

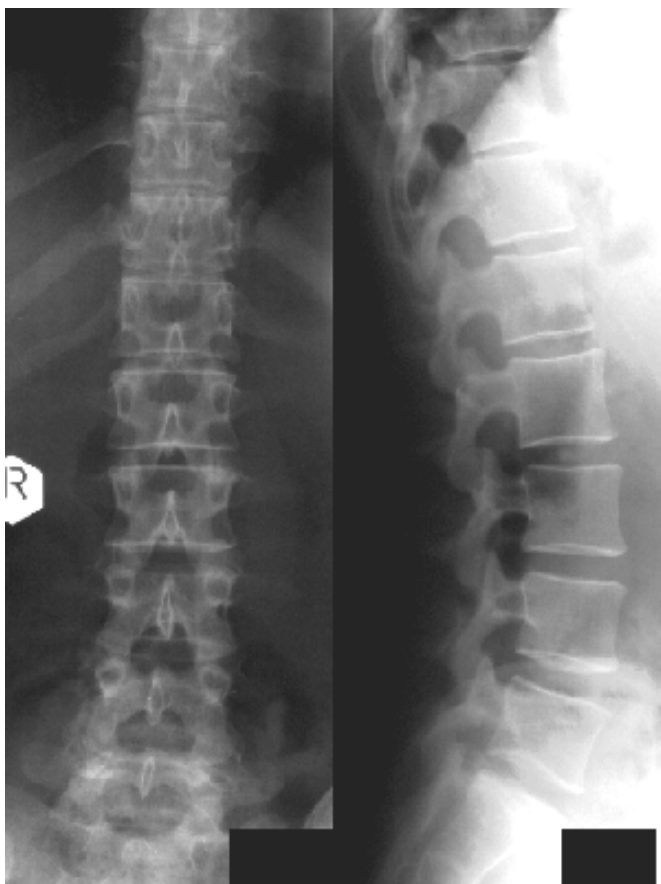
Spondylitis ankylopoeticahoz társuló osteoporosis

Szántó Sándor
DE OEC, Reumatológiai Tanszék

2013.11.05. Szeminárium

Csontfelszívódás és csontképzés SPA-ban

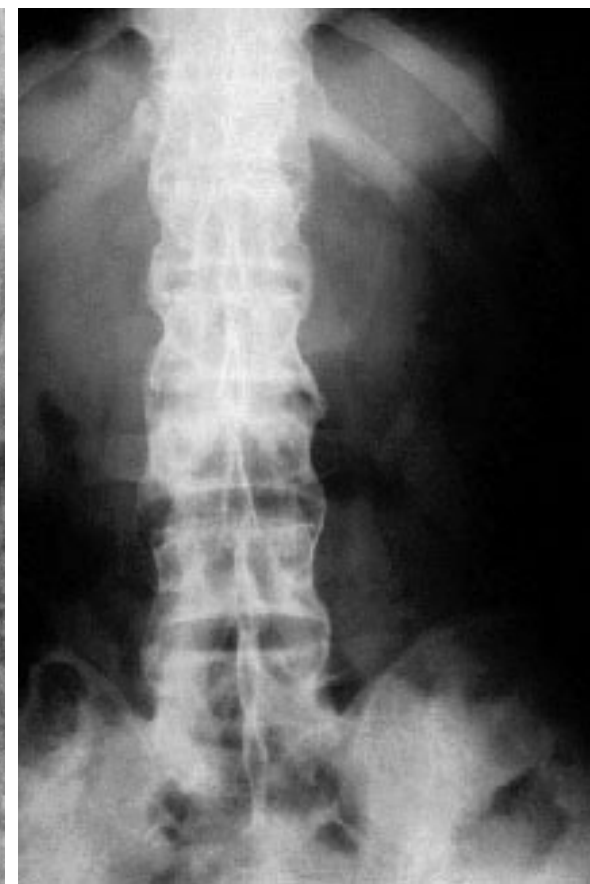


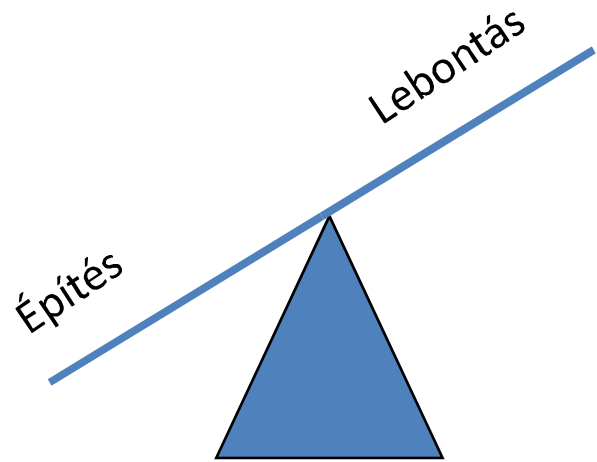


egészséges

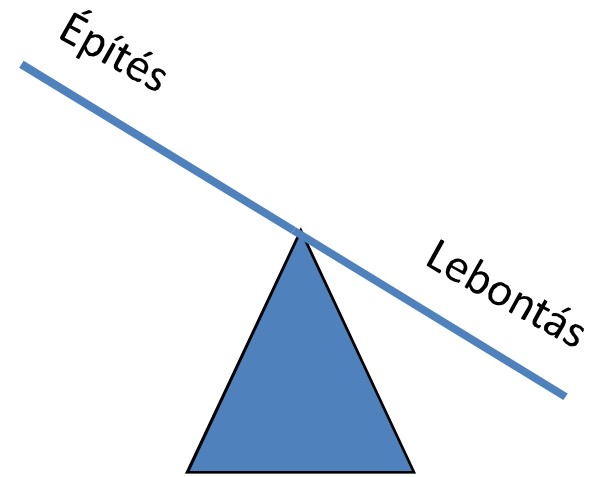


előrehaladott SPA





Spondylitis ankylopoetica

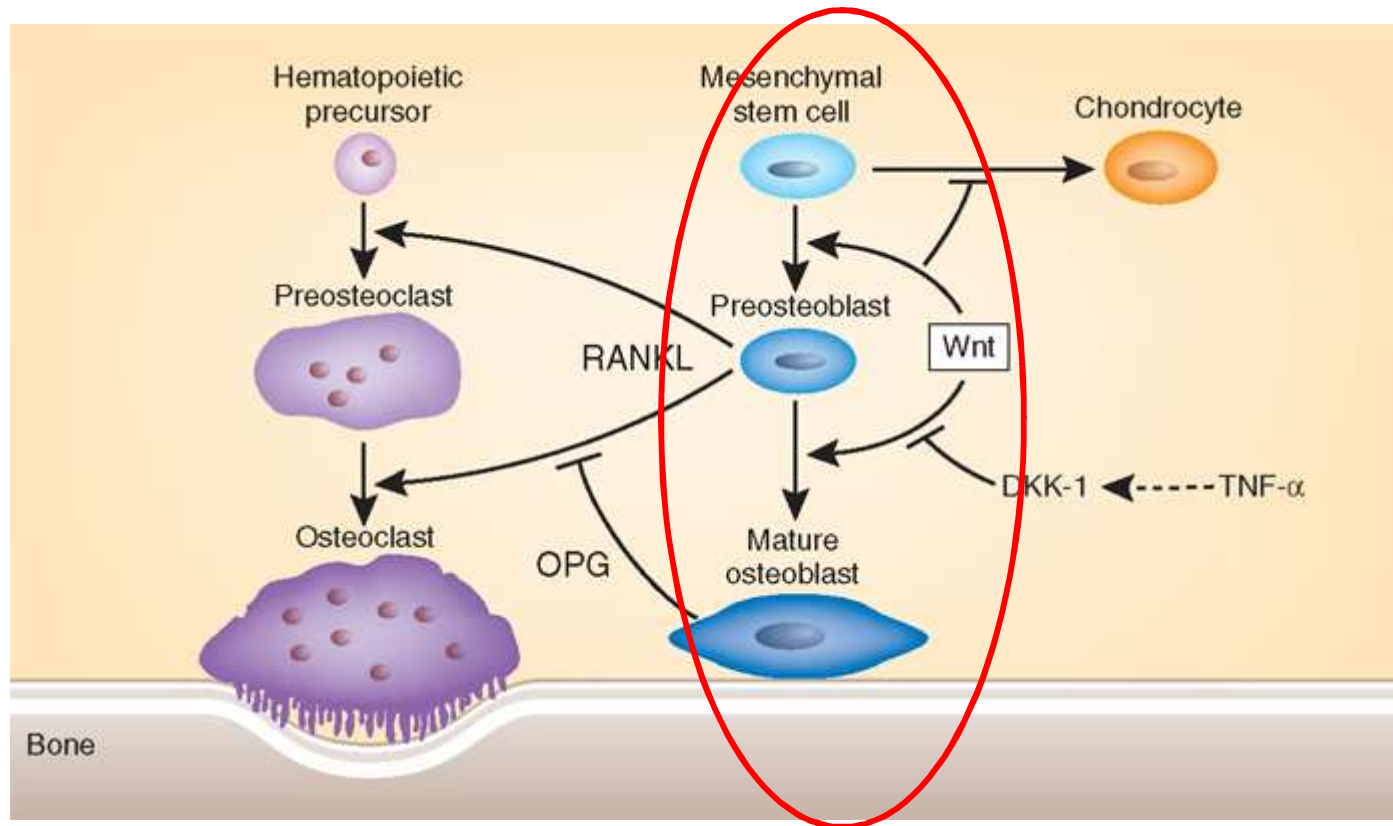


Rheumatoid arthritis

A csontlebontó és csontképző folyamatok

- Képző (osteoblast)
 - Mesenchymalis sejt eredet
 - Prostaglandin E2
 - Inzulin-like growth factor
 - PTH
 - Bone morphogenic protein
 - Wingless proteins (Wnts)
- Lebontó (osteoclast)
 - Monocyta eredetű
 - RANKL és M-CSF hatása

A DKK-1, Wnt, RANKL, OPG a csontképzésben és lebontásban




Rheumatoid arthritis
DKK-1: $\uparrow\uparrow\uparrow$

Spondylitis ankylopoetica
DKK-1: \approx

Wnt proteinek jellemzői

- Konzervált szignál molekulák
- Sejt-sejt interakciókban központi szerepet játszanak
 - Embriogenesis, daganat, csont homeostasis
- Receptorai: Frizzled és LDL receptor-related protein család
- β -catenin dependens pathway
 - β -catenin stabilizáció és nukleáris transzklokáció
 - Target gének aktiválása a β -catenin-T-cell factor/lymphoid enhancer-binding factor complex révén
- β -catenin independens pathway
 - Rhoa és JNK
 - Wnt/Ca pathway (protein kináz C, calcium-calmodulin dependens kináz II, calcineurin)

DKK-1 Wnt

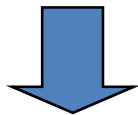
- DKK-1 a Wnt aktiváció jelentős inhibitora
 - DKK-1 a TNF- α által indukált
- 
- TNF- α által stimulált DKK-1 gátolva a Wnt által mediált osteoblast képződést reumatoid arthritisben a csontlebontást (erózió képződést) segíti elő
- Bizonyíték: TNF- α gátlás lassítja a radiológiai progressziót

TNF- α gátló kezelés radiológiai hatékonyságának hiánya SPA-ban

- DKK-1 nem detektálható a szérumban SPA-s betegeknél (RA-ben jelentősen emelkedett szérumszintje)



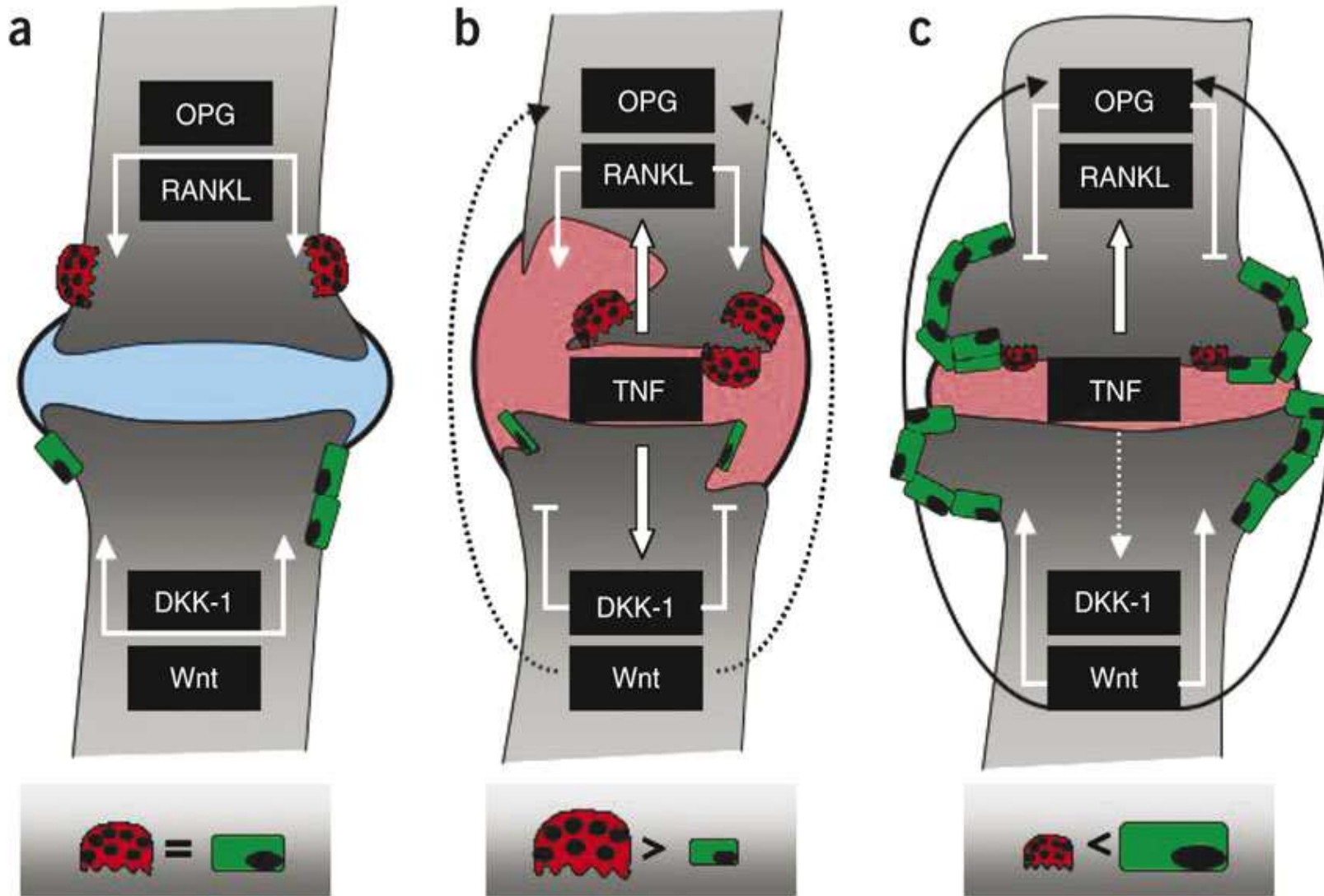
- Wnt szignál gátlása hiányzik



- Mesenchymalis sejtek direkt differenciációja osteoblasttá vagy enchondralis csontképződés hipertrofizált chondrocyták differenciációja révén



- Syndesmophyta képződés

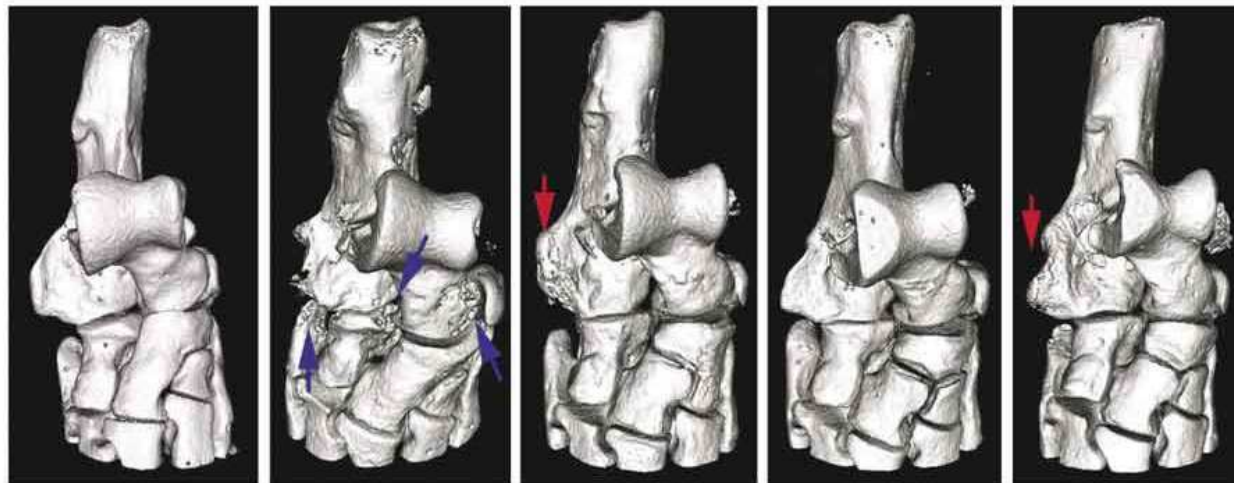
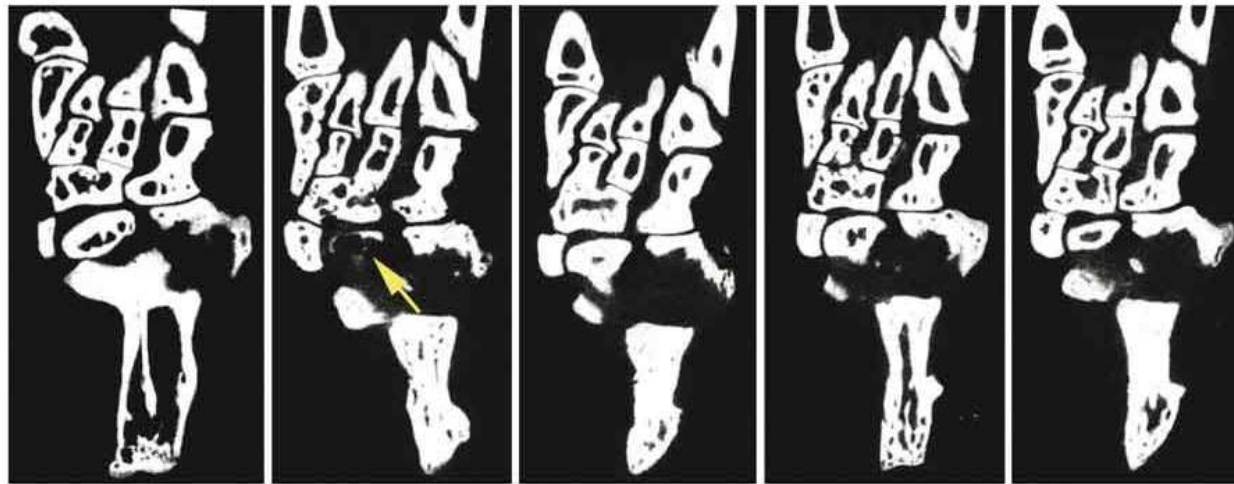


Egészséges
ízület

Rheumatoid
arthritis

Spondylitis
ankylopoetica

DKK-1 szerepe csontbontó folyamatokban



Normal

Vehicle

Anti-DKK-1

Anti-TNF

Anti-DKK-1
+ anti-TNF

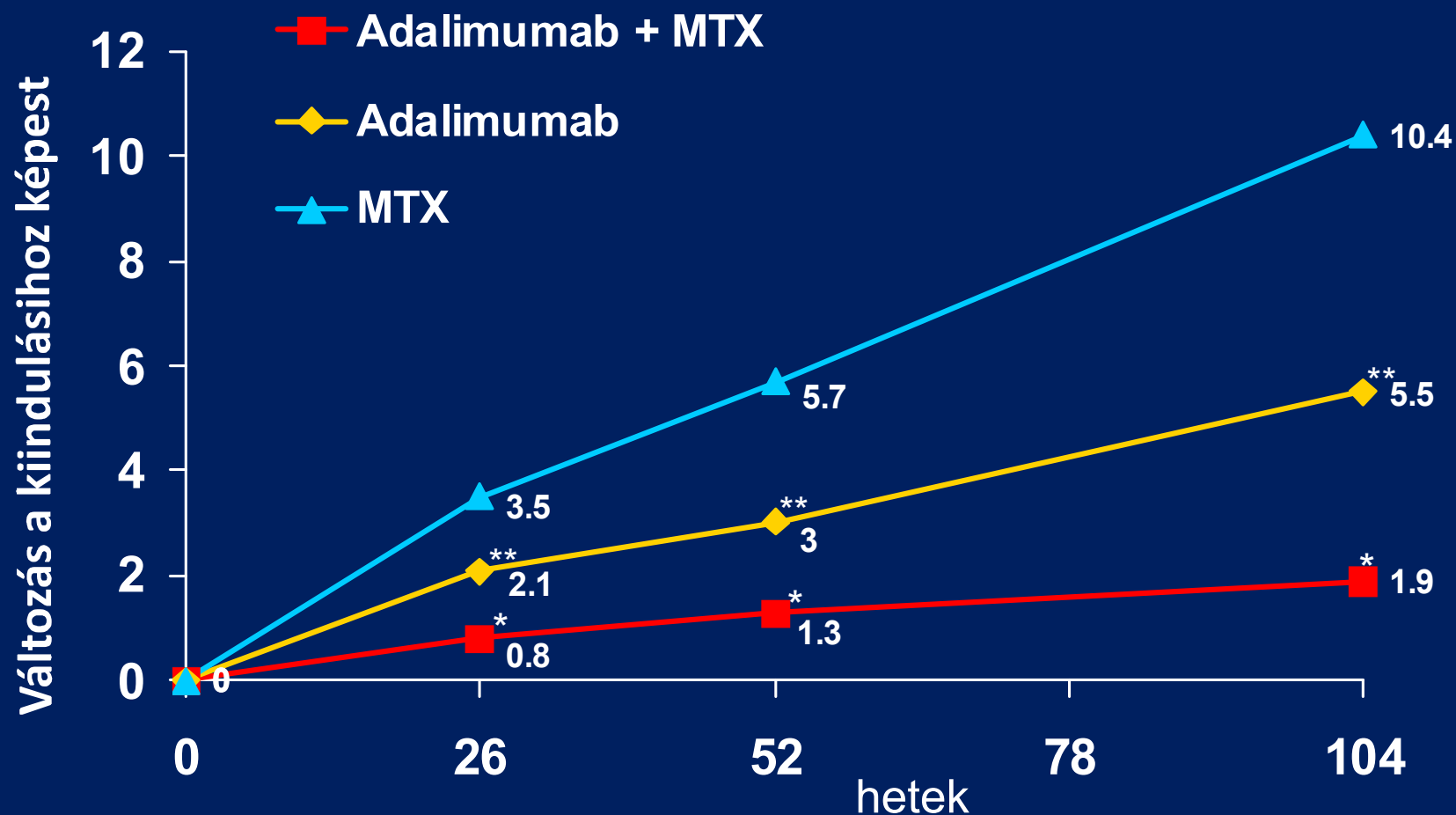
Beavatkozási lehetőségek gyulladós reumatológiai kórképekben észlelhető kóros csontanyagcserébe





PREMIER Study

Változások a Total Sharp Score-ban RA anti TNF terápia során

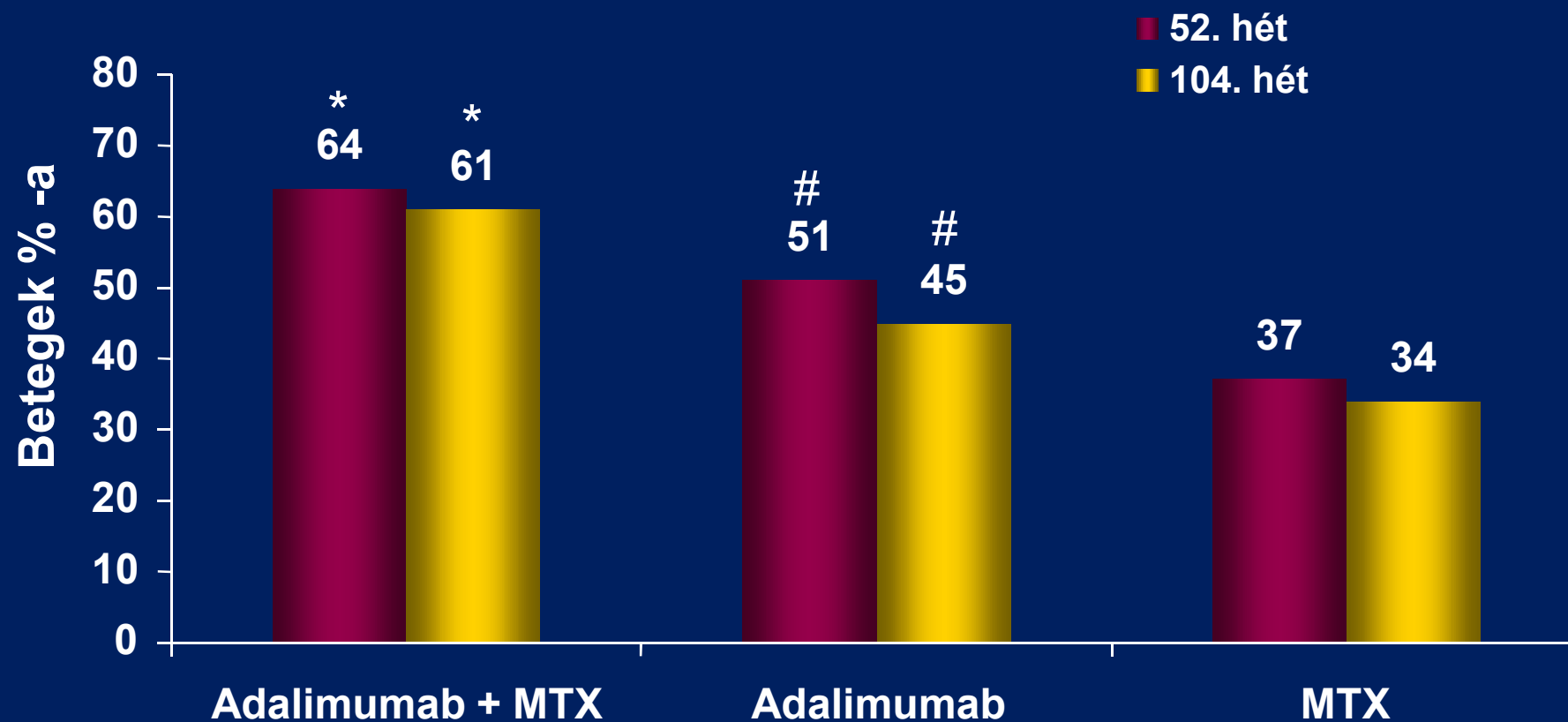


* $p < 0.001$ adalimumab + MTX vs MTX önmagában és adalimumab önmagában

** $p < 0.001$ adalimumab vs MTX önmagában

PREMIER Study

A radiológiai progressziót nem mutató betegek aránya RA esetén



* $p < 0.01$ adalimumab + MTX vs MTX önmagában és adalimumab önmagában

$p < 0.01$ adalimumab vs MTX

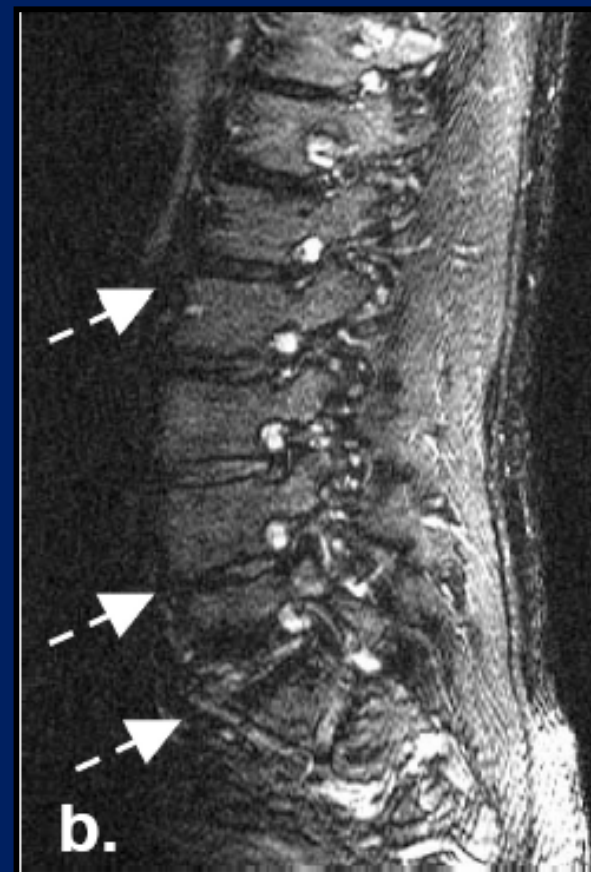
$\Delta TSS \leq 0.5$

Eróziógátlás rheumatoid arthritisben

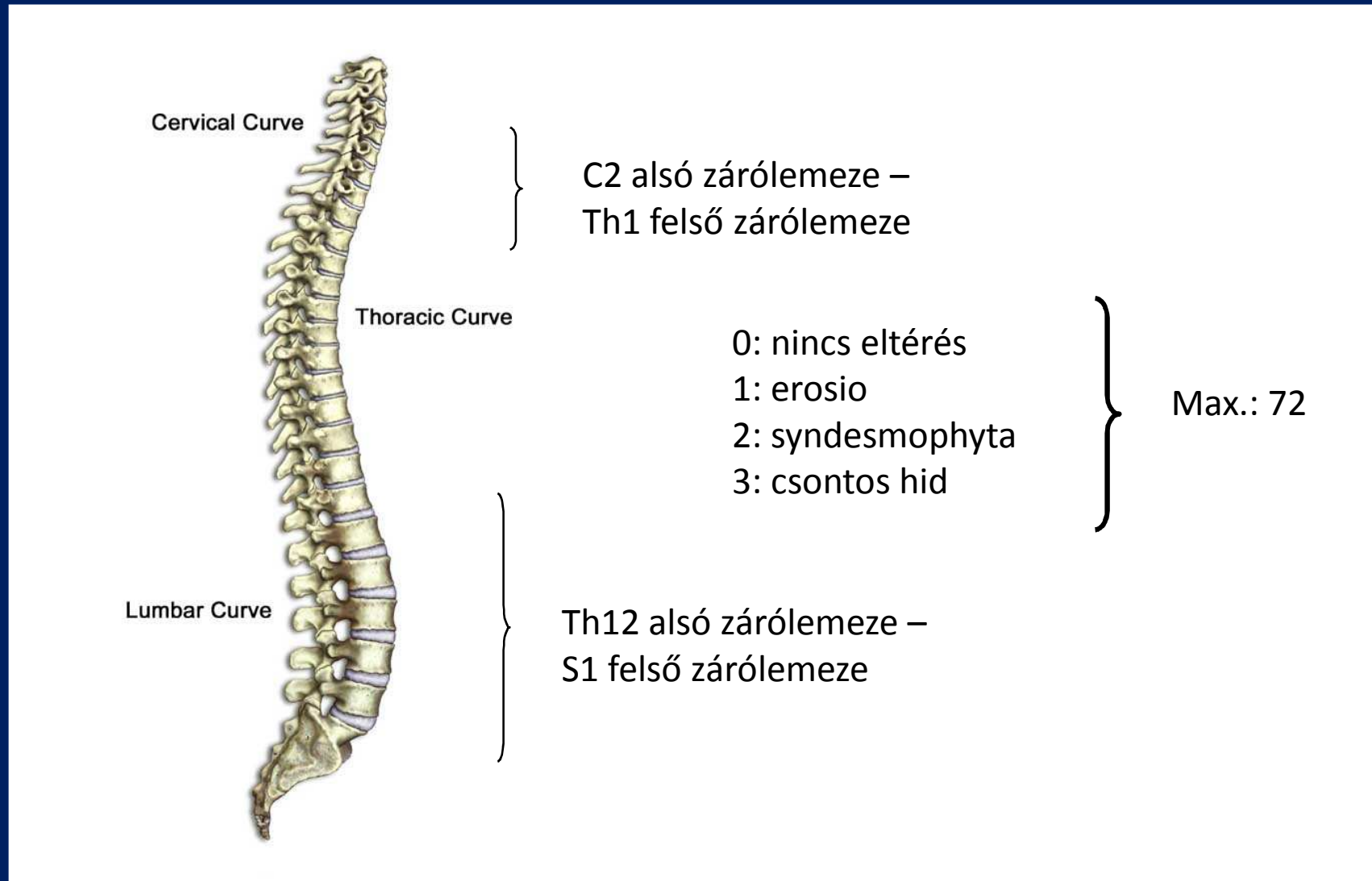
- Hagyományos DMARD-ok progressziót lassítják
- TNF- α gátlók kedvező hatása önmagában és DMARD-dal kombinálva
- Wnt útvonal aktiválással vagy RANKL gátlással komplettálható a hatás?
- Csontosodási folyamat aktiváció?



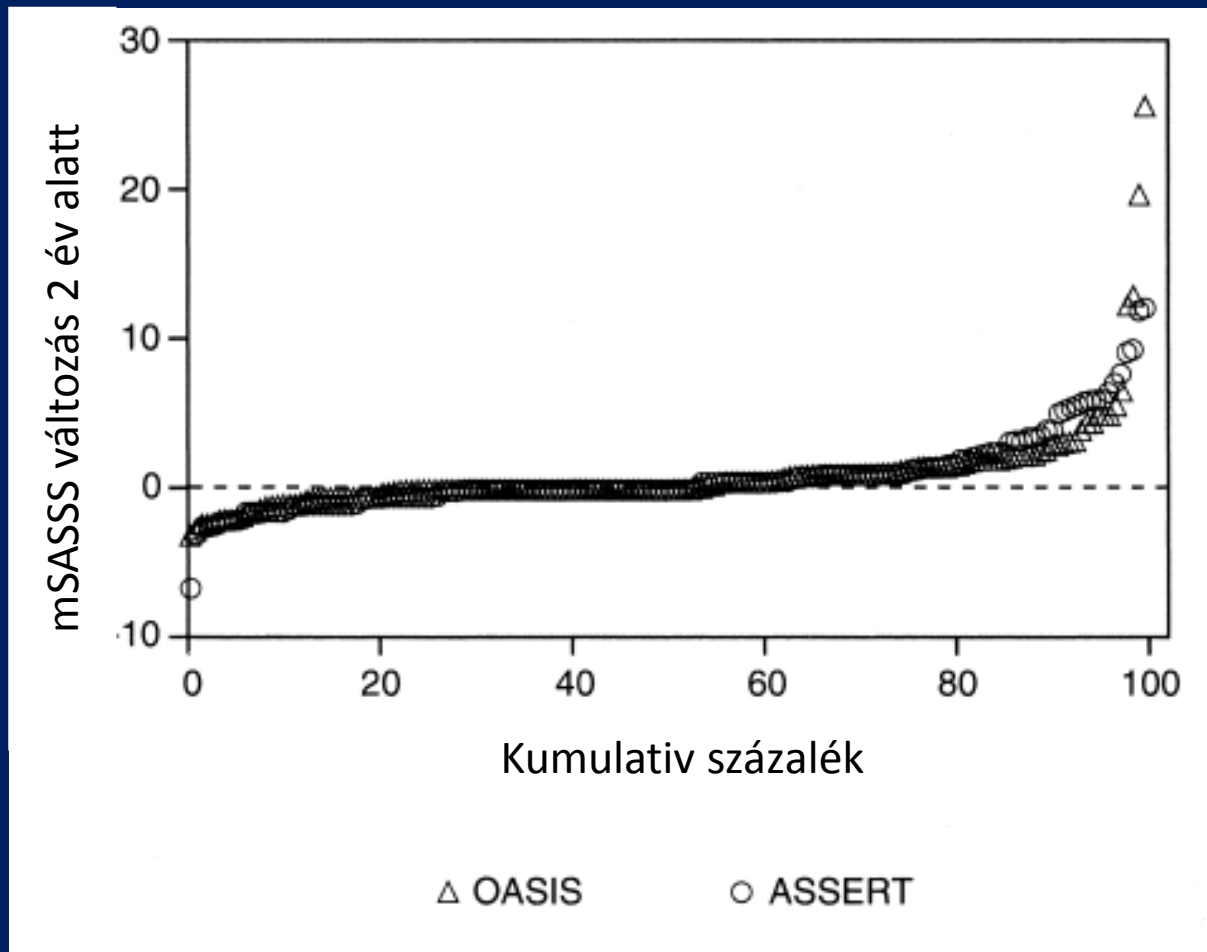
Gerinc gyulladás regressziója SPA-ban 12 hetes anti-TNF (Remicade) kezelés után






mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score)

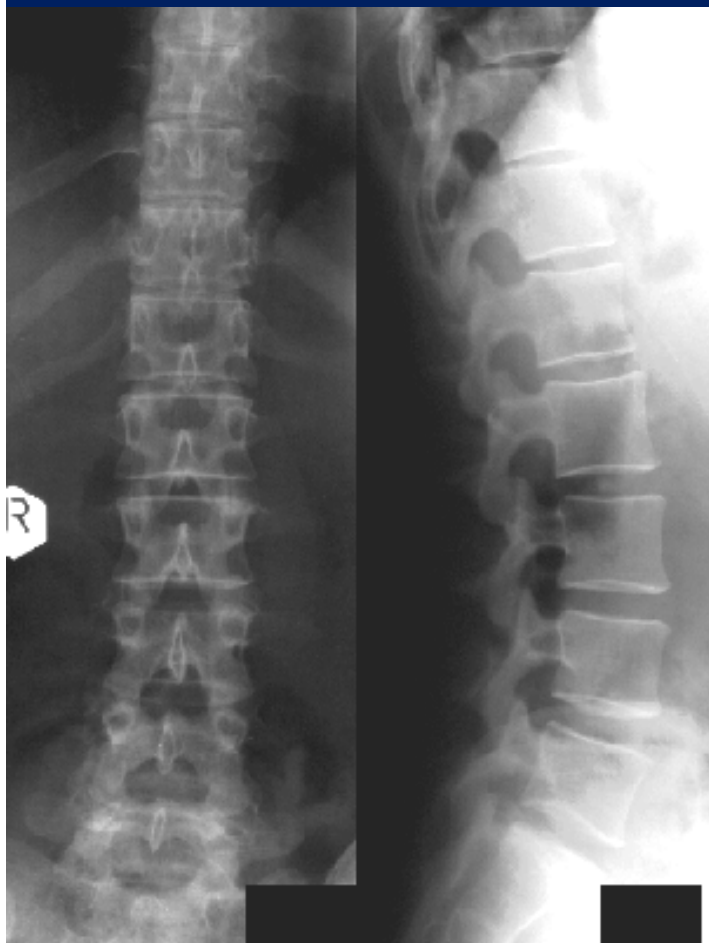


SPA-s betegek radiológiai progressziója 2 éves kezelés során (TNF-gátlás vs hagyományos kezelés)



TNF- α gátló kezelés hatékonyságának hiánya SPA-ban

- DKK-1 nem detektálható a szérumban SPA-s betegeknel (RA-ben jelentősen emelkedett szérumszintje)

- Wnt szignál gátlása hiányzik

- Mesenchymalis sejtek direkt differenciációja osteoblasttá vagy enchondralis csontképződés hipertrofizált chondrocyták differenciációja révén

- Syndesmophyta képződés



egészséges



előrehaladott SPA

Terápiás következtetések

- **Rheumatoid arthritis**
- TNF, IL-6, RANKL gátlás bizonyított kedvező hatása
- Wnt szignál erősítése
 - DKK-1 gátlás
 - LRP5 és 6 receptor stimuláció Wnt proteinnel
 - LRP5 és 6 receptor stimuláció antitesttelTávlati lehetőség
- **Spondylitis ankylopoetica**
- Jelenleg nem megoldott!!!
- Csontképződés gátlása (pl. Wnt gátlás révén) hasznos-e?
- Syndesmophyták és osteophyták stabilizáló szerepének kikapcsolása nem veszélyes-e?



TÁMOP 4.2.4.A

A szeminárium során elhangzott előadás az Európai Unió és Magyarország támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával a TÁMOP 4.2.4A/2-11-1-2012-0001 azonosítási számú „Nemzeti kiválóság Program- Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program” című kiemelt projekt keretei között valósult meg.



Köszönöm
a figyelmet!