



Etiopatogenesi della oa

Alberto Migliore ROMA



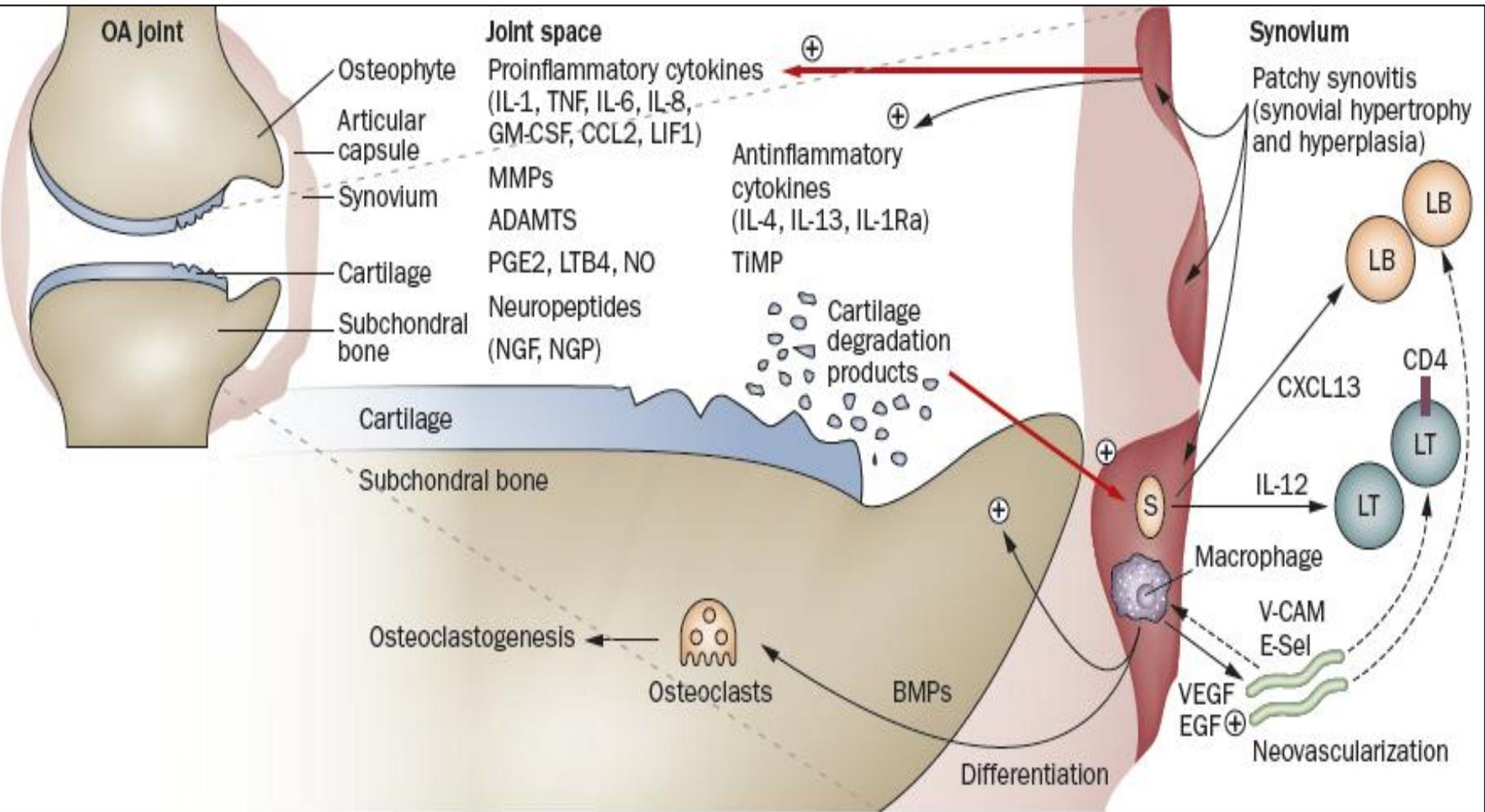
I° Congresso Nazionale Società Italiana G.U.I.D.A

Per la Gestione Unificata e Interdisciplinare del Dolore Muscolo – scheletrico e dell'Algodistrofia

Napoli, 9 -11 Marzo 2017

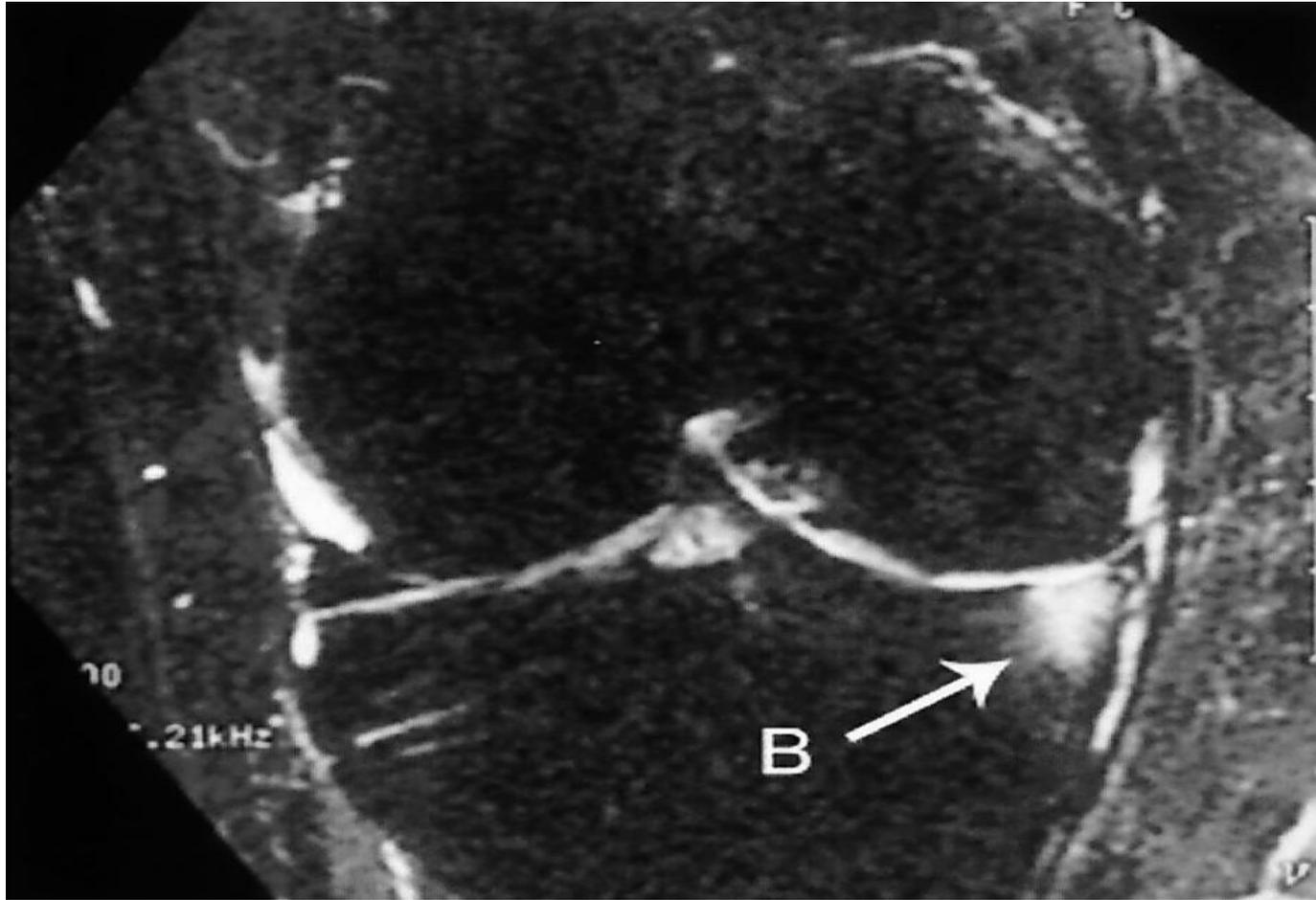
Hotel Royal Continental

OA : a disease of the whole joint

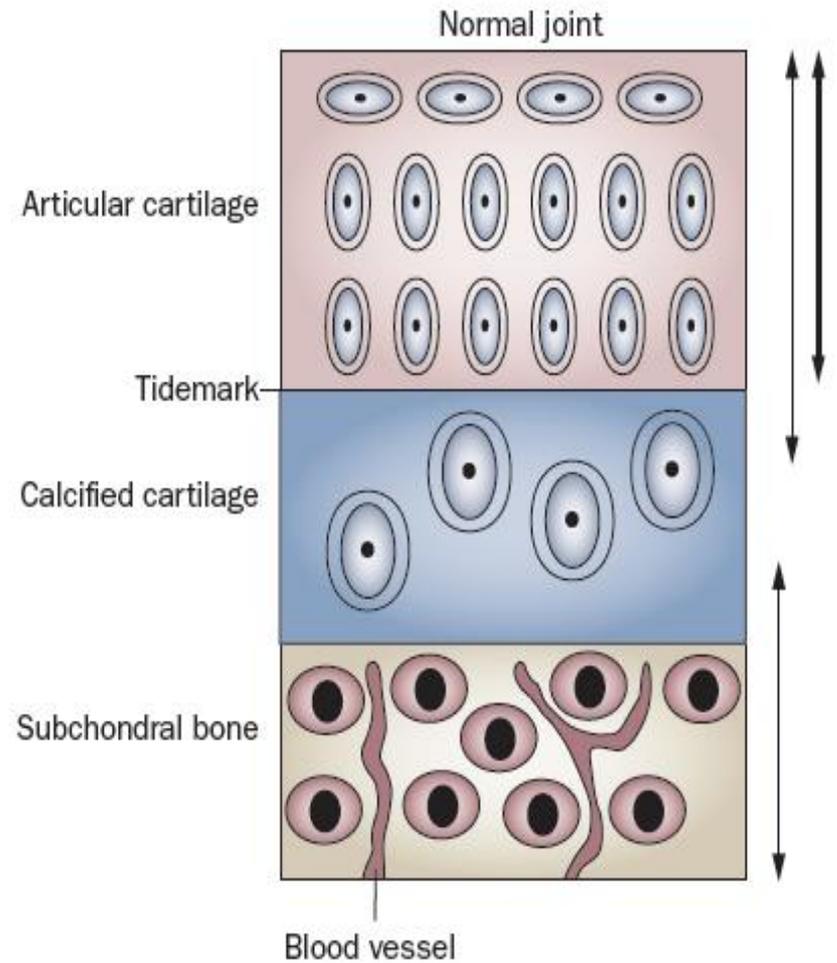
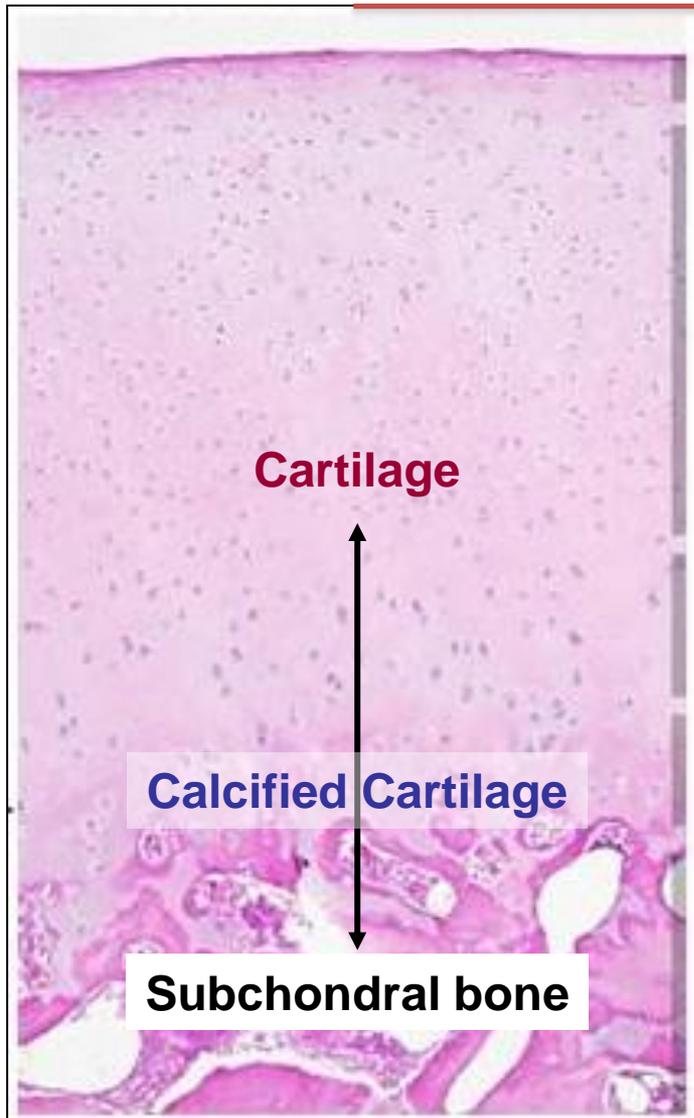




Bone involvement in OA



The bone-cartilage interface

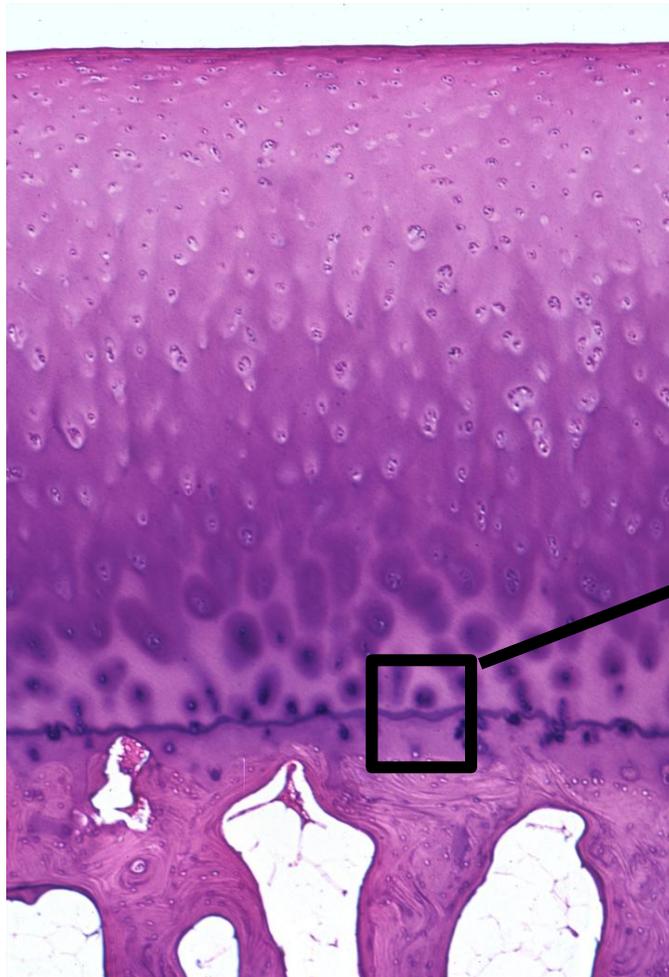


The bone-cartilage unit

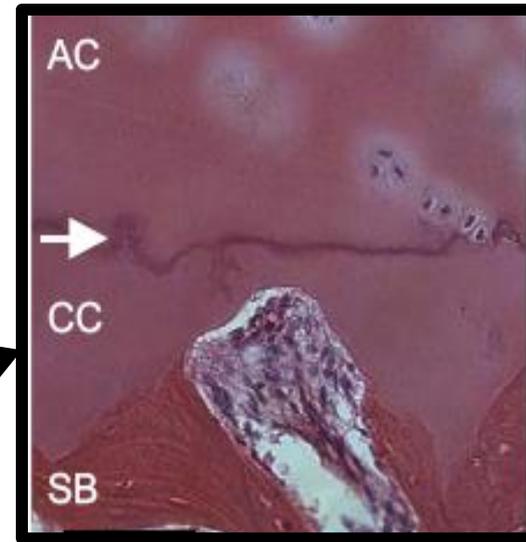
non-calcified
cartilage
(articular
chondrocytes)

Calcified Cartilage
(hypertrophic
Chondrocytes)

SC bone



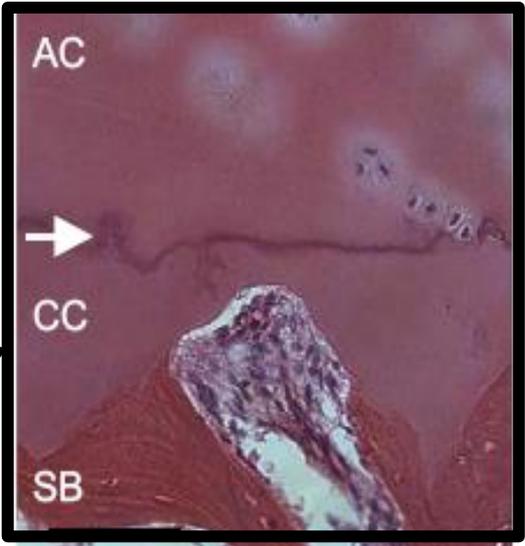
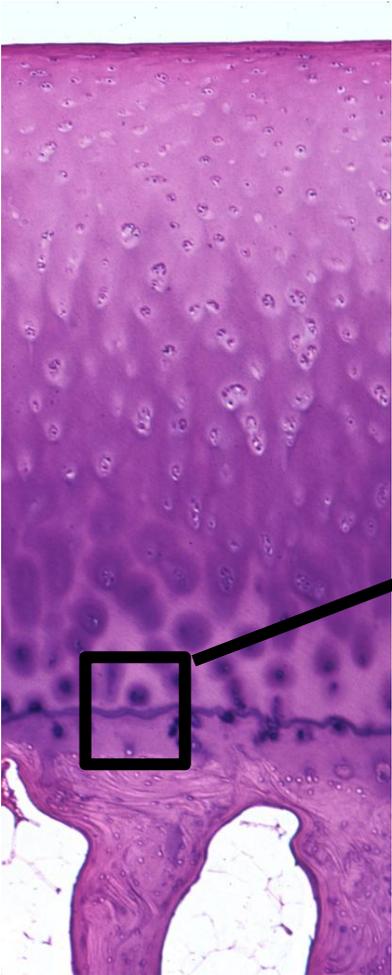
Normal



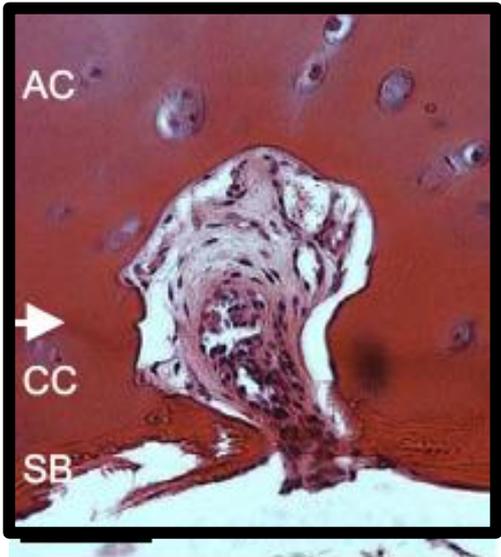
Articular
chondrocytes

Hypertrophic
chondrocytes

The bone-cartilage unit

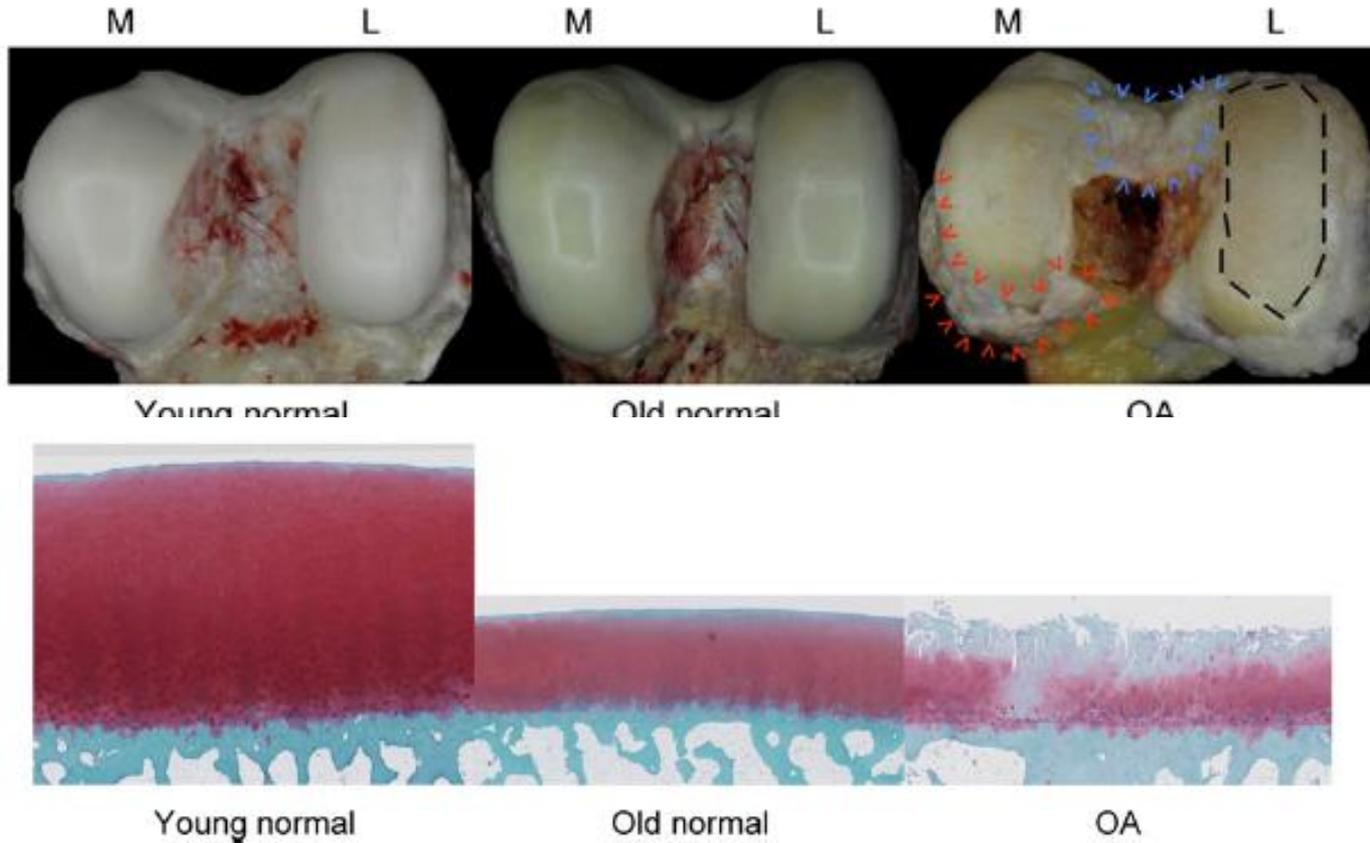


Normal

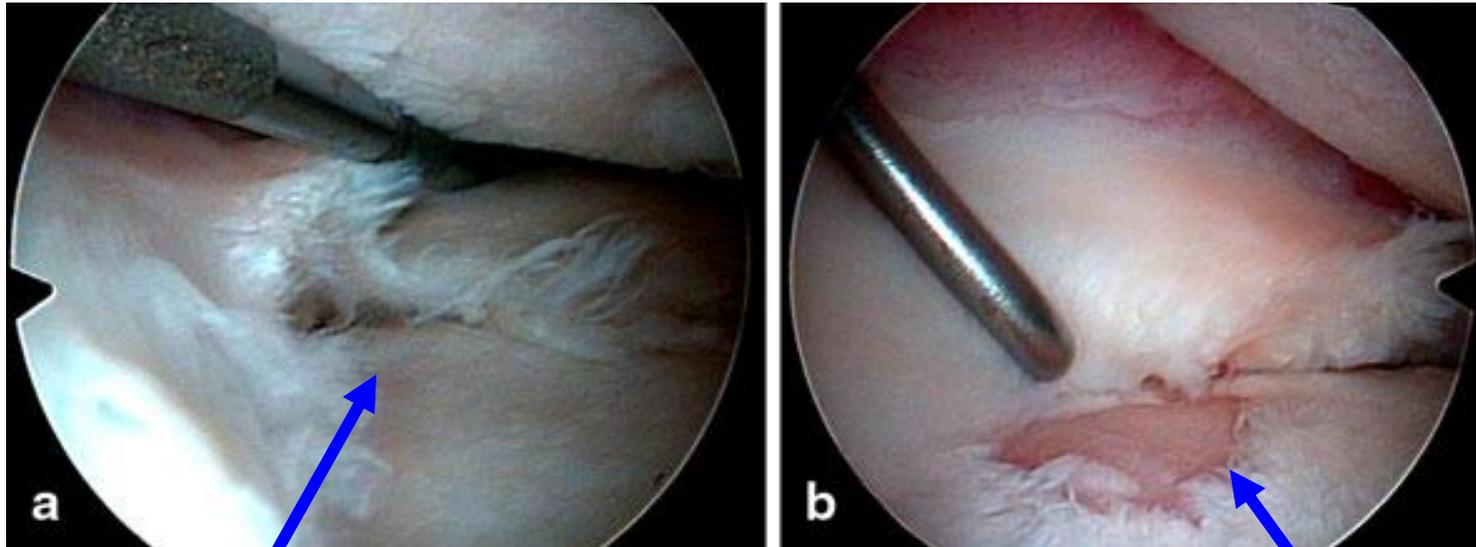


OA

Effects of aging on articular cartilage homeostasis
Martin Lotz a, , Richard F. Loeser b
Bone 51 (2012) 241–248



There is a strong association between degenerative meniscal lesions and early OA



Concomitant presence

degenerative meniscal lesion in the middle-third of the medial meniscus

focal osteoarthritis in the medial tibial plateau

Fattori di rischio non modificabili

Early
Metabolic
changes

Biomark
ers

Long
silent
period

MRI
US
Biomarkers

XR
ay
Evidence

Late
state

Molecolare

Preradiologico

Radiologico

Asintomatico

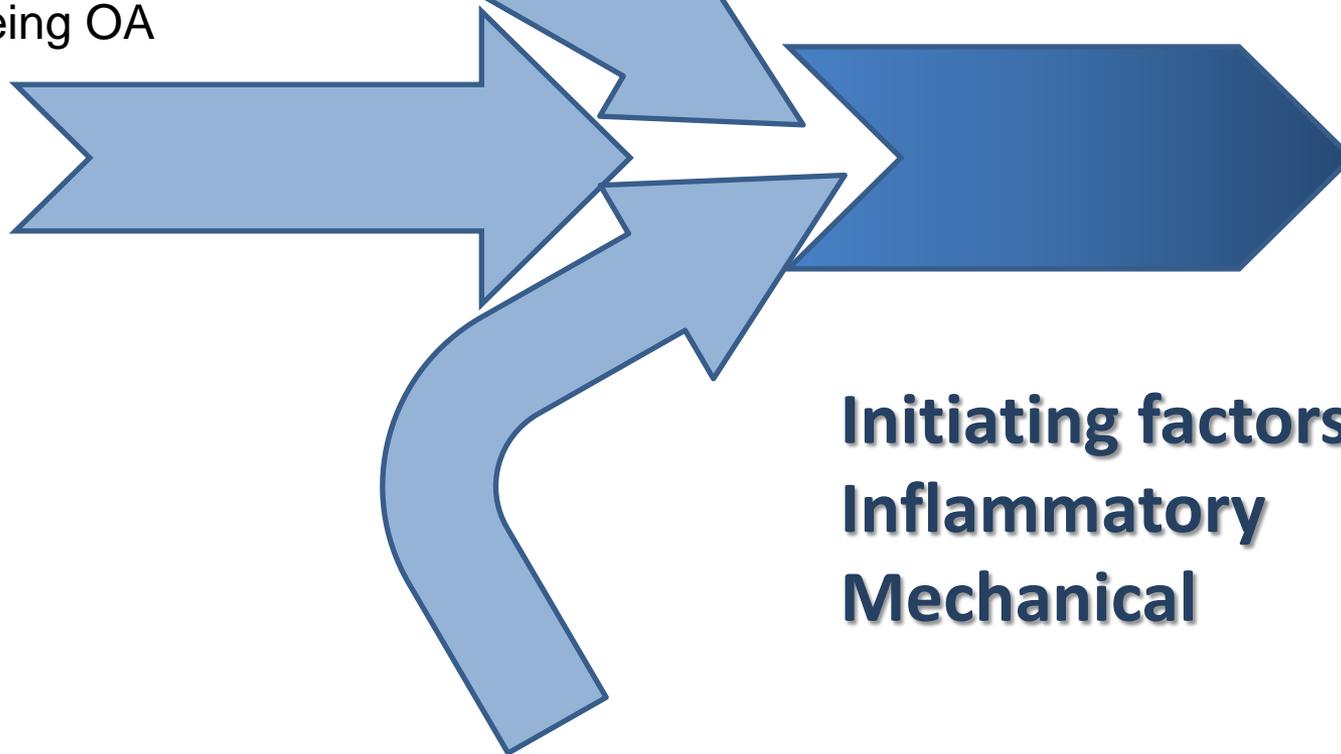
Sintomatico

Fattori di rischio modificabili

Post traumatic

3 pathways

Ageing OA



Metabolic OA

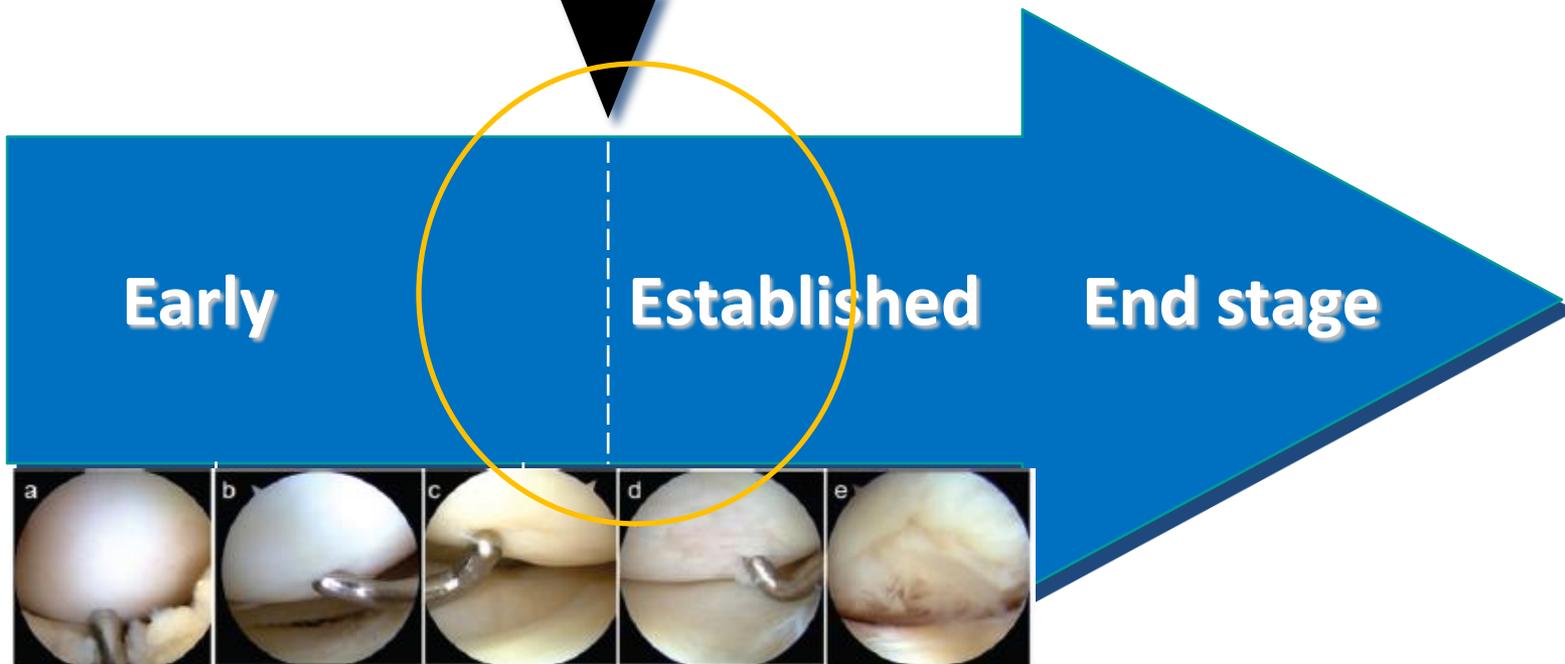
Initiating factors
Inflammatory
Mechanical

Is IA Treatment useful in Early stages of OA?

Radiographic evidence of damage



Disease onset



Premature death



The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee

Joern W.-P. Michael, Klaus U. Schlüter-Brust, Peer Eysel

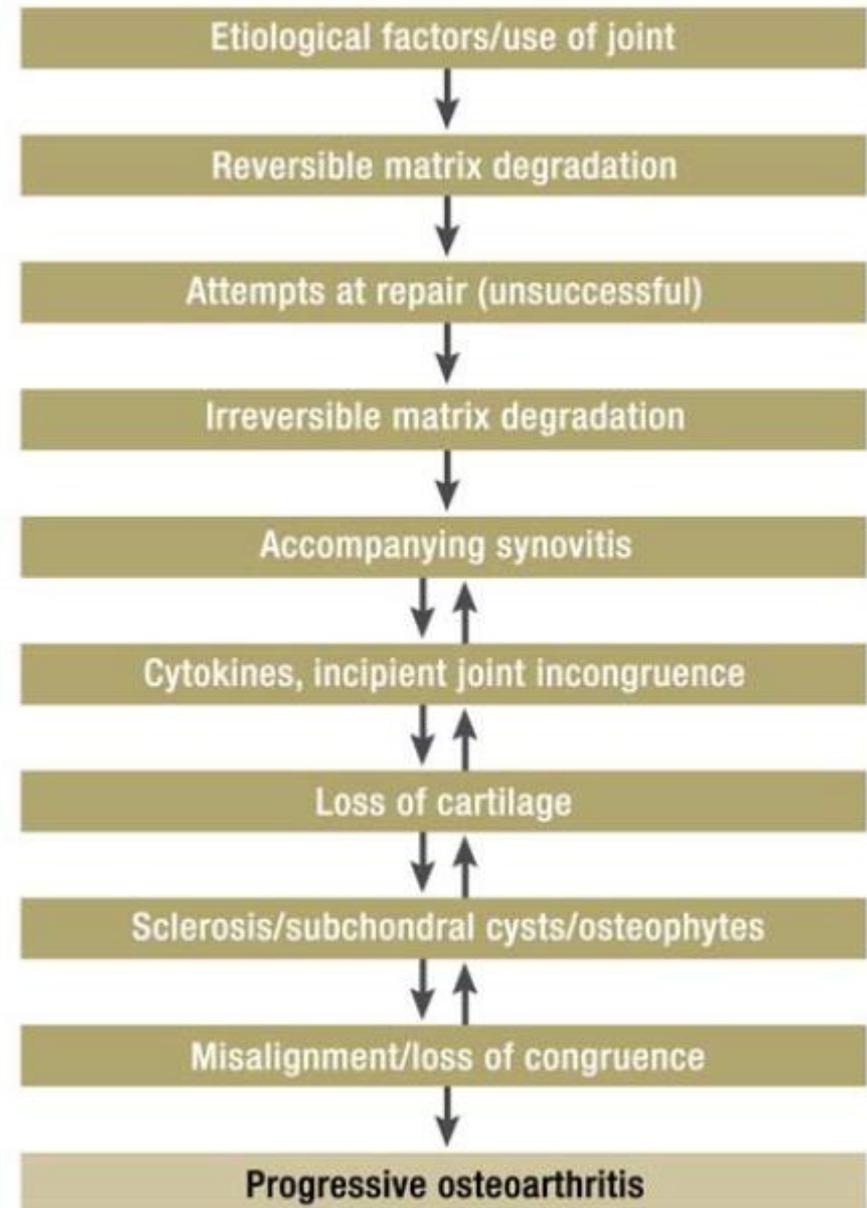
Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int 2010; 107(9): 152–62

Specific historical features of osteoarthritis*¹

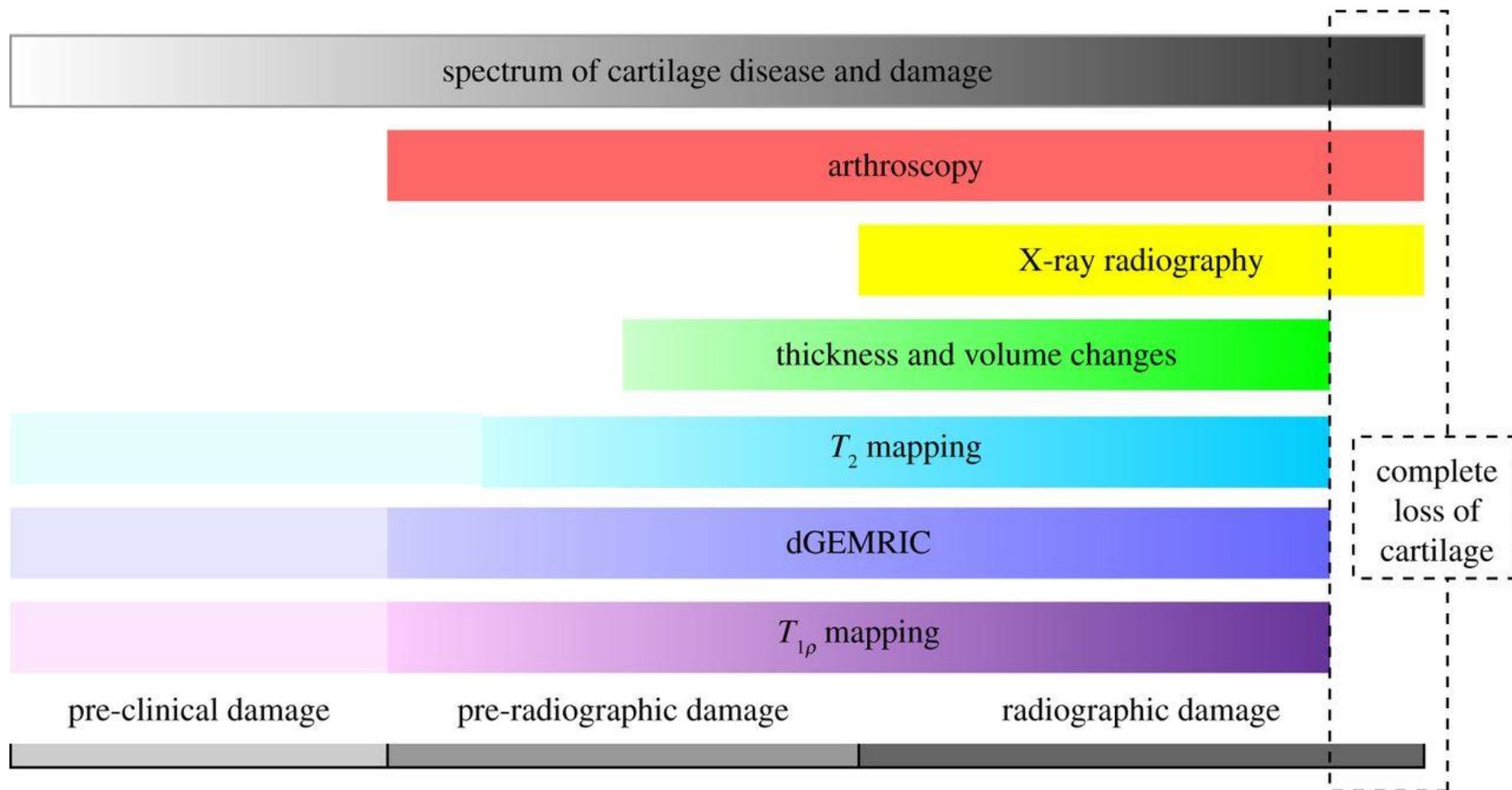
- Pain
 - Pain at the beginning of movement
 - Pain during movement
 - Permanent / nocturnal pain
 - Need for analgesics
- Loss of function
 - Stiffness
 - Limitation of range of movement
 - Impairment in everyday activities
 - Need for orthopedic aids
- Other symptoms
 - Crepitation
 - Elevated sensitivity to cold and/or damp
 - Stepwise progression

*¹Historical criteria for osteoarthritis in use at the Department of Orthopaedic and Trauma Surgery, University of Cologne

FIGURE 2

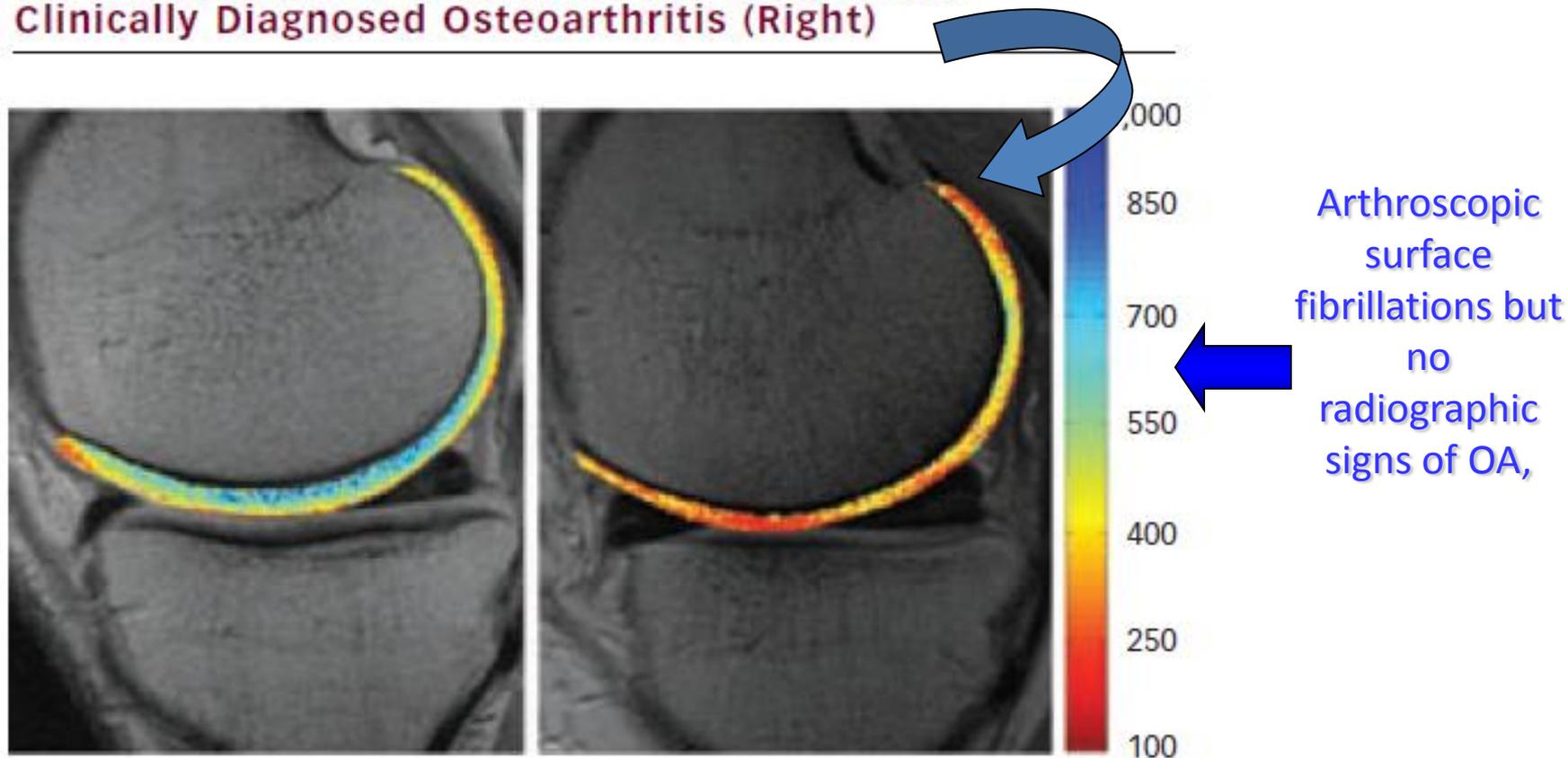


The spectrum of cartilage disease and damage can be divided into pre-clinical damage, pre-radiographic damage and radiographic damage, defined by the techniques able to distinguish damage from normal, healthy tissue.



Chan D D , Neu C P J. R. Soc. Interface 2013;10:20120608

Figure 1: Delayed Gadolinium Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage Map of a Healthy Volunteer (Left) and of a Patient with Clinically Diagnosed Osteoarthritis (Right)



Orthopaedic Surgery Cartilage

***In Vivo* Monitoring of Joint Cartilage – Lessons to Be Learned by Delayed Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage**

Leif E Dahlberg,^{1,2} Eveliina Lammintausta,^{1,2} Carl Johan Tiderius³ and Miika T Nieminen^{3,4}

1. Department of Clinical Sciences, Lund University; 2. Department of Diagnostic Radiology, Oulu University Hospital; 3. Department of Orthopaedics, Skåne University Hospital, Malmö; 4. Department of Medical Technology, University of Oulu

Review Article

Extracellular Vesicles and Autophagy in Osteoarthritis

Tianyang Gao,^{1,2} Weimin Guo,¹ Mingxue Chen,¹ Jingxiang Huang,¹
Zhiguo Yuan,¹ Yu Zhang,¹ Mingjie Wang,¹ Penghao Li,¹ Jiang Peng,¹
Aiyuan Wang,¹ Yu Wang,¹ Xiang Sui,¹ Li Zhang,¹ Wenjing Xu,¹ Shibi Lu,¹
Xifeng Zhang,³ Shuyun Liu,¹ and Quanyi Guo¹

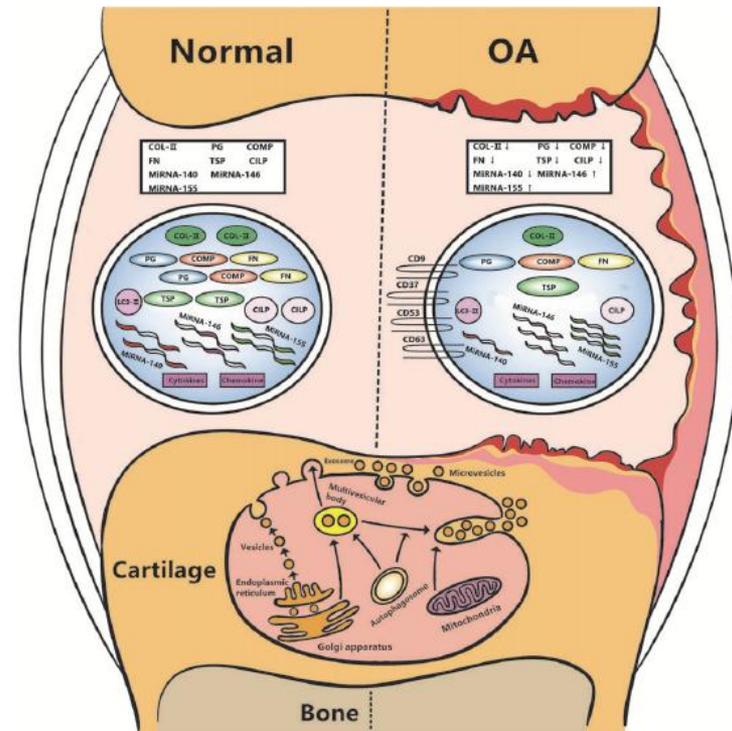
- Le Vescicole Extracellulari sono piccole particelle associate alle membrana che vengono rilasciate dalle cellule e possono essere rilevate in tutti i tessuti, tra cui la membrana sinoviale ed il sangue.

Differenze di contenuto del proteoma e degli miRNA nelle Vescicole Cartilaginee Articolari (ACVs) tra OA e normali

- Il collagene di tipo II, proteoglicani (PG), matrice proteica oligomerica cartilaginea (COMP), fibronectina (FN), trombospondina (TSP), e proteine della cartilagine dello strato intermedio (CILP) nelle ACVs di un soggetto sano è molto più rappresentato rispetto quelle di un soggetto affetto da OA.

- I miRNA-140** nel paziente affetto da OA sono molto inferiori rispetto ad un soggetto sano.

- I miRNA-146 e 155** sono risultati essere più numerosi nel paziente con OA rispetto al soggetto sano.



Hindawi Publishing Corporation
BioMed Research International
Volume 2016, Article ID 2420915, 8 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/2420915>

Review Article

Extracellular Vesicles and Autophagy in Osteoarthritis

Tianyang Gao,^{1,2} Weimin Guo,¹ Mingxue Chen,¹ Jingxiang Huang,¹ Zhiguo Yuan,¹ Yu Zhang,¹ Mingjie Wang,¹ Penghao Li,¹ Jiang Peng,¹ Aiyuan Wang,¹ Yu Wang,¹ Xiang Sui,¹ Li Zhang,¹ Wenjing Xu,¹ Shibei Lu,¹ Xifeng Zhang,³ Shuyun Liu,¹ and Quanyi Guo¹

Il meccanismo dell' Autofagia nell' OA

- L' Autofagia svolge un ruolo nella degradazione cellulare ed è cruciale per il mantenimento della sopravvivenza e l'omeostasi cellulare.
- L' Autofagia regola la fornitura di nutrienti e gioca un ruolo importante nella rimozione di organelli e macromolecole disfunzionali, un'attività confermata nell' OA.
- Gli studi su modello animale hanno confermato che l'attivazione dell'autofagia può prevenire danni di origine meccanica nell' OA.

Hindawi Publishing Corporation
BioMed Research International
Volume 2016, Article ID 2428915, 8 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/2428915>

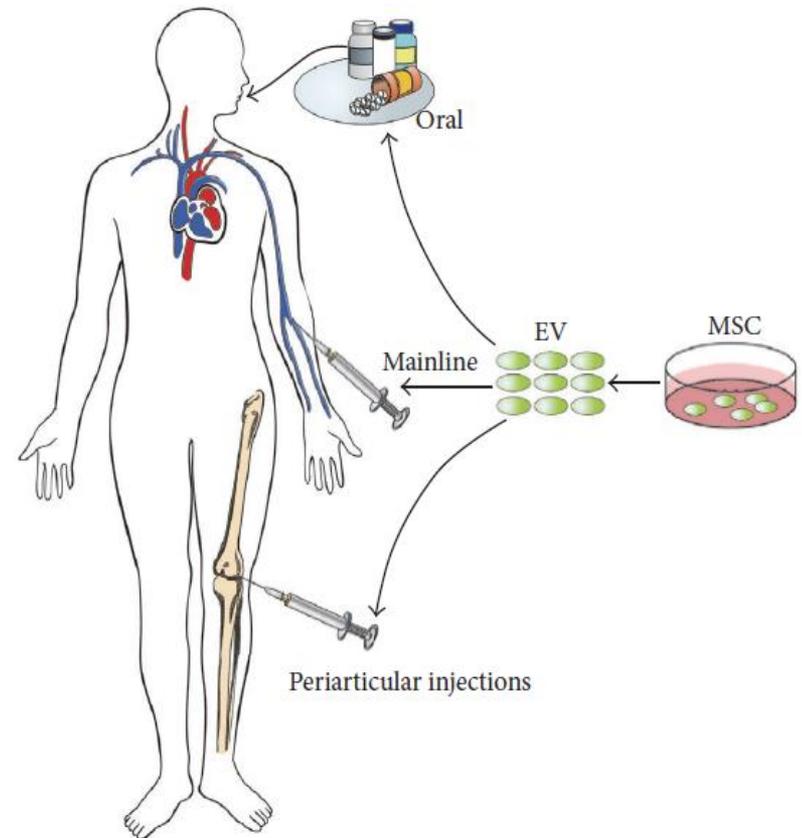
Review Article

Extracellular Vesicles and Autophagy in Osteoarthritis

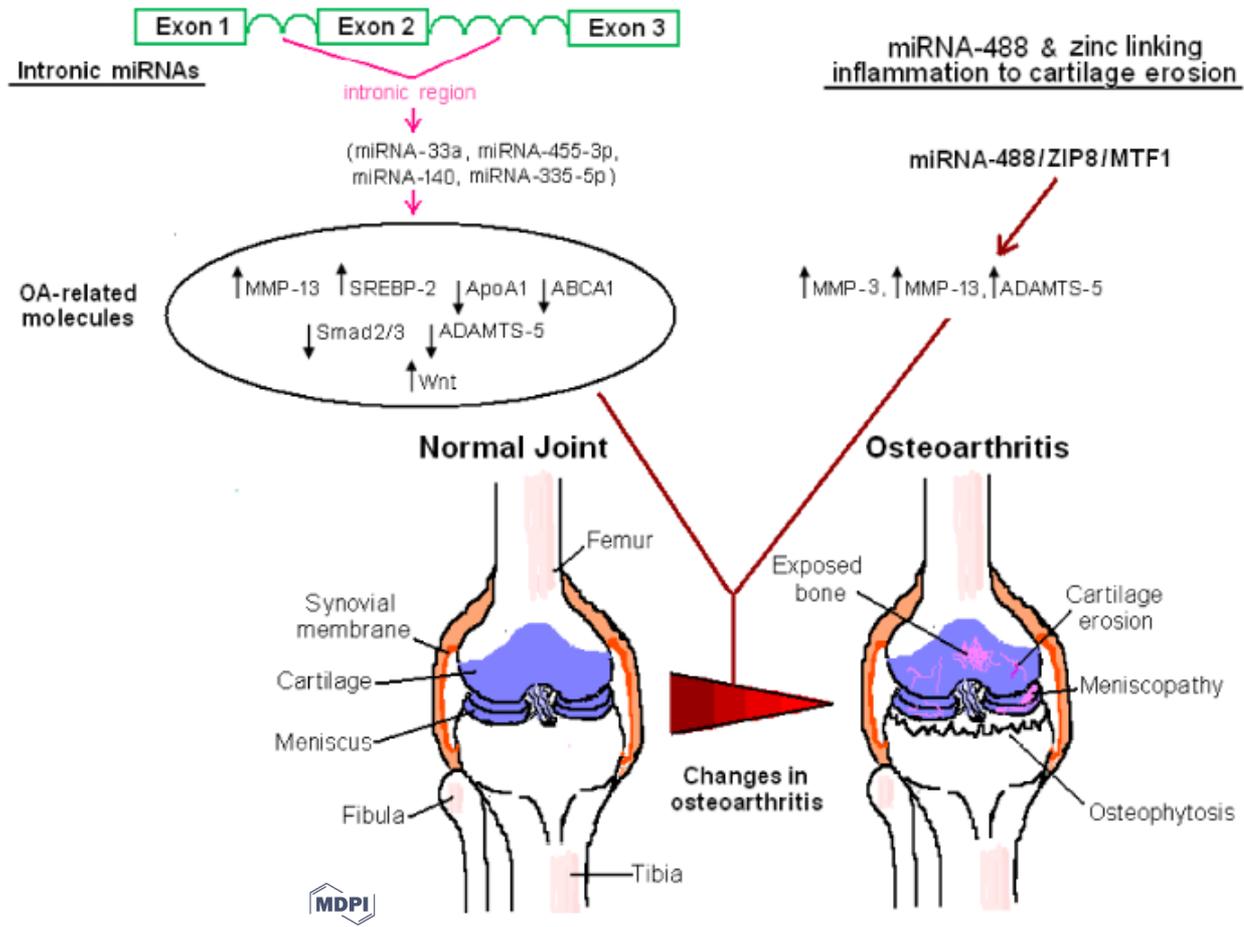
Tianyang Gao,^{1,2} Weimin Guo,¹ Mingxue Chen,¹ Jingxiang Huang,¹
Zhiguo Yuan,¹ Yu Zhang,¹ Mingjie Wang,¹ Penghao Li,¹ Jiang Peng,¹
Aiyuan Wang,¹ Yu Wang,¹ Xiang Sui,¹ Li Zhang,¹ Wenjing Xu,¹ Shibi Lu,¹
Xifeng Zhang,³ Shuyun Liu,¹ and Quanyi Guo¹

Potenziali strategie terapeutiche con Vescicole Extracellulari (EV) per il trattamento dell' OA

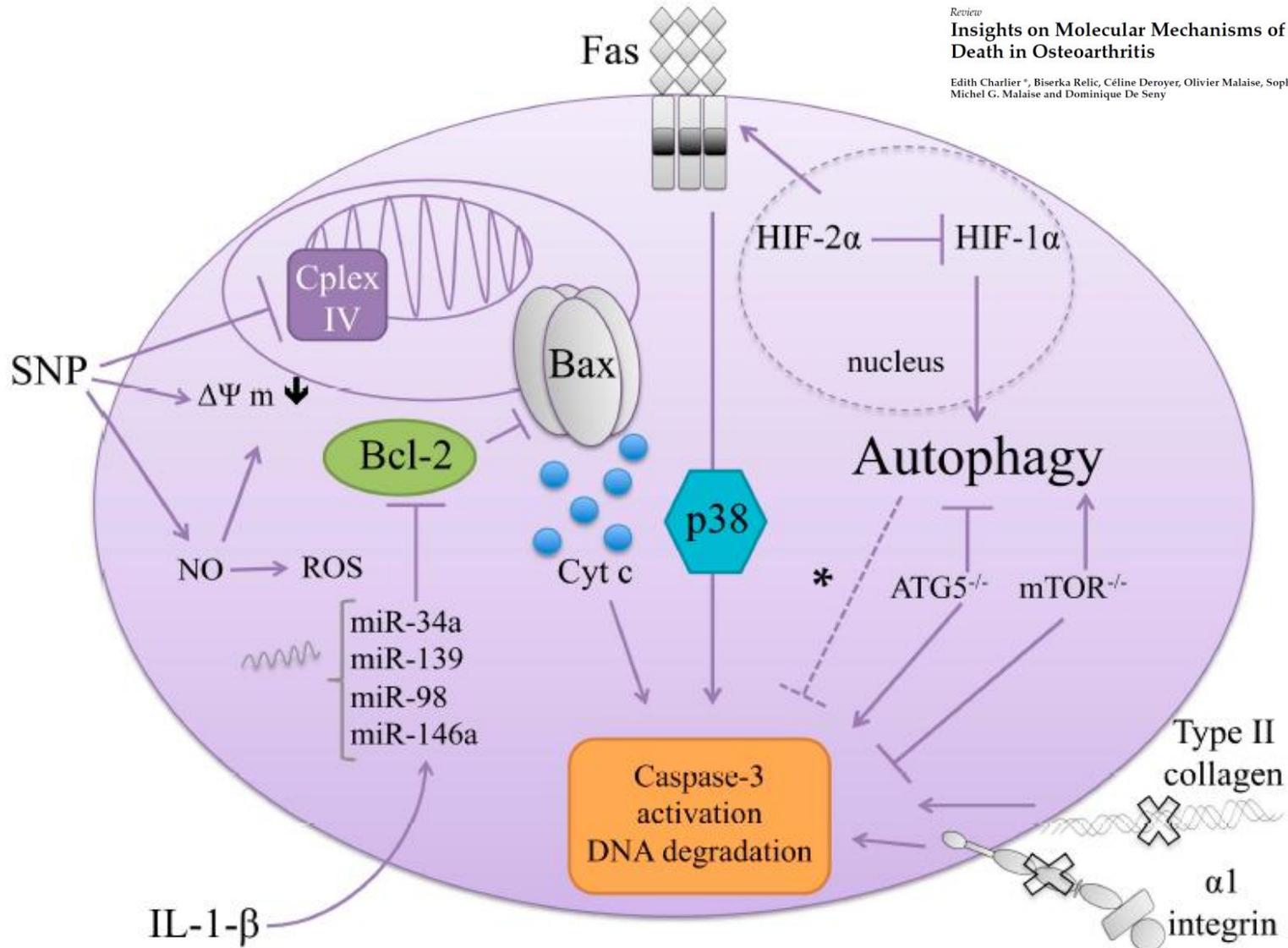
- ❖ Le EV possono essere ottenute in abbondanza dal **MSC** in vitro;
- ❖ saranno poi processate con differenti metodiche per ottenere le varie modalità di somministrazione :
 - ✓ somministrazione orale
 - ✓ iniezione periarticolare
 - ✓ Iniezione sistemica.



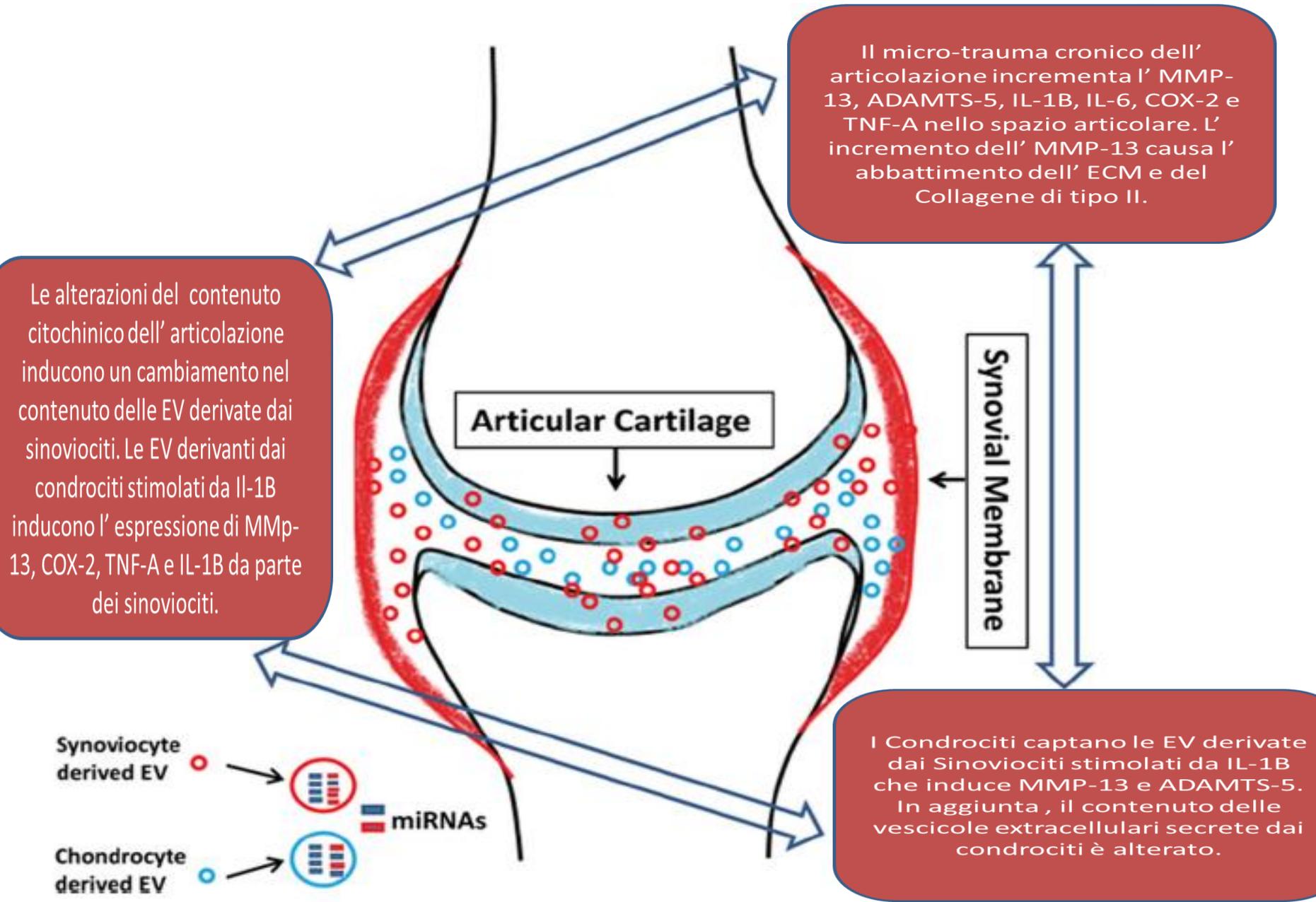
I pathway dei microRNAs (miRNAs) intronici e di miRNAs-488/ZIP/MTF1 sono coinvolti nella patogenesi dell' OA.



Meccanismo molecolare della morte de condrociti



Meccanismo proposto di comunicazione tramite EV tra FLS e condrociti nell' OA.



REVIEW

Open Access

Extracellular vesicles in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and osteoarthritis

Joseph Withrow, Cameron Murphy, Yutao Liu, Monte Hunter, Sadanand Fulzele and Mark W. Hamrick*

Process Description	
Comunicazione tra FLS e Condrociti	FLS Evs sono secrete nello spazio articolare e sono captate dai condrociti. EVs isolate nei condrociti trattati con citochine infiammatorie incrementano la produzione di citochine infiammatorie e di MMP-13 da FLS.
Biomarker	Le differenze nel contenuto del liquido sinoviale e del plasma delle EV può essere utilizzato come biomarker per la patologia. miR-200c risulta elevato rispetto ai soggetti non affetti da OA.
Terapia	Il trasporto di miRNA alle cellule ne altera la risposta all'infiammazione. Inoltre EVs potrebbero essere usate per indurre la chondrogenesi.

Current Status and Strategy of microRNA Research for Cartilage Development and Osteoarthritis Pathogenesis

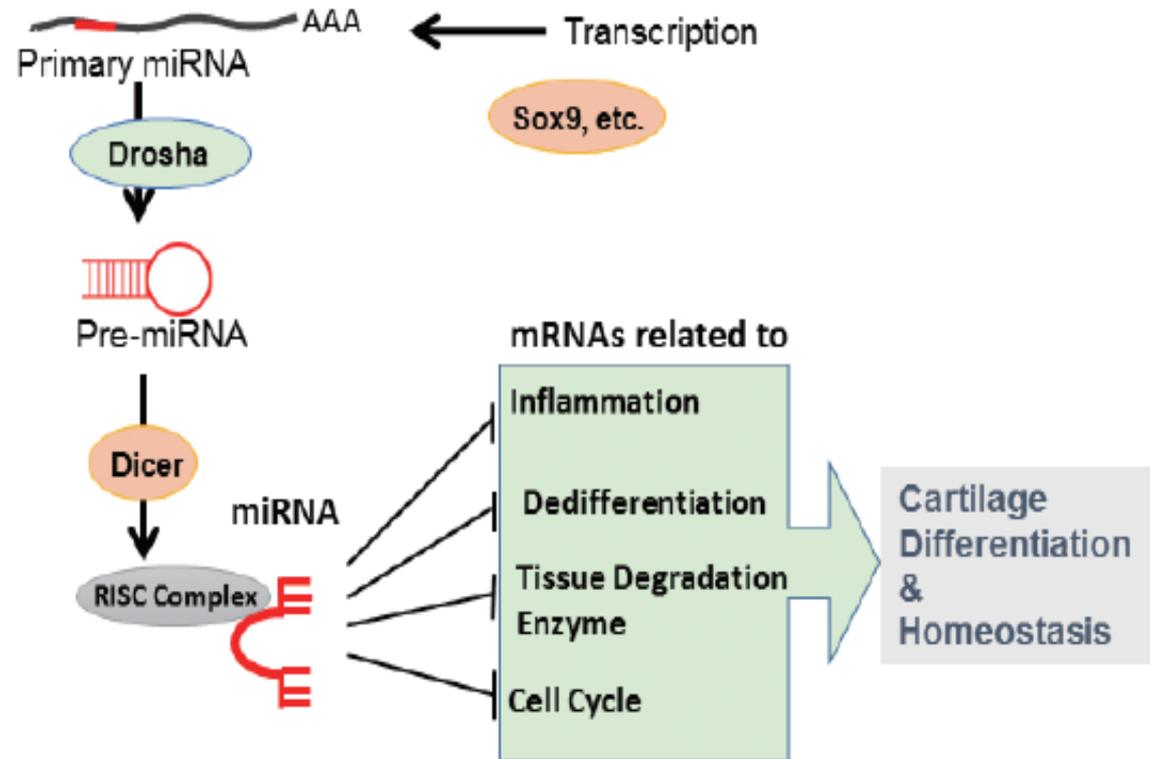
Hiroshi Asahara^{1,2,3}

¹Department of Molecular and Experimental Medicine, The Scripps Research Institute, La Jolla, California, USA

- Più di 30 miRNA, inclusi miR-455s, miR-145, miR-27b, miR-146a, miR-199a e miR-125b, risultano sempre anormalmente espressi nei pazienti OA suggerendone l' implicazione nello sviluppo dell' OA.

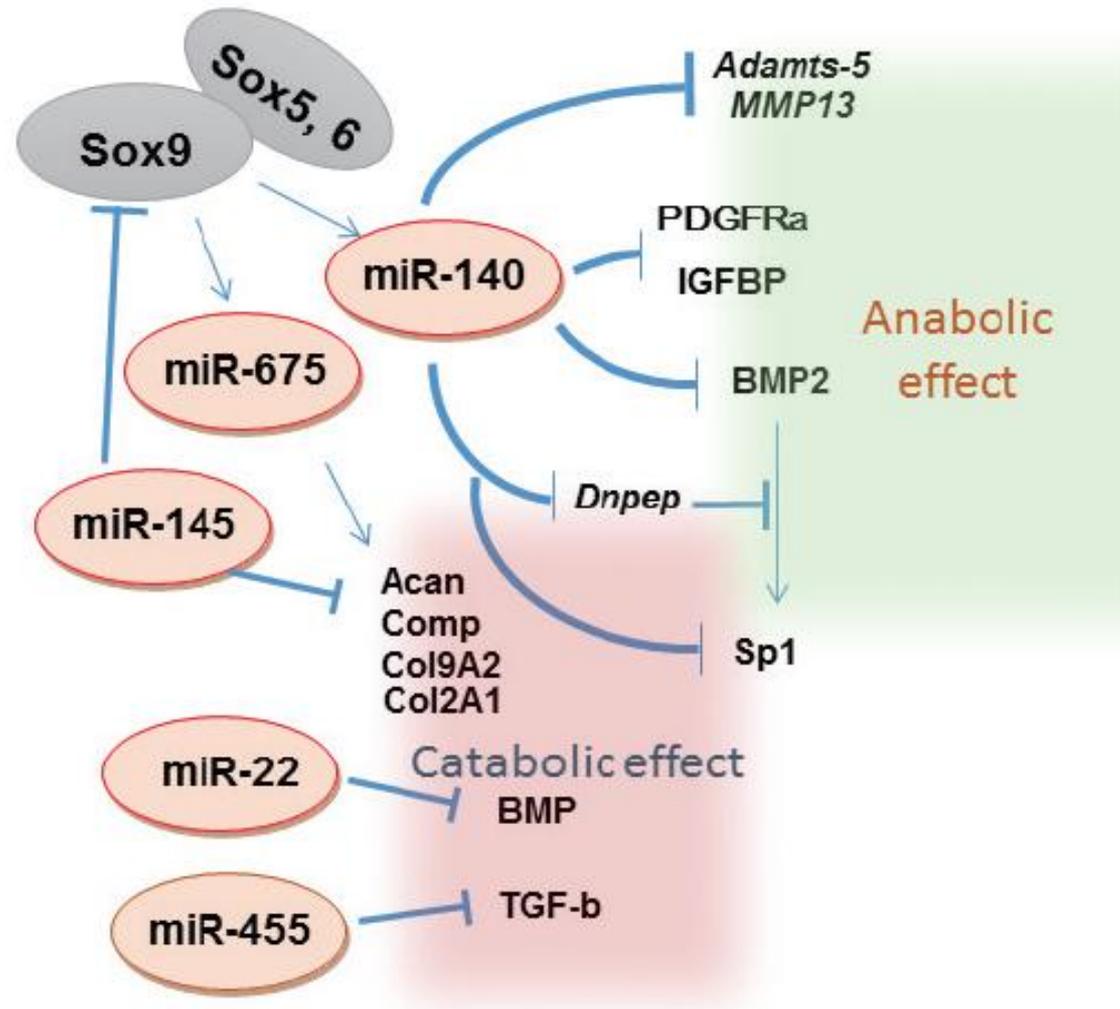
Sintesi dei microRNA e funzioni nei condrociti

- ✓ I miRNAs sono trascritti da specifici fattori di trascrizione e processati dall' editing Drosha- e Dicer- mediato.
- ✓ Un complesso funzionale di miRNA stimola molteplici RNAs messaggeri per regolare la differenziazione e l'omeostasi cartilaginea.



Networks molecolari di miRNA coinvolti nella differenziazione dei condrociti e nell'omeostasi

- Ogni miRNA ha degli specifici target di RNAs messaggeri e influenza segnali anabolici o catabolici nei condrociti.



Conclusioni

- Sempre più verso la early OA
- Diversi fenotipi di OA, con via finale comune
- Disregolazione della autofagia
- La sfida della modulazione di miRNA e delle EV

ISIAT 2017

SAVE THE DATE



Ultrasound-guided intra-articular injections:
practical courses on how to do it

Prague **5-7 october**
2017