

Οστικός μεταβολισμός στον ενήλικα

Μιχάλης Κουτσιλιέρης

Καθηγητής Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Αθηνών, Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας,

.....

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή
2. Μικροσκοπική οργάνωση οστού
3. Κυτταρική δομή οστίτη ιστού
4. Ανακατασκευή των οστών
5. Βιβλιογραφία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ανθρώπινος σκελετός παρουσιάζει την ικανότητα της συνεχούς ανακατασκευής του με τη βοήθεια κυτταρικών δομών που αποτελούνται από ομάδες οστεοβλαστών και οστεοκλαστών οι οποίες αντικαθιστούν περιοδικά το παλαιό οστόν (υπερώριμο οστόν) με καινούργιο. Πληθώρα ερευνών έχει αποδείξει ότι τόσο ο ρυθμός διαφοροποίησης πρόδρομων κυτταρικών πληθυσμών προς τις δύο αυτές εξειδικευμένες κυτταρικές σειρές όσο και ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος τους (απόπτωση) είναι θεμελιώδη στοιχεία για τη διατήρηση της ομοιόστασης του οστίτη ιστού (μεταβολισμών των οστών). Είναι δε κοινή παραδοχή πλέον, ότι σχεδόν όλες οι μεταβολικές νόσοι των οστών, όπως η οστεοπόρωση, είναι αποτέλεσμα δυσαρμονίας μεταξύ των ρυθμών διαφοροποίησης και απόπτωσης των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών (1).

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

Η κύρια δομική μονάδα του οστού οι ίνες κολλαγόνου (Τύπου I, 90% της συνολικής πρωτεΐνης που βρίσκονται στα οστά) οι οποίες είναι ταξινομημένες σε συγκεκριμένη κατεύθυνση. Επίσης περιέχει και μη κολλαγονούχες πρωτεΐνες. Μεταξύ των ινών κολλαγόνου κυριαρχούν κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη $[3Ca_3(PO_4)_2 \cdot (OH)_2]$ πεπλατυσμένου και αραχνοειδούς σχήματος. Οι κρύσταλλοι αυτοί είναι προσανατολισμένοι στην ίδια κατεύθυνση με τις ίνες του κολλαγόνου. Επίσης εμπεριέχονται γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες, πρόκειται για συμπλέγματα ανιόντων με υψηλή ικανότητα δέσμευσης ιόντων οι οποίες θεωρείται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της ενασβεστοποίησης και στη διάταξη στο χώρο κρυστάλλων υδροξυαπατίτη και ινών κολλαγόνου. Μεγάλος αριθμός μη κολλαγονούχου πρωτεϊνών είναι παρούσες στη θεμέλια ουσία του οστού. Ο κύριος όγκος των πρωτεϊνών συντίθεται από κύτταρα οστεοβλαστικού φαινότυπου. Υπάρχουν όμως πρωτεΐνες όπως η α_2 -HS-γλυκοπρωτεΐνη η οποία συντίθεται στο ήπαρ και απορροφάται στη μεσοκυττάρια ουσία (2).

Ο προσανατολισμός των ινών κολλαγόνου εντός της οστικής μάζας διαφέρει από στρώμα σε στρώμα οστού, προσδίδοντάς του μια χαρακτηριστική πεταλλοειδή όψη. Η διάταξη αυτή επιτρέπει τη μέγιστη δυνατή πυκνότητα ινών κολλαγόνου ανά μονάδα επιφάνειας οστού. Τα οστικά πέταλα που σχηματίζονται μπορεί να είναι είτε παράλληλα μεταξύ τους (σπογγώδες οστόν και περιόστεο) είτε σε έκκεντρες θέσεις περιβάλλοντας ένα αιμοφόρο αγγείο (ΧΑΒΕΡΣΙΟ ΣΥΣΤΗΜΑ). Σε περιπτώσεις όπου ο σχηματισμός του οστού γίνεται με γρήγορους ρυθμούς (κατά τη διάρκεια επούλωσης καταγμάτων, νεοπλασιών καθώς και κατά την κατευθυνόμενη οστική ανάπτυξη με χρήση μεμβρανών-οστικών μοσχευμάτων) η διάταξη των ινών του κολλαγόνου γίνεται χωρίς καμία συγκεκριμένη κατεύθυνση. Οι δεσμίτες των ινών κολλαγόνου είναι τυχαία προσανατολισμένες στο χώρο. Ο τύπος του οστού που σχηματίζεται έτσι λέγεται αρχιτεκτονικά 'αποδιοργανωμένο οστόν'.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ ΟΣΤΙΤΗ ΙΣΤΟΥ

Οστεοκύτταρα: Ο επιμεταλλωμένος οστίτης ιστός δεν είναι μεταβολικά αδρανής. Κύτταρα του οστίτη ιστού (οστεοκύτταρα) βρίσκονται στο οστόν σε μικρές κρύπτες (25.000/mm³ οστού). Είναι κυρίως κύτταρα που στο παρελθόν συμμετείχαν στο σχηματισμό οστού (οστεοβλάστες) που παγιδεύτηκαν κατά την ενασβεστιοποίηση θεμέλιας ουσίας που τα ίδια παρήγαγαν. Περιέχουν προσεκβολές πλούσιες σε μικροϊνίδια που επιτρέπουν στα κύτταρα να βρίσκονται σε συνεχή επικοινωνία με άλλα οστεοκύτταρα και με κύτταρα που επενδύουν το ενδόστιο ή το περιόστεο. Οι προσεκβολές αυτές σχηματίζονται πολύ πριν την ενασβεσίωση της θεμέλιας ουσίας. Κατά την ενασβεστιοποίησή τους σχηματίζουν ένα δίκτυο καναλιών που διαπερνά ολόκληρη την οστική μάζα. Η ύπαρξη αυτού του δικτύου αποδεικνύεται σημαντική για τη φυσιολογία του οστίτη ιστού. Η συνολική επιφάνειά του ανέρχεται στα 1000 με 5000 m² στον ενήλικα, ενώ το ασβέστιο που εμπεριέχεται στην εσωτερική επιφάνεια του δικτύου με τη μορφή των κρυστάλλων είναι της τάξης των 5 με 20 gr αποτελώντας σημαντικό ποσοστό του συνολικού ποσού ασβεστίου στο ανθρώπινο σώμα.

Μορφολογικά, το οστεοκύτταρο παρουσιάζει ποικιλομορφία που διαφέρει ανάλογα με την ηλικία και τη λειτουργική δραστηριότητα που επιτελεί. Ένα σχετικά νέο οστεοκύτταρο παρουσιάζει πολλές δομικές ομοιότητες με την οστεοβλάστη από την οποία προέρχεται. Οι κύριες διαφορές εντοπίζονται στο μειωμένο μέγεθος και στη συρρίκνωση οργανιδίων που παίζουν ρόλο στην πρωτεϊνοσύνθεση (αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, σύστημα Golgi). Αντίστοιχα, ένα ώριμο οστεοκύτταρο εκτός της μείωσης που εμφανίζει στο μέγεθος, παρουσιάζει και συσσώρευση γλυκογόνου στο κυτταρόπλασμα. Τα κύτταρα αυτά παρουσιάζουν την ικανότητα να παράγουν *de novo* θεμέλια ουσία η οποία μπορεί άμεσα να ενασβεστιοποιηθεί.

Το κυριότερο μέρος της οστικής ανακατασκευής λαμβάνει χώρα στην επιφάνεια του οστού κυρίως στην εσωτερική επιφάνεια του ενδοστέου η οποία βρίσκεται σε επαφή με το μυελό των οστών. Εκεί βρίσκονται τα καλυπτήρια κύτταρα, κύτταρα, που προκύπτουν από οστεοβλάστες σε τελική διαφοροποίηση. Μορφολογικά η επιφάνεια αυτή δείχνει μεγάλη ετερογένεια η οποία αντικατοπτρίζει τις πολύπλοκες κυτταρικές λειτουργίες του καταβολισμού και ανακατασκευής του οστού που λαμβάνουν χώρα στην επιφάνεια αυτή (3).

Οστεοβλάστη: Η οστεοβλάστη είναι επενδυτικό κύτταρο του οστίτη ιστού υπεύθυνο για την παραγωγή συστατικών της θεμέλιας ουσίας (κολλαγόνου κ.ά.). Προέρχεται από τοπικά μεσεγγυματικά αρχέγονα κύτταρα (κυρίως κύτταρα μεσεγγυματικά από το μυελό των οστών και το συνδετικό ιστό). Με το κατάλληλο ερέθισμα τα κύτταρα αυτά πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε προοστεοβλάστη και ώριμους οστεοβλάστες. Οι οστεοβλάστες βρίσκονται κυρίως σε ομάδες κυβοειδών κυττάρων οργανωμένες κατά μήκος της επιφάνειας του οστού (100-400 κύτταρα ανά περιοχή σχηματισμού οστού). Η οστεοβλάστη παρουσιάζει ένα κυκλικό πυρήνα στη βάση του κυττάρου, καλά ανεπτυγμένο σύστημα Golgi

και βασεόφιλο κυτταρόπλασμα. Βρίσκονται πάντα στην επιφάνεια της θεμέλιας ουσίας που παράγουν, πριν την ενασβεστιοποίησή τους (στη φάση αυτή ονομάζεται οστεοειδές). Η χρονική περίοδος από τη στιγμή παραγωγής της θεμέλιας ουσίας μέχρι την ενασβεστοποίησης της είναι 10 ημέρες (περίοδος ωρίμανσης οστεοειδούς). Ακριβώς παρακείμενα στο οστεοβλαστικό κύτταρο βρίσκονται 2 ξεχωριστά στρώματα κυττάρων: α. ενεργοποιημένα μεσεγχοματικά κύτταρα και β. προοστεοβλάστες.

Η οστεοβλάστη χαρακτηρίζεται από (α) εξαιρετικά ανεπτυγμένο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, (β) παρουσία ενός ευμεγέθους συμπλέγματος Golgi. Η πλασματική μεμβράνη των οστεοβλαστών είναι πλούσια σε αλκαλική φωσφατάση και έχει μεμβρανικούς υποδοχείς για την παραθορμόνη ενώ δεν υπάρχουν υποδοχείς καλσιτονίνης. Επίσης στον πυρήνα των οστεοβλαστών εκφράζονται υποδοχείς των οιστρογόνων και της βιταμίνης D. Όταν η οστεοβλάστη πλησιάζει προς το τέλος της εκκριτικής της δραστηριότητας μεταπίπτει είτε σε ένα εντελώς επίπεδο επενδυτικό κύτταρο είτε σε ώριμο οστεοκύτταρο. Τα οστεοβλαστικά κύτταρα βρίσκονται σε άμεση επικοινωνία μεταξύ τους με χασμο-συνδέσμους (Gap junctions).

Οστεοκλάστη: Η οστεοκλάστη είναι κύτταρα του οστίτη ιστού που επιτελούν τη λειτουργία της οστικής απορρόφησης. Πρόκειται για κύτταρο με πολλαπλούς πυρήνες (4 έως 20). Βρίσκεται σε επαφή με την επιφάνεια ενασβεστιωμένου οστού σε ειδικές κρύπτες που δημιουργούνται από την οστεολυτική της δραστηριότητα. Συνήθως συνυπάρχουν 4-5 οστεοκλάστες σε κάθε εστία απορρόφησης. Το κυριότερο χαρακτηριστικό των οστεοκλαστών είναι οι πολλαπλές πτυχώσεις της κυτταρικής μεμβράνης προς την πλευρά της οστικής μάζας η οποία περιβάλλεται από ένα δακτύλιο συσταλτών πρωτεϊνών οι οποίες χρησιμεύουν στην προσκόλληση της οστεοκλάστης στην επιφάνεια του οστού, σφραγίζοντας έτσι το τμήμα του οστού που απορροφάται και τα κύτταρα που συμμετέχουν (Εικόνα 1). Η προσκόλληση γίνεται μέσω υποδοχέων ιντεγκρίνης. Επίσης στην περιοχή αυτή της μεμβράνης υπάρχουν άφθονα λυσοσώματα καθώς και ΑΤΡάσες (Na^+ , K^+).

ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ (REMODELING)

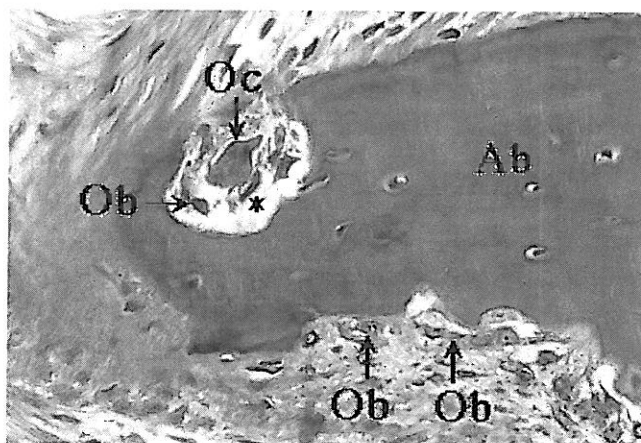
Ο σκελετός είναι ένα υψηλά εξειδικευμένο και όργανο το οποίο υφίσταται διαρκή ανακατασκευή. Ο σκελετός λαμβάνει την οριστική του με διαδικασία που καλείται κατασκευή οστίτη ιστού. Όταν ο σκελετός λάβει την οριστική του μορφή, υπάρχει συνεχώς σε συγκριμένες κάθε φορά περιοχές, περιοδική αντικατάσταση παλαιού με νέο οστού, διαδικασία γνωστή ως ανακατασκευή. Με την συνεχή ανακατασκευή υπάρχει πλήρης αντικατάσταση του οστίτη ιστού και επομένως του σκελετού κάθε 10 έτη. Η ανακατασκευή συμβάλει στην επούλωση οστικών βλαβών και στην πρόληψη συσώρευσης γερασμένου οστού. Σε νεαρά άτομα ο μηχανισμός αυτός έχει ως κύριο στόχο την αύξηση της κοιλότητας που περιβάλλει τον μυελό των οστών ώστε να μπορέσει να ανταποκριθεί ο αναπτυσσόμενος οργανισμός στις αυξημένες ανάγκες (1-3).



Εικόνα 1: Ιστολογική εικόνα οστεοκλάστης. Διακρίνονται οι πολλαπλοί πυρήνες.
[Φωτογραφία από: www.udel.edu/colorpage/cb/cbohl.GIF]

Όπως έχει αναφερθεί ήδη, η λειτουργία της οστικής εναπόθεσης επιτελείται από τις οστεοβλάστες ενώ της απορρόφησης από τις οστεοκλάστες. Πρόκειται για διαδικασίες άμεσα συνδεδεμένες τόσο στο επίπεδο μηχανισμού όσο και στις επιμέρους λειτουργικές ρυθμίσεις. Υπό φυσιολογικές συνθήκες οι οστεοβλάστες και οι οστεοκλάστες που συμμετέχουν στη διαδικασία της ανακατασκευής ανήκουν και σχηματίζουν μια πολύπλοκη δομή γνωστή ως *Βασική Πολυκυτταρική Μονάδα*. Η συγκεκριμένη μονάδα έχει περίπου μήκος 1-2 mm, πλάτος 0,2-0,4 mm και περικλείει μια ομάδα οστεοκλαστών σε επαφή με το απορροφούμενο οστόν, ακολουθεί μια ομάδα οστεοβλαστών ενώ παρουσιάζεται αγγείωση και νευρώση. Σε υγιές ενήλικο άτομο 3-4 εκατομμύρια ‘Βασικές Πολυκυτταρικές Μονάδες’ (ΒΜΠ) εμφανίζονται στο σκελετικό σύστημα κάθε χρόνο. Κάθε τέτοια μονάδα ενεργοποιείται σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή (έναρξη) και δρα μόνο σε συγκεκριμένο μέρος του οστού που χρειάζεται αντικατάσταση και όταν ολοκληρωθεί η δράση της συρρικνώνεται (λήξη) (3). Αν και ο μηχανισμός δράσης της διαφέρει στο συμπαγές και στο σπογγώδες οστόν, διατηρείται και στις δύο περιπτώσεις μια άριστα δομική και λειτουργική σχέση μεταξύ των στοιχείων της ΒΜΠ καθ’ όλη τη διάρκεια δράσης της. Σε γενικές γραμμές ο μηχανισμός είναι παρόμοιος στο συμπαγές και στο σπογγώδες οστόν: οι οστεοκλάστες προσκολλώνται στο υπό απορρόφηση οστόν και προκαλούν πρωτεολυτική πέψη, κατόπιν επέρχονται οι οστεοβλάστες που καλύπτουν την απορροφούμενη επιφάνεια και ξεκινούν την διαδικασία σχηματισμού νέου οστού (οστεοειδούς) το οποίο ενασβεστιώνεται σε ώριμο οστίτη ιστό (Εικόνα 2).

Η διάρκεια ζωής κάθε ΒΜΠ είναι 6 έως 9 μήνες, πολύ περισσότερο από εκείνη της



Εικόνα 2. Λειτουργία της βασικής πολυκυτταρικής μονάδας στην οστική ανακατασκευή. Διακρίνονται οι οστεοβλάστες (Ob), οι οστεοκλάστες (Oc) και το ενασβεστωμένο οστούν (Ab).
[Φωτογραφία: cellbio.utmb.edu/microanatomy/bone/cartilage.com].

επιμέρους κυτταρικών της δομών. Επομένως απαιτείται συνεχής ροή νέων οστεοβλαστών και οστεοκλαστών από πρόδρομες κυτταρικές σειρές του μυελού για τη διατήρηση και συνεχή λειτουργία κάθε μονάδας. Η ισορροπία ανάμεσα σε διαφοροποίηση των πρόδρομων δομών προς ώριμα κύτταρα και η αποδρομή (απόπτωση) των ώριμων κυτταρικών δομών από την πολυκυτταρική μονάδα είναι εξαιρετικής σημασίας για την ομαλή λειτουργία της και τη διατήρηση της οστικής μάζας.

Πίνακας 1. Κύρια χαρακτηριστικά του Μηχανισμού Ανακατασκευής του οστού

- 6-9 μήνες (διάρκεια ζωής της Βασικής Μονάδας)
- 29 $\mu\text{m}/\text{ημέρα}$ (ταχύτητα δράσης)
- 0,025 mm^3 (όγκος οστού αντικαθίσταται από κάθε μονάδα)
- 3 μήνες (χρόνος ζωής οστεοβλαστών)
- 2 εβδομάδες (χρόνος ζωής οστεοκλαστών)
- 2-5 χρόνια (ανακατασκευή στο ίδιο μέρος του οστού)
- 10% ανά έτος (ρυθμός ανακατασκευής του σκελετού)

Οι οστεοβλάστες και οστεοκλάστες προέρχονται από πρόδρομες μορφές που απαντώνται στο μυελό των οστών. Τα πρόδρομα κύτταρα που διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες είναι πολυδύναμα μεσεγχευματικά κύτταρα τα οποία μπορούν να διαφοροποιηθούν και σε χονδροκύτταρα, μυϊκά κύτταρα και κύτταρα του λιπώδους ιστού (4-6). Εκείνα που διαφοροποιούνται προς οστεοκλάστες είναι αιμοποιητικά κύτταρα της σειράς των μονοκύτταρων / μακροφάγων (7,8). Επιπρόσθετα, πρόδρομος οστεοβλάστες μπορούν να προέλθουν από περικύτταρα και μεσεγχευματικά κύτταρα του ενδοθηλίου των αιμοφόρων αγγείων (9).

Ενώ αδιαφοροποίητα οστεοκλαστικά κύτταρα μπορούν να προέλθουν από το συνδετικό ιστό που περιβάλλει το οστόν.

Η ανάπτυξη και η διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών ελέγχονται από αυξητικούς παράγοντες και κυτταροκίνες που παράγονται στο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών και από μόρια προσκόλλησης που προάγουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυττάρων και μεταξύ κυττάρων και θεμέλιας ουσίας. Επίσης συστηματικές ορμόνες καθώς και μηχανικά ερεθίσματα ασκούν σημαντική επίδραση. Ο τρόπος που αλληλεπιδρούν οι αυξητικοί παράγοντες και οι κυτταροκίνες είναι ακόμη αδιευκρίνιστος, εν τούτοις είναι αποδεκτό ότι άλλοτε παρουσιάζουν θετικό και άλλοτε αρνητικό δυναμικό, μερικοί αυξητικοί παράγοντες επιδρούν στη διαφοροποίηση οστεοβλαστών και οστεοκλαστών και τέλος ότι οι ορμόνες δρουν μέσω της ικανότητάς τους να ελέγχουν την παραγωγή και δράση τοπικών μεσολαβητών (10).

Οι μοναδικοί αυξητικοί παράγοντες ικανοί να προκαλέσουν τη διαφοροποίηση πρόδρομων αδιαφοροποίητων κυττάρων είναι οι μορφογενετικές πρωτεΐνες του οστού (BMP) (11). Κυρίως δε οι BMP 2 και 4 διαφοροποιούν μεσεγγυματικά αδιαφοροποίητα κύτταρα του μυελού των οστών προς οστεοβλάστες (12). Συγκεκριμένα, προκαλούν την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα που κωδικοποιεί τη διαφοροποίηση, τον *Osf 2* (*Osteoblast specific factor 2*) (13). Με τη σειρά του ο *Osf 2* ενεργοποιεί τα γονίδια που εκφράζουν την οστεοποντίνη, σιαλοπρωτεΐνη του οστού, κολλαγόνου τύπου 1 και οστεοκαλσίνη (10,14). Επίσης η BMP4 ενεργοποιεί το γονίδιο *Dlx-5* το οποίο ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων όπως της οστεοκαλσίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης (15). Επιπρόσθετοι παράγοντες που διευκολύνουν την διαφοροποίηση χωρίς να έχουν οι ίδιοι την ικανότητα να προκαλούν διαφοροποίηση είναι οι μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β ($TGF\beta$), ο προερχόμενος από τα αιμοπετάλια (PDGF), ο Ινσουλινομιμητικός παράγοντας 1 (IGF-1) και μερικά μέλη της οικογένειας των ινοβλαστικών αυξητικών παραγόντων (FFG superfamily). Κεντρικό ρόλο έχει ο M-CSF (*monocyte colony stimulating factor*), ο RANKL (*receptor of nuclear factor kB ligand*) και η οστεοπροτεγερίνη (OPG). Ο RANKL παράγεται από τους ώριμους οστεοβλάστες και από κύτταρα του στρώματος. Δεσμεύεται στον υποδοχέα του που ονομάζεται RANK, που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα των οστεοκλαστών. Η σύνδεση αυτή υποδοχέα – προσδέτη ενεργοποιεί την ωρίμανση και εξέλιξη των οστεοκλαστών. Η οστεοπροτεγερίνη (OPG) αναστέλει την οστεοκλαστογένεση, διότι ανταγωνίζεται τον RANKL για την σύνδεση με τον RANK και έτσι εμποδίζει τη σύνδεση του RANKL με τον RANK. Το σύστημα RANK-RANKL και OPG έχει εξαιρετική σημασία δεδομένου ότι με την δραστηριότητά του συνδέεται η οστεοβλαστική με την οστεοκλαστική δραστηριότητα (*coupling*) του οστικού μεταβολισμού.

Τέλος τα ίδια τα κύτταρα παράγουν πρωτεϊνικούς υποδοχείς μέσω των οποίων είτε τροποποιούν τη δράση των αυξητικών παραγόντων είτε δρουν ανταγωνιστικά σε αυτούς. Παραδείγματα αποτελούν η δεσμευτική πρωτεΐνη 4 του IGF (IGF BP-4) η οποία αναστέλ-

λει τη δράση του IGF-1 ενώ η αντίστοιχη πρωτεΐνη IGF BP-5 ενισχύει τη δράση του IGF-1 (16). Αντίστοιχα άλλες πρωτεΐνες όπως η νογγίνη και η χορτίνη δρουν ανασταλτικά στη δράση των BMP (26-29).

Μεγάλος αριθμός κυτταροκινών επιδρούν στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. Τέτοιες είναι οι ιντερλευκίνες IL-1, IL-3, IL-11, η ογκοστατίνη κ.ά. Ενώ άλλες όπως οι IL-4, IL-10, IL-11 και η ιντερφερόνη- γ αναστέλλει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών (17,18). Σημαντική είναι η συμβολή της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) η οποία παίζει ρόλο κλειδί στην παθογένεια πολλών νοσημάτων. Προκαλεί επιτάχυνση στην ταχύτητα ανακατασκευής του οστού και εκτεταμένη τοπική και γενική οστική απορρόφηση. Παράγεται από κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς κατόπιν επίδρασης πολλών κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων (19). Αυτοί μέσω μιας πρωτεΐνης μετάδοσης ενδοκυττάρου σήματος (gp 130) προκαλούν φωσφορυλίωση πρωτεϊνών που λειτουργούν ως παράγοντες μεταγραφής (transcription factors) οι οποίοι προάγουν την απορρόφηση του οστού (20).

Οι 2 βασικές ορμόνες που ρυθμίζουν την ομοίωση του ασβεστίου, η παραθορμόνη (PTH) και η 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D_3 [$1.25-(OH)_2D_3$] είναι δυναμικοί ρυθμιστές της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών ενώ η καλσιτονίνη προάγει την απόπτωση των οστεοκλαστών (21). Τέλος τα οιστρογόνα, τα ανδρογόνα, τα γλυκοκορτικοειδή και η θυροξίνη (T_4) ασκούν ρυθμιστικό έλεγχο στη διαφοροποίηση οστεοβλαστών/ οστεοκλαστών μέσω του ελέγχου παραγωγής και δράσης κυτταροκινών (22,23).

Μόρια που συμβάλλουν στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυττάρων καθώς και μεταξύ κυττάρων και θεμέλιας ουσίας είναι απαραίτητα για τη μετανάστευση των προδρόμων οστεοβλαστών και οστεοκλαστών από το μυελό των οστών στις περιοχές ανακατασκευής του οστού. Επίσης ρυθμίζουν τη διαφοροποίηση και την απόπτωσή των κυττάρων αυτών. Τα κυριότερα είναι οι ιντεγκρίνες $\alpha_3\beta_3$ και $\alpha_2\beta_1$, οι σελεστίνες και οι καντερίνες οι οποίες αναγνωρίζουν ειδικές ακολουθίες νουκλεοτιδίων πρωτεϊνών όπως το κολλαγόνο, η ινονεκτίνη, η οστεοποντίνη και η σιαλοπρωτεΐνη του οστού (24).

Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος κυττάρων οστίτη ιστού (απόπτωση): Ο μέσος όρος ζωής ενός ανθρώπινου οστεοκλαστικού κυττάρου είναι 2 εβδομάδες ενώ ο αντίστοιχος μιας οστεοβλάστης είναι 3 μήνες. Όταν ένα οστεοκλαστικό κύτταρο ολοκληρώσει τη λειτουργία στο συμπαγές / σπογγώδες οστού υπόστρωμα αποπίπτει και φαγοκυτταρώνεται (25). Η πλειονότητα (65%) των οστεοβλαστών που σχηματίζουν μια περιοχή ανακατασκευής επίσης αποπίπτουν (26), τα υπόλοιπα σχηματίζουν είτε επενδυτικά κύτταρα που καλύπτουν τις οστικές επιφάνειες είτε παγιδεύονται στην ενασβεστωμένη θεμέλια ουσία και μετατρέπονται σε οστεοκύτταρα. Ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (απόπτωση) είναι μια κοινή διαδικασία που υφίστανται ιστοί που έχουν την ικανότητα της ανακατασκευής. Οι οστεοβλάστες και οστεοκλάστες που υφίστανται απόπτωση παρουσιάζουν συμπύκνωση της χρωματίνης, αποδιοργάνωση της δομής του DNA σε τμήματα ολιγονουκλεοτιδίων και τέλος σχηματίζονται κύστες από υποτμήματα της πλασματικής – πυρηνικής

μεμβράνης. Στο τελικό στάδιο τα κύτταρα λύνονται σχηματίζοντας αποπτωτικά σώματα (27). Απόπτωση επίσης συμβαίνει σε μικρότερο ποσοστό στα οστεοκύτταρα, η οποία αποκτά ειδική σημασία διότι τα οστεοκύτταρα μπορούν να καθορίσουν την ανάγκη για ανακατασκευή σε συγκεκριμένο χρόνο και σημείο του οστού.

Η οστεοκλαστογένεση, οστεοβλαστογένεση και η απόπτωση της παραπάνω κυτταρικής δομής ουσιαστικά είναι οι μηχανισμοί που ρυθμίζουν τον οστικό μεταβολισμό των οστών μέσω της ανακατασκευής των οστών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Riggs BL, Melton III LJ 1986 Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 314:1676- 1686
2. Parfitt AM 1994 Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem* 55:273-286
3. Parfitt AM 1996 Skeletal heterogeneity and the purposes of bone remodeling: Implications for the understanding of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds) *Osteoporosis*. Academic Press, San Diego, CA, pp 315-329
4. Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Latsinik NV, Panasyuk AF, Keiliss-Borok IV 1974 Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. *Cloning in vitro* and retransplantation *in vivo*. *Transplantation* 17:331-340
5. Owen M 1985 Lineage of osteogenic cells and their relationship to the stromal system. In: Peck WA (ed) *Bone and Mineral Research*. Elsevier, Amsterdam, vol 3:1-25
6. Triffitt JT 1996 The stem cell of the osteoblast In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan G A (eds) *Principles of Bone Biology*. Academic Press, San Diego, CA, pp 39-50
7. Roodman GD 1996 Advances in bone biology: the osteoclast. *Endocr Rev* 17:308-332
8. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR 1999 Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284:143-147
9. Schor AM, Canfield AE, Sutton AB, Ardniegas E, Allen TD 1995 Pericyte differentiation. *Clin Orthop* 313:81-91
10. Gao YH, Shinki T, Yuasa T, Kataoka-Enomoto H, Komori T, Suda T, Yamaguchi A 1998 Potential role of Cbfa1, an essential transcriptional factor for osteoblast differentiation, in osteoclastogenesis: regulation of mRNA expression of osteoclast differentiation factor (ODF). *Biochem Biophys Res Commun* 252:697-722.
11. Markopoulou CE, Vrotsos IA, Vavouraki HN, Dereka XE, Mantzavinos ZS. Human periodontal ligament cell responses to recombinant human bone morphogenetic protein-2 with and without bone allografts. *J Periodontol.* 2003;74(7):982-9
12. Vavouraki EN, Dereka XE, Vrotsos JA, Markopoulou CE. Ability of a bovine bone graft alone or enriched with PDGF-BB or rhBMP-2 to promote periodontal ligament (PDL) cells proliferation. A preliminary study. *Cell and Tissue Banking* 2004 4: 17-23
13. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G 1997 *Osf2/ Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 89:747-754

14. Komori T, Yagi H, Nomura S, Yamaguchi A, Sasaki K, Deguchi K, Shimizu Y, Bronson RT, Gao Y-H, Inada M, Sato M, Okamoto R, Kitamura Y, Yoshiki S, Kishimoto T 1997 Targeted disruption of *Cbfa1* results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell* 89:755-764
15. Newbeny EP, Latifi T, Towler DA 1998 Reciprocal regulation of osteocalcin transcription by the homeodomain proteins *Mx2* and *Dlx5*. *Biochemistry* 37:16360-16368
16. Canalis E 1996 Skeletal Growth Factors. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds) Osteoporosis. Academic Press, San Diego, CA, pp 261-279
17. Manolagas SC, Jilka RL, Bellido T, O'Brien CA, Parfitt AM 1996 Interleukin-6-type cytokines and their receptors. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (eds) Principles of Bone Biology. Academic Press, San Diego, CA, pp 701-713
18. Manolagas SC 1998 The role of IL-6 type cytokines and their receptors in bone. *Ann NY Acad Sci* 840:194-204
19. Franchimont N, Durant D, Rydziel S, Canalis E 1999 Platelet-derived growth factor induces interleukin-6 transcription in osteoblasts through the activator protein-1 complex and activating transcription factor-2. *J Biol Chem* 274:6783-6789
20. O'Brien CA, Gubrij I, Lin S-C, Saylor RL, Manolagas SC 1999 STAT3 activation in stromal / osteoblastic cells is required for induction of the receptor activator of NF- κ B ligand and stimulation of osteoclastogenesis by gpl30-utilizing cytokines or interleukin-1 but not 1,25-dihydroxyvitamin D3 or parathyroid hormone. *J Biol Chem* 274:19301-19308
21. Martin TJ, Udagawa N 1998 Hormonal regulation of osteoclast function. *Trends Endocrinol Metab* 9:6-12
22. Grey A, Mitnick MA, Masiukiewicz U, Sun BH, Rudikoff S, Jilka RL, Manolagas SC, Insogna K 1999 A role of interleukin-6 in parathyroid hormone-induced bone resorption in vivo. *Endocrinology* 140:4683-4690
23. Lakatos P, Foldes J, Horvath C, Kiss L, Tatrai A, Takacs I, Tarjan G, Stern PH 1997 Serum interleukin-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 82:78-81
24. Xiao G, Wang D, Benson MD, Karsenty G, Franceschi RT 1998 Role of the α 2-integrin in osteoblast-specific gene expression and activation of the *osf2* transcription factor. *J Biol Chem* 273: 12988-32994
25. Rosen V, Mundy GR, Harris SE 1998 Differential roles for bone morphogenetic protein (BMP) receptor type IB and IA in differentiation and specification of mesenchymal precursor cells to osteoblast and adipocyte lineages. *J Cell Biol* 142, 295-305.
26. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Parfitt AM, Manolagas SC 1998 Osteoblast programmed cell death (apoptosis): modulation by *Qfr* growth factors and cytokines. *J Bone Miner Res* 13:793-802
27. Steller H 1995 Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 267:1445-1449