νεύρα. Η ανάλυση αυτού του νέου υποστρώματος αλλά και η αναγνώριση μορίων που επηρεάζουν τη ληθαργικότητα ή την ανάπτυξη του όγκου είναι στοιχεία σημαντικά. Συγκεκριμένα, ο ρόλος των κυττάρων του ανοσοποιητικού (Τ-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, MDSCs και δενδριτικά κύτταρα) είναι σημαντικός στην εξάπλωση του όγκου και αποτελεί ένα πεδίο πολλά υποσχόμενο. Η τεχνολογία της παράλληλης ακολουθίας DNA δίνει την δυνατότητα καλύτερης κατανόησης της βιολογίας του καρκίνου. Πέρα από τις μεταλλάξεις των καρκινικών κυττάρων, παραλλαγές του βλαστικού DNA (germline DNA) μπορούν να επηρεάσουν τα στρωματικά κύτταρα ευνοώντας τη μετάσταση με τρόπους που θα αποκαλυφθούν από τις γονιδιακές αναλύσεις αυτών [198]. Πολλές προσπάθειες γίνονται για τη μελέτη του γονιδιώματος των καρκινικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της λειτουργίας των microRNAs. Οι τεχνικές απεικόνισης εξελίσσονται διαρκώς και παρουσιάζει πολύ μεγάλο ενδιαφέρον το κατά πόσο θα μπορούν να απεικονίσουν επαρκώς τις οστικές μεταστάσεις. Οι εφαρμογές της νανοτεχνολογίας στην ιατρική είναι ακόμα σε πρώιμο στάδιο και περιορίζονται στην στόχευση νανοσωματιδίων στην περιοχή της μετάστασης. Τέλος, η μελέτη και η κατανόηση της οστικής βιολογίας, ανακατασκευής, εμβιομηχανικής και αιμοποίησης, σε συνδυασμό με τη γενετική των όγκων αναμένεται να αποκαλύψουν νέους ορίζοντες για τη θεραπεία των οστικών μεταστάσεων.

Correspondence
Vasilios I. Sakellariou,
ATTIKON University General Hospital
E-mail: b_sakellariou@yahoo.com

Αλληλογραφία
Βασίλειος Ι Σακελλαρίου,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ
E-mail: b_sakellariou@yahoo.com

Βιβλιογραφία

1. Roodman GD (2004). Mechanisms of bone metastasis. N Engl J Med 350:1655-1664.
2. Coleman RE (2001). Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev 27:165-176.
3. Mundy GR (2002). Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. Nature Rev. Cancer 2:584-593.
4. Fukutomi M, et al (2001). Increased incidence of bone metastases in hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 13:1083-1088.
5. Guise TA, et al (2006). Basic mechanisms re-

sponsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases. Clin Cancer Res 12:6213s-6216s.
6. Kingsley LA, Fournier PG, Chirgwin JM, Guise TA (2007). Molecular biology of bone metastasis. Mol Cancer Ther 6:2609-2617.
7. Lipton A, et al (2008). Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. Cancer 113:193-201.
8. Aft R, et al (2010). Effect of zoledronic acid on disseminated tumour cells in women with locally advanced breast cancer: an open label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 11:421-428.
9. Pantel K, et al (2003). Detection and clinical implications of early systemic tumor cell dissemination in breast cancer. Clin Cancer Res 9:6326-6334.
10. Braun S, et al (2000). Lack of effect of adjuvant chemotherapy on the elimination of single dormant tumor cells in bone marrow of high-risk breast cancer patients. J Clin Oncol 18:80-86.
11. Hirbe A, Morgan EA, Uluçkan Ö, Weilbaecher K (2006). Skeletal complications of breast cancer therapies. Clin Cancer Res 12:6309s-6314s.
12. Body JJ, et al (2009). Effects of denosumab in patients with bone metastases, with and without previous bisphosphonate exposure. J Bone Miner Res 25:440-446.
13. Fizazi K, et al (2009). Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. J Clin Oncol 27:1564-1571.
14. Guise TA, et al (1996). Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein in the pathogenesis of human breast cancer-mediated osteolysis. J Clin Invest 98:1544-1549.
15. Teitelbaum SL, Ross FP (2003). Genetic regulation of osteoclast development and function. Nature Rev Genet 4:638-649.
16. Dougall WC, et al (1999). RANK is essential for osteoclast and lymph node development. Genes Dev 13:2412-2424.
17. Suda T, et al (1999). Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. Endocr Rev 20:345-357.
18. Tang Y, et al (2009). TGF-β1-induced migration of bone mesenchymal stem cells couples bone resorption with formation. Nature Med 15:757-765.
19. Komori T, et al (1997). Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. Cell 89:755-764.
20. Nakashima K, et al (2002). The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. Cell 108:17-29.
21. Yang X, et al (2004). ATF4 is a substrate of RSK2 and an essential regulator of osteoblast biology; implication for Coffin-Lowry Syndrome. J Biol Chem 279:47109-47114.
22. Xiao G, et al (2005). Cooperative interactions between activating transcription factor 4 and Runx2/Cbfa1 stimulate osteoblast-specific osteocalcin gene expression. J Biol Chem 280:30689-30696.
23. Kaplan RN, et al (2005). VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. Nature 438:820-827.
24. Hiratsuka S, et al (2008). The S100A8-serum amyloid A3-TLR4 paracrine cascade establishes a pre-metastatic phase. Nature Cell Biol 10:1349-1355.
25. Purhonen S, et al (2008). Bone marrow-derived circulating endothelial precursors do not contribute to vascular endothelium and are not needed for tumor growth. Proc Natl Acad Sci USA 105:6620-6625.
26. Kelly T, et al (2005). Expression of heparanase by primary breast tumors promotes bone resorption in the absence of detectable bone metastases. Cancer Res 65:5778-5784.
27. Pazolli E, et al (2009). Senescent stromal-derived osteopontin promotes preneoplastic cell growth. Cancer Res 69:1230-1239.
28. McAllister SS, et al (2008). Systemic endocrine instigation of indolent tumor growth requires osteopontin. Cell 133:994-1005.
29. Anborgh PH, Mutrie JC, Tuck AB, Chambers AF (2006). Role of the metastasis-promoting protein osteopontin in the tumour microenvironment. J Cell Mol Med 14:2037-2044.
30. Lynch CC, et al (2005). MMP-7 promotes

prostate cancer-induced osteolysis via the solubilization of RANKL. Cancer Cell 7:485-496.
31. Li X, et al (2009). A destructive cascade mediated by CCL2 facilitates prostate cancer growth in bone. Cancer Res 69:1685-1692.
32. Lehr JE, Pienta KJ (1998). Preferential adhesion of prostate cancer cells to a human bone marrow endothelial cell line. J Natl Cancer Inst 90:118-123.
33. Brenner S, et al (2004). CXCR4-transgene expression significantly improves marrow engraftment of cultured hematopoietic stem cells. Stem Cells 22:1128-1133.
34. Kahn J, et al (2004). Overexpression of CXCR4 on human CD34+ progenitors increases their proliferation, migration, and NOD/SCID repopulation. Blood 103:2942-2949.
35. Kang Y, et al (2003). A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. Cancer Cell 3:537-549.
36. Yoneda T (2000). Cellular and molecular basis of preferential metastasis of breast cancer to bone. J Orthop Sci 5:75-81.
37. Stier S, et al (2005). Osteopontin is a hematopoietic stem cell niche component that negatively regulates stem cell pool size. J Exp Med 201:1781-1791.
38. Christopher MJ, Liu F, Hilton MJ, Long F, Link DC (2009). Suppression of CXCL12 production by bone marrow osteoblasts is a common and critical pathway for cytokine-induced mobilization. Blood 114:1331-1339.
39. Calvi LM, et al (2003). Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. Nature 425:841-846.
40. Zhang J, et al (2003). Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size. Nature 425:836-841.
41. Papayannopoulou T (2000). Mechanisms of stem-/progenitor-cell mobilization: the anti-VLA-4 paradigm. Semin Hematol 37:11-18.
42. Hidalgo A, Peired AJ, Weiss LA, Katayama Y, Frenette PS (2004). The integrin αMβ2 anchors hematopoietic progenitors in the bone marrow during enforced mobilization. Blood 104:993-1001.
43. Mendez-Ferrer S, et al (2010). Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. Nature 466:829-834.
44. Kollet O, et al (2006). Osteoclasts degrade endosteal components and promote mobilization of hematopoietic progenitor cells. Nature Med 12:657-664.
45. Mendez-Ferrer S, Frenette PS (2007). Hematopoietic stem cell trafficking: regulated adhesion and attraction to bone marrow microenvironment. Ann N Y Acad Sci 1116:392-413.
46. Shiozawa Y, et al (2011). Prostate cancer metastases target the hematopoietic stem cell niche to establish footholds in marrow. J Clin Invest 121:1298-1312.
47. Muller A, et al (2001). Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. Nature 410:50-56.
48. Sun YX, et al (2007). Expression and activation of αvβ3 integrins by SDF-1/CXC12 increases the aggressiveness of prostate cancer cells. Prostate 67:61-73.
49. Sun YX, et al (2005). Skeletal localization and neutralization of the SDF-1(CXCL12)/CXCR4 axis blocks prostate cancer metastasis and growth in osseous sites in vivo. J Bone Miner Res 20:318-329.
50. Smith MC, et al (2004). CXCR4 regulates growth of both primary and metastatic breast cancer. Cancer Res 64:8604-8612.
51. Chinni SR, et al (2006). CXCL12/CXCR4 signaling activates Akt-1 and MMP-9 expression in prostate cancer cells: the role of bone microenvironment-associated CXCL12. Prostate 66:32-48.
52. Lapteva N, Yang AG, Sanders DE, Strube RW, Chen SY (2005). CXCR4 knockdown by small interfering RNA abrogates breast tumor growth in vivo. Cancer Gene Ther 12:84-89.
53. Sun YX, et al (2003). Expression of CXCR4 and CXCL12 (SDF-1) in human prostate cancers (P-Ca) in vivo. J Cell Biochem 89:462-473.
54. Orimo A, et al (2005). Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. Cell 121:335-348.
55. Clezardin P (2009). Integrins in bone metastasis formation and potential therapeutic implications. Curr Cancer Drug Targets 9:801-806.
56. Schneider JG, Amend SR, Weilbaecher KN (2010). Integrins and bone metastasis: integrat-

ing tumor cell and stromal cell interactions. Bone 48:54-65.
57. Korah R, Boots M, Wieder R (2004). Integrin α5β1 promotes survival of growth-arrested breast cancer cells: an in vitro paradigm for breast cancer dormancy in bone marrow. Cancer Res 64:4514-4522.
58. Liesveld JL, Dipersio JF, Abboud CN. Integrins and adhesive receptors in normal and leukemic CD34+ progenitor cells: potential regulatory checkpoints for cellular traffic. Leuk. Lymphoma 14:19-28.
59. Lang SH, Clarke NW, George NJ, Testa NG (1997). Primary prostatic epithelial cell binding to human bone marrow stroma and the role of α2β1 integrin. Clin Exp Metastasis 15:218-227.
60. Hall CL, et al (2008). Type I collagen receptor (α2β1) signaling promotes prostate cancer invasion through RhoC GTPase. Neoplasia 10:797-803.
61. Hall CL, Dai J, van Golen KL, Keller ET, Long MW (2006). Type I collagen receptor (α2β1) signaling promotes the growth of human prostate cancer cells within the bone. Cancer Res 66:8648-8654.
62. Mori Y, et al. Anti-α4 integrin antibody suppresses the development of multiple myeloma and associated osteoclastic osteolysis. Blood 104:2149-2154 (2004).
63. Matsuura N, et al (1996). Induction of experimental bone metastasis in mice by transfection of integrin α4β1 into tumor cells. Am J Pathol 148:55-61.
64. Michigami T, et al (2000). Cell-cell contact between marrow stromal cells and myeloma cells via VCAM-1 and α4β1-integrin enhances production of osteoclast-stimulating activity. Blood 96:1953-1960.
65. Parmo-Cabanas M, et al (2004). Integrin α4β1 involvement in stromal cell-derived factor-1α-promoted myeloma cell transendothelial migration and adhesion: role of cAMP and the actin cytoskeleton in adhesion. Exp Cell Res 294:571-580.
66. Coleman RE, et al (2005). Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. J Clin Oncol 23:4925-4935.
67. Henderson MA, et al (2006). Parathyroid hormone-related protein localization in breast cancers predict improved prognosis. Cancer Res 66:2250-2256.
68. Yin JJ, et al (1999). TGF-β signaling blockade inhibits PTHrP secretion by breast cancer cells and bone metastases development. J Clin Invest 103:197-206.
69. Lu X, et al (2009). ADAMTS1 and MMP1 proteolytically engage EGF-like ligands in an osteolytic signaling cascade for bone metastasis. Genes Dev 23:1882-1894.
70. Nannuru KC, et al (2010). Matrix metalloproteinase (MMP)-13 regulates mammary tumor-induced osteolysis by activating MMP9 and transforming growth factor-β signaling at the tumor-bone interface. Cancer Res 70:3494-3504.
71. Sethi N, Dai X, Winter CG, Kang Y (2011). Tumor-derived JAGGED1 promotes osteolytic bone metastasis of breast cancer by engaging notch signaling in bone cells. Cancer Cell 19:192-205.
72. Sterling JA, et al (2006). The hedgehog signaling molecule Gli2 induces parathyroid hormone-related peptide expression and osteolysis in metastatic human breast cancer cells. Cancer Res 66:7548-7553.
73. Alexaki VI, et al (2010). GLI2-mediated melanoma invasion and metastasis. J Natl Cancer Inst 102:1148-1159.
74. Pratap J, et al (2009). Ectopic runx2 expression in mammary epithelial cells disrupts formation of normal acini structure: imimplications for breast cancer progression. Cancer Res 69:6807-6814.
75. Javed A, et al (2005). Impaired intranuclear trafficking of Runx2 (AML3/CBFA1) transcription factors in breast cancer cells inhibits osteolysis in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 102:1454-1459.
76. Hiraga T, Kizaka-Kondoh S, Hirota K, Hiraoka M, Yoneda T (2007). Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 expression enhance osteolytic bone metastases of breast cancer. Cancer Res 67:4157-4163.
77. Dunn LK, et al (2009). Hypoxia and TGF-β drive breast cancer bone metastases through parallel signaling pathways in tumor cells and the bone microenvironment. PLoS ONE 4:e6896.

78. Sanders JL, et al (2000). Extracellular calcium-sensing receptor expression and its potential role in regulating parathyroid hormone-related peptide secretion in human breast cancer cell lines. Endocrinology 141:4357-4364.
79. Yamaguchi T, et al (2001). Expression of extracellular calcium-sensing receptor in human osteoblastic MG-63 cell line. Am J Physiol Cell Physiol 280:C382-C393.
80. Yano S, et al (2004). Calcium-sensing receptor activation stimulates parathyroid hormone-related protein secretion in prostate cancer cells: role of epidermal growth factor receptor transactivation. Bone 35:664-672.
81. Mamillapalli R, VanHouten J, Zawalich W, Wysolmerski J (2008). Switching of G-protein usage by the calcium-sensing receptor reverses its effect on parathyroid hormone-related protein secretion in normal versus malignant breast cells. J Biol Chem 283:24435-24447.
82. Liao J, Schneider A, Datta NS, McCauley LK (2006). Extracellular calcium as a candidate mediator of prostate cancer skeletal metastasis. Cancer Res 66:9065-9073.
83. Saidak Z, et al (2009). Extracellular calcium promotes the migration of breast cancer cells through the activation of the calcium sensing receptor. Exp Cell Res 315:2072-2080.
84. Letz S, et al (2010). Novel activating mutations of the calcium-sensing receptor: the calcilytic NPS-2143 mitigates excessive signal transduction of mutant receptors. J Clin Endocrinol Metab 95:E229-E233.
85. Sangaletti S, et al (2008). Macrophage-derived SPARC bridges tumor cell-extracellular matrix interactions toward metastasis. Cancer Res 68:9050-9059.
86. Shevde LA, Das S, Clark DW, Samant RS (2010). Osteopontin: an effector and an effect of tumor metastasis. Curr Mol Med 10:71-81.
87. Contie S, Voorzanger-Rousselot N, Litvin J, Clezardin P, Garnero P (2010). Increased expression and serum levels of the stromal cell-secreted protein periostin in breast cancer bone metastases. Int J Cancer 128:352-360.
88. Bellahcene A, Castronovo V, Ogbureke KU, Fisher LW, Fedarko NS (2008). Small integrin-binding ligand N-linked glycoproteins (SIBLINGs): multifunctional proteins in cancer. Nature Rev Cancer 8:212-226.
89. Sharp JA, Waltham M, Williams ED, Henderson MA, Thompson EW (2004). Transfection of MDA-MB-231 human breast carcinoma cells with bone sialoprotein (BSP) stimulates migration and invasion in vitro and growth of primary and secondary tumors in nude mice. Clin Exp Metastasis 21:19-29.
90. Carlinfante G, et al (2003). Differential expression of osteopontin and bone sialoprotein in bone metastasis of breast and prostate carcinoma. Clin Exp Metastasis 20:437-444.
91. Chaplet M, et al (2006). Expression of dentin sialophosphoprotein in human prostate cancer and its correlation with tumor aggressiveness. Int J Cancer 118:850-856.
92. Bucciarelli E, et al (2007). Low dentin matrix protein 1 expression correlates with skeletal metastases development in breast cancer patients and enhances cell migratory capacity in vitro. Breast Cancer Res Treat 105:95-104.
93. Kelly T, Suva LJ, Nicks KM, MacLeod V, Sanderson RD (2010). Tumor-derived syndecan-1 mediates distal cross-talk with bone that enhances osteoclastogenesis. J Bone Miner Res 25:1295-1304.
94. Araki K, et al (2009). Decorin suppresses bone metastasis in a breast cancer cell line. Oncology 77:92-99.
95. Ikushima H, Miyazono K (2010). TGFβ signalling: a complex web in cancer progression. Nature Rev Cancer 10:415-424.
96. Kang Y, et al (2005). Breast cancer bone metastasis mediated by the Smad tumor suppressor pathway. Proc Natl Acad Sci USA 102:13909-13914.
97. Javelaud D, et al (2007). Stable overexpression of Smad7 in human melanoma cells impairs bone metastasis. Cancer Res 67:2317-2324.
98. Korpal M, Yan J, Lu X, Xu S, Lerit DA, Kang Y (2009). Imaging transforming growth factor-β signaling dynamics and therapeutic response in breast cancer bone metastasis. Nature Med 15:960-966.
99. Schneider A, et al (2005). Bone turnover medi-

ates preferential localization of prostate cancer in the skeleton. Endocrinology 146:1727-1736.
100. Ooi LL, et al (2010). Vitamin D deficiency promotes human breast cancer growth in a murine model of bone metastasis. Cancer Res 70:1835-1844.
101. Hirbe AC, et al (2007). Granulocyte colony-stimulating factor enhances bone tumor growth in mice in an osteoclast-dependent manner. Blood 109:3424-3431.
102. Park BK, et al (2007). NF-κB in breast cancer cells promotes osteolytic bone metastasis by inducing osteoclastogenesis via GM-CSF. Nature Med 13:62-69.
103. Hirbe AC, et al (2007). Disruption of CXCR4 enhances osteoclastogenesis and tumor growth in bone. Proc Natl Acad Sci USA 104:14062-14067.
104. Takayama S, et al (2005). The relationship between bone metastasis from human breast cancer and integrin αvβ3 expression. Anticancer Res 25:79-83.
105. Boissier S, et al (2000). Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. Cancer Res 60:2949-2954.
106. Croucher PI, et al (2001). Osteoprotegerin inhibits the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. Blood 98:3534-3540.
107. Gao L, et al (2005). HTLV-1 Tax transgenic mice develop spontaneous osteolytic bone metastases prevented by osteoclast inhibition. Blood 106:4294-4302.
108. Desai B, Rogers MJ, Chellaiah MA (2007). Mechanisms of osteopontin and CD44 as metastatic principles in prostate cancer cells. Mol Cancer 6:18.
109. Nemoto H, et al (2001). Osteopontin deficiency reduces experimental tumor cell metastasis to bone and soft tissues. J Bone Miner Res 16:652-659.
110. Bakewell SJ, et al (2003). Platelet and osteoclast β3 integrins are critical for bone metastasis. Proc Natl Acad Sci USA 100:14205-14210.
111. Rachkovsky M, et al (1998). Melanoma x macrophage hybrids with enhanced metastatic potential. Clin Exp Metastasis 16:299-312.
112. Pawelek JM, Chakraborty AK (2008). Fusion of tumour cells with bone marrow-derived cells: a unifying explanation for metastasis. Nature Rev Cancer 8:377-386.
113. Andersen TL, et al (2007). Osteoclast nuclei of myeloma patients show chromosome translocations specific for the myeloma cell clone: a new type of cancer-host partnership? J Pathol 211:10-17.
114. Vignery A (2005). Macrophage fusion: are somatic and cancer cells possible partners? Trends Cell Biol 15:188-193.
115. Lu X, Kang Y (2009). Efficient acquisition of dual metastasis organotropism to bone and lung through stable spontaneous fusion between MDA-MB-231 variants. Proc Natl Acad Sci USA 106:9385-9390.
116. Abe M, et al (2004). Osteoclasts enhance myeloma cell growth and survival via cell-cell contact: a vicious cycle between bone destruction and myeloma expansion. Blood 104:2484–2491.
117. Gonzalez-Suarez E, et al (2010). RANK ligand mediates progestin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. Nature 468:103-107.
118. Clarke, N. W., McClure, J. & George, N. J. Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. Br.J. Urol. 68, 74–80 (1991).
119. Roudier MP, et al (2008). Histopathological assessment of prostate cancer bone osteoblastic metastases. J Urol 180:1154-1160.
120. Koeneman KS, Yeung F, Chung LW (1999). Osteomimetic properties of prostate cancer cells: a hypothesis supporting the predilection of prostate cancer metastasis and growth in the bone environment. Prostate 39:246-261.
121. Dudley AC, et al (2008). Calcification of multipotent prostate tumor endothelium. Cancer Cell 14:201-211.
122. Odero-Marah VA, et al (2008). Receptor activator of NF-κB Ligand (RANKL) expression is associated with epithelial to mesenchymal transition in human prostate cancer cells. Cell Res 18:858-870.
123. Brubaker KD, Vessella RL, Brown LG, Corey E (2003). Prostate cancer expression of runt-domain transcription factor Runx2, a key regulator

of osteoblast differentiation and function. Prostate 56:13-22.
124. Leong DT, et al (2010). Cancer-related ectopic expression of the bone-related transcription factor RUNX2 in non-osseous metastatic tumor cells is linked to cell proliferation and motility. Breast Cancer Res 12:R89.
125. Akech J, et al (2010). Runx2 association with progression of prostate cancer in patients: mechanisms mediating bone osteolysis and osteoblastic metastatic lesions. Oncogene 29:811-812.
126. Chackal-Roy M, Niemeyer C, Moore M, Zetter BR (1989). Stimulation of human prostatic carcinoma cell growth by factors present in human bone marrow. J Clin Invest 84:43-50.
127. Gleave M, Hsieh JT, Gao CA, von Eschenbach AC, Chung LW (1991). Acceleration of human prostate cancer growth in vivo by factors produced by prostate and bone fibroblasts. Cancer Res 51:3753-3761.
128. Cooper CR, et al (2003). Stromal factors involved in prostate carcinoma metastasis to bone. Cancer 97:739-747.
129. De Palma M, Naldini L (2006). Role of haematopoietic cells and endothelial progenitors in tumour angiogenesis. Biochim Biophys Acta 1766:159-166.
130. Stockmann C, et al (2008). Deletion of vascular endothelial growth factor in myeloid cells accelerates tumorigenesis. Nature 456:814-818.
131. Silva R, D'Amico G, Hodivala-Dilke KM, Reynolds LE (2008). Integrins: the keys to unlocking angiogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 28:1703-1713.
132. Prantl L, et al (2010). Adipose tissue-derived stem cells promote prostate tumor growth. Prostate 70:1709-1715.
133. Klopp AH, et al (2010). Mesenchymal stem cells promote mammosphere formation and decrease E-cadherin in normal and malignant breast cells. PLoS ONE 5:e12180.
134. Studeny M, et al (2004). Mesenchymal stem cells: potential precursors for tumor stroma and targeted-delivery vehicles for anticancer agents. J. Natl Cancer Inst 96:1593-1603.
135. Bianco P, Robey PG, Saggio I, Riminucci M (2010). "Mesenchymal" stem cells in human bone marrow (skeletal stem cells): a critical discussion of their nature, identity, and significance in incurable skeletal disease. Hum Gene Ther 21:1057-1066.
136. Yang L, Edwards CM, Mundy GR (2010). Gr-1+CD11b+ myeloid-derived suppressor cells: formidable partners in tumor metastasis. J Bone Miner Res 25:1701-1706.
137. Bingle L, Brown NJ, Lewis CE (2002). The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. J Pathol 196:254-265.
138. Dirkx AE, Oude Egbrink MG, Wagstaff J, Griffioen AW (2006). Monocyte/macrophage infiltration in tumors: modulators of angiogenesis. J Leukoc Biol 80:1183-1196.
139. Gabrilovich DI, et al (2007). The terminology issue for myeloid-derived suppressor cells. Cancer Res 67:425; author reply 426.
140. Vaira S, et al (2008). RelB is the NF-κB subunit downstream of NIK responsible for osteoclast differentiation. Proc Natl Acad Sci USA 105:3897-3902.
141. Melani C, Sangaletti S, Barazzetta FM, Werb Z, Colombo MP (2007). Amino-biphosphonate-mediated MMP-9 inhibition breaks the tumor-bone marrow axis responsible for myeloid-derived suppressor cell expansion and macrophage infiltration in tumor stroma. Cancer Res 67:11438-11446.
142. Hirbe AC, et al (2009). The bisphosphonate zoledronic acid decreases tumor growth in bone in mice with defective osteoclasts. Bone 44:908-916.
143. Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD (2006). Interferons, immunity and cancer immunoediting. Nature Rev Immunol 6:836-848.
144. Takayanagi H (2009). Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. Nature Rev Rheumatol 5:667-676.
145. Sato K, et al (2006). Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. J Exp Med 203:2673-2682.
146. Gay LJ, Felding-Habermann B (2011). Contribution of platelets to tumour metastasis. Nature Rev Cancer 11:123-134.
147. Boucharaba A, et al (2004). Platelet-derived

lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer. J Clin Invest 114:1714-1725.
148. Uluçkan Ö, et al (2008). APT102, a novel adpase, cooperates with aspirin to disrupt bone metastasis in mice. J Cell Biochem 104:1311-1323.
149. Li X, et al (2010). Inhibitory effects of megakaryocytic cells in prostate cancer skeletal metastasis. J Bone Miner Res 26:125-134.
150. Beeton CA, Bord S, Ireland D, Compston JE (2006). Osteoclast formation and bone resorption are inhibited by megakaryocytes. Bone 39:985-990.
151. Chollet ME, et al (2009). Evidence of a colocalisation of osteoprotegerin (OPG) with von Willebrand factor (VWF) in platelets and megakaryocytes α granules. Studies from normal and grey platelets. Br J Haematol 148:805-807.
152. Lemieux JM, Horowitz MC, Kacena MA (2010). Involvement of integrins α3β1 and α5β1 and glycoprotein IIb in megakaryocyte-induced osteoblast proliferation. J Cell Biochem 109:927-932.
153. Bernasconi S, et al (1995). Effects of granulocyte-monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF) on expression of adhesion molecules and production of cytokines in blood monocytes and ovarian cancer-associated macrophages. Int J Cancer 60:300-307.
154. Zaslavsky A, et al (2010). Platelet-derived thrombospondin-1 is a critical negative regulator and potential biomarker of angiogenesis. Blood 115:4605-4613.
155. Fidler IJ (1970). Metastasis: guantitative analysis of distribution and fate of tumor embolilabeled with 125 I-5-iodo-2 -deoxyuridine. J Natl Cancer Inst 45:773-782.
156. Luzzi KJ, et al (1998). Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. Am J Pathol 153:865-873.
157. Braun S, et al (2000). Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. N Engl J Med 342:525-533.
158. Damiano JS, Cress AE, Hazlehurst LA, Shtil AA, Dalton WS (1999). Cell adhesion mediated drug resistance (CAM-DR): role of integrins and resistance to apoptosis in human myeloma cell lines. Blood 93:1658-1667.
159. Morgan TM, et al (2009). Disseminated tumor cells in prostate cancer patients after radical prostatectomy and without evidence of disease predicts biochemical recurrence. Clin Cancer Res 15:677-683.
160. Diel IJ, et al (1996). Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status. J Natl Cancer Inst 88:1652-1658.
161. Coleman RE, et al (2008). Advancing treatment for metastatic bone cancer: consensus recommendations from the Second Cambridge Conference. Clin Cancer Res 14:6387-6395.
162. Watson MA, et al (2007). Isolation and molecular profiling of bone marrow micrometastases identifies TWIST1 as a marker of early tumor relapse in breast cancer patients. Clin Cancer Res 13:5001-5009.
163. Zhang XH, et al (2009). Latent bone metastasis in breast cancer tied to Src-dependent survival signals. Cancer Cell 16:67-78.
164. Rack B, et al (2010). Effect of zoledronate on persisting isolated tumour cells in patients with early breast cancer. Anticancer Res. 30:1807-1813.
165. Shiozawa Y, et al (2010). GAS6/AXL axis regulates prostate cancer invasion, proliferation, and survival in the bone marrow niche. Neoplasia 12:116-127.
166. Rogers MJ (2003). New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Curr Pharm Des 9:2643-2658.
167. Gnant M, et al (2009). Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 360:679-691.
168. Stopeck AT, et al (2010). Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol 28:5132-5139.
169. Jensen AB, et al (2010). The cathepsin K inhibitor odanacatib suppresses bone resorption in women with breast cancer and established bone metastases: results of a 4-week, double-blind,

randomized, controlled trial. Clin Breast Cancer 10:452-458.
170. Rucci N, Susa M, Teti A (2008). Inhibition of protein kinase c-Src as a therapeutic approach for cancer and bone metastases. Anticancer Agents Med Chem 8:342-349.
171. Desgrosellier JS, Cheresh DA (2009). Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. Nature Rev Cancer 10:9-22.
172. Korpal M, Kang Y (2010). Targeting the transforming growth factor-β signalling pathway in metastatic cancer. Eur J Cancer 46:1232-1240.
173. Balooch G, et al (2005). TGF-β regulates the mechanical properties and composition of bone matrix. Proc Natl Acad Sci USA 102:18813-18818.
174. Mohammad KS, et al (2009). Pharmacologic inhibition of the TGF-β type I receptor kinase has anabolic and anti-catabolic effects on bone. P-LoS ONE 4:e5275.
175. Edwards JR, et al (2010). Inhibition of TGF-β signaling by 1D11 antibody treatment increases bone mass and quality in vivo. J Bone Miner Res. 25:2419-2426.
176. Buijs, J. T. et al. Bone morphogenetic protein 7 in the development and treatment of bone metastases from breast cancer. Cancer Res. 67, 8742–8751 (2007).
177. Buijs JT, et al (2007). BMP7, a putative regulator of epithelial homeostasis in the human prostate, is a potent inhibitor of prostate cancer bone metastasis in vivo. Am J Pathol 171:1047-1057.
178. Gautschi OP, Frey SP, Zellweger R (2007). Bone morphogenetic proteins in clinical applications. ANZ J. Surg. 77, 626–631.
179. Prud'homme GJ (2007). Pathobiology of transforming growth factor β in cancer, fibrosis and immunologic disease, and therapeutic considerations. Lab Invest 87:1077-1091.
180. Nelson JB, et al (1995). Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. Nature Med 1:944-949.
181. Yin JJ, et al (2003). A causal role for endothelin-1 in the pathogenesis of osteoblastic bone metastases. Proc Natl Acad Sci USA 100:10954-10959.
182. Carducci MA, Jimeno A (2006). Targeting bone metastasis in prostate cancer with endothelin receptor antagonists. Clin Cancer Res 12:6296s-6300s.
183. Clines GA, et al (2007). Dickkopf homolog 1 mediates endothelin-1-stimulated new bone formation. Mol Endocrinol 21:486-498.
184. Shepard DR, Dreicer R (2010). Zibotentan for the treatment of castrate-resistant prostate cancer. Expert Opin. Investig Drugs 19:899-908.
185. Nervi B, et al (2009). Chemosensitization of acute myeloid leukemia (AML) following mobilization by the CXCR4 antagonist AMD3100. Blood 113:6206-6214.
186. Azab AK, et al (2009). CXCR4 inhibitor AMD3100 disrupts the interaction of multiple myeloma cells with the bone marrow microenvironment and enhances their sensitivity to therapy. Blood 113:4341-4351.
187. Peyruchaud O, Serre CM, NicAmhlaoibh R, Fournier P, Clezardin P (2003). Angiostatin inhibits bone metastasis formation in nude mice through a direct anti-osteoclastic activity. J Biol Chem 278:45826-45832.
188. Twardowski PW, et al (2008). Biologic markers of angiogenesis: circulating endothelial cells in patients with advanced malignancies treated on phase I protocol with metronomic chemotherapy and celecoxib. Cancer Invest 26:53-59.
189. Merz M, Komljenovic D, Zwick S, Semmler W, Bauerle T (2010). Sorafenib tosylate and paclitaxel induce anti-angiogenic, anti-tumour and anti-resorptive effects in experimental breast cancer bone metastases. Eur J Cancer 47:277-286.
190. Gao D, et al (2008). Endothelial progenitor cells control the angiogenic switch in mouse lung metastasis. Science 319:195-198.
191. Mellick, A. S. et al. Using the transcription factor inhibitor of DNA binding 1 to selectively target endothelial progenitor cells offers novel strategies to inhibit tumor angiogenesis and growth. Cancer Res. 70, 7273–7282 (2010).
192. Kai L, et al (2011). Targeting prostate cancer angiogenesis through metastasis-associated protein 1 (MTA1). Prostate 71:268-280.
193. Meuser T, et al (2001). Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. Pain 93:247-257.
194. Goblirsch MJ, Zwolak P.P, Clohisy DR (2006).

Biology of bone cancer pain. Clin Cancer Res 12:6231s-6235s.
195. Honore P, et al (2000). Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord. Nature Med 6:521–528.
196. Nakanishi M, et al (2010). Acid activation of Trpv1 leads to an up-regulation of calcitonin gene-related peptide expression in dorsal root ganglion neurons via the CaMK-CREB cascade: a potential mechanism of inflammatory pain. Mol Biol Cell 21:2568-2577.
197. McEwan AJ (2000). Use of radionuclides for the palliation of bone metastases. Semin Radiat Oncol 10:103-114.
198. Ding L, et al (2010). Genome remodelling in a basal-like breast cancer metastasis and xenograft. Nature 464:999-1005.

ΟΣΤΟΥΝ (2011) 22 (4): 228-234 Ανασκόπηση

Συγγενής ρικνωτική αραχνοδακτυλία (σύνδρομο Beals)

Σ. ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ[1], Δ. ΜΑΥΡΟΛΙΑΣ[1], Β. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ[2], Η. ΚΩΤΟΥΛΑΣ[1], Ι.Π. ΣΟΦΙΑΝΟΣ[1]
[1] Ορθοπαιδική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λιβαδειάς
[2] 1η Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ

Περίληψη

Η συγγενής ρικνωτική αραχνοδακτυλία (ΣΡΑ) είναι μία συγγενής διαταραχή του συνδετικού ιστού η οποία κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο. Χαρακτηρίζεται από ρικνώσεις της καμπτικής επιφάνειας πολλών αρθρώσεων, αραχνοδακτυλία, βαριά κυφοσκολίωση, μυϊκή υποπλασία και ανωμαλίες του πτερυγίου των ώτων. Προκαλείται από μετάλλαξη της *φιμπριλίνης* στο γονίδιο FBN2 του 5q23 χρωμοσώματος. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι παρόμοιες με αυτές του συνδρόμου Marfan, αλλά οι πολυαρθριτικές ρικνώσεις, οι διαταραχές ανάπτυξης των πτερυγίων των ώτων και η απουσία σημαντικής διάτασης του αορτικού τόξου ανευρίσκονται σπάνια στο σύνδρομο Marfan. Η επίπτωση της ΣΡΑ είναι άγνωστη και δύσκολο να υπολογιστεί, λόγω της αλληλοεπικάλυψης του φαινοτύπου με εκείνο του συνδρόμου Marfan, αν και μετά την ταυτοποίηση της μετάλλαξης στο FBN2 γονίδιο έχει αρχίσει να γίνεται πιο αξιόπιστη καταγραφή του αριθμού των πασχόντων. Μοριακή προγεννητική διάγνωση είναι δυνατή. Με την πάροδο του χρόνου παρατηρείται βελτίωση της καμπτοδακτυλίας και των ρικνώσεων, χωρίς σχεδόν ποτέ η βελτίωση να είναι πλήρης. Η αντιμετώπιση των παιδιών με ΣΡΑ είναι αρχικά συμπτωματική. Η πρώιμη επέμβαση για σκολίωση μπορεί να προλάβει την θνησιμότητα στη μετέπειτα ζωή. Στους ασθενείς πρέπει να γίνεται τακτικός προληπτικός καρδιολογικός και οφθαλμολογικός έλεγχος.

Λέξεις κλειδιά: Συγγενής ρικνωτική αραχνοδακτυλία, Σύνδρομο Beals

Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome)

S. KYRIAKOPOULOS[1], D. MAVROLIAS[1], V. SAKELLARIOU[2], E. KOTOULAS[1], I.P. SOFIANOS[1]
[1] Department of Orthopaedics, General Hospital of Libavia
[2] First Department of Orthopaedics, ATTIKON Hospital

Summary

Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome) is a connective tissue disorder with autosomal dominant inheritance. It is characterized by flexion contractures over multiple joints, arachnodactyly, severe kyphoscoliosis, muscular hypoplasia and abnormalities of the ear's cartilage. It is caused by a mutation in *FBN2* gene on chromosome 5q23. Although the clinical features are similar to Marfan syndrome (MFS), multiple joint contractures, anomalies of the ear's cartilage and the absence of significant aortic root dilatation are rarely found in Marfan syndrome. The incidence of CCA is unknown and its prevalence is difficult to estimate considering the overlap in phenotype with MFS; even though after the identification of the mutation of the FBN2, a more accurate recording of the patients has started. Molecular prenatal diagnosis is possible. Management of children with CCA is symptomatic. Early intervention for scoliosis can prevent morbidity later in life. Cardiologic and ophthalmologic evaluations for screening are recommended.

Keywords: Congenital contractural arachnodactyly, Beals syndrome

Εισαγωγή

Η Συγγενής Ρικνωτική Αραχνοδακτυλία (ΣΡΑ, Σύνδρομο Beals) αποτελεί κληρονομική διαταραχή του συνδετικού ιστού η οποία μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο και έχει παρόμοιες φαινοτυπικές εκδηλώσεις με το σύνδρομο Marfan [1]. Το σύνδρομο Beals προκαλείται από μετάλλαξη στο 5q23 γονίδιο της φιμπριλίνης-2 (FBN2), ενώ το σύνδρομο Marfan προκαλείται από μετάλλαξη στο γονίδιο της φιμπριλίνης-1 [2]. Παρά την αναγνώριση του Mar-

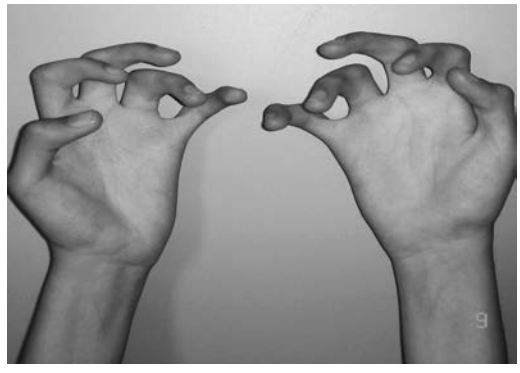
fan ως συνδρόμου περισσότερο από έναν αιώνα, η ΣΡΑ μόλις πρόσφατα έγινε αποδεκτή ως ξεχωριστή οντότητα, μετά την απόδειξη ότι συνδέεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο της FBN2.

Η επίπτωση της ΣΡΑ είναι άγνωστη και η επικράτησή της δύσκολο να υπολογισθεί, εξαιτίας της αλληλοεπικάλυψης στον φαινότυπο με το σύνδρομο Marfan. Ο αριθμός των ασθενών που έχουν εντοπισθεί έχει αυξηθεί μετά την αναγνώριση της μετάλλαξης στο γονίδιο της FBN2. Στο εγγύς μέλλον, πιθανόν να μπορέσει να υπάρξει ρεαλιστικότερος υπολογισμός του αριθμού των πασχόντων.

Εικ. 1. Χαρακτηριστική εικόνα έλικος-ανθέλικος.

Αιτιολογία

Η ΣΡΑ είναι μονογονιδιακή διαταραχή η οποία περιγράφηκε πρώτη φορά από τους Beals και Hecht το 1971 [3]. Το FBN2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q23 και ανακαλύφθηκε κατά τη διάρκεια ερευνών για την αναγνώριση της γενετικής βάσης του συνδρόμου Marfan. Οι μέχρι τώρα αναγνωρισμένες μεταλλάξεις του FBN2 εντοπίζονται σε μία περιορισμένη περιοχή παρόμοια με αυτή που εντοπίζονται οι μεταλλάξεις του συνδρόμου Marfan με βαρεία κλινική εκδήλωση (μεταξύ των εξονίων 23 και 34) στην επονομαζόμενη «νεογνική περιοχή». Οι μεταλλάξεις δηλαδή του FBN2 είναι ομόλογες με αυτές του FBN1 που σχετίζονται με το βαρύ νεογνικό σύνδρομο Marfan [4]. Ειδικά η μετάλλαξη που σχετίζεται με την παράλειψη του εξονίου 34 του FBN2 προκαλεί βαριά εκδήλωση φαινοτύπου ΣΡΑ [5] και οδηγεί σε θάνατο.



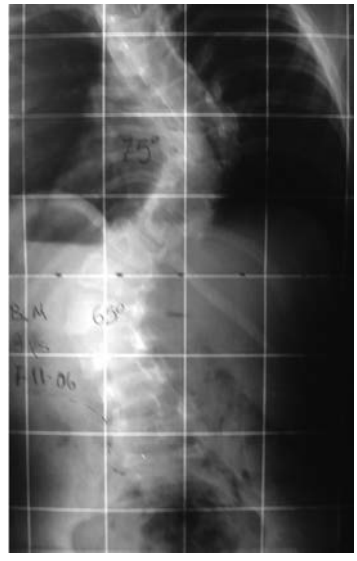
Εικ. 2. Καμπτοδακτυλία σε ασθενή με σύνδρομο Beals.

Οι φιμπριλίνες είναι μεγάλες, πλούσιες σε κυστεΐνη γλυκοπρωτεΐνες, που σχηματίζουν μικροϊνίδια, βασικά συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας. Κατέχουν κεντρικό ρόλο στο σχηματισμό ελαστικών ινών και την απόθεση τροποελαστίνης [6]. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η έκφραση της φιμπριλίνης-2 κατευθύνει την σύνδεση των ελαστικών ινών κατά την πρώιμη εμβρυογένεση, ενώ η φιμπριλίνη-1 παρέχει το κυρίως δομικό στηρικτικό υπόστρωμα των περισσοτέρων ιστών και οργάνων [2], λόγος για τον οποίο οι εκδηλώσεις της νόσου συνήθως ανευρίσκονται σε ιστούς μεσοδερμικής προέλευσης. Οι αναγνωρισμένες μεταλλάξεις στο FBN2 γονίδιο αλλάζουν τη δομή της κεντρικής περιοχής της πρωτεΐνης της φιμπριλίνης-2 μεταβάλλοντας την κυστεΐνη, διαγράφοντας ένα ολόκληρο τμήμα και ενδεχομένως προσθέτοντας μία νέα γλυκοζυλιωμένη περιοχή [7-13]. Στο σύνδρομο Marfan δημιουργούνται σημειακές μεταλλάξεις που μεταβάλλουν ορισμένα αμινοξέα στο ασβεστιο-δεσμευτικό τμήμα της πρωτεΐνης που σχετίζεται με την φιμπριλίνη-1 [2]. Η ακριβής λειτουργία της φιμπριλίνης-2 δεν είναι γνωστή, ως εκ τούτου ο ακριβής μηχανισμός που ερμηνεύει τις εκδηλώσεις της ΣΡΑ δεν είναι γνωστός. Ποντίκια με έλλειψη του FBN2 ή μετάλλαξη αυτού, παρουσίασαν συνδακτυλία, εύρημα που μπορεί να υποδηλώνει την εκδήλωση μη-ΣΡΑ φαινοτύπων στους ανθρώπους [14,15].

Σχεδόν στις μισές από τις περιπτώσεις ατόμων με ΣΡΑ έχουν ταυτοποιηθεί μεταλλάξεις στο γονίδιο FBN2. Πρόκληση μελλοντικά, είναι η διερεύνηση των μεταλλάξεων έξω από την «νεογνική περιοχή», οι οποίες πιθανώς να αποτελούν την μοριακή εξήγηση για τις περιπτώσεις με φαινότυπο τύπου Marfan [6].

Εικ. 3. Συγκάμψεις των γονάτων σε ασθενή με σύνδρομο Beals.

Εικ. 4. Κυφοσκολίωση σε ασθενή με σύνδρομο Beals.



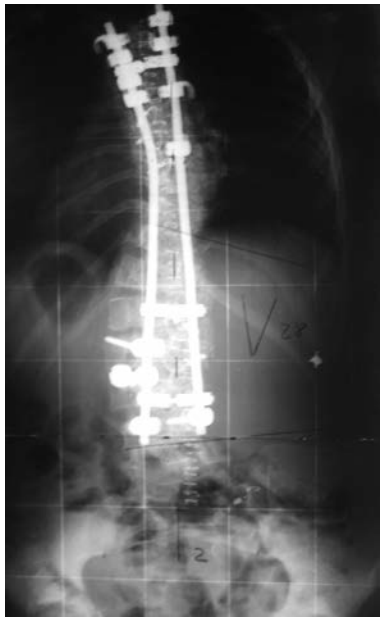
Εικ. 5. Σοβαρή σκολίωση σε ασθενή με σύνδρομο Beals.

Διάγνωση

Η διάγνωση της Συγγενούς Ρικνωτικής Αραχνοδακτυλίας γίνεται τόσο με κλινικά κριτήρια όσο και με μεθόδους μοριακής γενετικής [16]. Στην κλασσική ΣΡΑ οι ασθενείς μπορούν εύκολα να αναγνωρισθούν κατά τη γέννηση από τη θέση δραγμού στην οποία βρίσκονται τα χέρια, και τα πτερύγια των ώτων τα οποία εμφανίζουν ακανόνιστη άνω έλικα και προεκβάλλουσα ανθέλικα και βάση της έλικας (Εικόνα 1). Τα δάκτυλα είναι μακριά και υπάρχει επιμήκυνση των φαλάγγων στις ακτινογραφίες. Το σχήμα των ώτων μπορεί να ομαλοποιηθεί και η καμπτοδακτυλία (Εικόνα 2) μερικώς να αποκατασταθεί από μόνη της [17,18]. Πρόσθετα χαρακτηριστικά είναι ο τροπιδοειδής θώρακας και η υψηλή τοξοτή υπερώα.

Οι ρικνώσεις είναι ποικίλου βαθμού κατά τη γέννηση, κυρίως αφορούν τις μεγάλες αρθρώσεις και είναι σταθερό εύρημα σε όλα τα πάσχοντα παιδιά (Εικόνα 3). Οι αγκώνες, τα γόνατα και τα δάκτυλα είναι αυτά που συνήθως επηρεάζονται. Οι ρικνώσεις μπορεί να είναι ήπιες και να ελαττώνονται σε βαρύτητα, αλλά υπολειμματική καμπτοδακτυλία πάντα παραμένει. Το μήκος μεταξύ των χειρών που βρίσκονται σε έκταση ξεπερνά σε μήκος το ύψος σώματος, αλλά η ασυμφωνία μπορεί να υποτιμάται εξαιτίας των ρικνώσεων σε αγκώνες και δάκτυλα. Το ίδιο ισχύει και για το κάτω μέρος του σώματος με τις ρικνώσεις στα γόνατα. Η πιο σοβαρή επιπλοκή της ΣΡΑ είναι η βαριά σκολίωση ή/και κυφοσκολίωση (Εικόνες 4 και 5) που καθιστούν επιτακτική έγκαιρη χειρουργική αποκατάσταση για αποφυγή μετέπειτα καρδιοαναπνευστικής νοσηρότητας (Εικόνα 6).

Υπάρχει αυξανόμενος αριθμός αναφορών που αναδεικνύουν καρδιαγγειακές επιπλοκές σε ασθενείς με ΣΡΑ (αποδεδειγμένα με μεταλλάξεις του FBN2), κυρίως πρόπτωση ή/και ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας και ανεύρυσμα της αορτής [19,20]. Αν και



Εικ. 6. Χειρουργική αποκατάσταση της σκολίωσης σε ασθενή με σύνδρομο Beals.

αρχικά είχε προταθεί πως οι συγγενείς διαμαρτίες της καρδιάς είναι σχετικά συχνές, μόνο 2 στους 22 ασθενείς με ΣΡΑ και θετική μετάλλαξη γονιδίου έχουν αναφερθεί να έχουν καρδιακά ελλείμματα [20]. Οφθαλμολογικές ανωμαλίες, έχουν αναφερθεί στο 20% των περιπτώσεων. Έχουν περιγραφθεί κυανοί σκληροί, γλαύκωμα, μερικό κολόβωμα του φακού, ήπιος καταρράκτης και ανώμαλο ακτινωτό σώμα [21].

Οι ασθενείς με ΣΡΑ αναμένεται να έχουν φυσιολογική ψυχοσωματική ανάπτυξη, αν και καθυστέρηση στην κινητική ανάπτυξη είναι συχνή λόγω των ρικνώσεων των αρθρώσεων. Έχουν αναφερθεί εξαρθρήματα αρθρώσεων, κυρίως των επιγονατίδων. Αν και υπάρχουν αναφορές για γενικευμένη οστεοπόρωση, αυτόματα κατάγματα είναι αρκετά σπάνια. Έχει περιγραφεί κάταγμα μηριαίου οστού σε νεογνό στα πλαίσια περιγεννητικού τραύματος [22]. Σε δύο οικογένειες με ΣΡΑ έχει αναφερθεί αρθροκατάδυση του ισχίου [23]. Στη σπάνια θανατηφόρα μορφή της νόσου [24,25] τα πάσχοντα βρέφη, μπορεί να παρουσιάζουν επιπλέον δυσπλασίες από το καρδιαγγειακό σύστημα όπως έλλειμμα του μεσοκολπικού ή μεσοκοιλιακού διαφράγματος, διακοπτώμενο αορτικό τόξο και μονήρη ομφαλική αρτηρία και από το γαστρεντερικό, ατρησία του δωδεκαδάκτυλου και συστροφή του εντέρου.

Μοριακή Γενετική

Το FBN-2 είναι το μόνο γνωστό γονίδιο που σχετίζεται με την ΣΡΑ. Υπάρχει και η δυνατότητα του προγεννητικού ελέγχου. Αν και οι αρχικές μελέτες σε ασθενείς με κλασσική ΣΡΑ ανέδειξαν μεταλλάξεις σε περίπου 75% των εξετασθέντων ασθενών [26], σε νεότερες μελέτες μόλις στο 27% των ασθενών αναγνωρίσθηκαν μεταλλάξεις [27]. Ακόμα και σε μικρό αριθμό νεογνών με βαριά μορφή που κατέληξαν λίγο αργότερα, έχει διαπιστωθεί μετάλλαξη στην ίδια περιοχή του γονιδίου FBN2. Η διεισδυτικότητα της μετάλλαξης είναι πλήρης, ενώ η συχνότητα της εμφάνισης είναι χαμηλότερη αυτής του συνδρόμου Marfan.

Διαφορική διάγνωση

Κυρίως θα γίνει από το σύνδρομο Marfan. Η ΣΡΑ φέρει σκελετικές εκδηλώσεις οι οποίες μοιάζουν με αυτές του συνδρόμου Marfan, όπως, αραχνοδακτυλία, καμπτοδακτυλία και κυφοσκολίωση. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς με ΣΡΑ έχουν χαρακτηριστική «τσαλακωμένη» όψη του πτερυγίου των ώτων και συγγενείς ρικνώσεις των αρθρώσεων και τυπικά δεν έχουν τις οφθαλμολογικές ή καρδιαγγειακές επιπλοκές που συναντώνται στο σύνδρομο Marfan.

Υπεξάρθρημα του φακού είναι εύρημα σε περίπου τους μισούς από τους ασθενείς με σύνδρομο Marfan και η πιο κοινή καρδιαγγειακή επιπλοκή είναι η διάταση του αορτικού τόξου και η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας. Η διάταση της αορτής στην ΣΡΑ είναι ήπια χωρίς να εξελίσσεται, και στις μετρήσεις ανευρίσκεται απόκλιση πάντα λιγότερο από 2 σταθερές αποκλίσεις πάνω από το μέσο όρο. Στο σύνδρομο Marfan, η διάταση του αορτικού τόξου είναι πάνω από 2 σταθερές αποκλίσεις και είναι προοδευτικά εξελισσόμενη. Η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας είναι σταθερό εύρημα σε ασθενείς με ΣΡΑ. Η δυσκολία στη διάκριση ανάμεσα στη ΣΡΑ και το σύνδρομο Marfan φαίνεται από το γεγονός πως ο πρώτος ασθενής, το σύνδρομο του οποίου περιέγραψε ο Dr. Marfan πιστεύεται πως είχε ΣΡΑ και όχι σύνδρομο Marfan, τουλάχιστον με τη μορφή που το τελευταίο είναι σήμερα γνωστό.

Οι ασθενείς με νεογνικό σύνδρομο Marfan μπορεί επίσης να έχουν ανωμαλίες του πτερυγίου των ώτων, δυσχεραίνοντας τη διαφορική διάγνωση. Νεογνά με σύνδρομο Marfan ή βαριά ΣΡΑ μοιράζονται περισσότερα χαρακτηριστικά, όπως αραχνοδακτυλία, ρικνώσεις των αρθρώσεων και κάποια χαρακτηριστικά του προ-

σώπου. Παρόλα αυτά, οι καρδιακές εκδηλώσεις, κυρίως οι ανωμαλίες των βαλβίδων της καρδιάς που οδηγούν σε πρώιμο θάνατο στο νεογνικό σύνδρομο Marfan, και η σκολίωση που παρατηρείται στη ΣΡΑ, βοηθούν στη διαφορική διάγνωση. Η αλληλοεπικάλυψη σε κλινικές εκδηλώσεις έχει μοριακή βάση, καθώς η ΣΡΑ και το σύνδρομο Marfan είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων σε δύο ομόλογα γονίδια (FBN2 και FBN1, αντίστοιχα), που είναι παρόμοια, αλλά διακριτά και εντοπίζονται στο γονίδιο 5q23-31 και 15q15-21.3 αντίστοιχα [20].

Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση των παιδιών με ΣΡΑ είναι συμπτωματική. Η καμπτοδακτυλία και οι ρικνώσεις στις αρθρώσεις μπορεί να υποχωρήσουν με την πάροδο του χρόνου, αλλά υπολειμματική καμπτοδακτυλία πάντα παραμένει. Το αναπτυσσόμενο παιδί θα πρέπει να παρακολουθείται για παραμορφώσεις του αξονικού σκελετού. Η κυφοσκολίωση συχνά είναι παρούσα από την γέννηση, ή την πρώιμη παιδική ηλικία. Οι έλεγχοι ρουτίνας με κλινική εξέταση για παραμορφώσεις της σπονδυλικής στήλης μπορούν να προλάβουν νοσηρότητα στην μετέπειτα ζωή. Ο καρδιολογικός έλεγχος και το υπερηχογράφημα της καρδιάς, καθώς και ο συστηματικός οφθαλμολογικός έλεγχος είναι απαραίτητα από την βρεφική ηλικία. Δεν υπάρχουν αποδείξεις για μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης. Οι ασθενείς με ΣΡΑ αναμένεται να ζήσουν φυσιολογική ζωή, εκτός εάν εκδηλωθούν καρδιακά προβλήματα, ή σοβαρές παραμορφώσεις της σπονδυλική στήλης.

Σε σπάνιες περιπτώσεις χρειάζεται να πραγματοποιηθούν κατάλληλες οστεοτομίες ή επεμβάσεις μαλακών μορίων για την αντιμετώπιση των ρικνώσεων [28]. Έχει περιγραφεί περίπτωση που εξαιτίας των ρικνώσεων ο ασθενής περπατούσε στα γόνατα και στηριζόταν στα χέρια και κατόρθωσε ύστερα από οστεοτομίες βράχυνσης του μηριαίου και χειρουργική βράχυνση των επιγονατιδικών τενόντων να ορθοστατήσει και να βαδίσει χωρίς υποστήριξη για πρώτη φορά σε ηλικία 25 ετών.

Γενετική συμβουλευτική

Η ΣΡΑ είναι μια διαταραχή που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο. Ωστόσο, υπάρχει πάντοτε η πιθανότητα εκ του νέου μετάλλαξης του εν λόγω γονιδίου, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση σποραδικών περιπτώσεων χωρίς ο αριθμός να είναι εύκολο να υπολογισθεί. Επιπρόσθετα, οι γονείς θα πρέπει πάντα να εκτιμώνται παράλληλα με τον ασθενή, συνυπολογίζοντας την πιθανότητα σωματικού μωσαϊκισμού που μπορεί να οδηγεί σε ηπιότερο φαινότυπο στο γονέα με τυπικές εκδηλώσεις ΣΡΑ στους απογόνους.

Σε οικογένειες στις οποίες κανείς από τους γονείς δεν είχε εμφανείς εκδηλώσεις και το παιδί παρουσιάζει αυτοσωμική επικρατούσα μετάλλαξη, είναι δόκιμο να αποκλεισθούν μη ιατρικοί λόγοι εμφάνισης της νόσου, όπως υιοθεσία, ή περιπτώσεις που ο φερόμενος ως πατέρας δεν είναι ο βιολογικός. Για τα παιδιά γονέων που έχουν εμφανείς εκδηλώσεις ΣΡΑ, κάθε παιδί έχει 50% πιθανότητα να κληρονομήσει την μετάλλαξη. Είναι δόκιμο επίσης να γίνεται αποθήκευση γενετικού υλικού ασθενών για περαιτέρω μελέτη (DNA Banking), καθώς στο μέλλον η κατανόηση μας για τα γονίδια και τις μεταλλάξεις αναμένεται να βελτιωθεί.

Προγεννητική διάγνωση

Μοριακή προγεννητική διάγνωση είναι δυνατή, εάν υπάρχει ένδειξη και επιθυμία από τους γονείς, μετά την κατάλληλη γενετική συμβουλευτική. Μοριακή διάγνωση μπορεί να γίνει με λήψη εμβρυικών κυττάρων μέσω αμνιοπαρακέντησης την 15-18 εβδομάδα της κύησης, ή μέσω βιοψίας χοριακών λαχνών την 10-12 εβδομάδα της κύησης. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος στην κύηση μπορεί να αναδείξει τις ρικνώσεις των αρθρώσεων. Η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (Preimplantation Genetic Diagnosis) είναι χρήσιμη και διαθέσιμη σε οικογένειες στις οποίες το γονίδιο έχει αναγνωρισθεί σε κάποιο από τα μέλη της οικογένειας.

Correspondence
Ioannis P. Sofianos,
General Hospital of Livadia
E-mail: isoforth@hol.gr

Αλληλογραφία
Ιωάννης Π. Σοφιανός,
Γενικό Νοσοκομείο Λιβαδειάς
E-mail: isoforth@hol.gr

Βιβλιογραφία

1. Godfrey M. Fibrillin-2 mutations in congenital contractural arachnodactyly. In: Robinson PN, Godfrey M (eds) Marfan Syndrome: A primer for clinicians and scientists. Plenum, New York, 2004, pp 123-9.
2. Robinson PN, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrillopathies. J Med Genet 2000; 37:9-2.
3. Beals RK, Hecht F. Congenital contractural arachnodactyly: a heritable disorder of connective tissue. J Bone Joint Surg 1971; 53A:987-593.
4. Snape KM, Fahey MC, McGillivray G, Gupta P, Milewicz DM, Delatycki MB. Long-term survival in a child with severe congenital contractural arachnodactyly, autism and severe intellectual disability. Clin Dysmorphol 2006; 15:95-99.
5. Wang M, Clericuzio CL, Godfrey M. Familial occurrence of typical and severe lethal congenital contractural arachnodactyly caused by missplicing of exon 34 of fibrillin-2. Am J Hum Genet 1996; 59:1027-34.
6. Zhang H, Apfelroth SD, Hu W, Davis EC, Sanguineti C, Bonadio J, Mecham RP, Ramirez F. Structure and expression of fibrillin-2, a novel microfibrillar component preferentially located in elastic matrices. J Cell Biol 1994; 124:855-63.
7. Babcock D, Gasner C, Francke U, Maslen C. A single mutation that results in an Asp to His substitution and partial exon skipping in a family with congenital contractural arachnodactyly. Hum Genet 1998; 103:22-28.
8. Belleh S, Zhou G, Wang M, Der Kaloustian VM, Pagon RA, Godfrey M. Two novel fibrillin-2 mutations in congenital contractural arachnodactyly. Am J Med Genet 2000; 92:7-12.
9. Maslen C, Babcock D, Raghunath M, Steinmann B. A rare branch-point mutation is associated with missplicing of fibrillin-2 in a large family with congenital contractural arachnodactyly. Am J Hum Genet 1997; 60:1389-98.
10. Park ES, Putnam EA, Chitayat D, Child A, Milewicz DM. Clustering of FBN2 mutations in patients with congenital contractural arachnodactyly indicates an important role of the domains encoded by exons 24 through 34 during human development. Am J Med Genet 1998; 78:350-5.
11. Putnam EA, Park ES, Aalfs CM, Hennekam RC, Milewicz DM. Parental somatic and germ-line mosaicism for a FBN2 mutation and analysis of FBN2 transcript levels in dermal fibroblasts. Am J Hum Genet 1997; 60:818-27.
12. Putnam EA, Zhang H, Ramirez F, Milewicz DM. Fibrillin-2 (FBN2) mutations result in the Marfan-like disorder, congenital contractural arachnodactyly. Nat Genet 1995; 11:456-8.
13. Wang M, Clericuzio CL, Godfrey M. Familial occurrence of typical and severe lethal congenital contractural arachnodactyly caused by missplicing of exon 34 of fibrillin-2. Am J Hum Genet 1996; 59:1027-34.
14. Arteaga-Solis E, Gayraud B, Lee SY, Shum L, Sakai L, Ramirez F. Regulation of limb patterning by extracellular microfibrils. J Cell Biol 2001; 154:275-81.
15. Chaudhry SS, Gazzard J, Baldock C, Dixon J, Rock MJ, Skinner GC, Steel KP, Kielty CM, Dixon MJ. Mutation of the gene encoding fibrillin-2 results in syndactyly in mice. Hum Mol Genet 2001; 10:835-43.
16. Godfrey M. Fibrillin-2 mutations in congenital contractural arachnodactyly. In: Robinson PN, Godfrey M (eds) Marfan Syndrome: A primer for clinicians and scientists. Plenum, New York, 2004; 123-9.
17. Ramos Arroyo MA, Weaver DD, Beals RK. Congenital contractural arachnodactyly: report of four additional families and review of literature. Clin Genet 1985; 27:570-581.
18. Gupta PA, Putnam EA, Carmical SG, Kaitila I, Steinmann B, Child A, Danesino C, Metcalfe K, Berry SA, Chen E, Delorme CV, Thong MK, Ades LC, Milewicz DM: Ten novel FBN2 mutations in congenital contractural arachnodactyly: delineation of the molecular pathogenesis and clinical phenotype. Hum Mutat 2002; 19:39-48.
19. Park ES, Putnam EA, Chitayat D, Child A, Milewicz DM. Clustering of FBN2 mutations in patients with congenital contractural arachnodactyly indicates an important role of the domains encoded by exons 24 through 34 during human development. Am J Med Genet 1998; 78:350-5.
20. Carmical SG, Gupta P, Milewicz DM, Putnam EA. FBN2 mutations identified in congenital contrac-

tural arachnodactyly patients with aortic root dilatation. Am J Hum Genet 1999; 65S:A6.
21. Takaesu-Miyagi S, Sakai H, Shiroma T, Hayakawa K, Funakoshi Y, Sawaguchi S. Ocular findings of Beals syndrome. Jpn J Ophthalmol 2004; 48(5):470-4.
22. Kupeli S, Korkmaz A, Bulun A, Yurdakok M, Tuncbilek E. Congenital contractural arachnodactyly and femoral fracture in a newborn infant: a causal relationship or a coincidence? Am J Perinatol 2004; 21:41-44.
23. Stacey D. McClure, MD1, Samuel Van de Velde, MD1,Ramona Fillman, MHA, PT and Suzanne Yandow, MD. New Finding of Protrusio Acetabuli in Two Families with Congenital Contractural Arachnodactyly. J Bone Joint Surg Am 2007; 89:849-854.
24. Snape KM, Fahey MC, McGillivray G, Gupta P, Milewicz DM, Delatycki MB. Long-term survival in a child with severe congenital contractural arachnodactyly, autism and severe intellectual disability. Clin Dysmorphol 2006; 15:95-99.
25. Wang M, Clericuzio CL, Godfrey M. Familial occurrence of typical and severe lethal congenital contractural arachnodactyly caused by missplicing of exon 34 of fibrillin-2. Am J Hum Genet 1996; 59:1027-34.
26. Carmical SG, Gupta P, Milewicz DM, Putnam EA. FBN2 mutations in congenital contractural arachnodactyly (CCA). Am J Hum Genet 2000; 67S:399.
27. Nishimura A, Sakai H, Ikegawa S, Kitoh H, Haga N, Ishikiriyama S, Nagai T, Takada F, Ohata T, Tanaka F, Kamasaki H, Saitsu H, Mizuguchi T, Matsumoto N. FBN2, FBN1, TGFBR1, and TGFBR2 analyses in congenital contractural arachnodactyly. Am J Med Genet A. 2007; 143:694-8.
28. Langenskiold A. Congenital contractural Arachnodactyly. Report of a case and of an operation for knee contracture. J Bone Joint Surg Br Jan 1985; 67-B:44-46.

Χειρουργικό εύρημα μελαγχρωματικού χόνδρου και οστού - Παρουσίαση περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Β.Κ. ΜΠΟΥΡΝΙΑ[1], Α. ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ[1], Α. ΚΑΡΑΜΕΡΗΣ[2], Σ. ΖΑΚΑΣ[3], Θ. ΠΑΠΑΠΟΛΥΧΡΟΝΙΟΥ[3]
[1] Ρευματολογικό Τμήμα Νοσοκομείου ΝΙΜΤΣ
[2] Παθολογοανατομικό τμήμα Νοσοκομείου ΝΙΜΤΣ
[3] Ορθοπαιδική Κλινική Νοσοκομείου ΝΙΜΤΣ

Περίληψη

Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς που υποβλήθηκε σε ολική αρθροπλαστική του γόνατος με διάγνωση οστεοαρθρίτιδας και στο χειρουργικό πεδίο διαπιστώθηκε μαύρη χρώση του αρθρικού χόνδρου αλλά και του οστού. Η παθολογοανατομική εκτίμηση του χειρουργικού παρασκευάσματος του αρθρικού υμένα, του χόνδρου και του οστού έδειξε την ύπαρξη λαχνοοζώδους υμενίτιδας με έντονη εναπόθεση αιμοσιδηρίνης. Στην περιγραφή του περιστατικού γίνεται βιβλιογραφική ανασκόπηση των νοσημάτων που προκαλούν φαιά-μαύρη χρώση του αρθρικού χόνδρου και του οστού.

Λέξεις κλειδιά: Λαχνοοζώδης υμενίτιδα, Αρθρικός χόνδρος, Μελάγχρωση

Surgical finding of pigmented articular cartilage and bone – A case report

V.K. BOURNIA[1], A. ILIOPOULOS[1], A. KARAMERIS[2], S. ZAKAS[3], TH. PAPAPOLYCHRONIOU[3]
[1] Department of Rheumatology
[2] Department of Pathology
[3] Department of Orthopaedics, NIMTS Hospital, Athens, Greece

Summary

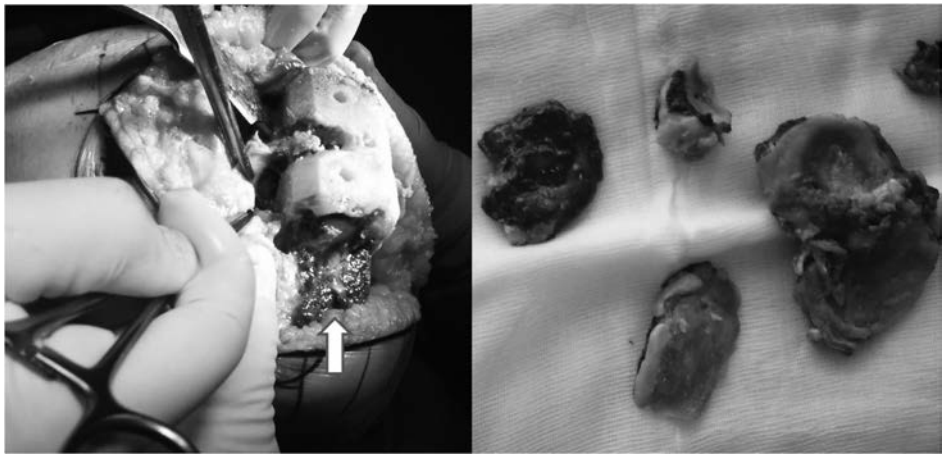
We present the case of a patient who underwent total knee arthroplasty for osteoarthritis. During surgery a dark pigmentation of the joint cartilage and bone was discovered. Pathologic evaluation of the excised synovium, joint cartilage and bone revealed pigmented villonodular synovitis, characterized by the deposition of hemosiderin. A review of the literature is performed to shortly discuss diseases related to a brown-black pigmentation of the cartilage and bone.

Keywords: Pigmented villonodular synovitis, Articular cartilage, Pigmentation

Εισαγωγή

Η ανεύρεση φαιάς-μαύρης χρώσης του αρθρικού χόνδρου και οστού στο χειρουργικό πεδίο, είτε αρθροσκοπικά θέτει ένα διαγνωστικό πρόβλημα που συσχετίζεται με μία πλειάδα παθολογικών καταστάσεων. Κλασικά η μαύρη χρώση των αρθρώσεων έχει συνδεθεί με την αλκαπτονουρία ή ωχρονοσία, όμως παρόμοια εικόνα δίνουν καταστάσεις που σχετίζονται με υποτροπιάζουσα ενδαρθρική αιμορραγία, όπως η αιμορροφιλία και η λαχνοοζώδης υμενίτιδα, αλλά και με αυξημένη τοπική εναπόθεση σιδήρου, όπως η κληρονομική αιμοχρωμάτωση. Παραμελημένες περιπτώσεις ρευματοειδούς ή και ψωριασικής αρθρίτιδας μπορούν επίσης να προκαλέσουν φαιά χρώση του αρθρικού χόνδρου. Σε σπάνιες περιπτώσεις, φάρμακα όπως η μινοκυκλίνη, η μεθυλντόπα και η λεβοντόπα έχουν σχετισθεί με έντονη υπέρχρωση του αρθρικού χόνδρου και οστού. Στο άρθρο παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς που υποβλήθηκε σε ολική αρ-

Εικ. 1. Απλή ακτινογραφία γονάτων (F) της ασθενούς, όπου διακρίνεται μεγάλη στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος στο αριστερό γόνυ και επιχείλια οστεόφυτα.



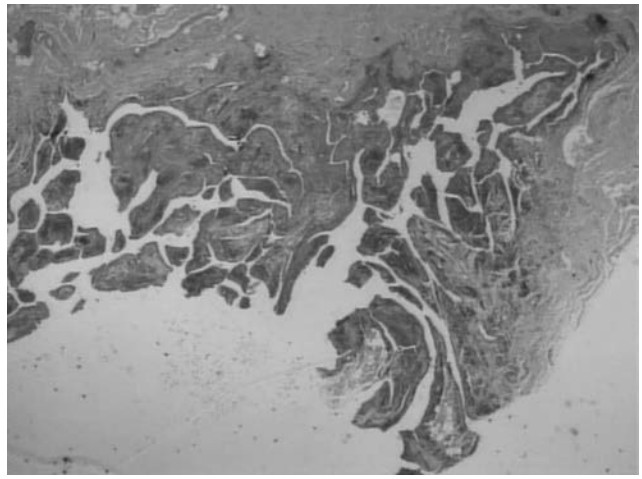
Εικ. 2. Διεγχειρητική φωτογραφία του αριστερού γόνατος και χειρουργικό παρασκεύασμα τμημάτων οστού και χόνδρου στις οποίες απεικονίζεται η υπέρχρωση.

θροπλαστική του γόνατος με τη διάγνωση βαρειάς οστεοαρθρίτιδος. Στο χειρουργικό πεδίο διαπιστώθηκε εκσεσημασμένη μελάγχρωση του αρθρικού χόνδρου και οστού και η επακόλουθη βιοψία διέγνωσε λαχνοοζώδη υμενίτιδα.

Παρουσίαση περιστατικού

Γυναίκα 74 ετών με διάγνωση οστεοαρθρίτιδας αριστερού γόνατος, εισήχθη στην Ορθοπαιδική κλινική του νοσοκομείου μας για προγραμματισμένη ολική αρθροπλαστική. Η ασθενής από ετών εμφάνιζε προοδευτικά επιδεινούμενο άλγος αριστερού γόνατος, το οποίο προκαλούσε μεγάλη δυσχέρεια βάδισης και αδυναμία ανόδου και καθόδου κλίμακας. Κλινικά η ασθενής παρουσίαζε ραιβογονία, περιορισμό της κάμψης του γόνατος στις 100 μοίρες και εικόνα φλεγμονώδους οστεοαρθρίτιδας με αύξηση της τοπικής θερμοκρασίας και μικρή συλλογή αρθρικού υγρού. Η

απλή ακτινογραφία του γόνατος (Εικόνα 1) έδειξε μεγάλη στένωση του έσω μεσαρθρίου διαστήματος και ύπαρξη μικρών επιχειλίων οστεοφυτικών αλλοιώσεων. Ο προεγχειρητικός εργαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικός. Στη διάρκεια του χειρουργείου διαπιστώθηκε φαιά/μαύρη χρώση του αρθρικού χόνδρου και του αρθρικού υμένα (Εικόνα 2). Δείγμα οστού από το άνω άκρο της αριστεράς κνήμης, καθώς και δείγμα χόνδρου και αρθρικού υμένα του αριστερού γόνατος εστάλησαν για παθολογοανατομική εξέταση. Κατά τους χειρουργικούς χειρισμούς το οστούν παρουσίαζε φυσιολογική μακροσκοπική εικόνα και μηχανικές ιδιότητες και η ολική αρθροπλαστική του αριστερού γόνατος ολοκληρώθηκε ομαλά. Η μετεγχειρητική πορεία της ασθενούς υπήρξε ομαλή και η ασθενής εξήλθε την 5η μετεγχειρητική ημέρα. Η ιστολογική εξέταση έδειξε υπερτροφικές λάχνες του αρθρικού υμένα με εναποθέσεις κοκκίων αιμοσιδηρίνης, αλλοιώσεις συμβατές με εικόνα λαχνοοζώδους αρθροοορογονίτιδας (Εικόνα 3).



Εικ. 3. Λαχνοοζώδης αρθροοορογονίτιδα: Παρατηρούνται λαχνωτές προσεκβολές με φλεγμονώδη διήθηση του στρώματος καθώς και εναπόθεση αιμοσιδηρίνης (εικόνα αιμοχρωμάτωσης). Μεγέθυνση Χ100, Αιματοξυλίνη-εωσίνη.

Συζήτηση

Το τυχαίο διεγχειρητικό εύρημα μιας μακροσκοπικά ορατής φαιάς/μαύρης χρώσης του αρθρικού υμένα και του χόνδρου είναι εξαιρετικά εντυπωσιακό και μπορεί να οφείλεται σε διάφορες κλινικές καταστάσεις που συζητούνται συνοπτικά παρακάτω. Παρότι τα αίτια που προκαλούν την μελάγχρωση του αρθρικού χόνδρου είναι ετερόκλητα, συνήθως αυτή οφείλεται είτε σε εναπόθεση κοκκίων αιμοσιδηρίνης, είτε σε εναπόθεση κάποιας χρωστικής, όπως στην περίπτωση της αλκαπτονουρίας ή της μελάγχρωσης από χρήση διαφόρων φαρμάκων.

Το νόσημα που κατεξοχήν χαρακτηρίζεται από μαύρη χρώση του αρθρικού υμένα και του χόνδρου είναι η αλκαπτονουρία ή ωχρονοσία, μία σπάνια, αυτοσωμική, υπολειπόμενη, κληρονομούμενη πάθηση με επίπτωση 1 στις 250.000 με 1.000.000 γεννήσεις [1]. Η μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί το ηπατικό ένζυμο 1,2-διοξυγενάση του ομογεντισικού οξέος, έχει ως συνέπεια τη συσσώρευση και προοδευτική εναπόθεση αυτού του μεταβολίτη στο συνδετικό ιστό των πασχόντων, όπου πολυμερίζεται σε μια μπλε-μαύρη χρωστική, προκαλώντας ωχρονοσική αρθροπάθεια [1]. Χαρακτηριστική της νόσου είναι η μαύρη χρώση των ούρων μετά από αλκαλοποίηση ή όταν παραμείνουν στον ατμοσφαιρικό αέρα. Από κλινικής απόψεως, τα συμπτώματα αρχίζουν συνήθως μετά το 30ο έτος και είναι πιο έντονα στους άνδρες. Προσβάλλονται σε άλλοτε άλλο βαθμό οι σκληροί, οι χόνδροι των ώτων και το δέρμα, κυρίως στις μασχάλες και στη βουβωνική χώρα [1]. Χαρακτηριστική είναι η προσβολή των μεσοσπονδυλίων δίσκων, αρχικά στην οσφυοϊερά και θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης, κι αργότερα και στην αυχενική μοίρα. Τα συμπτώματα ξεκινούν συνήθως αμβληχρά, με χαμηλή οσφυαλγία και δυσκαμψία, η δε κλινική εικόνα μπορεί να θυμίζει αγκυλωτική σπονδυλίτιδα με κύφωση, απώλεια ύψους και περιορισμό του εύρους κινήσεων της σπονδυλικής στήλης. Ακτινολογικά διαπιστώνονται πολλαπλοί στενωμένοι μεσοσπονδύλιοι δίσκοι με γραμμοειδείς ασβεστώσεις, και «ψευδοσυνδεσμόφυτα» που μπορεί να μιμούνται την εικόνα μπαμπού, με τη διαφορά ότι οι ιερολαγόνιες παραμένουν άθικτες [4]. Η προσβολή των χόνδρων των μεγάλων αρθρώσεων συχνά εμφανίζει χαρακτήρες οστεοαρθρίτιδας, με στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος, σκλήρυνση των υποχόνδριων οστών, σχηματισμό κύστεων, οστεόφυτα και εξίδρωμα. Το 50% των ασθενών υποβάλλονται σε αρθροπλαστική μιας μεγάλης άρθρωσης μέχρι την ηλικία των 55 ετών [1]. Θεραπεία δεν υπάρχει και η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική. Μεταξύ των σκευασμάτων που έχουν κατά καιρούς δοκιμασθεί θεραπευτικά η nitisinone, ένας αναστολέας του ενζύμου που παράγει το ομογεντισικό οξύ, φαίνεται να είναι η πλέον υποσχόμενη [1,5].

Η χρόνια χρήση ορισμένων φαρμάκων συσχετίζεται επίσης σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις με τη φαιά/μαύρη χρώση του αρθρικού υμένα και του χόνδρου από εναπόθεση χρωστικής. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μινοκυκλίνη [6], καθώς και η λεβοντόπα και η μεθυλντόπα [7], που προκαλούν μελάγχρωση του χόνδρου των πλευρών, αφήνοντας συνήθως ανεπηρέαστες τις λοιπές αρθρώσεις. Άλλες ουσίες όπως η υδροκινόνη και η κινακρίνη, όταν εφαρμόζονται τοπικά, εμπλέκονται στην εμφάνιση εξωτερικής ωχρονοσίας, που προσβάλλει το δέρμα, χωρίς να προκαλεί συνοδό βλάβη των αρθρώσεων. Επιπλέον, η χρόνια έκθεση σε μικρές δόσεις φαινόλης π.χ. υπό τη μορφή επιθεμάτων καρβολικού οξέος για έλκη, αναφέρεται ότι μπορεί να προκαλέσει μαύρη χρώση του υμένα και του χόνδρου των αρθρώσεων, που υποχωρεί μετά τη διακοπή της έκθεσης [8-9].

Μία άλλη κατηγορία νοσημάτων που προσδίδουν καστανόφαιη χροιά στον αρθρικό υμένα και το χόνδρο είναι όσα σχετίζονται με εναπόθεση αιμοσιδηρίνης στις αρθρώσεις, όπως π.χ. ή λαχνοοζώδης υμενίτιδα, η κληρονομική αιμοχρωμάτωση και τα υποτροπιάζοντα αίμαρθρα στα πλαίσια αιμορροφιλίας ή σε αιμαγγείωμα του αρθρικού υμένα [10]. Φαιά ή σκωριόχρωμη χρώση του αρθρικού υμένα από εναπόθεση κοκκίων αιμοσιδηρίνης προκαλούν ακόμη η αιμοσιδήρωση από πολλαπλές μεταγγίσεις [11-12] και η βαριά ρευματοειδής αρθρίτιδα, λόγω των επαναλαμβανόμενων μικροαιμορραγιών από τον υπερπλαστικό πάνο των αρθρώσεων [13-14].

Η **κληρονομική αιμοχρωμάτωση** περιλαμβάνει μια ετερογενή ομάδα κληρονομούμενων νοσημάτων, που χαρακτηρίζονται από αυξημένη απορρόφηση σιδήρου από το πεπτικό σύστημα και υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο. Ανάλογα με την υποκείμενη μετάλλαξη διακρίνουμε τέσσερις διαφορετικούς υπότυπους της νόσου. [15]. Ο υπότυπος Ι είναι ο συνηθέστερος και οφείλεται σε ομόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου HFE (C282Y). Περίπου 0,44% των Βορειοευρωπαίων είναι ομόζυγοι για μετάλλαξη αυτή, ενώ 10% είναι ετερόζυγοι [16]. Κλινικά, η νόσος αρχίζει με μη ειδικές εκδηλώσεις όπως κόπωση, κακουχία, κοιλιακό άλγος και αρθραλγίες, ενίοτε συνοδευόμενα από ηπατομεγαλία και ήπια αύξηση των τρανσαμινασών. Εξελισσόμενη μπορεί να καταλήξει σε κίρρωση, ηπατοκυτταρικο καρκίνωμα, υποθυρεοειδισμό, υπογοναδισμό, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιακή ανεπάρκεια και αρθρίτιδα [15,17]. Εφόσον η διάγνωση τεθεί εγκαίρως η θεραπεία με αφαιμάξεις βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση [17], ωστόσο, ο μέσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση φθάνει τα 10 χρόνια [18]. Οι αρθρικές εκδηλώσεις της αιμοχρωμάτωσης διαφέρουν από την οστεοαρθρίτιδα ως προς την κατανομή των προσβεβλημένων αρθρώσεων και την ακτινολογική εικόνα. Εκτός από τα γόνατα, τα ισχία και τους ώμους η αιμοχρωμάτωση προσβάλλει και αρθρώσεις που σπανίως επηρεάζονται από οστεοαρθρίτιδα, όπως οι μετακάρπο-φαλαγγικές (ειδικά η δεύτερη και η τρίτη) και οι ποδοκνημικές. Στις απλές ακτινογραφίες απεικονίζονται αγκιστροειδή οστεόφυτα στις μετακάρπο-φαλαγγικές, στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος, σκλήρυνση των χειλέων των οστών και σχηματισμός κύστεων. Σε 50% των περιπτώσεων παρατηρείται εικόνα χονδρασβέστωσης [19]. Στη μαγνητική τομογραφία, η εναπόθεση σιδήρου στην άρθρωση δεν αναδεικνύεται, πιθανώς γιατί η ποσότητά του είναι μικρότερη από τον ουδό που ανιχνεύει η μέθοδος. Επιπλέον, σίδηρος ενδέχεται να μην ανιχνεύεται ούτε στο χειρουργικό παρασκεύασμα του υμένα και του χόνδρου ασθενών με κληρονομική αιμοχρωμάτωση, τόσο μακροσκοπικά όσο και μικροσκοπικά, χωρίς αυτό να αποκλείει τη διάγνωση [20]. Ο μηχανισμός με τον οποίο η εναπόθεση σιδήρου προκαλεί αρθρίτιδα δεν έχει διευκρινισθεί. Στις περισσότερες μελέτες δεν διαπιστώνεται συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της φερριτίνης και στην έκταση της αρθρικής βλάβης, ενώ πολύ συχνά τα συμπτώματα από τις αρθρώσεις δε βελτιώνονται μετά από φλεβοτομή [20]. Πιθανολογείται ότι ο σίδηρος μπορεί να επάγει την παραγωγή ελευθέρων ριζών, να ενεργοποιεί λυτικά ένζυμα που δρουν τοξικά σε καλλιεργημένα χονδροκύτταρα ή να παρεμποδίζει την κάθαρση κρυστάλλων πυροφωσφορικού ασβεστίου από την άρθρωση [21-22].

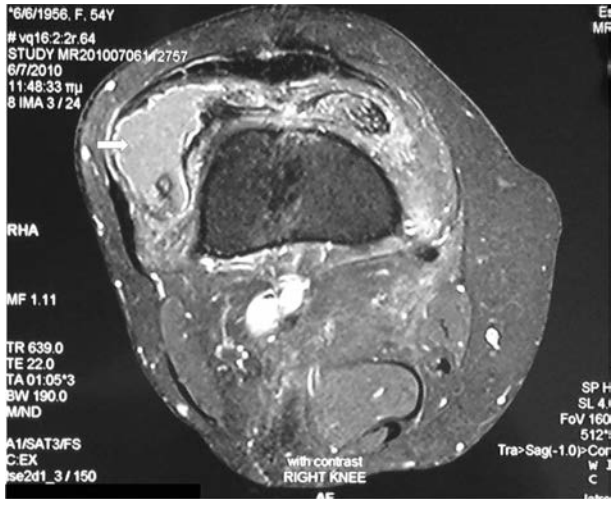
Στην **αιμορροφιλία** τύπου Α ή Β, η έλλειψη των παραγόντων πήξης VIII ή IX, αντίστοιχα, οδηγεί σε αυτόματα, υποτροπιάζοντα αίμαρθρα που μακροπρόθεσμα καταστρέφουν την προσβληθείσα άρθρωση. Το νόσημα κληρονομείται με το φιλοσύνδετο υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η αιμοφιλία Α έχει επίπτωση 1 στις 10.000 ενώ η αιμοφιλία Β είναι πιο σπάνια με επίπτωση 1 στις 25.000 πληθυσμού κατ' έτος [23]. Αίμαρθρο αναπτύσσεται συχνότερα στα γόνατα, τους αγκώνες και τις ποδοκνημικές αν και έχει περιγραφεί επίσης προσβολή των ισχίων και των ώμων. Το αίμα που συγκεντρώνεται στην αρθρική κοιλότητα απομακρύνεται από τα

κύτταρα του αρθρικού υμένα, που σταδιακά εμφανίζουν υπερτροφία και υπερπλασία. Παράλληλα αναπτύσσεται αυξημένη αγγείωση, φλεγμονή και τελικά ίνωση του υμένα. Καθοριστικό ρόλο στην όλη διαδικασία παίζει η παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-6 και ο TNF-α, η αύξημένη έκφραση γονιδίων που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο, επάγοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του αρθρικού υμένα και η υποβάθμιση της ποιότητας του αρθρικού χόνδρου με μείωση της σύνθεσης πρωτεογλυκανών και κολλαγόνου και αύξηση της απόπτωσης των χονδροκυττάρων. Τέλος και στο υποχόνδριο οστούν μπορεί να παρατηρηθεί οστεοπόρωση, σχηματισμός κύστεων, διαβρώσεις και οστεόφυτα [23]. Θεραπευτικά χορηγούνται ανασυνδυασμένοι παράγοντες πήξεως για την πρόληψη των αιμάρθρων, ενώ έχουν δοκιμασθεί κορτικοειδή, anti-TNF-α παράγοντες και IL-10 για τον έλεγχο της φλεγμονής του αρθρικού υμένα και την προστασία του αρθρικού χόνδρου [24].

Τα **αιμαγγειώματα του αρθρικού υμένα** είναι εξαιρετικά σπάνιοι όγκοι που μπορεί να προσβάλλουν οποιαδήποτε άρθρωση, αλλά απαντώνται συχνότερα στο γόνατο. Βιβλιογραφικά έχουν περιγραφεί περίπου 200 περιπτώσεις. Διακρίνονται σε τριχοειδικά, σηραγγώδη ή αρτηριοφλεβώδη. Κλινικά εκδηλώνονται με άλγος και διόγκωση της άρθρωσης. Αποτελούν αιτία ενδαρθρικής αιμορραγίας, η οποία μετά από επανειλημμένες υποτροπές ενδέχεται να προκαλέσει εικόνα αιμοσιδηρωτικής υμενίτιδας αντίστοιχη με την παρατηρούμενη σε ασθενείς με αιμορραγική διάθεση. Η θεραπεία είναι χειρουργική και οι υποτροπές σπάνιες [10].

Η **λαχνοοζώδης υμενίτιδα** είναι ένα σπάνιο, καλόηθες, υπερπλαστικό νόσημα που προσβάλλει τον αρθρικό υμένα και σπανιότερα θυλάκους ή τενόντια έλυτρα. Αφορά εξίσου άνδρες και γυναίκες μεταξύ της τρίτης και τέταρτης δεκαετίας της ζωής και έχει επίπτωση 1.8-2/10^6 στις ΗΠΑ. Η προσβολή είναι κατά κανόνα μονοαρθρική και εντοπίζεται συχνότερα στο γόνατο, ακολουθούμενο από το ισχίο, την ποδοκνημική, τον ώμο και τον αγκώνα [25]. Η νόσος διακρίνεται σε διάχυτη και εντοπισμένη. Η εντοπισμένη μορφή, ιδίως όταν αφορά εξωαρθρικές δομές της άκρας χειρός, χαρακτηρίζεται ως γιγαντοκυτταρικός όγκος του ελύτρου των τενόντων [26].

Μακροσκοπικά ο υμένας εμφανίζεται φαιός λόγω της εναπόθεσης αιμοσιδηρίνης, παχυσμένος, με οζίδια και πολυάριθμες λαχνωτές προσεκβολές. Μικροσκοπικά οι βλάβες χαρακτηρίζονται από θηλώδη, λαχνωτή και οζώδη υπερπλασία του αρθρικού υμένα. Τα κύτταρα της επιφάνειας του υμένα καλύπτουν ένα υπόστρωμα από σφαιρικά μονοπύρηνα και επιθηλιοειδή κύτταρα, από πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα που μοιάζουν με οστεοκλάστες και από κύτταρα πλούσια σε λιπίδια. Τα μονοπύρηνα συχνά περιλαμβάνουν μεγάλες ποσότητες κοκκίων αιμοσιδηρίνης και έχουν κεντρικούς σφαιρικούς πυρήνες με εκσεσημασμένο πυρηνίσκο. Σε ασθενείς με παλαιά βλάβη υπάρχουν μεγάλες ποσότητες κολλαγόνου, ίνωσης και υαλινοποίησης. Σε μικρό αριθμό περιπτώσεων λαχνοοζώδους υμενίτιδος μπορεί να παρατηρηθεί διάβρωση των οστών της άρθρωσης [10].



Εικ. 4. Μαγνητική τομογραφία γόνατος ασθενούς με λαχνοοζώδη υμενίτιδα, σε εγκάρσια τομή, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού. Διακρίνεται αυξημένη ποσότητα υγρού στην άρθρωση (βέλος) και εστίες χαμηλής εντάσεως σήματος που προβάλουν οζωδώς από τον αρθρικό υμένα. Μετά την ενδοφέβια χορήγηση σκιαγραφικού παρατηρήθηκε ενίσχυση ορισμένων εκ των εστιών αυτών.

Η αιτιοπαθογένεια της νόσου δεν είναι απόλυτα κατανοητή. Πιθανώς οφείλεται σε κάποια διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων ή είναι επακόλουθο μιας χρονίζουσας φλεγμονώδους διαδικασίας [27-28]. Κατά άλλους αναπτύσσεται ως αντίδραση στην παρουσία αίματος ή προϊόντων αίματος μέσα στην άρθρωση [29], ενώ έχει διατυπωθεί και η άποψη ότι πρόκειται για νεοπλασματική εξεργασία [30].

Κλινικά οι ασθενείς παρουσιάζονται με πόνο, θερμότητα, οίδημα, περιορισμό της κινητικότητας και

υγρό στην άρθρωση, που συχνά είναι αιμορραγικό. Ο απεικονιστικός έλεγχος με απλές ακτινογραφίες δείχνει οστικές διαβρώσεις, κύστεις, και σκλήρυνση της παρυφής των οστών, με διατήρηση του μεσαρθρίου στα αρχικά στάδια και εξάλειψή του αργότερα, ενώ συχνά διαγράφεται και το υγρό στην άρθρωση λόγω της υψηλής συγκέντρωσής του σε σίδηρο. Κατά κανόνα δεν παρατηρείται παραάρθρική οστεοπόρωση, ενώ οι ενδαρθρικές ασβεστώσεις και τα οστεόφυτα είναι σπάνια [31]. Στην αξονική τομογραφία η βλάβη απεικονίζεται ως μία υπέρπυκνη μάζα μαλακών μορίων στην περιοχή της άρθρωσης ή του τένοντα, ενώ με τη μαγνητική τομογραφία που θεωρείται εξέταση εκλογής για τη λαχνοζώδη υμενίτιδα, επιτυγχάνεται η διάκριση της σύστασης του παθολογικού ιστού βάσει της περιεκτικότητάς του σε αιμοσιδηρίνη ή λιπίδια και της παρουσίας περιοχών φλεγμονώδους ίνωσης (Εικόνα 4, ιδία περίπτωση) [25,31].

Η θεραπεία είναι χειρουργική. Η διάχυτη μορφή της νόσου έχει μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής και απαιτεί ολική ή υφολική υμενεκτομή ή ολική αρθροπλαστική όταν ο αρθρικός χόνδρος έχει υποστεί μεγάλη βλάβη. Η έγχυση ραδιενεργών ισοτόπων στην άρθρωση ή η εξωτερική ακτινοβόλησή της αποτελούν μία αποτελεσματική λύση για ασθενείς με μεγάλη πιθανότητα τοπικής υποτροπής [26,31].

Correspondence
A. Iliopoulos,
Department of Rheumatology, NIMTS Hospital
Monis Petraki 10, PC 11521, Athens, Greece
E-mail: aliliop@otenet.gr

Αλληλογραφία
Αλέξιος Ηλιόπουλος,
Ρευματολογικό Τμήμα Νοσοκομείου ΝΙΜΤΣ,
Μονής Πετράκη 10, ΤΚ 11521, Αθήνα
E-mail: aliliop@otenet.gr

Βιβλιογραφία

1. Phornphutkul C, et al. Natural history of alkaptonuria. N Engl J Med 2002; 347(26):2111-21.
2. Fernandez-Canon JM, et al. The molecular basis of alkaptonuria. Nat Genet 1996; 14(1):19-24.
3. Granadino B, et al. The human homogentisate 1,2-dioxygenase (HGO) gene. Genomics 1997; 43(2):115-22.
4. Maathuis PG and Driessen AP. Painted black. Ann Rheum Dis 2002; 61(2):100-1.
5. Suwannarat P, et al. Use of nitisinone in patients with alkaptonuria. Metabolism 2005; 54(6):719-28.
6. Suwannarat P, et al. Minocycline-induced hyperpigmentation masquerading as alkaptonuria in individuals with joint pain. Arthritis Rheum 2004; 50(11):3698-701.
7. Rausing A and Rosen U. Black cartilage after therapy with levodopa and methyldopa. Arch Pathol Lab Med 1994; 118(5):531-5.
8. Sudesh G. Pigmentation of articular surfaces of bones as an identification factor: a unique case report. Am J Forensic Med Pathol 2006; 27(2): 161-2.
9. Raaijmaakers M, Steenbrugge F, Dierickx C. Ochronosis, arthroscopy of a black knee: a case report and review of the literature. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2008; 16(2):182-4.
10. O'Connell JX. Pathology of the synovium. Am J Clin Pathol 2000; 114(5):773-84.
11. Sella EJ and Goodman AH. Arthropathy secondary to transfusion hemochromatosis. J Bone Joint Surg Am 1973; 55(5):1077-81.
12. Abbott DF and Gresham GA. Arthropathy in transfusional siderosis. Br Med J 1972; 1(5797): 418-9.
13. Senator GB and Muirden KD. Concentration of iron in synovial membrane, synovial fluid, and serum in rheumatoid arthritis and other joint diseases. Ann Rheum Dis 1968; 27(1):49-54.
14. Muirden KD and Senator GB. Iron in the synovial membrane in rheumatoid arthritis and other joint diseases. Ann Rheum Dis 1968; 27(1):38-48.
15. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis - A New Look at an Old Disease. New England Journal of Medicine 2004; 350(23):2383-2397.
16. Adams PC, et al. Hemochromatosis and Iron-Overload Screening in a Racially Diverse Population. New England Journal of Medicine 2005; 352(17):1769-1778.
17. Franchini M. Hereditary iron overload: update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. Am J Hematol 2006; 81(3):202-9.
18. McDonnell SM, et al. A survey of 2,851 patients

with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. Am J Med 1999; 106(6):619-24.
19. Jordan JM. Arthritis in hemochromatosis or iron storage disease. Curr Opin Rheumatol 2004; 16(1):62-6.
20. Carlsson A. Hereditary hemochromatosis: a neglected diagnosis in orthopedics: a series of 7 patients with ankle arthritis, and a review of the literature. Acta Orthop 2009; 80(3):371-4.
21. McCarty DJ, Palmer DW, Garancis JC. Clearance of calcium pyrophosphate dihydrate crystals in vivo. III. Effects of synovial hemosiderosis. Arthritis Rheum 1981; 24(5):706-10.
22. Schumacher HR Jr. Ultrastructural characteristics of the synovial membrane in idiopathic haemochromatosis. Ann Rheum Dis 1972; 31(6): 465-73.
23. Jansen NW, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. Br J Haematol 2008; 143(5):632-40.
24. Jansen NW, et al. Interleukin-10 protects against blood-induced joint damage. Br J Haematol 2008; 142(6):953-61.
25. Al-Nakshabandi NA, et al. Pigmented villonodular synovitis. Clin Radiol 2004; 59(5):414-20.
26. Mendenhall WM, et al. Pigmented villonodular synovitis. Am J Clin Oncol 2006; 29(6):548-50.
27. Granowitz SP, D'Antonio J, Mankin HL. The pathogenesis and long-term end results of pigmented villonodular synovitis. Clin Orthop Relat Res 1976; (114):335-51.
28. Sakkers RJ, de Jong D, van der Heul. X-chromosome inactivation in patients who have pigmented villonodular synovitis. J Bone Joint Surg Am 1991; 73(10):1532-6.
29. Young JM and Hudacek AG. Experimental production of pigmented villonodular synovitis in dogs. Am J Pathol 1954; 30(4):799-811.
30. Ray RA, et al. Cytogenetic evidence of clonality in a case of pigmented villonodular synovitis. Cancer 1991; 67(1):121-5.
31. Spanier D and Harrast M. Pigmented villonodular synovitis: an uncommon presentation of anterior hip pain. Am J Phys Med Rehabil 2005; 84(2): 131-5.

ΟΣΤΟΥΝ

Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι
Τηλ./FAX: 210-6128606
E-mail: eemmo@otenet.gr

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το «ΟΣΤΟΥΝ», επιστημονικό όργανο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών, έχει σκοπό την ενημέρωση και επιμόρφωση των ιατρών πάνω στον τομέα της φυσιολογίας και παθολογίας του μυοσκελετικού συστήματος και ειδικότερα των Μεταβολικών Νοσημάτων των Οστών. Για την πραγμάτωση του σκοπού αυτού το περιοδικό δημοσιεύει:

- Άρθρα του εκδότη.
- Ξένες δημοσιεύσεις. Γράφονται από ξένο, διαπρεπή συγγραφέα κατόπιν συνεννοήσεως με τη συντακτική επιτροπή. Μεταφράζονται με ευθύνη της συντακτικής επιτροπής.
- Ανασκοπήσεις. Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων στις οποίες θα υπογραμμίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις.
- Κλινικές και εργαστηριακές μελέτες.
- Ερευνητικές εργασίες.
- Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις (Case Reports).
- Σεμινάρια, στρογγύλες τράπεζες, συμπόσια.
- Επίκαιρα θέματα. Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα.
- Γράμματα προς τον Εκδότη.

Έκταση άρθρων: Οι ανασκοπήσεις δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 7.500 λέξεις (25 δακτυλογραφημένες σελίδες). Η σύνταξη διατηρεί το δικαίωμα να δημοσιεύει άρθρα ανασκόπησης με μεγαλύτερη έκταση. Οι ερευνητικές εργασίες, καθώς και οι κλινικές και εργαστηριακές μελέτες, δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 3.500 λέξεις. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις και τα επίκαιρα θέματα δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 1.000 λέξεις και τα γράμματα προς τον Εκδότη τις 400 λέξεις.

Σύνταξη των κειμένων: Τα άρθρα πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα με διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί, στη μία μόνο όψη, με περιθώρια τουλάχιστον 3.5 εκ. Σε ξεχωριστή σελίδα γράφονται ο τίτλος, η Ελληνική περίληψη με τους όρους ευρετηρίου, η Αγγλική περίληψη, το κείμενο, οι βιβλιογραφικές παραπομπές, οι πίνακες, οι εικόνες και οι λεζάντες των εικόνων. Η αρίθμηση των σελίδων αρχίζει από τη σελίδα με τον τίτλο. Οι αριθμοί αναγράφονται στο άνω δεξιό μέρος κάθε σελίδας.

Σελίδα με τον τίτλο: Περιλαμβάνει: 1) τον τίτλο του άρθρου, 2) το όνομα του (ων) συγγραφέα (ων), 3) το ίδρυμα από το οποίο προέρχεται η εργασία, 4) το όνομα, διεύθυνση και τηλέφωνο του συγγραφέα, 5) ενδεχόμενες πηγές που ενίσχυσαν και βοήθησαν στην πραγματοποίηση της εργασίας.

Ελληνική περίληψη και όροι ευρετηρίου: Η περίληψη πρέπει να είναι ουσιαστική και κατατοπιστική και να μην υπερβαίνει τις 200 λέξεις. Μετά την περίληψη παρατίθενται 3-10 λέξεις (όροι ή μικρές φράσεις) ευρετηριασμού, απαραίτητες για τη σύνταξη των ευρετηρίων του περιοδικού. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης που χρησιμοποιεί το Index Medicus.

Αγγλική περίληψη (Summary): Στην Αγγλική περίληψη πρέπει να περιλαμβάνονται ο τίτλος και τα ονόματα των συγγραφέων. Η περίληψη πρέπει να είναι εκτεταμένη και να αποτελεί πραγματική σύνοψη του κειμένου. Την αγγλική περίληψη συνοδεύουν οι όροι ευρετηριασμού επίσης στα Αγγλικά.

Βιβλιογραφικές παραπομπές: Η βιβλιογραφία και οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο θα τοποθετούνται με αριθμητική σειρά. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο απαραίτητες βιβλιογραφικές παραπομπές που θα αναφέρονται στο κείμενο. Όταν σε ένα σημείο του κειμένου χρειάζονται πολλές παραπομπές, τότε αναφέρονται με χρονολογική σειρά. Αναγράφονται κατά σειρά τα επώνυμα, τα αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων, το έτος δημοσιεύσεως (σε παρένθεση), ο τίτλος της εργασίας, το όνομα του περιοδικού, ο τόμος και η πρώτη σελίδα του άρθρου, με τις συντομεύσεις που αναφέρονται στο Index Medicus π.χ.

Handler NM (1985) Osteoarthritis as a public health problem.
Clin Rheum Dis 11:175

Προκειμένου για βιβλίο θα αναφέρεται το όνομα του συγγραφέα, η χρονολογία εκδόσεως, ο τίτλος, ο εκδοτικός οίκος και η πόλη που εκδόθηκε το βιβλίο π.χ.

Rasmussen H. Bordier PJ (1974). The Physiological and Cellular Basis of Metabolic Bone Disease. Williams and Wilkins. Baltimore.

Καλούνται οι συγγραφείς να ερευνούν την Ελληνική βιβλιογραφία και να αναφέρονται στους Έλληνες συγγραφείς.

Πίνακες: Δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα σε χωριστή σελίδα ο καθένας. Αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς. Πρέπει να συνοδεύονται από περιεκτική, σύντομη λεζάντα, ώστε για την κατανόησή τους να μην είναι απαραίτητη η αναφορά του αναγνώστη στο κείμενο.

Εικόνες (σχήματα, φωτογραφίες): Τα σχήματα (σχεδιαγράμματα) πρέπει να γίνονται σε ριζόχαρτο με σινική μελάνη ή ραπιντογράφο. Το ίδιο ισχύει και για τα στοιχεία που αναφέρονται σε αυτά. Οι φωτογραφίες πρέπει να είναι ασπρόμαυρες, τυπωμένες σε γυαλιστερό χαρτί, στο πίσω μέρος του οποίου να σημειώνεται με απλό μολύβι το όνομα του συγγραφέα και ο αριθμός της εικόνας όπως μπαίνει στο κείμενο. Ένα βέλος δείχνει το πάνω μέρος της φωτογραφίας. Εάν χρησιμοποιηθούν εικόνες ασθενών θα πρέπει τα πρόσωπά τους να μην διακρίνονται, αλλιώς θα πρέπει να υποβληθεί στη Σύνταξη έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση των φωτογραφιών. Εάν μία φωτογραφία έχει δημοσιευθεί αλλού πρέπει να συνοδεύεται από γραπτή άδεια του εκδότη που έχει το copyright αναδημοσίευσης της φωτογραφίας. Στη λεζάντα της φωτογραφίας θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσής της. Οι λεζάντες των σχημάτων και των φωτογραφιών δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα, σε ξεχωριστή σελίδα και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς.

Γλώσσα: Ως γλώσσα του περιοδικού θεωρείται η νεοελληνική και ως σύστημα γραφής το μονοτονικό. Ξένοι όροι πρέπει να αποφεύγονται, ιδίως όταν υπάρχουν αντίστοιχοι Ελληνικοί σε χρήση. Αν ο Ελληνικός όρος θεωρηθεί αδόκιμος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ο ξενικός σε παρένθεση.

Τα άρθρα που υποβάλλονται θα θεωρούνται για δημοσίευση με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα ή το ίδιο το κείμενο δεν έχουν δημοσιευθεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Ό,τι δημοσιεύεται στο «ΟΣΤΟΥΝ» δεν μπορεί να αναδημοσιευθεί χωρίς τη γραπτή έγκριση του Διευθυντή Σύνταξης.

Τα προς δημοσίευση άρθρα θα πρέπει να στέλνονται σε 3 πλήρη αντίγραφα, με συνοδευτική επιστολή, στη διεύθυνση: «ΟΣΤΟΥΝ», Διευθυντή Σύνταξης, Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: PROTELOS 2 g κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.
2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε φακελλίσκος περιέχει 2 g strontium ranelate. Έκδοχο: Κάθε φακελλίσκος περιέχει επίσης 20 mg ασπαρτάμη (E951). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.
3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα. Κίτρινα κοκκία.
4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: *4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:* Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες για τη μείωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων και καταγμάτων ισχίου (βλ. παράγραφο 5.1). *4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:* Δοσολογία: Η συνιστώμενη δόση είναι ένας φακελλίσκος των 2 g μία φορά ημερησίως από το στόμα. Λόγω της φύσης της υπό θεραπείας νόσου, το strontium ranelate προορίζεται για μακροχρόνια χρήση. Η απορρόφηση του strontium ranelate μειώνεται από την πρόσληψη τροφής, γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων, επομένως το PROTELOS πρέπει να χορηγείται μεταξύ των γευμάτων. Λόγω της βραδείας απορρόφησής του, το PROTELOS πρέπει να λαμβάνεται πριν από το βραδυνό ύπνο, κατά προτίμηση τουλάχιστον δύο ώρες μετά από το φαγητό (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2). Οι ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με strontium ranelate πρέπει να λαμβάνουν βιταμίνη D και συμπληρώματα ασβεστίου, εάν η πρόσληψη μέσω της τροφής είναι ανεπαρκής. Πληθυσμός ηλικιωμένων: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του strontium ranelate έχουν τεκμηριωθεί σε ευρύ φάσμα ηλικιών (έως και 100 ετών τη στιγμή της ένταξης) μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας σε σχέση με την ηλικία. Νεφρική ανεπάρκεια: Το strontium ranelate δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-70 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2). Ηπατική ανεπάρκεια: Καθώς το strontium ranelate δεν μεταβολίζεται, δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Παιδιατρικός πληθυσμός: Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του PROTELOS σε παιδιά κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Από του στόματος χρήση. Τα κοκκία στους φακελλίσκους θα πρέπει να λαμβάνονται ως εναιώρημα σε ποτήρι που περιέχει τουλάχιστον 30 ml (περίπου το ένα τρίτο ενός κανονικού ποτηριού) νερού. Παρ' όλο που σε μελέτες κατά τη χρήση έχει δειχθεί ότι το strontium ranelate είναι σταθερό ως εναιώρημα για 24 ώρες μετά τη σύστασή του, το εναιώρημα θα πρέπει να πίνεται αμέσως μετά την παρασκευή του. *4.3 Αντενδείξεις:* Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. *4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:* Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια των οστών σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που λαμβάνουν strontium ranelate, το PROTELOS δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min (βλ. παράγραφο 5.2). Σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική, συνιστάται περιοδική αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η εξακολούθηση της θεραπείας με PROTELOS σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση. Φλεβική θρομβοεμβολή: Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η θεραπεία με strontium ranelate συσχετίσθηκε με μία αύξηση στην ετήσια συχνότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής (βλ. παράγραφο 4.8). Το αίτιο αυτού του ευρήματος είναι άγνωστο. Το PROTELOS πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕ, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που είχαν στο παρελθόν ιστορικό ΦΘΕ. Όταν το φάρμακο χορηγείται σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο ή σε ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕ, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα πιθανά σημεία και συμπτώματα της ΦΘΕ και πρέπει να λαμβάνονται επαρκή προληπτικά μέτρα. Δερματικές αντιδράσεις: Περιστατικά συνδρόμου σοβαρής υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου, συγκεκριμένα, φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), μοιραίων ορισμένες φορές, έχουν αναφερθεί με τη χρήση του PROTELOS (βλ. παράγραφο 4.8). Το σύνδρομο DRESS χαρακτηρίζεται από εξάνθημα, πυρετό, ηωσινοφιλία και συστηματικές επιπτώσεις (π.χ. αδενοπάθεια, ηπατίτιδα, διάμεσος νεφροπάθεια, διάμεσος πνευμονοπάθεια). Ο χρόνος έως την εκδήλωση ήταν συνήθως 3-6 εβδομάδες περίπου και η έκβαση στις περισσότερες περιπτώσεις ευνοϊκή με τη διακοπή του PROTELOS και μετά την έναρξη αγωγής με κορτικοστεροειδή. Η ανάνηψη μπορούσε να είναι βραδεία και έχουν αναφερθεί υποτροπές του συνδρόμου σε κάποιες περιπτώσεις μετά από διακοπή αγωγής με κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να διακόπτουν το PROTELOS άμεσα και μόνιμα όταν εκδηλώνεται εξάνθημα και να αναζητούν ιατρική συμβουλή. Οι ασθενείς που έχουν διακόψει την αγωγή λόγω αντιδράσεων υπερευαισθησίας ή άλλων σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων δεν θα πρέπει να ξαναρχίζουν την αγωγή με PROTELOS. Αλληλεπίδραση με εργαστηριακή εξέταση: Το στρόντιο παρεμβαίνει στις χρωματομετρικές μεθόδους για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων του ασβεστίου στο αίμα και στα ούρα. Επομένως, στην ιατρική πράξη πρέπει να χρησιμοποιούνται μέθοδοι φασματομετρία ατομικής εκπομπής επαγωγικώς συζευγμένου πλάσματος ή φασματομετρία ατομικής απορρόφησης για να εξασφαλίζεται η ακριβής αξιολόγηση των συγκεντρώσεων ασβεστίου στο αίμα και στα ούρα. Έκδοχο: Το PROTELOS περιέχει πηγή φαινυλαλανίνης, η οποία μπορεί να είναι βλαβερή για άτομα που πάσχουν από φαινυλκετονουρία. *4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:* Η τροφή, το γάλα, τα γαλακτοκομικά παράγωγα και τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο μπορούν να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα του strontium ranelate κατά περίπου 60-70%. Συνεπώς, μεταξύ της χορήγησης του PROTELOS και των προϊόντων αυτών πρέπει να μεσολαβεί ένα διάστημα τουλάχιστον δύο ωρών (βλ. παράγραφο 5.2). Δεδομένου ότι τα δισθενή κατιόντα μπορούν να σχηματίσουν σύμπλοκα στο γαστρεντερικό σύστημα με τα αντιβιοτικά που ανήκουν στις τετρακυκλίνες και τις κινολόνες που χορηγούνται από το στόμα, και συνεπώς να μειώσουν την απορρόφησή τους, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση του strontium ranelate με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Ως προληπτικό μέτρο, η θεραπεία με το PROTELOS πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντιβιοτικά που ανήκουν στις τετρακυκλίνες ή στις κινολόνες και χορηγούνται από του στόματος. Μία μελέτη κλινικής αλληλεπίδρασης in vivo έδειξε ότι η χορήγηση υδροξειδίων του αργιλίου και του μαγνησίου, είτε δύο ώρες πριν είτε μαζί με το strontium ranelate, προκάλεσε μικρή μείωση στην απορρόφηση του strontium ranelate (μείωση της AUC κατά 20-25%), ενώ η απορρόφηση ήταν σχεδόν ανεπηρέαστη όταν το αντιόξινο χορηγήθηκε δύο ώρες μετά από το strontium ranelate. Συνεπώς, είναι προτιμότερο να χορηγούνται τα αντιόξινα τουλάχιστον δύο ώρες μετά τη λήψη του PROTELOS. Παρόλα αυτά, όταν αυτό το δοσολογικό σχήμα δεν είναι πρακτικό λόγω της συνιστώμενης χορήγησης του PROTELOS πριν από το βραδινό ύπνο, η ταυτόχρονη λήψη παραμένει αποδεκτή. Δεν έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση με τα συμπληρώματα βιταμίνης D που χορηγούνται από του στόματος. Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών δεν έχουν βρεθεί στοιχεία κλινικών αλληλεπιδράσεων ή σχετιζόμενης αύξησης των επιπέδων στροντίου στο αίμα με φαρμακευτικά προϊόντα που αναμένεται συνήθως να συγχορηγούνται με το PROTELOS στον πληθυσμό-στόχο. Αυτά περιλάμβαναν: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος), ανιλίδια (όπως παρακεταμόλη), αποκλειστές Η2 και αναστολείς των αντλιών πρωτονίων, διουρητικά, διγοξίνη και καρδιακές γλυκοσίδες, οργανικά νιτρώδη και άλλα αγγειοδιασταλτικά για καρδιακές παθήσεις, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, β-αποκλειστές, αναστολείς του ΜΕΑ, ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης ΙΙ, εκλεκτικούς β-2 αδρενεργικούς αγωνιστές, αντιηπτικά από το στόμα, αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων, στατίνες, ψιμπράτες και παράγωγα βενζοδιαζεπίνης. *4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:* Κύηση: Το PROTELOS προορίζεται για χορήγηση μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση strontium ranelate σε εγκύους. Σε υψηλές δόσεις, μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναστρέψιμες επιδράσεις στα οστά εμβρύων αρουραίων και κονίκλων που ακολούθησαν θεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν το PROTELOS χρησιμοποιηθεί εκ παραδρομής κατά τη διάρκεια της κύησης, πρέπει να διακοπεί η λήψη του. Γαλουχία: Φυσικο-χημικά στοιχεία υποδηλώνουν την απέκκριση του strontium ranelate στο ανθρώπινο γάλα. Το PROTELOS δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Γονιμότητα: Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στη γονιμότητα άρρενων και θήλεων κατά τις μελέτες σε πειραματόζωα. *4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:* Το strontium ranelate δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. *4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:* Το PROTELOS έχει μελετηθεί σε κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν περίπου 8.000 άτομα. Η μακροχρόνια ασφάλεια έχει αξιολογηθεί σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, που ακολούθησαν θεραπεία για διάστημα έως 60 μήνες με strontium ranelate 2g/ημέρα (n=3.352) ή με εικονικό φάρμακο (n=3.317) σε μελέτες φάσης ΙΙΙ. Η μέση ηλικία κατά την ένταξη ήταν τα 75 έτη και το 23% των ασθενών που εντάχθηκαν ήταν ηλικίας 80 έως 100 ετών. Δεν υπήρχαν διαφορές στη φύση των ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των ομάδων αγωγής ανεξαρτήτως εάν οι ασθενείς ήταν ηλικίας κάτω ή άνω των 80 κατά την ένταξη. Οι συνολικές συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με το strontium ranelate δεν διέφεραν από το εικονικό φάρμακο και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες και παροδικές. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία και διάρροια και αναφέρθηκαν γενικά στην αρχή της θεραπείας, χωρίς αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ των ομάδων στη συνέχεια. Η διακοπή της θεραπείας οφειλόταν κυρίως στη ναυτία (1,3% και 2,2% στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και του strontium ranelate αντίστοιχα). Στις μελέτες φάσης ΙΙΙ, η ετήσια συχνότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) που παρατηρήθηκε για περισσότερα από 5 χρόνια ήταν περίπου 0,7%, με σχετικό κίνδυνο 1,4 (95% CI = [1,0 ; 2,0]) για τις ασθενείς που έλαβαν strontium ranelate σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών και/ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του strontium ranelate. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οριζόμενες ως οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρείται ότι είναι τουλάχιστον πιθανόν να αποδοθούν στη θεραπεία με strontium ranelate σε μελέτες φάσης ΙΙΙ, αναφέρονται στη συνέχεια με βάση την ακόλουθη συνθήκη (συχνότητες σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο): πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1,000, <1/100), σπάνιες (>1/10,000, <1/1,000), πολύ σπάνιες (<1/10,000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα *Κατηγορία συχνότητας* **Ανεπιθύμητη ενέργεια**	Ποσοστό Ασθενών που εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες **Αγωγή** Strontium ranelate (n=3352)	Εικονικό φάρμακο (n=3317)
Ψυχιατρικές διαταραχές		
Μη γνωστή συχνότητα[a]: Συγχυτική κατάσταση	-	-
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Συχνές: Κεφαλαλγία	3,3%	2,7%
Διαταραχές της συνείδησης	2,6%	2,1%
Απώλεια μνήμης	2,5%	2,0%
Όχι συχνές: Σπασμοί	0,4%	0,1%
Αγγειακές διαταραχές		
Συχνές: Φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ)	2,7%	1,9%
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		
Μη γνωστή συχνότητα[a]: Βρογχική υπερδραστηριότητα	-	-
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
Συχνές: Ναυτία	7,1%	4,6%
Διάρροια	7,0%	5,0%
Χαλαρά κόπρανα	1,0 %	0,2%
Μη γνωστή συχνότητα[a]: Έμετος	-	-
Κοιλιακός Πόνος	-	-
Ερεθισμός του στοματικού βλεννογόνου (στοματίτιδα και/ή εξέλκωση του στόματος)	-	-
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		
Μη γνωστή συχνότητα[a]: Αυξημένες τρανσαμινάσες του ορού (σε συνδυασμό με δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας)	-	-
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Συχνές: Δερματίτιδα	2,3%	2,0%
Έκζεμα	1,8%	1,4%
Μη γνωστή συχνότητα[a]: Δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, αγγειοοίδημα)	-	-
Περιστατικά συνδρόμου σοβαρής υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση και DRESS (βλ. παράγραφο 4.4)	-	-
Αλωπεκία	-	-
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Μη γνωστή συχνότητα[a]: Μυοσκελετικός πόνος (μυϊκός σπασμός, μυαλγία, πόνος οστών, αρθραλγία & πόνος άκρων)	-	-

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Μη γνωστή συχνότητα[α]:	Περιφερικό οίδημα	-	-
	Πυρεξία (σε συνδυασμό με δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας)	-	-

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές:	Αυξημένη Κρεατινική φωσφοκινάση (CPK) στο αίμα[β]	1,4%	0,6%

[α] Εμπειρία μετά την κυκλοφορία - [β] Μυοσκελετικό κλάσμα > 3 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτές οι τιμές επανήλθαν αυτόματα στο φυσιολογικό χωρίς τροποποίηση της θεραπείας.

4.9 Υπερδοσολογία: Σε κλινική μελέτη που διερεύνησε την επαναλαμβανόμενη χορήγηση 4 g strontium ranelate την ημέρα για 25 ημέρες σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, διαπιστώθηκε καλή ανοχή. Η εφ' άπαξ χορήγηση δόσεων έως 11 g σε υγιείς νεαρούς άρρενες εθελοντές δεν προκάλεσε κάποιο ιδιαίτερο σύμπτωμα. Μετά από επεισόδια υπερδοσολογίας κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών (έως 4 g/ημέρα για μέγιστη διάρκεια 147 ημερών), δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σχετιζόμενες ενέργειες. Η χορήγηση γάλακτος ή αντιόξινων μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της απορρόφησης της δραστικής ουσίας. Σε περίπτωση σημαντικής υπερδοσολογίας, ο έμετος μπορεί να είναι μία επιλογή για την απομάκρυνση της ποσότητας της δραστικής ουσίας που δεν έχει απορροφηθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: *5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:* Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τη θεραπεία παθήσεων των οστών - Άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την οστική δομή και την πρόσληψη μεταλλικών στοιχείων, κωδικός ATC: M05BX03. Μηχανισμός δράσης: In vitro, το strontium ranelate: - αυξάνει την παραγωγή οστού σε καλλιέργειες οστίτη ιστού, καθώς και την αντιγραφή των πρόδρομων οστεοβλαστών και τη σύνθεση κολλαγόνου σε καλλιέργειες οστικών κυττάρων, - μειώνει την οστική απορρόφηση μειώνοντας τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και τη δραστηριότητα απορρόφησης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μία εκ νέου ισορροπία στη διαδικασία οστικής ανακατασκευής, ευνοώντας την παραγωγή οστού. Η δράση του strontium ranelate μελετήθηκε σε διάφορα μη-κλινικά μοντέλα. Πιο συγκεκριμένα, σε άθικτους αρουραίους, το strontium ranelate αυξάνει την οστική μάζα των δοκιδωτών οστών, τον αριθμό των δοκίδων και το πάχος τους, πράγμα που οδηγεί στη βελτίωση της οστικής αντοχής. Στον οστίτη ιστό πειραματοζώων και ανθρώπων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, το στρόντιο απορροφάται κυρίως στην επιφάνεια κρυστάλλων και ελάχιστα μόνο υποκαθιστά το ασβέστιο στον κρύσταλλο του απατίτη του νεοπαραχθέντος οστού. Το strontium ranelate δεν μεταβάλλει τα χαρακτηριστικά των κρυστάλλων των οστών. Σε βιοψίες οστών της λαγόνιας ακρολοφίας που διενεργήθηκαν έως και μετά από 60 μήνες θεραπείας με strontium ranelate 2 g/ημέρα σε μελέτες φάσης III, δεν διαπιστώθηκαν βλαπτικές επιδράσεις στην ποιότητα των οστών ή στην πρόσληψη μεταλλικών στοιχείων. Οι συνδυασμένες επιδράσεις της κατανομής του στροντίου στα οστά (βλ. παράγραφο 5.2) και της αυξημένης απορρόφησης του στροντίου με ακτίνες Χ σε σύγκριση με το ασβέστιο, οδηγεί σε μία ενίσχυση της οστικής πυκνότητας σε μεταλλικά στοιχεία (BMD) με μέτρηση απορρόφησης ακτίνων Χ διπλού φωτονίου (dual-photon X-ray absorptiometry- DXA). Σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία οι παράγοντες αυτοί ευθύνονται για το 50% περίπου της μετρούμενης μεταβολής στην BMD μετά από 3 χρόνια θεραπείας με PROTELOS 2 g/ημέρα. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν ερμηνεύονται οι μεταβολές της BMD κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PROTELOS. Σε μελέτες φάσης III, οι οποίες καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με PROTELOS κατά των καταγμάτων, η μετρούμενη μέση BMD αυξήθηκε από την αρχική τιμή με το PROTELOS κατά περίπου 4% ανά έτος στην οσφυική μοίρα και 2% ανά έτος στον αυχένα του μηριαίου οστού, φτάνοντας στο 13% έως 15% και στο 5% έως 6% αντίστοιχα μετά από 3 χρόνια, ανάλογα με τη μελέτη. Σε μελέτες φάσης III, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, οι βιοχημικοί δείκτες παραγωγής οστού (αλκαλική φωσφατάση των οστών και C-τελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου Ι) αυξήθηκαν και οι δείκτες οστικής απορρόφησης (συνδεδεμένα διασταυρούμενα C-τελοπεπτίδια του ορού και Ν-τελοπεπτίδια των ούρων) μειώθηκαν από τον τρίτο μήνα θεραπείας έως τα 3 έτη. Δευτερευόντως ως προς τις φαρμακολογικές ενέργειες του strontium ranelate, παρατηρήθηκαν ελαφρές μειώσεις των συγκεντρώσεων του ασβεστίου και της παραθυρεοειδικής ορμόνης (PTH) στον ορό, αυξήσεις των συγκεντρώσεων του φωσφόρου στο αίμα και της δραστικότητας της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης, χωρίς να παρατηρηθούν κλινικές επιπτώσεις. Κλινική αποτελεσματικότητα: Η οστεοπόρωση ορίζεται ως η κατάσταση όπου η οστική πυκνότητα (BMD) της σπονδυλικής στήλης ή του ισχίου είναι τουλάχιστον 2,5 SD χαμηλότερη από τη μέση τιμή ενός υγιούς νέου πληθυσμού. Με τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση έχει συνδεθεί ένας αριθμός παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων της χαμηλής οστικής μάζας, της χαμηλής οστικής πυκνότητας σε μεταλλικά στοιχεία, της πρόωρης εμμηνόπαυσης, του ιστορικού καπνίσματος και του οικογενειακού ιστορικού οστεοπόρωσης. Η κλινική συνέπεια της οστεοπόρωσης είναι τα κατάγματα. Ο κίνδυνος για κατάγματα αυξάνεται όσο αυξάνεται ο αριθμός των παραγόντων κινδύνου. Θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης: Το πρόγραμμα μελετών για την αποφυγή καταγμάτων με το PROTELOS αποτελείτο από δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης ΙΙΙ: τη μελέτη SOTI και τη μελέτη TROPOS. Η SOTI περιέλαβε 1.649 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση (χαμηλή οσφυϊκή BMD και προηγούμενο σπονδυλικό κάταγμα) και με μέση ηλικία τα 70 χρόνια. Η TROPOS περιέλαβε 5.091 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (χαμηλή BMD του αυχένα του μηριαίου οστού και προηγούμενο κάταγμα σε περισσότερες από τις μισές συμμετέχουσες) και με μέση ηλικία τα 77 χρόνια. Συγκεντρωτικά, οι μελέτες SOTI και TROPOS περιέλαβαν 1.556 ασθενείς ηλικίας άνω των 80 ετών κατά την ένταξη (23,1% του πληθυσμού των μελετών). Εκτός από τη θεραπεία τους (2 g/ημέρα strontium ranelate ή εικονικό φάρμακο), οι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D κατά τη διάρκεια και των δύο μελετών. Το PROTELOS μείωσε το σχετικό κίνδυνο για νέα σπονδυλικά κατάγματα κατά 41% μέσα σε 3 χρόνια στη μελέτη SOTI (πίνακας 1). Η επίδραση ήταν σημαντική από το πρώτο έτος. Παρόμοια οφέλη καταδείχθηκαν σε γυναίκες με πολλαπλά κατάγματα κατά την ένταξη. Σε σχέση με τα κλινικά σπονδυλικά κατάγματα (προσδιοριζόμενα ως τα κατάγματα που συνοδεύονται από οσφυαλγία και/ή απώλεια σωματικού ύψους κατά τουλάχιστον 1 cm), ο σχετικός κίνδυνος μειώθηκε κατά 38%. Το PROTELOS επίσης μείωσε τον αριθμό των ασθενών με απώλεια σωματικού ύψους κατά τουλάχιστον 1 cm, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής, όπως έγινε με την ειδική κλίμακα QUALIOST καθώς και με τη βαθμολογία αντίληψης Γενικής Υγείας (General Health perception) της γενικής κλίμακας SF-36, κατέδειξε το όφελος του PROTELOS, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η αποτελεσματικότητα του PROTELOS στη μείωση του κινδύνου για νέα σπονδυλικά κατάγματα επιβεβαιώθηκε με τη μελέτη TROPOS, συμπεριλαμβανομένων οστεοπορωτικών ασθενών χωρίς κατάγματα λόγω ευθραυστότητας κατά την ένταξη. Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 80 ετών κατά την ένταξη, η συγχωνευμένη ανάλυση των μελετών SOTI και TROPOS έδειξε ότι το PROTELOS μείωσε το σχετικό κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά 32% στα 3 χρόνια (συχνότητα εμφάνισης 19,1% με το strontium ranelate συγκριτικά με 26,5% με το εικονικό φάρμακο). Σε μία ανάλυση a-posteriori ασθενών από το σύνολο των μελετών SOTI και TROPOS με αρχική BMD της οσφυϊκής μοίρας και/ή του αυχένα του μηριαίου οστού σε επίπεδα οστεοπενίας και χωρίς προηγούμενο σπονδυλικό κάταγμα αλλά με τουλάχιστον έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου για κάταγμα (N=176), το PROTELOS μείωσε τον κίνδυνο για το πρώτο σπονδυλικό κάταγμα κατά 72% μέσα σε 3 χρόνια (συχνότητα εμφάνισης σπονδυλικού κατάγματος 3,6% με το strontium ranelate σε σύγκριση με 12,0% με το εικονικό φάρμακο). Μία ανάλυση a-posteriori έγινε σε υποομάδα ασθενών από τη μελέτη TROPOS που εμφάνιζαν ιδιαίτερο ιατρικό ενδιαφέρον και υψηλό κίνδυνο καταγμάτων [οριζόμενο ως T-score ≤-3SD για τη BMD του αυχένα του μηριαίου οστού (το εύρος του παρασκευαστή αντιστοιχεί σε -2,4 SD χρησιμοποιώντας NHANES III) και ηλικίας ≥74 ετών (n=1.977, δηλαδή 40% του πληθυσμού της μελέτης TROPOS)]. Στην ομάδα αυτή, για περισσότερα από 3 χρόνια θεραπείας, το PROTELOS μείωσε τον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου κατά 36% σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (πίνακας 2).Παιδιατρικός πληθυσμός. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκου απέσυρε την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με PROTELOS σε όλες τις υπο-ομάδες παιδιατρικού πληθυσμού στην οστεοπόρωση (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). *5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:* Το strontium ranelate αποτελείται από 2 άτομα σταθερού στροντίου και 1 μόριο ρανελικού οξέος, με το οργανικό τμήμα να επιτρέπει τον καλύτερο συνδυασμό ως προς το μοριακό βάρος, τη φαρμακοκινητική και την ανοχή του φαρμακευτικού προϊόντος. Η φαρμακοκινητική του στροντίου και του ρανελικού οξέος έχουν αξιολογηθεί σε υγιείς νεαρούς άνδρες και σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς και κατά τη διάρκεια μακροπρόθεσμης έκθεσης σε μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες συμπεριλαμβανομένων και ηλικιωμένων γυναικών. Λόγω της υψηλής του πολικότητας, η απορρόφηση, η κατανομή και σύνδεση του ρανελικού οξέος με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή. Δεν σημειώνεται συσσώρευση ρανελικού οξέος και δεν υπάρχουν στοιχεία μεταβολισμού σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους. Το απορροφημένο ρανελικό οξύ απομακρύνεται γρήγορα αμετάβλητο μέσω των νεφρών. Απορρόφηση: Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του στροντίου είναι περίπου 25% (εύρος 19-27%) μετά από χορήγηση μίας δόσης 2 g strontium ranelate από του στόματος. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται 3-5 ώρες μετά από μία μεμονωμένη δόση των 2 g. Σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας. Η λήψη του strontium ranelate μαζί με ασβέστιο ή φαγητό μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του στροντίου κατά 60-70% περίπου, σε σύγκριση με τη λήψη του 3 ώρες μετά από ένα γεύμα. Λόγω της σχετικά βραδείας απορρόφησης του στροντίου, η λήψη φαγητού και ασβεστίου θα πρέπει να αποφεύγεται τόσο πριν όσο και μετά από τη χορήγηση του PROTELOS. Τα συμπληρώματα βιταμίνης D που λαμβάνονται από το στόμα δεν επηρεάζουν την έκθεση στο στρόντιο. Κατανομή: Το στρόντιο έχει όγκο κατανομής περίπου 1 l/kg. Η σύνδεση του στροντίου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι χαμηλή (25%) και το στρόντιο έχει υψηλή συγγένεια με τον οστίτη ιστό. Η μέτρηση της συγκέντρωσης του στροντίου σε βιοψίες οστών της λαγόνιας ακρολοφίας σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με 2 g/ημέρα strontium ranelate για έως και 60 μήνες, καταδεικνύει ότι οι συγκεντρώσεις του στροντίου στα οστά μπορεί να φτάσουν στα μέγιστα σταθερά επίπεδα μετά από περίπου 3 χρόνια θεραπείας. Δεν υπάρχουν στοιχεία σε ασθενείς που να αποδεικνύουν τη φαρμακοκινητική της απομάκρυνσης του στροντίου από οστά που δεν υπόκεινται σε θεραπεία. Μεταβολισμός: Ως διαθενές κατιόν, το στρόντιο δεν μεταβολίζεται. Το strontium ranelate δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Απομάκρυνση: Η απομάκρυνση του στροντίου είναι χρονο- και δοσο-εξαρτώμενη. Η αποτελεσματική ημιπερίοδος ζωής του στροντίου είναι περίπου 60 ώρες. Η απέκκριση του στροντίου γίνεται μέσω των νεφρών και της γαστρεντερικής οδού. Η κάθαρσή του στο πλάσμα είναι περίπου 12 ml/min (CV 22%) και η νεφρική του κάθαρση περίπου 7 ml/min (CV 28%). Φαρμακοκινητική σε ειδικές κλινικές καταστάσεις: Ηλικιωμένοι: Τα πληθυσμιακά στοιχεία φαρμακοκινητικής δεν έδειξαν να υπάρχει σχέση μεταξύ της ηλικίας και της φαινόμενης κάθαρσης του στροντίου στον πληθυσμό-στόχο. Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-70 ml/min), η κάθαρση του στροντίου μειώνεται καθώς ελαττώνεται η κάθαρση κρεατινίνης (περίπου 30% μείωση για το εύρος κάθαρσης κρεατινίνης 30 έως 70 ml/min) και συνεπώς προκαλεί αύξηση στα επίπεδα του στροντίου στο πλάσμα. Σε μελέτες φάσης ΙΙΙ, το 85% των ασθενών παρουσίαζε κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 70 ml/min και 6% λιγότερο από 30 ml/min κατά την ένταξη και η μέση κάθαρση κρεατινίνης ήταν περίπου 50 ml/min. Συνεπώς, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν στοιχεία φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min). Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια: Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά στοιχεία σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Λόγω των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων του στροντίου, δεν αναμένεται κάποια επίδραση. *5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:* Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Η χρόνια από του στόματος χορήγηση strontium ranelate σε τρωκτικά, σε υψηλές δόσεις προκάλεσε ανωμαλίες στα οστά και τα δόντια, οι οποίες ήταν κυρίως αυτόματα κατάγματα και καθυστέρηση στην πρόσληψη μεταλλικών στοιχείων. Αυτές οι ενέργειες αναφέρθηκαν για επίπεδα στροντίου 2-3 φορές υψηλότερα από τα κλινικά επίπεδα στροντίου στα οστά μετά από μακροχρόνια χορήγηση και ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Τοξικολογικές μελέτες ανάπτυξης σε αρουραίους και κονίκλους κατέληξαν σε ανωμαλίες των οστών και των δοντιών (π.χ. κύρτωση σε επιμήκη οστά και κυματοειδή πλευρά) στους απογόνους. Στους αρουραίους, αυτές οι ενέργειες ήταν αναστρέψιμες 8 εβδομάδες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

Πίνακας 1: Συχνότητα εμφάνισης ασθενών με σπονδυλικό κάταγμα και μείωση σχετικού κινδύνου

	Εικονικό φάρμακο	PROTELOS	Μείωση Σχετικού Κινδύνου σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (95%CI), p
SOTI	N=723	N=719	
Νέο σπονδυλικό κάταγμα μέσα σε 3 χρόνια	32,8%	20,9%	41% (27-52), p<0,001
Νέο σπονδυλικό κάταγμα μέσα στον 1° χρόνο	11,8%	6,1%	49% (28-64), p<0,001
Νέο κλινικό σπονδυλικό κάταγμα μέσα σε 3 χρόνια	17,4%	11,3%	38% (17-53), p<0,001
TROPOS	N=1823	N=1817	
Νέο σπονδυλικό κάταγμα μέσα σε 3 χρόνια	20,0%	12,5%	39% (27-49), p<0,001

Πίνακας 2: Συχνότητα εμφάνισης ασθενών με κάταγμα του ισχίου και μείωση του σχετικού κινδύνου σε ασθενείς με BMD -2.4 SD (NHANES III) και ηλικίας 74 ετών

	Εικονικό φάρμακο	PROTELOS	Μείωση Σχετικού Κινδύνου σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (95%CI), p
TROPOS	N=995	N=982	
Κάταγμα του ισχίου μέσα σε 3 χρόνια	6,4%	4,3%	36% (0-59), p=0,046

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: *6.1 Κατάλογος εκδόχων:*Ασπαρτάμη (E951), Μαλτοδεξτρίνη, Μαννιτόλη (E421). *6.2 Ασυμβατότητες:* Δεν εφαρμόζεται. *6.3 Διάρκεια ζωής:* - 3 χρόνια. - Μετά την ανασύσταση με νερό, το εναιώρημα είναι σταθερό για 24 ώρες. Παρ' όλα αυτά, συνιστάται το εναιώρημα να πίνεται αμέσως μετά την παρασκευή του (βλ. παράγραφο 4.2). *6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:* Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. *6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:* Φακελλίσκοι από χαρτί / πολυαιθυλένιο / αλουμίνιο / πολυαιθυλένιο. Μεγέθη συσκευασίας: Κουτιά που περιέχουν 7, 14, 28, 56, 84 ή 100 φακελλίσκους. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. *6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:* Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: LES LABORATOIRES SERVIER, 22, rue Garnier 92200 Neuilly-sur-Seine, Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: EU/1/04/288/001, EU/1/04/288/002, EU/1/04/288/003, EU/1/04/288/004, EU/1/04/288/005, EU/1/04/288/006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21/09/2004 - Ημερομηνία ανανέωσης: 21/09/2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 02/2011. Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων http://www.ema.europa.eu. Συσκευασία 28 φακελλίσκων Λ.Τ.: €44.66

Βοηθείστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:
Συμπληρώστε την **"ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"**
Αναφέρατε:
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα **Νέα φάρμακα** N
Τις **ΣΟΒΑΡΕΣ** ανεπιθύμητες ενέργειες για τα **Γνωστά φαρμακα**

Προσεχείς Επιστημονικές Εκδηλώσεις

21-24 March 2012

IOF-ECCEO 12
EUROPEAN CONGRESS ON OSTEOPOROSIS AND OSTEOARTHRITIS
Bordeaux, France
Congress secretariat and sponsors contact:
Yolande Piette Communication -
Boulevard Kleyer 108 - 4000 Liege - Belgium
Tel.: +32 (4) 254 12 25
Fax: + 32 (0)4 125 12 90
E-mail: yolande@piettecommunication.com

5-8 April 2012

5TH ISMISS CONGRESS, ON MINIMAL INVASEVE SPINE SURGERY AND INTERVENTIONAL TREATMENTS
Antalya, Turkey
Congress Venue:
Papillon Zeugma Hotel & Resort
www.papillon.com.tr
Organizing Secretariat:
Galaksi Journey
Address: Semtur Seminer Kongre Turizm Organizasyon
Baskan Sok. Soyak Gokyuzu konaklari C Blok D:2
Altunizade 34662 Istanbul - Turkey
Tel.: +90 (216) 651 5111
Fax: +90 (216) 474 84 14
E-mail: ismiss@semtur.com.tr

2-5 May 2012

15TH ESSKA CONGRESS
Geneva, Switzerland
Congress Venue:
Palexpo Geneva / Switzerland
www.palexpo.ch
Congress organisation:
Intercongress GmbH Intercongress GmbH
Wilhelmstraße 7, 65185 Wiesbaden, Germany
Tel.: +49 (0) 611 97716-0
Fax: +49 (0) 611 97716-16
E-mail: esska@intercongress.de

27-30 June 2012

15TH WORLD CONGRESS OF PAIN CLINICIANS
Granada, Spain
Congress Venue: Granada Convention Centre
Contact: Kenes International
Tel.: 011-41-22-908-0488
Email: wspc2012@kenes.com
Website: http://www.kenes.com/wspc

1-4 July 2012

OSTEOPOROSIS AND BONE CONFERENCE 2012

Manchester Central Convention Complex
Conference Secretariat:
HG3 Conferences
First Floor
Hornbeam Business Park
Hookstone Road
Harrogate
HG2 8QT
Tel.: +44 (0)843 289 4750
Fax: +44 (0)1423 855999
Email: joanne.mcbratney@hg3.co.uk
Website: www.nos.org.uk/conference

20-22 September 2012

2ND INTERNATIONAL CONFERENCE ON REGENERATIVE ORTOPHAEDICS AND TISSUE ENGINEERING

Opatija, Croatia
Contact:
Official PCO - Professional Congress Organizer
Depol komunikacije
Petrova 45, 10000 Zagreb
Tel.: +385 1 2444 333
Fax: +385 1 2431 478
Contact person:
Svjetlana Vukic
svjetlana@depol.org

17-20 October 2012

WORLD SPORTS TRAUMA CONGRESS & 7TH EFOST CONGRESS 2012

London, United Kingdom (Great Britain)
Contact:
GCO Global Conference Organizers Parabool 160
Sliedrecht 3364 DH, NL
Email: info@wstc2012.com
Tel.: +31-184-496 999
Web-site: www.wstc2012.com

November 29 - December 1, 2012

IOF-ECCEO 12 INTERNATIONAL CONFERENCE ON PROGRESS IN BONE AND MINERAL RESEARCH 2012

Vienna / Austria
Contact: Conference Secretariat,
Vienna Academy of Postgraduate Medical Education and Research
Tel.: 011-43-1-40-513-8335
Fax: 011-43-1-40-513-8318
Email: bone2012@medacad.org
Website: http://www.ausbmr.at/ausbmr.htm

Calcioral D3

STRONG COMBINATION FOR STRONG BONES

1 δισκίο την ημέρα

Λιγότερες λήψεις φαρμάκου ημερησίως - Καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς.[1]

Συσκευασία των 30 μασώμενων δισκίων - Λ.Τ.: 9,22 €
(σε περίπτωση τροποποίησης του ΔΤ ισχύει η νεότερη τιμή)
Τρόπος Διάθεσης: Χορηγείται με Ιατρική Συνταγή

1. Claxton A. et al CLIN THERAPEUTICS/VOL 23, NO.8, 2001

CalD 003-09-2011

www.ptsilidis.gr

Calcioral D3

STRONG COMBINATION FOR STRONG BONES

1000mg ασβέστιο και 800 IU βιταμίνη D3

NYCOMED

NYCOMED HELLAS S.A.
Λ. Κηφισίας 196, Χαλάνδρι, 152 31 Αθήνα,
Τηλ.: 210 67 29 570, Fax: 210 67 29 571
Λ. Καραμανλή 60, 546 42 Θεσ/νίκη,
Τηλ.: 2310 87 04 80, Fax: 2310 87 04 79
www.nycomed.gr

Το όφελος του ασθενή σας δικαιώνει την επιλογή σας

NYCOMED

Δύναμη και ποιότητα ξανά

Preo 004-09-2011

ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ Το Preotact περιέχει παραθορμόνη που παράγεται με χρήση στελέχους Escherichia coli τροποποιημένου με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Το φαρμακευτικό προϊόν διατίθεται σε δίχωρο φυσίγγιο. Ο πρώτος χώρος περιέχει 1,61 mg παραθορμόνης. Κάθε δόση 71,4 μικρολίτρων περιέχει 100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης. Κάθε φυσίγγιο περιέχει 14 δόσεις.Ο δεύτερος χώρος περιέχει στείρο διαλύτη για ανασύσταση. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα. Λευκή έως υπόλευκη κόνις και διαυγής, άχρωμος διαλύτης. **Θεραπευτικές Ενδείξεις.** θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο καταγμάτων. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.** Η συνιστώμενη δόση είναι 100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης χορηγούμενα άπαξ ημερησίως ως υποδόρια ένεση στην κοιλιά. **Αντενδείξεις** Το Preotact αντενδείκνυται σε ασθενείς: με υπερευαισθησία στην παραθορμόνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα, που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία του σκελετού, με προϋπάρχουσα υπερασβεστιαιμία και άλλες διαταραχές του μεταβολισμού φωσφόρου- ασβεστίου, με μεταβολικές νόσους των οστών άλλες από την πρωτοπαθή οστεοπόρωση (περιλαμβανομένων του υπερπαραθυρεοειδισμού και της οστικής νόσου του Paget),με ανεξήγητες αυξήσεις του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης, με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία,με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Ασθενείς που ξεκινούν τη θεραπεία με το Preotact πρέπει να παρακολουθούνται στους μήνες 1, 3 και 6 για αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό ή/και στα ούρα. Παρακολούθηση πέραν των 6 μηνών δε συνιστάται για ασθενείς των οποίων το ολικό ασβέστιο στον ορό είναι εντός των φυσιολογικών ορίων στους 6 μήνες.Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Preotact παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό. Οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου στον ορό φθάνουν ένα μέγιστο μεταξύ 6 και 8 ωρών μετά τη χορήγηση και φυσιολογικά επανέρχονται στις αρχικές τιμές σε 20 έως 24 ώρες μετά κάθε χορήγηση παραθορμόνης. Επομένως εάν οποιαδήποτε δείγματα αίματος λαμβάνονται από έναν ασθενή για την παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου, αυτό πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 20 ώρες μετά την πιο πρόσφατη ένεση. Αντιμετώπιση του αυξημένου ασβεστίου στον ορό Ασθενείς με επίμονα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό (πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό επίπεδο) πρέπει να αξιολογούνται για υποκείμενη νόσο (π.χ. υπερπαραθυρεοειδισμό). Εάν δε βρεθεί υποκείμενη κατάσταση, οι εξής διαδικασίες αντιμετώπισης πρέπει να ακολουθούνται: Η χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D πρέπει να διακοπεί.Η συχνότητα χορήγησης του Preotact πρέπει να μεταβληθεί σε 100 μικρογραμμάρια μέρα παρά μέρα. Εάν τα αυξημένα επίπεδα συνεχίζονται, η θεραπεία με το Preotact πρέπει να διακοπεί και η ασθενής να παρακολουθείται μέχρι οι μη φυσιολογικές τιμές να επανέλθουν στο φυσιολογικό. Ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερασβεστιαιμία ή/και υπερασβεστιουρία Το Preotact έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερασβεστιαιμία ή/και υπερασβεστιουρία. Σε αυτές τις ασθενείς, η θεραπεία με το Preotact ήταν περισσότερο πιθανό να επιδεινώσει την υποκείμενη υπερασβεστιαιμία ή/και υπερασβεστιουρία τους.Το Preotact δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργό ουρολιθίαση. Το Preotact πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή προηγούμενη ουρολιθίαση.Προσοχή απαιτείται σε ασθενείς που λαμβάνουν καρδιακούς γλυκοσίδες. Μελέτες σε αρουραίους δείχνουν αυξημένη επίπτωση οστεοσαρκώματος με μακροχρόνια χορήγηση Preotact. Η εμφάνιση οστεοσαρκώματος παρατηρήθηκε μόνο σε δόσεις που οδηγούσαν σε συστηματικές εκθέσεις ≥ αυτής που είναι 27 φορές υψηλότερη από την παρατηρούμενη σε ανθρώπους με τη δόση των 100 μικρογραμμαρίων. Μέχρι περαιτέρω κλινικά δεδομένα να είναι διαθέσιμα, ο συνιστώμενος χρόνος θεραπείας των 24 μηνών δεν πρέπει να υπερβαίνεται.Το Preotact περιέχει μετακρεσόλη που μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. **Ανεπιθύμητες ενέργειες** Τα πιο κάτω στοιχεία ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται σε δύο μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο που περιλάμβαναν 2642 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση από τις οποίες 1341 έλαβαν παραθορμόνη. Περίπου το 71,4 % των ασθενών που έλαβαν παραθορμόνη ανέφεραν τουλάχιστον μια ανεπιθύμητη ενέργεια.Η υπερασβεστιαιμία ή/και η υπερασβεστιουρία αντιπροσωπεύουν τις γνωστές φαρμακοδυναμικές δράσεις της παραθορμόνης στο γαστρεντερικό σωλήνα, στους νεφρούς και στα οστά. Η υπερασβεστιαιμία αναφέρθηκε στο 25,3 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Preotact και η υπερασβεστιουρία αναφέρθηκε στο 39,3 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Preotact. Η υπερασβεστιαιμία ήταν παροδική και αναφέρθηκε πιο συχνά στους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Ελεγχόταν κατά τη διάρκεια του κλινικού προγράμματος με παρακολούθηση των εργαστηριακών τιμών και τη χρήση προκαθορισμένου αλγορίθμου ελέγχου.Η μόνη άλλη πολύ συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ναυτία. Το Preotact αυξάνει τις συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στον ορό. Για όλα τα άτομα που έλαβαν 100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης, αύξηση του ουρικού οξέος του αίματος αναφέρθηκε για 8 άτομα (0,6 %) και υπερουριχαιμία αναφέρθηκε για 5 άτομα (0,4 %). Αν και ουρική αρθρίτιδα, αρθραλγία και νεφρολιθίαση αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν έχει πλήρως επιβεβαιωθεί η συσχέτιση με τις αυξήσεις στα επίπεδα ουρικού οξέος εξαιτίας της χορήγησης του Preotact. Αντισώματα στην παραθορμόνη Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη φάσης ΙΙΙ, αντισώματα στην παραθορμόνη ανιχνεύθηκαν στο 3 % των γυναικών που ελάμβαναν Preotact σε σύγκριση με το 0,2 % των γυναικών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σε αυτές τις γυναίκες με θετικό τίτλο, δεν υπήρξε ένδειξη αντιδράσεων υπερευαισθησίας, αλλεργικών αντιδράσεων, επιδράσεων στην ανταπόκριση της οστικής πυκνότητας ή επιδράσεων στο ασβέστιο του ορού. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde, Δανία.
Λ.Τ. 466,12 €. **Ποσοστό Επιχορήγησης από τους Οργανισμούς Κοινωνικών Ασφαλίσεων 90%**
(σε περίπτωση τροποποίησης του ΔΤ ισχύει η νεότερη τιμή)

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ
Χορηγείται με ιατρική συνταγή

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρία.

NYCOMED

NYCOMED HELLAS S.A.
Λ. Κηφισίας 196, Χαλάνδρι, 152 31 Αθήνα
Τηλ.: 210 67 29 570, Fax: 210 67 29 571
Λ. Καραμανλή 60, 546 42 Θεσ/νίκη,
Τηλ.: 2310 87 04 80, Fax: 2310 87 04 79
www.nycomed.gr

Preotact®
ΠΑΡΑΤΗΡΟΕΙΔΗΣ ΟΡΜΟΝΗ (rDNA)

Παράγει οστούν, εμπιστοσύνη και ελπίδα