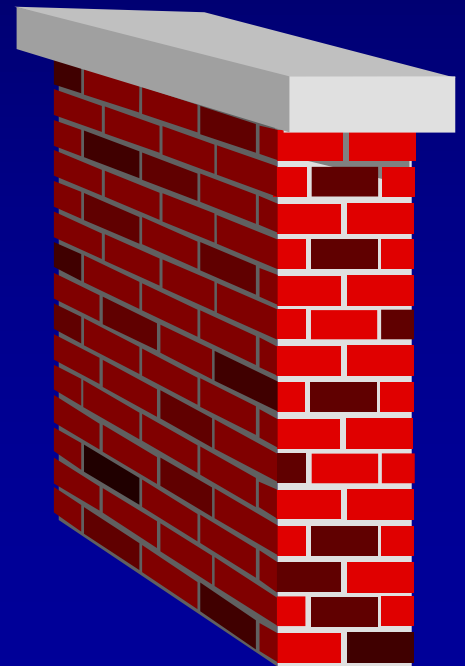


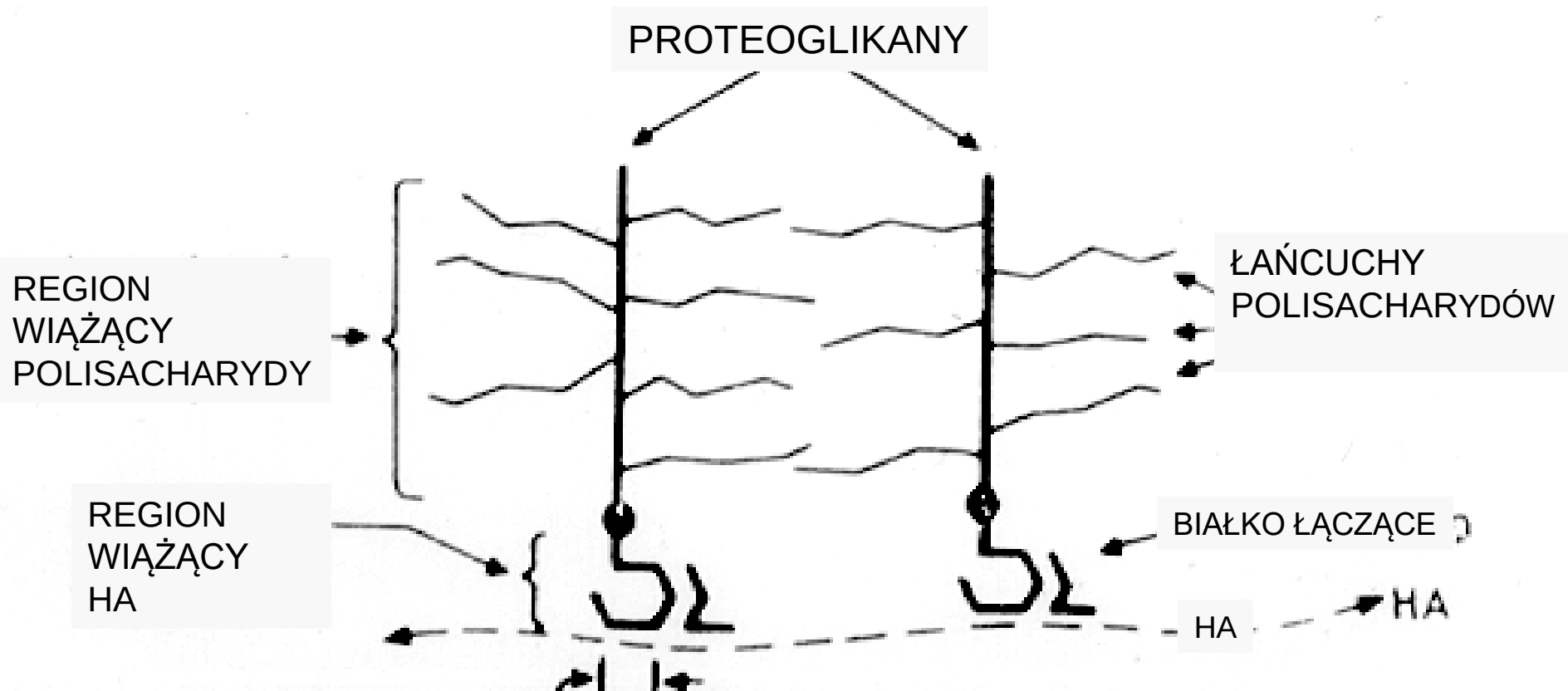
BUDOWA I FUNKCJE
TKANKI CHRZĘSTNEJ I
TKANKI KOSTNEJ
oraz OSTEOGENEZA



TKANKA CHRZĘSTNA

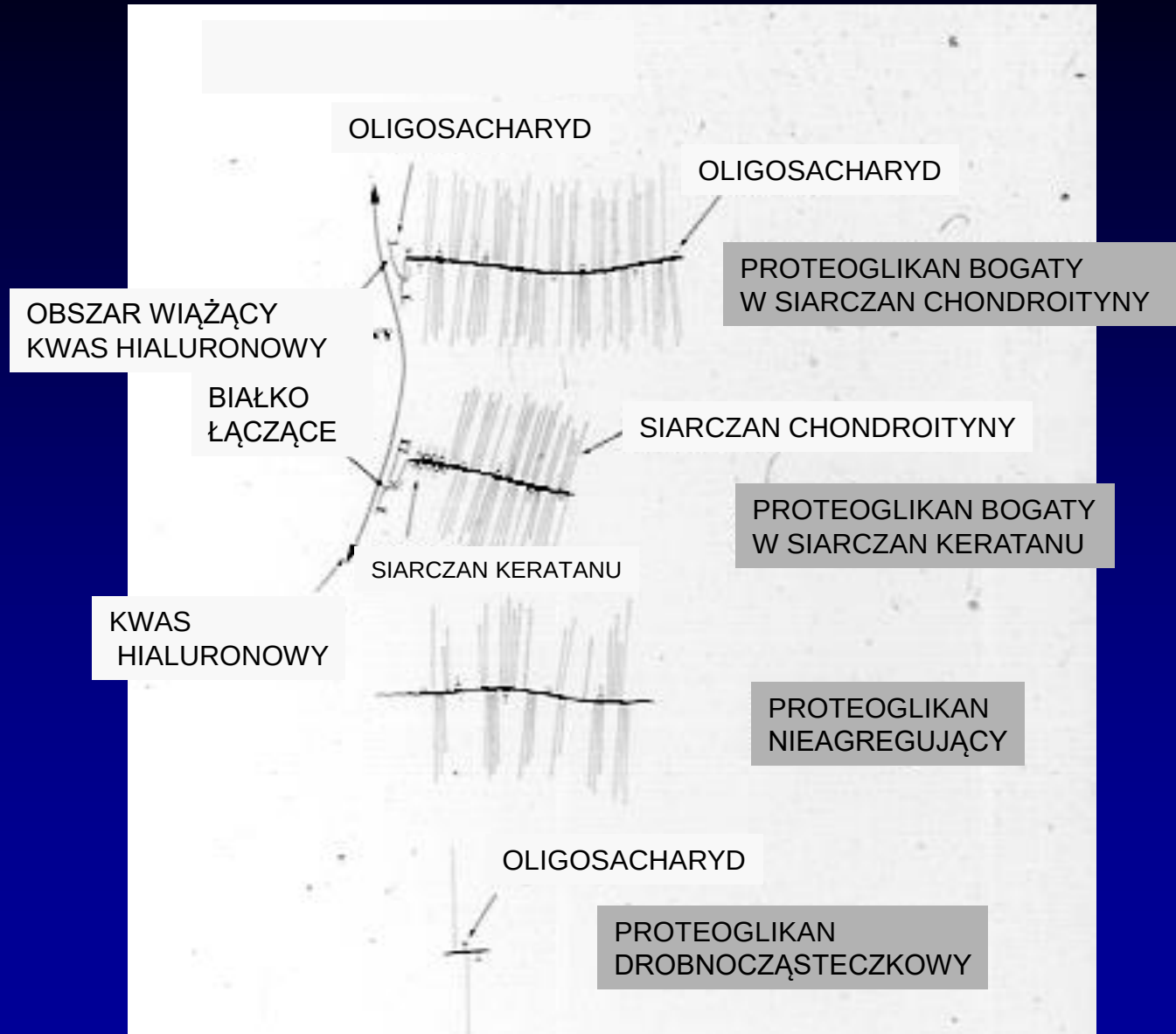


- SZTYWNOŚĆ, SPRĘŻYSTOŚĆ
- UTRZYMUJE KSZTAŁT NARZĄDÓW WEWNĘTRZNYCH (TCHAWICA, OSKRZELA)
- ULEGA PRZEKSZTAŁCENIU W TKANKĘ KOSTNĄ



BUDOWA AGREGATU PROTEOGLIKANÓW

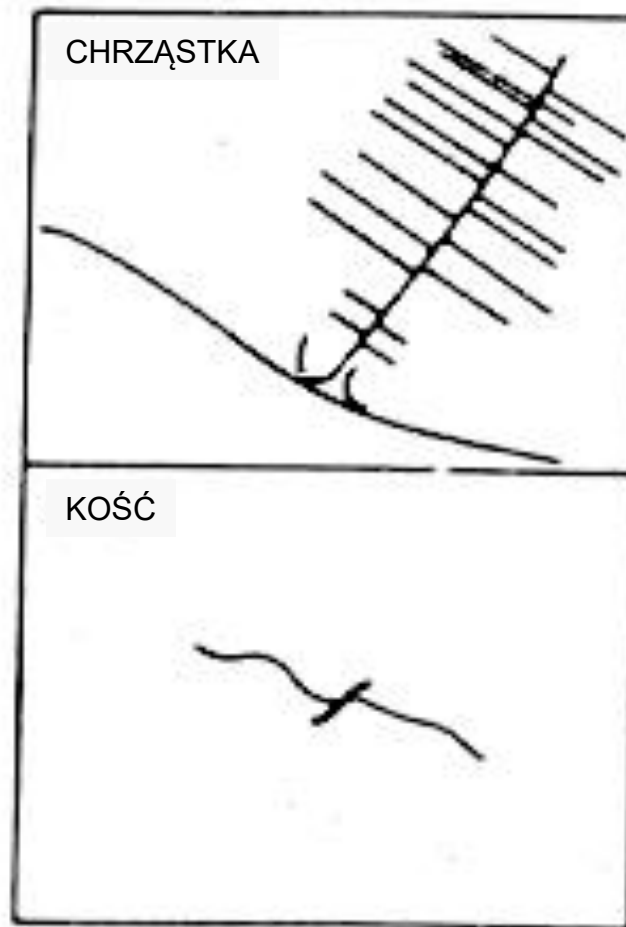
PROTEOGLIKANY CHRZĄSTKI



TKANKA KOSTNA



- TWARDOŚĆ, SZTYWNOŚĆ, WYTRZYMAŁOŚĆ
NA ODKSZTAŁCENIA
- OCHRONA DLA NARZĄDÓW WEWNĘTRZNYCH
- PRZYCZEP MIĘŚNI
- REZERWUAR JONÓW WAPNIA



Schemat przedstawiający proteoglikany charakterystyczne dla tkanki chrzęstnej i kostnej

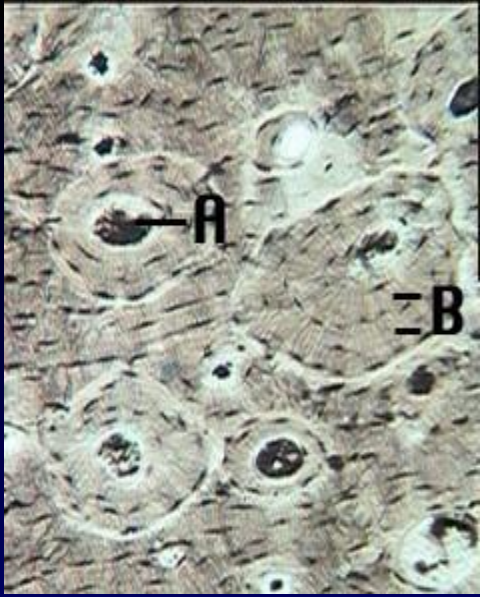
BUDOWA TKANKI CHRZĘSTNEJ I KOSTNEJ

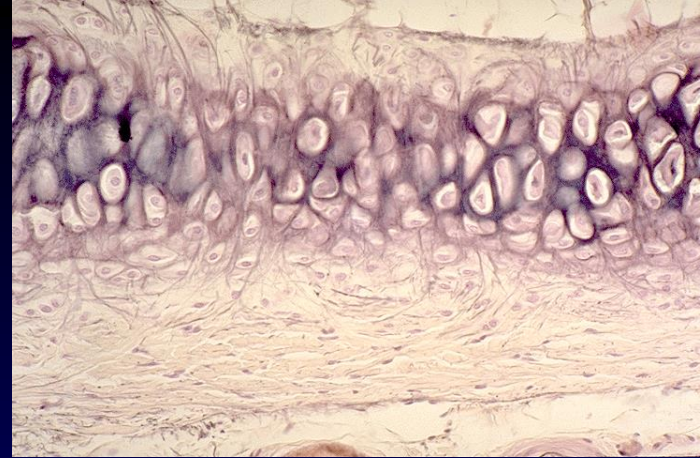
komórki
(chondrocyty,
osteocyty)

istota
międzykomórkowa

włókna
(kolagen typ II,
kolagen typ I)

istota
podstawna
(proteoglikany,
hydroksyapatyt)

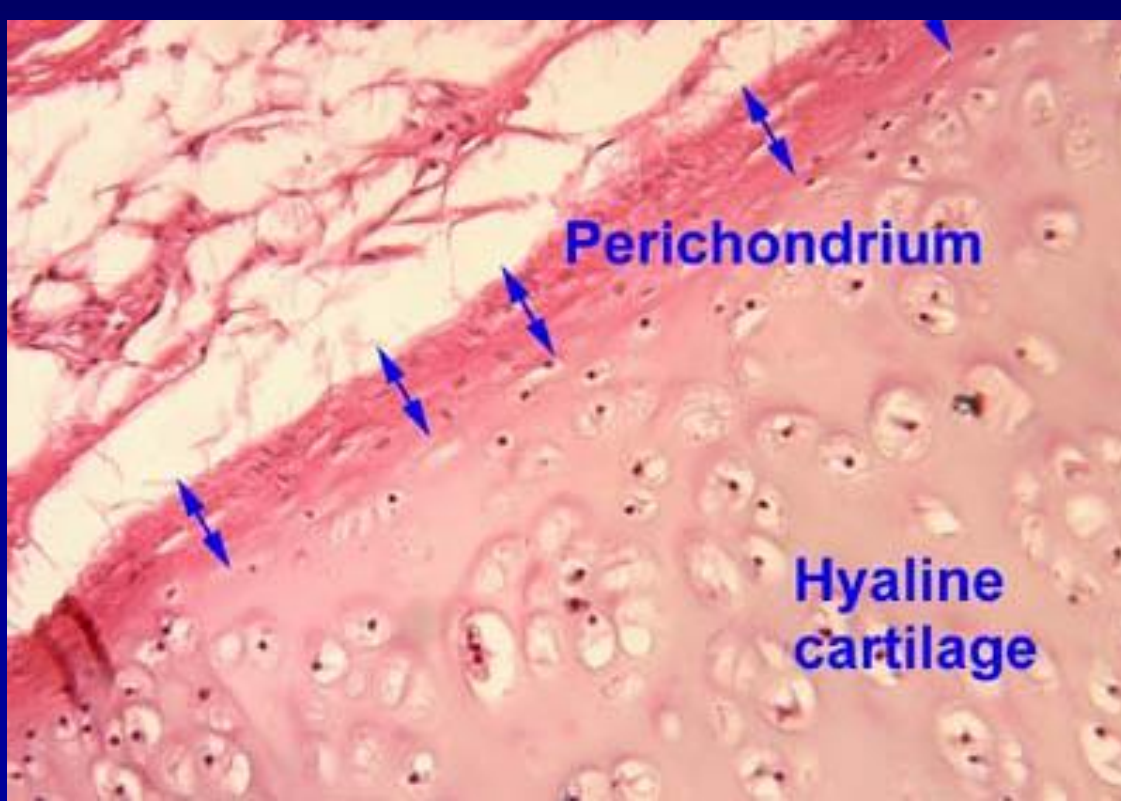
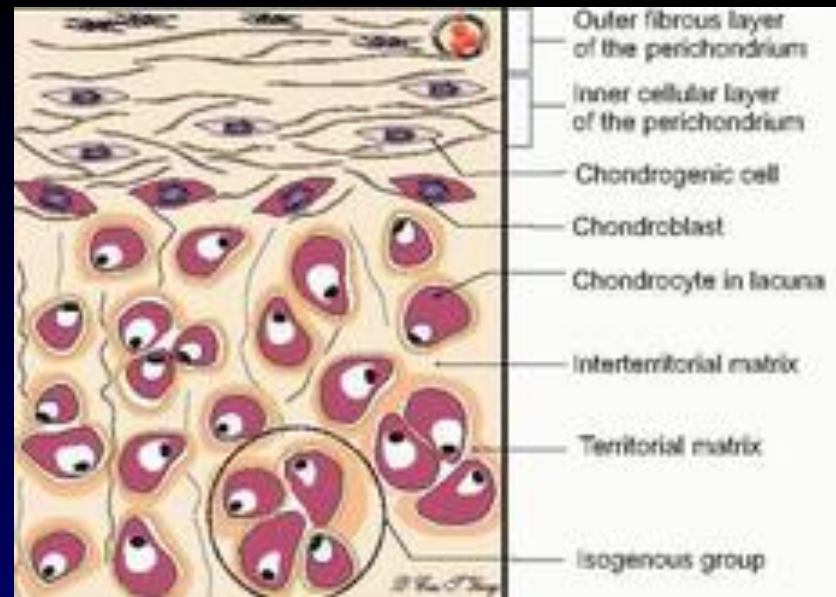




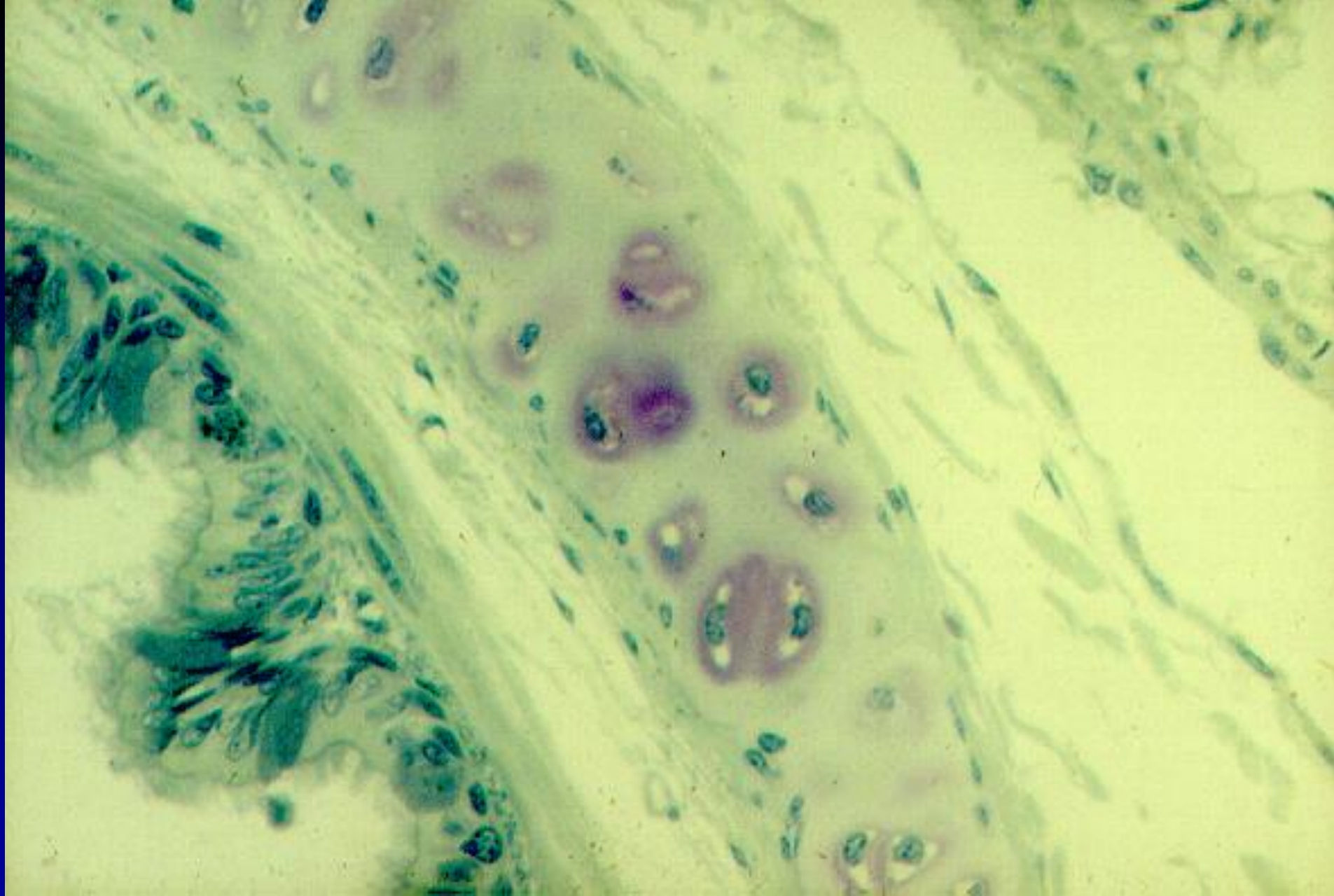
- **CHRZĄSTKA SZKLISTA** (POWIERZCHNIE STAWOWE, TCHAWICA, OSKRZELA, KRTAŃ, DOŚRODKOWE CZĘŚCI ŻEBER)
- **CHRZĄSTKA SPRĘŻYSTA** (MAŁŻOWINA USZNA, ZEWNĘTRZNY PRZEWÓD SŁUCHOWY, TRĄBKA SŁUCHOWA, NAGŁOŚNIA, KRTAŃ)
- **CHRZĄSTKA WŁÓKNISTA** (POŁĄCZENIE ŚCIEGIEN I WIĘZADEŁ Z KOŚCMI)

Ochrzęstna

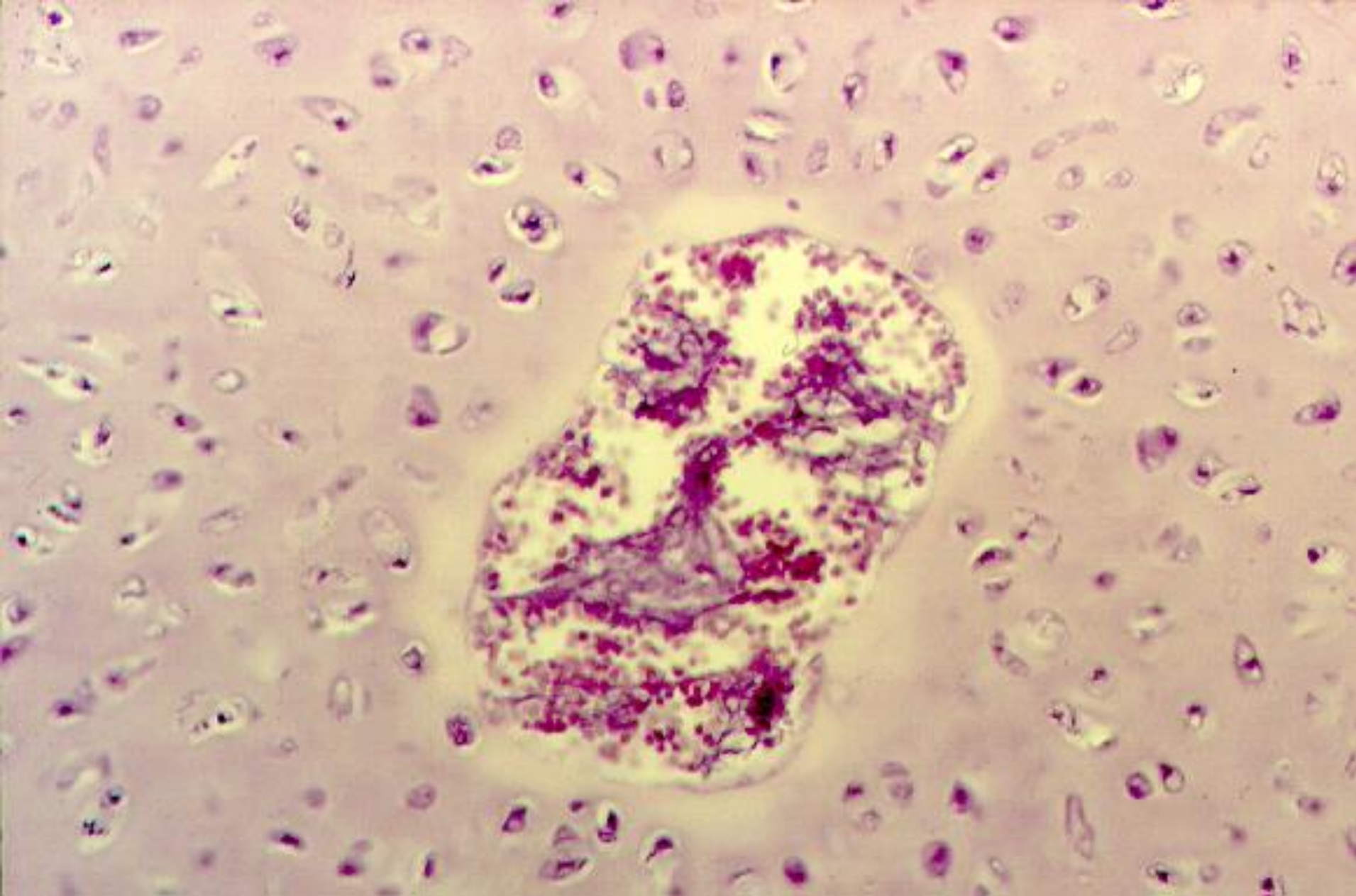
- warstwa wewnętrzna – komórki (chondroblasty)
- warstwa zewnętrzna – włókna (kolagen I)



Ochrzęstna –
nie występuje
wokół chrząstki
włóknistej



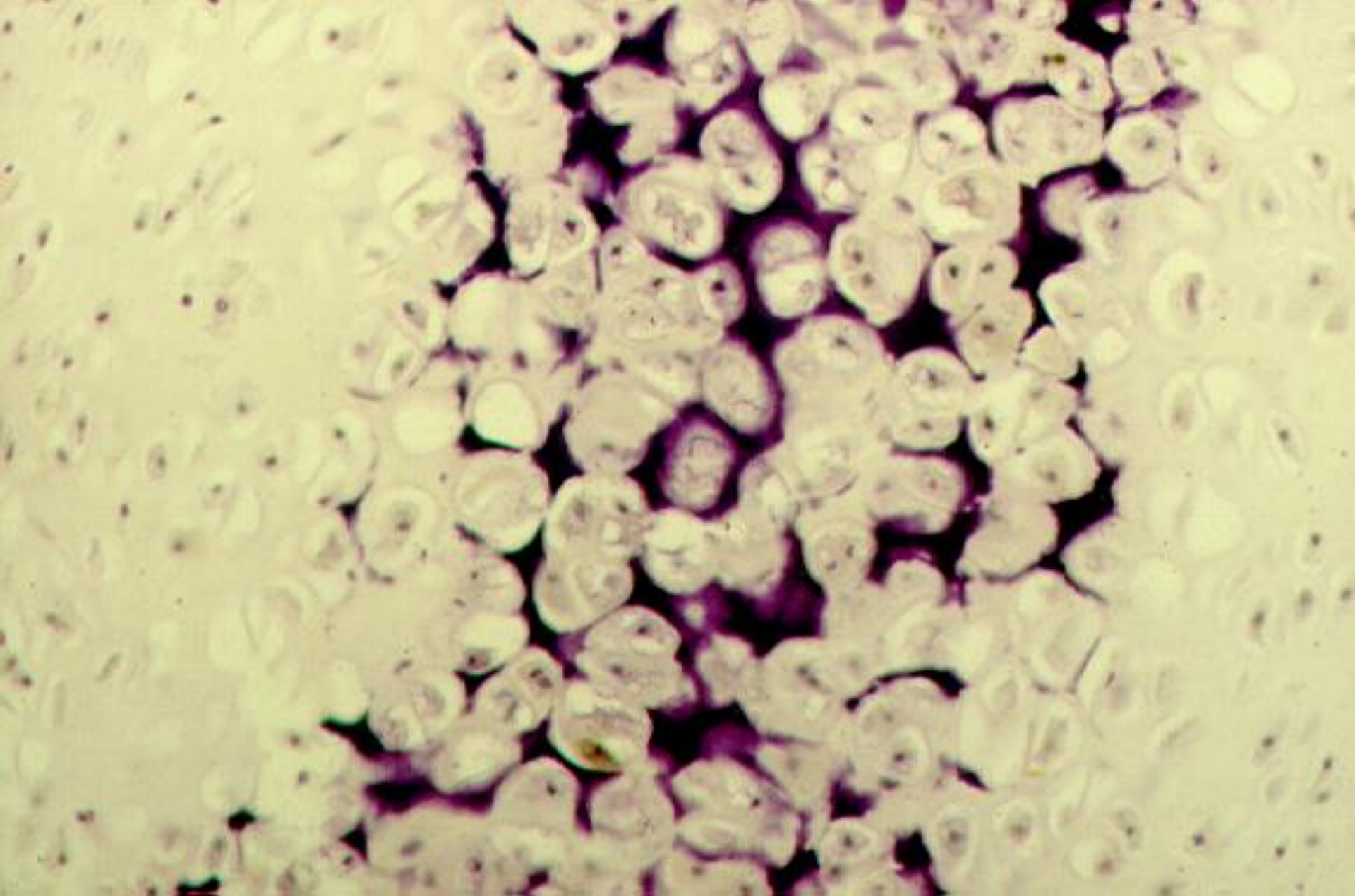
Chrząstka szklista – błękit toluidyny



Naczynie krwionośne w obrębie chrząstki

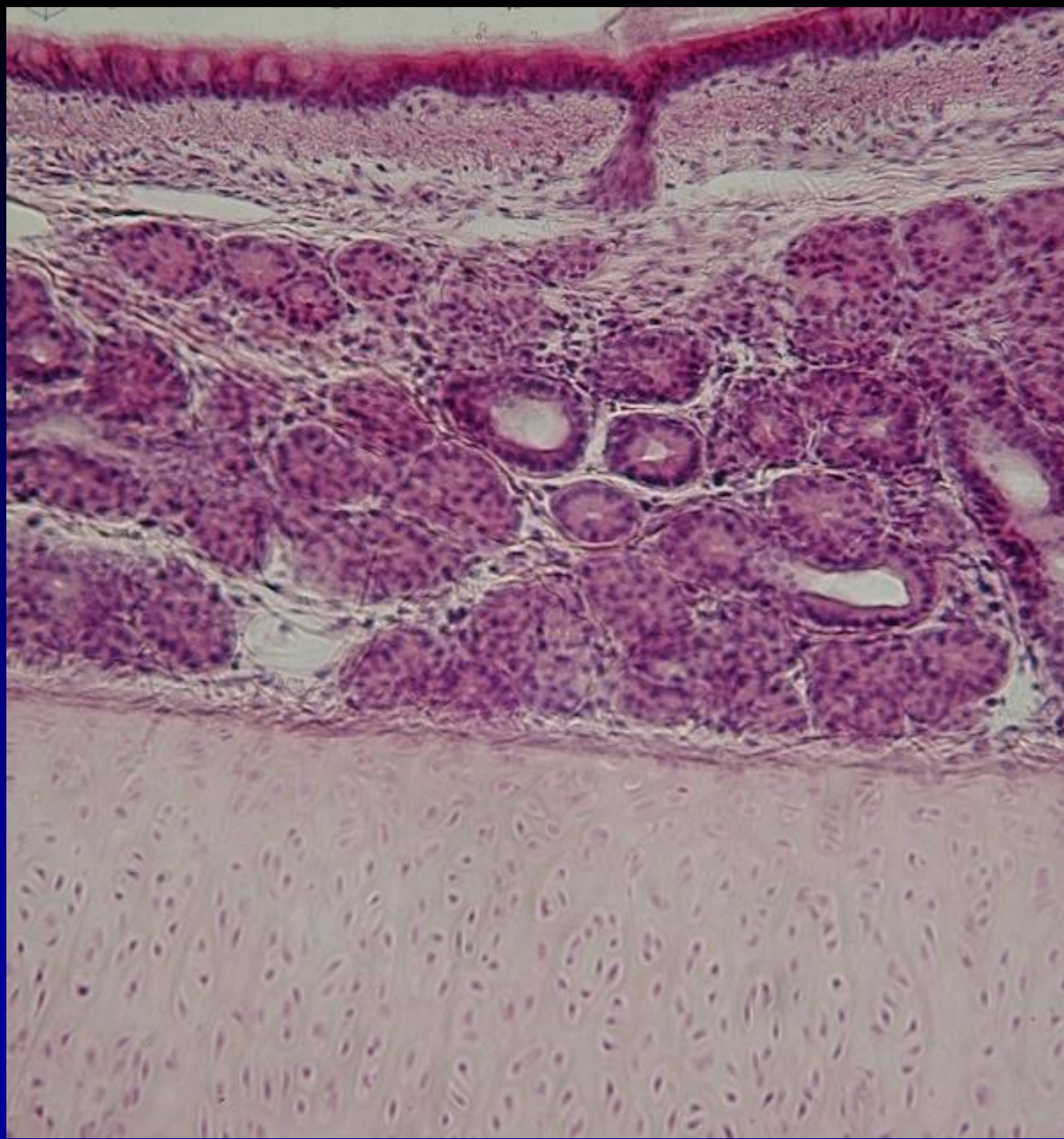


CHŁĄSTKA ODTWORZONA PRZEZ PRZESZCZEPIONE
IZOLOWANE CHONDROCYTY W UBYTKU WYTWORZONYM
W CHŁĄSTCE POWIERZCHNI STAWOWEJ



Reakcja Von Kossa w chrząstce żebrowej

TCHAWICA

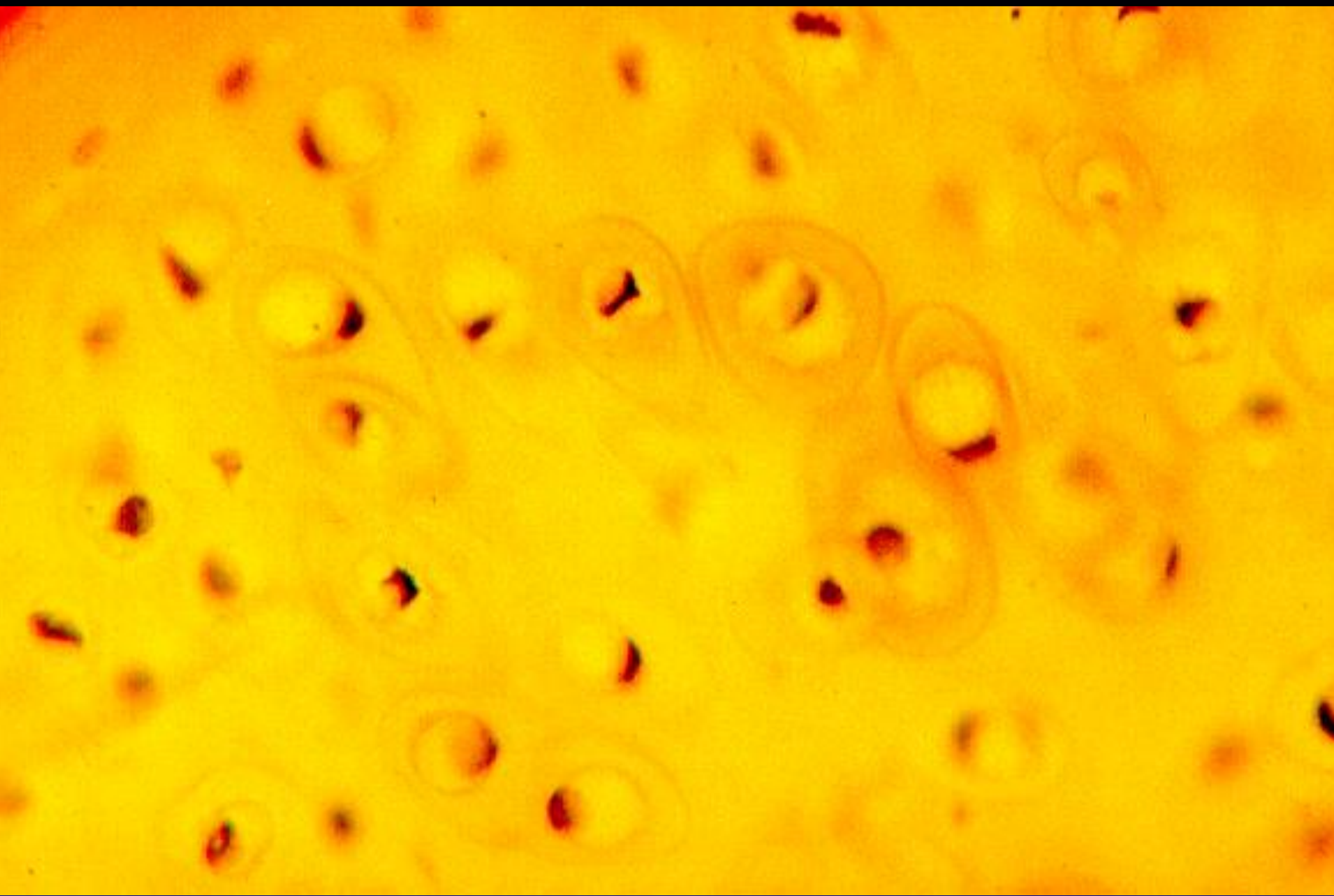




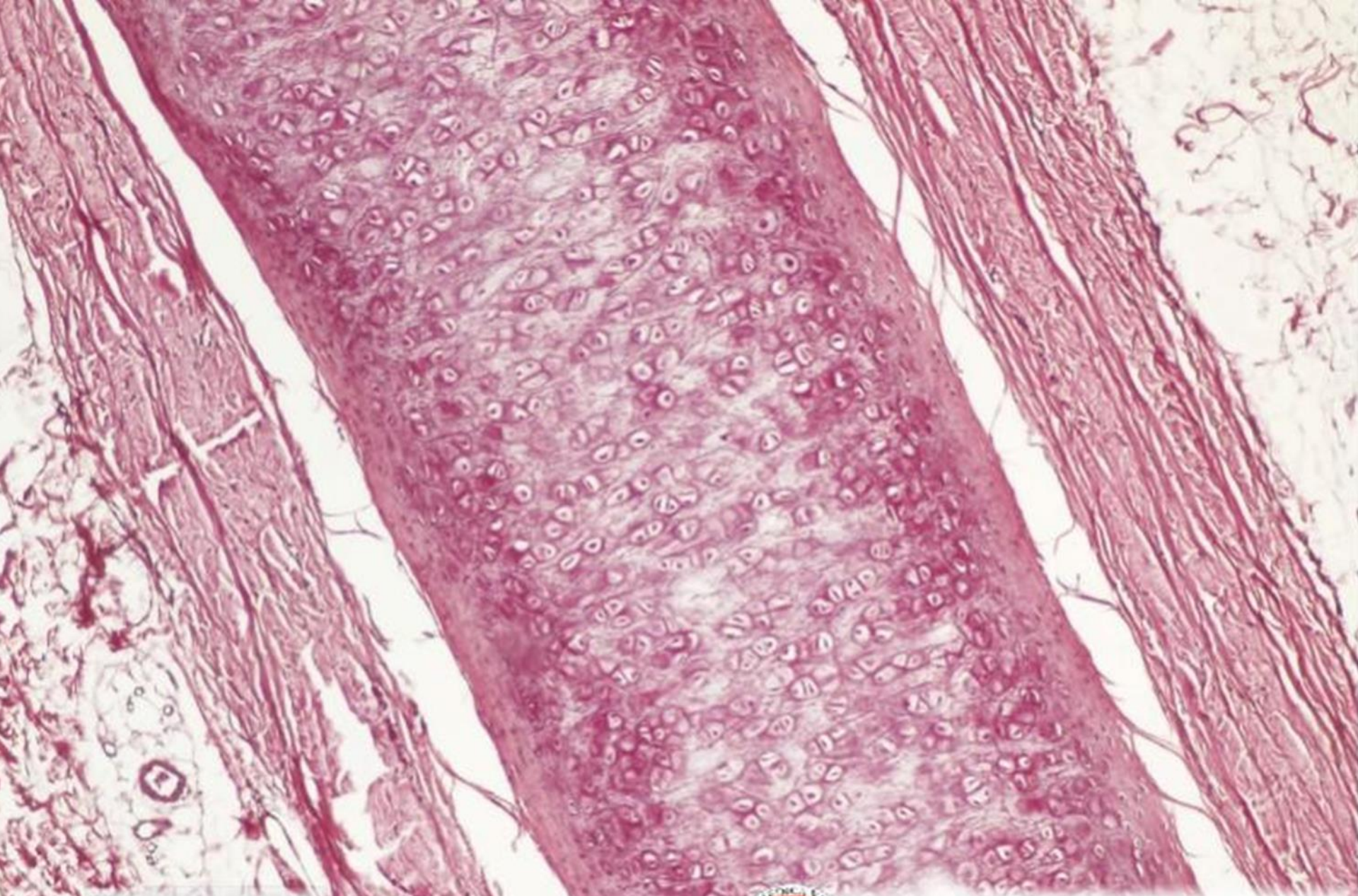
Hyaline cartilage

A histological section of the trachea stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows the characteristic structure of hyaline cartilage, which is a type of connective tissue. The cartilage is composed of chondrocytes (small, dark-staining cells) embedded in a dense, pink-staining extracellular matrix. The matrix is rich in collagen fibers, which are visible as fine, wavy lines. The overall appearance is a dense, fibrous network. A blue double-headed arrow points to the cartilage tissue, and the text 'Hyaline cartilage' is written in blue. The surrounding tissue, likely the tracheal wall, shows a more organized, layered structure with prominent collagen fibers.

CHRZĄSTKA SZKLISTA - TCHAWICA



CHRZĄSTKA SZKLISTA - pd

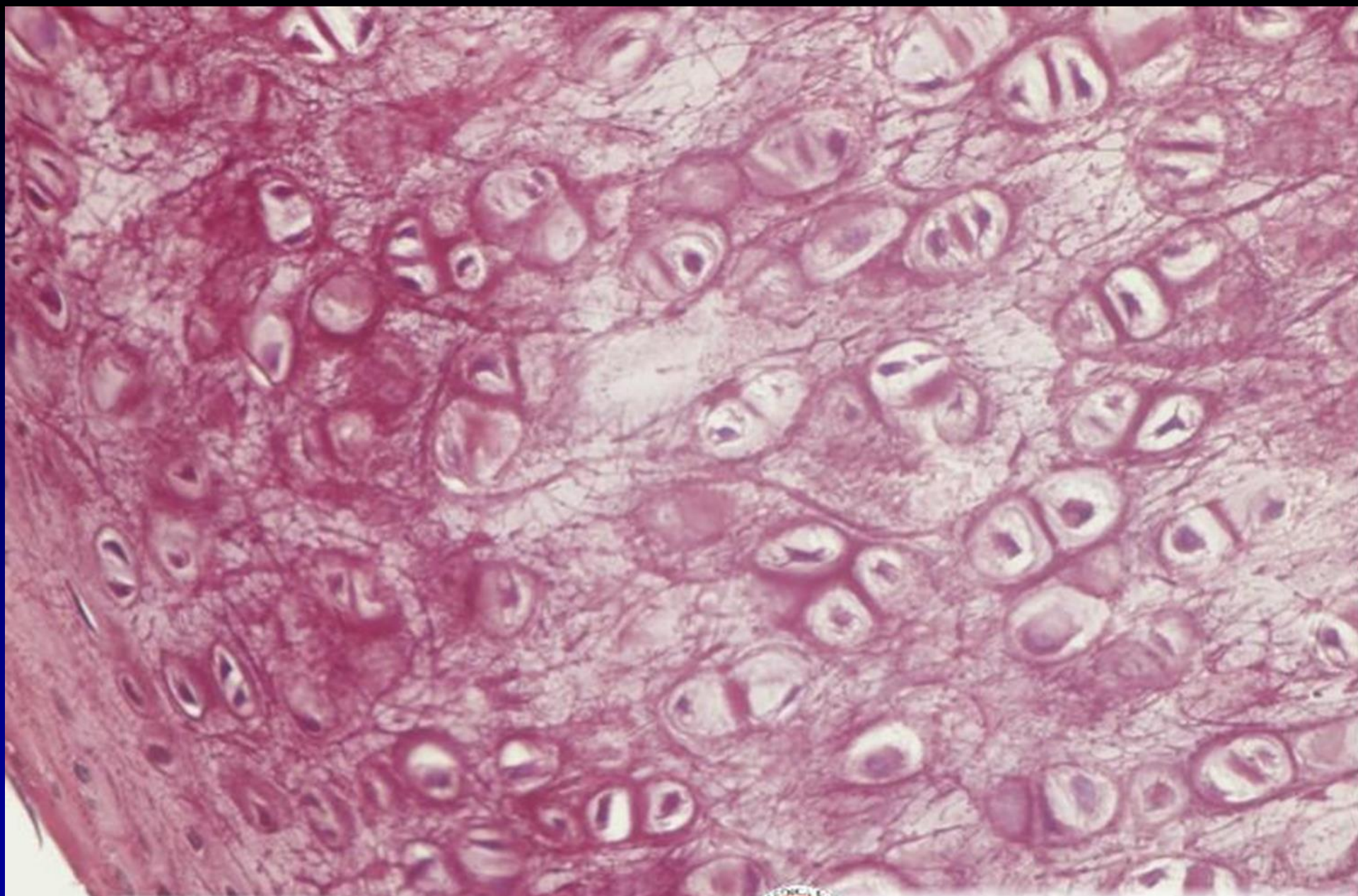


#12; 100x

CHRZĄSTKA SPRĘŻYSTA - pm



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
ZAKŁAD HISTOLOGII i EMBRIOLOGII
<http://histologia.wum.edu.pl>



#12; 400x

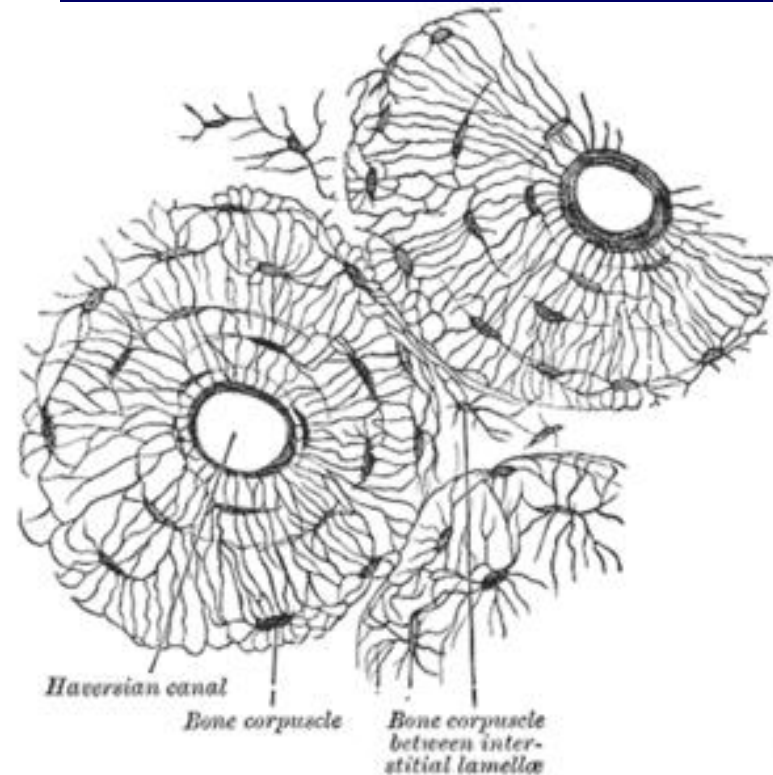
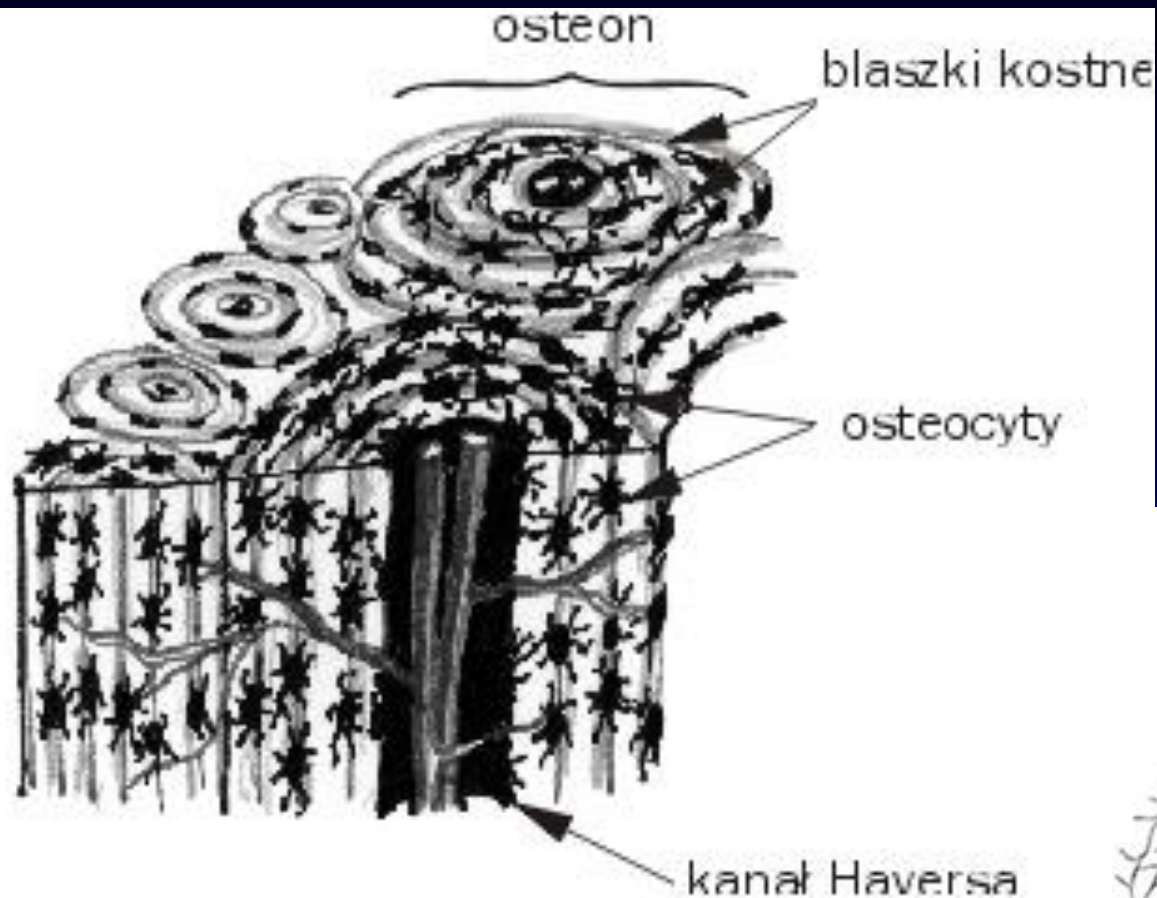
CHRZĄSTKA SPREŻYSTA - pd

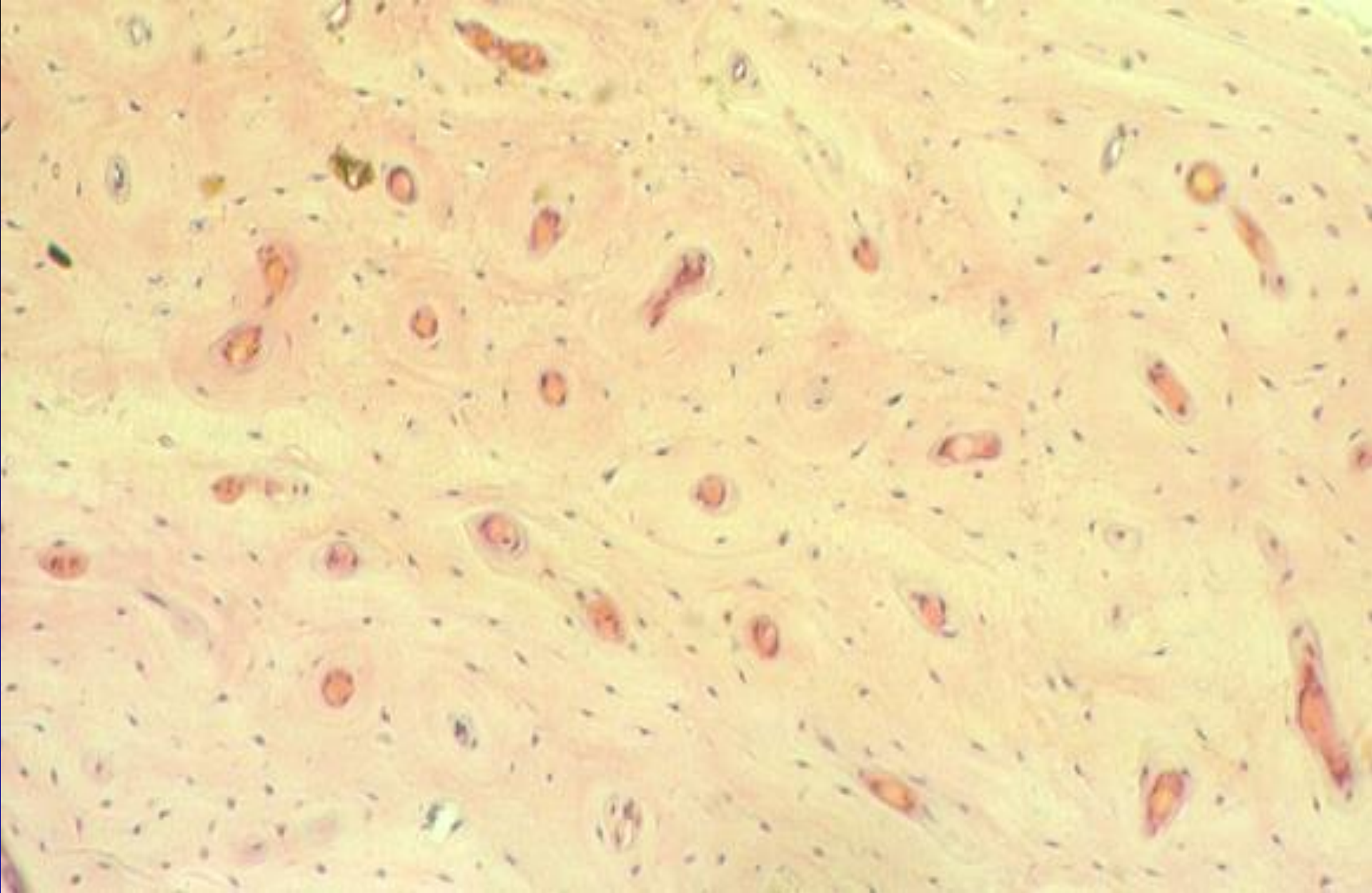


WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
ZAKŁAD HISTOLOGII i EMBRIOLOGII
<http://histologia.wum.edu.pl>

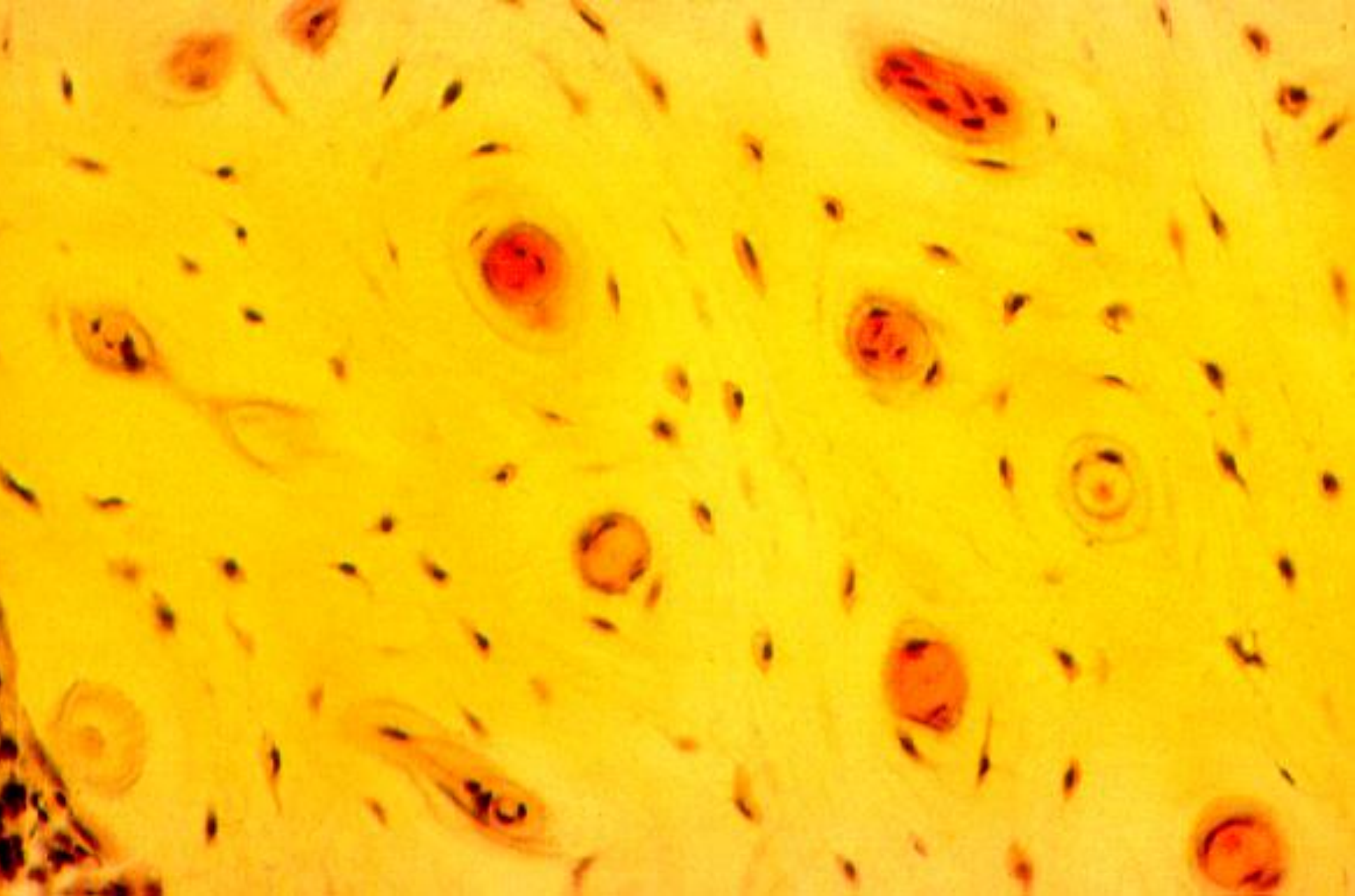


Kość zbita – system Haversa (osteon)

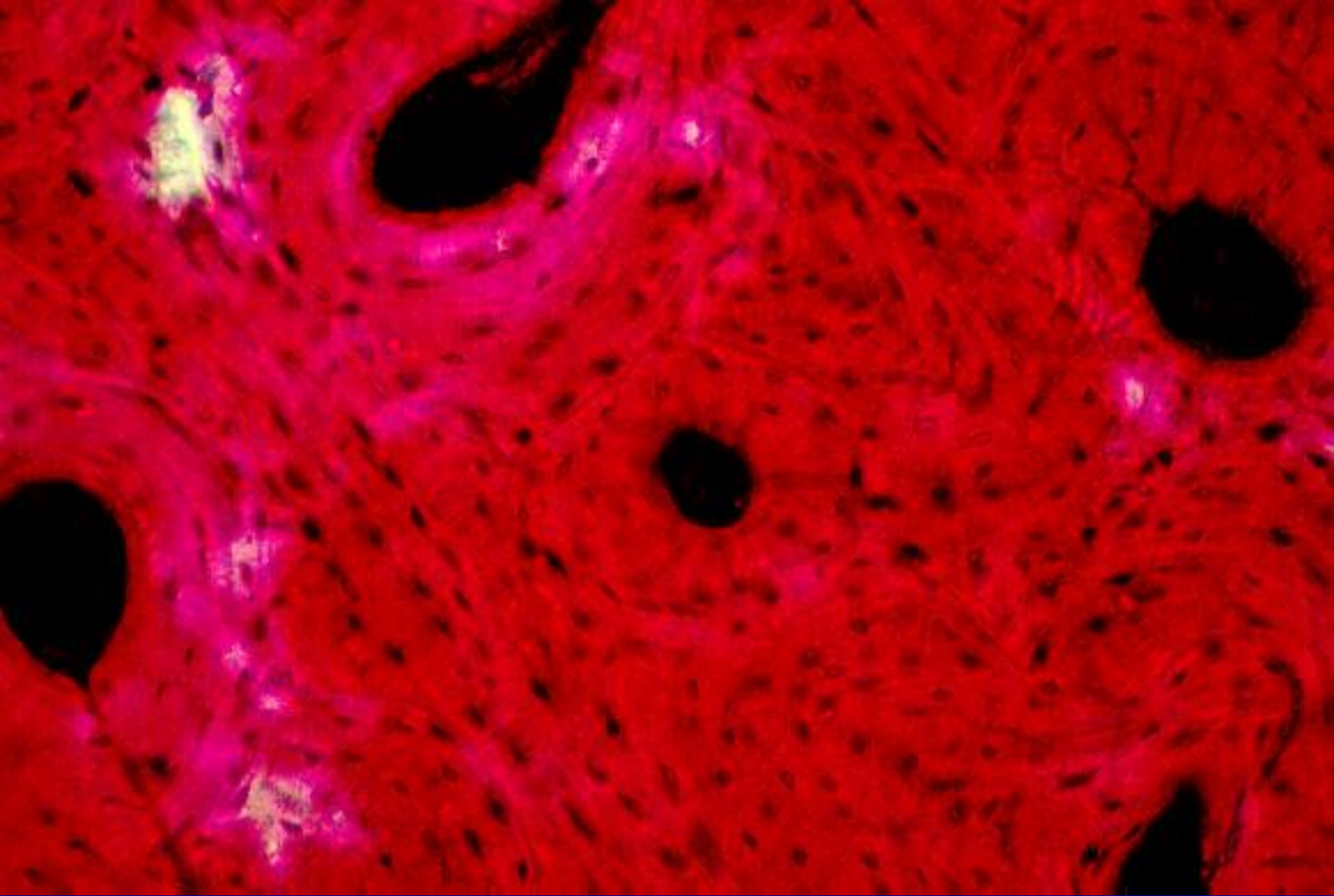




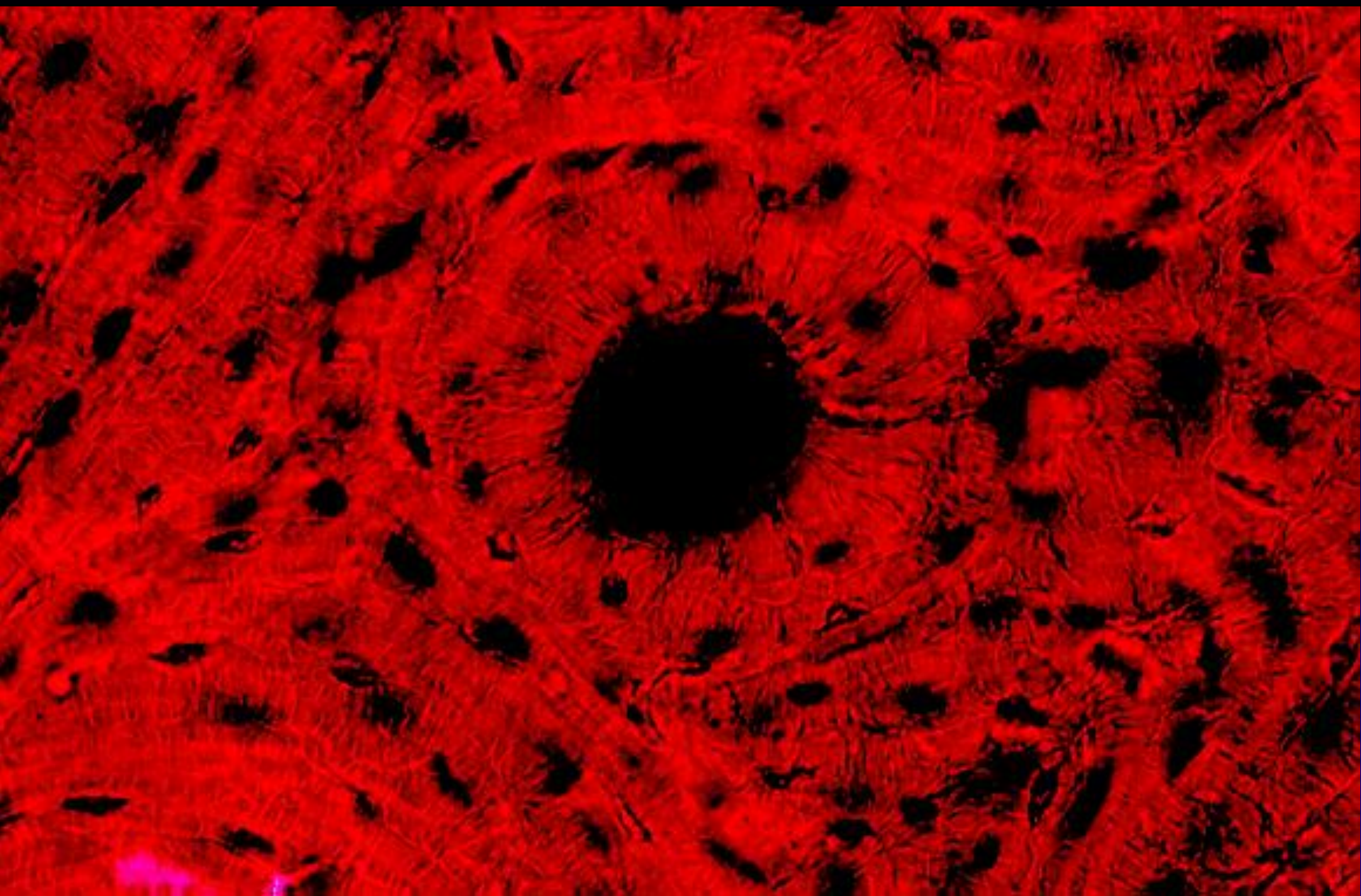
KOŚĆ ZBITA - pm



KOŚĆ ZBITA - pd



SZLIF KOSTNY

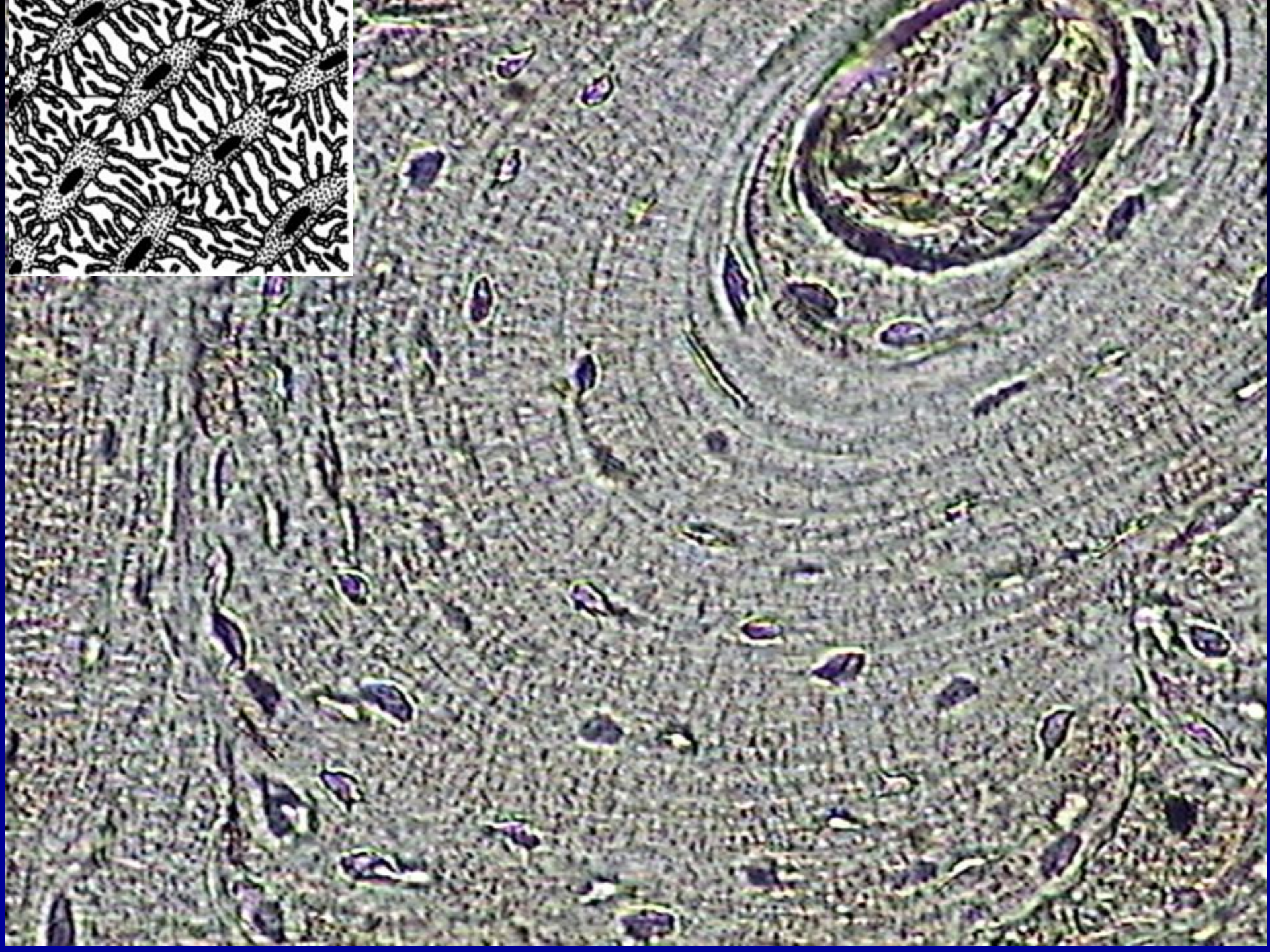


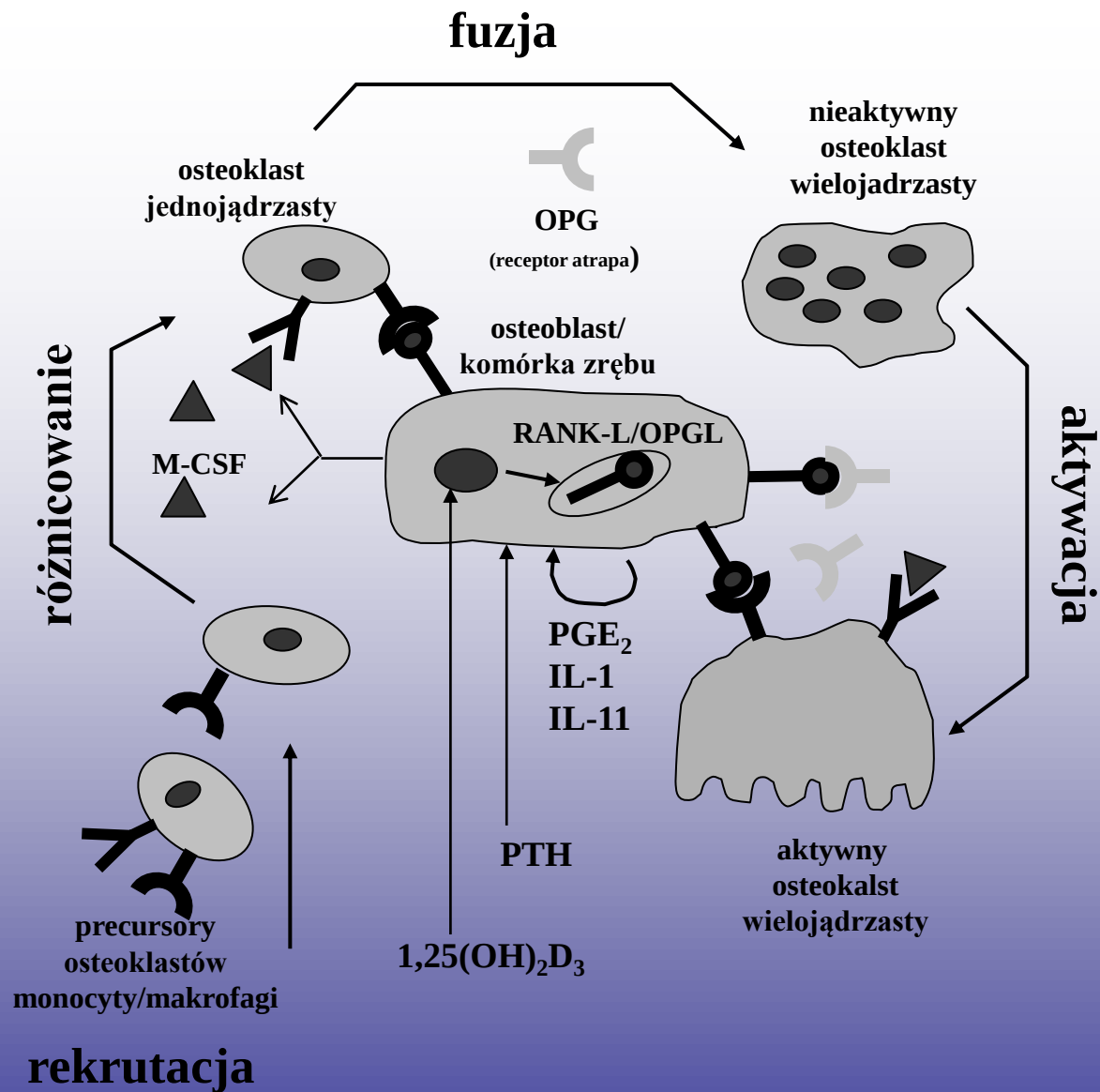
SZLIF KOSTNY - pd

#14; 400x

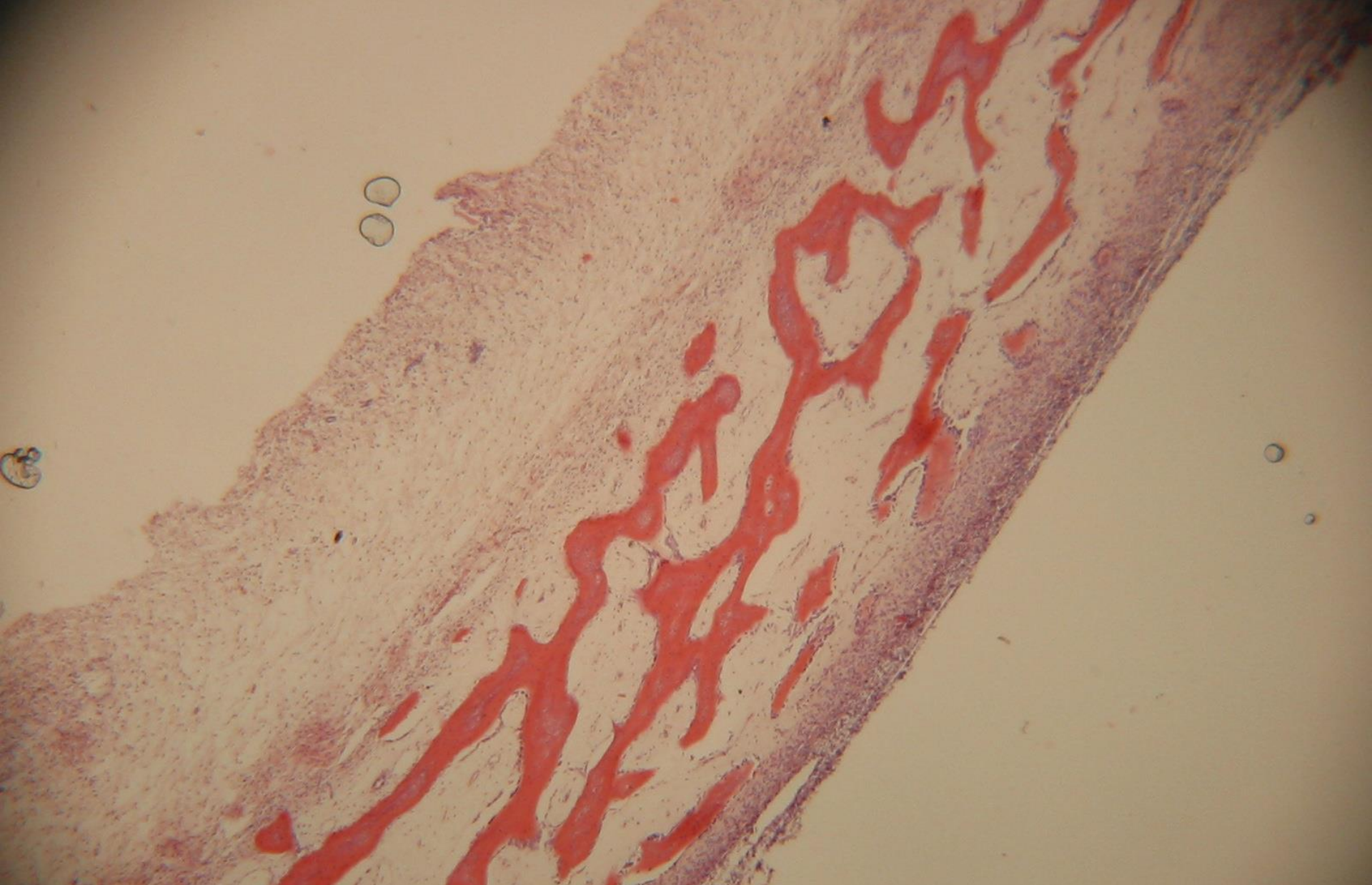


WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
ZAKŁAD HISTOLOGII i EMBRIOLOGII
<http://histologia.wum.edu.pl>



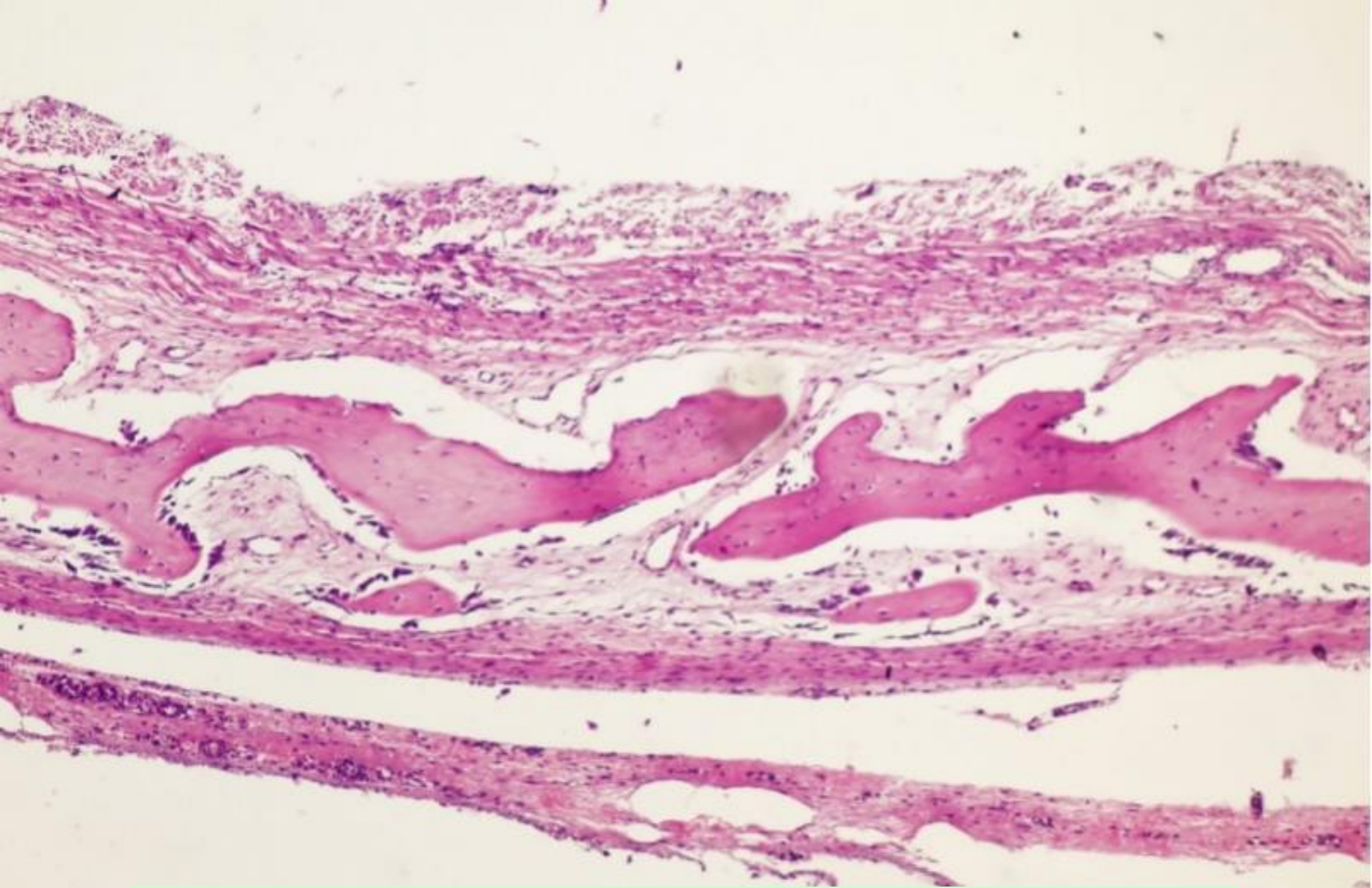


Komórki kości

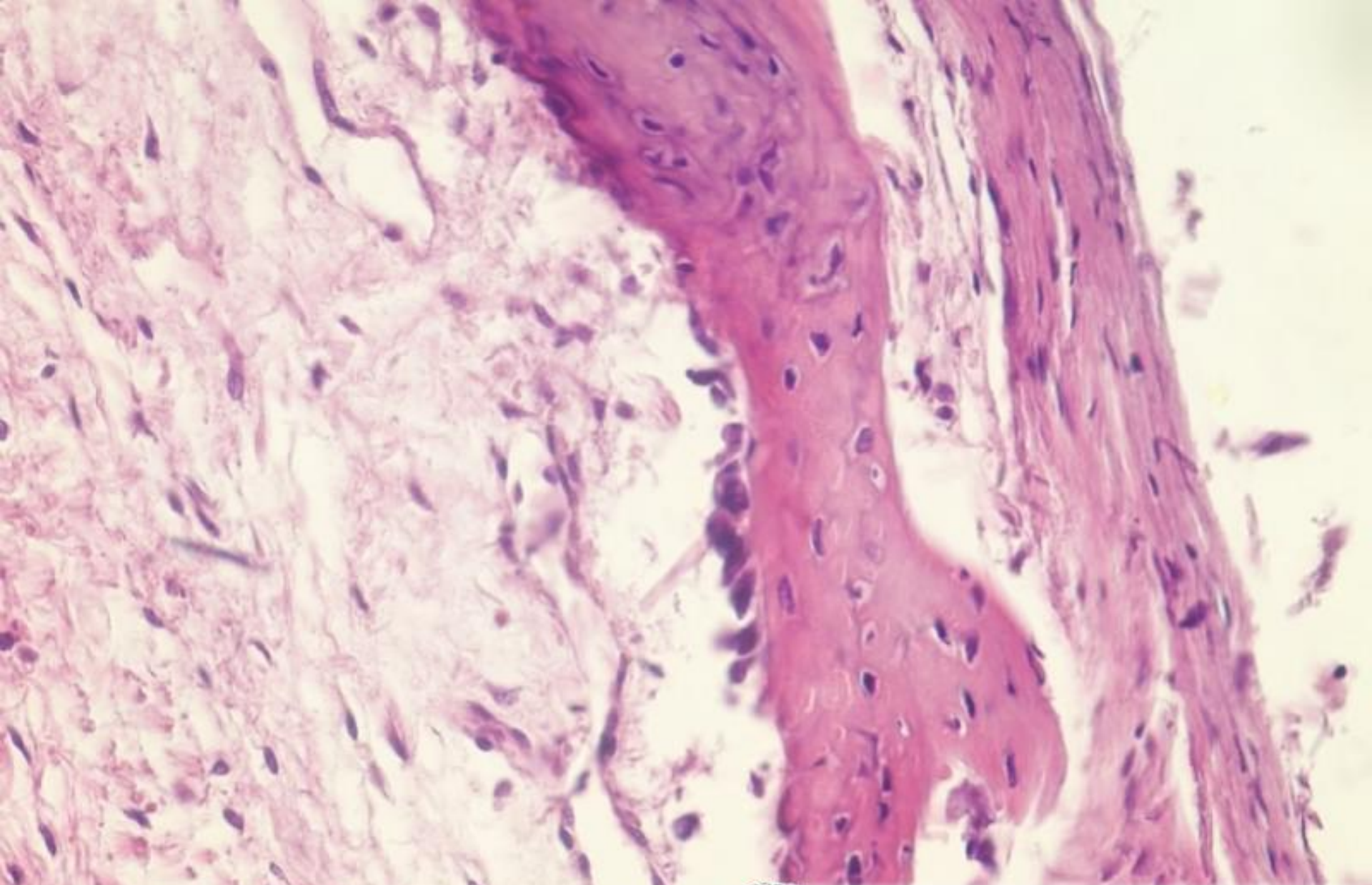


Powstawanie kości na podłożu błoniastym
Układ beleczek kostnych



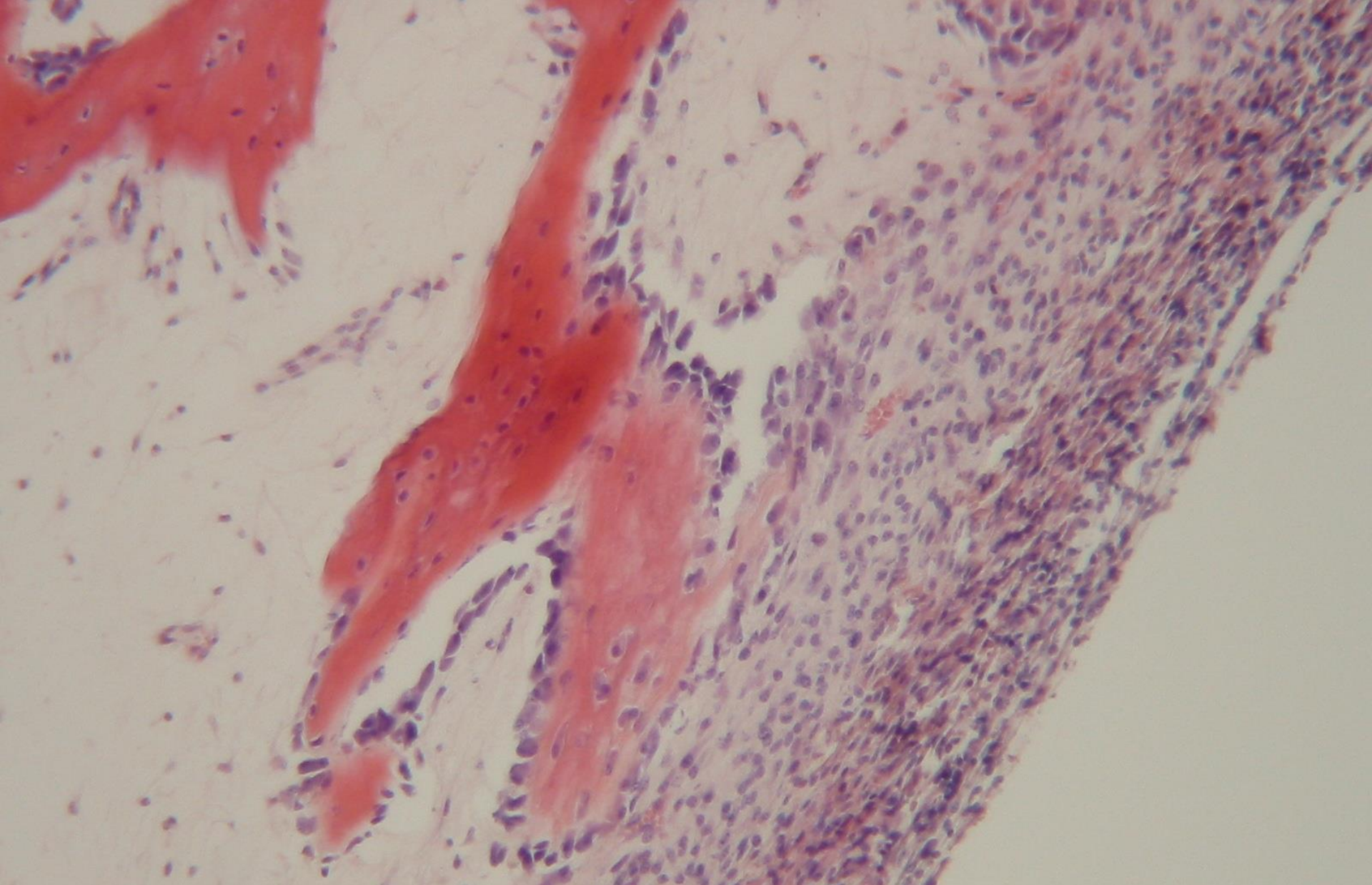


Powstawanie kości na podłożu błoniastym
Układ beleczek kostnych

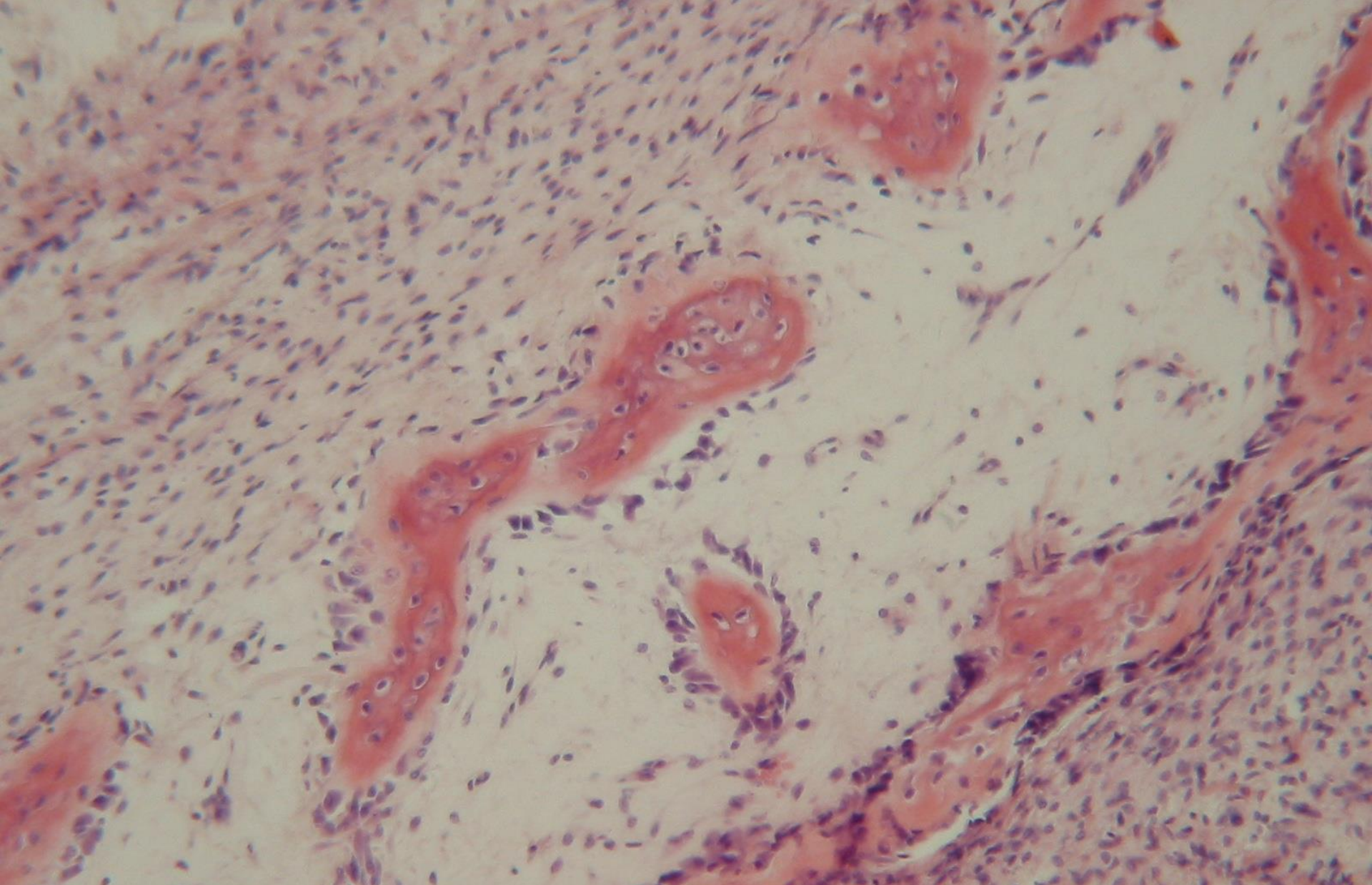


Powstawanie kości na podłożu błoniastym
Struktura beleczki

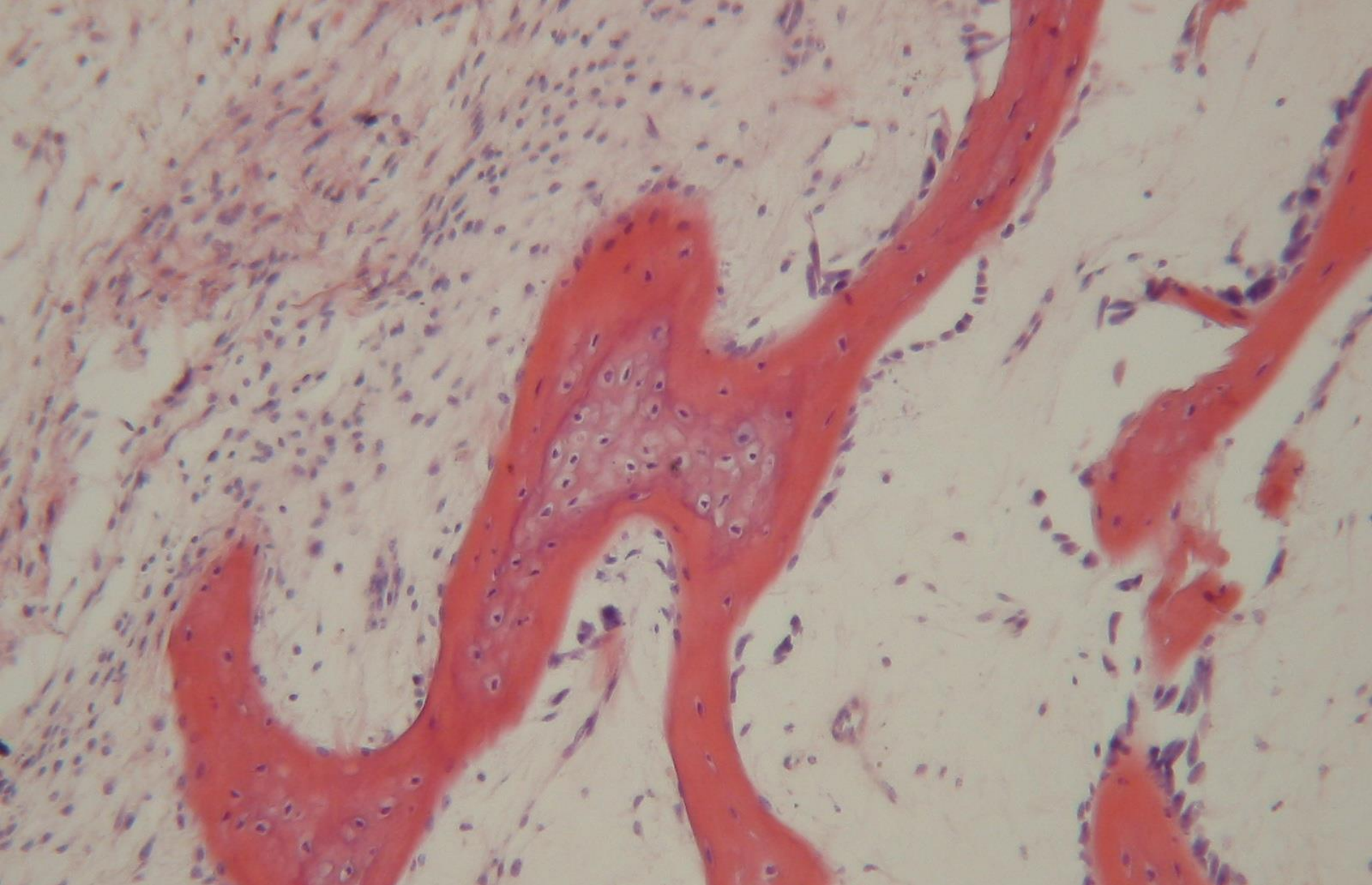
BYCZNY
OLOGII
01



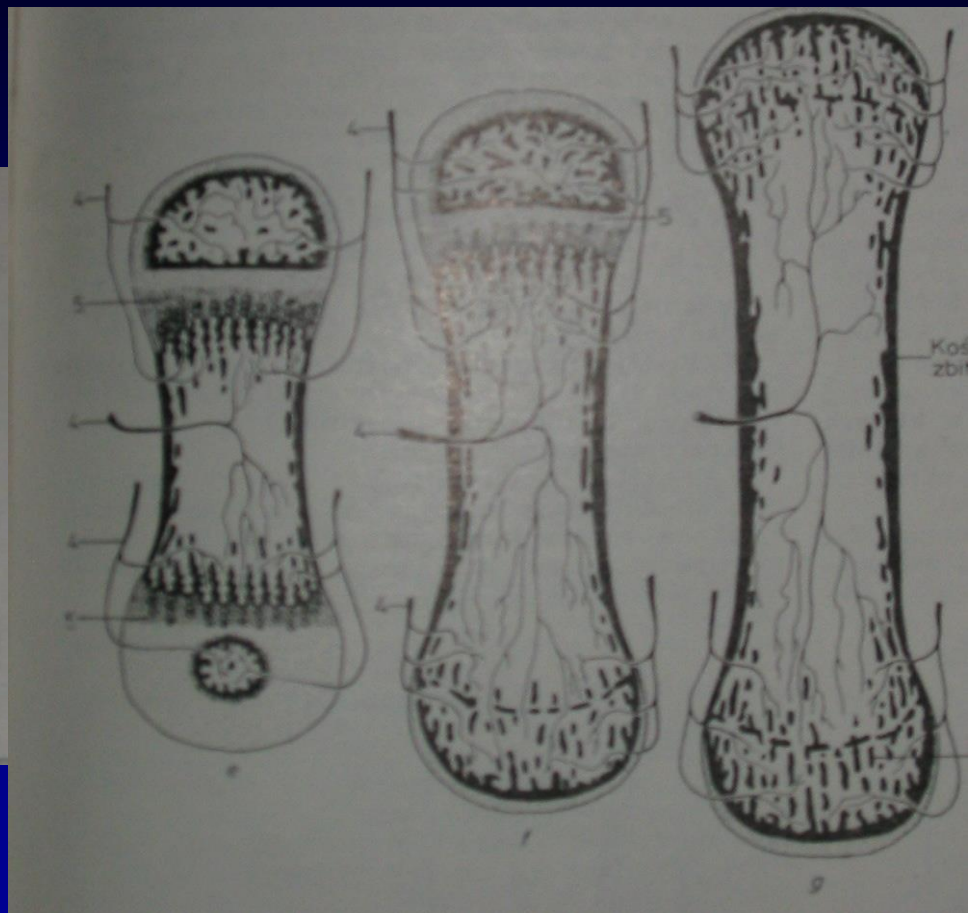
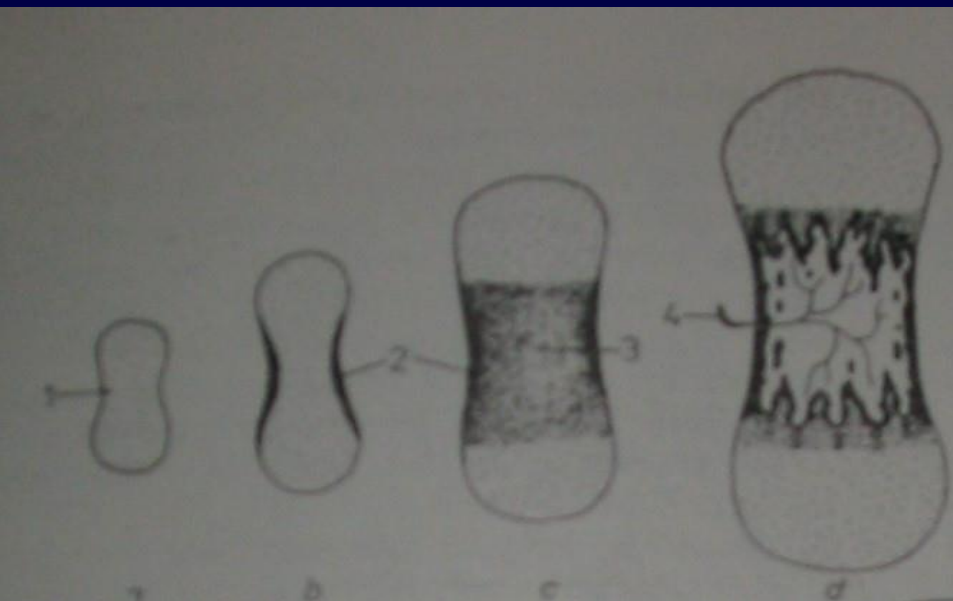
Powstawanie kości na podłożu błoniastym
Struktura beleczki



Powstawanie kości na podłożu błoniastym
Układ beleczek kostnych, kostnienie



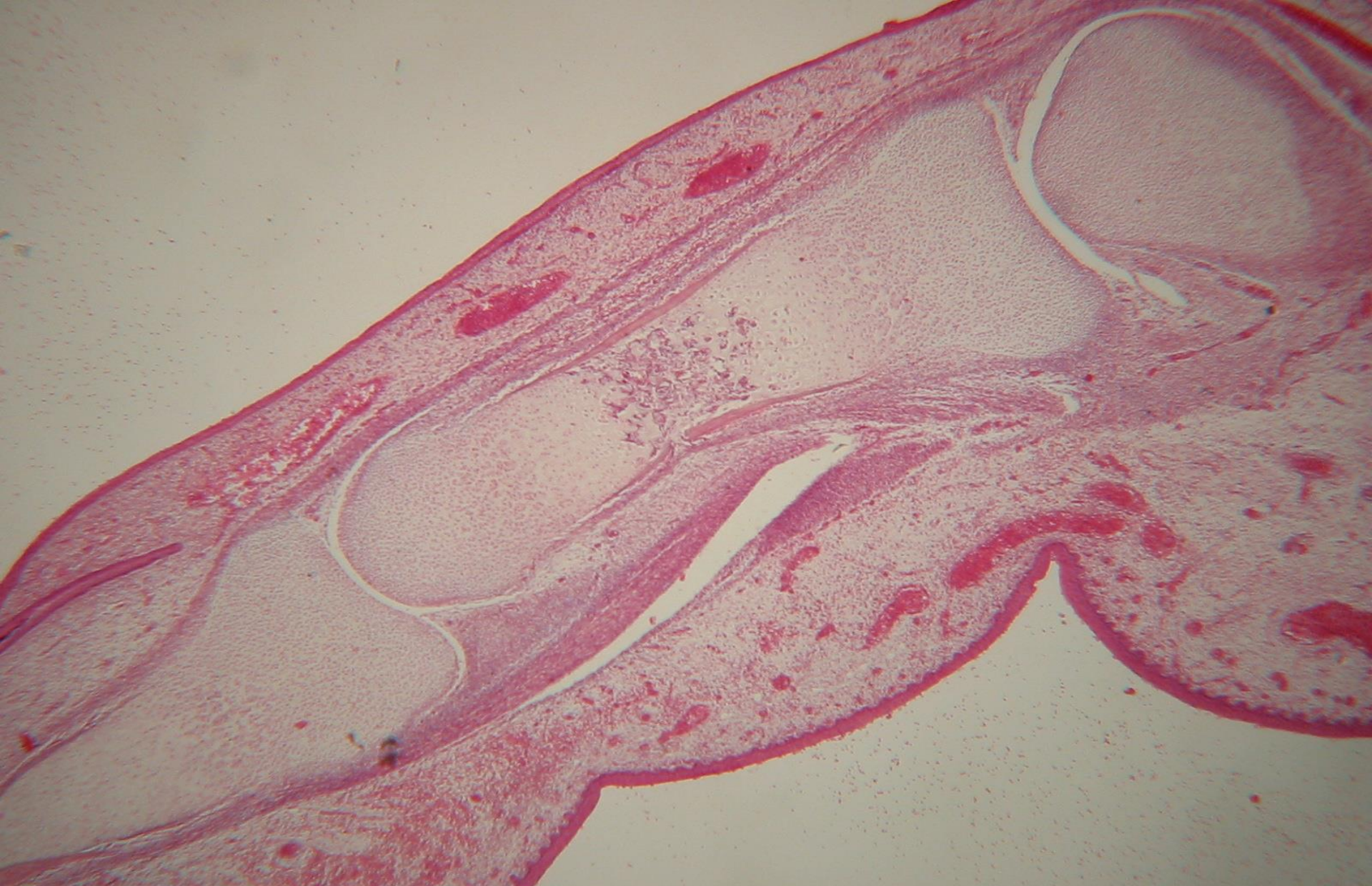
Powstawanie kości na podłożu błoniastym
Struktura beleczki, kostnienie



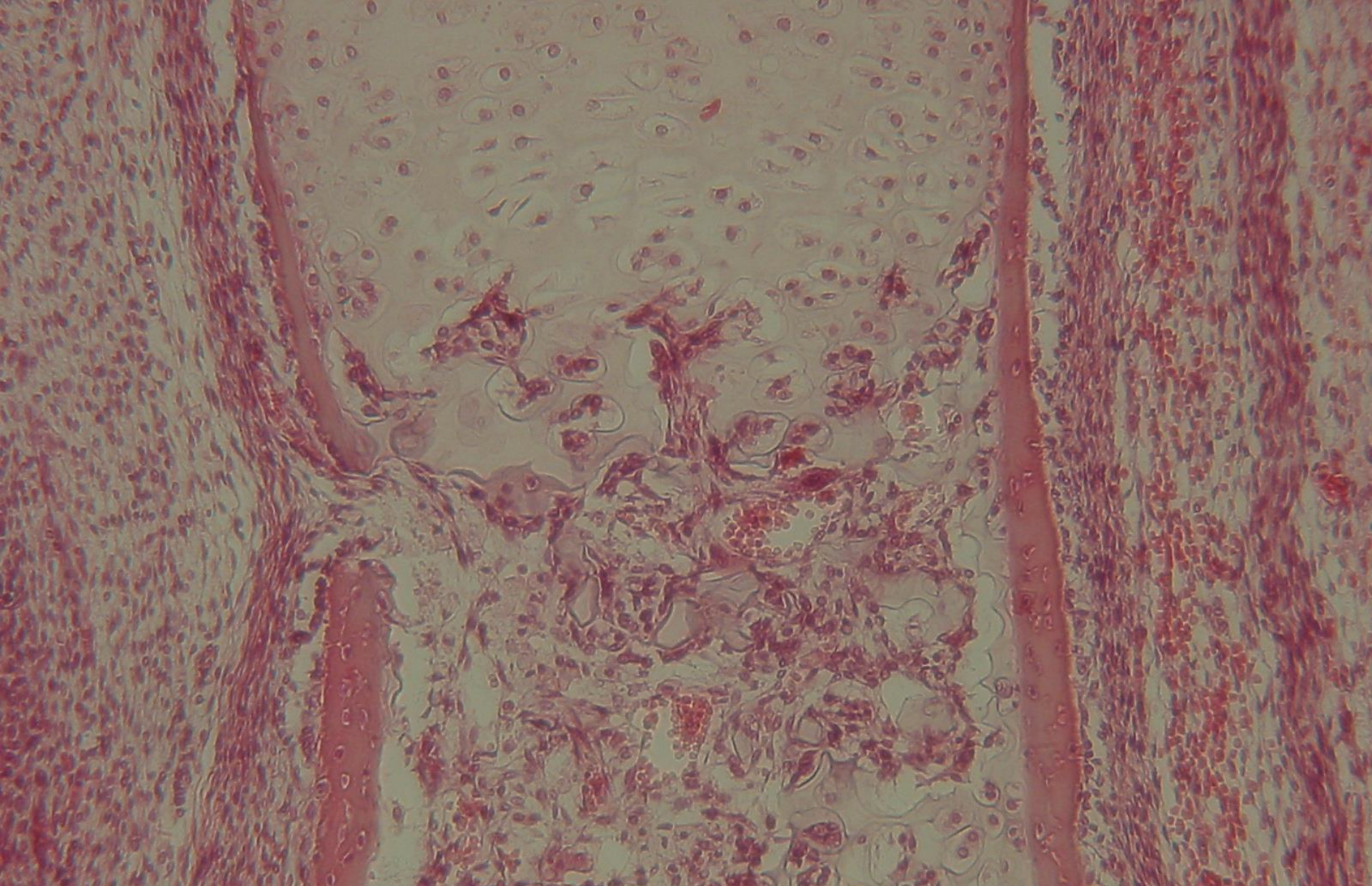
Fazy kostnienia na podłożu chrzęstnym



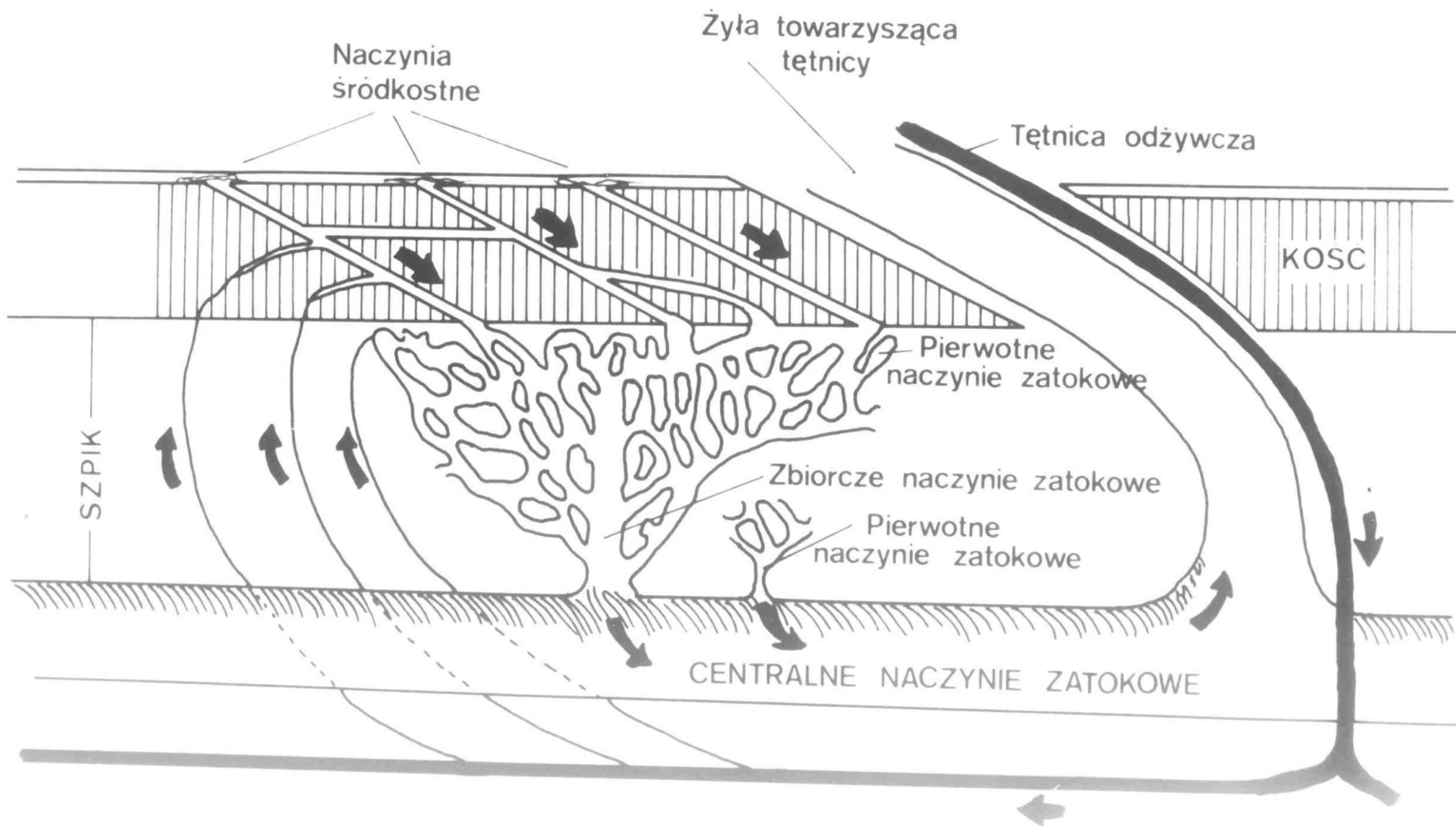
Wczesne stadium kostnienia na podłożu chrzęstnym
Model chrzęstny



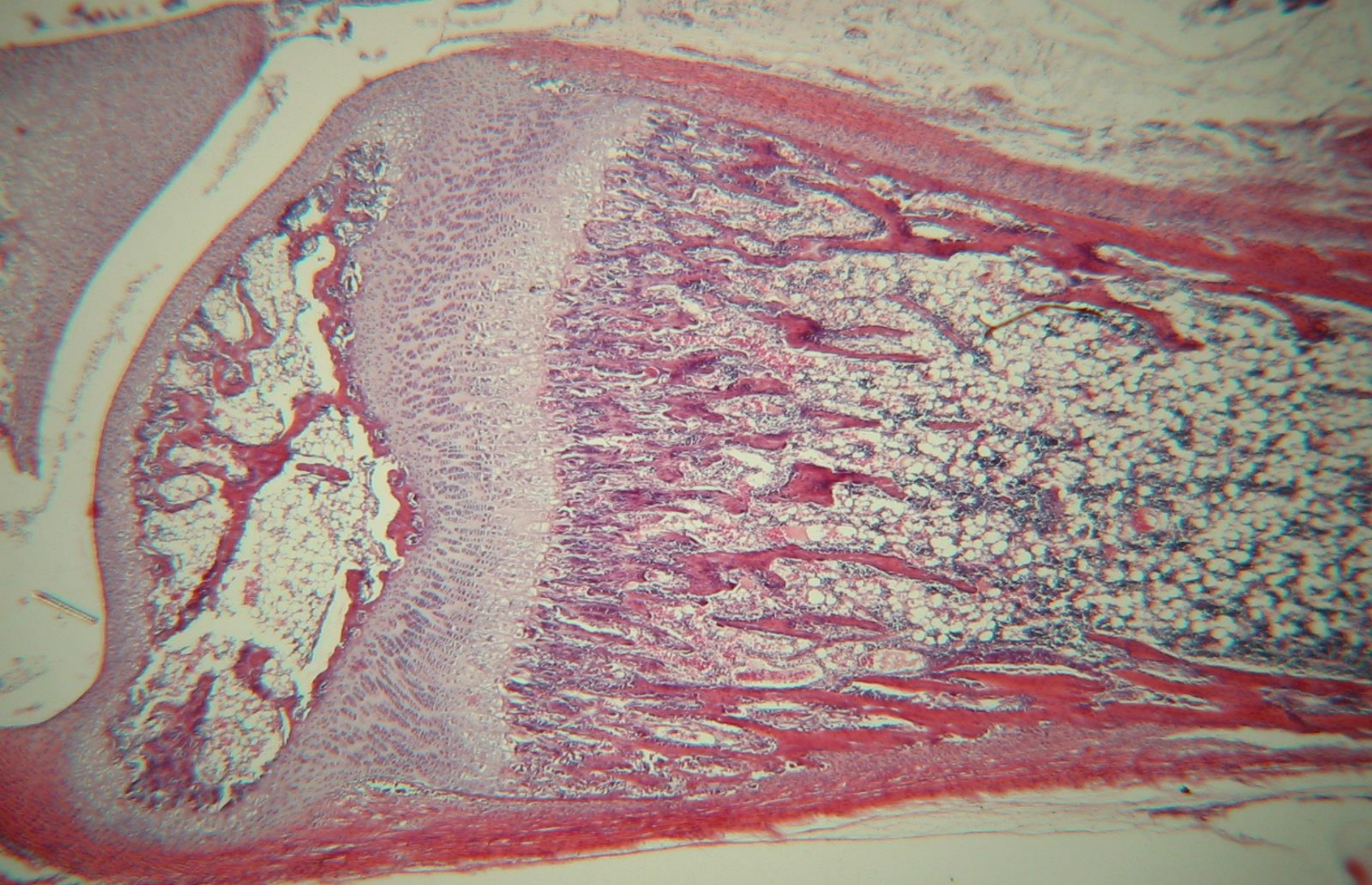
Wczesne stadium kostnienia na podłożu chrzęstnym
Mankiet kostny, pierwotny punkt kostnienia



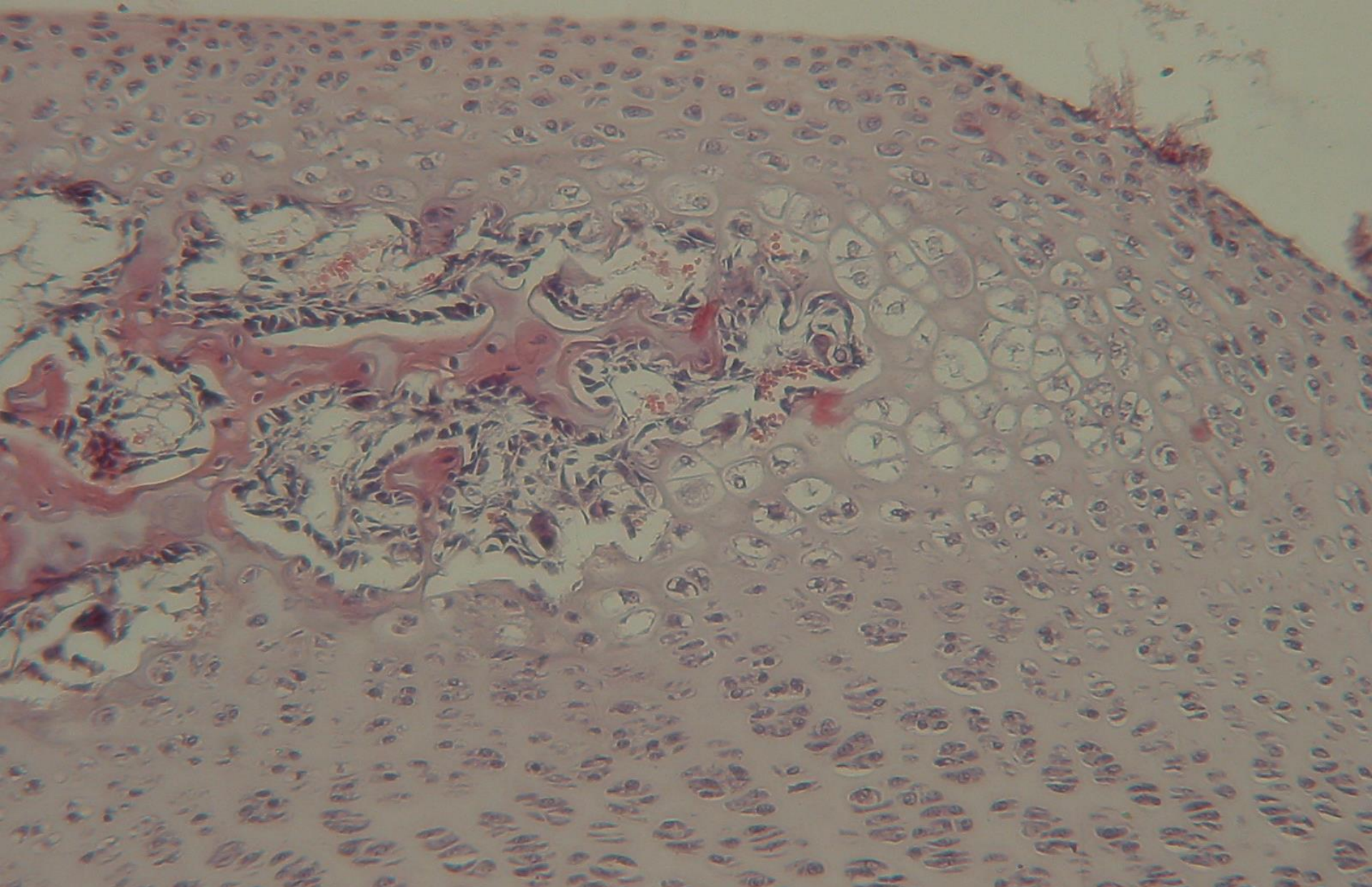
Wczesne stadium kostnienia na podłożu chrzęstnym
Mankiet kostny, pierwotny punkt kostnienia



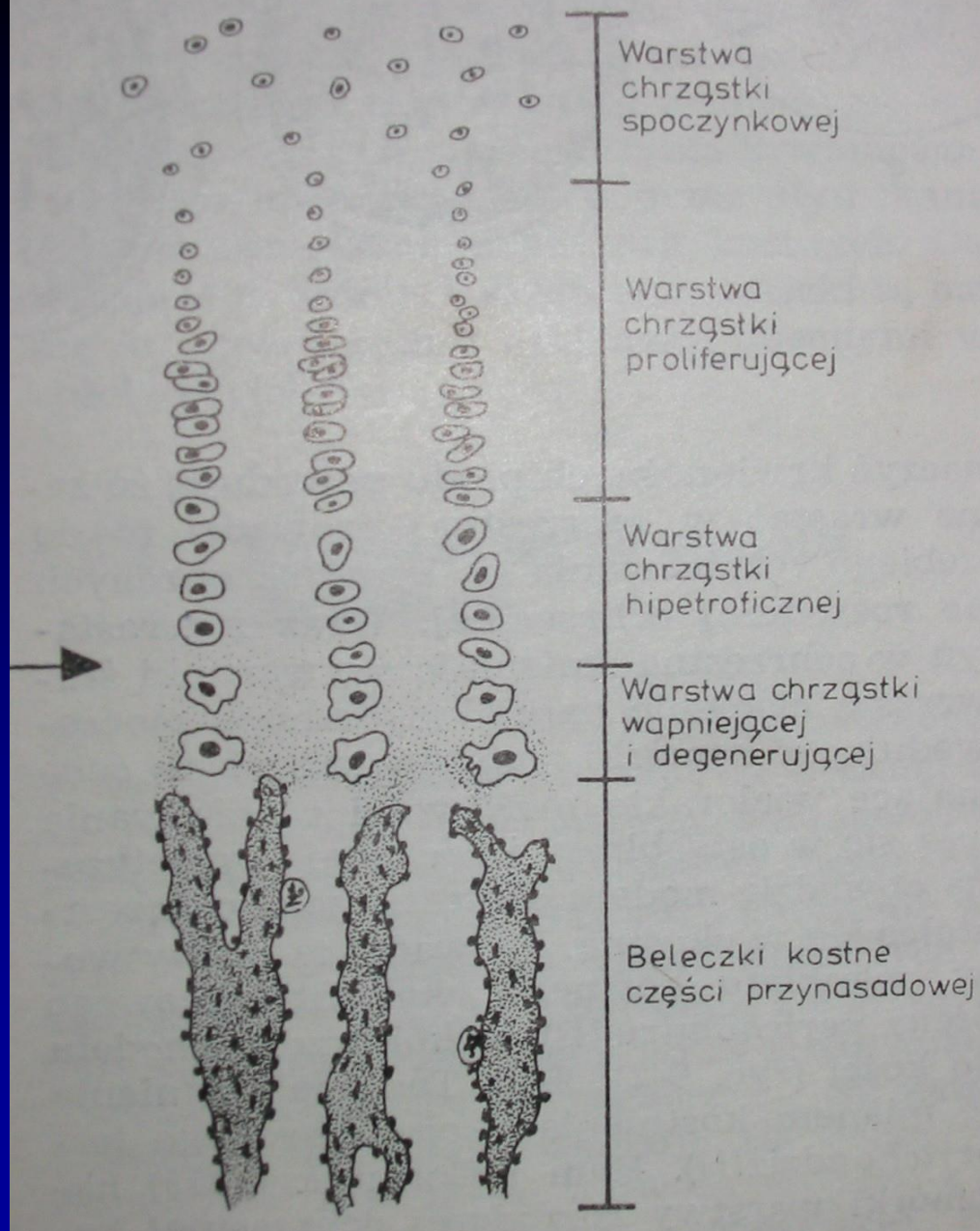
Ukrwienie kości (schemat)



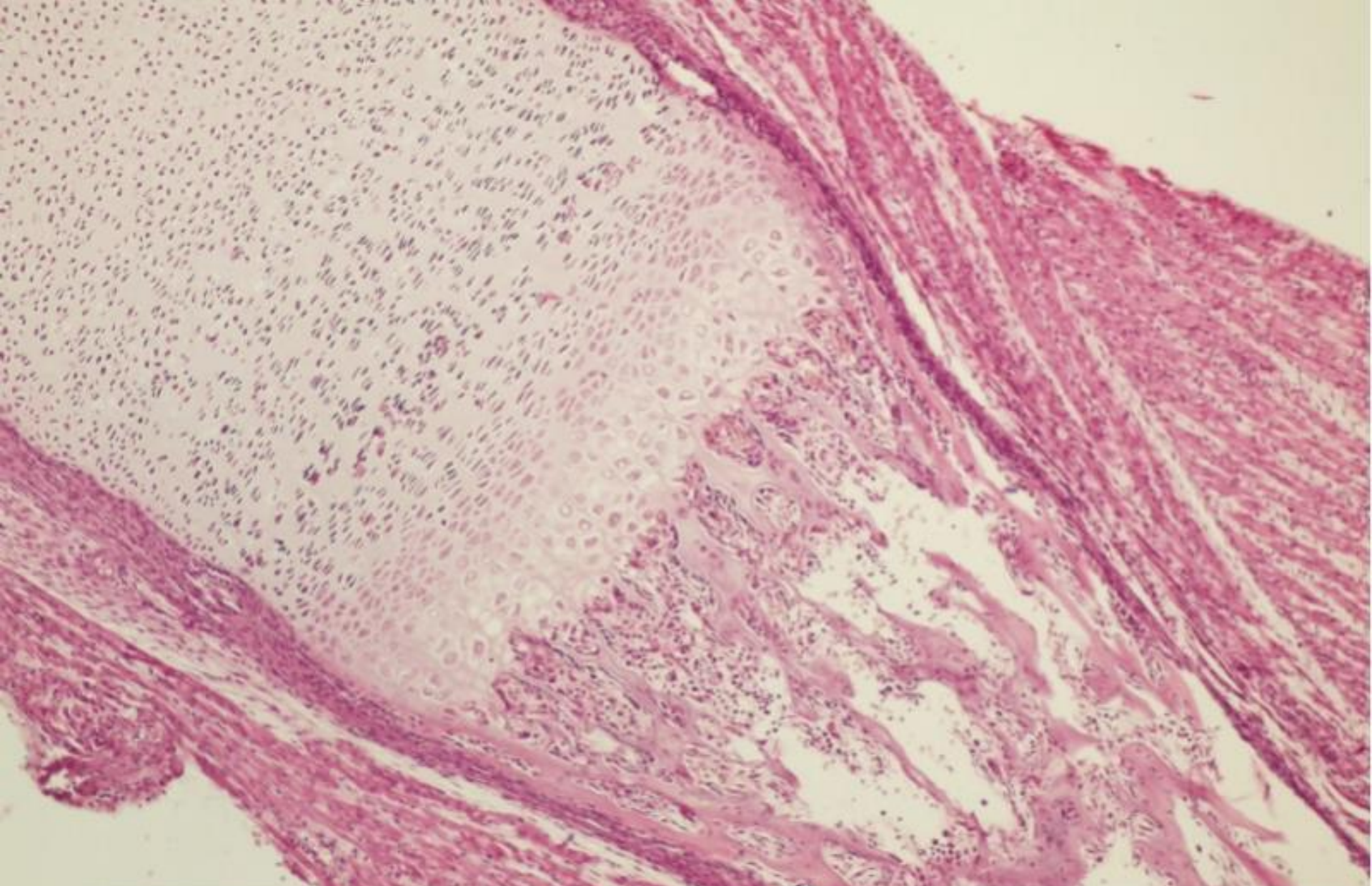
**Późne stadium kostnienia na podłożu chrzęstnym
Wtórny punkt kostnienia, chrząstka wzrostowa**



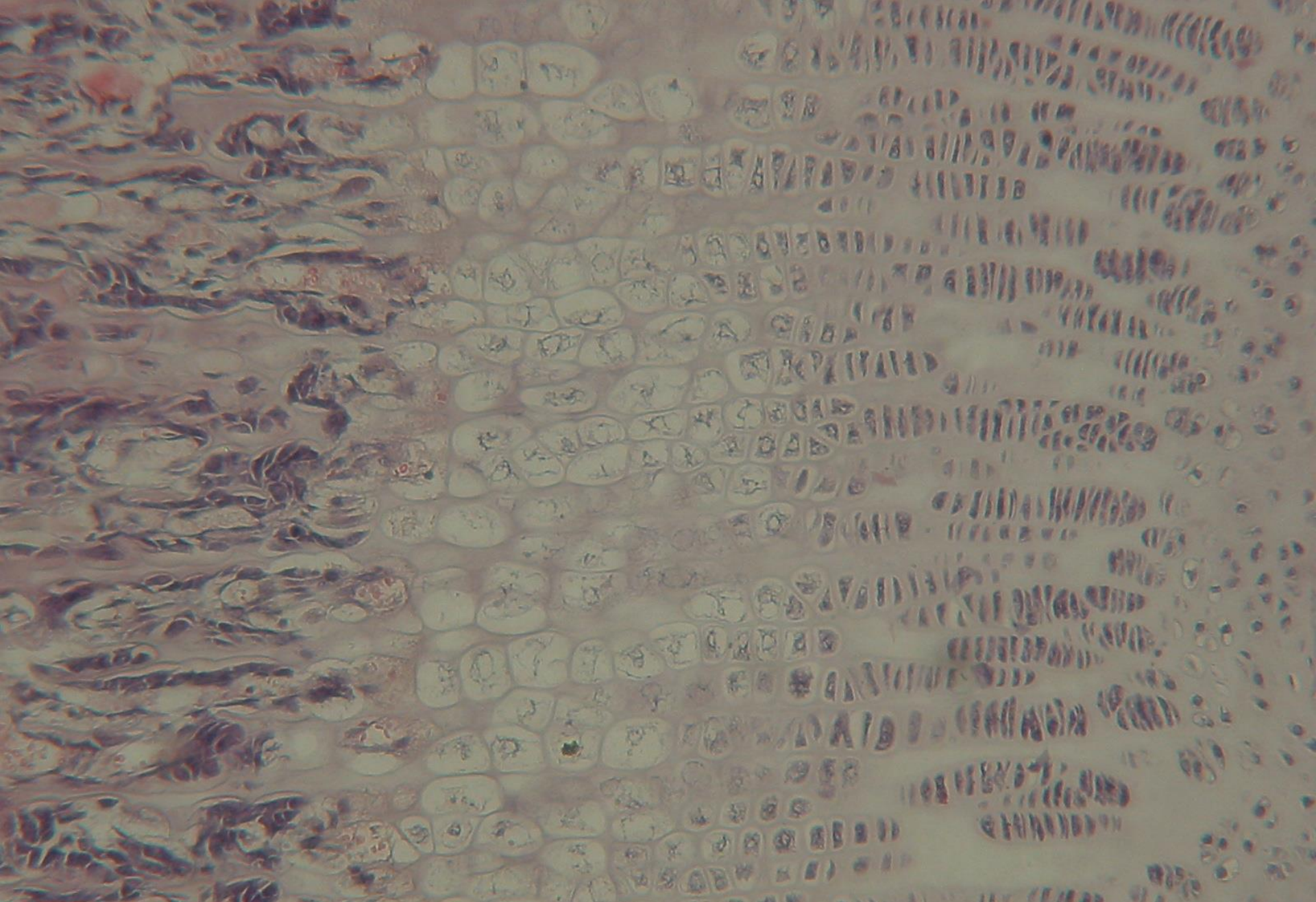
Późne stadium kostnienia na podłożu chrzęstnym
Wtórny punkt kostnienia



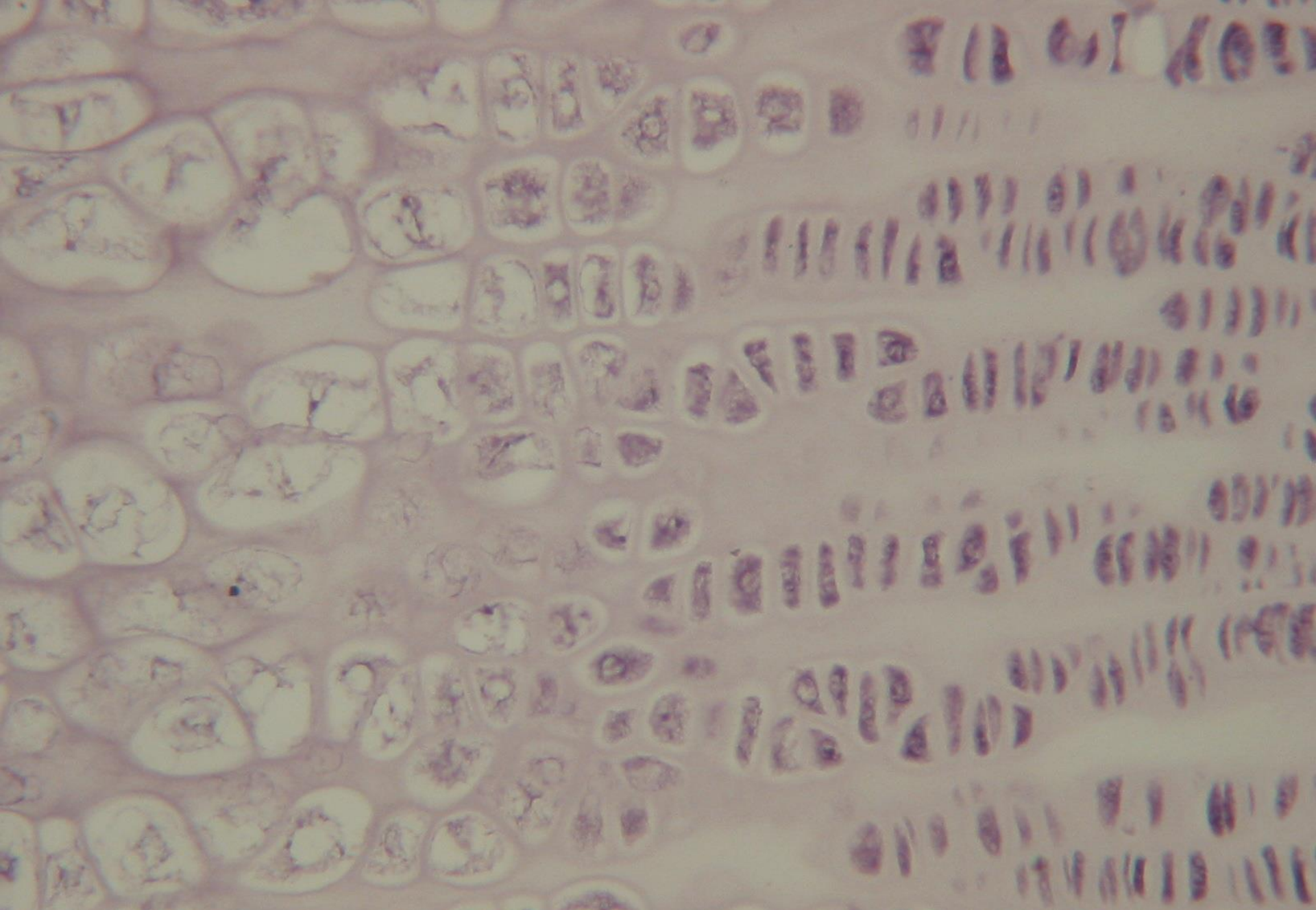
Strefy chrząstki wzrostowej



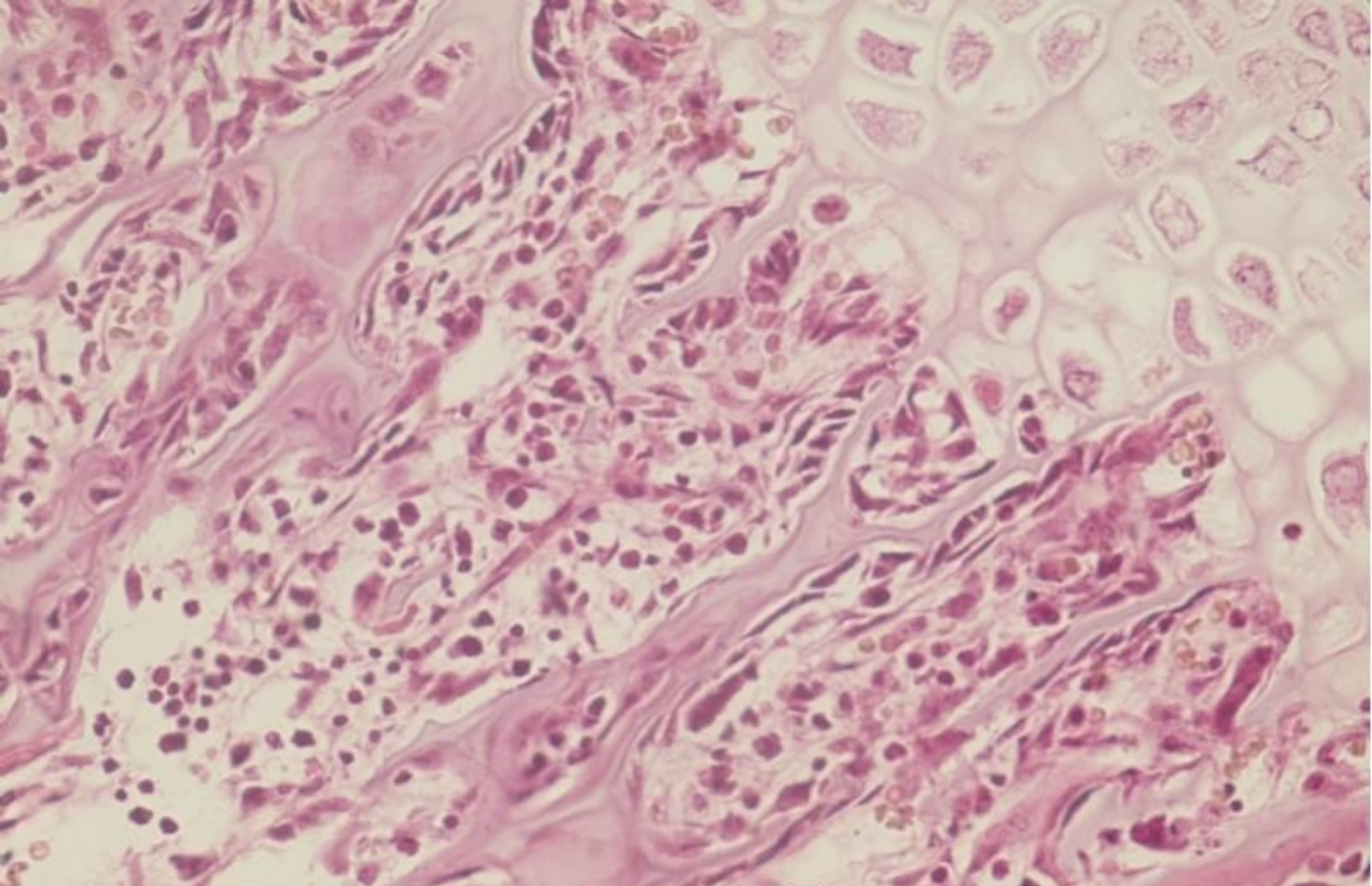
**Późne stadium kostnienia na podłożu chrzęstnym
pierwotny punkt kostnienia, chrząstka wzrostowa**



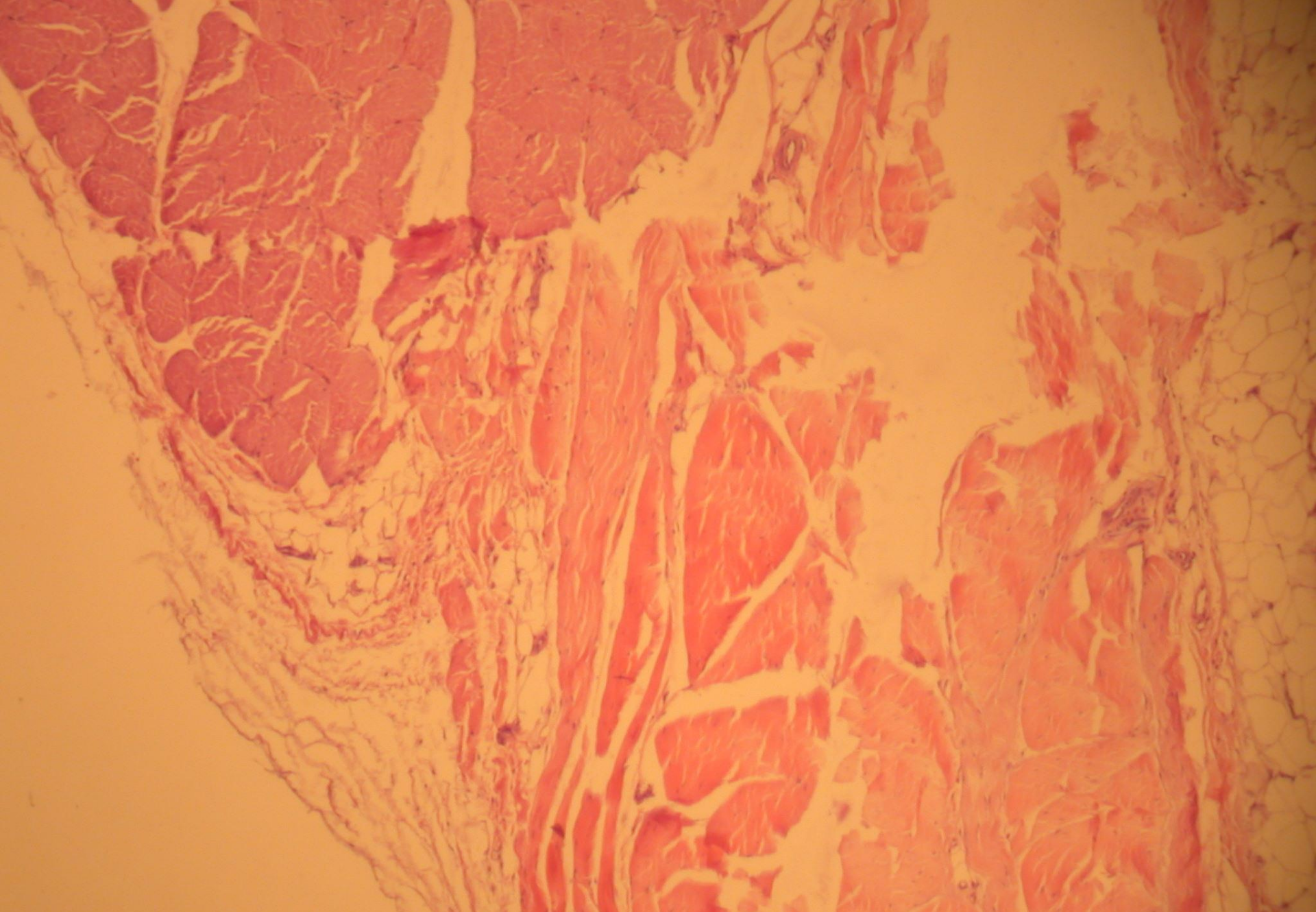
Chrząstka wzrostowa



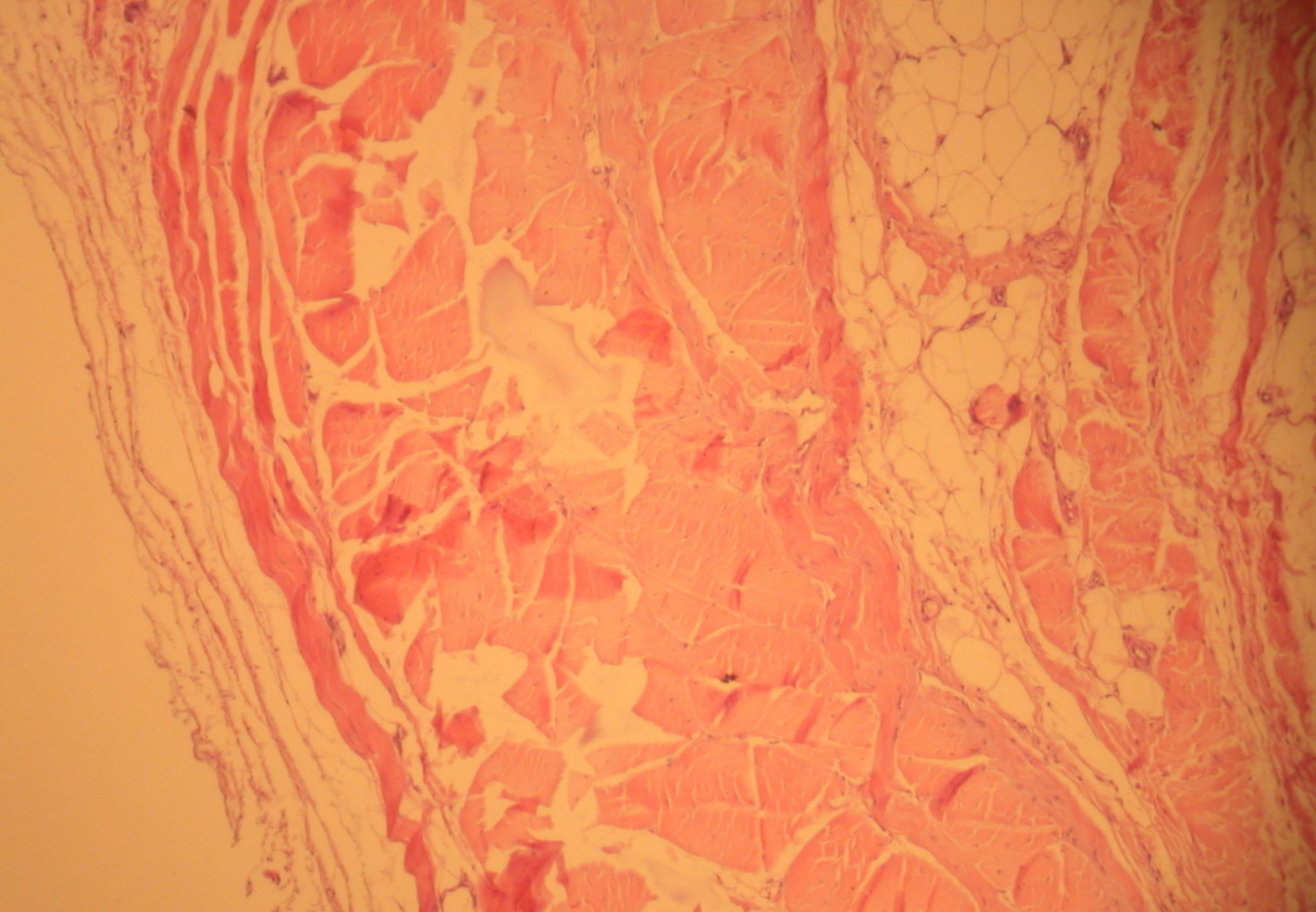
Chrząstka wzrostowa



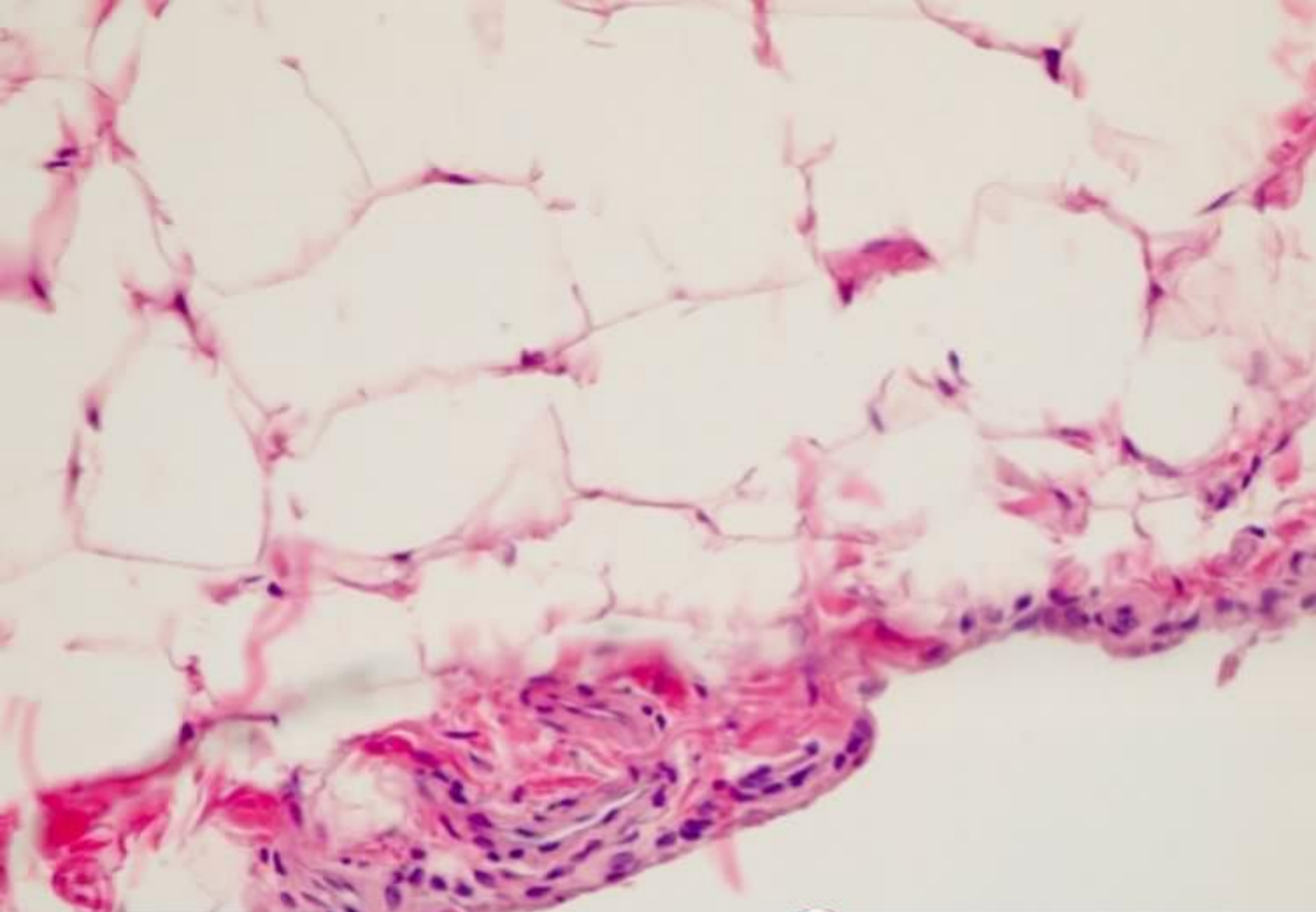
**Późne stadium kostnienia na podłożu chrzęstnym
chrząstka wzrostowa, strefa kostnienia,**



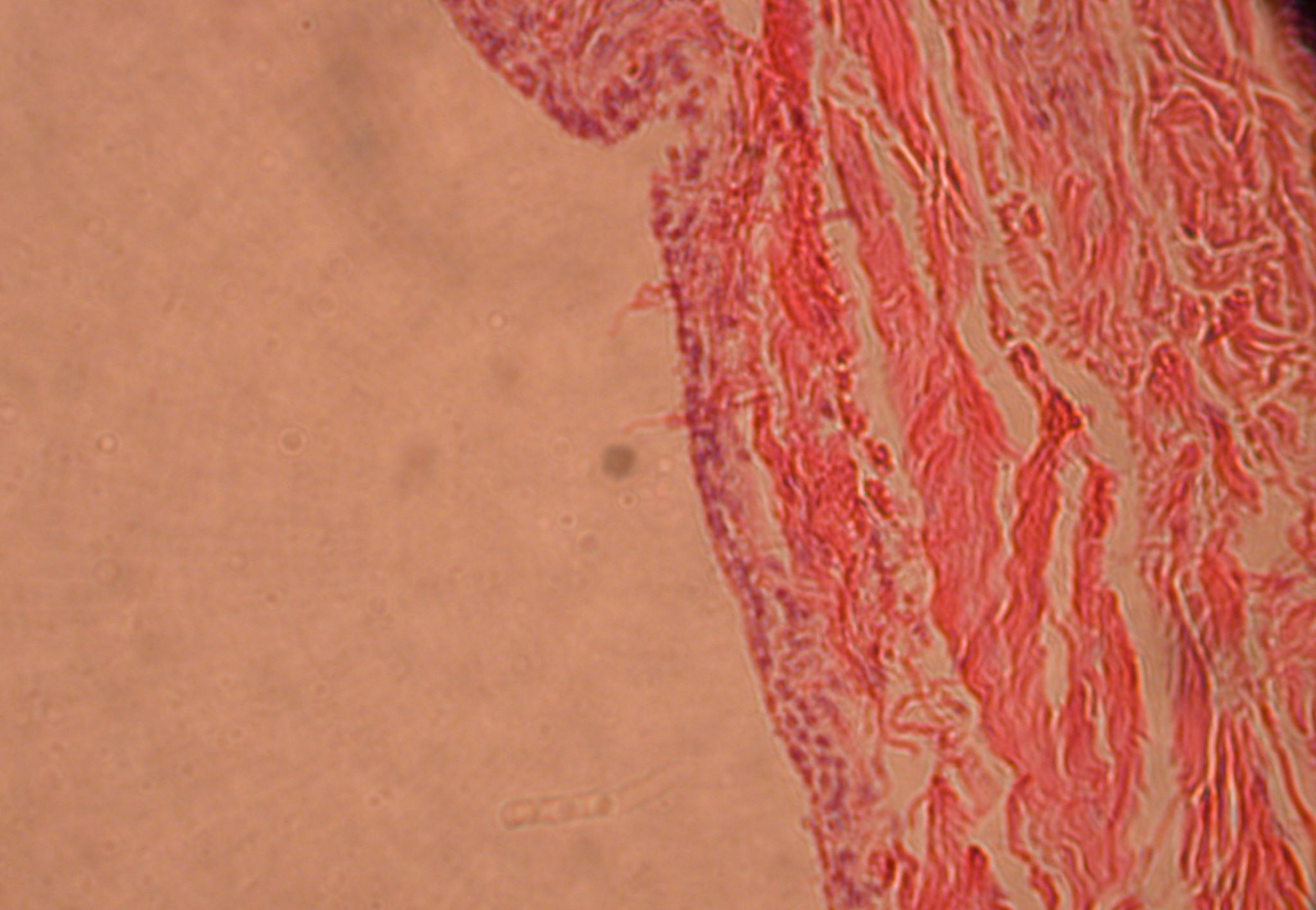
Torebka stawowa



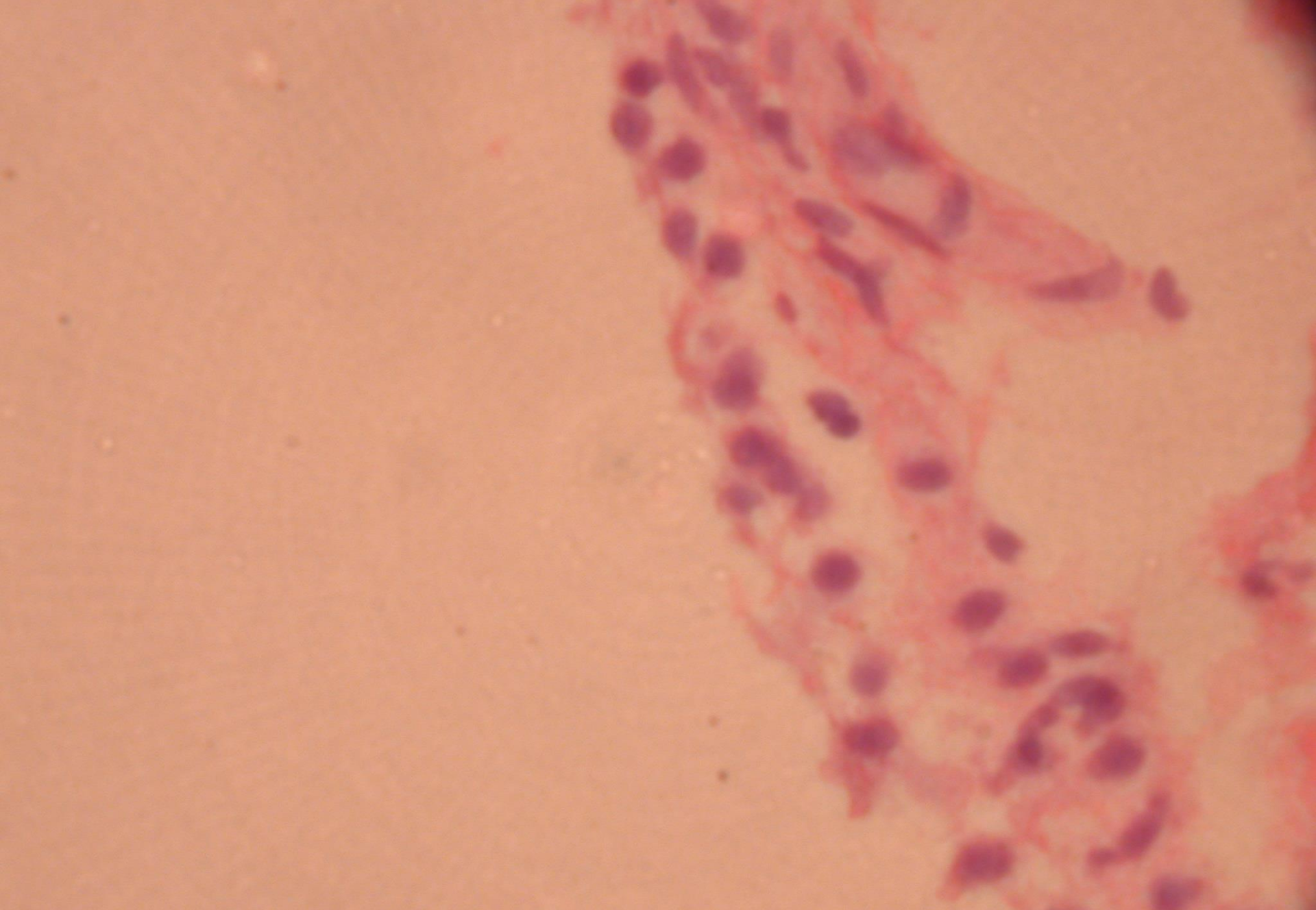
Torebka stawowa



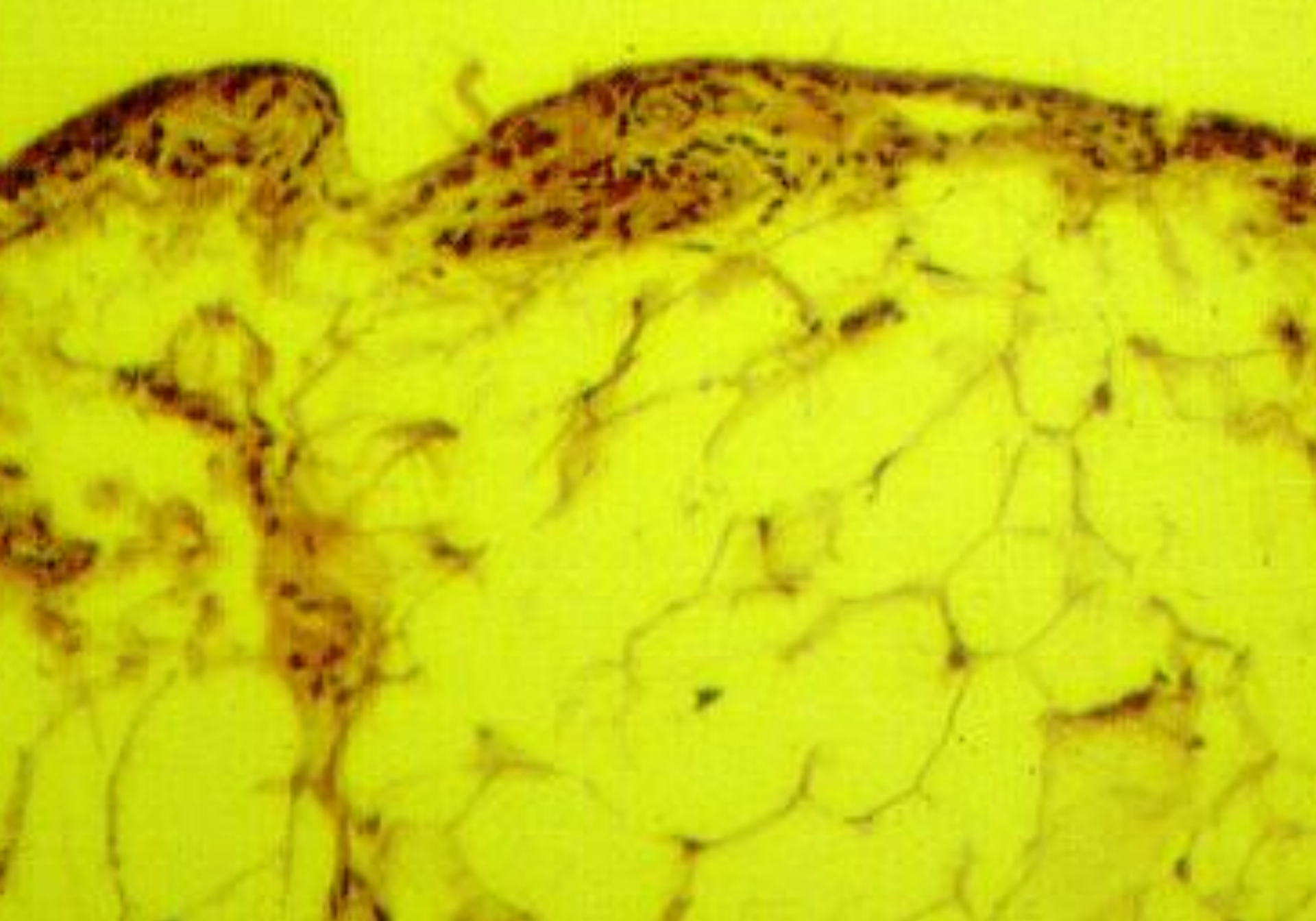
Błona maziowa



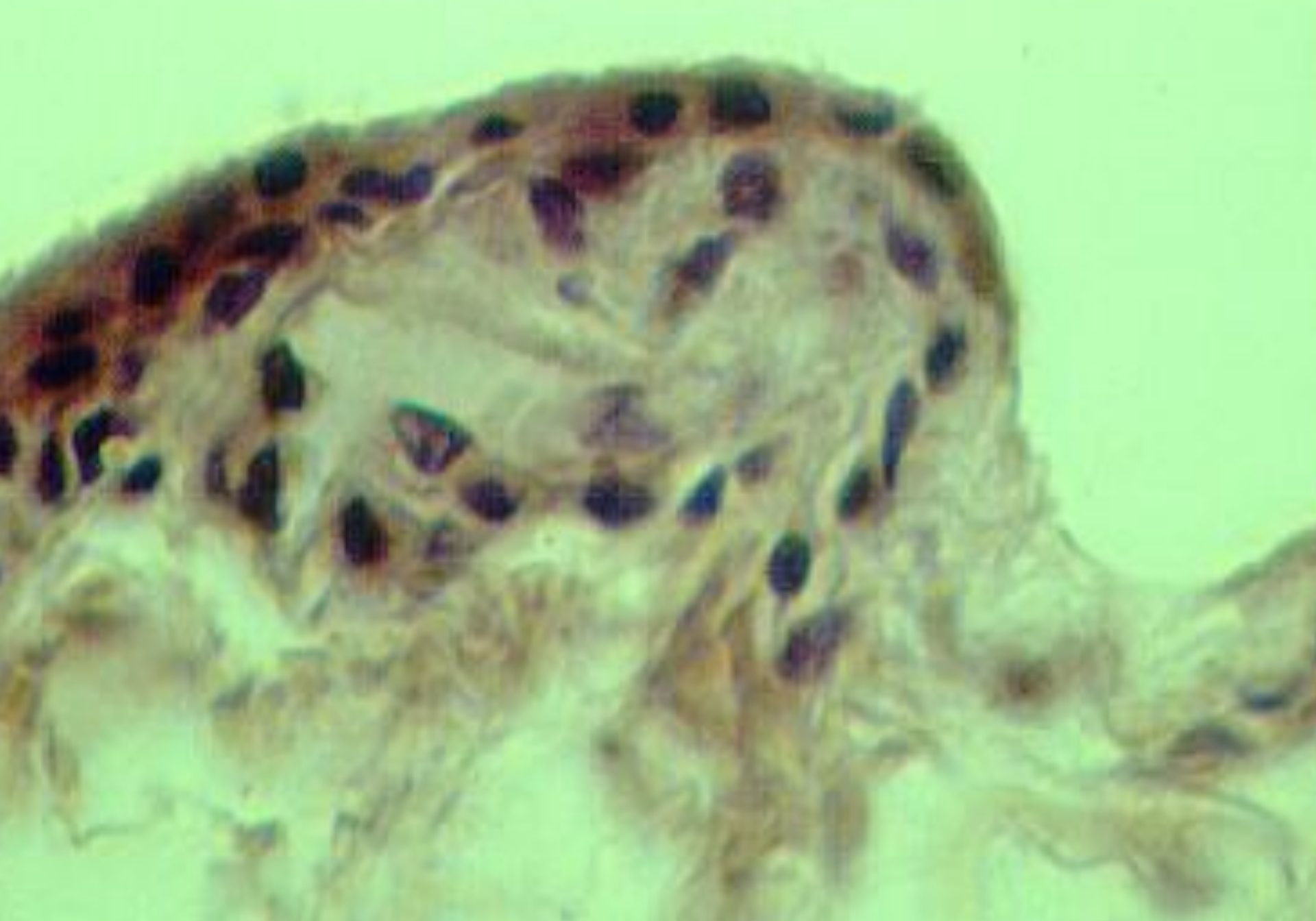
Błona maziowa



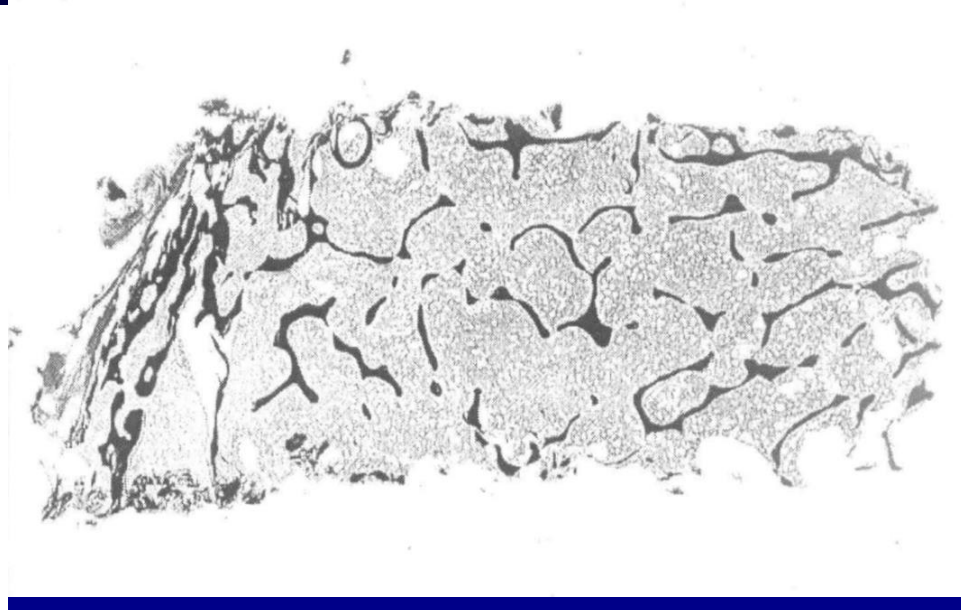
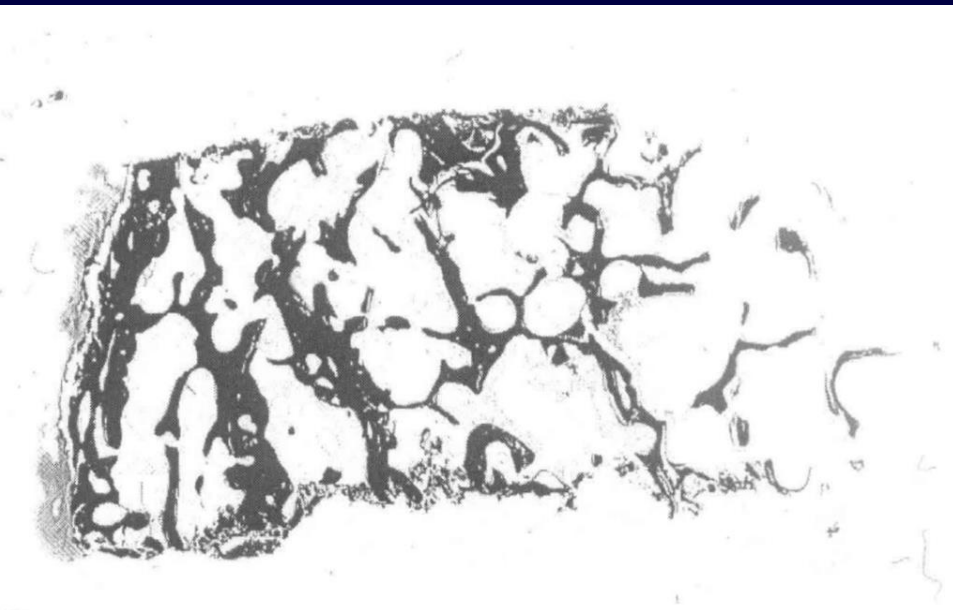
Błona maziowa



Błona maziowa



Błona Maziowa

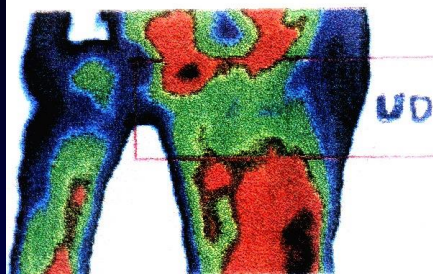


Beleczki kostne
kość prawidłowa, kość osteoporotyczna

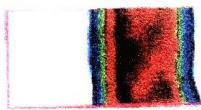
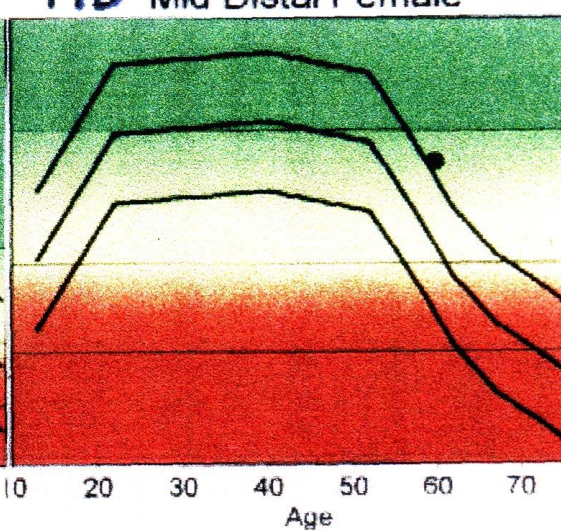
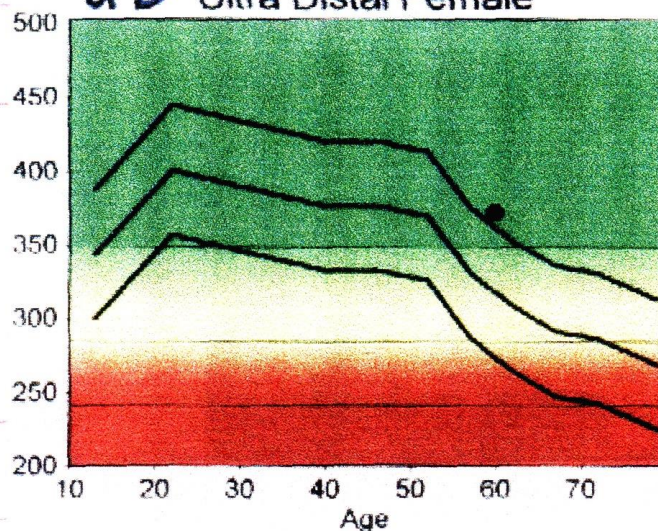
OSTEOPLAN+ p-DXA

UD Ultra Distal Female

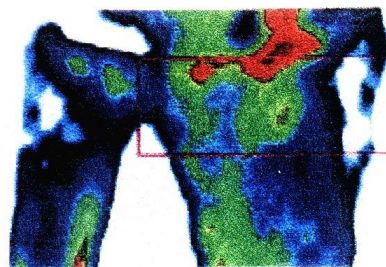
MD Mid Distal Female



UD



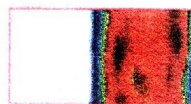
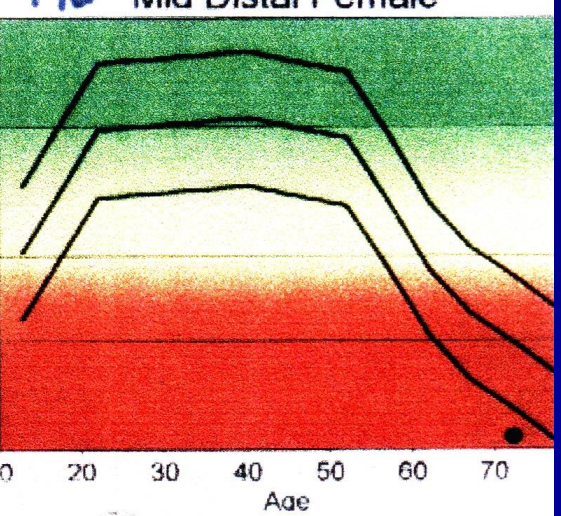
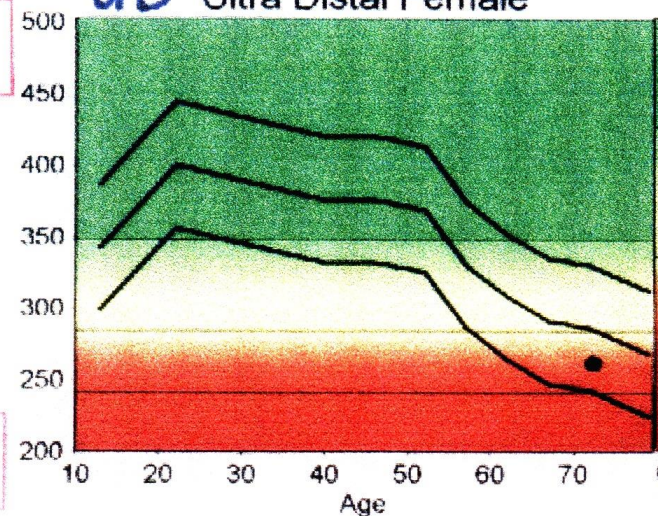
MD



UD

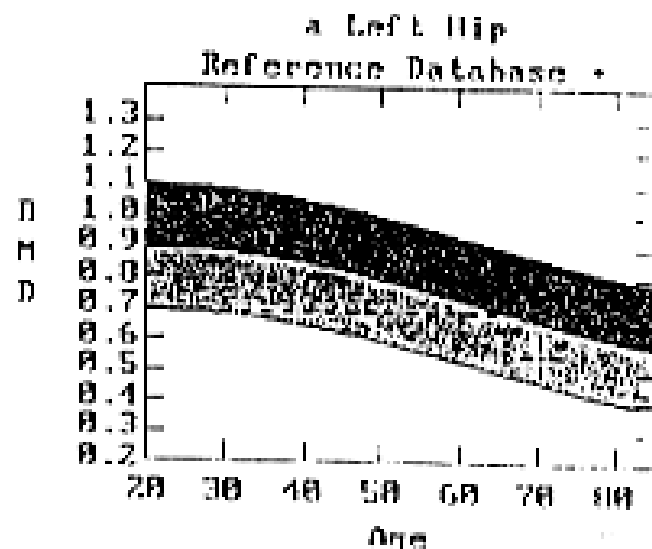
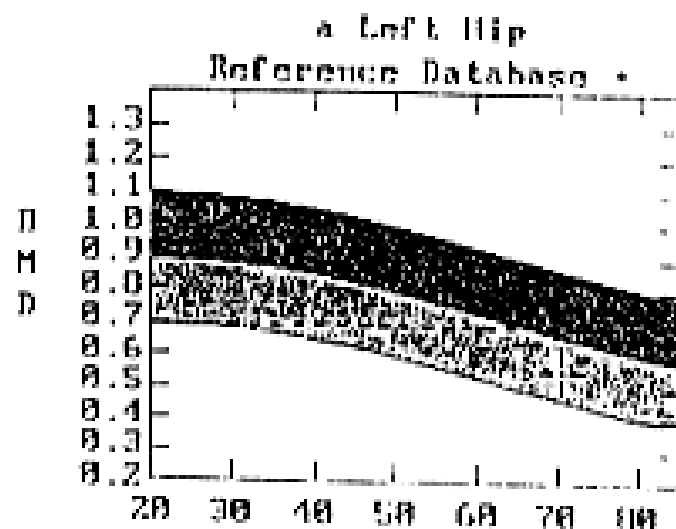
UD Ultra Distal Female

MD Mid Distal Female

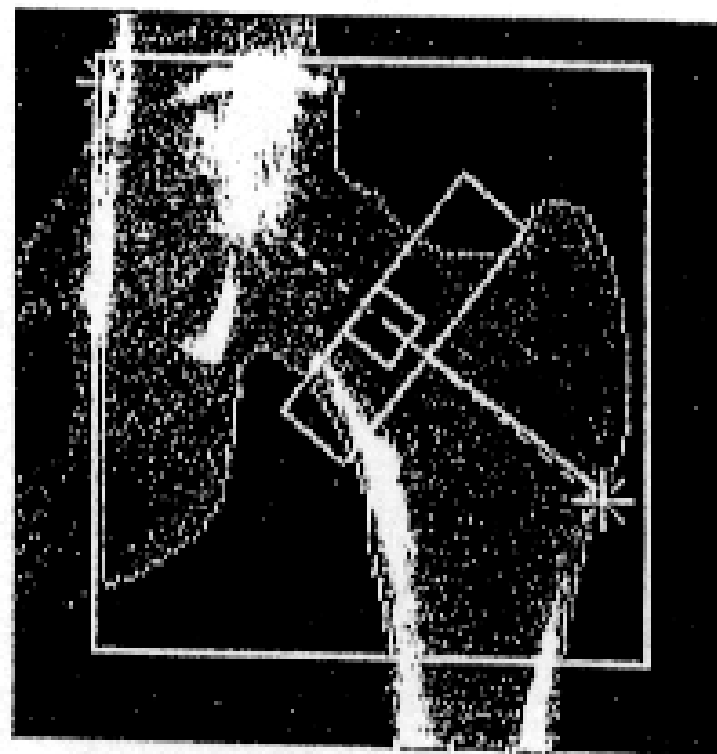


MD

Densytogram kości - przedramię

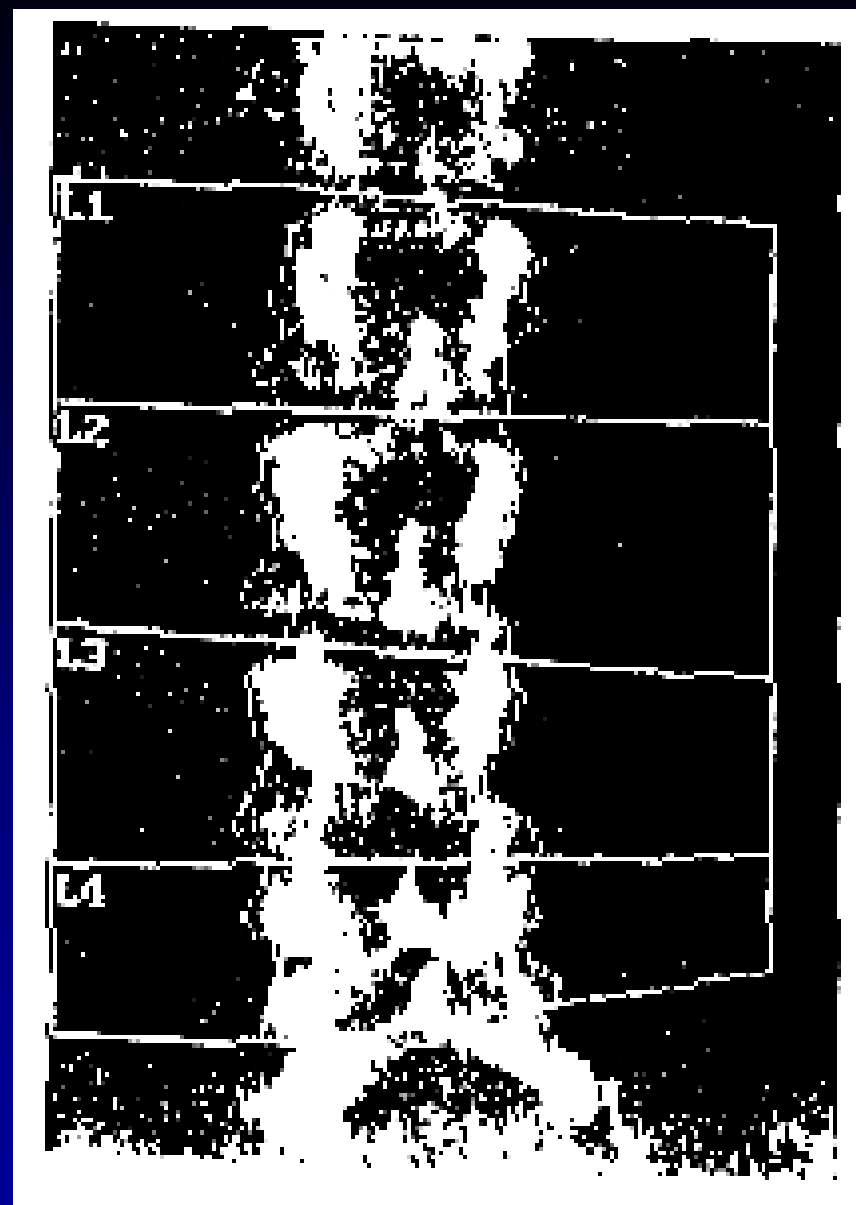
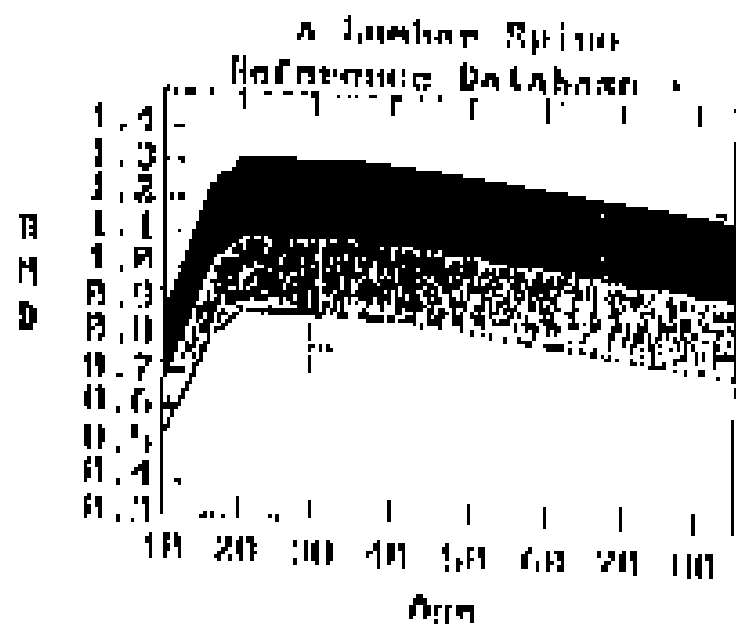
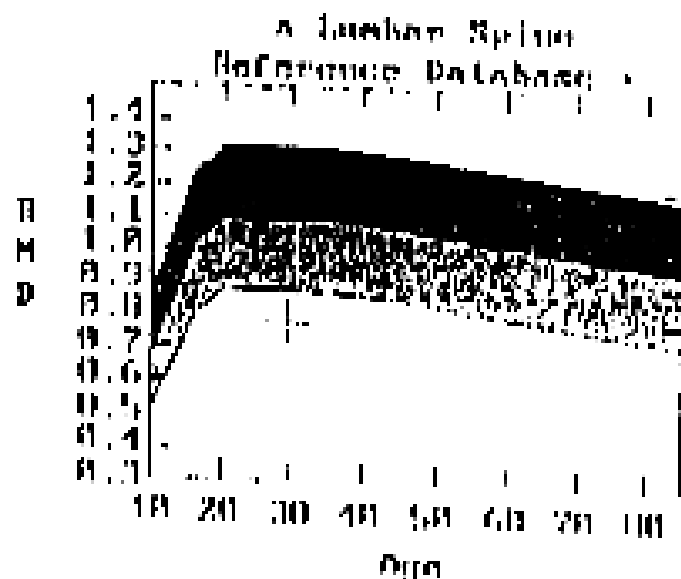


P88149680 Wed 14 Aug 1996 11:23
Name: ROM ZENI



ZAKŁAD DIAGNOSTYKI OBRAZOWEJ
UKŁADU KOSTNO-STAWIOWEGO
PRACOWNIA DENSYTOMETRII KOŚCI
CENTRUM OSTEOPOROZY "OSTEOMED"
02-380 Warszawa, ul. Białczajska 4 (przy Dickensa)
tel. 662-44-00

Densytogram kości - szyjka kości udowej



Densytogram kości - kręgosłup lędźwiowy

*Dimidium facti, qui bene coepit,
habet, sapere aude, incipe*

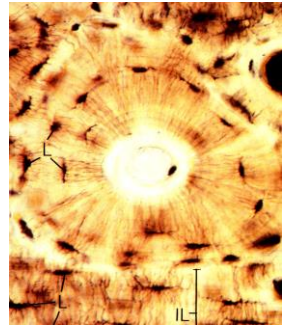
Horacy (Epistulae 1,2)

miej odwagę posługiwać się własną mądrością

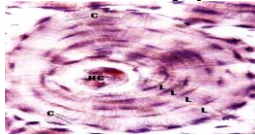
SEMINARIUM - Regulacja wzrostu i przebudowy kości.

ĆWICZENIE - Powstawanie kości na modelu chrzęstnym i błoniastym, budowa połączenia maziowego.

1. Powstawanie kości na podłożu mezenchymatycznym – sklepienie czaszki (preparat nr 17, układ beleczek kostnych - p. m. struktura beleczek, osteocyty, osteoblasty, - p. d.).
2. Powstawanie kości na podłożu chrzęstnym - późne stadium kostnienia (preparat nr 18, chrząstka, sznury chrzęstne, beleczki kostne - p. m.; naczynia krwionośne, szpik, okostna i ochrzęstna, beleczka kostna - p. d.).
3. Torebka stawowa (preparat nr 15, p. m. i d.).
4. Błona maziowa torebki stawowej (preparat nr 59, fałd błony maziowej z ludzkiego stawu kolanowego, widać dużą liczbę komórek tłuszczowych stanowiących podłoże, na którym spoczywa warstwa synowioцитов. W warstwie tej widać liczne naczynia krwionośne. Warstwa synowioцитов utworzona jest przez komórki F (Fibroblasty) i komórki M (Makrofagi), ale rozróżnienie tych komórek bez zastosowania specjalnych barwień jest problematyczne. Synowioocyty typu F na ogół mają wydłużone jądra z długą osią równoległą do powierzchni błony maziowej. Komórki M mają na ogół jądra większe, owalne lub okrągłe) p. m. – ogólny zarys błony maziowej, p. d. – warstwa synowioцитов).

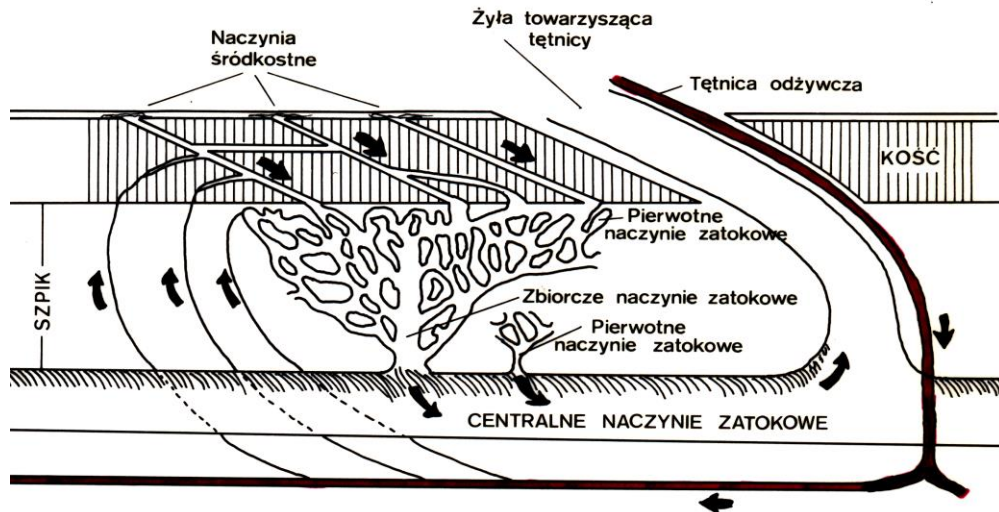


Szlif kostny



Osteon L- lamella

5. Unaczynienie kości i szpiku (schemat 63).
6. Osteoporoza - zasady diagnostyki i oceny densytometrycznej (tekst 38 z rycinami od A - F).
7. Rola oddziaływań typu komórka/komórka w osteoklastogenezie (tekst i schemat 56).
8. Schemat zmian zachodzących w kości w przebiegu osteoporozy (schemat 86).



Schemat nr 63

UNACZYNIENIE KOŚCI I SZPIKU

Krew dopływa do szpiku przez tętnicę odżywczą. Tętnica ta rozgałęzia się, rozgałęzienia wnikają do tkanki kostnej i tam tworzą zespolenia z naczyniami śródkostnymi (naczynia kanałów Volkmanna i kanałów Haversa). Do naczyń śródkostnych dopływa także krew z naczyń włosowatych znajdujących się w okostnej. Naczynia śródkostne na granicy tkanka – szpik – kość przechodzą w sieć naczyń zatokowych. Krew ze szpiku odpływa przez centralne naczynia zatokowe, czasami za pośrednictwem naczyń zatokowych zbiorczych, do żyły towarzyszącej tętnicy odżywczej. Bezpośrednie połączenia naczyń odgałęziających się od tętnicy odżywczej z naczyniami zatokowymi są bardzo rzadkie.

TEKST 38

OSTEOPOROZA - ZASADY DIAGNOSTYKI I OCENY DENSYTOMETRYCZNEJ

Andrzej Sawicki

Zakład Anatomii Prawidłowej Instytutu Biostruktury AM, Warszawskie Centrum Osteoporozy i Gospodarki Wapniowej "Osteomed", Warszawa

Osteoporoza jest metaboliczną chorobą kośćca charakteryzującą się zmniejszeniem ilości masy kostnej, upośledzeniem mikrostruktury tkanki kostnej i w konsekwencji obniżoną wytrzymałością mechaniczną na obciążenia i urazy oraz w ostatecznym efekcie zwiększoną podatnością na złamania.

Tab. 1.

Podział osteoporozy	
Miejscowe	Uogólnione
	pierwotne wtórne
idiopatyczne	inwolucyjne
Typ I (pomenopauzalna)	Typ II (starcza)

Rozpoznanie. Wczesne stwierdzenie zagrożenia nadmiernym zanikiem kostnym oparte jest na danych z wywiadów, stwierdzeniu występowania jednego lub częściej kilku czynników ryzyka zaniku kostnego oraz na ocenie densytometrycznej kośćca.

Tab. 2.

Czynniki ryzyka zaniku kostnego i rozwoju osteoporozy

A. Genetyczne i demograficzne

Zaawansowany wiek, płeć żeńska, obciążenie rodzinne, wątła budowa.

B. Hormonalne i prokreacyjne

Okres pomenopauzalny, przedwczesne wygaśnięcie czynności jajników, nierodzenie.

C. Żywieniowe, środowiskowe, styl życia

Niedostateczna podaż wapnia, obniżona podaż wit. D lub ekspozycja na promieniowanie słoneczne, obniżona lub nadmierna podaż fosforanów, białek w diecie, nadmierna podaż sodu, nadużywanie kawy, unieruchomienie, nikotynizm, alkoholizm.

D. Leki

Leki przeciwpadaczkowe, przeciwzakrzepowe, sole glinu, glukokortykoidy.

E. Choroby wywołujące osteoporozy wtórne:

- przewodu pokarmowego,
- nerek,
- endokrynopatie,
- wrodzone tkanki łącznej,
- układowe

Osteoporoza bez złamań kości może być rozpoznana na podstawie niskiej masy kostnej w badaniu osteodensytometrycznym, gdyż klinicznie jest niema i nie daje dolegliwości bólowych. Rozpoznanie jawnej osteoporozy ze złamaniami nie budzi wątpliwości i opiera się na wykluczeniu innych przyczyn zaniku kości. W rozpoznaniu różnicowym należy brać pod uwagę osteomalację (*rozmiękczenie kości jako wyraz zaburzeń procesu mineralizacji*), pierwotną nadczynność przytarczyc oraz chorobę nowotworową. Celem uzyskania rozpoznania oraz ustalenia stopnia zaawansowania zaniku i dynamiki zaniku kostnego należy wykonać szereg badań wstępnych takich jak: oznaczenie poziomu wapnia, fosforanów, fosfatazy zasadowej, jak również rtg kręgosłupa i miednicy z oceną kości udowych. Stopień zaniku tkanki kostnej może być subiektywnie oceniany w oparciu o zdjęcia rtg kręgosłupa i kości udowych dopiero, gdy ubytek masy kości przekracza 30%, czyli jest blisko granicy złamań. Przed wystąpieniem złamań zanik kości można rozpoznać na bocznych zdjęciach kręgosłupa.

Współcześnie coraz częściej stosuje się metody densytometryczne umożliwiające ilościowo ocenę masy kostnej:

1. dwufotonową absorpcjometrię rentgenowską (DXA),
2. ultradźwiękową.

Zaletą tych metod jest znaczna dokładność i powtarzalność wyników, możliwość wczesnego rozpoznania zaniku kostnego i monitorowania leczenia.

Zakres badania densytometrycznego zależy od wieku badanych i celu. W profilaktycznych badaniach przesiewowych ocenia się kości przedramienia lub kość piętową. Natomiast przy znacznym zagrożeniu osteoporozą lub celem monitorowania terapii u kobiet i mężczyzn po 40-50 roku życia wskazana jest ocena kręgosłupa lędźwiowego anterior-posterior (AP). U osób starszych po 65 roku życia wzrasta ryzyko złamania biodra, stąd zaleca się ocenę bliższej przysady kości udowej z analizą gęstości minerałów (Bone Mineral Density-BMD) szyjki kości udowej i trójkąta Warda (*pole między beleczkami kostnymi szyjki kości udowej*).

Klasyfikacja zaniku kostnego w oparciu o BMD wg WHO opiera się na ocenie różnicy wyniku badania od średniej dla populacji zdrowych młodych osobników, czyli na wskaźniku T (T-score)

(wskaźnik T-score = " liczba standardowych odchyłeń od średniej)

1. norma: T-score pomiędzy +1 a -1,
2. osteopenia (zmniejszenie masy istoty kostnej w kościach):
T-score poniżej -1,
3. osteoporoza: T-score poniżej -2,5,
4. osteoporoza jawna: T-score poniżej -2,5 oraz złamania.

Objaśnienia użyte w densytogramach:

BMD - gęstość minerałów kości - (Bone Mineral Density)

Z - wiek

Neck - szyjka kości udowej

Troch - krętarz

Inter - obszar międzykrętarzowy

Ward=s - trójkąt Warda

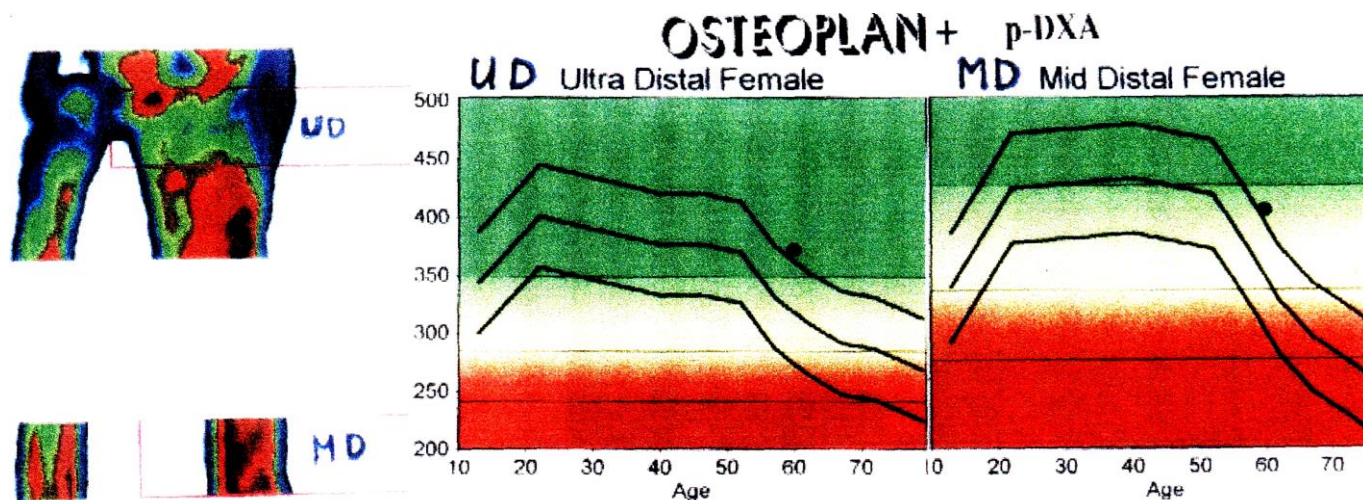
UD - (Ultra Distal)

MD - (Mid Distal)

Przykłady densytogramów kości:

kolor zielony – norma, żółty - wartość graniczna gęstości minerałów (osteopenia), czerwony - znacznie obniżona gęstość minerałów (osteoporoza)

38 A - gęstość minerałów kości przedramienia odpowiednia do wieku - wysoka (& 60 lat)

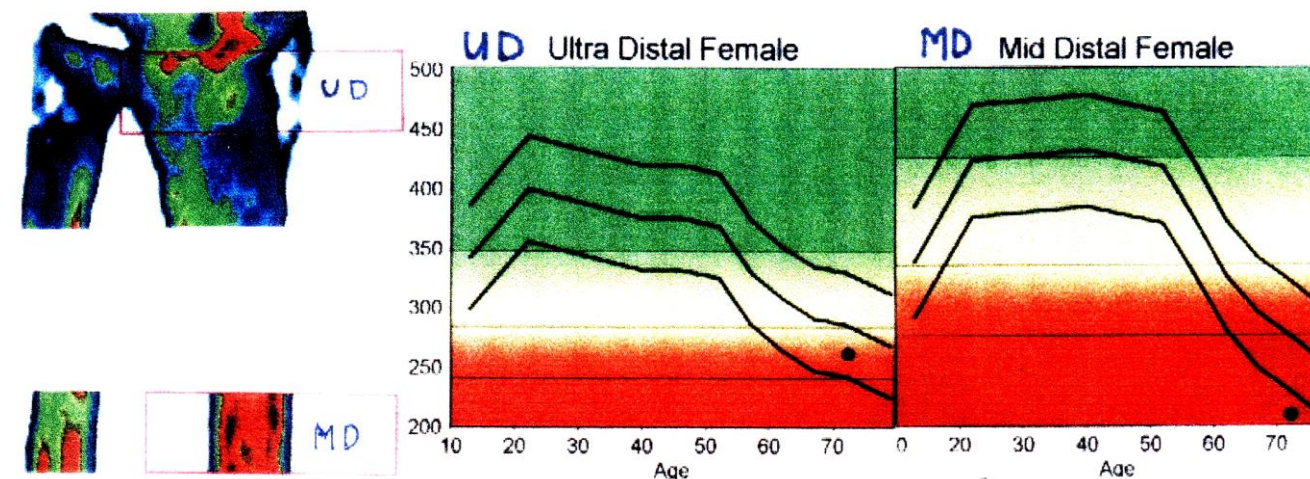


	Ultra Distal			Mid Distal		
	Value	Z-Score	T-Score	Value	Z-Score	T-Score
sBMD(mg/sqcm)	373 □	1.22	-0.64	671 □	1.23	-0.58
BMC(mg)	1.080			869		

T-Score classification: $\leftrightarrow$ -1 Osteopenia, $\leftrightarrow$ -2,5 Osteoporosis, $\leftrightarrow$ -3,5 Severe Osteoporosis.

For definition and explanation do consult the user manual.

38 B - gęstość minerałów kości przedramienia znacznie obniżona - osteoporoza (& 73 lata)

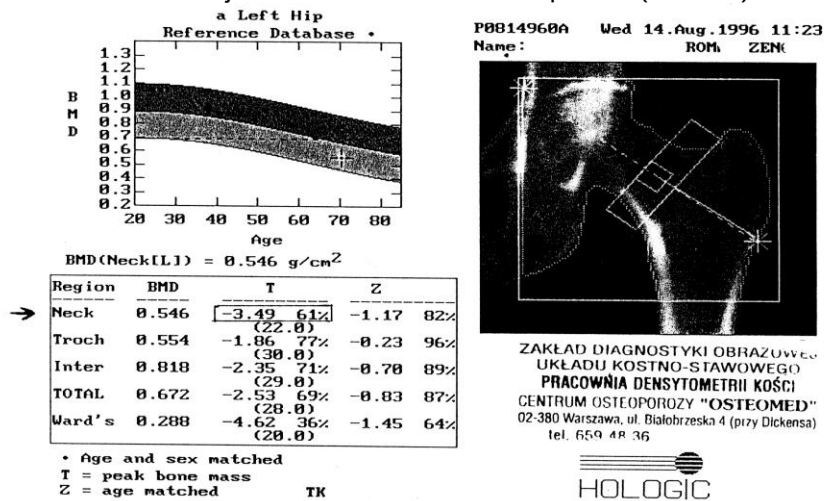


	Ultra Distal			Mid Distal		
	Value	Z-Score	T-Score	Value	Z-Score	T-Score
sBMD(mg/sqcm)	262 □	-0.54	-3.16	508 □	-1.40	-4.78
BMC(mg)	718			710		

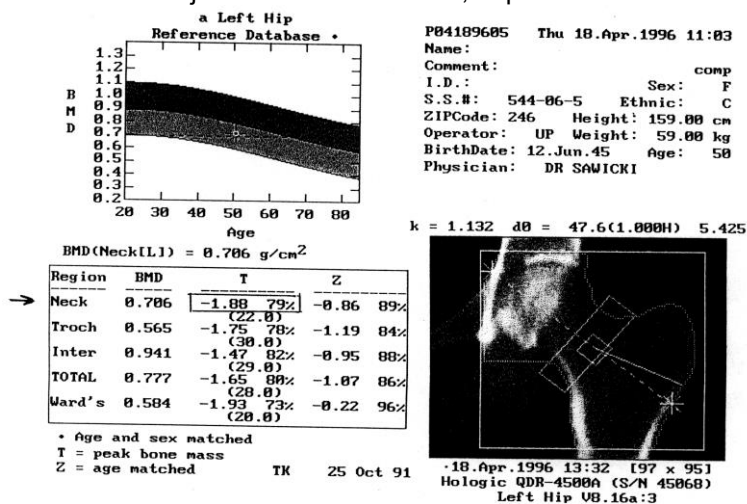
T-Score classification: $\leftrightarrow$ -1 Osteopenia, $\leftrightarrow$ -2,5 Osteoporosis, $\leftrightarrow$ -3,5 Severe Osteoporosis.

For definition and explanation do consult the user manual.

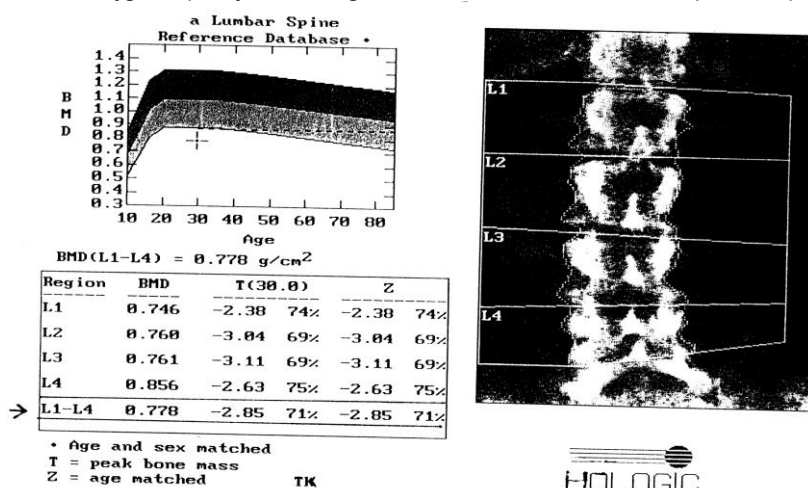
38 C - gęstość minerałów kości udowej znacznie obniżona - osteoporoza (& 70 lat)

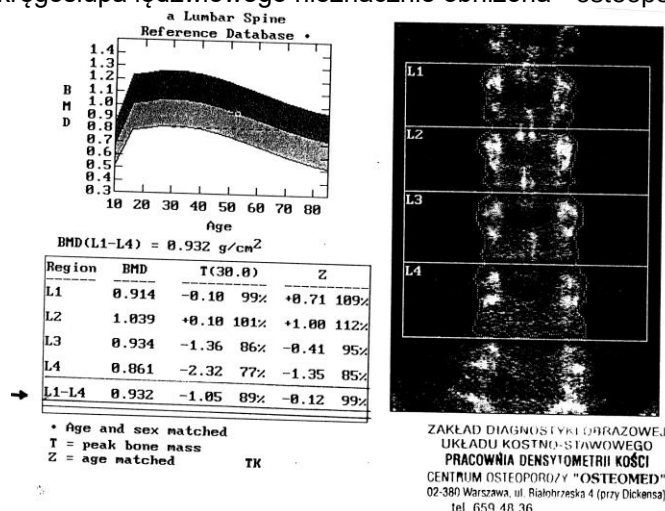


38 D - gęstość minerałów kości udowej nieznacznie obniżona, odpowiednia do wieku - osteopenia



38 E - gęstość minerałów kręgosłupa lędźwiowego znacznie obniżona - osteoporoza (% 29 lat)





TEKST i RYCINY Nr 56

Rola oddziaływań typu komórka/ komórka w osteoklastogenezie

Osteoklasty są komórkami pochodzenia szpikowego, powstającymi przez fuzję ich jednojądrzastych prekursorów. Za prekursory osteoklastów uważane są komórki tworzące kolonie linii granulocytno-makrofagowej (ang. GM-CFU – Granulocyte Macrophage-Colony Forming Unit). Sądzi się, że powstają one z subpopulacji monocytów-makrofagów. Osteoklasty powstawać mogą także z monocytów krwi obwodowej lub osiadłych makrofagów.

Regulacja procesu osteoklastogenezy i resorpcji tkanki kostnej odbywa się na trzech poziomach pod wpływem: (1) ogólnie działających hormonów, (2) miejscowo oddziałujących cytokin oraz (3) oddziaływania typu komórka-komórka (osteoblast/komórka zrębu szpiku - prekursor/osteoklast).

Komórki tworzące kolonie linii granulocytno-makrofagowej w hodowli *in vitro* w obecności GM-CSF (ang. Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor), a następnie z 1,25(OH)₂D₃, tworzą cztery grupy kolonii komórkowych, wśród których wyróżnić możemy linie: granulocytarną, makrofagową, mieszaną i komórek poligonalnych. Te ostatnie wykazują ekspresję receptora dla kalcytoniny, fuzują w komórki wielojądrzaste, resorbują zmineralizowaną macierz kostną oraz silnie wiążą przeciwciała monoklonalne 23c6 identyfikujące receptor witronektynowy osteoklastów, a także przejawiają aktywność TRAP (ang. TRAP – winianooporna kwasna fosfataza).

Stwierdzono, że osteoblasty i komórki zrębu szpiku, a nie osteoklasty, mają receptory dla hormonów stymulujących proces resorpcji, takich jak: 1,25(OH)₂D₃ i PTH. Pod wpływem tych hormonów produkują one i uwalniają do środowiska szereg czynników działających parakrynowo lub autokrynowo, takich jak czynnik stymulujący powstawanie kolonii makrofagów (M-CSF - Macrophage Colony Stimulating Factor), interleukiny (IL-1, IL-6, IL-11), prostaglandynę E₂ (PGE₂). M-CSF, dla którego stwierdzono receptory zarówno na prekursorach jak i dojrzałych osteoklastach, odgrywa ważną rolę w procesie osteoklastogenezy, a także wpływa na aktywność dojrzałych już osteoklastów hamując ich apoptozę (ryc. 1).

Istotny wpływ na przebieg osteoklastogenezy oraz na aktywację dojrzałych osteoklastów ma oddziaływanie typu komórka-komórka (osteoblast/komórka zrębu – prekursor/osteoklast) poprzez związane z błonami komórkowymi odpowiednie receptory i ligandy (ryc.1). W skład tego układu wchodzi trzy elementy: (1) **ligand osteoprotegeryny** (ang. **OPGL** – Osteoprotegerin Ligand) zwany również **czynnikiem różnicowania się osteoklastów** (ang. **ODF** – Osteoclast Differentiation Factor) zamocowany w błonie komórkowej osteoblastów lub komórek zrębu szpiku, (2) receptor dla czynnika ODF - **osteoprotegeryna** (ang. **OPG** – Osteoprotegerin) zwana też **czynnikiem hamującym osteoklastogenezę** (ang. **OCIF** – Osteoclastogenesis Inhibitory Factor), która jest syntetyzowana przez osteoblasty i komórki zrębu szpiku. Uwalniana do mikrośrodowiska zwana jest receptorem atrapą (ang. decoy receptor), (3) **receptor RANK** (ang. Receptor Activator of NF- κ B) dla liganda osteoprotegeryny (OPGL/ODF), obecny w błonie komórkowej osteoklastów i ich prekursorów.

Ligand osteoprotegeryny (OPGL/ODF) jest syntetyzowany przez osteoblasty i komórki zrębu szpiku. Pod wpływem 1,25(OH)₂D₃, PTH, PGE₂ czy IL-11 w obecności M-CSF dochodzi do ekspresji genu dla tego czynnika. OPGL/ODF jest polipeptydem o masie cząsteczkowej 40 kD, zaliczanym do białek śródbłonowych, zakotwiczonym w błonie osteoblastów lub komórek zrębu szpiku, należącym do nadrodziny czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF – Tumor Necrosis Factor). Stwierdzono, że ma on identyczną budowę jak **SOFA** (ang. Stromal Cell-Derived Osteoclast Formation Activity), **RANK-L** (ang. Receptor Activator NF- κ B – Ligand), **TRANCE** (ang. Tumor Necrosis Factor Related Activation Induced Cytokine) i **TNFSF 11** (ang. Tumor Necrosis Factor Superfamily Member 11) (ryc.2). Ekspresję genów dla tych czynników stwierdzano także w komórkach innych tkanek, szczególnie układu immunologicznego – limfocytów T i komórek dendrytycznych.

Obecność receptorów dla liganda osteoprotegeryny (OPGL/ODF) stwierdzono w błonie komórkowej osteoklastów jak i ich komórek prekursorowych. OPGL/ODF łączy się swoiście z receptorami RANK tych komórek. Z tego powodu OPGL/ODF nazywany jest także ligandem RANK (RANK-L).

Receptory **RANK** należą do nadrodziny receptorów dla TNF - **TNFRSF 11A** (ang. Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 11A). Nazywane są także **ODAR** (ang. Osteoclast Differentiation and Activation Receptor)

(ryc. 2). Po połączeniu liganda osteoprotegeryny (OPGL/ODF), obecnego na powierzchni osteoblastów, z receptorami RANK zlokalizowanymi na powierzchni prekursorów osteoklastów, dochodzi do różnicowania się tych ostatnich w jednojądrzaste osteoklasty i stwierdza się obecność markerów tych komórek: MM-9 (metaloproteinaza – 9), TRAP, receptor dla kalcytoniny i witronektyny. W następnym etapie dochodzi do fuzji jednojądrzastych komórek w wielojądrzaste osteoklasty i ich aktywacji.

Pobudzone limfocyty T mogą stymulować osteoklastogenezę, prowadząc do uszkodzenia kości i chrząstki. Ekspresję liganda osteoprotegeryny (OPGL/ODF) stwierdzono na pobudzonych limfocytach T obecnych w płynie stawowym u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, co może mieć związek z uszkodzeniami chrząstki stawowej i miejscową osteopenią w przebiegu tej choroby.

Osteoprotegeryna (OPG/OCIF) opisana została po raz pierwszy w 1997 roku jako cząsteczka sekrecyjna hamująca różnicowanie i aktywność osteoklastów. W tym samym roku została ona wyizolowana z pożywek ludzkich fibroblastów jako czynnik hamujący osteoklastogenezę w warunkach *in vitro* wywołaną podaniem 1,25(OH)₂D₃, PTH, i IL-11. Nazwano ją czynnikiem hamującym osteoklastogenezę (ang. Osteoclastogenesis Inhibitory Factor - OCIF). Stwierdzono, że OPG/OCIF, podobnie jak RANK należy do nadrodziny receptorów dla TNF (ang. **TNFRSF 11B** - Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 11B) i ma budowę taką samą jak **TRAIL-5** (ang. T-cell Receptor Apoptosis Inducing Ligand-Receptor 5), **FDCR-1** (ang. Follicular Dendritic Cell Receptor 1) oraz **TR1** (ang. TNF-Receptor Like Molecule 1) (ryc.2).

W 1998 roku zlokalizowano gen dla ludzkiej osteoprotegeryny na długim ramieniu 8-go chromosomu. Transkrypty mRNA OPG/OCIF stwierdzano w osteoblastach i komórkach zrębu, a także w komórkach limfoidalnych, nerkach, wątrobie i tarczycy oraz w wielu tkankach płodowych.

Osteoprotegeryna (OPG/OCIF) jest syntetyzowana w postaci polipeptydu o masie cząsteczkowej 40 kD, zbudowanego z 380 aminokwasów z krótkim 21-aminokwasowym peptydem sygnałowym. W obrębie aparatu Golgiego dochodzi do jej glikozylacji, co powoduje wzrost masy cząsteczkowej do 55 – 60 kD oraz utworzenia homodimeru poprzez wiązania dwusiarczkowe (S-S). Glikoproteina ta w postaci homodimeru o masie 110-120 kD wydzielana jest na zewnątrz komórki do płynu tkankowego. Cząsteczka OPG/OCIF w końcu aminowym zawiera cztery domeny bogate w cysteinę, które odpowiadają za hamowanie osteoklastogenezы, dwie domeny śmierci (DDH1 i DDH2) oraz przy końcu karboksylowym domenę wiążącą się z heparyną.

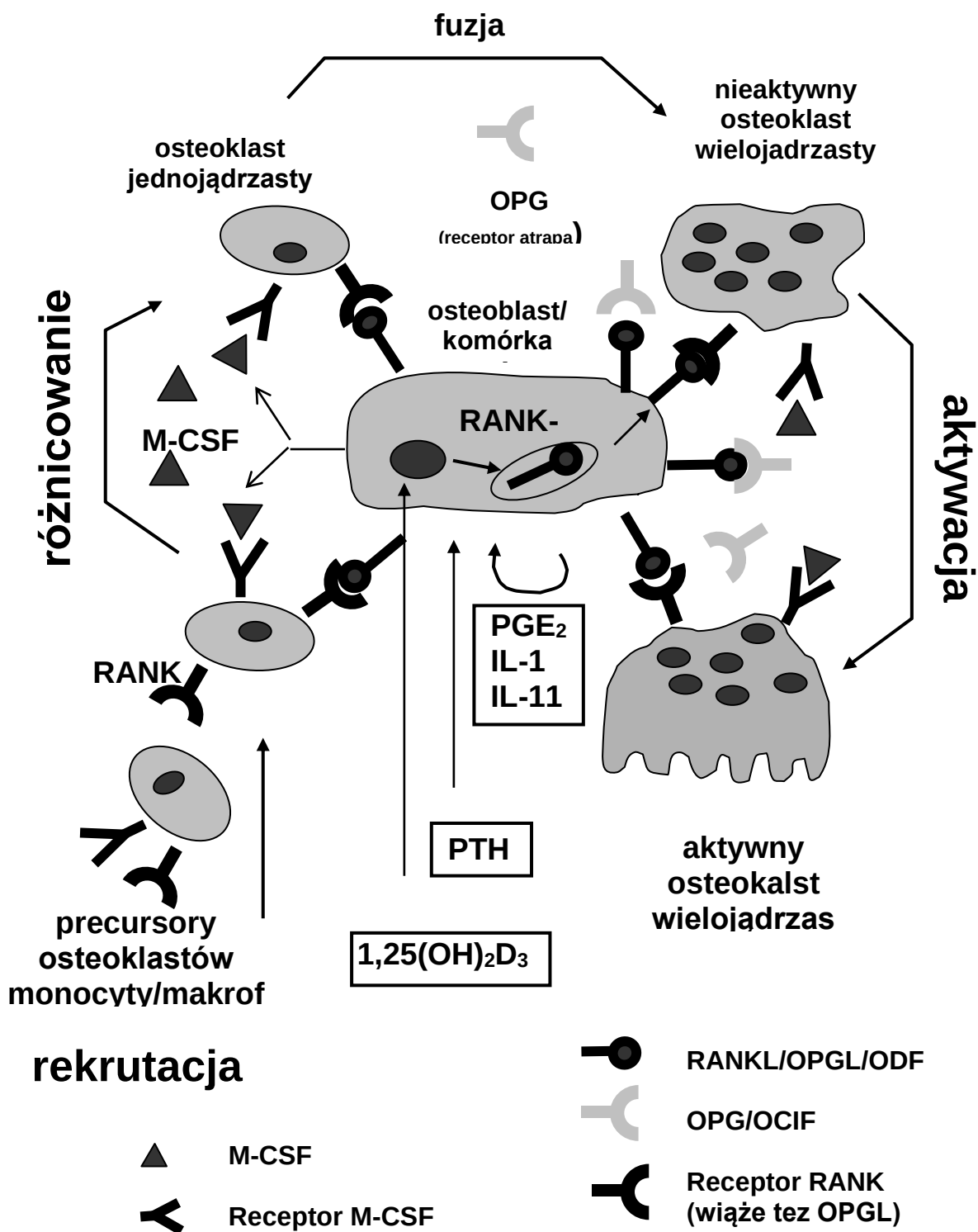
Osteoprotegeryna (OPG/OCIF) hamuje osteoklastogenezę poprzez kompetycyjne wiązanie się z ligandem osteoprotegeryny (OGL/ODF), co uniemożliwia kontakt osteoblastów i komórek zrębu szpiku zarówno z prekursorami jak i dojrzałymi wielojądrzastymi osteoklastami posiadającymi receptor RANK, dlatego też nazywa się ją **receptorem atrapą** (ang. **DcR3** - Decoy Receptor 3) (ryc. 1).

U transgenicznych myszy ze wzmożoną ekspresją genu osteoprotegeryny oraz u normalnych myszy traktowanych egzogenną rekombinowaną osteoprotegeryną obserwowano osteopetrozę, zaś u szczurzy, którym usunięto jajniki, a następnie wstrzykiwano osteoprotegerynę, stwierdzano zahamowanie resorpcji kości i wzrost masy kostnej. U myszy z knock'outem (wyłączeniem) genu dla osteoprotegeryny stwierdzano osteoporozę w wyniku wzmożonej osteoklastogenezы.

Do ekspresji genu osteoprotegeryny w osteoblastach i komórkach zrębu szpiku dochodzi pod wpływem wzrostu poziomu jonów wapnia. Stwierdzono ponadto, że transformujący czynnik wzrostu $\square$ (ang. TGF- $\square\square\square\square$ Transforming Growth Factor- $\square\square$) hamuje osteoklastogenezę poprzez stymulację ekspresji genu osteoprotegeryny w tych komórkach. Także estrogeny stymulują ekspresję tego genu i syntezę osteoprotegeryny przez osteoblasty. Supresję zaś wywołuje 1,25(OH)₂D₃, glikokortykoidy i parathormon.

Sądzi się, że hamowanie ekspresji genu osteoprotegeryny (OPG/OCIF) przez glikokortykoidy oraz pobudzanie przez te hormony ekspresji genu liganda osteoprotegeryny (OPGL/ODF) może stanowić jeden z głównych mechanizmów powstawania posterydowej osteopenii. Stwierdzono ponadto, że glikokortykoidy indukując apoptozę osteoblastów i osteocytów hamują osteogenezę.

Na podstawie: Dziedzic-Gocławska A., Tyszkiewicz J., Uhrynowska-Tyszkiewicz I.: "Wybrane mechanizmy sterujące procesem przebudowy tkanki kostnej wpływające na przebieg osteoporozy" Nowa Klinika, 7: 666-674, 2000

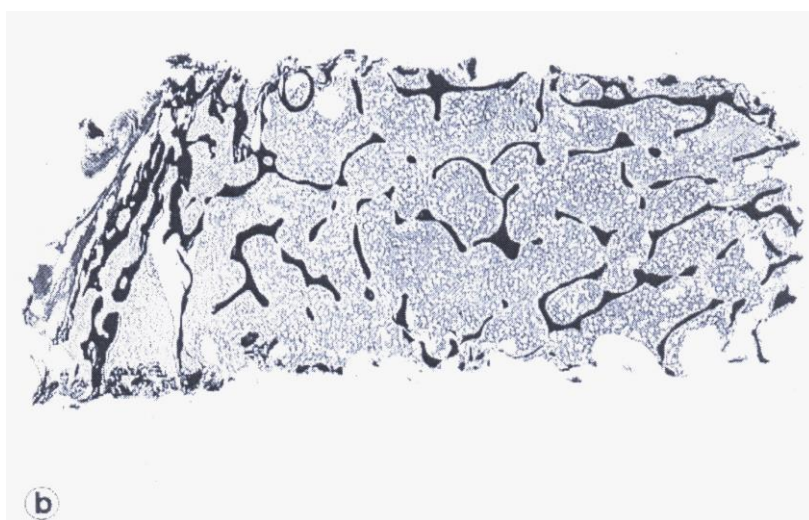
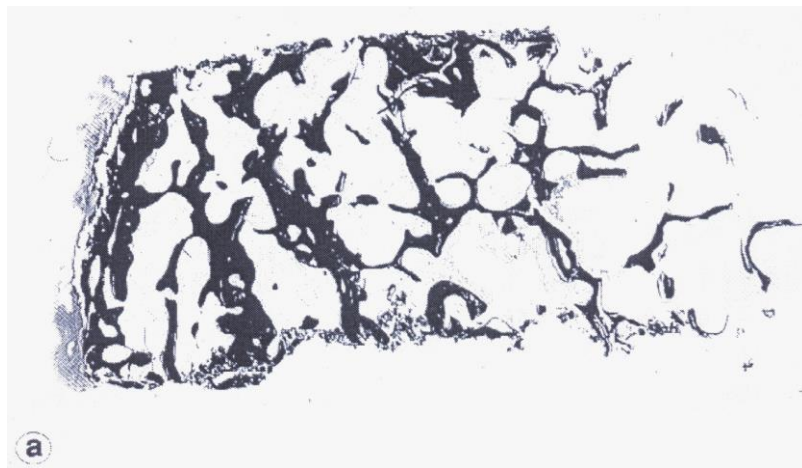


Ryc. 1. Schemat osteoklastogenezy. W skład tego układu wchodzi trzy elementy: (1) **ligand osteoprotegeryny** (ang. **OPGL** – Osteoprotegerin Ligand) zwany również **czynnikiem różnicowania się osteoklastów** (ang. **ODF** – Osteoclast Differentiation Factor) zamocowany w błonie komórkowej osteoblastów lub komórek zrębu szpiku, (2) **osteoprotegeryna** (ang. **OPG** – Osteoprotegerin) zwana też **czynnikiem hamującym osteoklastogenezę** (ang. **OCIF** – Osteoclastogenesis Inhibitory Factor), która jest syntetyzowana przez osteoblasty i komórki zrębu szpiku. Uwalniana do mikrośrodowiska zwana jest receptorem atrapą (ang. decoy receptor), (3) **receptor RANK** (ang. Receptor Activator of NF-κB) dla liganda osteoprotegeryny (OPGL/ODF) obecny w błonie komórkowej osteoklastów i ich prekursorów.

LIGAND OSTEOPROTEGERYNY (OPGL/ODF)	OPGL osteoprotegerin ligand ODF osteoclast differentiation factor SOFA stromal cell-derived osteoclast formation activity TRANCE tumor necrosis factor related activation induced cytokine TNFSF 11 tumor necrosis factor superfamily member 11
OSTEOPROTEGERYNA (OPG/OCIF) (białka receptorowe dla liganda osteoprotegeryny)	OPG osteoprotegerin OCIF osteoclastogenesis inhibitory factor DcR3 decoy receptor 3 TNFRSF 11B tumor necrosis factor receptor superfamily 11B TRIAL-R5 T-cell receptor apoptosis inducing ligand-receptor 5 FDCR-1 follicular dendritic cell receptor-1 TR1 TNF-receptor like molecule 1
RECEPTOR RANK	RANK receptor activator of nuclear factor κB (NFκB) TNFSRF 11A tumor necrosis factor receptor superfamily member 11A ODAR osteoclast differentiation and activation receptor

Ryc. 2. Skróty i synonimy cząsteczek OPGL/OPG/RANK w układzie oddziaływania typu komórka zrębu/osteoblast-prekursor/osteoklast w procesie osteoklastogenezy.

Schemat nr 86



- a. Mikrofotografia skrawka eponowego (barwionego metodą srebrową) biopsji kości grzebienia biodrowego przedstawia normalną część korową i beleczkową kości. Zwapniała kość barwi się na czarno.
- b. Mikrofotografia kości pacjenta z osteoporozą. Jeśli porównać ten obraz z ryciną a, przedstawiającą masę kości zdrowego osobnika w tym samym wieku, to widać wyraźnie, że część korowa kości jest węższa, a beleczki cieńsze i mniej liczne.