

Οστό: Βιολογικές διαδικασίες πώρωσης κατάγματος

Γιαννοπούλου Αγγελική¹, Κορρές Νεκτάριος², Ζερβού-Βάλβη Φλώρα³

Ο οστίτης ιστός είναι ένας δυναμικός ζωντανός ιστός με μεγάλη οργάνωση σε δομή, που προσφέρει όχι μόνο στατική υποστήριξη, αλλά διαθέτει μεγάλη κυτταρική και ανόργανη ικανότητα. Το κάταγμα των οστών είναι ένας συνήθης τραυματισμός του σώματος και αφορά στην τέλεια ή ατελή λύση της συνέχειας αυτού. Από τη στιγμή της δημιουργίας ενός κατάγματος, το οστό αρχίζει μία πολύπλοκη διαδικασία αναγέννησης που οδηγεί στην πώρωση. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει βιολογικές και εμβιομηχανικές παραμέτρους. Μετά από κάταγμα, η κυτταρική μετανάστευση, η διαφοροποίηση των κυττάρων, η σύνθεση των ιστών και η απελευθέρωση κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων, ρυθμίζονται από το μηχανικό περιβάλλον καθώς και από συστηματικούς παράγοντες. Η διαδικασία αποκατάστασης ταξινομείται σε πρωτογενή και δευτερογενή πώρωση του κατάγματος. Η πρωτογενής πώρωση περιλαμβάνει τον ενδομεμβρανικό σχηματισμό οστού και την άμεση αναδόμηση χωρίς το σχηματισμό κάλου γύρω από το κάταγμα. Αυτή η οδός δεν ακολουθείται συνήθως κατά τη φυσική διαδικασία επούλωσης του κατάγματος. Πρωτογενής πώρωση πραγματοποιείται όταν υπάρχει συνδυασμός ανατομικής ανάταξης, σταθεροποίησης και συμπίεσης του κατάγματος. Η διαδικασία της δευτερογενούς πώρωσης λαμβάνει χώρα σε κατάγματα με παρεκτόπιση και κάποιου βαθμού κινητικότητα στα κατεαγότα άκρα. Περιλαμβάνει αντίδραση και από το περίοστεο και από τους πέριξ μαλακούς ιστούς. Τυπικά χαρακτηρίζεται από τρία αλληλοεπικαλυπτόμενα στάδια: το σχηματισμό αιματώματος και την αρχική φλεγμονώδη απόκριση, την επιδιόρθωση και την ανάπτυξη. Η πώρωση των καταγμάτων έχει σημαντικές εφαρμογές στην ορθοπαιδική, στη γναθοπροσωπική χειρουργική, στην περιοδοντική θεραπεία.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η παρουσίαση της βασικής βιολογίας της πώρωσης του οστού. Η περιγραφή των πιο σημαντικών τοπικών μορίων, των κυτταρικών και μοριακών οδών που εμπλέκονται στην πώρωση των οστών, καθώς και των πιθανών αλληλεπιδράσεων που λαμβάνουν χώρα κατά τη διαδικασία επούλωσης του οστού.

Αυτές οι πληροφορίες είναι απαραίτητες στα πλαίσια της έρευνας που στοχεύουν στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών μεθόδων για την αποκατάσταση των καταγμάτων των οστών.

ελληνική νοσοκομειακή οδοντιατρική 12: 17-26, 2019

Λέξεις κλειδιά: Οστό, πώρωση, πρωτογενής πώρωση, δευτερογενής πώρωση, μοριακή βιολογία.

¹ Επιμελήτρια Α' Οδοντιατρικού Τμήματος- Ειδικής Μονάδας ΑμεΑ του Γ. Ν. «Ασκληπιείο Βούλας».

² Διευθυντής ΕΣΥ, Προϊστάμενος Α' Ορθοπαιδικής Κλινικής του Γ. Ν. Αττικής «ΚΑΤ», Ορθοπαιδικός, MSc, PhD.

³ Συντ. Διευθύντρια Οδοντιατρικού Τμήματος - Ειδικής Μονάδας ΑμεΑ του Γ. Ν. «Ασκληπιείο Βούλας» Δρ Οδοντιατρικής, MPhil Med.

Προέλευση:

Οδοντιατρικό Τμήμα - Ειδική Μονάδα ΑΜΕΑ, Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

Α' Ορθοπαιδική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΚΑΤ»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο οστίτης ιστός είναι ένας δυναμικός ζωντανός ιστός που παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω των δομικών του ιδιοτήτων που συνδέονται άμεσα με τη δομική σύνθεση του οστού. Τα ανόργανα συστατικά είναι κυρίως υπεύθυνα για την αντοχή του οστού σε συμπίεση και σε δυσκαμψία, ενώ τα οργανικά συστατικά παρέχουν τις αντίστοιχες ιδιότητες σε τάση. Το κατάγμα των οστών είναι ένας από τους συνηθέστερους τραυματισμούς και συνδέεται με το κόστος θεραπείας, την απώλεια της κοινωνικής παραγωγικότητας και την ατομική αναπηρία¹. Ένα κατάγμα συνοδεύεται με διαφόρου βαθμού τραυματισμούς των μαλακών ιστών που το περιβάλλουν, συμπεριλαμβανομένης της παροχής αίματος και στις περισσότερες περιπτώσεις οδηγεί σε υποβαθμισμένη λειτουργία του κινητικού συστήματος. Τα κατάγματα συνήθως συμβαίνουν λόγω πτώσεων, τροχαίων ατυχημάτων ή αθλητικών τραυματισμών. Άλλοι παράγοντες όπως η μείωση της οστικής πυκνότητας και η οστεοπόρωση αυξάνουν τη συχνότητα των καταγμάτων. Τα κατάγματα αποτελούν ένα σημαντικό μέρος του προϋπολογισμού για την πρωτοβάθμια περίθαλψη. Επιπλέον σε συνδυασμό με την αύξηση του μέσου όρου ηλικίας στον πληνήτη, προβλέπεται αύξηση των καταγμάτων¹.

Το οστό αποτελεί ένα αξιοθαύμαστο υλικό καθώς έχει τη δυνατότητα να αναγεννάται πλήρως, σε αντίθεση με τους μαλακούς ιστούς όπου κατά την επούλωση των πληγών σχηματίζονται ουλές. Είναι ένας ιστός που υφίσταται συνεχώς απορόφηση και ανάπλαση (remodeling) με τη δράση των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών έτσι ώστε να διατηρείται η ομοιοστασία του και η λειτουργική αποστολή του². Παρά την ικανότητα αναδόμησης των οστών, συχνά παρατηρείται καθυστέρηση της επούλωσης ή ακόμα και μη ένωση των οστών³.

Η επούλωση του κατάγματος είναι ένας περιπλοκός συντονισμός διαφόρων κυτταρικών και μηχανικών ευαίσθητων διεργασιών. Η κατανόηση αυτών θεωρείται αναγκαία προκειμένου οι χειρουργοί να δημιουργήσουν το βέλτιστο θεραπευτικό περιβάλλον για ένα τραυματισμένο οστό⁴.

Σύμφωνα με μελέτες η μηχανική διέγερση μπορεί να προκαλέσει κατάγμα ή να μεταβάλει τον κύκλο του βιολογικού μηχανισμού⁵. Το μέγεθος και η κατεύθυνση της φόρτισης επηρεάζει επίσης την εσωτερική εντατική κατάσταση στον υπό διόρθωση ιστό⁶. Έχουν γίνει πολλές μελέτες για την κατανόηση των μηχανισμών αναδόμησης, λειτουργίας και πώρωσης των οστών, καθώς και του ρόλου που παίζουν τα κύτταρα σε αυτές τις διαδικασίες, που αφορούν τόσο τις μηχανικές όσο και τις βιολογικές παραμέτρους που υπεισέρχονται κατά τη διαφοροποίηση των ιστών.

Τέσσερα συστατικά στο σημείο τραυματισμού συμβάλλουν στη διαδικασία της επούλωσης, ο φλοιός, το περιόστεο, ο μυελός των οστών και οι εξωτερικοί μαλακοί ιστοί. Η έκταση που αφορά κάθε στοιχείο εξαρτάται από τις συνθήκες που υπάρχουν στον τραυματισμένο ιστό, όπως το επίπεδο αυξητικών παραγόντων, ορμονών, θρεπτικών ουσιών, pH, ένταση του οξυγόνου, το ηλεκτρικό περιβάλλον και η μηχανική σταθερότητα του κατάγματος⁷.

Αν και οι πρόσφατες εξελίξεις στη μοριακή βιολογία μας

βοήθησαν να κατανοήσουμε καλύτερα τα κυτταρικά και μοριακά μονοπάτια που οδηγούν στην επούλωση του κατάγματος, παραμένει σε μεγάλο βαθμό μία άγνωστη και καλά ενορχηστρωμένη διαδικασία που ξεκινά σε απάντηση σε τραυματισμό.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η παρουσίαση της βασικής βιολογίας της πώρωσης του οστού. Η περιγραφή των πιο σημαντικών τοπικών μορίων, των κυτταρικών και μοριακών οδών που εμπλέκονται στην πώρωση των οστών, καθώς και των πιθανών αλληλεπιδράσεων που λαμβάνουν χώρα κατά τη διαδικασία επούλωσης του οστού.

Αυτές οι πληροφορίες είναι απαραίτητες στα πλαίσια της έρευνας που στοχεύουν στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών μεθόδων για την αποκατάσταση των καταγμάτων των οστών.

ΤΟ ΟΣΤΟ

Το σκελετικό σύστημα, σημαντικό για το σώμα τόσο από μεταβολικής όσο και από εμβιομηχανικής απόψεως, είναι κατασκευασμένο από μεμονωμένα οστά και από το συνδετικό ιστό που τα συνδέει (χόνδρος), με τα πρώτα να αποτελούν τα κύρια συστατικά του σκελετικού συστήματος και να διαφέρουν από τον συνδετικό ιστό σε ακαμψία και αντοχή. Τα οστά είναι όργανα του ερειστικού ιστού. Βασικές λειτουργίες των οστών είναι η στήριξη του σώματος, η προστασία των ευπαθών οργάνων και του αιμοποιητικού συστήματος, η κινητικότητα των μυών. Περιέχουν το 99% του συνολικού ασβεστίου του σώματος και παίζουν μείζονα ρόλο στη συντήρηση του ασβεστίου στον οργανισμό. Διατηρούν την ομοιοστασία των μεταλλικών στοιχείων και την ισορροπία οξέων βάσεων, λειτουργούν ως αποθήκη αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών και παρέχουν το περιβάλλον για την αιμοποίηση στο μυελό των οστών⁸.

Μορφολογία - Μακροσκοπική μορφή των οστών

Τα οστά κατηγοριοποιούνται ανάλογα με το σχήμα τους: σε πλατέα ή επίπεδα, μακρά ή αυλοειδή, βραχεία και ακανίστου σχήματος οστά. Ως προς την αρχιτεκτονική δομή: στο εξωτερικό και συμπαγές ή φλοιώδες οστό (cortical) και το εσωτερικό σπογγώδες οστό (trabecular/cancellous), που σχηματίζεται από ένα κυψελώδες δίκτυο δοκιδωτών πλακών και ράβδων (με πάχος κατά μέσο όρο 50-400nm) διάσπαρτο στα τμήματα του μυελού των οστών (δοκιδώδες). Συνεπώς, έχει μικρότερη πυκνότητα και είναι αρκετά πορώδες. Το φλοιώδες οστό (περίπου 80%) είναι πυκνό, στερεό και αποτελεί το εξωτερικό περιβλήμα κάθε οστού⁸. Το φλοιώδες και σπογγώδες οστό διαφέρουν ως προς την οστική πυκνότητα, αλλά και ως προς την αρχιτεκτονική δομή, καθιστώντας τη συμπεριφορά του ανισοτροπική. Ανάμεσα στο φλοιώδες και στο σπογγώδες οστό, εμφανίζεται διαφορετική μεταβολική καθώς και μηχανική συμπεριφορά και αντοχή.

Αγγείωση οστών

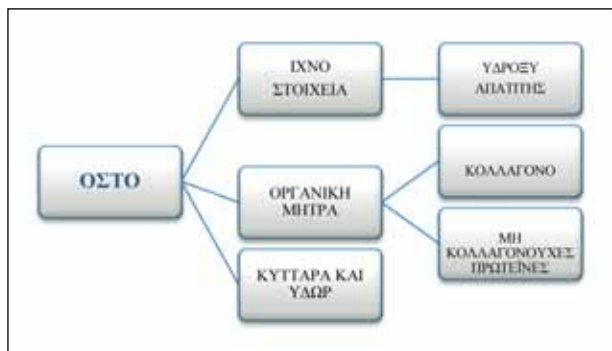
Σε αντίθεση με το χονδρικό ιστό που στερείται αγγείωσης, ο οστίτης ιστός έχει ένα πολύπλοκο σύστημα αγγείωσης που γίνεται με: α) τα Αβέρσεια συστήματα, δηλαδή σύμπλεγμα ομόκεντρων πεταλίων που περιβάλλει ένα σωλήνα που περιέχει αγγεία, νεύρα και χαλαρό συν-

δετικό ιστό. Ο σωλήνας αυτός ονομάζεται σωλήνας του Άβερς (Havers) και β) τους σωλήνες του Βόλκμαν (Volkmann's) που είναι επιμήκεις σωλήνες κάθετοι στα Αβέρσεια συστήματα που βρίσκονται στο περίοστεο, το συνδετικό περίβλημα του οστίτη ιστού⁸.

Σύσταση των οστών

Τα οστά αποτελούνται από κυτταρικά και μη κυτταρικά συστατικά. Ο οστίτης ιστός αποτελείται από **τέσσερις τύπους οστικών κυττάρων** (bone cells), τα αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα (stem cells), τους οστεοβλάστες (osteoblasts), τα οστεοκύτταρα (osteocytes) και τους οστεοκλάστες (osteoclasts). Το οστό συντίθεται από τους οστεοβλάστες, συντηρείται από τα οστεοκύτταρα και αποδομείται από τους οστεοκλάστες. Τα αδιαφοροποίητα κύτταρα (μικρά, μονοπύρηνια και με λίγα οργανίδια) ευρίσκονται στα κανάλια των οστών, στο ενδόστεο και το περίοστεο, και αν δεχθούν κατάλληλο ερέθισμα διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες⁸.

Οστική θεμέλιος ουσία: Η μεσοκυττάρια ουσία του οστίτη ιστού (bone matrix) αποτελείται κατά 60-70% από ανόργανη θεμέλια ουσία που έχει εμποτιστεί με ανόργανα άλατα, κατά 5-8% από νερό ενώ το υπόλοιπο είναι κολλαγόνες ίνες (οργανική ουσία). Η ανόργανη ουσία αποτελείται κυρίως από κρυστάλλους υδροξυαπατίτη που βρίσκονται κατά μήκος των κολλαγόνων ινιδίων. Οι κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη σχηματίζονται κυρίως από ασβέστιο και φώσφορο, παρόλο που υπάρχουν και προσιμίες και αντικαταστάσεις από ανθρακικά άλατα, υδροξείδιο, νάτριο, φθόριο, στρόντιο κ.ά. που αντανakλούν το διαιτητικό ιστορικό, την κατάσταση υγείας, τη θέση του ιστού και την ηλικία. Ποσοστό 20% του συνολικού βάρους της μεσοκυττάρια ουσίας απαρτίζεται από οργανικά μικρομόρια. Το 90% του οργανικού τμήματος αποτελείται από κολλαγόνο τύπου I και το εναπομένον 10% από μικρού μεγέθους πρωτεϊνογλυκάνες, άλλες μη κολλαγονούχες πρωτεΐνες και μικρή ποσότητα κολλαγόνου τύπου V. Η συνεισφορά του κολλαγόνου στην αντοχή του οστού είναι ιδιαίτερα σημαντική (εικ. 1).



Εικόνα 1: Διαγραμματική σύσταση οστού.

Το οργανικό τμήμα του οστού δίνει το σχήμα του και συμβάλλει στην αντοχή του σε συμπίεση. Η αποτίτρωση (μετάλλωση) της θεμέλιας ουσίας είναι υπεύθυνη για τις μηχανικές ιδιότητες του ώριμου οστίτη ιστού (αντοχή και ακαμψία). Εάν αφαιρεθεί ένα από τα δύο τμήματα δεν επέρχεται καμιά αλλαγή στο σχήμα του οστού. Αντίθετα, είναι εμφανείς οι μεταβολές της μηχανικής του συμπεριφοράς, όταν αφαιρεθεί το ανόργανο τμήμα. Τα

οστά γίνονται ιδιαίτερα εύκαμπτα και μπορεί να στρεβλωθούν ή να καμφθούν, χωρίς να συμβεί κάταγμα. Όταν αφαιρεθεί το οργανικό τμήμα, τα οστά γίνονται ιδιαίτερα εύθρυπτα. Η ωρίμανση της θεμέλιας ουσίας συνοδεύεται από αύξηση της ακαμψίας του οστού, γεγονός που εξηγεί τη διαφορετική μηχανική συμπεριφορά των οστών των παιδιών, όταν υφίστανται κατάγματα.

Μικροσκοπική μορφή οστών

Οστεοειδές: Οι οστεοβλάστες σχηματίζουν επιφάνειες από μη αποτιτανωμένη θεμέλιο ουσία, το οστεοειδές, πάνω στις επιφάνειες της ήδη αποτιτανωμένης θεμελίου ουσίας. Το οστεοειδές μεταλλάσσεται αμέσως μετά το σχηματισμό του. Αποτελείται από ένα δίκτυο ιών κολλαγόνου τύπου I και είναι μαλακό και εύπλαστο. Παρουσιάζει μειωμένη μηχανική αντοχή και σε παθολογικές καταστάσεις, που δε γίνεται μετάλλωσή του, παρουσιάζονται παραμορφώσεις και κατάγματα.

Άμορφο και πεταλιώδες οστόν: Σύμφωνα με τον τρόπο διάταξης των ιών κολλαγόνου για το σχηματισμό του οστεοειδούς, διακρίνονται δυο τύποι μεταλλωμένου οστού: 1. Το άμορφο ή δικτυωτό (ανώριμο, πρωτογενές) σε αυτό οι ίνες του κολλαγόνου είναι τυχαία τοποθετημένες χωρίς κάποιο συγκεκριμένο προσανατολισμό. 2. Το πεταλιώδες (ώριμο, δευτερογενές) στο οποίο οι ίνες του κολλαγόνου είναι τοποθετημένες παράλληλα μεταξύ τους και σχηματίζουν πολλαπλές στρώσεις ή πετάλια με τα οστεοκύτταρα να βρίσκονται ανάμεσα από αυτά. Σε αντίθεση με το άμορφο οστό το οποίο εναποτίθεται πάνω σε ινώδη ιστό, το πεταλιώδες οστό σχηματίζεται μόνο σε ήδη υπάρχουσες επιφάνειες. Το πεταλιώδες οστό, παρουσιάζει μικρότερη κυτταροβρίθεια και μεταβολική δραστηριότητα αλλά μεγαλύτερη μηχανική αντοχή.

ΟΣΤΙΚΟ ΚΑΤΑΓΜΑ

Κάταγμα είναι η τέλεια ή ατελής λύση της διαρθρωτικής συνέχειας του οστού, η οποία προέκυψε με φορτίο αρκετές φορές υψηλότερο από την αντοχή του κατεστραμμένου μέρους του σκελετού. Μια τέτοια παθολογική κατάσταση μπορεί να συμβεί όχι μόνο λόγω τραυματισμού, αλλά και ως αποτέλεσμα διαφόρων νόσων, οι οποίες συνοδεύονται από σημαντικές αλλαγές στις ιδιότητες αντοχής των οστών.

Τύποι κατάγματος

Τα κατάγματα μπορούν να ταξινομηθούν σε πολλές βάσεις⁹. Αυτές περιλαμβάνουν τους αιτιώδεις παράγοντες, την ένταση της βίας, την επικοινωνία ή μη του κατάγματος με το περιβάλλον, την έκταση της κάκωσης του οστού, το μηχανισμό, τη μετατόπιση των κατεαγώτων τμημάτων, τη φορά της γραμμής του κατάγματος (εικ. 2).

Βασικοί στόχοι της αντιμετώπισης των καταγμάτων είναι:

1. Η ανάταξη του κατάγματος, ώστε να αποκατασταθεί ο άξονας και η ανατομία του οστού.
2. Η ακινητοποίηση του καταγματικού οστού να είναι γρήγορη και ασφαλής.
3. Η υποστήριξη της διαδικασίας της πώρωσης, εξασφαλίζοντας τις βιολογικές και εμβιομηχανικές προϋποθέσεις, απαραίτητες για την ευόδωσή της.



Εικόνα 2: Λοξό, παρεκτοπισμένο κατάγμα.



Εικόνα 3: Εσωτερική οστεοσύνθεση.

ΠΩΡΩΣΗ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

Το οστό είναι ένας ιστός που υφίσταται συνεχώς απορρόφηση και ανάπλαση (remodeling) με τη δράση των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών έτσι ώστε να διατηρείται η ομοιοστασία του και η λειτουργική αποστολή του². Η επούλωση ενός κατάγματος είναι μία σύνθετη διαδικασία η οποία καταλήγει στην επαναδημιουργία του οστίτη ιστού και την αποκατάσταση της οστικής συνέχειας που ονομάζεται πώρωση. Η πώρωση είναι αλληλουχία βιολογικών διεργασιών, όπως η μετανάστευση, η διαφοροποίηση και ο πολλαπλασιασμός που αφορούν τα φλεγμονώδη κύτταρα, τους αγγειοβλάστες, τους ινοβλάστες, τους χονδροβλάστες και τους οστεοβλάστες. Οι διεργασίες αυτές, μέσω των κυττάρων συνθέτουν και απελευθερώνουν βιοενεργές ουσίες και συστατικά εξωκυττάρια θεμέλια ουσίας όπως διάφορους τύπους κολλαγόνου και αυξητικούς παράγοντες. Η διαδικασία της επισκευής περιέχει τη δημιουργία ενδιάμεσων ιστών όπως ο ινώδης ιστός, ο χόνδρινος ιστός και το άωρο πρωτογενές οστό πριν την τελική φάση του σχηματισμού οστού. Η παρουσία των ενδιάμεσων ιστών είναι απαραίτητη για την αποκατάσταση της μηχανικής σταθερότητας, στο σημείο του κατάγματος⁹. Προϋποθέτει σταθερό περιβάλλον (ακίνητοποίηση), οστική επαφή των κατεαγόμενων άκρων και διατήρηση της κυκλοφορίας. Η επούλωση των καταγμάτων ελέγχεται από παράγοντες που αφορούν συνολικά τον οργανισμό αλλά και από τοπικούς παράγοντες.

Κλασική ιστολογική προσέγγιση πώρωσης κατάγματος

Ιστολογικά, η πώρωση του κατάγματος διακρίνεται σε πρωτογενή (άμεση) και δευτερογενή (έμμεση) πώρωση. Μεγάλο μέρος της γνώσης σχετικά με τα συμβάντα σε μοριακό επίπεδο, καθώς και τα χρονικά και χωρικά χαρακτηριστικά τους έχουν διαλευκανθεί με πειραματικές μελέτες σε αρουραίους⁹.

Πρωτογενής (άμεση) πώρωση κατάγματος

Η πρωτογενής πώρωση είναι μια σπάνια διαδικασία στη φύση και συνήθως είναι παρούσα μετά από ιατρική παρέμβαση με άκαμπτη εσωτερική στερέωση (εικ. 3). Περιλαμβάνει τον ενδομεμβρανικό σχηματισμό οστού και την άμεση αναδόμηση χωρίς το σχηματισμό πώρου γύρω από το κατάγμα. Αφορά μόνο τις περιπτώσεις μικρών παραμορφώσεων, είτε με μικρά κενά ή άμεση επαφή των άκρων του κατάγματος του συμπαγούς οστού

και περιπτώσεις ιδανικών συνθηκών πώρωσης, όπως μηχανική σταθερότητα και απουσία κενού^{9,10}. Η περίπτωση πώρωσης με μικρό καταγματικό κενό ονομάζεται υμενογενής. Η υμενογενής πώρωση προκύπτει σε δύο στάδια. Ξεκινά με οστική επίστρωση σε όλη την επιφάνεια των κατεαγόμενων άκρων και ακολουθεί με οστική ανακατασκευή. Στο πρώτο στάδιο δημιουργείται ένα ικρίωμα από δικτυωτό οστό και ακολουθεί ο σχηματισμός πεταλιώδους οστού ως στήριγμα. Ο προσανατολισμός του νέου οστού που σχηματίζεται σε αυτό το στάδιο είναι εγκάρσιος σε σχέση με αυτόν που έχει το αρχικό πεταλιώδες οστό. Σε αυτή τη φάση δεν προηγείται της παραγωγής οστού χόνδρινος ή ινοχόνδρινος ιστός. Στο δεύτερο στάδιο πώρωσης αυτής της μορφής αρχίζει η εμφάνιση των αβερσιανών συστημάτων (Haversian systems) τα οποία επανακατασκευάζουν τα νεκρωτικά άκρα του κατάγματος με τον προσανατολισμό των οστεόνων του νεοσχηματισμένου οστού να είναι όμοιος με αυτόν προ του κατάγματος^{9,11}. Στην πώρωση με άμεση επαφή οι οστεόνες μπορούν να αναπτυχθούν δια μέσου της καταγματικής εστίας παράλληλα με τον επιμήκη άξονα του οστού χωρίς να προηγηθεί η εγκάρσια εναπόθεση άωρου πρωτογενούς οστού (woven) ανάμεσα στα οστεοτεμάχια. Υπό αυτές τις συνθήκες οι οστεοκλάστες από τη μία πλευρά του κατάγματος ανταποκρίνονται στο ερέθισμα της απορρόφησης σχηματίζοντας κώνους (cutting cones) που διαπερνούν την καταγματική εστία. Αυτή η κοιλότητα σχηματίζεται από τη δράση των οστεοκλαστών και την απορρόφηση των νεκρωτικών στοιχείων και επιπλέον επιτρέπει τη διείσδυση τριχοειδών αγγείων και τη δημιουργία νέων αβερσιανών συστημάτων (Haversian systems). Το δίκτυο των αιμοφόρων αγγείων συνοδεύονται από ενδοθηλιακά κύτταρα και πρόδρομα οστικά κύτταρα για τη δημιουργία οστοβλαστών. Οι οστεοβλάστες ακολουθούν αμέσως για να γεμίσουν τα κανάλια με νέους οστεόνες, τις βασικές μονάδες του οστού, που γεφυρώνουν την καταγματική εστία^{9,11}.

Ακτινολογικά στην πρωτογενή πώρωση διαπιστώνεται απουσία ενδοοστικού και περιοστικού πώρου και προοδευτική εξάλειψη της λεπτής καταγματικής γραμμής.

Δευτερογενής (έμμεση) πώρωση κατάγματος

Σε κατάγματα με παρεκτόπιση και κινητικότητα κάποιου βαθμού στα κατεαγόμενα άκρα, ακολουθείται η διαδικασία της δευτερογενούς πώρωσης, όπου στο μηχανισμό συμμετέχουν το περίοστεο και οι πέριξ μαλακοί ιστοί. Η

σημαντικότερη διεργασία επούλωσης υλοποιείται στο περίοστεο. Η δευτερογενής πύρωση κατάγματος αφορά την πλειονότητα των καταγμάτων και περιλαμβάνει το συνδυασμό ενδομεμβρανικής και ενδοχονδρικής οστεοποίησης, με επακόλουθο το σχηματισμό κάλου⁹. Η ενδομεμβρανική οστεοποίηση περιλαμβάνει το σχηματισμό οστού απευθείας, χωρίς πρώτα να σχηματίζεται ο χόνδρος, από οστεοπρογονικά κύτταρα, και αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα που βρίσκονται στο περίοστεο, μακρύτερα από το σημείο κατάγματος. Καταλήγει σε σχηματισμό κάλων, που περιγράφεται ιστολογικά ως «σκληρός πύρος».

Ο πύρος που σχηματίζεται από την ενδοχονδρική οστεοποίηση σχηματίζεται εντός της περιοχής του κατάγματος και περιλαμβάνει την ανάπτυξη χόνδρου σε απάντηση της υποξίας που οφείλεται στην έλλειψη παροχής αίματος. Τα χονδροκύτταρα προέρχονται από μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα MSCs του ενδοστέου και του περιστέου. Ακολουθεί η ασβεστοποίηση της μήτρας του χόνδρου. Τα υπερτροφικά χονδροκύτταρα υποβάλλονται σε απόπτωση και η ασβεστοποιημένη μήτρα απομακρύνεται με εισβολή οστεοκλαστών και αιμοφόρων αγγείων, ακολουθούμενη από σχηματισμό οστών που προκαλείται από οστεοβλάστες¹². Η πύρωση του κατάγματος επηρεάζεται και από εξωτερικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του μηχανικού περιβάλλοντος στο σημείο κατάγματος. Η κίνηση στο σημείο κατάγματος έχει ως αποτέλεσμα την επούλωση κυρίως μέσω του σχηματισμού χόνδρου (ενδοχονδρική οστεοποίηση), η δε σταθερότητα ευνοεί τον άμεσο σχηματισμό οστού (ενδομεμβρανική οστεοποίηση). Τα περισσότερα μακροχρόνια κατάγματα οστών θεραπεύονται με συνδυασμό ενδομεμβρανικής και ενδοχονδρικής οστεοποίησης. Η ενδοχονδρική καθώς και η ενδομεμβρανική οστεοποίηση παράγουν δικτυωτό οστό (woven bone) με κακώς οργανωμένη μήτρα υδροξυαπατίτη. Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό κατά τη διάρκεια της επούλωσης κατάγματος, καθώς απαιτείται γρήγορος σχηματισμός νέων οστών για την ταχεία ενοποίηση των κατεαγόντων τμημάτων και την αποκατάσταση της μηχανικής σταθερότητας του οστού. Ο ρυθμός μετατόπισης των δικτυωτών οστών μπορεί να είναι 2-4 φορές μεγαλύτερος από τον σχηματισμό δοκιδώδους οστού. Το δικτυωτό οστό θα αναδιαμορφωθεί αργότερα από οστεοκλάστες σε δοκιδώδες οστό (lamellar bone)¹².

Ακτινολογικά στη δευτερογενή πύρωση διαπιστώνεται ο σχηματισμός εμφανούς εξωτερικού πύρου. Τις τελευταίες δεκαετίες, ο υπεραπλουστευμένος διαχωρισμός σε πρωτογενή και δευτερογενή πύρωση, έχει αντικατασταθεί.

Στάδια επούλωσης του κατάγματος

Η δευτερογενής πύρωση του κατάγματος μπορεί να θεωρηθεί ως μια σειρά τριών διακριτών σταδίων που εμφανίζονται διαδοχικά και αλληλεπικαλύπτονται σε κάποιο βαθμό. Το στάδιο σχηματισμού αιματώματος και φλεγμονής, της επιδιόρθωσης και της ανακατασκευής. Ενώ οι βιολογικές απόψεις και οι κυτταρικές επιδράσεις της φάσης αιματώματος στην επούλωση των οστών παραμένουν ασαφείς, η αιματώδης φάση είναι κρίσιμη για την έναρξη της θεραπευτικής διαδικασίας. Η αφαίρεσή του οδηγεί σε καθυστερημένη ή μη επούλωση¹³. Συνεπώς, τα αιματώματα και τα επιτυχώς θεραπευμένα κα-

τάγματα παρέχουν το κατάλληλο περιβάλλον για την εκκίνηση αρκετών κυτταρικών και βιολογικών δραστηριοτήτων κρίσιμων για επιτυχώς επουλωμένα κατάγματα^{13,14}.

Αμέσως μετά από το κάταγμα (24-48 ώρες), ένα αιμάτωμα στην περιοχή έρχεται να καλύψει το κενό του κατάγματος. Προέρχεται από ρήξη αγγείων του οστού, περιστέου, ενδοστέου και των μαλακών μοριών μέχρι του σημείου όπου παραμένει ανέπαφο το αναστομωτικό δίκτυο των αγγείων του Havers, δηλαδή σε μήκος περίπου 1-2 mm¹⁵. Η αποκόλληση των μαλακών μοριών, σε συνδυασμό με τη διακοπή της συνέχειας της τροφοφόρου αρτηρίας, προκαλούν απαγγείωση και άλλοτε άλλου βαθμού νέκρωση των οστικών άκρων. Η παρουσία του συνόλου των νεκρωμένων ιστών προκαλεί άμεση και έντονη αντίδραση φλεγμονής, που εκδηλώνεται με αγγειοδιαστολή και εξίδρωση πλάσματος, και τελικά οδηγεί σε οξύ οίδημα στην περιοχή του κατάγματος. Το αιμάτωμα λειτουργεί ως προσωρινό ικρίωμα για κυτταρική δραστηριότητα και παρέχει ένα κατάλληλο περιβάλλον για τον καταρράκτη των βιολογικών γεγονότων που ακολουθούν τα οποία οδηγούν στην πύρωση¹⁶. Το αρχικό αιμάτωμα μετά από τον τραυματισμό είναι σημαντική πηγή των μοριών που διεγείρουν τη φλεγμονή και τον πολλαπλασιασμό. Φλεγμονώδης αντίδραση δραστηριοποιείται στην περιοχή γύρω από τη βλάβη των οστών^{3,17}. Τα φλεγμονώδη κύτταρα (κοκκιοκύτταρα, μακροφάγα, μαστοκύτταρα, πολυμορφοπύρηνα, λεμφοκύτταρα) αποδομούν τους νεκρωμένους ιστούς, εκκρίνουν κυτοκίνες, σημερινικές στη ρύθμιση των αρχικών γεγονότων της πύρωσης. Κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ωρου κορυφώνεται η έκφραση της IL-1 και της IL-6 και στη συνέχεια παρατηρείται ταχεία μείωσή τους ώστε μέχρι το τρίτο 24ωρο τα επίπεδα αυτών των κυτοκινών σχεδόν είναι μη ανιχνεύσιμα¹⁸. Τα αποσυντεθειμένα αιμοπετάλια του αιματώματος, απελευθερώνουν χημειοαττακτικούς παράγοντες¹⁹. Εκτός από παράγοντες πήξης απελευθερώνουν τον παράγοντα ανάπτυξης των αιμοπεταλίων (PDGF) και τον αυξητικό παράγοντα TGF-β. Οι αγγειογόνες ιδιότητες του αιματώματος προκαλούνται μέσω του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF)²⁰.

Στο τέλος του φλεγμονώδους σταδίου, ο αρχικά τραυματισμένος ιστός αντικαθίσταται από ινώδη ιστό. Αυτός ο ατρακτοειδής και κυρίως μη ασβεστοιωτής ιστός, αποκαλούμενος πύρος μαλακών ιστών (procallus), παρεμβαίνει μεταξύ των άκρων του κατάγματος των οστών, αλλά δεν προσφέρει καμία δομική ακαμψία για την ανάληψη του βάρους. Ακολουθώς, ενεργοποιούνται τα μεσεγχυματικά κύτταρα του μαλακού ιστού και των οστών που περιβάλλουν τη γραμμή του κατάγματος και διαφοροποιούνται σε χονδροβλάστες που παράγουν χόνδρο, ινώδη χόνδρο και υαλοειδή. Ο νεοσυσταθείς χόνδρος υφίσταται οστεοποίηση. Επιπλέον, μία μορφή βλαστοκυττάρων (osteoprogenitor) ενεργοποιούνται σε οστεοβλάστες και επιτρέπεται η εναπόθεση ασβεστίου στα οστά, με αποτέλεσμα τη σκλήρυνση του οστού³. Υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της μετάλλωσης του πύρου και της μηχανικής αντοχής του. Η ποσότητα και η πυκνότητα του σκληρού πύρου εξαρτάται από τη μηχανική φόρτιση της καταγματικής περιοχής, που δρα ως ρυθμιστής, ώστε το νεοσχηματισθέν οστό να έχει τελικά τις ίδιες εμβιομηχανικές ιδιότητες με το αρχικό οστό. Μέσω

της οστικής ανακατασκευής επιδιώκεται η αποκατάσταση αυτών των ιδιοτήτων και η οποία μπορεί να διαρκέσει από μήνες μέχρι χρόνια.

Η οστική ανακατασκευή λαμβάνει χώρα σε περιορισμένο αριθμό εστιών και όχι σε ολόκληρο τον οστική ιστό συγχρόνως, αλλά σε εναλλαγή θέσεων, ανάλογα με τις ανάγκες και πραγματοποιείται με βάση το νόμο του Wolff. Ο μηχανισμός που ρυθμίζει την συμπεριφορά των οστεοκυττάρων θεωρείται πως είναι ηλεκτρικής φύσεως²¹. Η διαδικασία της οστικής ανακατασκευής αρχίζει με την απορρόφηση τμήματος του πώρου διά μέσου των οστεοκλαστών και συνεχίζεται με την απόθεση, στα σημεία απορρόφησης νέου πεταλιώδους οστού, που παράγεται από τους οστεοβλάστες. Η αντικατάσταση αυτή γίνεται επαναλαμβανόμενα. Για κάθε κύκλο απαιτούνται 3 έως 4 μήνες ανά μονάδα και η συνολική ανακατασκευή του πώρου στον άνθρωπο έχει διάρκεια 1 έως 4 έτη.

Βιοχημικοί τοπικοί παράγοντες που επηρεάζουν την πώρωση του κατάγματος

Αρκετοί παράγοντες βιολογικής ανάπτυξης επηρεάζουν τη διαδικασία επούλωσης των οστών ρυθμίζοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση, τη διαφοροποίηση και άλλες κυτταρικές διεργασίες. Τοπικά μόρια και συστηματικοί παράγοντες προάγουν την επούλωση του κατάγματος. Κατά τη διάρκεια της πώρωσης, ένας αριθμός σηματοδοτικών μορίων αρχίζει και προωθεί την αλυσίδα των γεγονότων του ενδοχονδριακού και ενδομεμβρανικού σχηματισμού οστού με την πρόσληψη αδιαφοροποίητων μεσεγγυματικών βλαστοκυττάρων (MSCs) και οστεοπρογονικών κυττάρων που πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες²².

Τα τοπικά μόρια σηματοδότησης που συμμετέχουν μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις ομάδες: α) τις προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, β) τους αυξητικούς παράγοντες (της υπεροικογένειας TGF-β και άλλους) και γ) τις μεταλλοπρωτεϊνάσες και τους αγγειογενετικούς παράγοντες^{22,23}.

α) Προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες

Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες εμπλέκονται στην πώρωση καταγμάτων κατά την έναρξη των διαδικασιών αποκατάστασης του τραυματισμού, όπου παράγονται και λειτουργούν αμέσως μετά τον τραυματισμό και για ένα περιορισμένο χρονικό διάστημα. Στα ενδιάμεσα στάδια της πώρωσης, ορισμένες κυτοκίνες ενεργοποιούν τους οστεοκλάστες για την αφαίρεση του ανοργανοποιημένου χόνδρου, ενώ άλλες συμμετέχουν στο μεταγενέστερο στάδιο της αναδόμησης του οστού. Οι κυτοκίνες εκκρίνονται όχι μόνο από μακροφάγα και φλεγμονώδη κύτταρα αλλά και από κύτταρα μεσεγγυματικής προέλευσης που βρίσκονται στο περίοστεο. Ο σημαντικότερος ρόλος αυτών των μορίων είναι η χημειοτακτική δράση τους σε άλλα φλεγμονώδη κύτταρα, ενισχύουν τη σύνθεση εξωκυτταρικής ουσίας, διεγείρουν την αγγειογένεση και προσλαμβάνουν ενδογενή ινωδογόνα κύτταρα στην περιοχή του τραυματισμού²². Η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων - α (TNF-α) έχει βρεθεί ότι συμμετέχουν στην αρχική φάση της διαδικασίας επιδιόρθωσης¹⁷. Εμφανίζουν έκφραση αιχμής το πρώτο 24ωρο μετά τον τραυ-

ματισμό, τα επίπεδά τους μειώνονται κατά το σχηματισμό του χόνδρου και αυξάνονται για δεύτερη φορά κατά τη φάση της αναδόμησης του οστού.

Η κυτοκίνη TNF-α προωθεί την πρόσληψη μεσεγγυματικών κυττάρων, προκαλεί απόπτωση των υπερτροφικών χονδροκυττάρων κατά τη διάρκεια της ενδοχονδρικής οστεοποίησης και ενεργοποιεί τη λειτουργία των οστεοκλαστών²⁴. Η απουσία TNF-α έχει ως αποτέλεσμα καθυστερημένη επαναρρόφηση του ανοργανοποιημένου χόνδρου, παρεμποδίζοντας τον σχηματισμό νέου οστού²³.

β) Παράγοντες ανάπτυξης και διαφοροποίησης

Οι αυξητικοί παράγοντες είναι βιολογικοί μεσολαβητές που ρυθμίζουν αντιδράσεις κλειδιά στην ιστική επούλωση όπως τη χημειοταξία, τη διαφοροποίηση και την κυτταρική σύνθεση. Η δράση τους εκφράζεται διαμέσου συγκεκριμένων υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη και οδηγεί σε μεταβολή του μεταβολισμού των κυττάρων στόχων. Επειδή οι αυξητικοί παράγοντες εκφράζονται κατά τη διάρκεια διαφορετικών φάσεων της επούλωσης του κατάγματος, έχει θεωρηθεί ότι μπορούν να χρησιμεύσουν ως δυνητικοί θεραπευτικοί παράγοντες για την ενίσχυση της αποκατάστασης των οστών. Η επιλογή ενός κατάλληλου φορέα ή συστήματος χορήγησης για έναν συγκεκριμένο αυξητικό παράγοντα είναι απαραίτητη για να προκαλέσει ένα συγκεκριμένο βιολογικό αποτέλεσμα.

• Η υπεροικογένεια του αυξητικού παράγοντα TGF-β Transforming growth factor-β (TGF-β) superfamily

Τα μόρια TGF-β είναι μέλη μίας μεγάλης οικογένειας εκκριτικών παραγόντων που αναφέρονται ως TGF-β υπεροικογένεια. Αυτή η υπεροικογένεια παραγόντων δεν περιλαμβάνει μόνο τα ισόμορφα του TGF-β, αλλά και ακτιβίνες, μορφογενετικές πρωτεΐνες οστών (BMPs), παράγοντες διαφοροποίησης ανάπτυξης (GDFs) και διάφορους άλλους εκκριτικούς παράγοντες. Τουλάχιστον 34 μέλη έχουν ταυτοποιηθεί στο ανθρώπινο γονιδίωμα²⁵. Ειδικά μέλη αυτής της υπεροικογένειας, στα οποία συμπεριλαμβάνονται μορφογενετικές πρωτεΐνες οστού (BMP 1-8), παράγοντες ανάπτυξης και διαφοροποίησης (GDF-1, 5, 8, 10) και παράγοντας μετασχηματισμού βήτα (TGF-β1, β2, β3), προάγουν διάφορα στάδια ενδομεμβρανικής και ενδοχονδριακής οστεοποίησης κατά τη διάρκεια της πώρωσης του κατάγματος²⁶.

Μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β (TGF-β) Transforming growth factor β (TGF-β)

Ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β (TGF-β) παράγεται στην καταγματική εστία από τα αιμοπετάλια, τα φλεγμονώδη κύτταρα (μονοκύτταρα, μακροφάγα), οστεοβλάστες, οστεοκλάστες και χονδροκύτταρα. Ο TGF-β βρίσκεται εξωκυττάρια στο αιμάτωμα (καταγματική εστία και περίοστεο) κατά τη διάρκεια της άμεσης αντίδρασης στον τραυματισμό (κατά τις πρώτες 24 ώρες). Στη φλεγμονώδη φάση το mRNA του TGF-β εκφράζεται ασθενώς στον πολλαπλασιασμό των μεσεγγυματικών και ενδοθηλιακών κυττάρων. Παρατηρείται υψηλή έκφραση του στον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών κατά την ενδομεμβρανώδη οστεοποίηση, στον πολλαπλασιασμό των χονδροκυττάρων (όχι των υπερτροφικών χονδροκυττάρων) κατά τη φάση της χονδρογένε-

σης, καθώς και κατά τη φάση της ενδοχόνδρινης οστεοποίησης. Επίσης, μπορεί να εμπλέκεται στη φυσιολογική σύζευξη σχηματισμού οστού με επαναρρόφηση²⁷. Αρχικά εμφανίζεται σαν ανενεργό πεπτιδίο το οποίο ενεργοποιείται από τις συνθήκες οξέωσης στον πύρο και από τις πρωτεάσες και καταλήγει ως ο πιο δυνατός χημειοπροσελκυστικός παράγοντας που αναγνωρίζεται από τα μακροφάγα. Ο TGF-β προάγει επίσης την αγγειογένεση, τη διέγερση του οστικού σχηματισμού μέσω της καθοδήγησης της διαφοροποίησης των περιστικών μεσεγχυματικών κυττάρων σε χονδροβλάστες και οστεοβλάστες. Άλλες δράσεις του TGF-β περιέχουν τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και την επιμετάλλωση, αναστέλλοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα, το σχηματισμό των οστεοκλαστών και αυξάνοντας την παραγωγή άλλων οστικών και χόνδρινων παραγόντων όπως οι τύποι κολλαγόνου 1, 2, 3, 4, 6 και 10, φιμπρονεκτίνης, οστεοποντίνης, οστεονεκτίνης, θρομβοσπονδίνης, πρωτεογλυκάνες και αλκαλικής φωσφάσης^{28,29}.

• Οστικές Μορφογενετικές Πρωτεΐνες BMPs (*Bone morphogenetic proteins*)

Οι παράγοντες BMPs είναι πολύτροπα μορφογονίδια τα οποία παράγονται εντός της ECM από οστεοπρογόνους, οστεοβλάστες, μεσεγχυματικά κύτταρα και χονδροκύτταρα. Παίζουν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της ανάπτυξης, διαφοροποίησης και απόπτωσης διαφόρων κυτταρικών τύπων, συμπεριλαμβανομένων των οστεοβλαστών, των χονδροβλαστών, των νευρικών κυττάρων και των επιθηλιακών κυττάρων³⁰. Οι BMPs εκτός της BMP-1, είναι λειτουργικοί αναπτυξιακοί παράγοντες που ανήκουν στην υπεροικογένεια του TGF-β και περιλαμβάνουν αυξητικούς παράγοντες και παράγοντες διαφοροποίησης (growth and differentiating factors, GDFs). Αρχικά το 1965 ο Urist στην προσπάθεια διερεύνησης των διαδικασιών που συμμετέχουν στην επούλωση του κατάγματος υπέθεσε την ύπαρξη των μορφογενετικών πρωτεϊνών των οστών (BMPs). Έκτοτε εκτεταμένη έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη για την περαιτέρω αποσαφήνιση του ρόλου των BMPs στην πύρωση του κατάγματος³¹. Περίπου 20 μέλη της οικογένειας των BMPs έχουν αναγνωρισθεί και χαρακτηρισθεί, που διαιρούνται σε τουλάχιστον τέσσερις διαφορετικές υποομάδες ανάλογα με την πρωτογενή ακολουθία των αμινοξέων τους. Είναι στενά δομικά και λειτουργικά συνδεδεμένες. Ωστόσο, η κάθε μία έχει ένα μοναδικό ρόλο καθώς και ένα ξεχωριστό πρότυπο έκφρασης κατά τη διάρκεια της διαδικασίας πύρωσης του κατάγματος^{24,32}. Το κανονιστικό τους αποτέλεσμα εξαρτάται από τον τύπο του κυττάρου στόχου, το στάδιο της διαφοροποίησης, την τοπική συγκέντρωση που περιβάλλει τον συνδέτη, καθώς και από αλληλεπιδράσεις με άλλους κυκλοφορούντες παράγοντες³³. Χαρακτηριστικά οι BMPs δρουν ως παράγοντες κυτταρικών σημάτων. Ο ρόλος τους στην οστική παραγωγή και επούλωση κατάγματος έχει αποδειχθεί ότι είναι κρίσιμος, δεδομένου ότι επάγουν έναν καταρράκτη γεγονότων για χονδρο-οστεογένεση, όπως χημειοταξία, πολλαπλασιασμό μεσεγχυματικών κυττάρων, διαφοροποίηση οστεοπρογονικών κυττάρων, αγγειογένεση, και ελεγχόμενη σύνθεση εξωκυτταρικής μήτρας^{34,35}. Μεταξύ όλων των BMPs, η BMP-2 έχει τη μεγαλύτερη βιολογική δραστηριότητα³⁶. Σύμφωνα με μελέτες οι BMPs είναι παρούσες στα μέρη του κατάγματος και υπάρχουν σαφείς

ενδείξεις οι οποίες υποστηρίζουν το ρόλο των BMPs σε αυτή τη διαδικασία. In vivo και in vitro μελέτες έχουν δείξει ότι οι κυτταρικοί τύποι που συνθέτουν νέο οστό κατά διάρκεια της επουλωτικής διαδικασίας, αποτελούν στόχο για τις BMPs και προσδένονται στους υποδοχείς των BMPs. Η ανοσοϊστοχημική εντόπιση των BMP-2 και BMP-4 στην περιοχή του κατάγματος σε ποντίκια δηλώνει ότι οι BMPs απελευθερώθηκαν από την οστική θεμέλια ουσία και το περίοστεο την ώρα του κατάγματος και είναι ικανές στη συνέχεια να δράσουν σε κύτταρα στόχους της περιοχής ή να «στρατολογήσουν» κύτταρα στο σημείο του κατάγματος όπου διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες. Οι BMPs μπορούν επίσης να διεγείρουν τη σύνθεση και την έκκριση άλλων αυξητικών παραγόντων οστού και αγγειογόνου όπως ο αυξητικός παράγοντας τύπου ινσουλίνης (IGF) και ο αγγειακός-ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF). Περαιτέρω, έχει δείχθει ότι BMPs μπορούν να διεγείρουν το σχηματισμό οστού με άμεση ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και τη διέγερση της αγγειογένεσης^{22,37}. Επιπλέον οι BMPs μπορούν να συντεθούν από οστεοβλάστες που προϋπάρχουν στο οστό και το περίοστεο και να ενεργοποιηθούν από κυτταροκίνες οι οποίες απελευθερώθηκαν κατά τη διαδικασία της πύρωσης^{38,39}.

• Αυξητικός παράγοντας PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*)

Ο παραγόμενος από τα αιμοπετάλια αυξητικός παράγοντας PDGF είναι μια ομο- ή ετερο-διμερής πρωτεΐνη που αποτελείται από δισουλφίδια συνδεδεμένα με Α- και Β-πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Μπορεί να υπάρξει είτε σε ομοδιμερή μορφή (PDGF-AA, PDGF-BB), είτε σε ετεροδιμερή μορφή (PDGF-AB). Οι διαφορετικές ισομορφές του PDGF (AA, AB, BB) επιδρούν στα κύτταρα στόχους με διαφορετική εξειδίκευση στις δύο σχετικές δομικά πρωτεΐνες των υποδοχέων κίνησης - τυροσίνης, γνωστούς ως «α-υποδοχείς» και «β-υποδοχείς». Οι υποδοχείς PDGF ενεργοποιούνται με δέσμευση του υποκαταστάτη και επακόλουθο διμερισμό του υποδοχέα^{27,40}. Μελέτες αναφέρουν ότι ο PDGF είναι ένας βασικός παράγοντας στην αποκατάσταση οστού. Ο PDGF απελευθερώνεται από τα αιμοπετάλια στην περιοχή του αιματώματος. Είναι ένας ισχυρός χημειοαττακτικός διεγέρτης για φλεγμονώδη κύτταρα και ένα σημαντικό πολλαπλασιαστικό και μεταναστευτικό ερέθισμα για τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSCs) και τους οστεοβλάστες^{41,42}. Αν και έχει αποδειχθεί ότι τα κύτταρα των οστών παράγουν και ανταποκρίνονται στον PDGF, ο ρόλος του στην πύρωση του κατάγματος δεν έχει καθορισθεί πλήρως, καθώς το ακριβές θεραπευτικό δυναμικό του PDGF παραμένει ασαφές^{22,43}.

• Παράγοντας ανάπτυξης ινοβλαστών FGFs (*Fibroblast Growth Factor*)

Οι αυξητικοί παράγοντες FGFs υπάρχουν σε σημαντικές ποσότητες στα οστά και αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να εμπλέκονται σε φυσιολογική επούλωση κατάγματος⁴⁴. Οι FGFs και οι αντίστοιχοι υποδοχείς τους FGFR συνιστούν μια μεγάλη, πολύπλοκη οικογένεια σηματοδοτικών μορίων τα οποία ενέχονται σε ποικιλία διεργασιών όπως η εμβρυονική ανάπτυξη και η ιστική ομοιοστάση. Η οικογένεια των FGFs περιλαμβάνει σήμερα, εννέα δομικά συναφή πολυπεπτιδία. Αποτελού-

νται από μία εξωκυττάρια περιοχή δέσμησης του προσδέματος, μία διεμβριανική και μία ενδοκυττάρια περιοχή με ενεργότητα κινάσης - τυροσίνης. Μετά την έκκριση ή και απελευθέρωσή τους από τα κύτταρα, οι FGFs δεσμεύονται ισχυρά σε πρωτεογλυκάνες θεϊκής ηπαράνης (Heparan Sulfate Proteoglycans, HSPGs)^{45,46}. Στον ενήλικα οι οστεοβλάστες εκφράζουν FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3), παράγουν FGFs, που στη συνέχεια αποθηκεύονται στην οστική θεμέλια ουσία (π.χ. FGF2) και ενέχονται στην οστεογένεση. Η συμβολή τους στις διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στο οστό περιπλέκεται και από το γεγονός ότι αλληλεπιδρούν με ποικιλία σηματοδοτικών μονοπατιών όπως του TGF- β , του VEGF, των MMPs, των IGF κ.α. Οι FGFs είναι παρόντες κατά τη διάρκεια των πρώτων σταδίων της πώρωσης και παίζουν κρίσιμο ρόλο στην αγγειογένεση και στη μιτογένεση των μεσεγχυματικών κυττάρων. Ο όξι-νος αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (a-FGF, FGF-1) ρυθμίζει κυρίως τον πολλαπλασιασμό των χονδροκυττάρων και πιθανότατα είναι σημαντικός κατά την ωρίμανσή τους, ενώ ο βασικός αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (b-FGF, FGF-2) εκφράζεται από τους οστεοβλάστες και είναι γενικά ισχυρότερος από τον a-FGF^{32,47}. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο b-FGF διεγείρει την ενδομεμβρανώδη και ενδοχόνδρια οστεοποίηση, βοηθά κατά την επουλωτική διαδικασία αλλά καταστέλλει την περιουσιτική αντίδραση. Ο a-FGF επιδρά θετικά αυξάνοντας την δημιουργία νέου οστού και την πυκνότητα αυτού. Επίσης ίσως να επιδρά στη μικροαρχιτεκτονική ενός τραυματισμένου οστού και να αποτρέπει την απώλεια οστικής μάζας εμποδίζοντας την δράση των οιστρογόνων⁴⁸.

• Παράγοντες τύπου ινσουλίνης IGFs (Insulin-like Growth Factors)

Οι αυξητικοί παράγοντες τύπου ινσουλίνης (IGFs) είναι σημαντικό τοπικοί ρυθμιστές κατά τη διάρκεια πώρωσης. Αν και η ανεπάρκεια του IGF-I είναι γνωστό ότι αυξάνει τον κίνδυνο καθυστερημένης ή και μη επούλωσης σε ηλικιωμένους πληθυσμούς, οι υποκείμενοι μηχανισμοί που συμβάλλουν σε αυτό παραμένουν ασαφείς. Οι πηγές των IGFs (IGF-I και II) είναι η μήτρα των οστών, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οι οστεοβλάστες και τα χονδροκύτταρα. Η σύνθεση τους επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως ο TGF β , ο FGF, ο PDGF και οι προσταγλανδίνες. Ο IGF-I ασκεί τη δράση του μετά από σύνδεση με τον IGF1R, ο οποίος ενεργοποιεί έναν αριθμό ενδοκυτταρικών οδών σηματοδότησης. Η συγκέντρωση του IGF-I στον ορό ρυθμίζεται κυρίως από την αυξητική ορμόνη⁴⁹. Κατά την επούλωση κατάγματος, ο IGF-I εμπλέκεται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων, των περιουσιτικών κυττάρων, των οστεοβλαστών, των οστεοκλαστών και των χονδροκυττάρων με αυτοκρινή και ή παρακρινή τρόπο. Αποτελέσματα μελετών έχουν δείξει ότι ο IGF-I ρυθμίζει τον οστεοβλαστικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, την επιβίωση και τη σύνθεση της οστικής μήτρας⁵⁰. Επιπλέον διεγείρει την έκκριση VEGF τόσο από τους οστεοβλάστες όσο και από τα χονδροκύτταρα για την προώθηση της αγγειογένεσης⁵¹. Ο IGF-I είναι 4 έως 7 φορές πιο ισχυρός από IGF-II⁵². Ο IGF-II είναι ο συντελεστής ανάπτυξης που βρέθηκε στην υψηλότερη συγκέντρωση στη μήτρα του οστού. Ο IGF-II δρα σε

μεταγενέστερο στάδιο της ενδοχόνδρικής οστεοποίησης, σχηματίζει και διεγείρει την παραγωγή κολλαγόνου τύπου I, τη σύνθεση του χόνδρου και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό⁵³.

γ) Μεταλλοπρωτεϊνάσες και αγγειογενετικοί παράγοντες

Η βέλτιστη επούλωση του οστού εξαρτάται επίσης από την αιματική παροχή και κατά συνέπεια απαιτεί την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων. Κατά την διάρκεια της επούλωσης η μετάβαση από ένα χόνδρινο πύρω στο σχηματισμό νέου οστού, περιλαμβάνει συντονισμένα βιολογικά συμβάντα. Κεντρικό στοιχείο αυτής της μετάβασης είναι η απόπτωση των χονδροκυττάρων, η αποικοδόμηση της μήτρας του χόνδρου, η ανάπτυξη νέων αγγείων και η έναρξη σχηματισμού νέου οστού⁵⁴. Κατά τη διάρκεια των τελικών σταδίων της ενδοχόνδρικής οστεοποίησης και της αναδόμησης του οστού, ειδικές μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) υποβαθμίζουν τον χόνδρο και το οστό, επιτρέποντας την διείσδυση των αιμοφόρων αγγείων^{23,24}. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει τον ρόλο της MMP-9 στην πώρωση του κατάγματος^{55,56}. Η αγγειογένεση πιστεύεται ότι ρυθμίζεται μέσω δύο διαφορετικών οδών, το μονοπάτι που εξαρτάται από τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) και το μονοπάτι που εξαρτάται από την αγγειοποιητίνη⁵⁷. Μελέτες έχουν δείξει ότι η σηματοδότηση VEGF παίζει κεντρικό ρόλο στη νεο-αγγειογένεση και στο σχηματισμό ενδοχόνδρικού οστού. Επιπλέον, η αποκατάσταση κατάγματος ενισχύεται από εξωγενείς VEGFs^{58,59}. Επίσης πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι παράγοντες BMPs διεγείρουν την έκφραση του παράγοντα VEGF από οστεοβλάστες²⁴. Μία δεύτερη οδός που ρυθμίζει την αγγειακή ανάπτυξη περιλαμβάνει τις αγγειοποιητίνες I και II και τους υποδοχείς τους. Οι αγγειοποιητίνες είναι αγγειακές μορφογενετικές πρωτεΐνες που σχετίζονται με το σχηματισμό μεγαλύτερων αγγείων και την ανάπτυξη παράπλευρων κλάδων από υπάρχοντα αγγεία. Ο ρόλος τους στην αποκατάσταση κατάγματος δεν είναι τόσο καλά κατανοητός όσο η οδός VEGF.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το οστό είναι ένα αξιοθαύμαστο υλικό που έχει τη δυνατότητα να αναγεννάται πλήρως, σε αντίθεση με τους μαλακούς ιστούς όπου κατά την επούλωση των πληγών σχηματίζονται ουλές.

Η επούλωση του κατάγματος είναι αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης σειράς βιοχημικών διεργασιών που μπορεί να οδηγήσουν στην αποκατάσταση της μηχανικής σταθερότητας στο σημείο του κατάγματος, καθώς και των βιοχημικών ιδιοτήτων του οστού.

Σε αυτή τη μελέτη παρουσιάστηκε η βασική βιολογία της πώρωσης του οστού, καθώς και η σύγχρονη γνώση σχετικά με τα πιο σημαντικά τοπικά μόρια, τις αλληλεπιδράσεις και τις οδούς που εμπλέκονται στην πώρωση των οστών. Πρέπει να επισημανθεί ότι συστημικοί παράγοντες και άλλοι επίσης μηχανισμοί φαίνεται να έχουν σημαντικούς ρόλους στην αναγέννηση των οστών. Παρότι οι γνώσεις μας έχουν βελτιωθεί σημαντικά σχετικά με την κατανόηση των πολλαπλών και πολύπλοκων μοριακών οδών που λαμβάνουν χώρα κατά τη διαδικασία επούλωσης του οστού, πολλά ερωτήματα παραμέ-

νουν αναπάντητα. Πιστεύεται ότι οι βελτίωση των γνώσεών μας, μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών μεθόδων για την αποκατάσταση των καταγμάτων. Προς την κατεύθυνση αυτή απαιτείται περαιτέρω έρευνα και καλά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές.

SUMMARY

Bone: The biology of fracture healing

Giannopoulou Angeliki, Korres Nektarios,
Zervou-Valvi Flora

hellenic hospital dentistry 12: 17-26, 2019

Bone tissue is a dynamic living tissue with big organisation in structure, that offers not only static support, but allocates big cellular and inorganic faculty. The Bone fracture is a usual wound of body and refers to the perfect or incomplete solution of continuity of this. Fracture healing is a complex and well orchestrated regenerative process, initiated in response to injury, resulting in optimal skeletal repair and restoration of skeletal function. This process includes biological and biomechanical parameters. Following a fracture, the cellular immigration, the differentiation of cells, the composition of tissues and the cytokine Release and augmentative factors, are regulated by the mechanic environment as well as by systematic factors. In classical histological terms, fracture healing has been divided into direct (primary) and indirect (secondary) fracture healing. Direct fracture healing is a rare process in nature. Direct fracture healing occurs when rigid internal fixation anatomically reduces the fracture fragments, thereby reducing inter-fragmentary distances. During this process, little or no periosteal response is noted (no callus formation). The process of secondary porosis occurs in displaced fractures and some degree of mobility in the lower extremities. The secondary porosi includes reaction from both the periosteum and surrounding soft tissues. Bone healing occurs via the classical healing cascade characterized by the inflammatory, the repair and the remodeling phases. Fracture healing has important applications in orthopaedics, maxillofacial surgery, periodontal disease. In this paper, we summarize the basic biology of healing fractures. We summarize the current knowledge of the most important molecules involved in the sequence of events during fracture healing. This information is necessary for research aimed at developing new therapeutic methods to repair bone fractures.

Key words: Bone; bone healing; molecular biology; bone morphogenetic protein; angiogenesis; cytokine.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bonafede M, Espindle D, Bower A.G: The direct and indirect costs of long bone fractures in a working age US population. *J. Med. Econ* 2013; 16(1): 169178.
2. Schenk R. Biology of fracture repair. In: Browner BD, Jupiter JB, Levine AM, Trafton PG, eds. *Skeletal Trauma*, Philadelphia. Saunders 1992: 31-75.
3. Einhorn T.A: Enhancement of fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77(6): 940956.
4. Einhorn T.A, Gerstenfeld L.C: Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11(1): 4554.
5. Claes L, Augat P, Suger G, Wilke HJ: Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. *J Orthop Res* 1997; 15(4): 577-84.
6. Park S.H, O'Connor K, McKellop H, Sarmiento A: The influence of active shear or compressive motion on fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80: 868-878.
7. Riedel GE, Valentin-Opran A: Clinical evaluation of rhBMP-2/ACS in orthopaedic trauma: a progress report. *Orthopaedics* 1999; 22: 663-665.
8. Συμεωνίδης Π: Ορθοπαιδική - κακώσεις και παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος. University Studio Press. Θεσσαλονίκη 1996: 48-51.
9. Einhorn T.A: The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin Orthop Relat Res* 1998; (355): S7-S21.
10. McKibbin B: The biology of fracture healing in long bones. *J Bone Joint Surg Br* 1978; 60-B(2): 150-162.
11. Dimitriou R, Jones E, McGonagle D, Giannoudis P: Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med* 2011; 9: 66.
12. Bigham-Sadegh A, Oryan A: Basic concepts regarding fracture healing and the current options and future directions in managing bone fractures. *Int Wound J* 2015; 12(3): 238-47.
13. Kolar P, Schmidt-Bleek K, Schell H, Gaber T, Toben D, Schmidmaier G et al: The early fracture hematoma and its potential role in fracture healing. *Tissue Eng B Rev* 2010; 16(4): 427-434.
14. Schmidt-Bleek K, Petersen A, Dienelt A, Schwarz C, Duda G.N: Initiation and early control of tissue regeneration-bone healing as a model system for tissue regeneration. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14(2): 247-259.
15. Claes L, Recknagel S, Ignatius A: Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 133-143.
16. Echeverri L.F, Herrero M.A, Lopez J.M, Oleaga G: Early stages of bone fracture healing: formation of a fibrin collagen scaffold in the fracture hematoma. *Bull Math Biol* 2015; 77(1): 156-183.
17. Udupa KN, Prasad G: Chemical and histochemical studies on the organic constituents in fracture repair in rats. *J Bone Joint Surg Br* 1963; 45: 770-779.
18. Cho TJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA: Differential temporal expression of members of the transforming growth factor beta superfamily during murine fracture healing. *J Bone Miner Res* 2002; 7: 513-520.
19. Hankenson K.D, Gagne K, Shaughnessy M: Extracellular signaling molecules to promote fracture healing and bone regeneration. *Adv Drug Deliv Rev* 2015; 94: 312.
20. Street J, Winter D, Wang JH, Wakai A, McGuinness A, Redmond HP: Is human fracture hematoma inherently angiogenic? *Clin Orthop Relat Res* 2000; 378: 224-37.
21. LaStayo PC, Winters KM, Hardy M: Bone Healing, Fracture Management and Current Concepts Related to the Hand. *J Hand Ther* 2003; 16: 81-93.
22. Nikolaou V.S, Tsiroidis E: Pathways and signalling molecules. *Curr Orthop* 2007; 21(4): 249-257.
23. Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL, Graves DT,

- Einhorn TA: Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J Cell Biochem* 2003; 88: 873-884.
24. Tsiroidis E, Upadhyay N, Giannoudis P: Molecular aspects of fracture healing: which are the important molecules? *Injury* 2007; 38 Suppl 1: S11-25.
 25. Tardif G, Hum D, Pelletier JP, Boileau C, Ranger P, Martel-Pelletier J: Differential gene expression and regulation of the bone morphogenetic protein antagonists follistatin and gremlin in normal and osteoarthritic human chondrocytes and synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2004; 50(8): 2521-2530.
 26. Ten Dijke P, Fu J, Schaap P, Roelen BA: Signal transduction of bone morphogenetic proteins in osteoblast differentiation. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A Suppl 3: 34-8.
 27. Barnes G.L, Kostenuik P.J, Gerstenfeld L.C, Einhorn T.A: Growth factor regulation of fracture repair. *J Bone Miner Res* 1999; 14(11): 1805-1815.
 28. Marsell R, Einhorn TA: The biology of fracture healing. *Int Inj* 2011; 42: 551-555.
 29. Phillips AM: Overview of the fracture healing cascade. *Int Inj* 2005; 36S: S5-S7.
 30. Sakou T: Bone morphogenetic proteins: from basic studies to clinical approaches. *Bone* 1998; 22(6): 591-603.
 31. Urist M.R: Bone: formation by autoinduction. *Science* 1965; 150(698): 893-899.
 32. Dimitriou R., Tsiroidis E., Giannoudis P.V: Current concepts of molecular aspects of bone healing. *Injury* 2005; 36 (12); 1392-1404.
 33. Groeneveld E.H.J, Burger EH: Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. *Eur J Endocrinol* 2000; 142(1): 9-21.
 34. Sakou T: Bone morphogenetic proteins: from basic studies to clinical approaches. *Bone* 1998; 22(6): 591-603.
 35. Chena D, Zhaob M, Mundy G: Bone Morphogenetic Proteins. *Growth Factors* 2004; 22(4): 233-24.
 36. Wozney JM, Seeherman HJ: Protein-based tissue engineering in bone and cartilage repair. *Curr Opin Biotechnol* 2004; 15: 392-8.
 37. Valdimarsdottir G, Goumans MJ, Rosendahl A, Brugman M, Itoh S, Lebrin F et al: Stimulation of Id1 expression by bone morphogenetic protein is sufficient and necessary for bone morphogenetic protein-induced activation of endothelial cells. *Circulation* 2002; 106 (17): 2263-2270.
 38. Ishidou Y, Kitajima I, Obama H, Maruyama I, Murata F, Imamura T et al: Enhanced expression of type I receptors for bone morphogenetic proteins during bone formation. *J Bone Min Res* 1995; 10: 1651-1659.
 39. Nakase T, Nomura S, Yoshikawa H, Hashimoto J, Hirota S, Kitamura Y et al: Transient and localized expression of bone morphogenetic protein 4 messenger RNA during fracture healing. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 651-659.
 40. C.E. Hart, D.F. Bowen-Pope: Platelet-derived growth factor receptor: current views of the two-subunit model *J Invest Dermatol* 1990; 94(6): 53S-57S.
 41. Heldin C.H., Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 1999; 79: 1283-1316.
 42. J.R. Lieberman, A. Daluiski, T.A. Einhorn: The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A (6); 1032-1044.
 43. Marden L.J, Fan R.S.P, Pierce G.F, Reddi A.H, Hollinger J.O: Platelet derived growth factor inhibits bone regeneration induced by osteogenin, a bone morphogenetic protein, in rat craniotomy defects. *J Clin Invest* 1993; 92: 2897-2905.
 44. Radomsky ML, Thompson AY, Spiro RC, Poser JW: Potential role of fibroblast growth factor in enhancement of fracture healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1998; (355 Suppl): S283-93.
 45. Shuyan Dai, Zhan Zhou, Zhuchu Chen, Guangyu Xu, Yongheng Chen: Fibroblast Growth Factor Receptors (FGFRs): Structures and Small Molecule Inhibitors. *Cells* 2019; 8(6): 614.
 46. Xu X, Weinstein M, Li C, Xu X Deng C: Fibroblast growth factor receptors (FGFRs) and their roles in limb development. *Cell Tissue Res* 1999; 296: 33-43.
 47. Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. *J Bone Joint Surg* 2002; 84(6): 1032-44.
 48. Dailey L, Ambrosetti D, Mansukhani A, Basilico C: Mechanisms underlying differential responses to FGF signaling. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 233-247.
 49. Solheim E: Growth factors in bone. *Int Orthop* 1998; 22: 410-416.
 50. Bikle D, Majumdar S, Laib A, Powell-Braxton L, Rosen C, Beamer W et al: The skeletal structure of insulin-like growth factor I-deficient mice. *J Bone Miner Res* 2001; 16(12): 23209.
 51. Deckers MM, Karperien M, van der Bent C, Yamashita T, Papapoulos SE, L'wik CW: Expression of vascular endothelial growth factors and their receptors during osteoblast differentiation. *Endocrinology* 2000; 141(5): 166-774.
 52. Lind M: Growth factors, possible new clinical tools: a review. *Acta Orthop Scand* 1996; 67: 407-417.
 53. Prisell PT, Edwall D, Lindblad JB, Levinovitz A, Norstedt G: Expression of insulin-like growth factors during bone induction in rat. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 201-205.
 54. Lehmann W, Edgar CM, Wang K, Cho TJ, Barnes GL, Kakar S et al: Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) coordinately regulates the expression of specific matrix metalloproteinases (MMPS) and angiogenic factors during fracture healing. *Bone* 2005; 36(2): 300-310.
 55. Vu TH, Shipley JM, Bergers G, Berger JE, Helms JA, Hanahan D et al: MMP-9/gelatinase B is a key regulator of growth plate angiogenesis and apoptosis of hypertrophic chondrocytes. *Cell* 1998; 93(3): 411-422.
 56. Takahara M, Naruse T, Takagi M, Orui H, Ogino T: Matrix metalloproteinase-9 expression, tartrate-resistant acid phosphatase activity, and DNA fragmentation in vascular and cellular invasion into cartilage preceding primary endochondral ossification in long bones. *J Orthop Res* 2004; 22 (5): 1050-1057.
 57. Suri C, Jones PF, Patan S, Bartunkova S, Maisonpierre PC, Davis S, et al: Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell* 1996; 87: 1171-1180.
 58. Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, Kowalski J, Werb Z, Ferrara N: VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med* 1999; 5: 623-628.
 59. Street J, Bao M, deGuzman L, Bunting S, Peale FV, Jr Ferrara N, et al: Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 9656-9661.

Διεύθυνση για επικοινωνία:

Αγγελική Γιαννοπούλου
 Οδοντιατρικό Τμήμα
 - Ειδική Μονάδα ΑΜΕΑ
 Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»
 Β. Παύλου 1, ΤΚ 16673, Βούλα
 τηλ. 2132163320
 e mail: a.tsironi@yahoo.gr