

IV CONGRESSO NAZIONALE



Orazio De Lucia

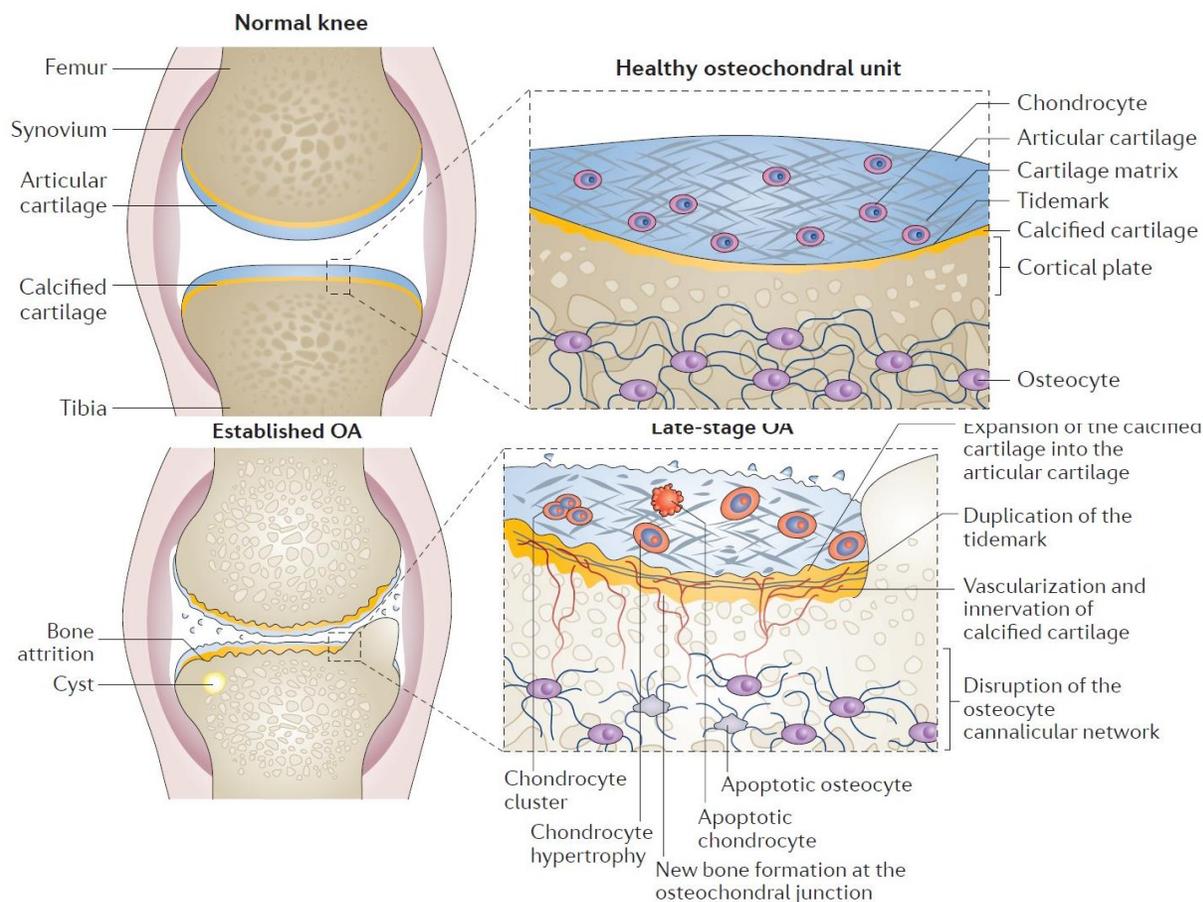
OSTEOARTROSI:
IL LIMITE DELLA TERAPIA CONSERVATIVA

Centro Congressi Unione Industriali
TORINO 11-13 MAGGIO 2023



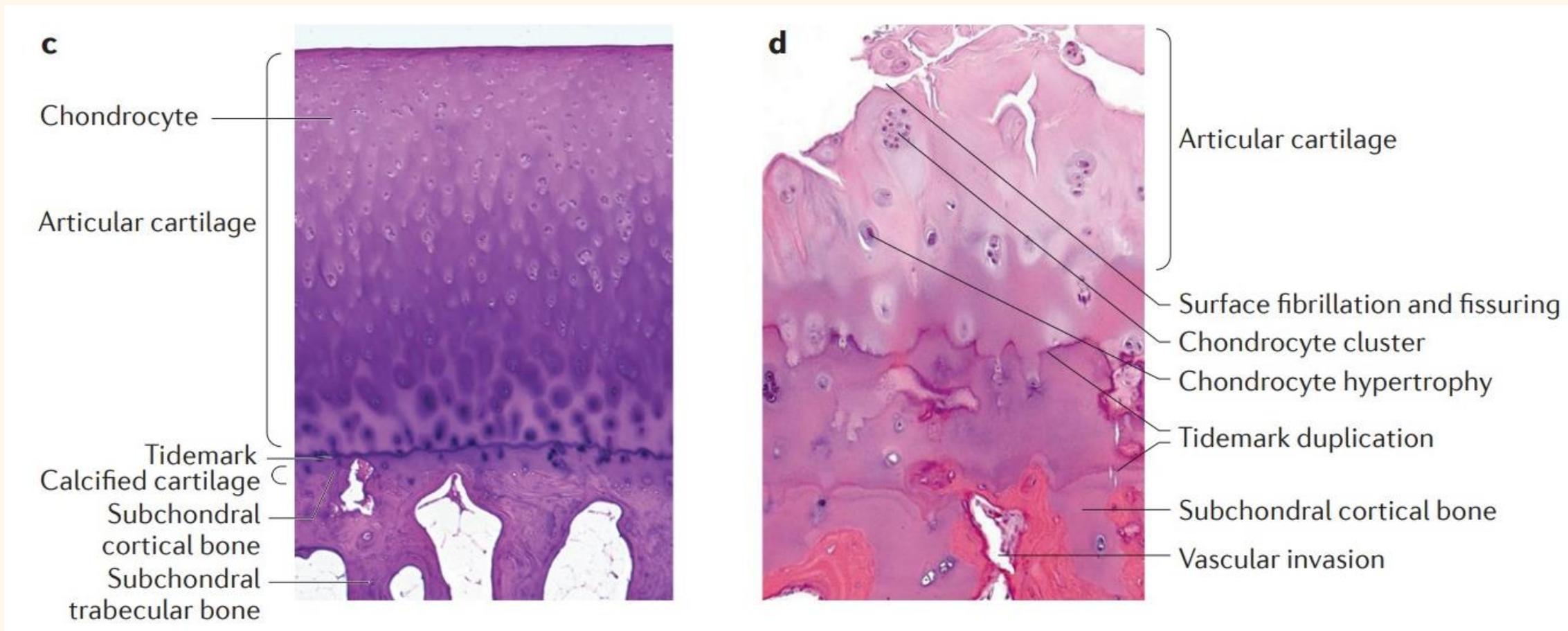
INTRODUZIONE

L'OA è una malattia che colpisce l'intera articolazione, compresa la cartilagine articolare, l'osso subcondrale, i tessuti sinoviali e i menischi





LIMITI DELLA RIGENERAZIONE DEL TESSUTO CARTILAGINEO





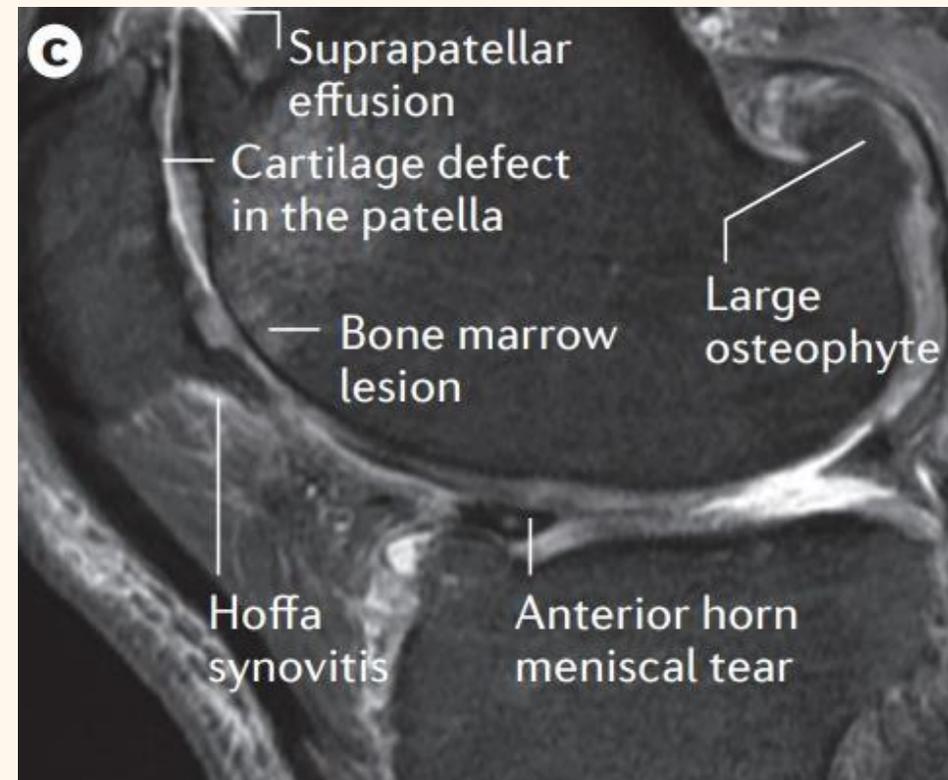
LIMITI DELLA RIGENERAZIONE DEL TESSUTO CARTILAGINEO

- Tessuto **avascolare** limita infiltrazione di cellule progenitrici per il processo riparativo
- Matrice extracellulare **densa** limita migrazione dei condrociti
- Cellule **staminali** mesenchimali da midollo osseo producono tessuto fibrocartilagineo
- Ambiente **infiammatorio** limita il potenziale riparativo



LIMITI DI RISPOSTA DELL'OSSO

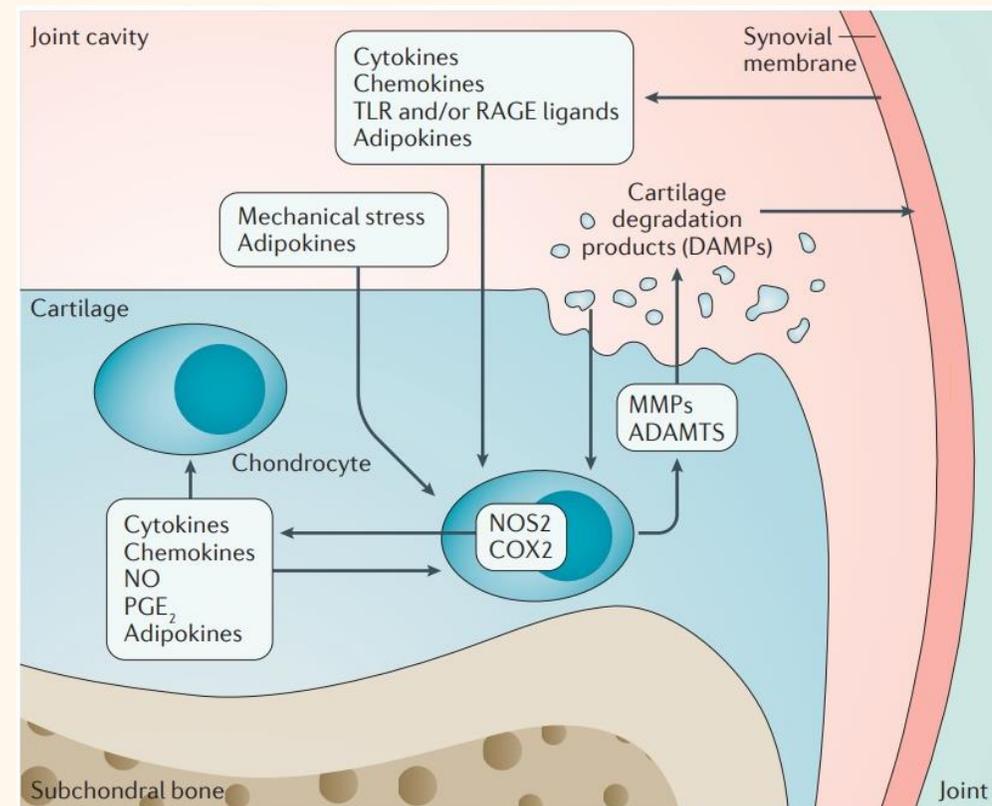
- Aumento attività **osteoclastica**: formazione di canali ossei e nuovi vasi con trasporto di cellule infiammatorie
- Lesioni midollo osseo: osteonecrosi, fibrosi. Successiva formazione di **cisti subcondrali**
- **Osteofiti**: funzione di stabilizzazione





LIMITI DI RISPOSTA DELLA MEMBRANA SINOVIALE

- OA precoce:
 - **ipertrofia** membrana sinoviale
 - iperplasia dei villi
 - aumento **angiogenesi**
- OA tardiva: **sinovite**





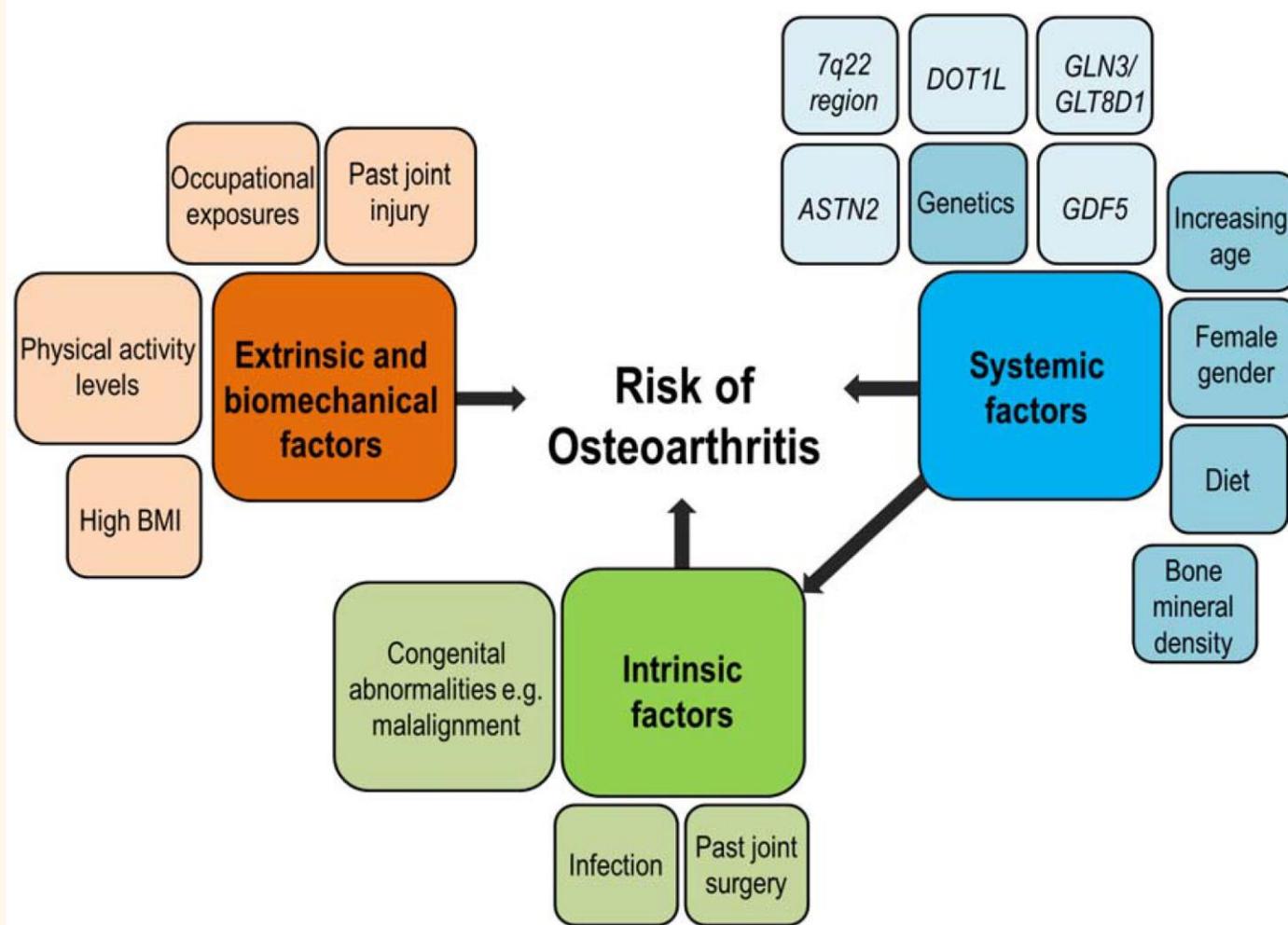
STRATEGIE DI TRATTAMENTO

- Limitare i fattori di rischio
- Terapia farmacologica
- Integratori alimentari
- Terapia infiltrativa
- Terapia rigenerativa
- Orizzonti nuovi



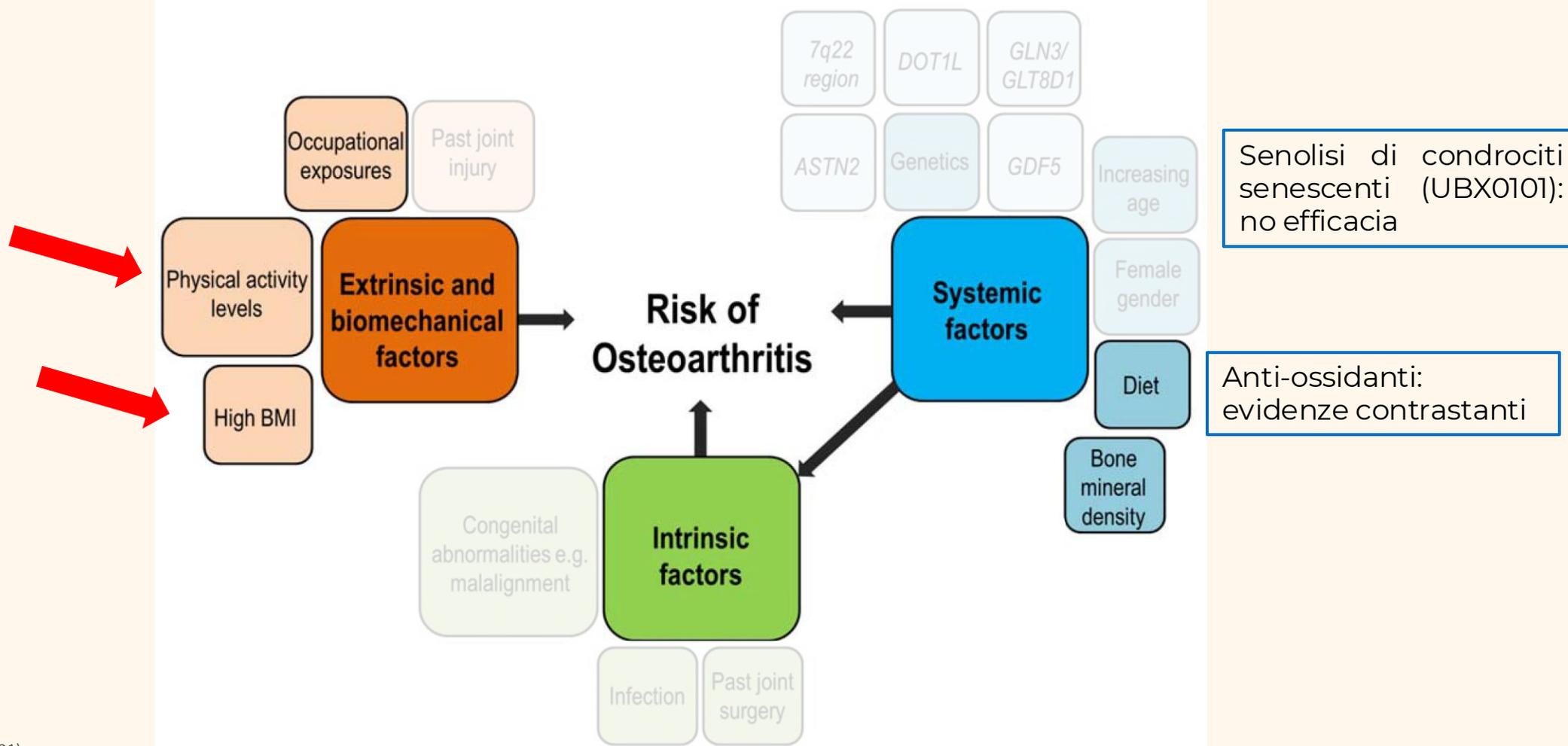


LIMITARE I FATTORI DI RISCHIO





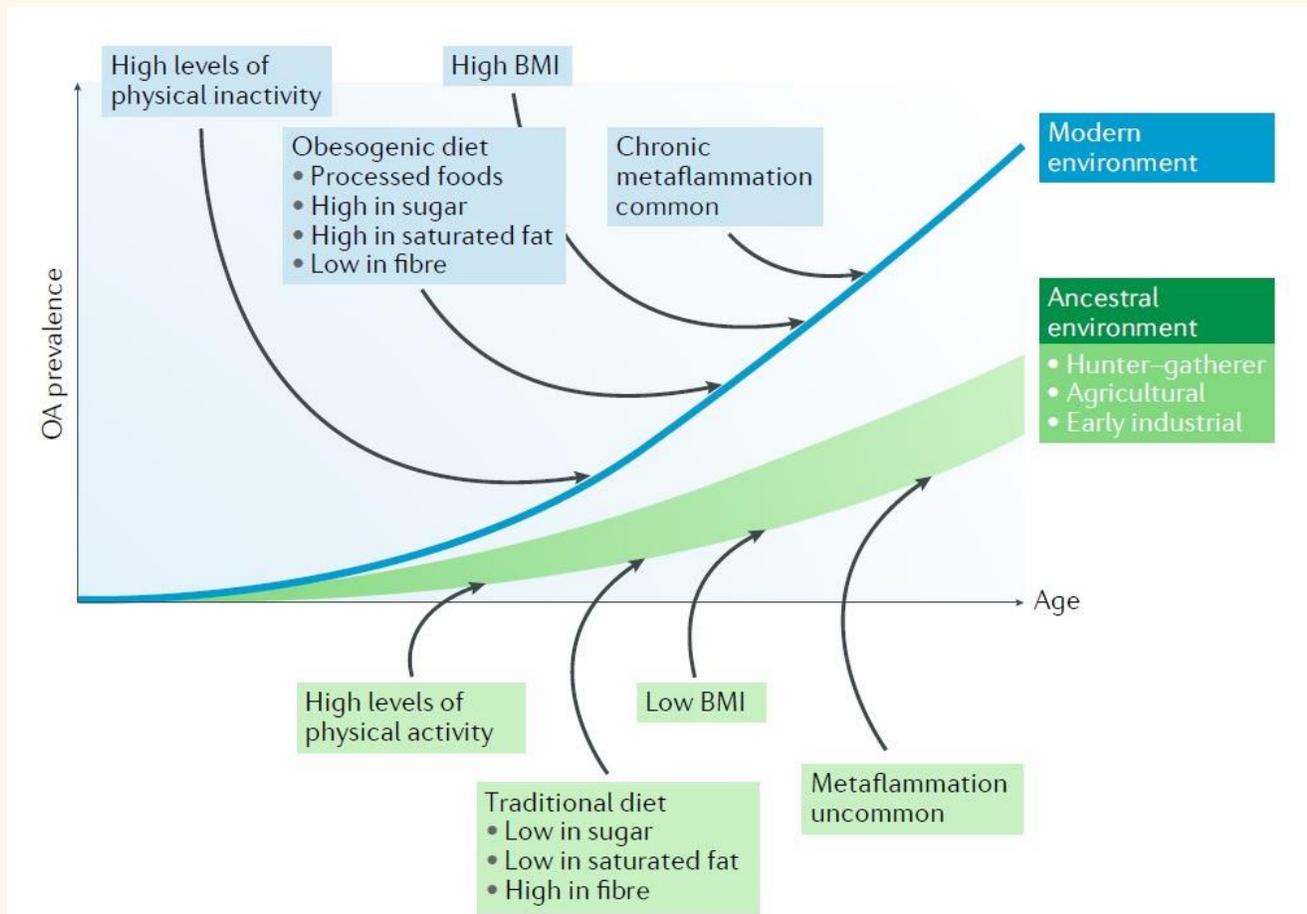
LIMITARE I FATTORI DI RISCHIO





LIMITARE I FATTORI DI RISCHIO

OA come una malattia da *mismatch*





TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Obiettivi del trattamento farmacologico:

- Rallentare la progressione
- Diminuire il dolore
- Preservare mobilità articolare

LIMITE: attualmente, nessun farmaco può influire sulla progressione dell'artrosi o sulla disabilità a lungo-termine.





TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

FANS per os: farmaci più comunemente utilizzati

Meccanismo di azione: inibizione COX-1 e COX-2

LIMITI: effetti collaterali gastrointestinali, renali, epatici, cardiovascolari

FANS topici

Scarso assorbimento sistemico

LIMITI:

- Modesta efficacia. Dubbia efficacia su articolazioni profonde (anca, spalla)
- Applicazione multipla giornaliera
- Effetti avversi da assorbimento sistemico descritti



TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

CAPSAICINA topica

Meccanismo di azione: stimola il recettore TRPV1 (*transient receptor potential cation channel, subfamily V member 1*) delle fibre nervose C e lo desensibilizza (*long refractory state*) verso stimoli nocivi o termici

LIMITI:

- Effetti avversi locali maggiori rispetto a FANS topici
- Efficacia limitata (studi su modelli animali non confermati nell'uomo)





TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

PARACETAMOLO: analgesico di prima linea

Profilo di sicurezza migliore dei FANS

LIMITI:

- Aumentato rischio di effetti avversi gastrointestinali ed epatici
- Analgesico meno efficace dei FANS
- Scarso beneficio nel migliorare il dolore dell'OA rispetto al placebo



TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

OPPIOIDI

In caso di controindicazione a assunzione FANS

Meccanismo di azione: agonisti recettori μ nel sistema nervoso centrale e periferico

LIMITI:

- Effetti collaterali non trascurabili: sonnolenza, vertigini, nausea, costipazione, aumentato rischio cadute
- Uso per brevi periodi, rischio dipendenza
- Necessità di alti dosaggi per obiettivare un miglioramento dello WOMAC (300 mg/die di tramadolo)



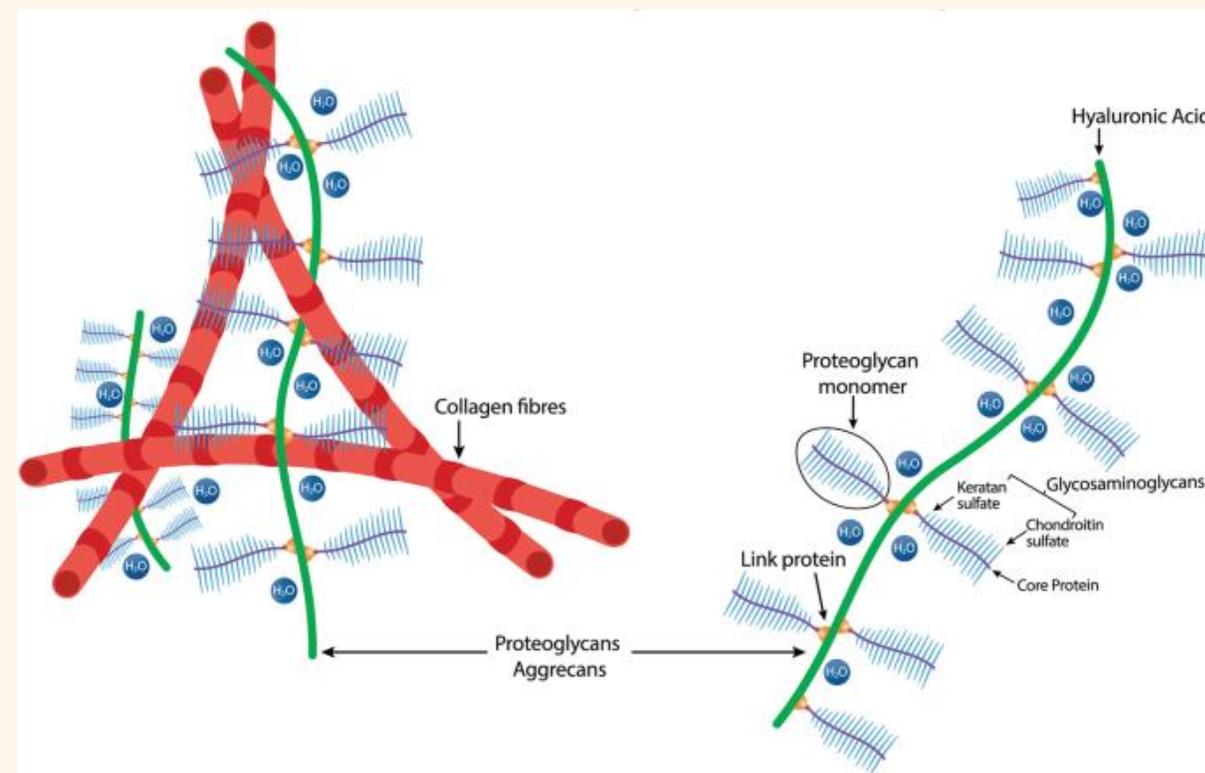
INTEGRATORI ALIMENTARI

GLUCOSAMINA E CONDROITIN SOLFATO

Glicosaminoglicani, componenti della cartilagine. La glucosamina solfato cristallina alla dose di 1500 mg sembra essere la più efficace

LIMITI:

- Risultati in letteratura contrastanti
- Non è chiaro se glucosamina o condroitina vengano effettivamente incorporate nella cartilagine





TERAPIA INFILTRATIVA

ACIDO IALURONICO

Glicosaminoglicano ad alto peso molecolare, componente del liquido sinoviale e della cartilagine.

Meccanismo di azione:

- diminuisce frizione intra-articolare
- agisce come *scavenger* dei radicali liberi

LIMITI:

- Efficacia minima o nulla
- Effetto placebo significativo
- Limiti infiltrazione

LIMITI IN

- Rischio
- Riacut
- Possibi
- Cleara



ni
farmaco



TERAPIA INFILTRATIVA

CORTICOSTEROIDI: terapia di base per le iniezioni locali
intra-articolari

Meccanismo di azione: attenua infiammazione articolare

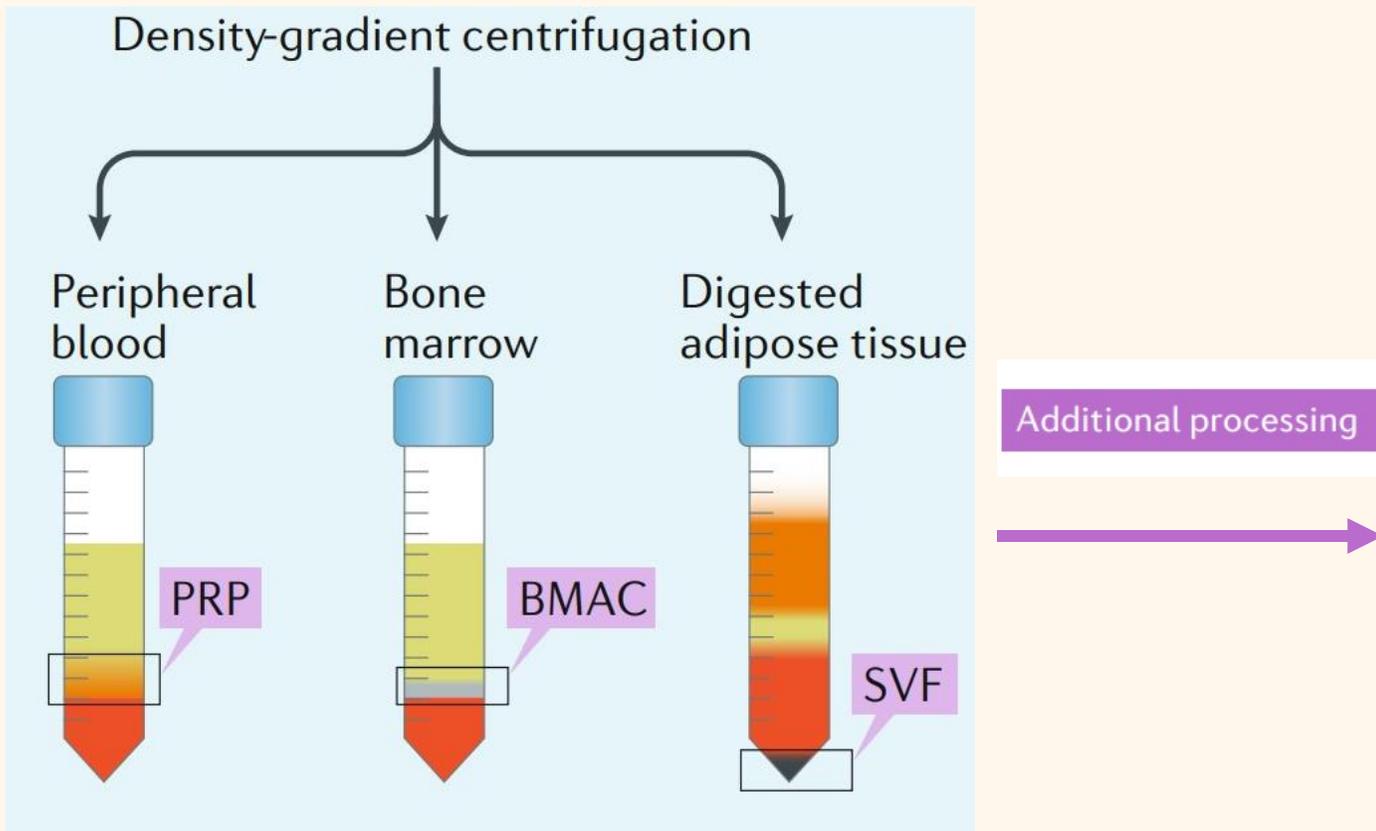
LIMITI:

- Efficacia minima-moderata vs placebo sul dolore e sulla funzione
- Effetto catabolico sulla cartilagine e sui tendini
- Limiti infiltrazione



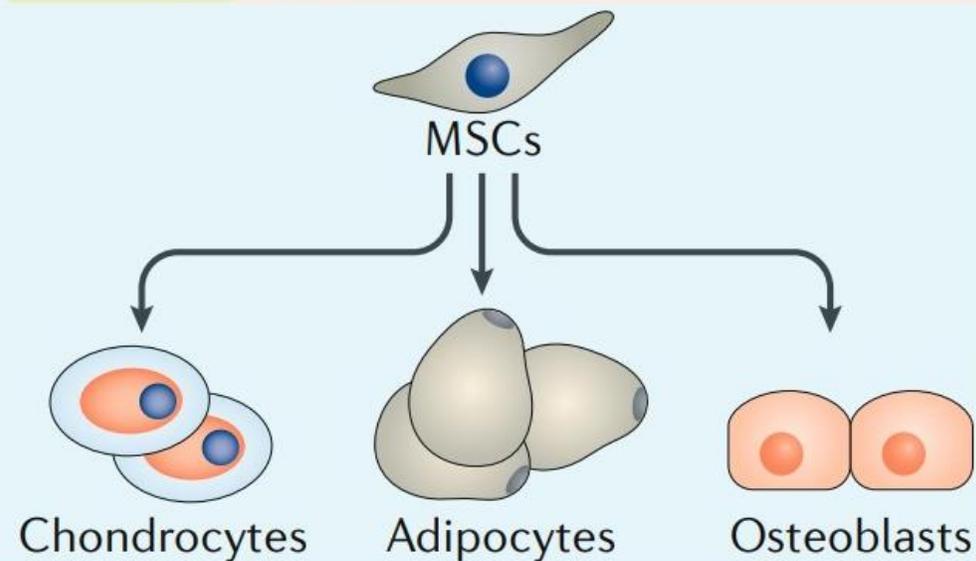


TERAPIA RIGENERATIVA



Cell surface markers

Positive	Negative
<ul style="list-style-type: none"> • CD105 • CD73 • CD90 	<ul style="list-style-type: none"> • CD45 or • CD34 • CD14 • CD11b or • CD79a • CD19 • HLA-DR





TERAPIA RIGENERATIVA

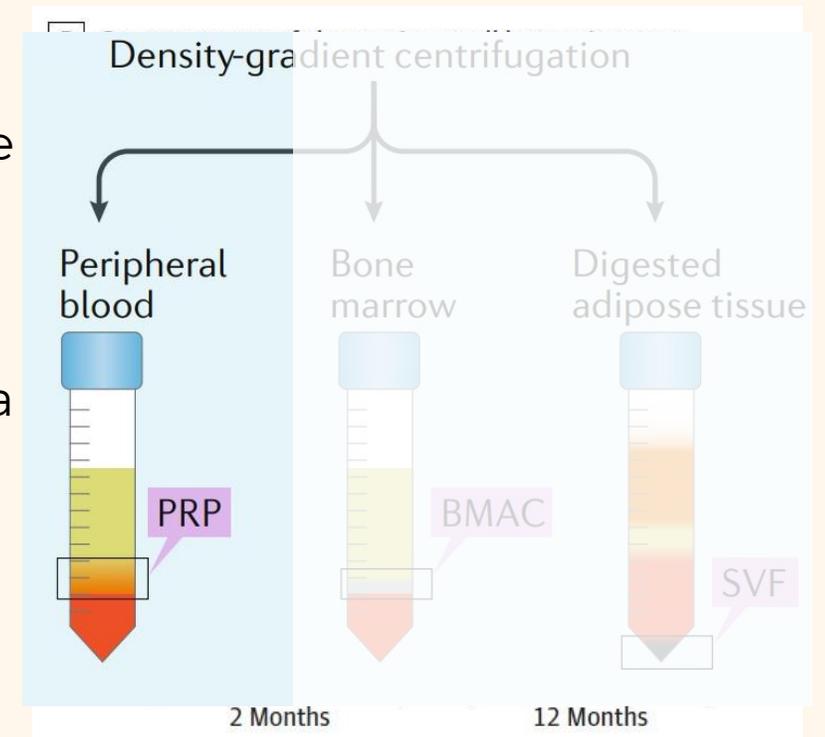
PLATELET-RICH PLASMA

Sangue autologo centrifugato per concentrare le piastrine

Meccanismo di azione: fornisce fattori di crescita per ottenere effetto anabolico a livello articolare.

LIMITI:

- Studio randomizzato RESTORE: nessuna differenza significativa nella struttura o nei sintomi a 12 mesi vs placebo
- Nessun effetto a lungo termine
- Eterogeneità e assenza di standardizzazione procedurali
- Limiti infiltrazione





TERAPIA RIGENERATIVA

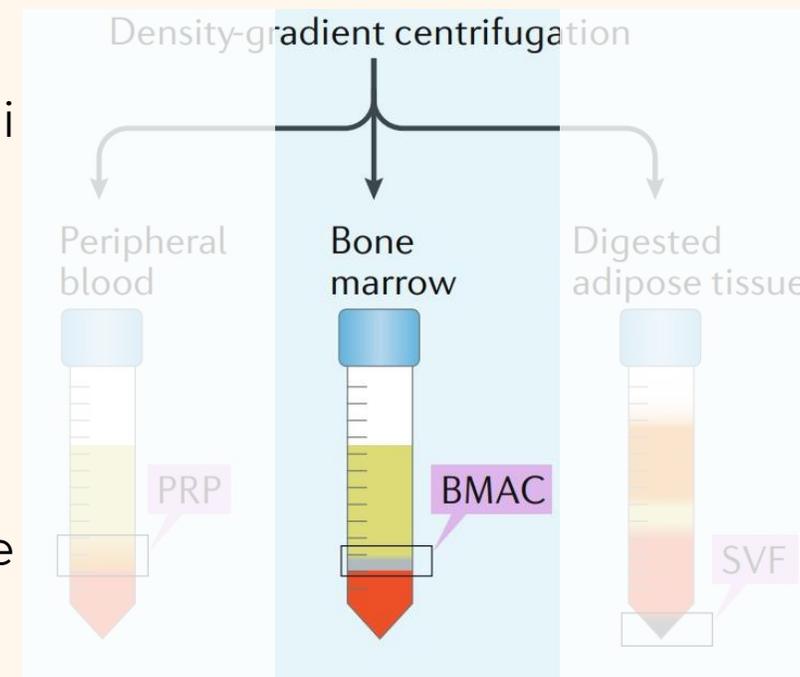
CONCENTRATO DI MIDOLLO OSSEO ASPIRATO

Prelievo di aspirato midollare dalla cresta iliaca

Meccanismo di azione: fonte di cellule staminali mesenchimali (MSC) pluripotenti e fattori di crescita

LIMITI:

- Stessi di PRP
- Estrarre il midollo osseo è più costoso e invasivo che prelevare sangue periferico
- Limiti infiltrazione





TERAPIA RIGENERATIVA

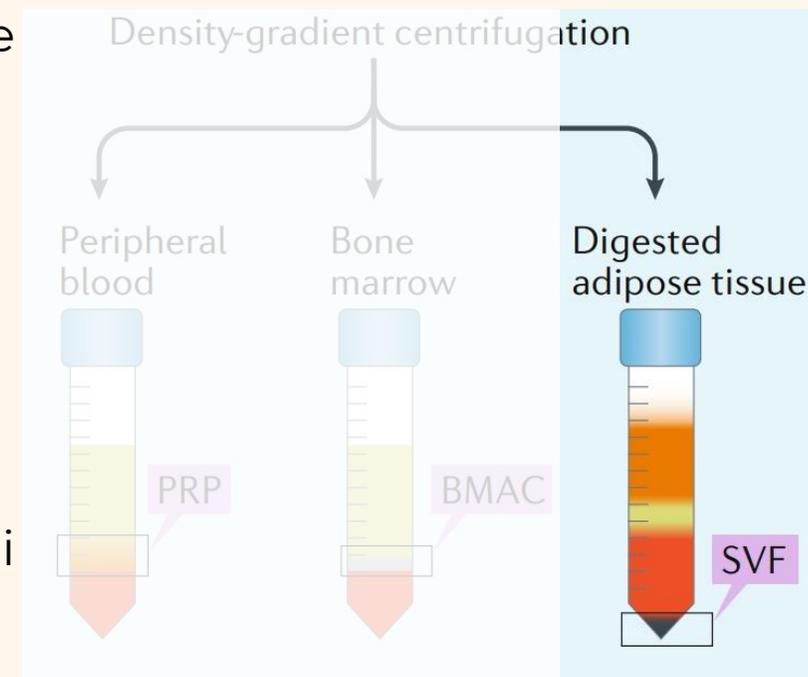
STROMAL VASCULAR FRACTION

Ottenute da tessuto adiposo autologo mediante liposuzione e utilizzate senza coltura o differenziazione.

Miglioramento VAS e WOMAC

LIMITI:

- Effetti collaterali: dolore, edema, ecchimosi, infiammazione
- Rischio di bias tra gli studi per eterogeneità procedurali intrinseche
- Limiti infiltrazione

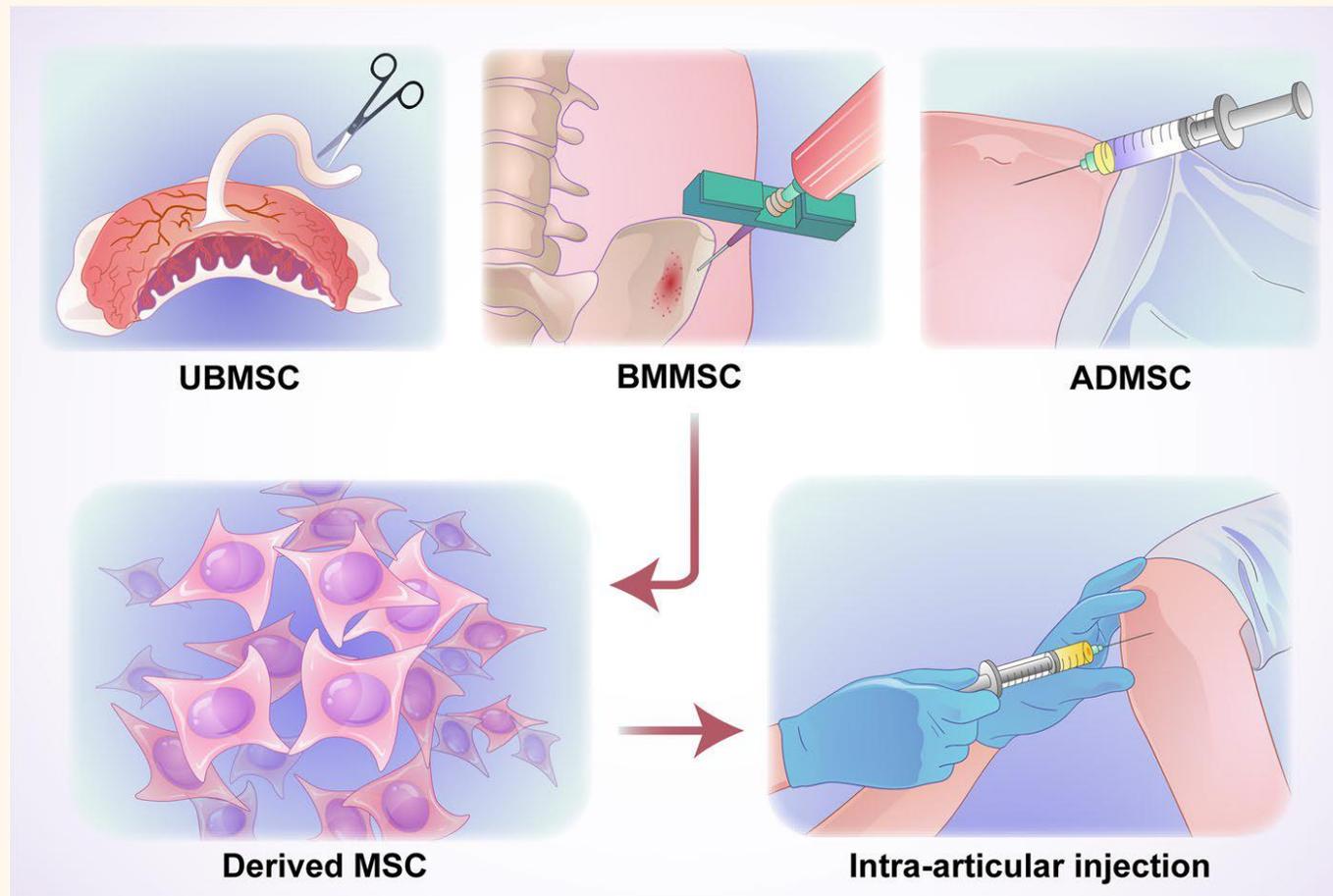




TERAPIA RIGENERATIVA

CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI

Definizione: popolazioni di cellule stromali che possono essere ottenute da qualsiasi tessuto, esprimono marcatori specifici della superficie cellulare e sono in grado di differenziarsi in vitro



Zhang Y et al. Arthritis Res Ther (2022)

Bourin P et al. Cytotherapy (2013)

Lopa S et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc (2019)

Jiang P et al. Arch Orthop Trauma Surg (2021)



TERAPIA RIGENERATIVA

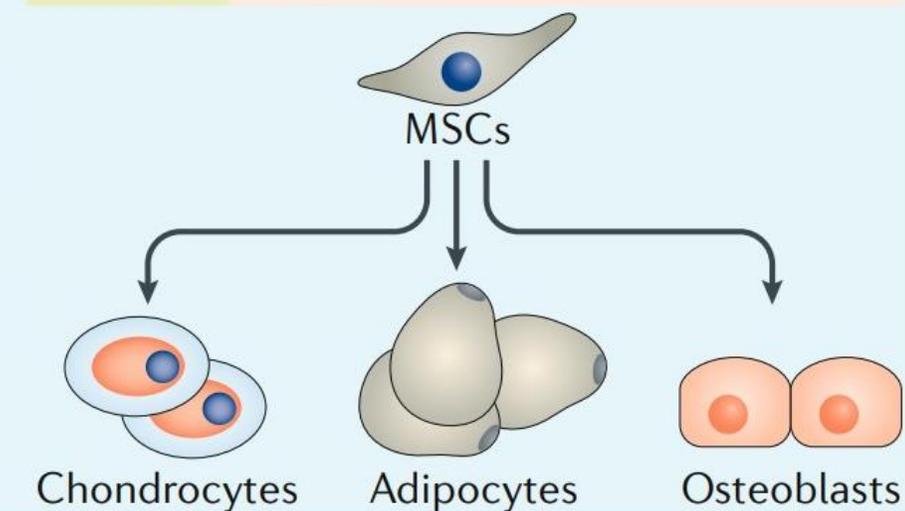
CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI

Meccanismo di azione:

- Riducono infiammazione locale, rilasciano fattori immunomodulanti/trofici delle MSC
- Interagiscono con le cellule staminali residenti che formano nuovo tessuto

Cell surface markers

Positive	Negative
• CD105	• CD45 or • CD11b or • CD19
• CD73	• CD34 • CD79a • HLA-DR
• CD90	• CD14





TERAPIA RIGENERATIVA

CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI

MSC (ADMSC, BMMSC, UBMSC) vs cell free treatment (PRP, HA, CT, soluzione fisiologica)

- Maggiore sollievo dal dolore
- Maggiore miglioramento del WOMAC totale
- In caso di ipossia e avascolarizzazione, le MSC possono differenziarsi in cartilagine ialina
- Maggiore incidenza di eventi avversi correlati al trattamento



TERAPIA RIGENERATIVA

CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI

LIMITI:

- Effetti collaterali: febbre, versamento articolare post-iniezione
- BMMSC: procedura di prelievo dolorosa e alto rischio infettivo
- Alti costi (non raccomandato per sintomi lievi)
- Tendenza delle MSC a progredire verso un fenotipo ipertrofico
- Potenziale modificazione genomica e trasformazione maligna
- Rischio di bias per elevata eterogeneità nella preparazione
- Limiti infiltrazione



TERAPIA RIGENERATIVA

IMPIANTO AUTOLOGO DI CONDROCITI

Prelievo di biopsie di cartilagine da aree del ginocchio meno sollecitate. I condrociti isolati vengono coltivati in monostrato e impiantati in sede di danno cartilagineo.

Meccanismo di azione:

- immunomodulante, secrezione di fattori di crescita
- fenotipo simile a quello delle MSC durante l'espansione, capacità condrogenica superiore



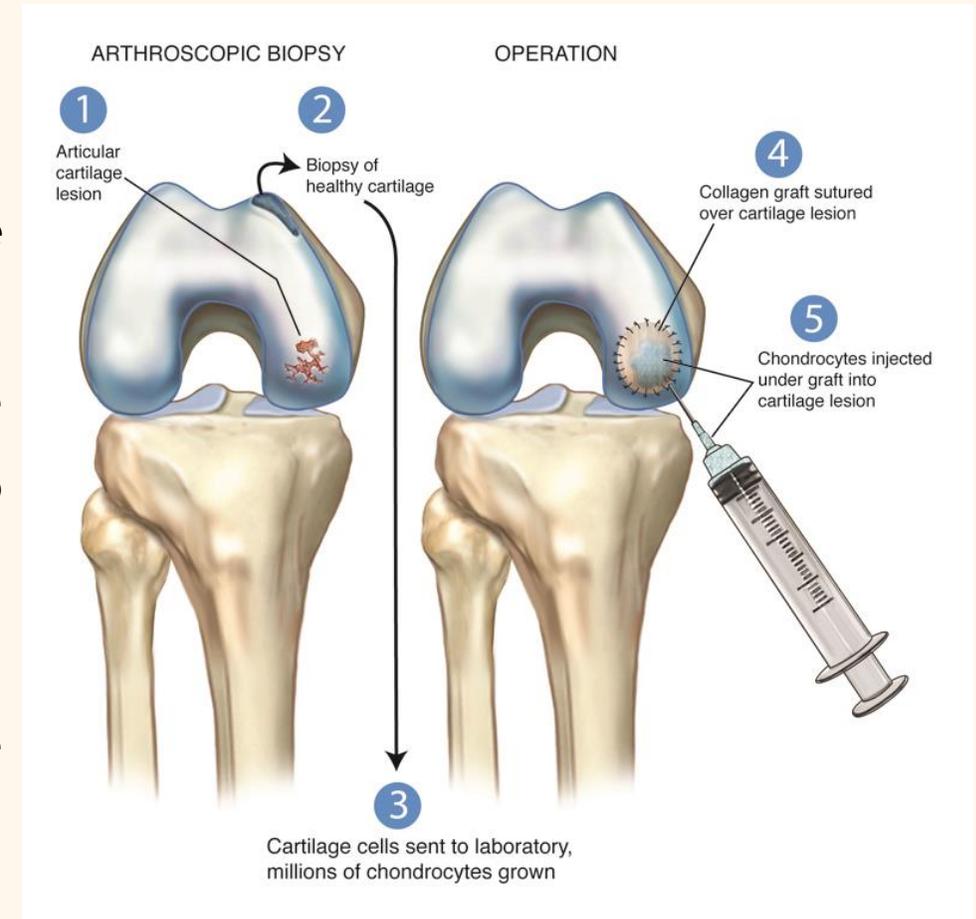


TERAPIA RIGENERATIVA

IMPIANTO AUTOLOGO DI CONDROCITI

LIMITI:

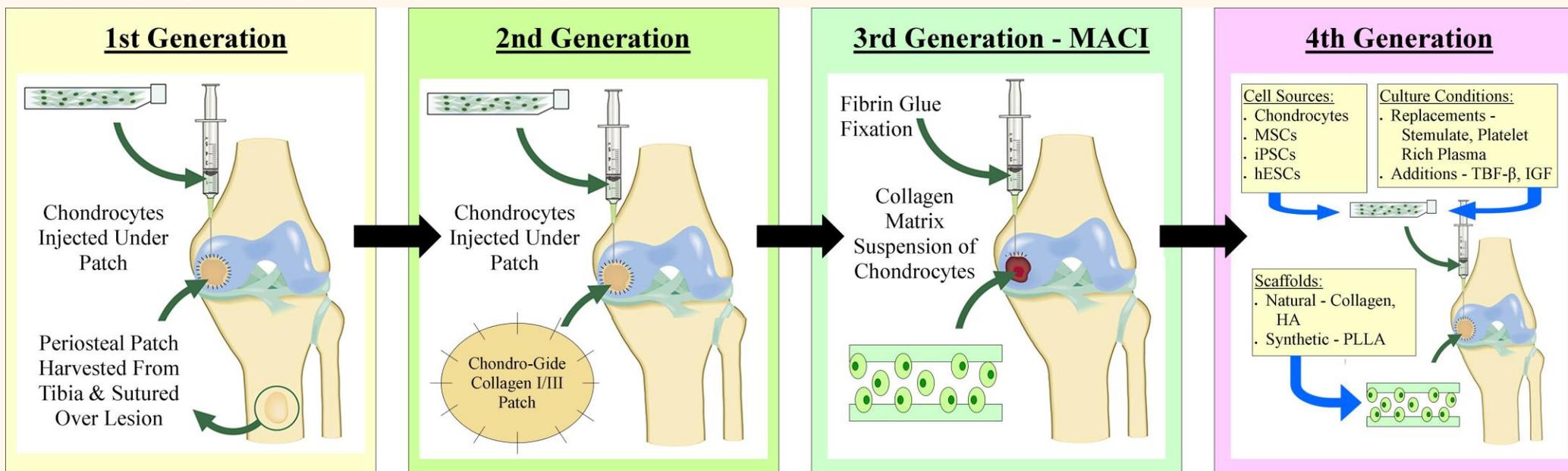
- Rischio di ipertrofia periostale, delaminazione dell'innesto, *leakage* di cellule nell'ambiente articolare
- Espansione in vitro: perdita delle caratteristiche condrocitarie e acquisizione di fenotipo simile a quello dei fibroblasti
- Intervento in due fasi
- No dati di letteratura a lungo termine, popolazione selezionata (17-60 anni)





TERAPIA RIGENERATIVA

IMPIANTO AUTOLOGO DI CONDROCITI



LIMITI: questa evoluzione tecnica non sembra produrre un risultato chiaramente superiore.

MACI ha minor tempo chirurgico e un minor rischio di perdita di cellule riparative.



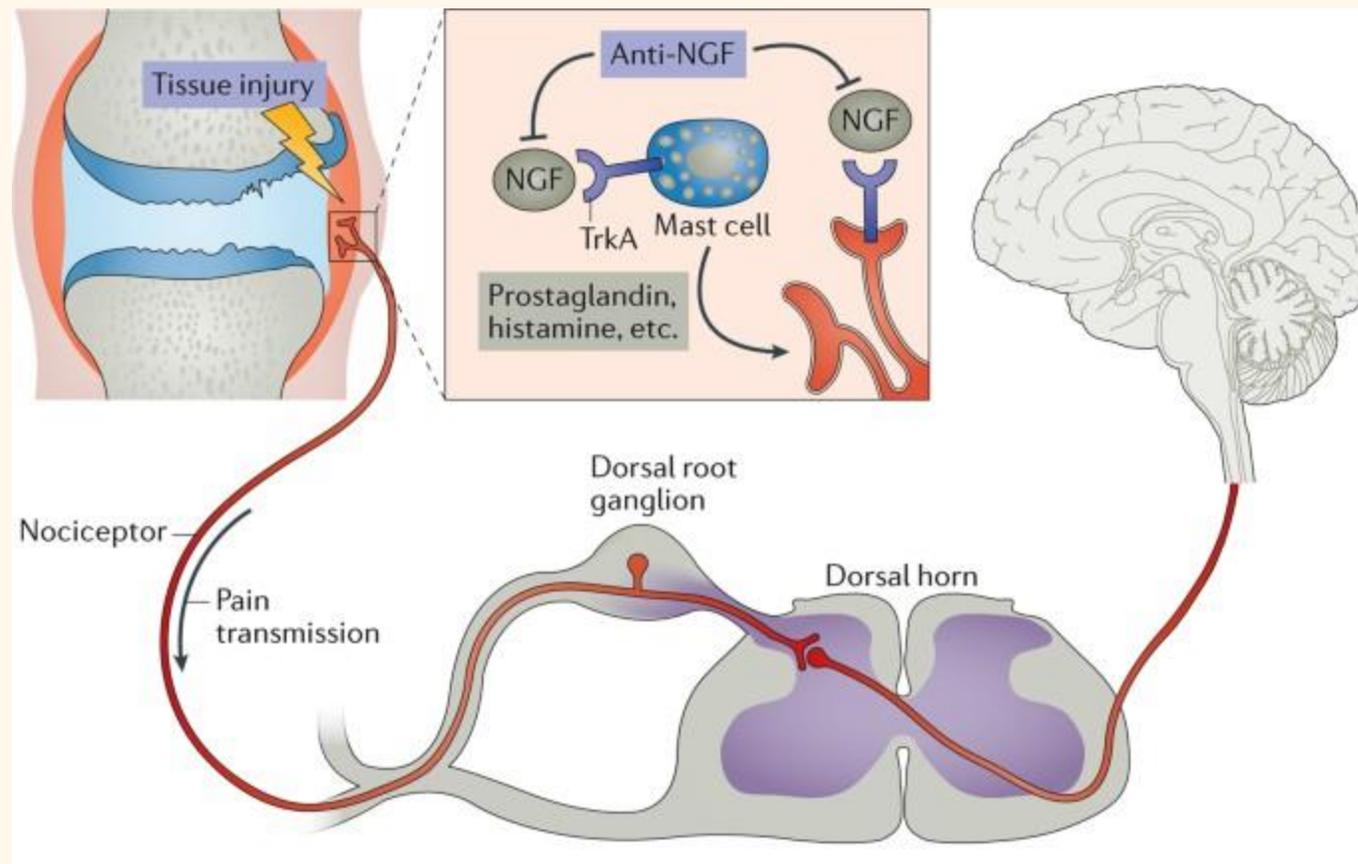
ORIZZONTI NUOVI

TANEZUMAB

Meccanismo di azione: monoclonale IgG2 anti-NGF. Riduce il dolore in OA

LIMITI: aumentata insorgenza di osteoartrosi rapidamente progressiva

Altri IgG anti-NGF in clinical trial:
Fasinumab e Fulranumab





ORIZZONTI NUOVI

TERAPIA GENICA

Transgene	Vector (<i>in vivo/ex vivo</i>)	Phase	NCT identifier	Status
TGF- β_1	Retrovirus <i>Ex vivo</i>	I, II, III	02341391	Completed
			02341378	Completed
			02072070	Completed
			01671072	Completed
			00599248	Completed
			03291470	Recruiting
			03203330	Recruiting
IFN- $\beta^{\#}$	AAV <i>In vivo</i>	I	02727764	Active, not recruiting
IL-1Ra	AAV <i>In vivo</i>	I	02790723	Completed
IL-1Ra	HC-Adenovirus <i>In vivo</i>	I	04119687	Active, not recruiting
IL-10	Plasmid <i>In vivo</i>	I, II	03477487	Completed
			04124042	Completed
NKX3.2	AAV <i>In vivo</i>	I	04875754	Active, recruiting
			05454566	Not yet recruiting

LIMITI: cellule allogene, mutagenesi inserzionale potenziale, limiti infiltrazioni



ORIZZONTI NUOVI

miRNA

Meccanismo di azione:
 silenziare l'espressione di
 geni coinvolti in OA

No clinical trial in corso,
 solo modelli animali

microRNA	Cell or tissue type	Mechanism	Reference
miR-132-3p	MSCs	Ectopic expression of miR-132-3p increases proteoglycan accumulation and the expression of aggrecan, type II collagen, and SOX9.	133
miR-107	Chondrocytes	miR-107 suppresses chondrocyte apoptosis and upregulates the expression of type II collagen while downregulating IL-1 β and MMP-13.	134
miR-140-3p	Chondrocytes, MSCs	miR-140-3p ameliorates OA progression and promotes chondrogenesis by targeting <i>CXCR4</i> .	135
miR-140-5p/149	Chondrocytes	miR-140-5p/149 targets <i>Fut1</i> to promote chondrocyte proliferation and autophagy.	136
miR-93-5p	Chondrocytes	miR-93-5p targets <i>Tcf4</i> and the lncRNA <i>CASC2</i> and promotes chondrocyte viability by suppressing apoptosis and the expression of <i>Mmp3</i> and <i>-13</i> .	137
miR-335-5p	Chondrocytes	miR-335-5p alleviates the inflammatory responses in chondrocytes by upregulating autophagy-related factors (Beclin-1, ATG5, and ATG7).	138
miR-106a-5p	Articular cartilage	miR-106a-5a suppresses OA by targeting <i>Glis3</i> .	139
miR-9-5p	Chondrocytes	miR-9 promotes chondrocyte proliferation and anti-apoptotic responses by targeting the NF- κ B pathway.	140
miR-502-5p	Chondrocytes	miR-502-5p suppresses IL-1 β -induced apoptosis by targeting <i>TRAF2</i> .	141
miR-145	Chondrocytes	miR-145 targets <i>MKK4</i> and downregulates matrix-degrading enzymes (MMP-3, MMP-13, and ADAMTS-5).	142
miR-26a/26b	Chondrocytes	miR-26a/26b suppresses IL-1 β -induced matrix degradation by targeting <i>FUT4</i> .	143
miR-411	Chondrocytes	miR-411 downregulates MMP-13, upregulates type II collagen, and induces autophagy in chondrocytes.	144,145
miR-27a	Synoviocytes, chondrocytes	miR-27a inhibits synovial angiogenesis and chondrocyte apoptosis by inhibiting <i>PLK2</i> and promotes autophagy.	146,147
miR-27b	Chondrocytes	miR-27b downregulates <i>MMP13</i> .	114

MSCs mesenchymal stem cells.



CONSIDERAZIONI FINALI

Sulla base della letteratura disponibile, l'approccio multidisciplinare e multimodale rimane il più appropriato. Tra le molteplici opzioni farmacologiche disponibili, la gestione del dolore cronico attraverso FANS sia topici che per os con iniezioni intra-articolari intermittenti di corticosteroidi o acido ialuronico offre un ragionevole equilibrio tra benefici e rischi.

