

Bone and Cartilage Histology and Biology: The Basics

Dionysios J. Papachristou MD, PhD

Professor of Histopathology

Unit of Bone and Soft Tissue Studies

Dept. of Histology, Univ. of Patras School of Medicine, Patras, Greece

Scientific Director, Dept. of Pathology

“Olympion” General Clinic of Patras, Patras, Greece

Adjunct Professor of Pathology

University of Pittsburgh, School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA

Vice President

Hellenic Group of Sarcomas and Rare Cancers (EOSSO)



Σύσταση οστού

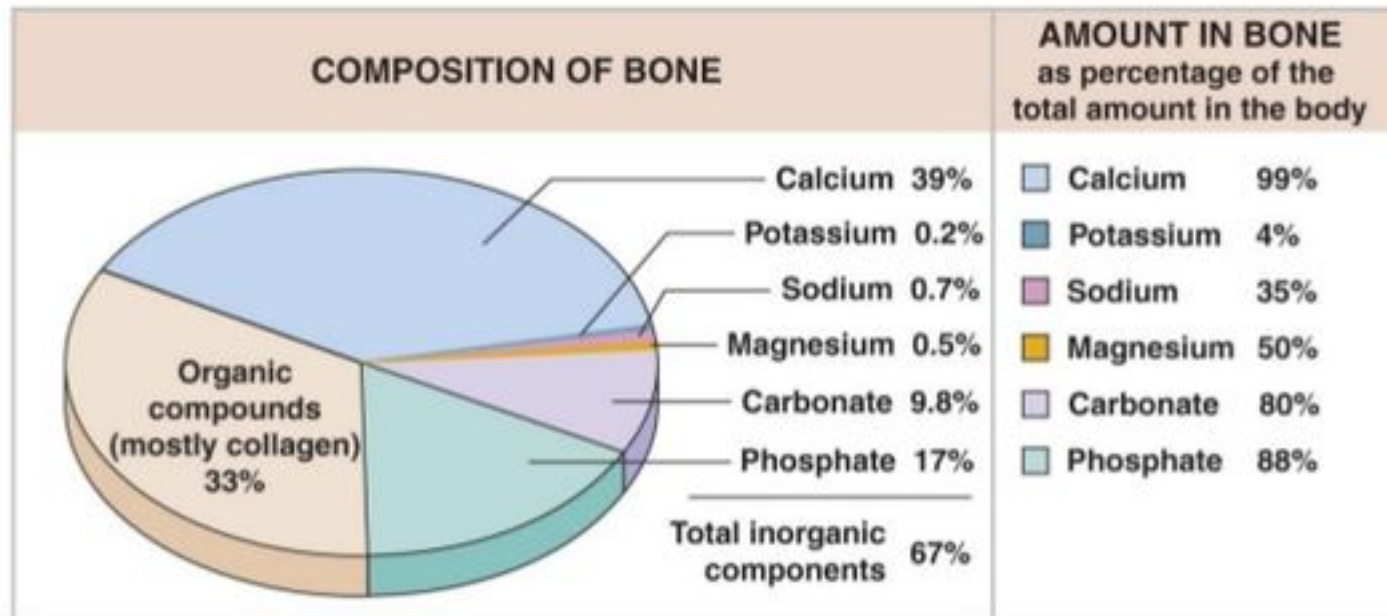
Οργανική φάση (30%)

1. **2%:** κύτταρα
2. **98% ΕΘΟ:**
 - 95% κολλαγόνο τύπου I ($\alpha 1[I]_2\alpha 2$)
 - 5%: μη-κολλαγόνες πρωτεΐνες (οστεοκαλσίνη, οστεονεκτίνη, πρωτεογκλυκάνες, αλκαλική φωσφατάση, σιαλοπρωτεΐνη οστού, BMP)

Ανόργανη φάση (70%)

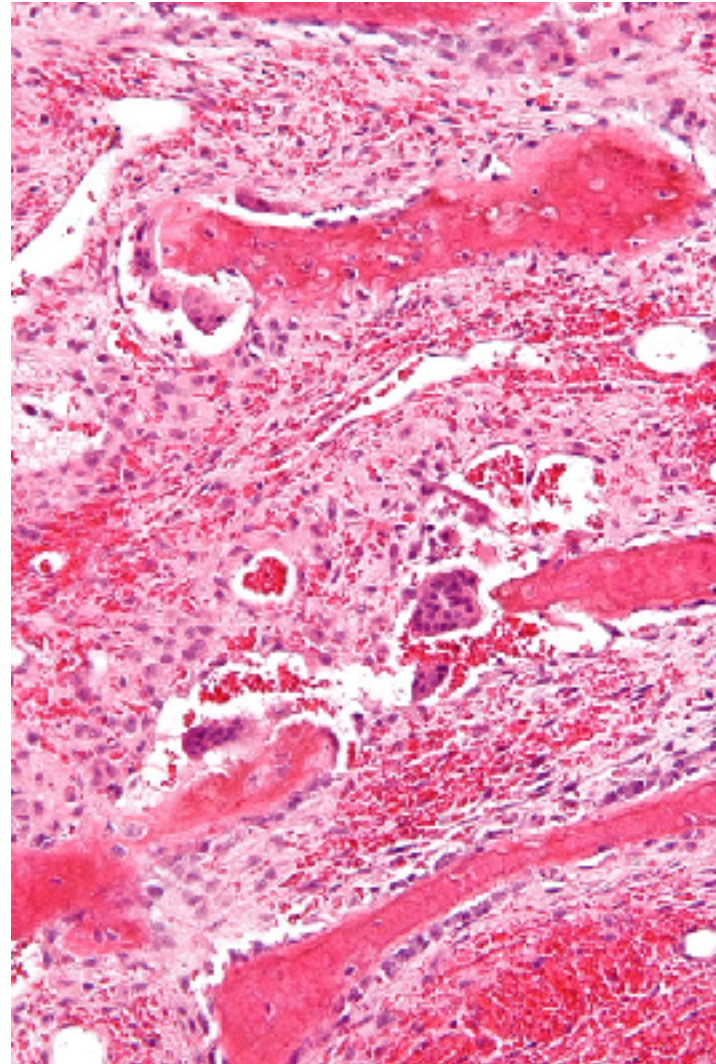
1. **95%:** κρύσταλλοι υδροξυ-απατίτη ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)
2. **5%:** ανθρακικό μαγνήσιο, ιόντα καλίου και νατρίου, βαρέα μέταλλα κ.α.

Chemical Composition of Bone



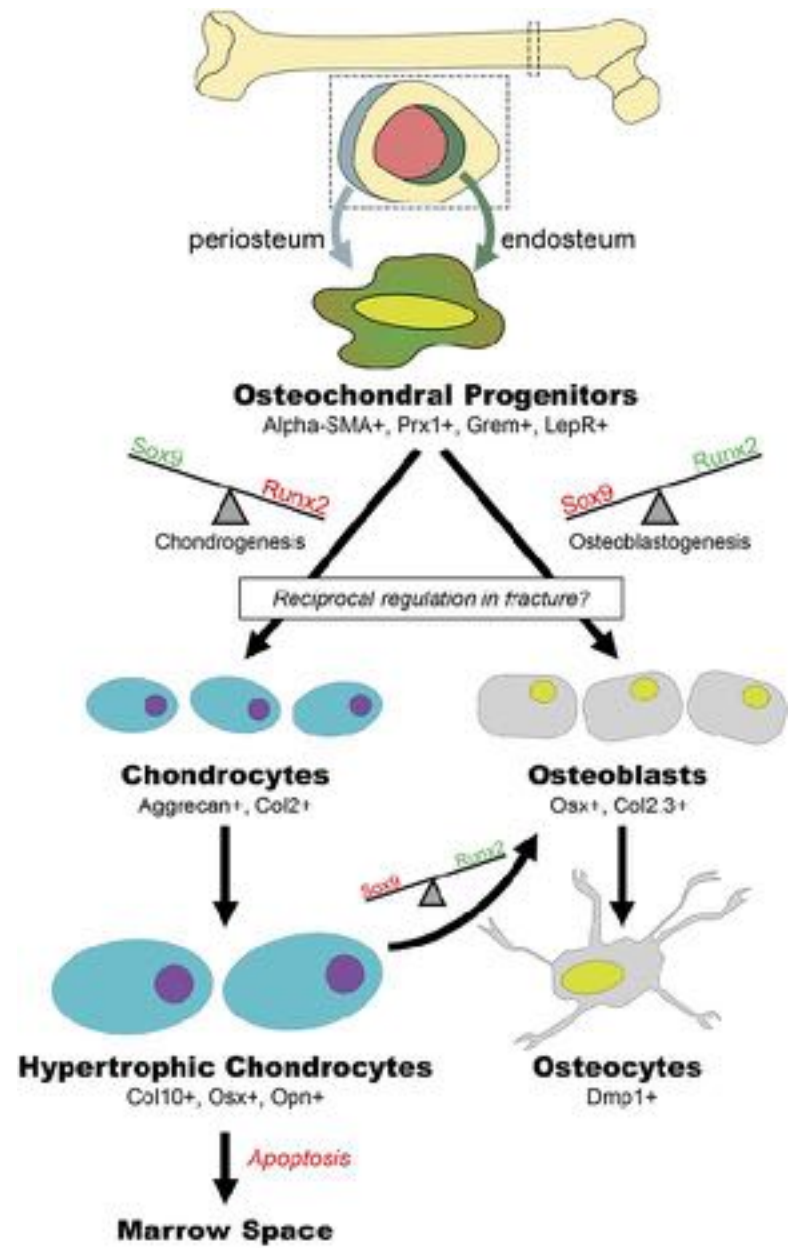
Κύτταρα οστίτη ιστού

- I. Οστεοπρογονικά κύτταρα
- II. Οστεοβλάστες
- III. Οστεοκύτταρα
- IV. Επενδυτικά κύτταρα
- V. Οστεοκλάστες



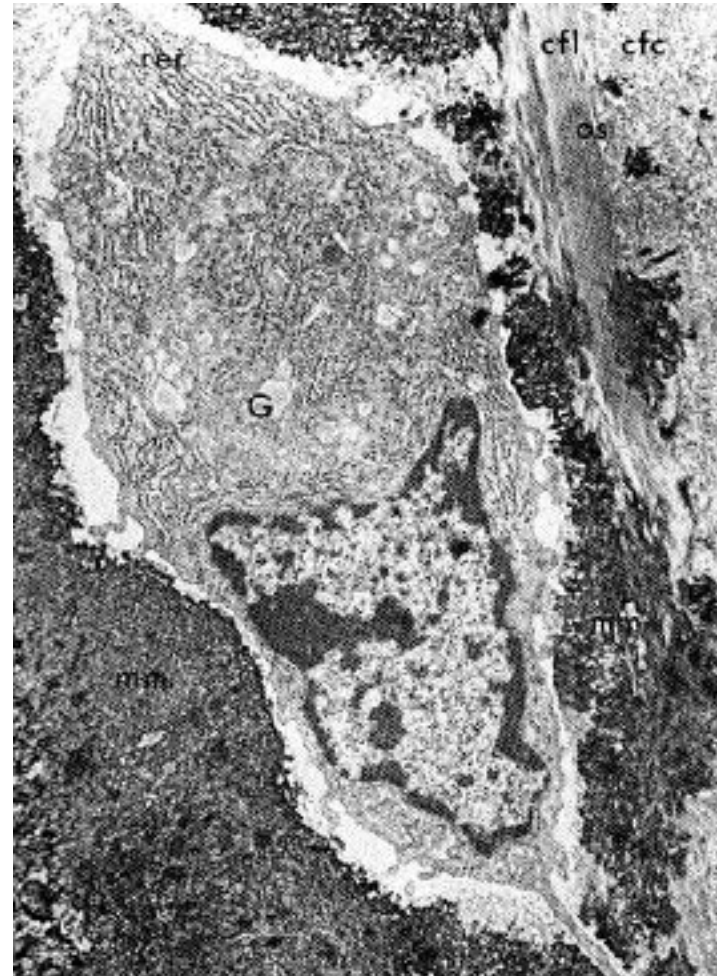
Οστεοπρογονικά κύτταρα (1)

- Πολυδύναμα αρχέγονα
μεσεγχυματικά κύτταρα
- **Εντόπιση:** περιοστικές
και ενδοστικές
επιφάνειες



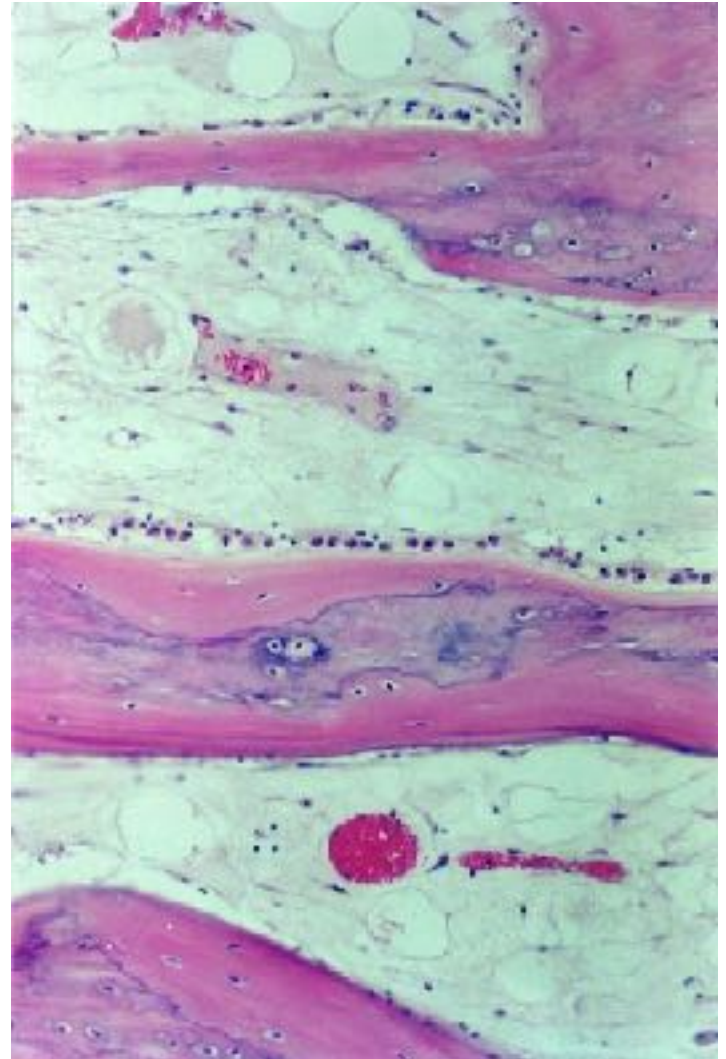
Οστεοβλάστες (1)

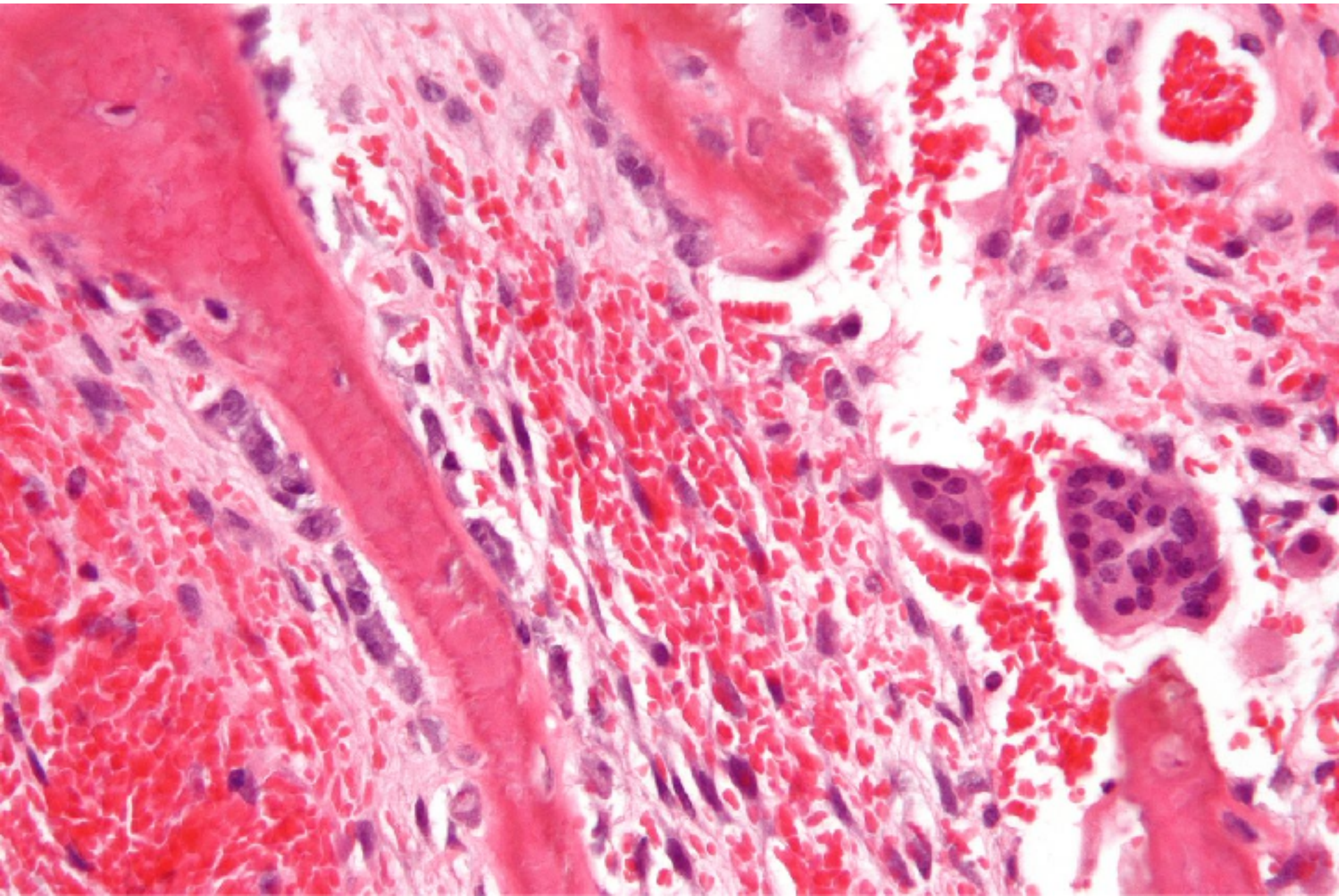
- Κύτταρα μεσεγχυματικής αρχής
- Μεγάλος πυρήνας με 2-3 πυρήνια
- Καλά αναπτυγμένο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο
- Καλά αναπτυγμένο σύστημα Golgi
- Κυτταροπλασματικές προεκβολές για την έκκριση ουσιών απαραίτητων στη σύνθεση οστού και οστεοειδούς
- Έχει τα μορφολογικά χαρακτηριστικά ενός κυττάρου το οποίο έχει την ικανότητα **πρωτεϊνικής σύνθεσης**



Οστεοβλάστες (2)

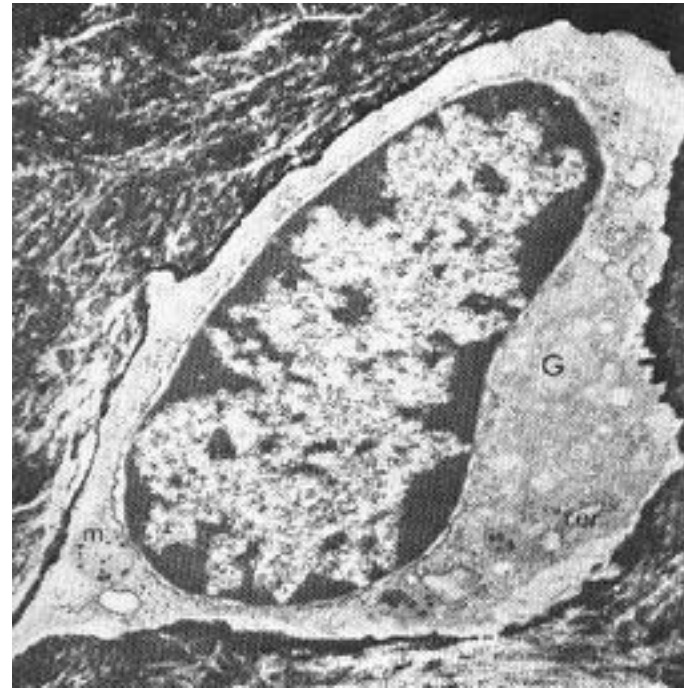
- **Εντόπιση:** περιοστικές και ενδοστικές αρθρικές επιφάνειες, πάντα σε ομάδες και ποτέ με τη μορφή μεμονωμένων κυττάρων
- **Κύριες λειτουργίες ΟΒΛ:**
 1. Παραγωγή δομικών συστατικών ΟΟ
 2. Ασβεστοποίηση
 3. Σύνθεση ρυθμιστικών παραγόντων που επηρεάζουν την οστική απορρόφηση
 4. Υποδοχείς εξωκυττάριων μηχανικών σημάτων
- **Υποδοχείς επιφανείας:**
 1. ορμονών (PTH, Vit D, οιστρογόνα)
 2. κυτταροκινών (e.g. TGF β , IL1, IL6, IGF)





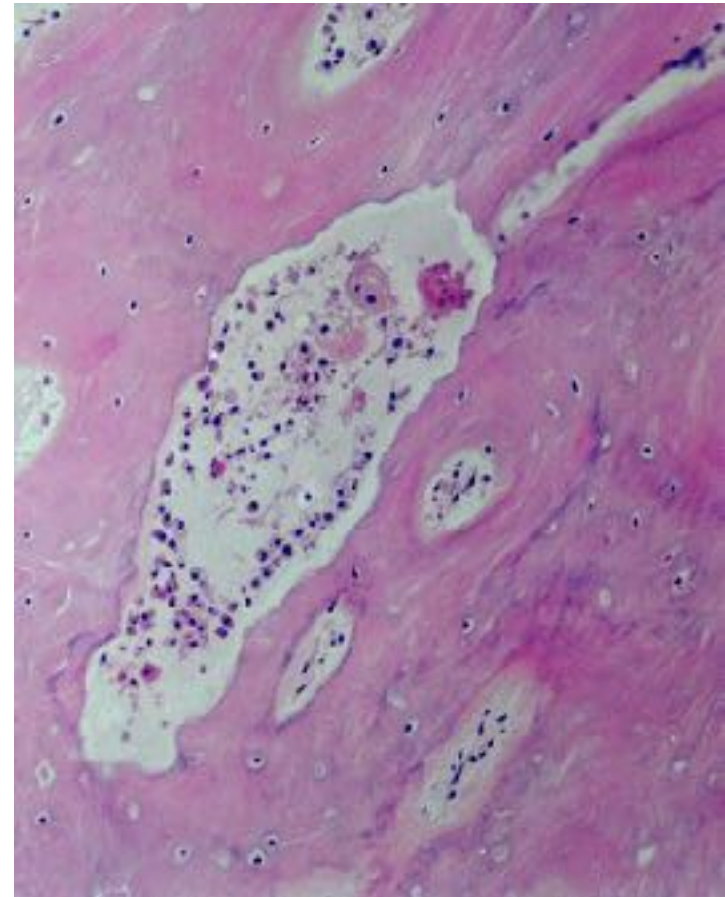
Οστεοκύτταρα (1)

- Πρόκειται για OBL, εγκλωβισμένους στη θεμέλια ουσία που οι ίδιοι συνέθεσαν
- Περιβάλλονται από ασβεστοποιημένη θεμέλια ουσία
- Μεγαλύτερος πυρήνας και λιγότερο αναπτυγμένο rER και σύστημα Golgi σε σχέση με τους OBL → λιγότερο συνθετικά ενεργό κύτταρο
- Επικοινωνία εξασφαλίζεται με:
 1. Οστικά σωληνάκια
 2. Αποφυάδες οστεοκυττάρων
 3. Gap junctions



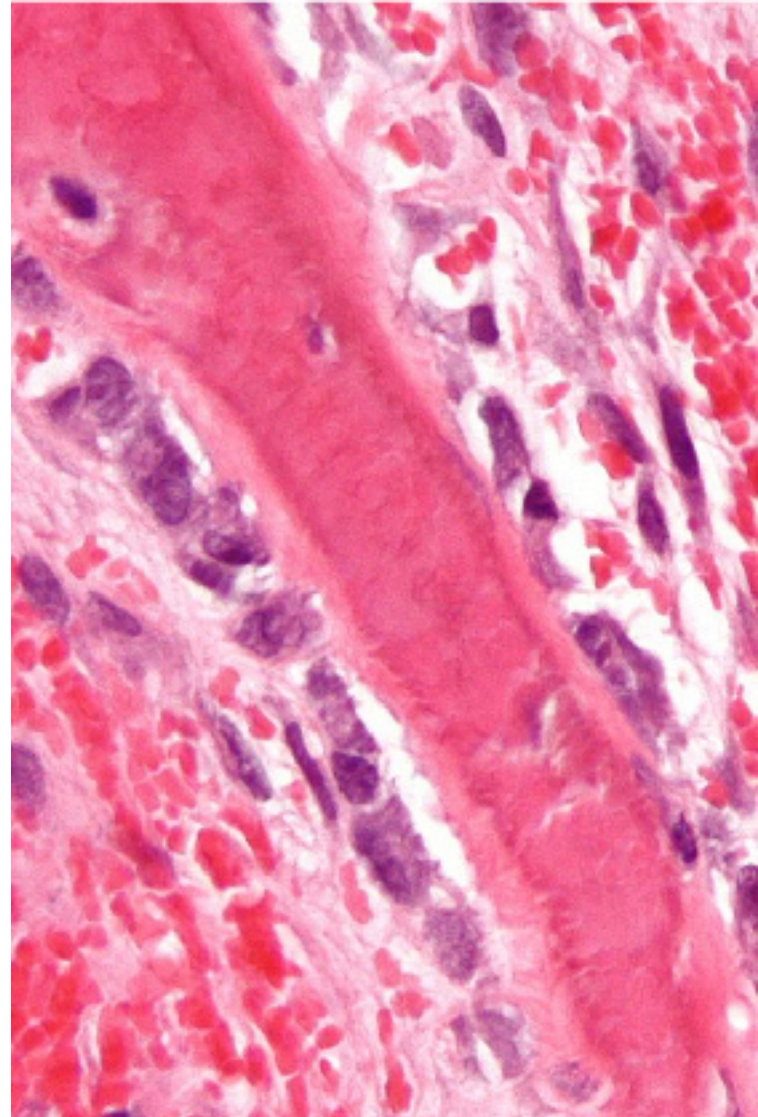
Οστεοκύτταρα (2)

- Τα περισσότερα (700-900/ mm^3)
- **Λειτουργίες:**
 1. Ρύθμιση ιόντων ασβεστίου και φωσφόρου στο πλάσμα
 2. Μετατροπή μηχανικών δυνάμεων σε βιοχημική δραστηριότητα
 3. Οστεοκυτταρική οστεόλυση
 4. Σύνθεση οστού



ΕΠΕΝΔΥΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

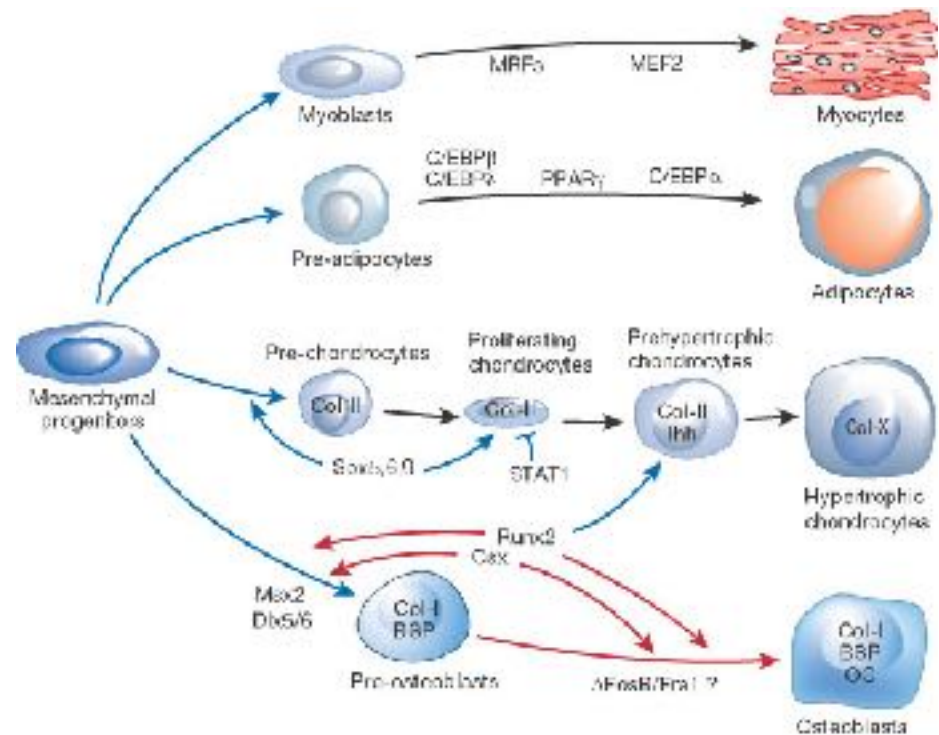
- Στη μεγαλύτερη έκταση των οι ενδοοστικών επιφανειών
- Προέρχονται από OBL που έπαψαν να είναι ενεργοί αλλά δεν εγκλωβίστηκαν σε οστεοειδές
- Διατηρούν την ικανότητα κυτταρικής διαίρεσης
- Αποτρέπουν την οστική απορρόφηση από τους OCL

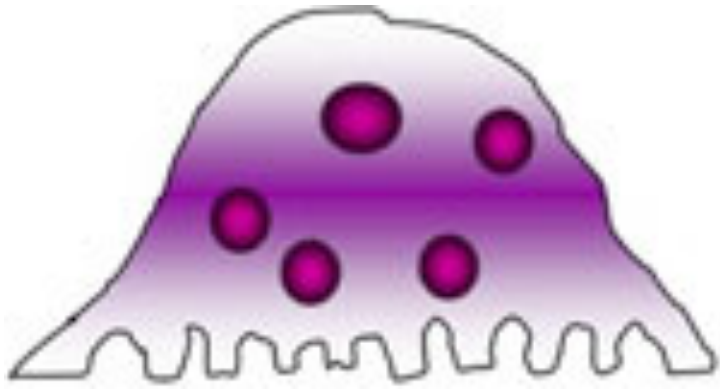




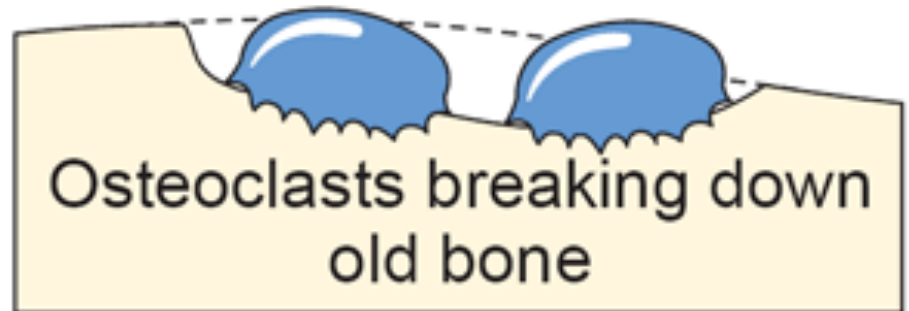
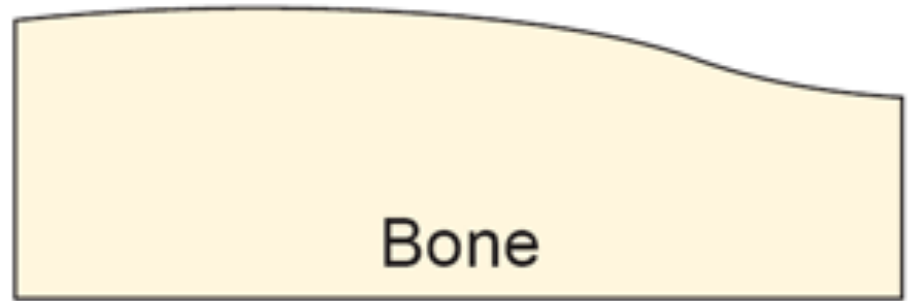
Αρχέγονα Μεσεγχυματικά Κύτταρα (2)

- Διαφοροποιούνται προς: οστεοβλάστες, χονδροβλάστες, μυοβλάστες, ινοβλάστες, λιποβλάστες
- **Master genes:** καθορισμός φαινοτυπικών χαρακτηριστικών του κυττάρου
→ οστό: **Runx2**
- **Λειτουργία Ο.Κ.:**
 - Αύξηση και ανάπτυξη οστού
 - Ανακατασκευή οστού
 - Αποκατάσταση οστού






Οστεοκλάστης

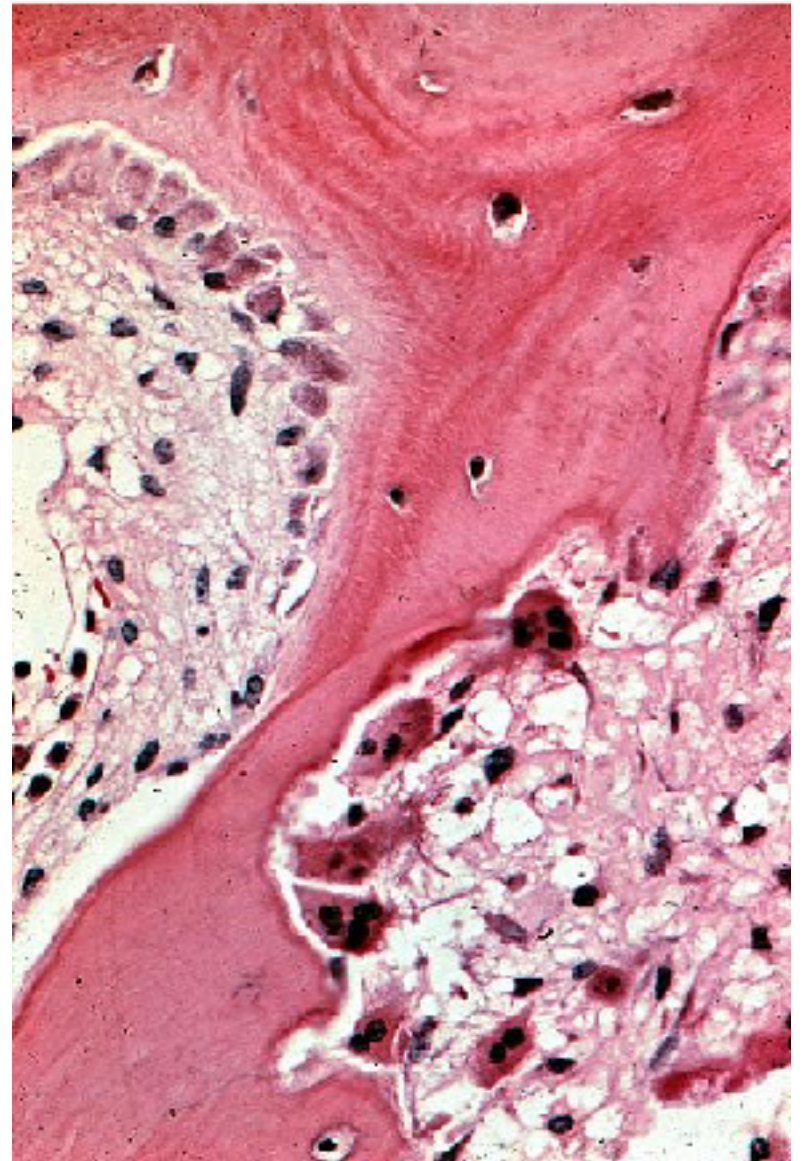
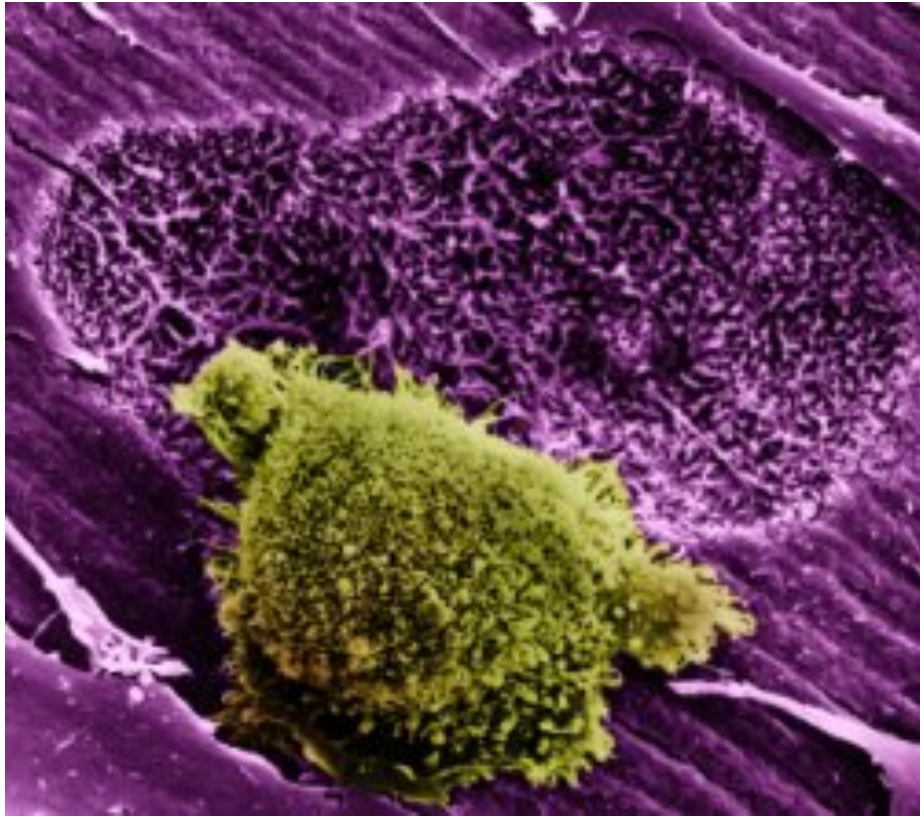




SCORE 440

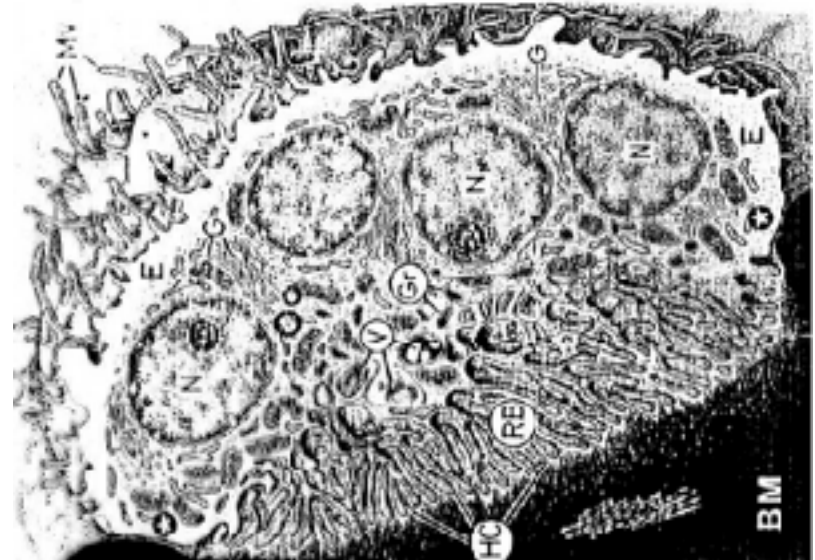
LIVES 





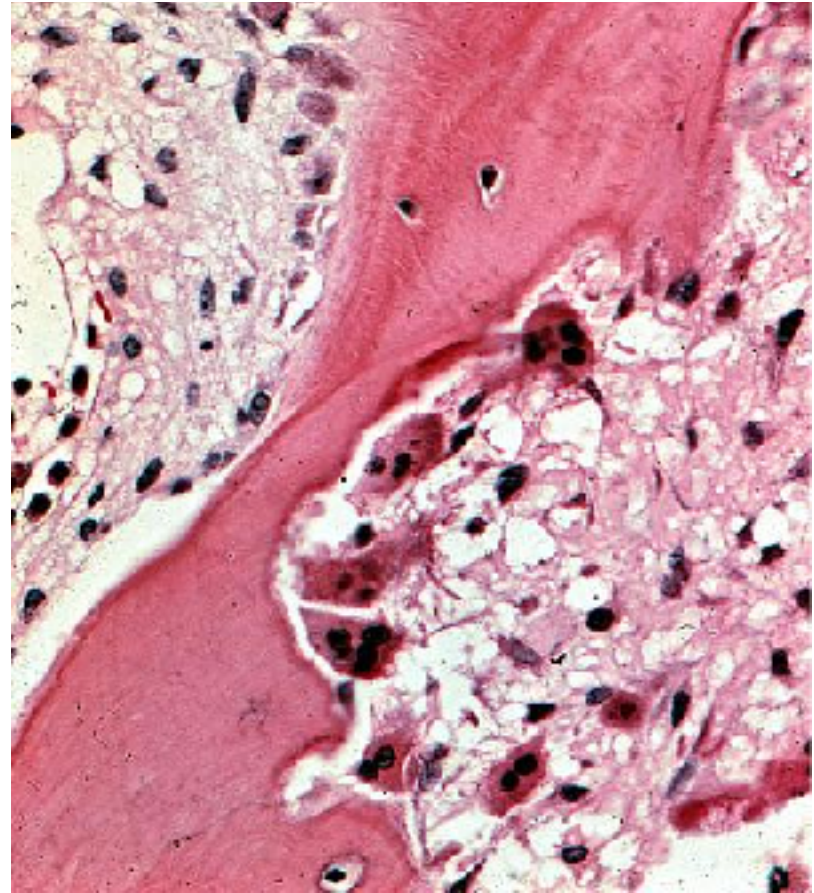
Οστεοκλάστες (1)

- **Μορφολογικά χαρακτηριστικά**
 1. Στην ώριμη μορφή τους είναι μεγάλα σε μέγεθος, πολυπύρρηνα κύτταρα (4-20 πυρήνες)
 2. πτυχωτή παρυφή
 3. μικρολάχνες
 4. βοθρίο απορρόφησης (Howship)
 5. εκκριτικά κυστίδια
 6. ανεπτυγμένο Golgi



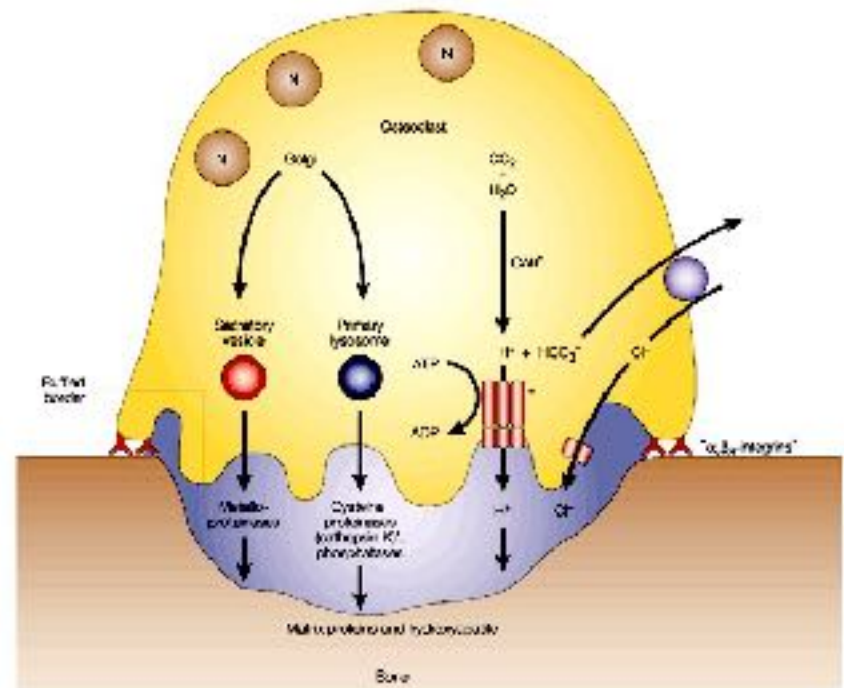
Οστεοκλάστες (2)

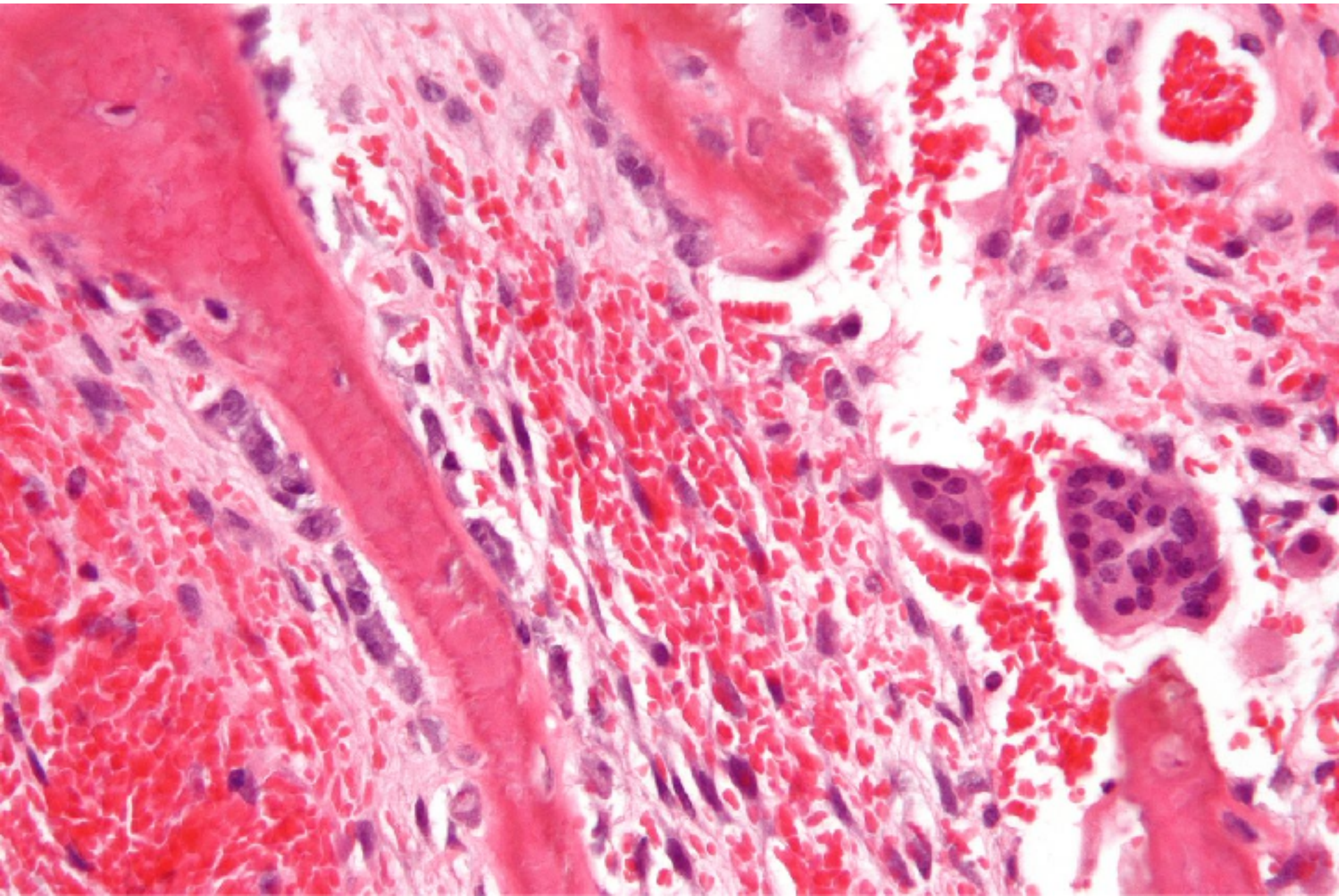
- **Εντόπιση:** ενδοστικές και περιοστικές επιφάνειες
- **Προέλευση:** πολυδύναμο αρχέγονο μονοπύρηνο κύτταρο του μυελού των οστών(→ κοκκώδη λευκοκύτταρα, μονοκύτταρα)
- **Κύρια λειτουργία:** απορρόφηση οστού, ρύθμιση λειτουργίας ΟΒΛ



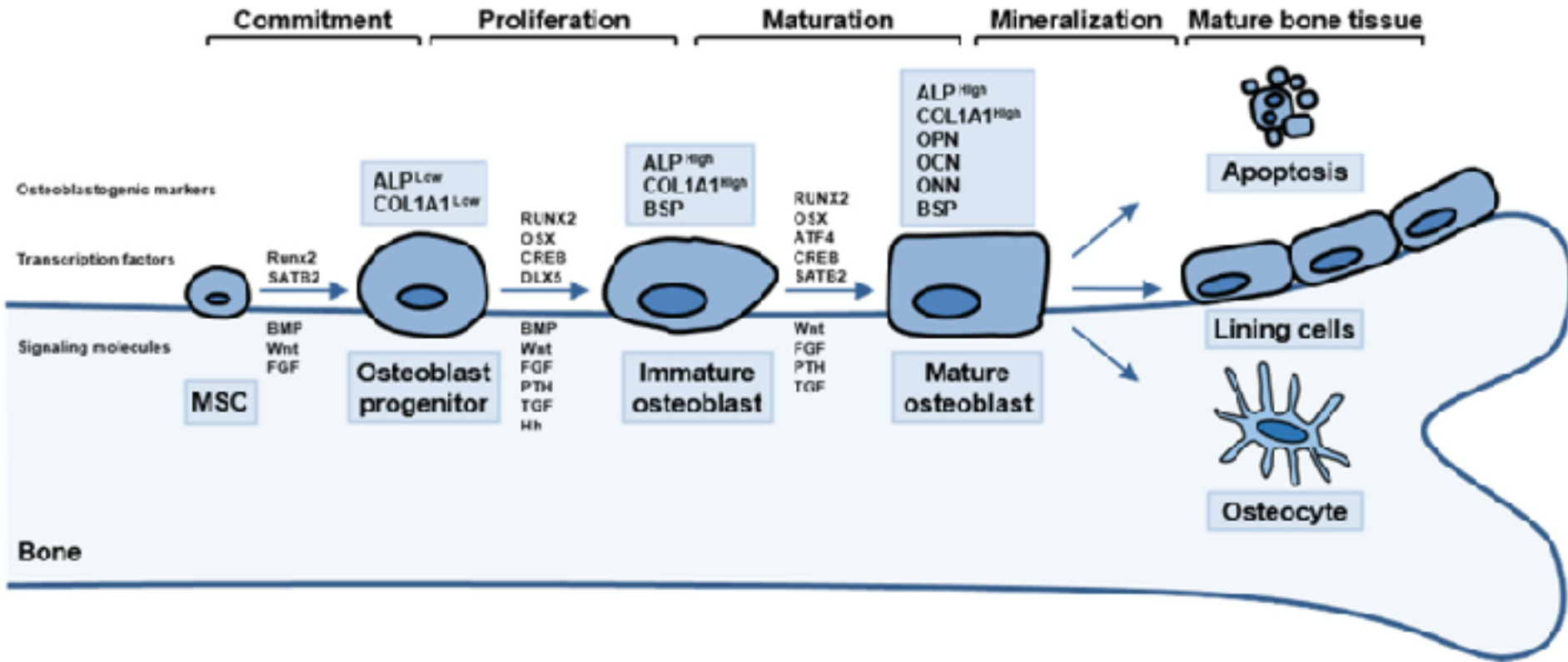
Μοριακή ανατομική της οστικής απορρόφησης

- **Πρόσφυση** των OCL στην οστική επιφάνεια
→ Integrins + RDG glycoproteins of ECM (esp osteopontin)
- Σχηματισμός **πτυχωτής παρυφής**
- **Διαυγής Ζώνη**
- Παραγωγή και έκλυση **H⁺** στο βοθρίο του **Howship** → δημιουργία **όξινου περιβάλλοντος**
- **Έκκριση** μεταλλοπρωτεασών, κολλαγονασών, φωσφατασών, κυστεϊνοπρωτεασών στο βοθρίο
- **Αποδόμηση** του οστού
- **Επανάληψη** της ίδιας διαδικασίας σε άλλη θέση



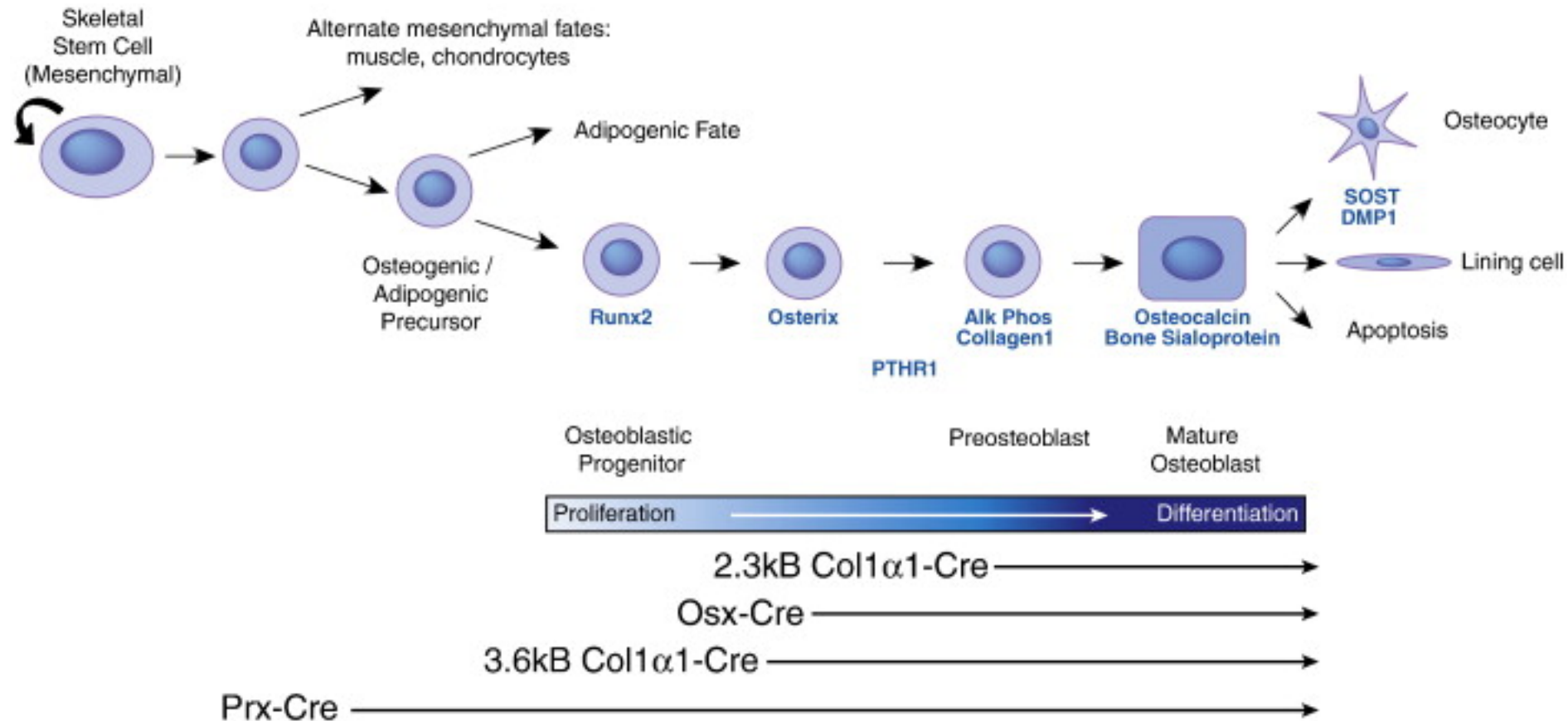


OBL circle of life

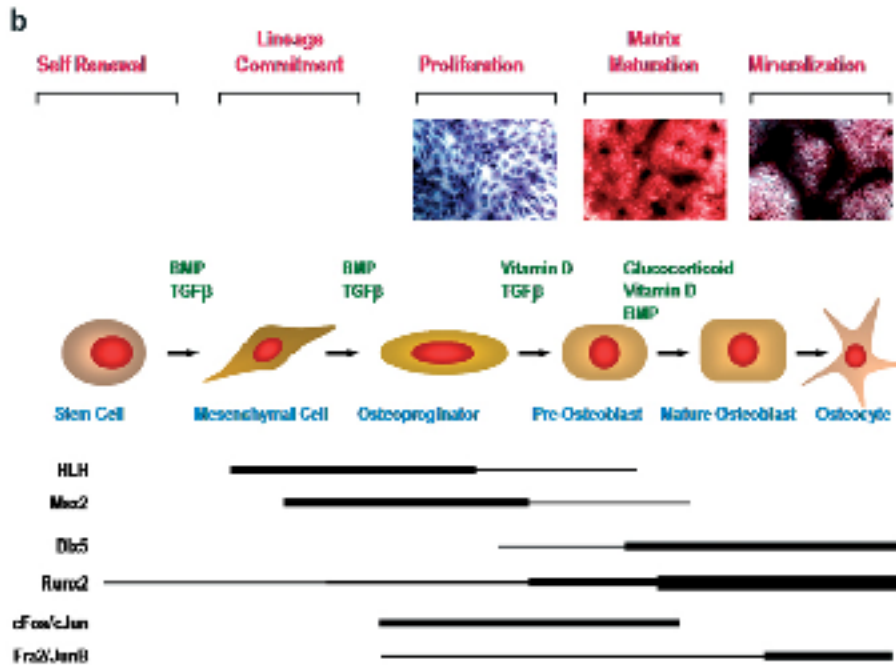
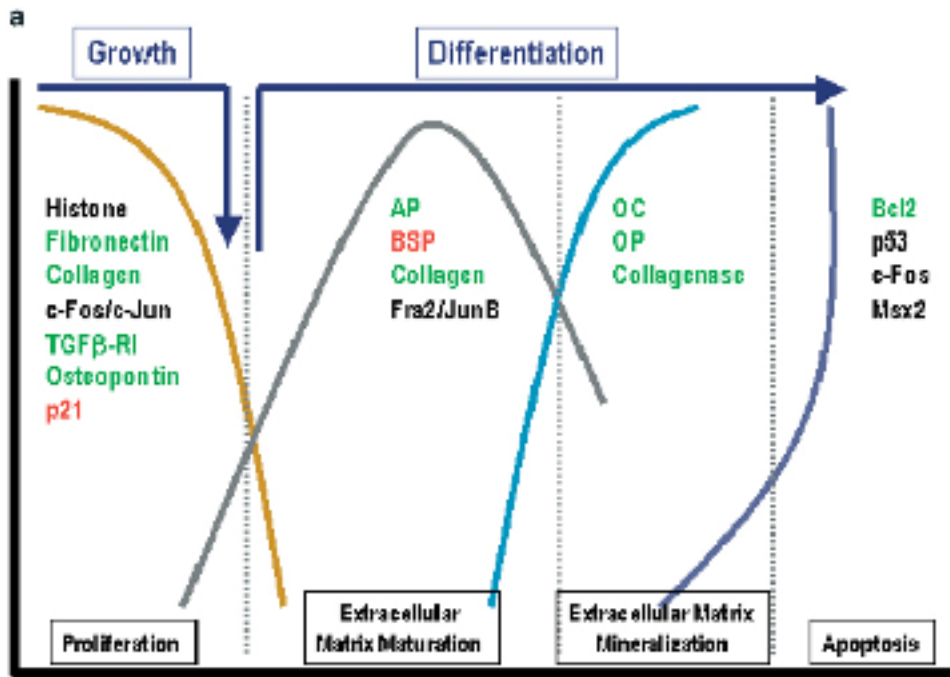




Προέλευση και κύκλος ζωής των οστεοβλαστών, οστεοκυττάρων, επενδυτικών κυττάρων



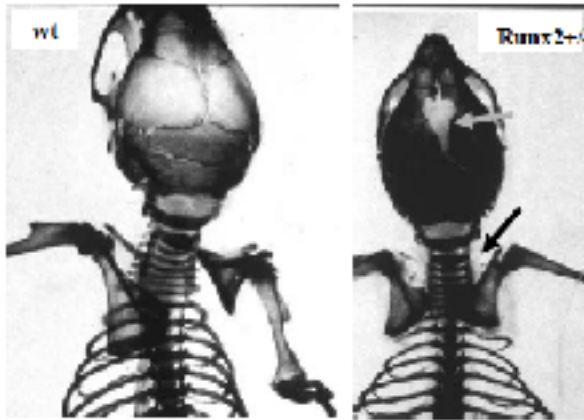
OBL Circle of Life



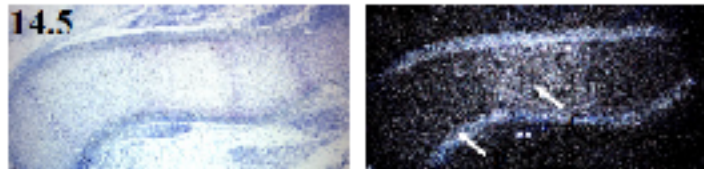
Stein GS, *Oncogene* (2004) 23, 4315-4329. doi:10.1038/sj.onc.1207676

Inactivation of Runx2 in the Mouse

heterozygous

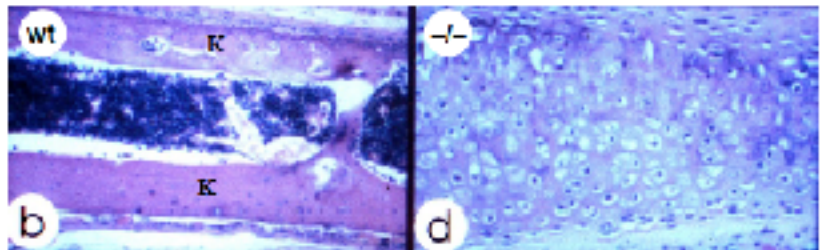
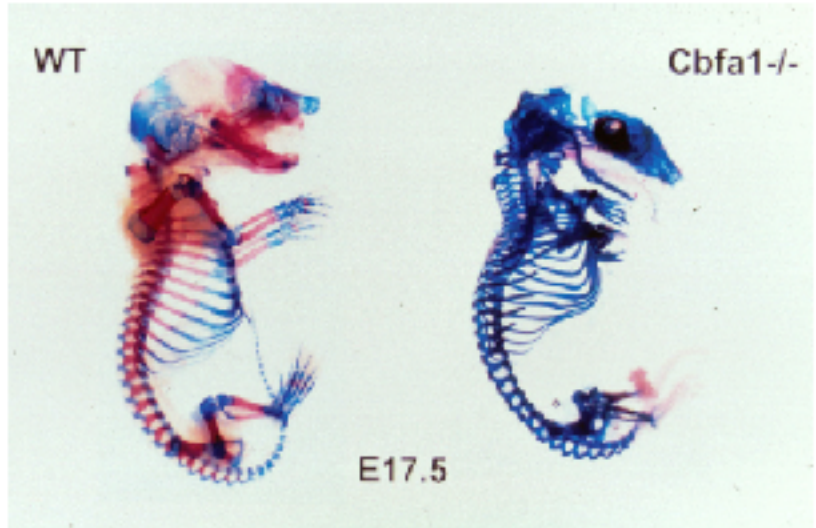


hypoplasia of cavicles
open fontanelle

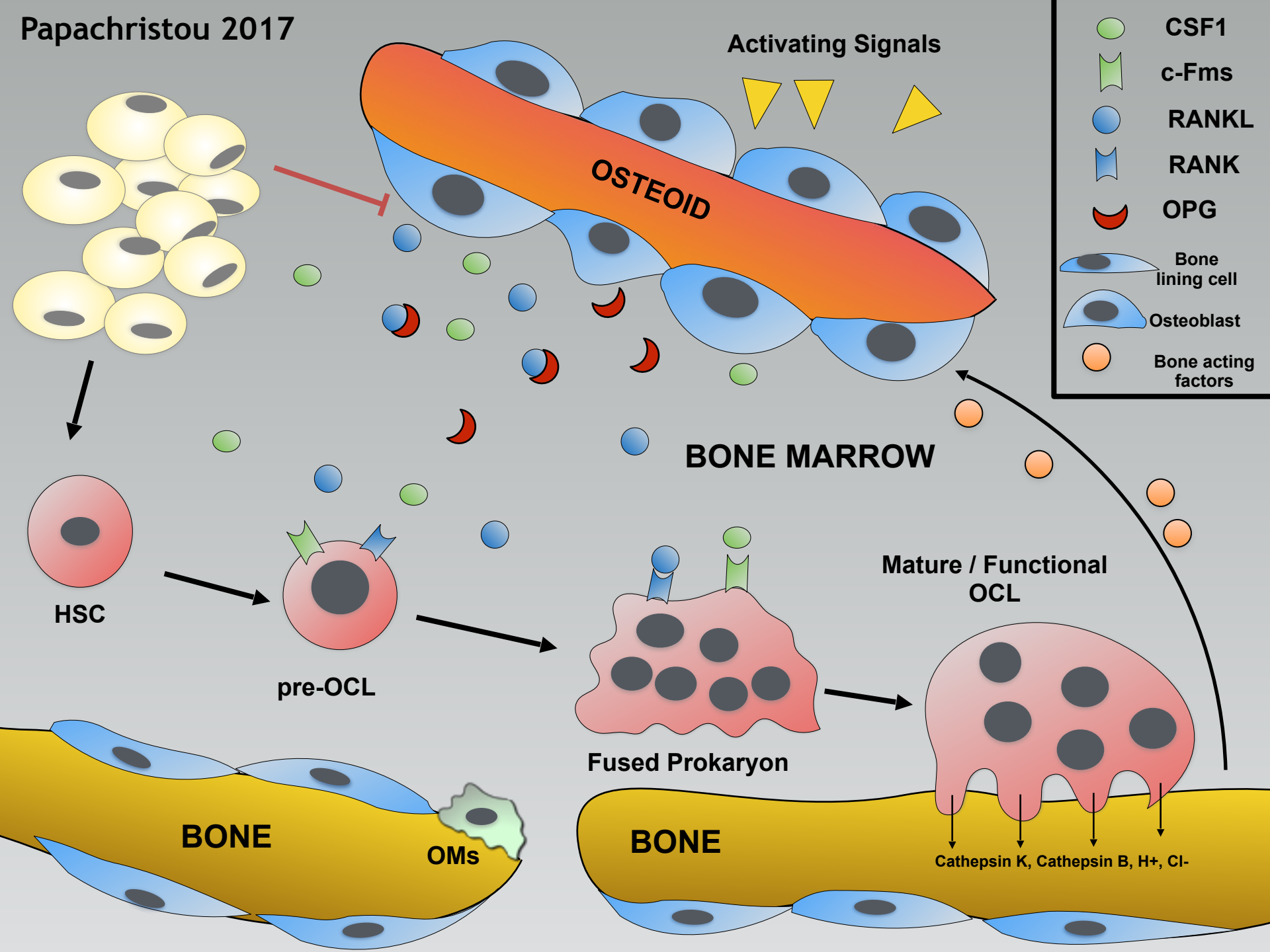


expression in perichondrium,
osteoblasts, chondrocytes

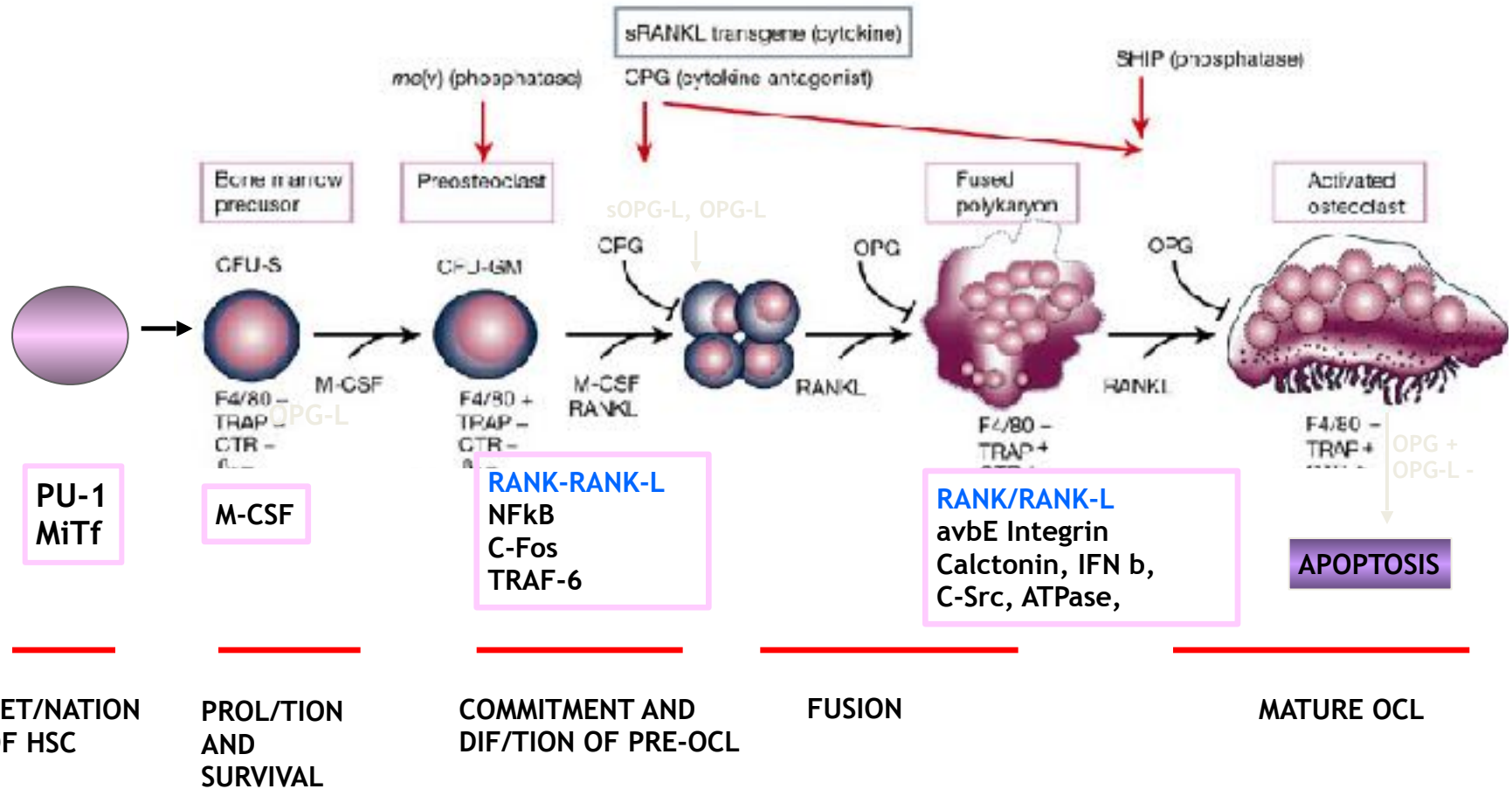
homozygous



no osteoblasts, no bone



OCL Circle of Life



Ανακατασκευή του οστού (Bone remodeling)

Η διαδικασία της αντικατάστασης προϋπάρχοντος οστού από νεοσχηματιζόμενο οστίτη ιστό ονομάζεται **ανακατασκευή** και επιτελείται με τη διαδοχική ενεργοποίηση των μηχανισμών **απορρόφησης** και **σύνθεσης** οστίτη ιστού

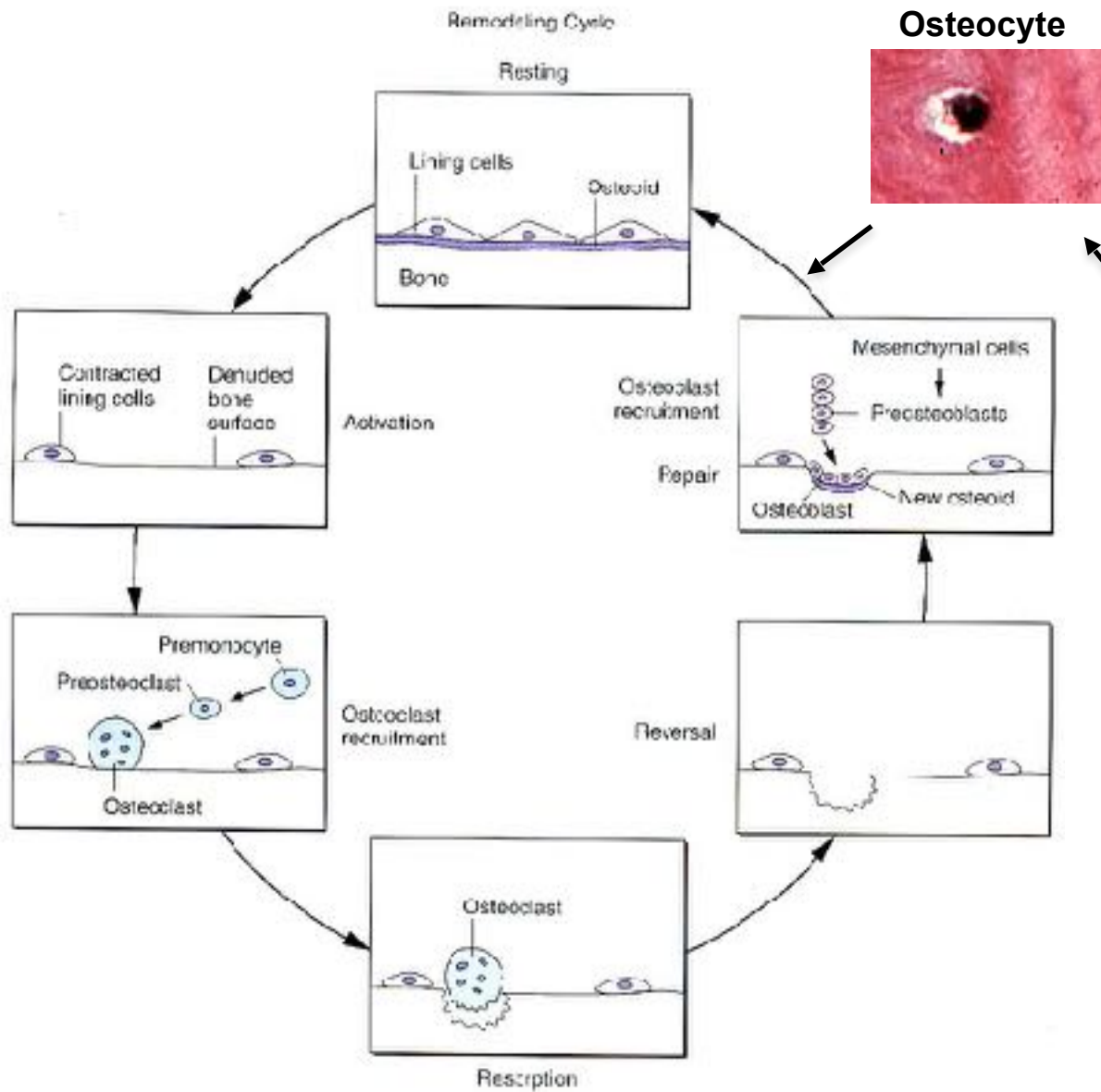
Osteoblast cells form new bones.



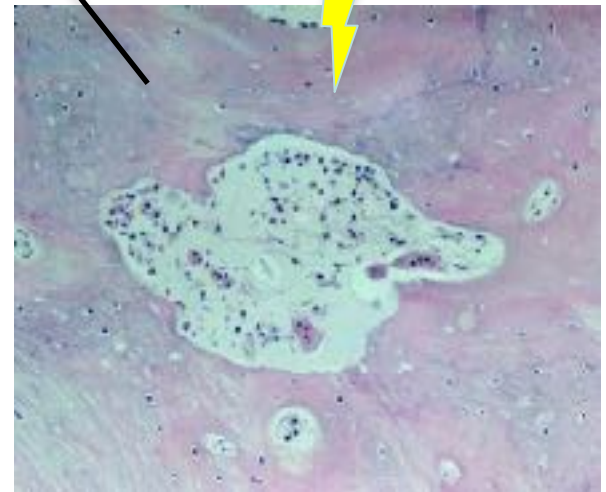
Osteoclast cells dissolve old bones.



Bone Remodeling



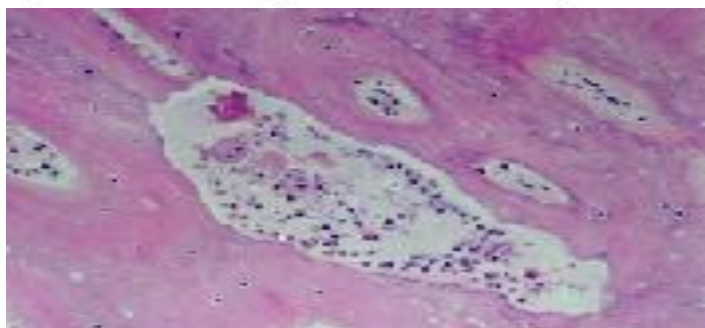
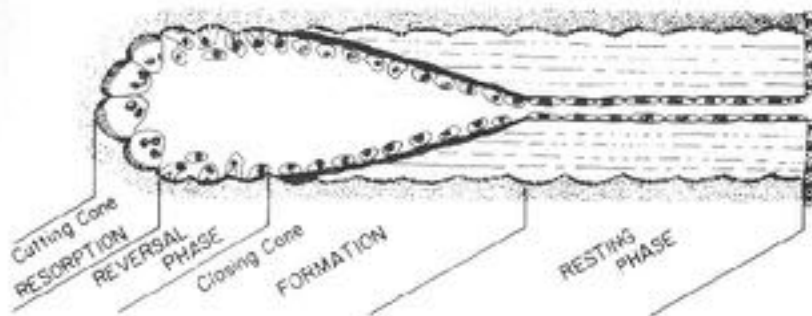
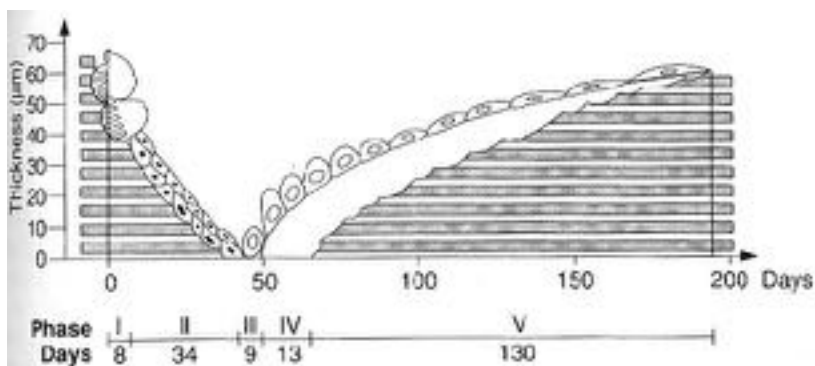
Microfractures



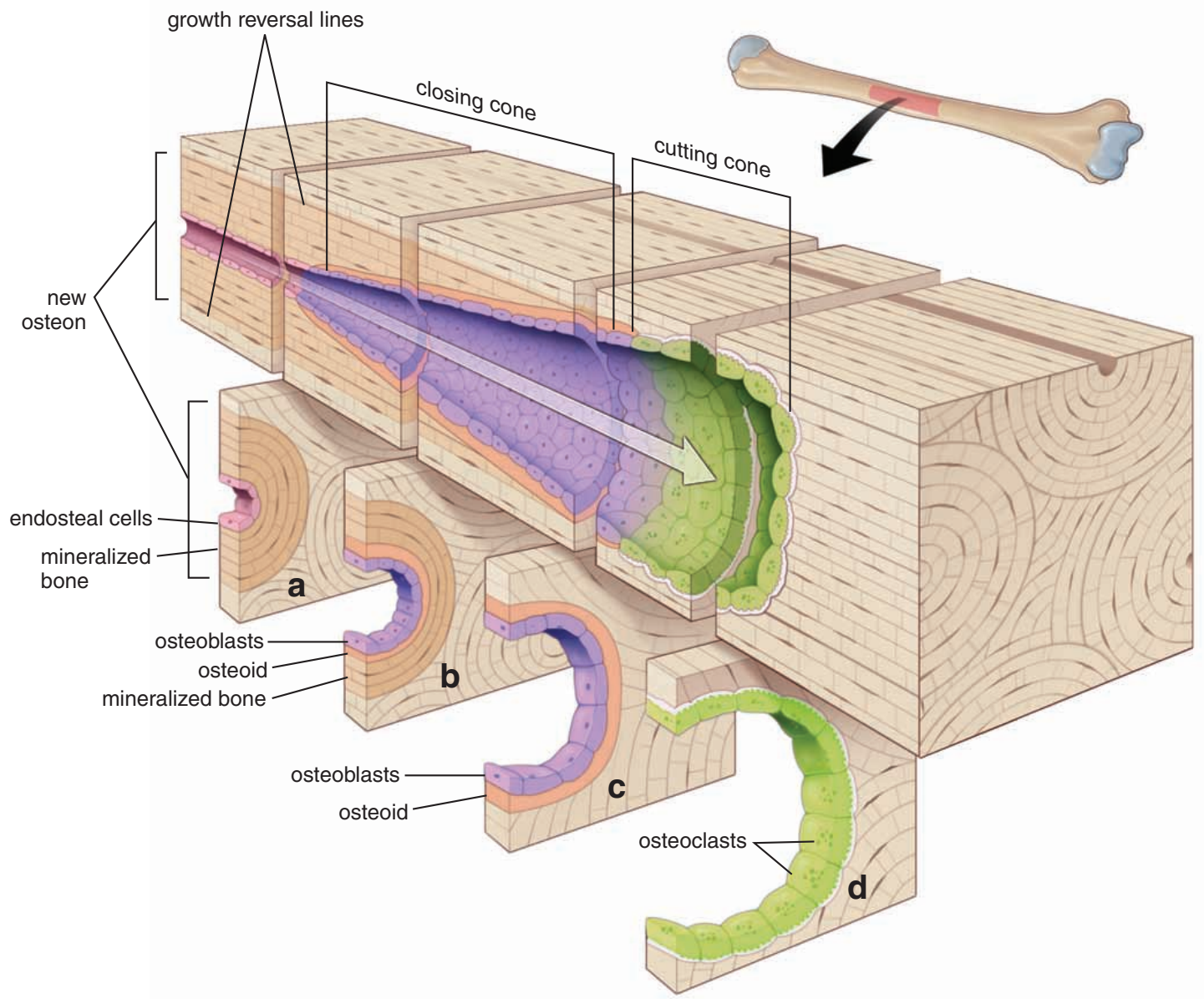
Ανακατασκευή του οστού (Bone remodeling) (2)

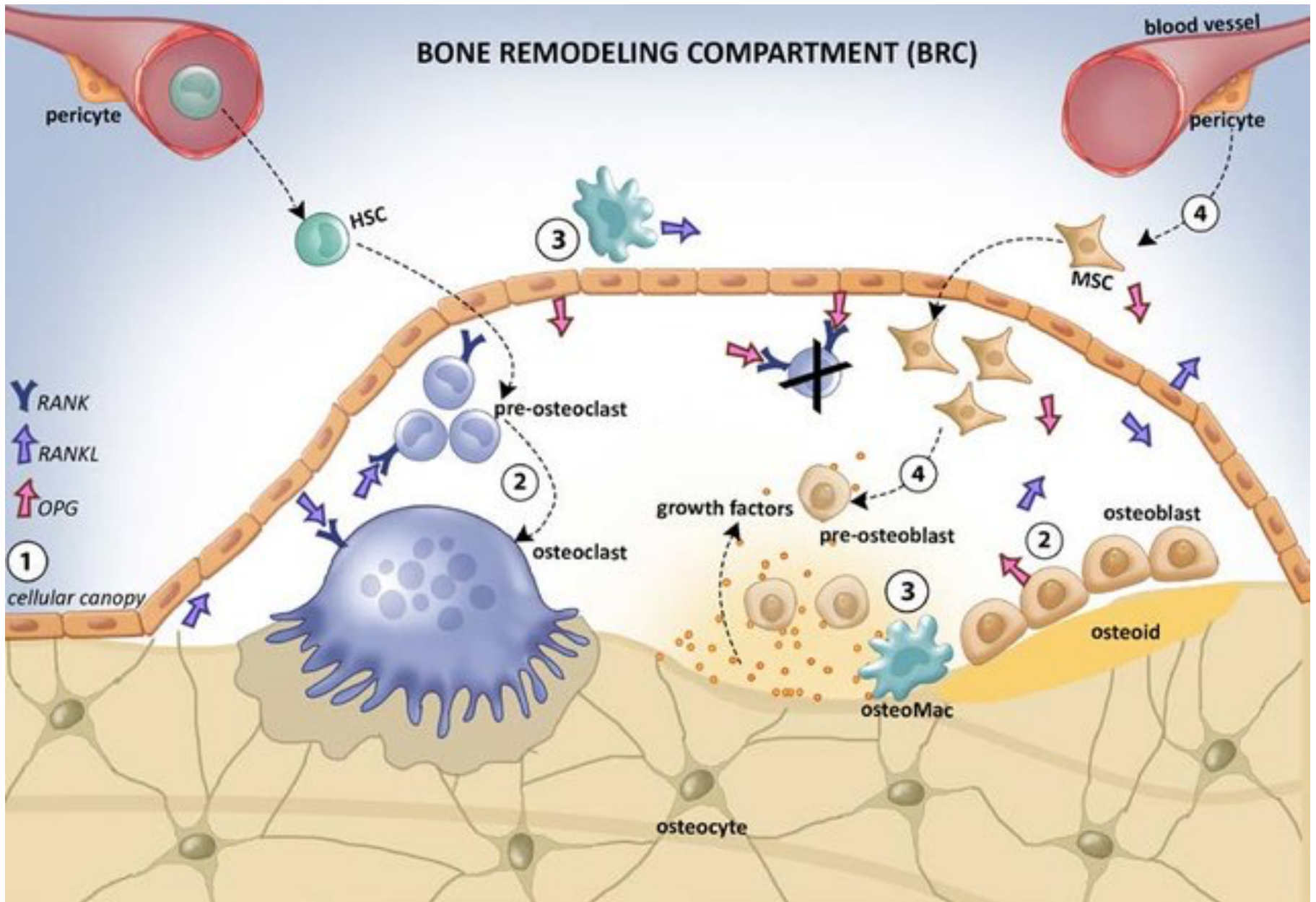
- Η ανακατασκευή συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής
- Η ανακατασκευή γίνεται στις οστικές επιφάνειες, σε διάσπαρτες εστίες, οι οποίες είναι μεταξύ τους γεωγραφικά και χρονικά ανεξάρτητες
- Μονάδες Οστικής Ανακατασκευής (ΜΟΑ) → OBL, OCL, και ποσότητα οστού που έχει υποστεί ανακατασκευή

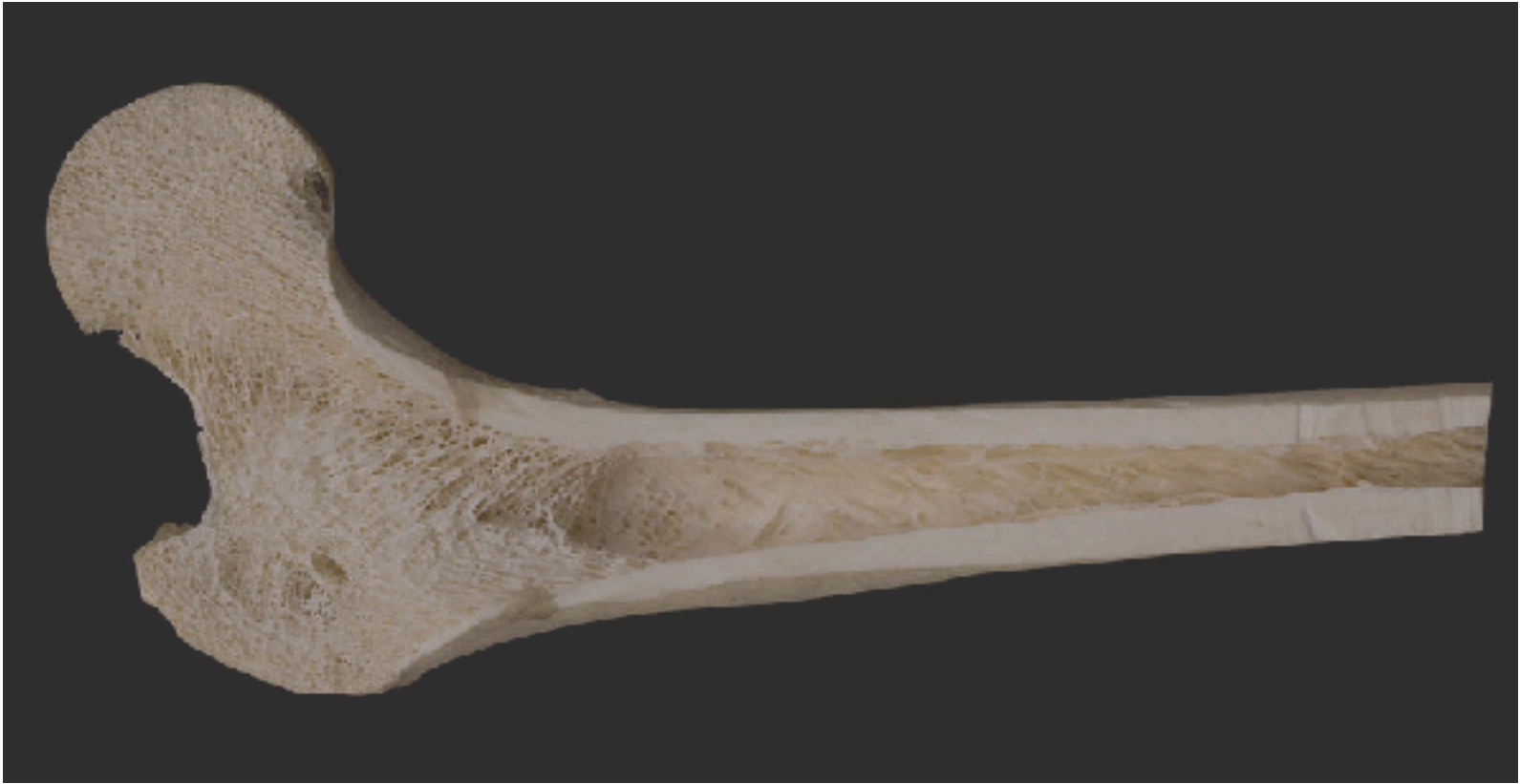
Ανακατασκευή του οστού (Bone remodeling) (4)



- Ο χρόνος που απαιτείται για την ανακατασκευή μιας MOA είναι **3-6 μήνες**
- Φάση απορρόφησης οστού: **10 d**, φάση παραγωγής: **3 mos**
- **3%** του φλοιώδους οστού και **26%** του σπογγώδους ανακατασκευάζεται / έτος
- **Ταχύτητα ανακατασκευής σπογγώδους > φλοιώδους** → επαφή με κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες του MO







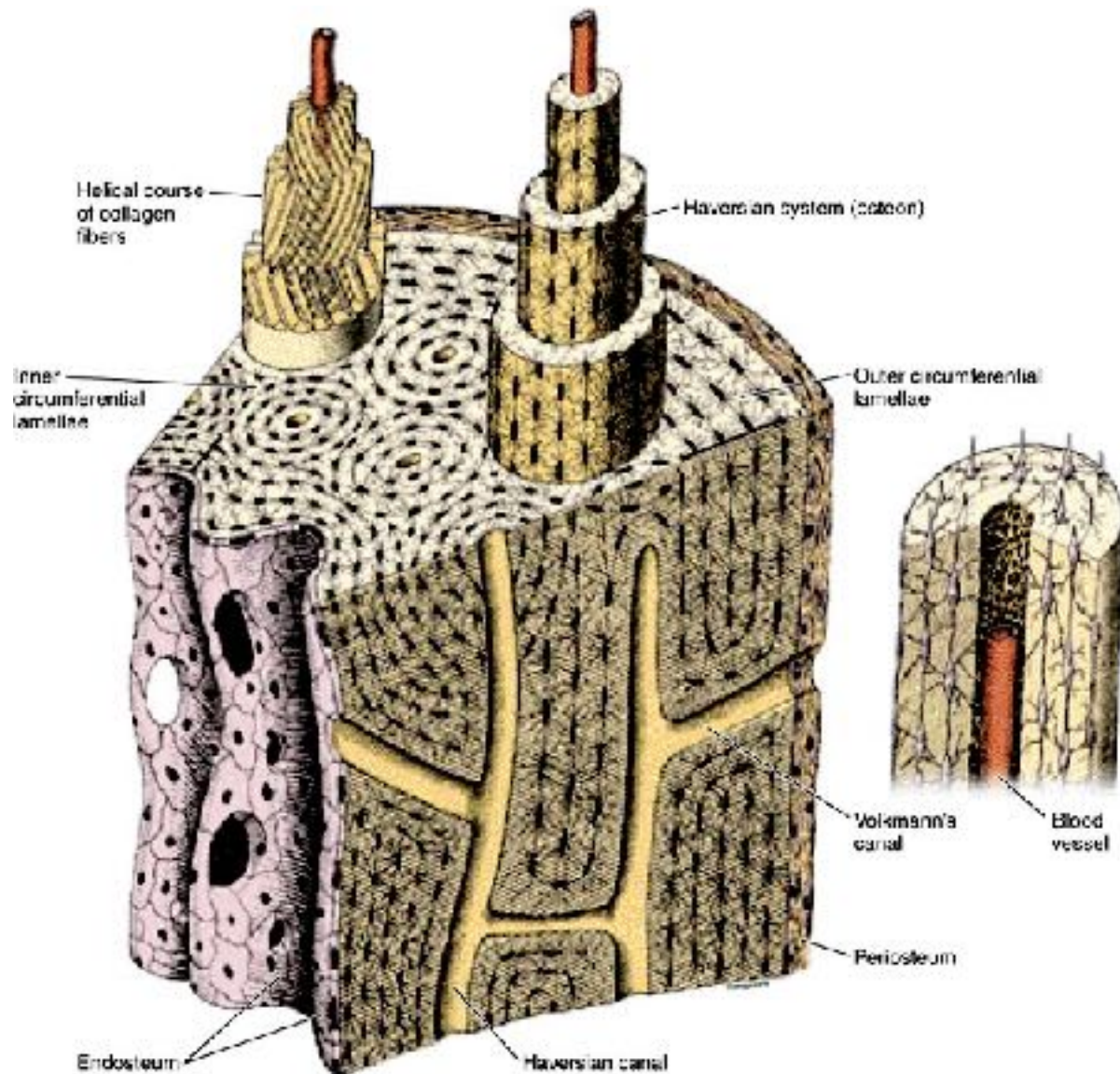
Note the gross differences between the spongy bone and the compact bone in the above photo.

Do you see the trabeculae?

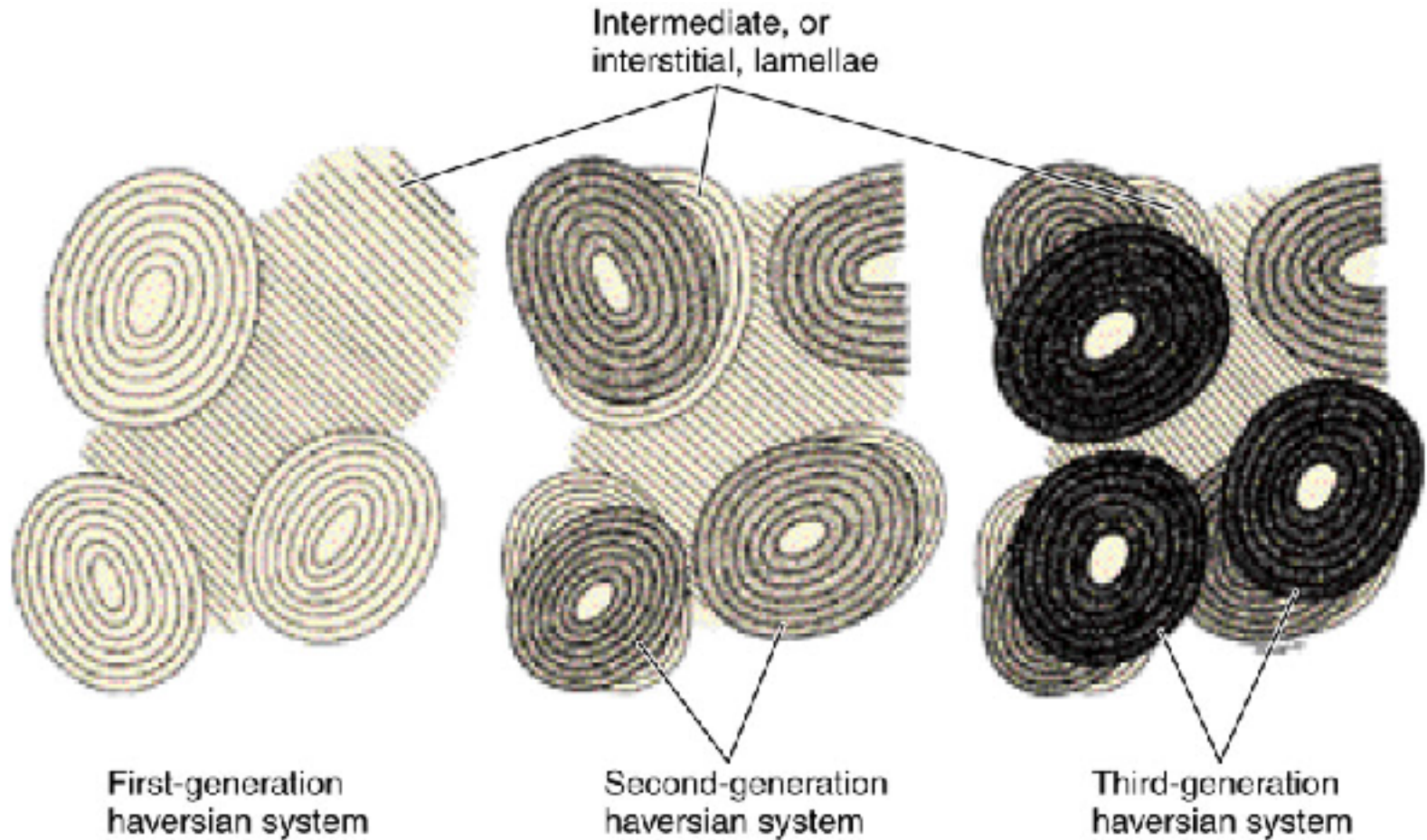
Φλοιώδες/Συμπαγές Οστό

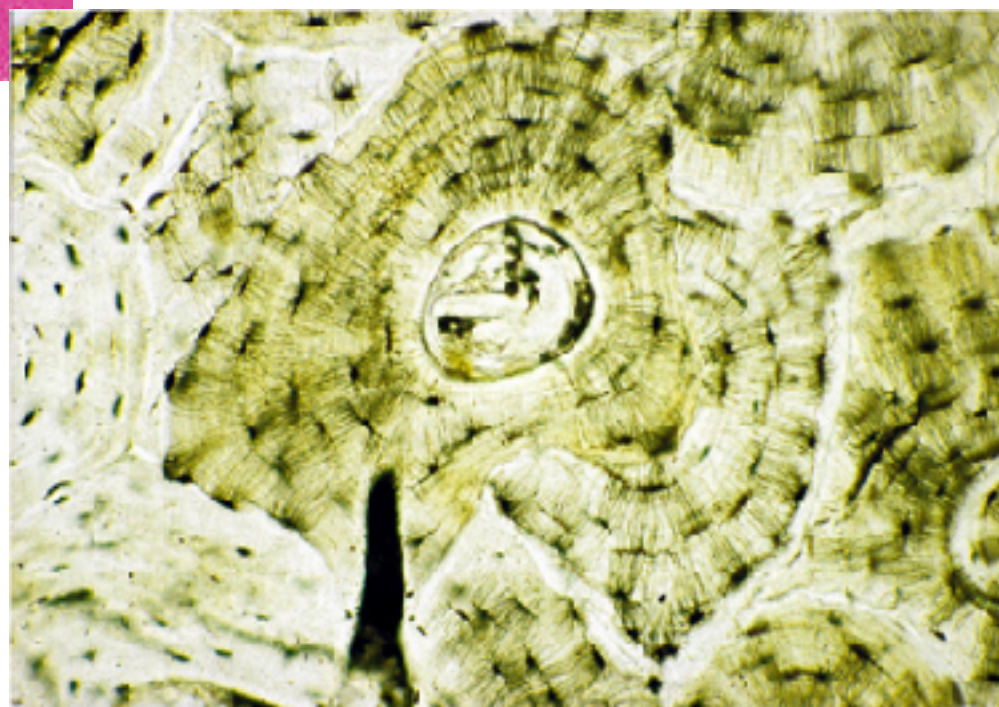
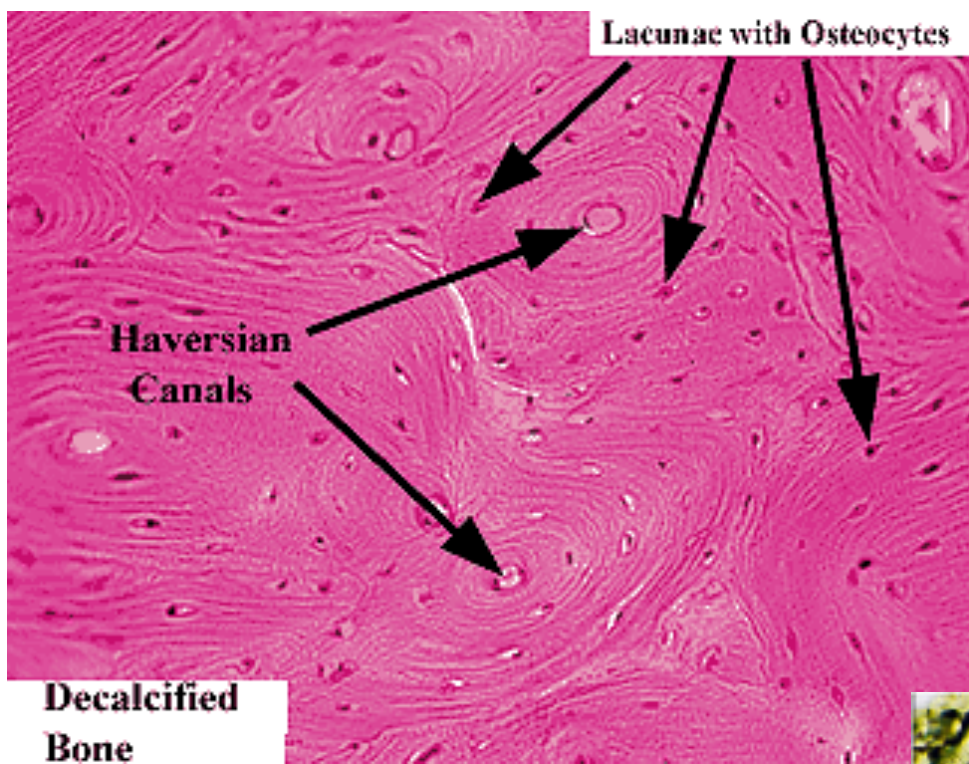


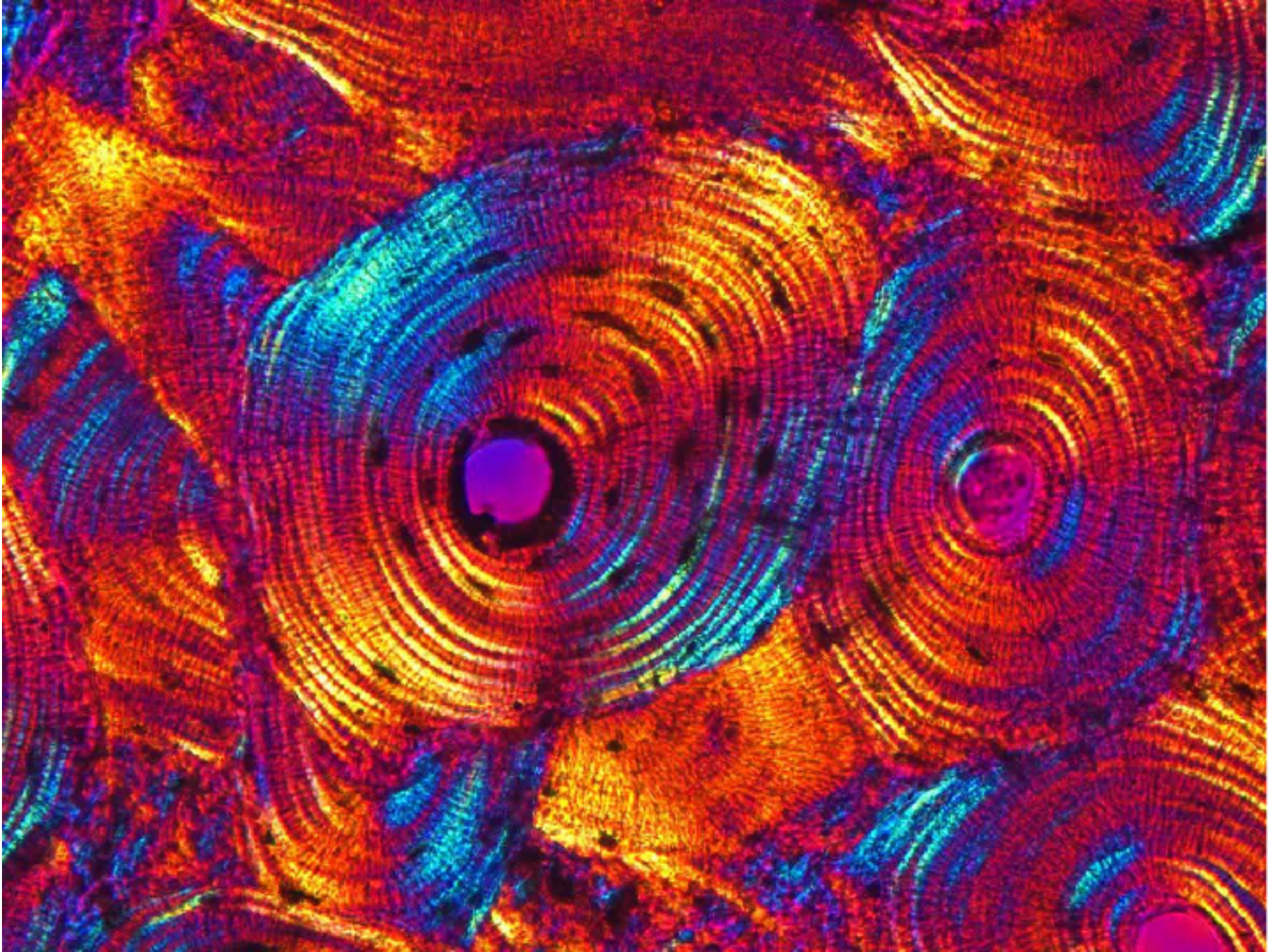
Οστεώνας



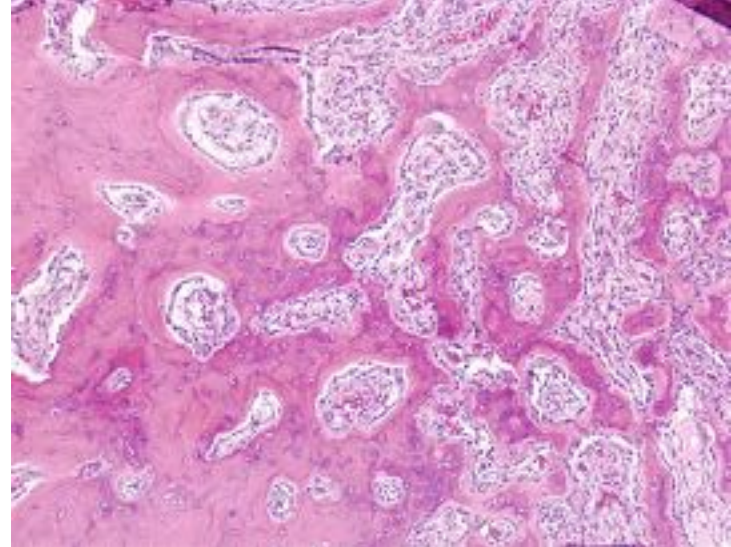
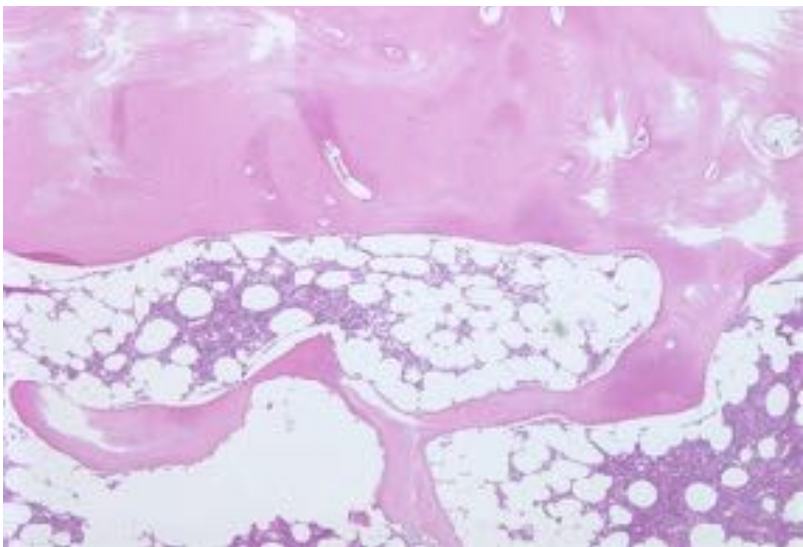
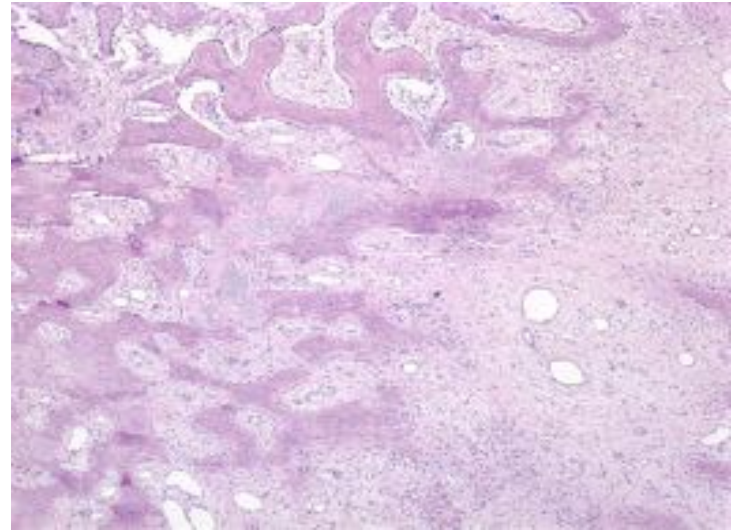
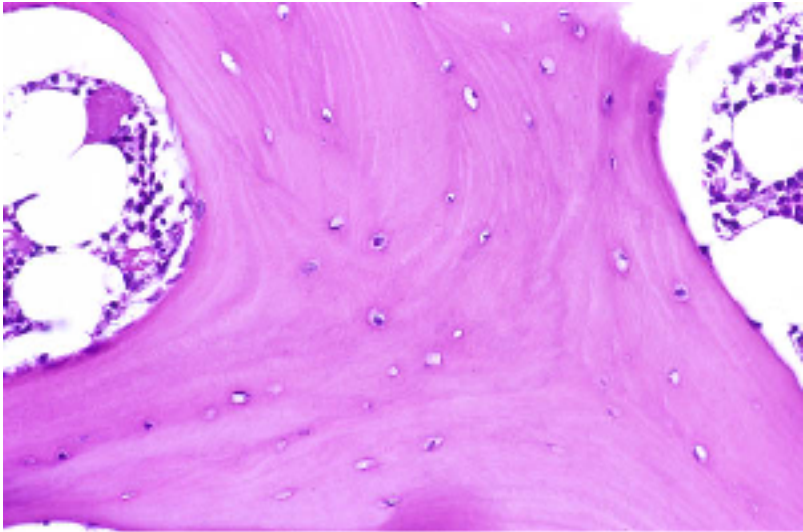
Οστεώνας



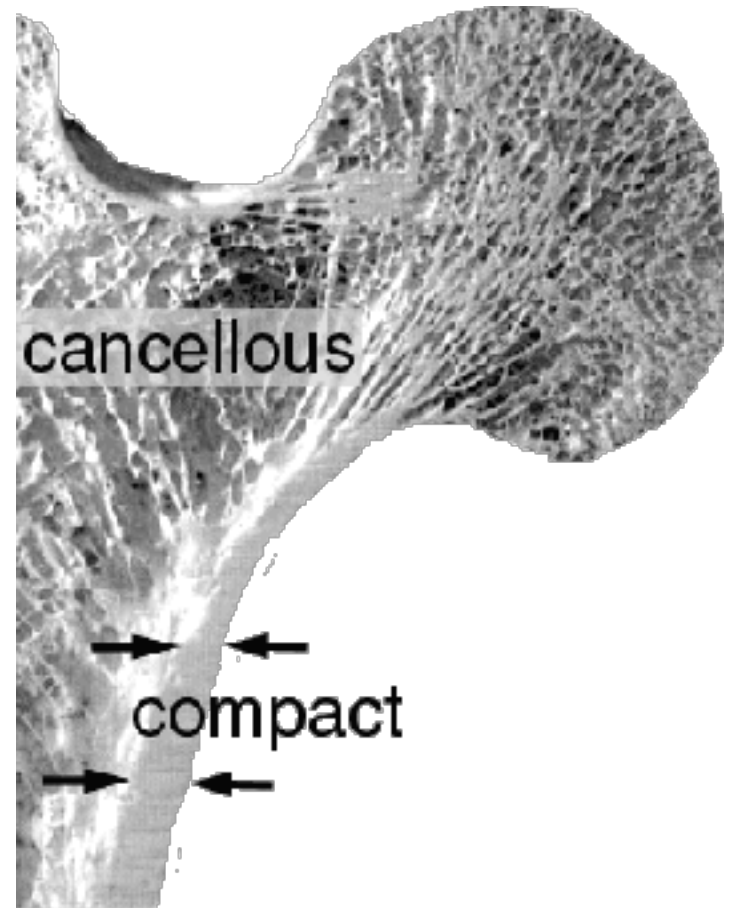




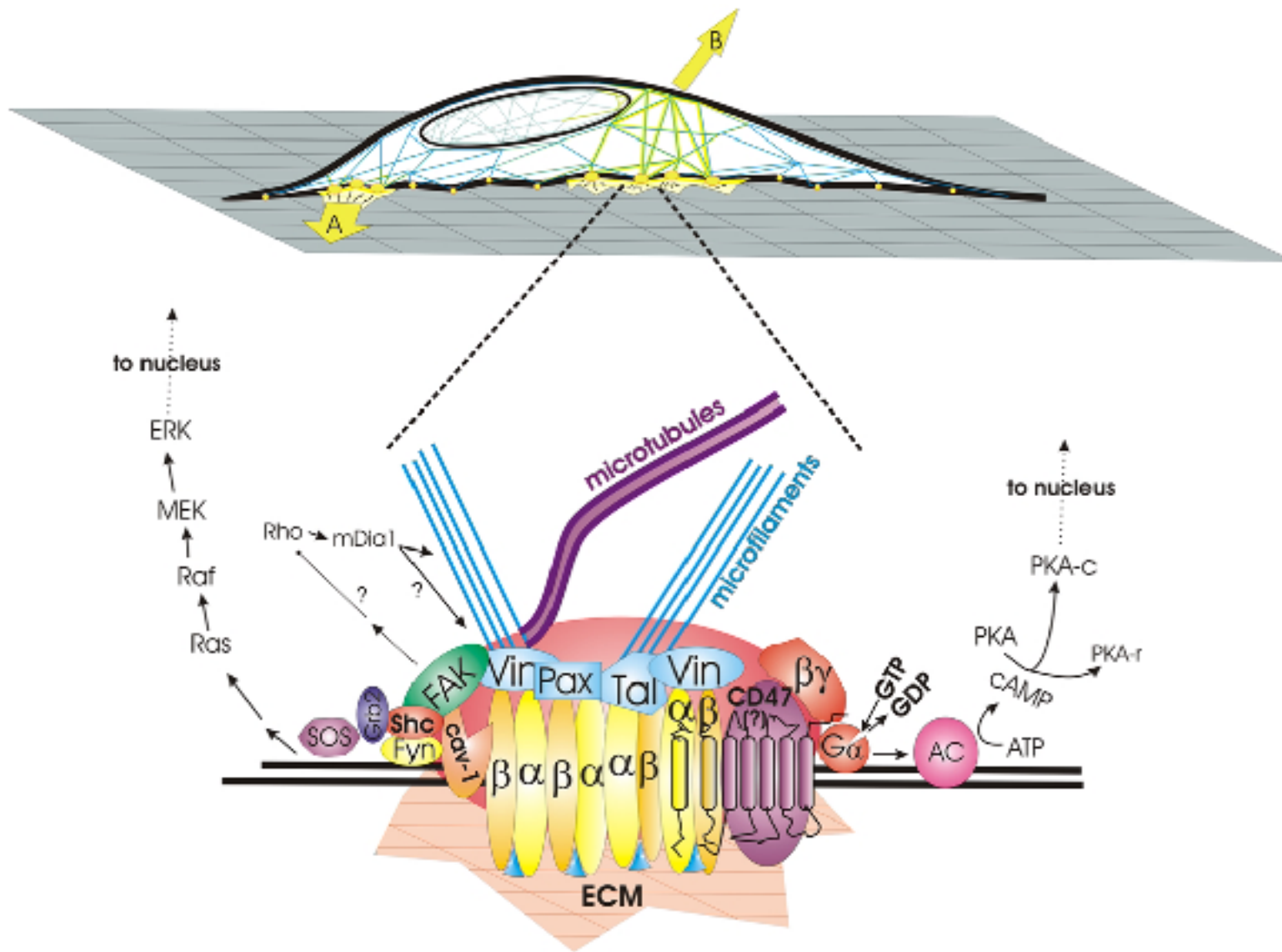
Ώριμος και Ανώριμος ΟΟ



Νόμος του Wolf

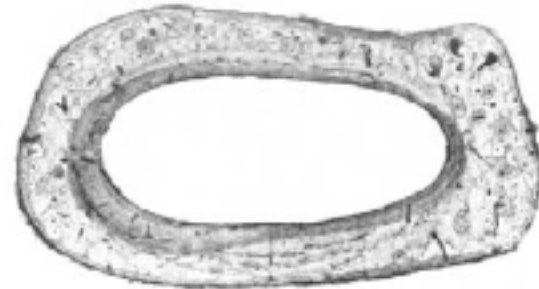


ECM and Mechanotransduction

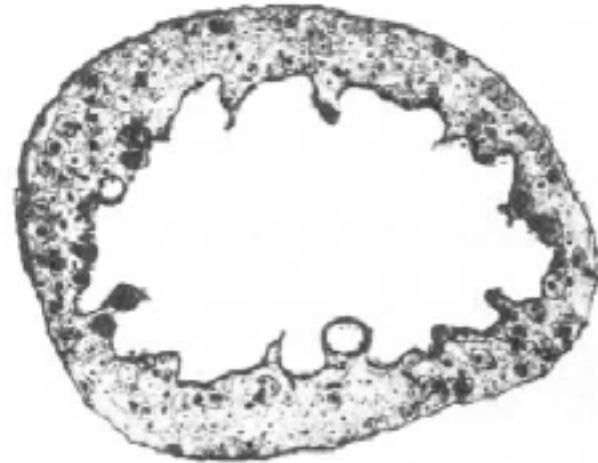
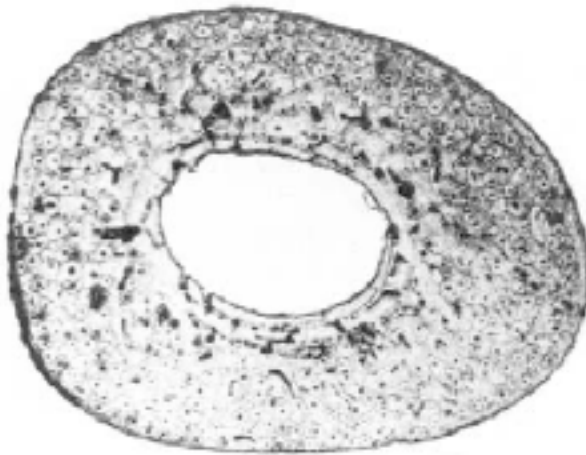


Ακίνητοποίηση 40 ημερών

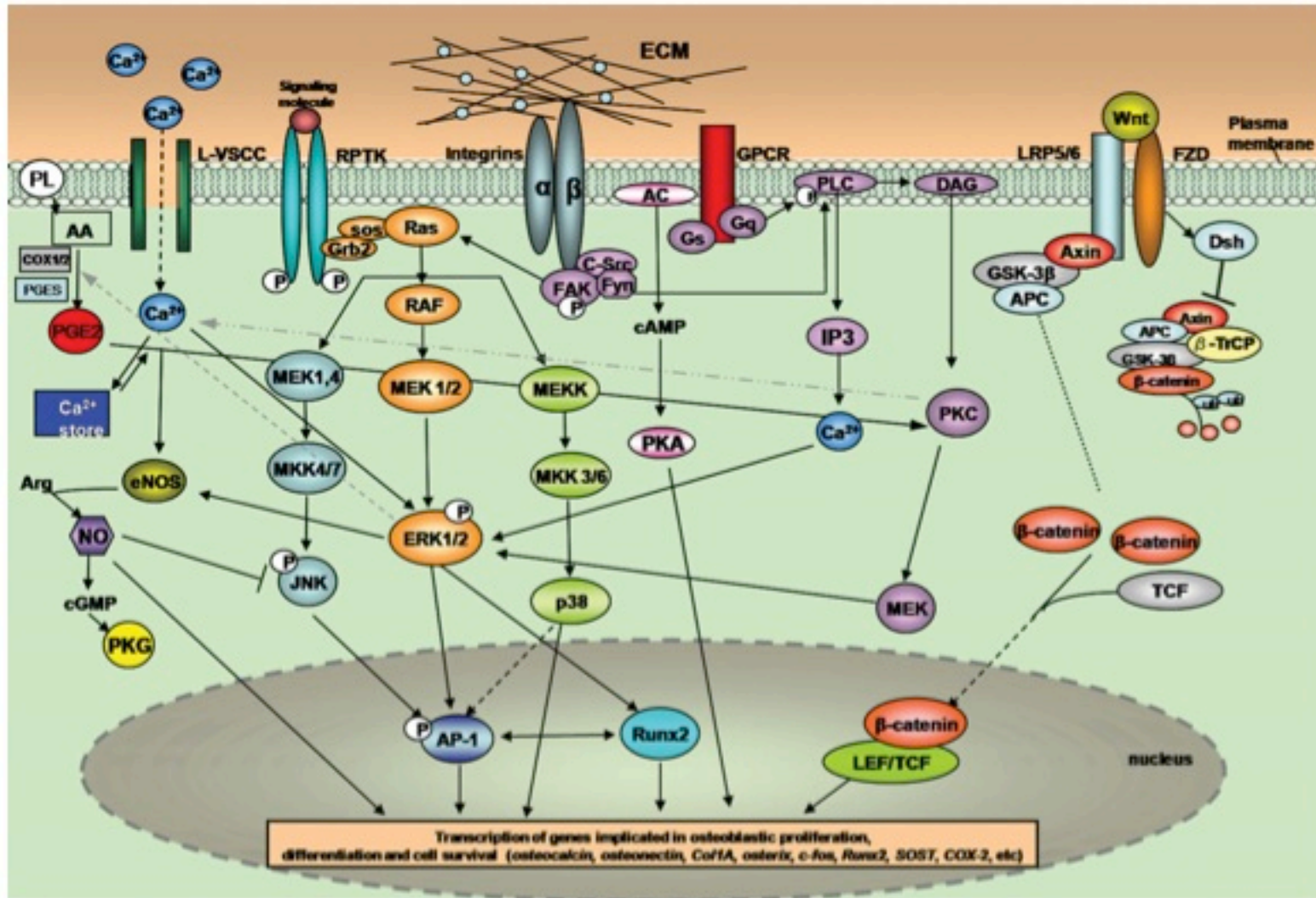
Growing

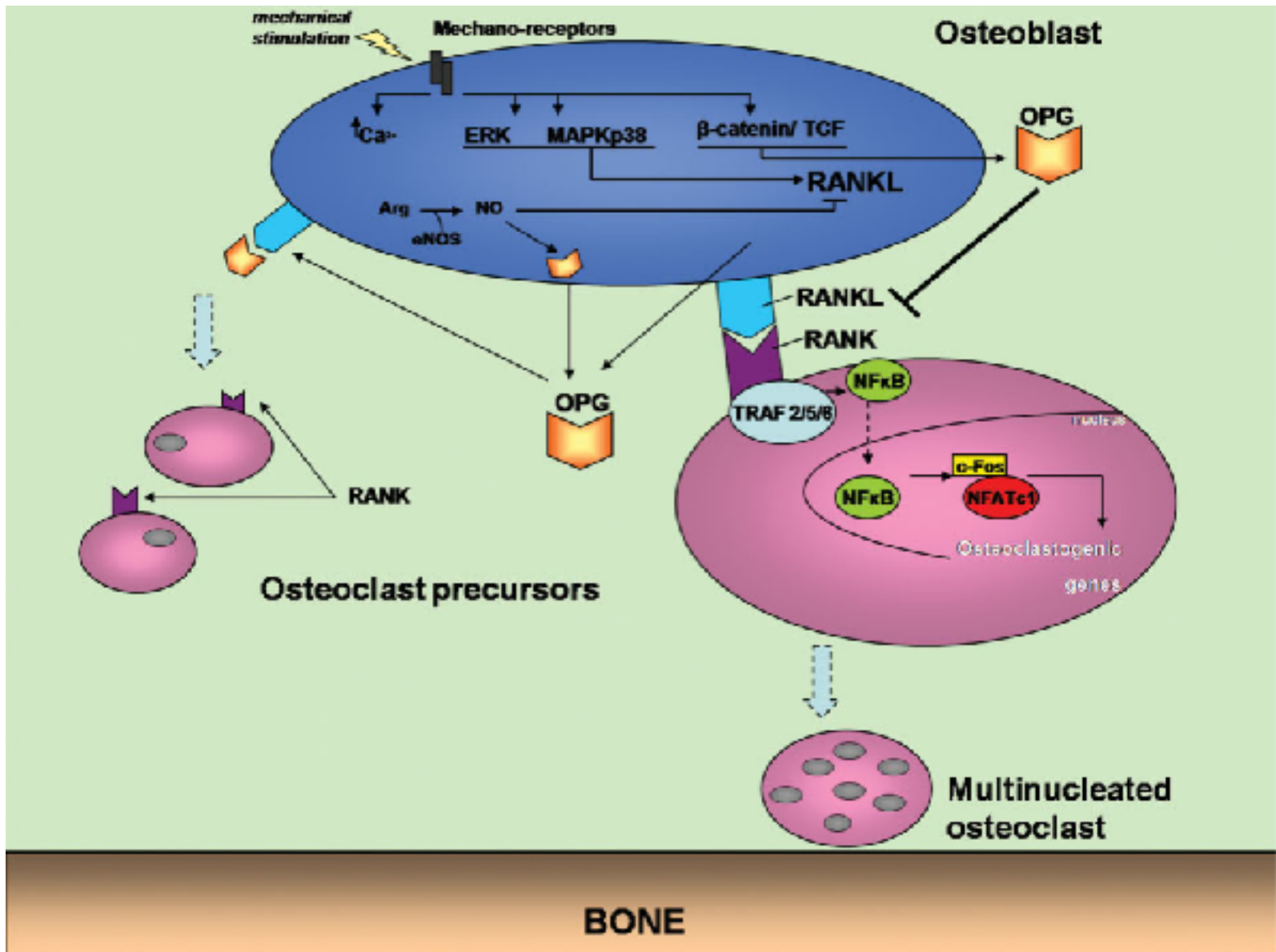


Mature

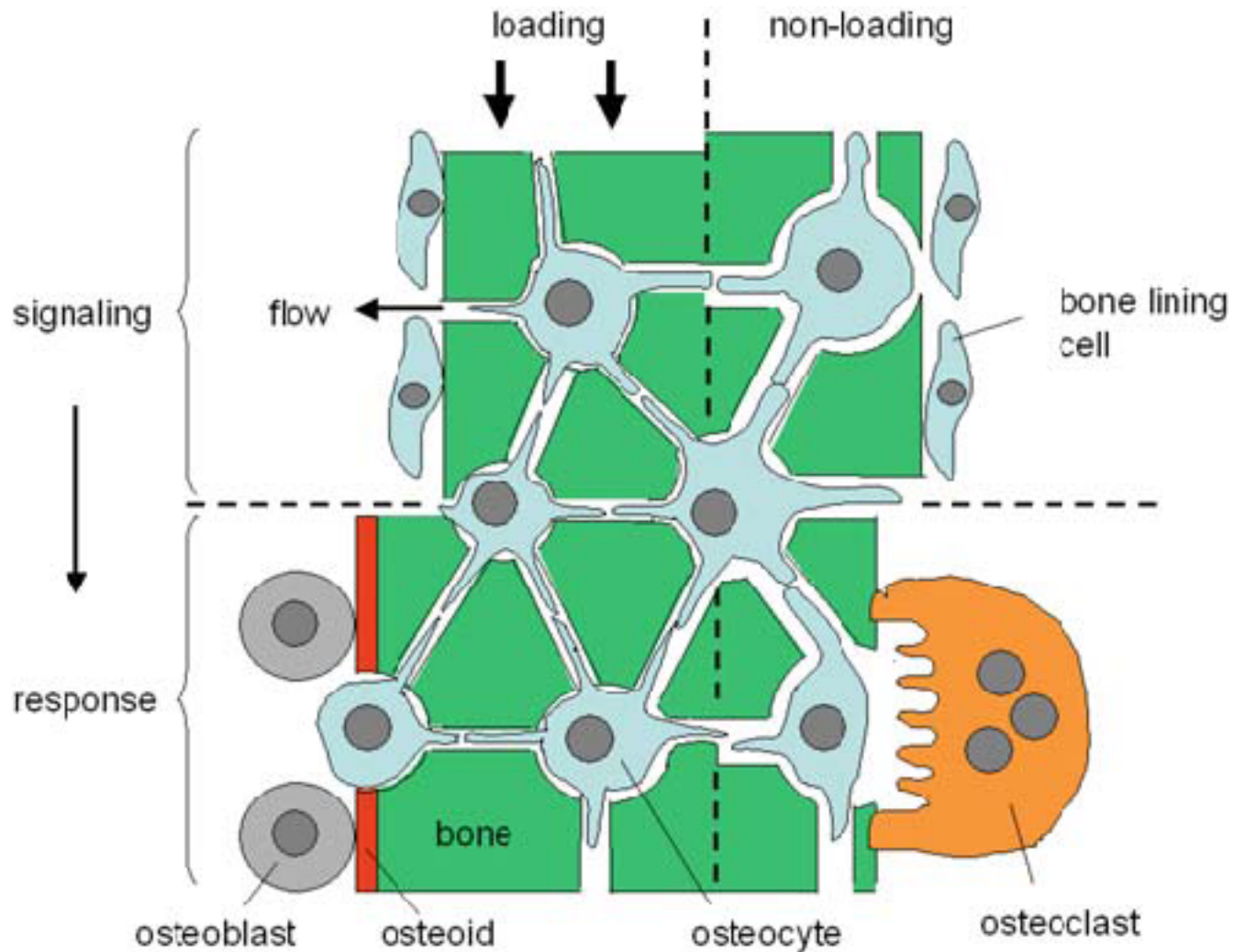


Mechanotransduction Signaling

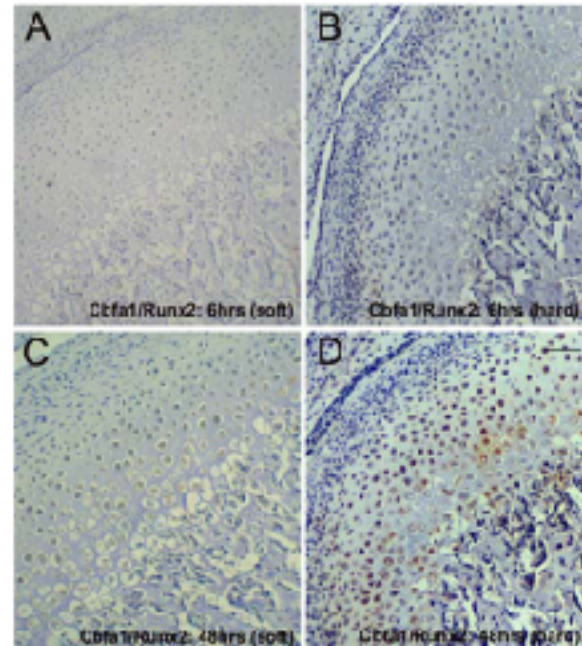
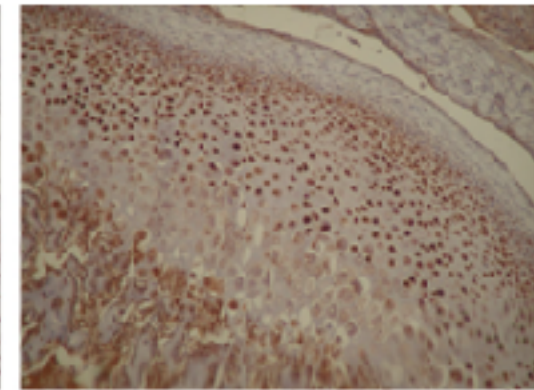
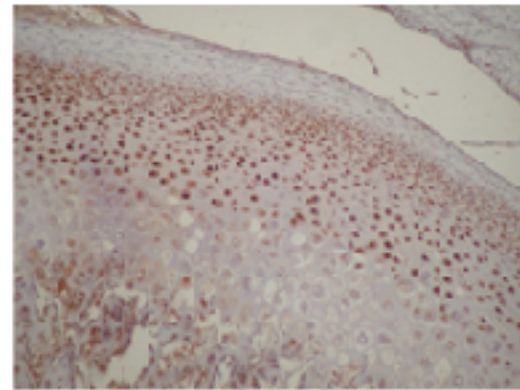
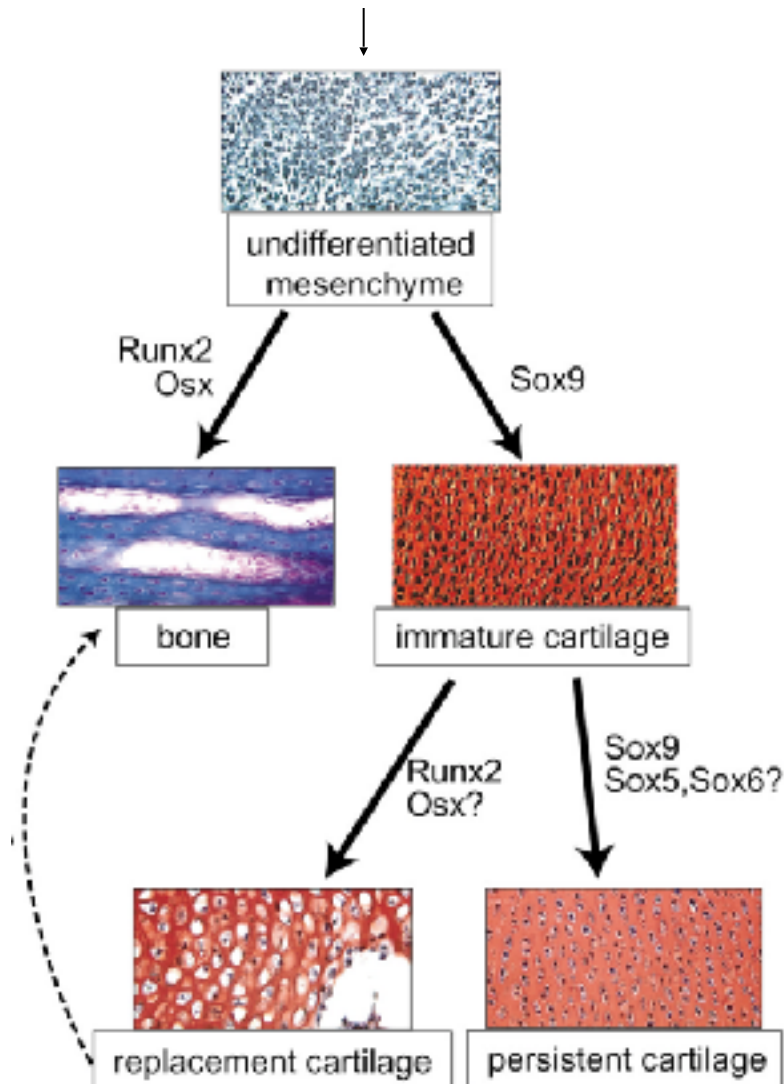




Mechanotransduction in Bone



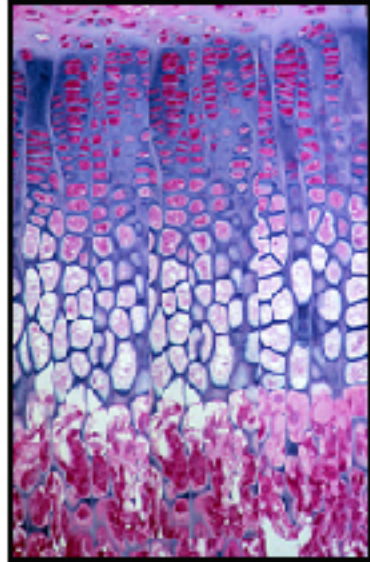
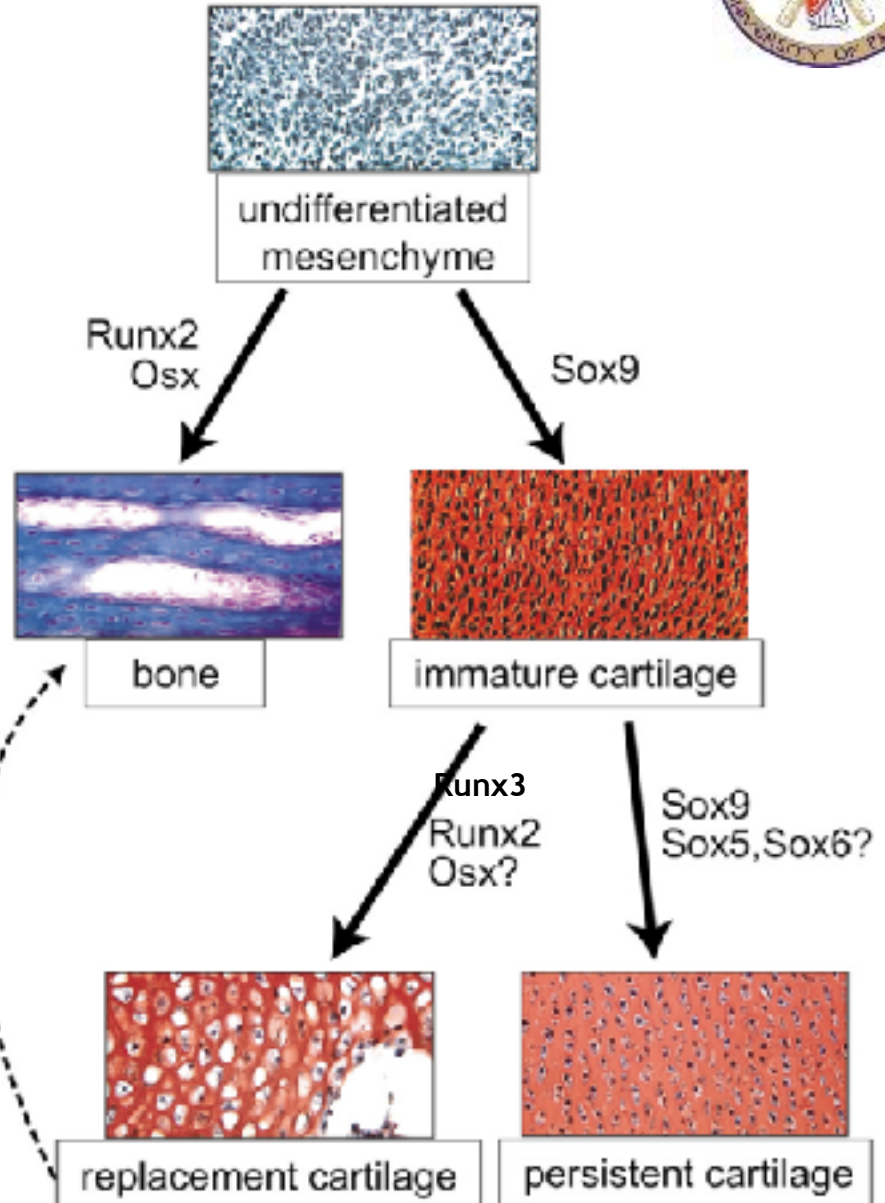
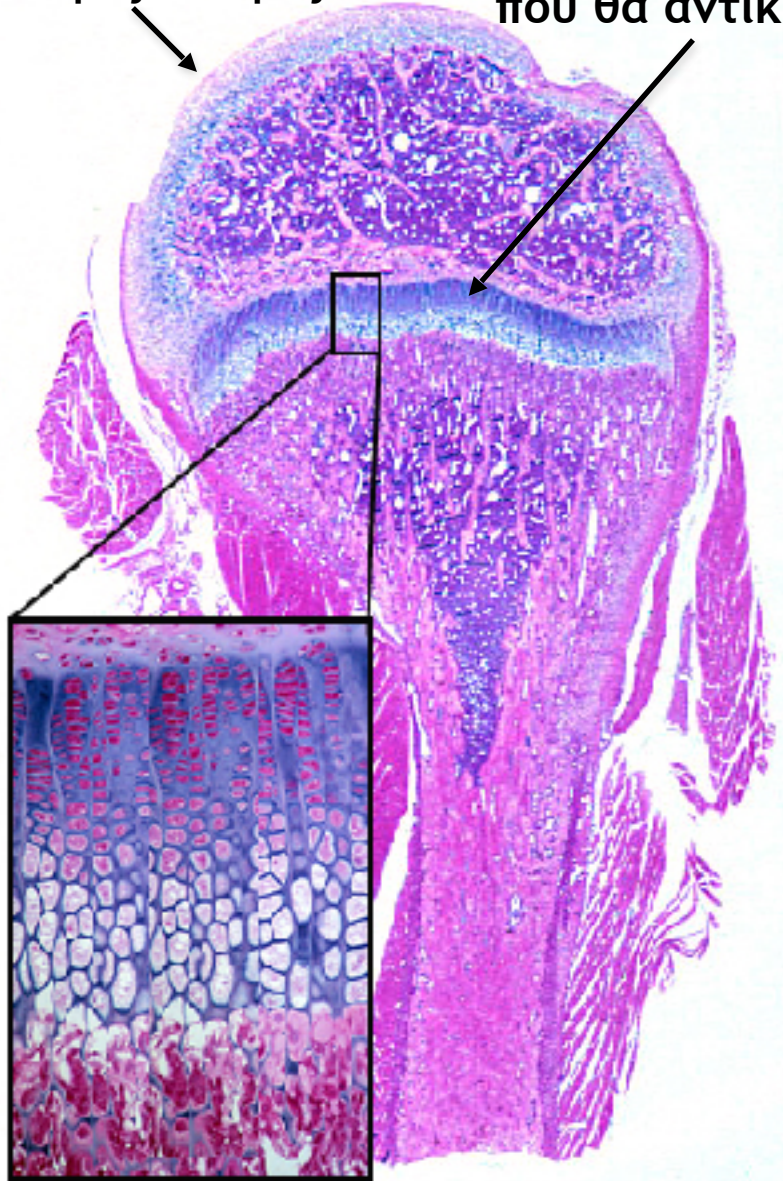
Mechanical Stimulation (other stimuli)



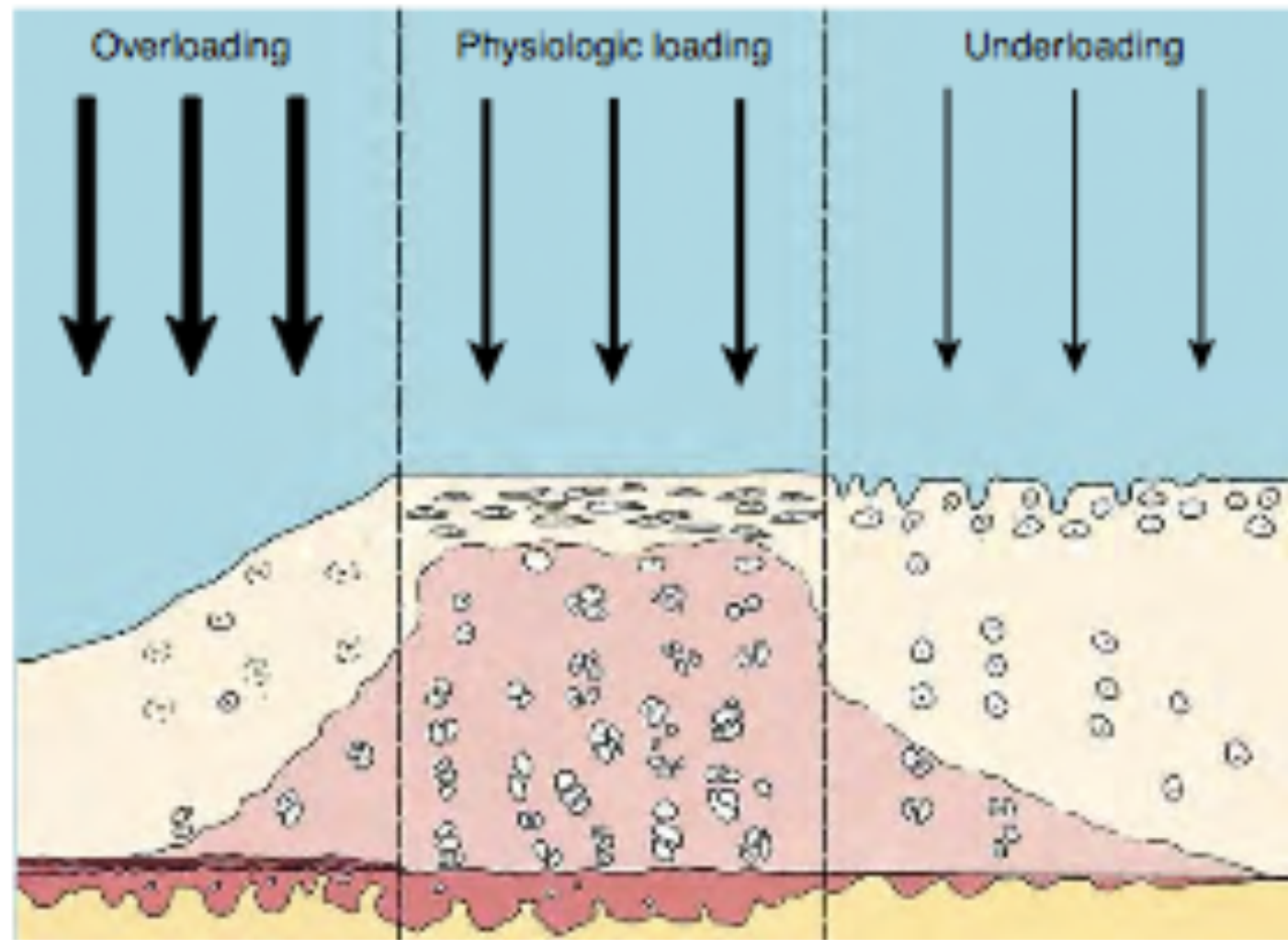


Μόνιμος Χόνδρος

Χόνδρος που θα αντικατασταθεί



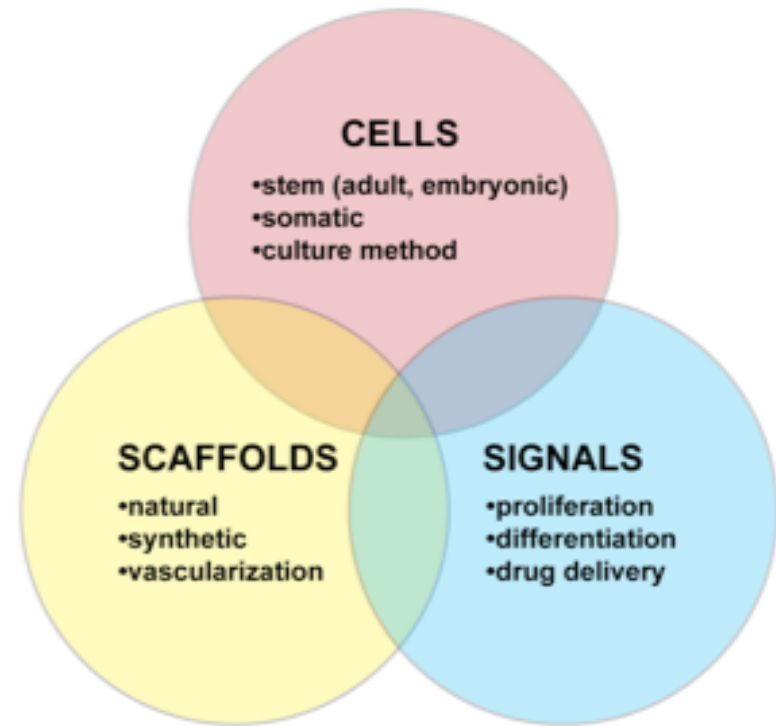
Cartilage and Mechanical Loading

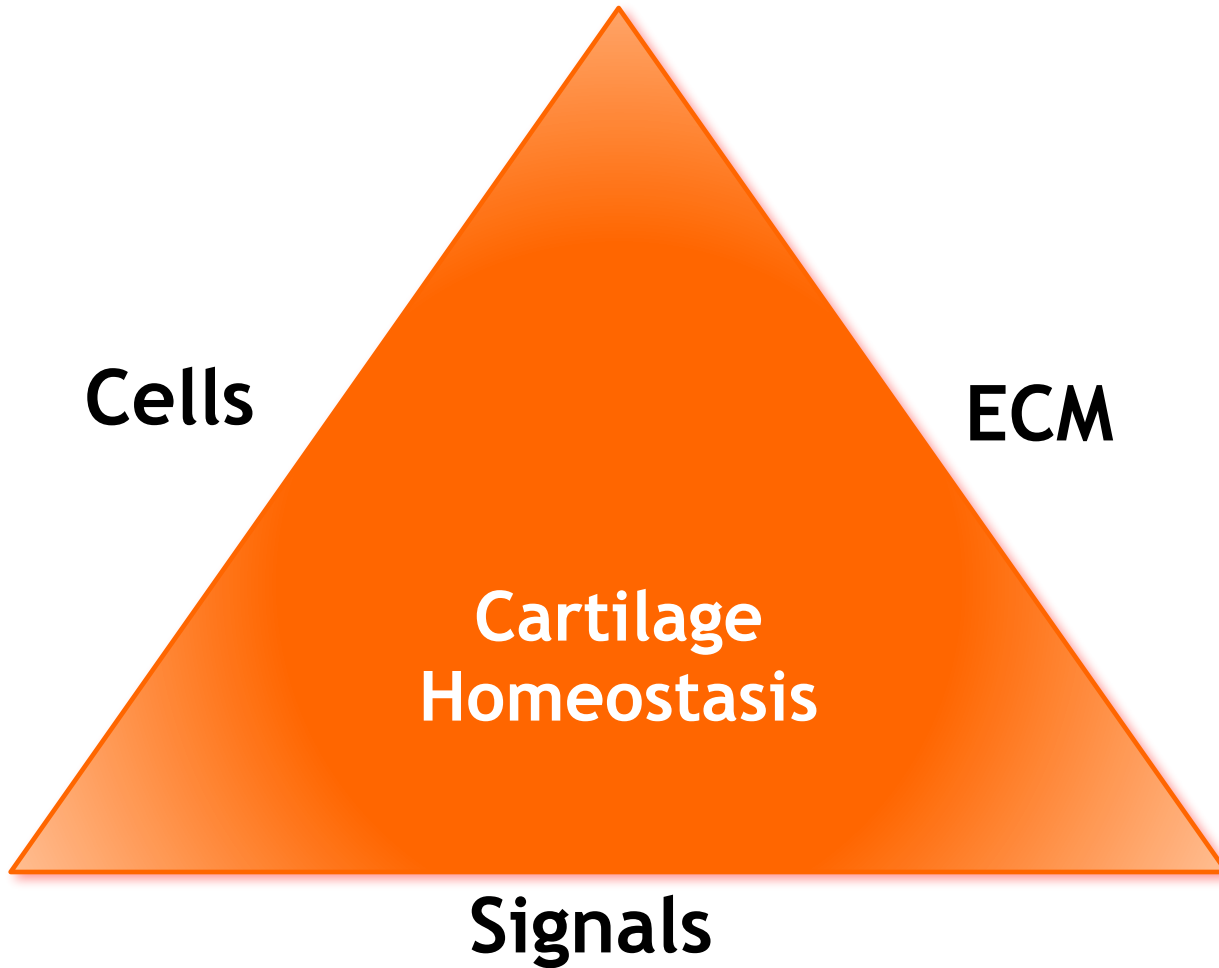


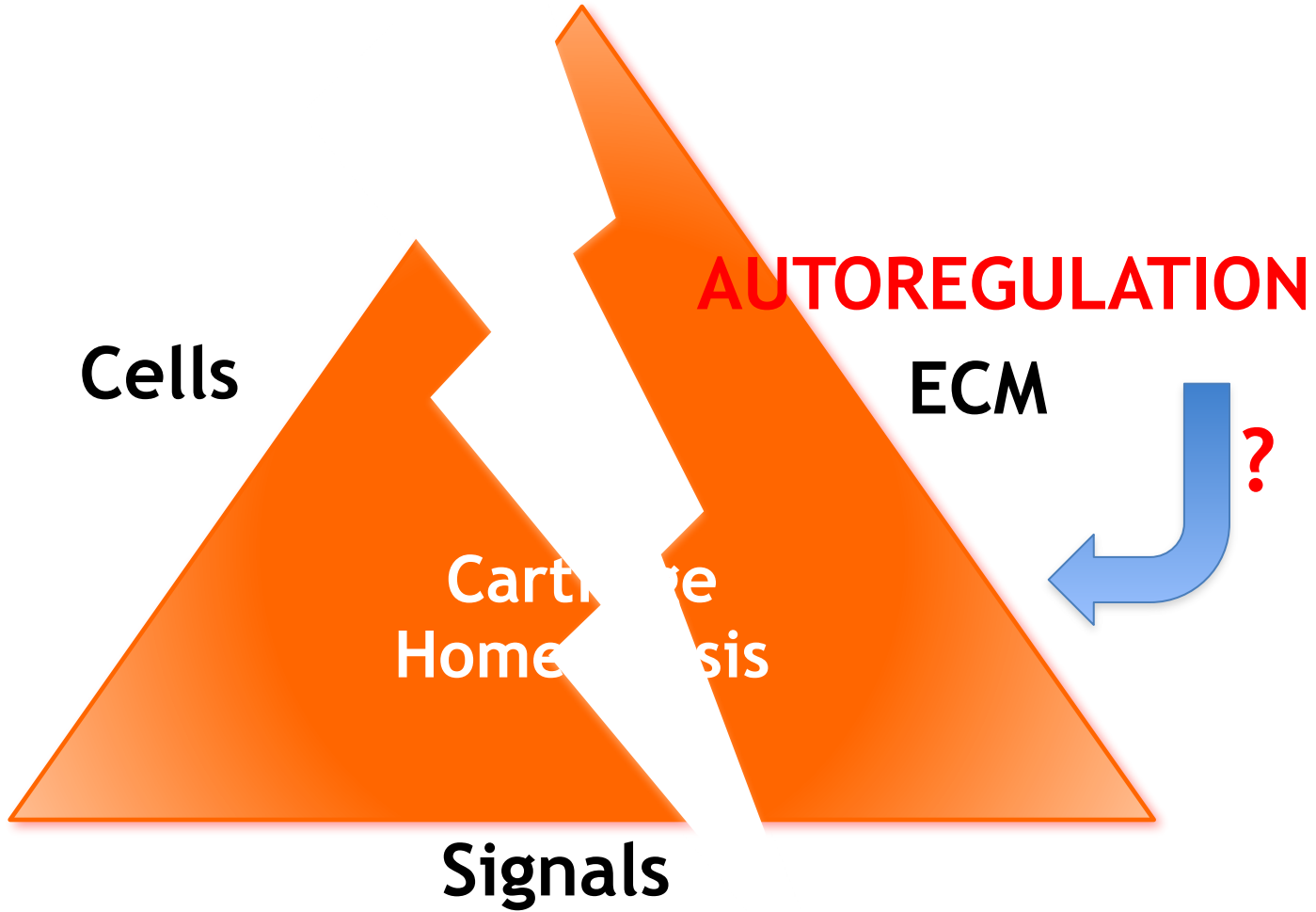


Applications

- Fracture healing
- Osteogenesis imperfecta
- non- or delayed union
- large bone defects - traumatic, congenital
- Osteoporosis
- Cartilage repair







..τέλος 1ου μέρους

Βασικές Αρχές Ιστολογίας Χόνδρου

Δ. Παπαχρήστου
Καθηγητής

Τύποι Χόνδρου

Υαλοειδής χόνδρος:

- ο πιο κοινός τύπος
- κυρίως κολλαγόνο τύπου II

Ελαστικός χόνδρος:

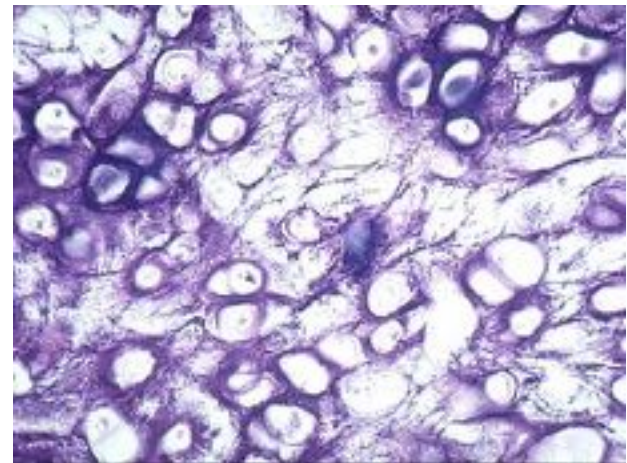
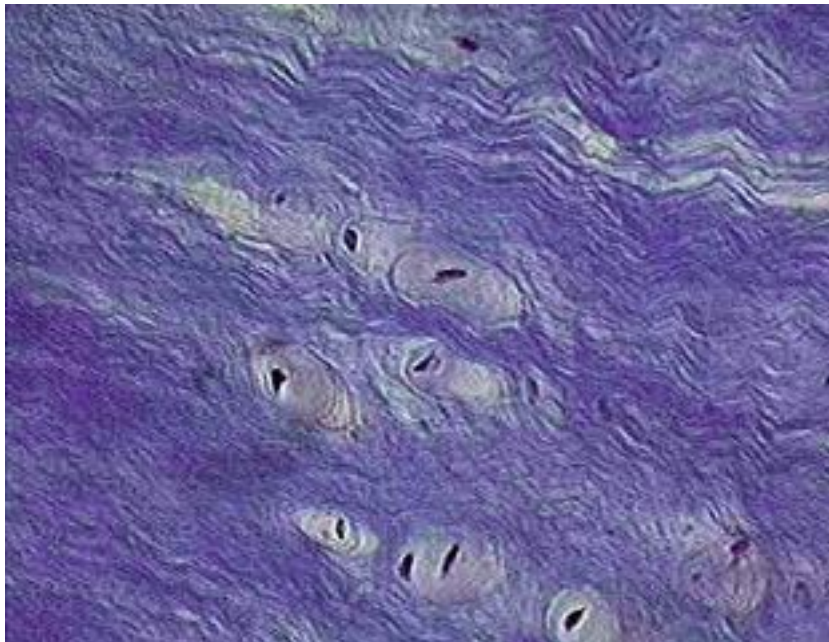
- ελαστικές ιδιότητες
- κολλαγόνο τύπου II και ελασίνη

Ινώδης χόνδρος:

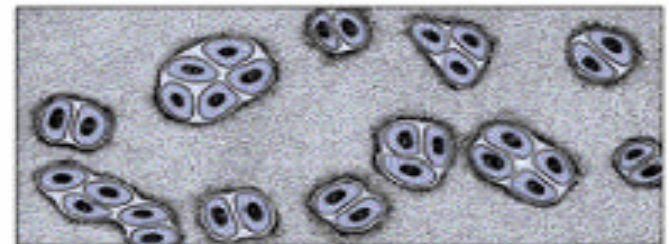
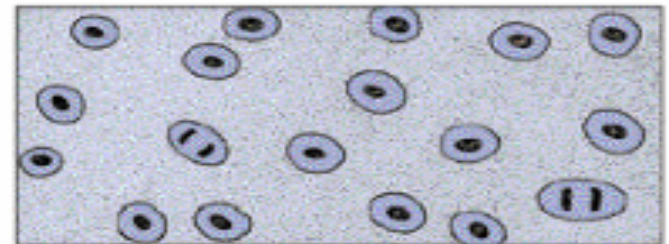
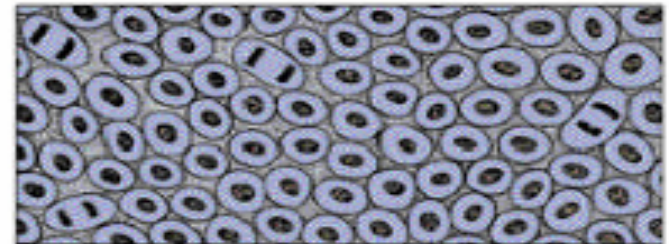
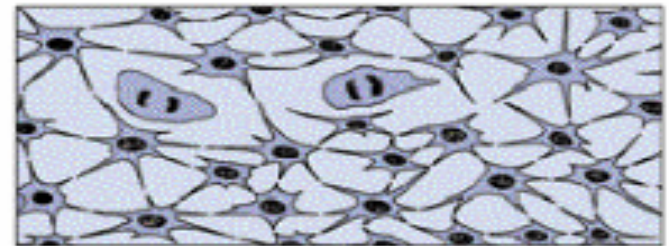
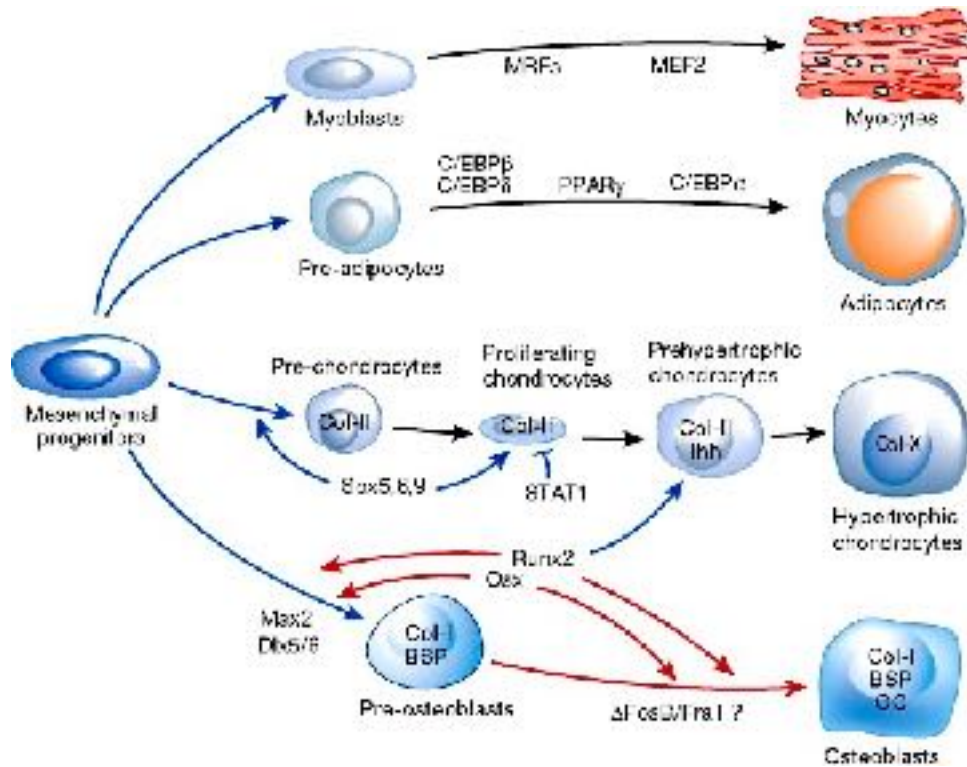
- ισχυρός, ↑στηρικτική ικανότητα
- κυρίως κολλαγόνο τύπου I

Τύποι Χόνδρου

- Υαλοειδής
- Ελαστικός
- Ινώδης



Ιστογένεση ΥΧ



Αύξηση χόνδρου:

1. Αποθετική (περιχόνδριο)
2. Διάμεση (χονδροβλάστες εντός ΘΟ)

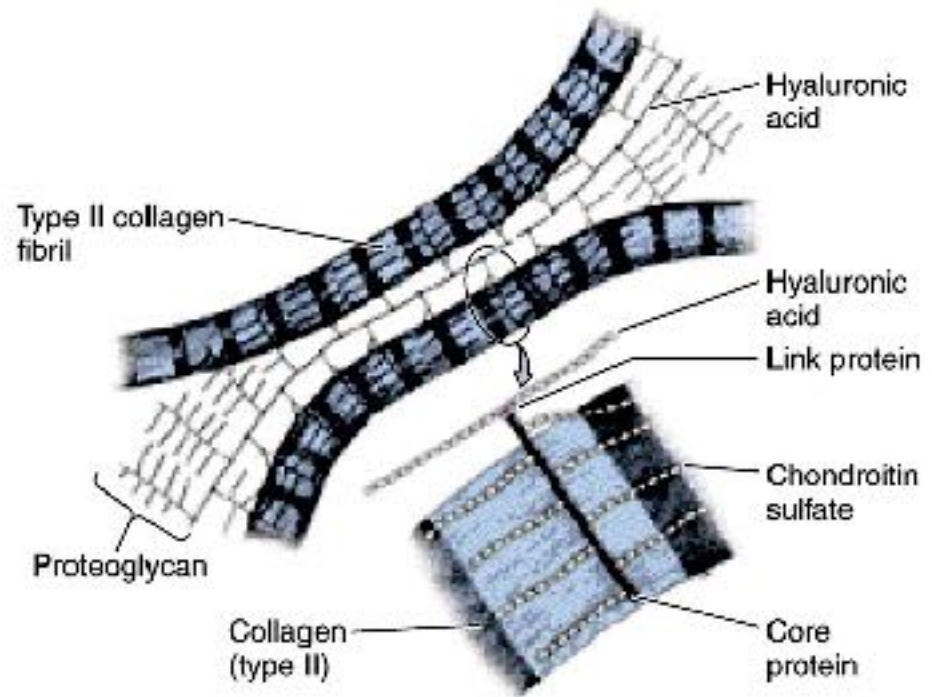
Υαλοειδής Χόνδρος

Ο πιο κοινός τύπος

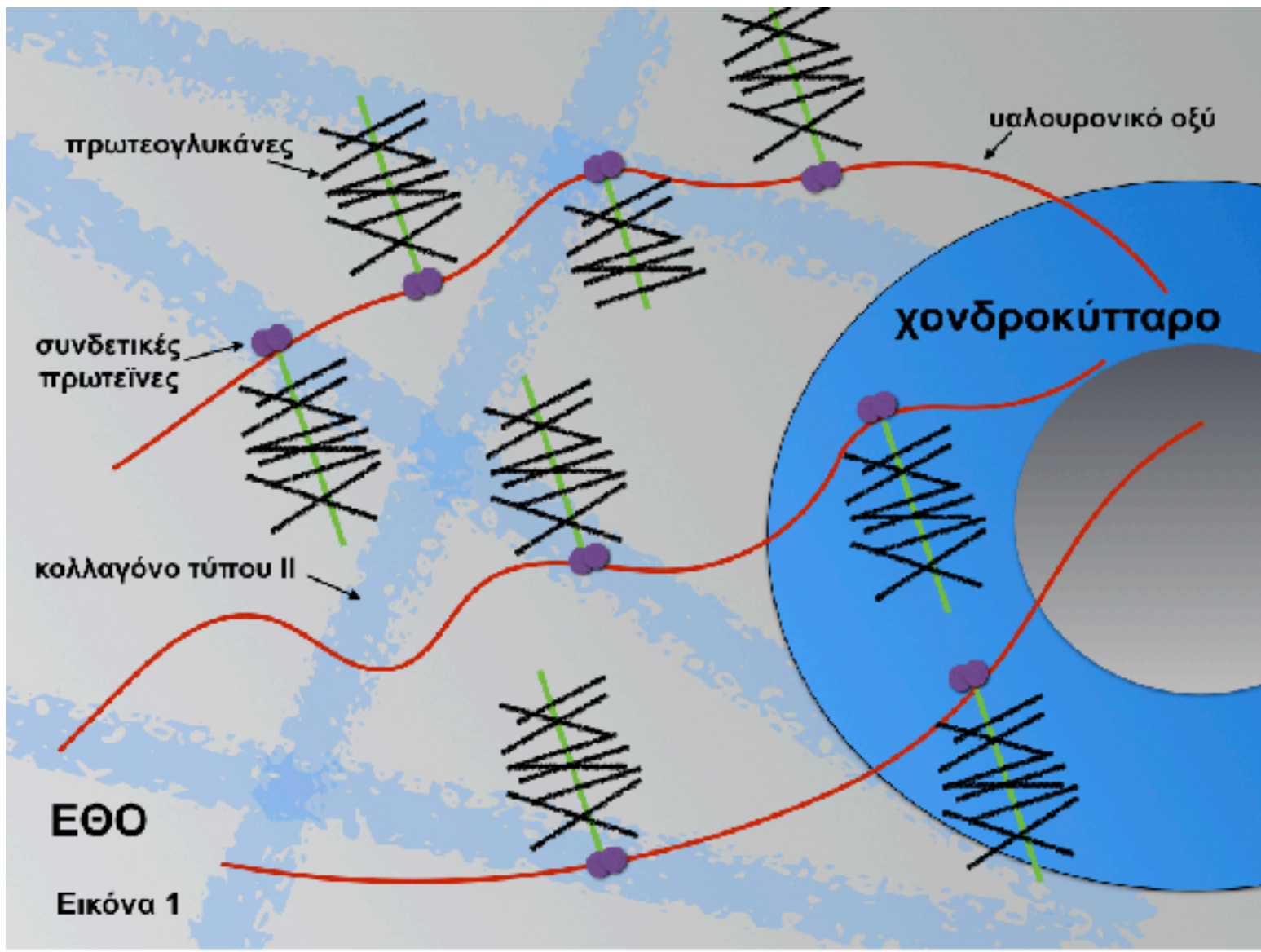
- Στο **έμβρυο** αποτελεί παροδικό σκελετό μέχρι τη σταδιακή αντικατάστασή του από οστό
- Στον **αναπτυσσόμενο σκελετό** των μακρών οστών των θηλαστικών βρίσκεται στις επιφυσιακές πλάκες (αυξητικός χόνδρος) συμμετέχοντας στην κατά μήκος αύξηση των μακρών οστών
- Στα **ενήλικα** θηλαστικά απαντάται σε: αρθρικές επιφάνειες, αναπνευστική οδό (ρινικό διάφραγμα, λάρυγγα, τραχεία, βρόγχους), πλευροστερινική άρθρωση, κροταφογοναθική άρθρωση

Υαλοειδής Χόνδρος

- **Σύσταση:** 65% νερό, 15% πρωτεογλυκάνες, 15% κολλαγόνο (II, I, X), 5% χονδροκύτταρα
- Οι **πρωτεογλυκάνες** του χόνδρου είναι κυρίως η **θειική χονδροϊτίνη** και η **θειική κερατάνη**
- Οι **πρωτεογλυκάνες** συνδέονται με το **υαλουρονικό οξύ**, συνθέτοντας σύμπλεγμα που με τη σειρά του θα συνδεθεί με το **κολλαγόνο**
- Δομική γλυκοπρωτεΐνη χόνδρου: **χονδρονεκτίνη** → συνδέεται με γλυκοζαμινογλυκάνες και κολλαγόνο II, εξασφαλίζοντας τη προσκόλληση **χονδροκυττάρου -ΕΘΟ**

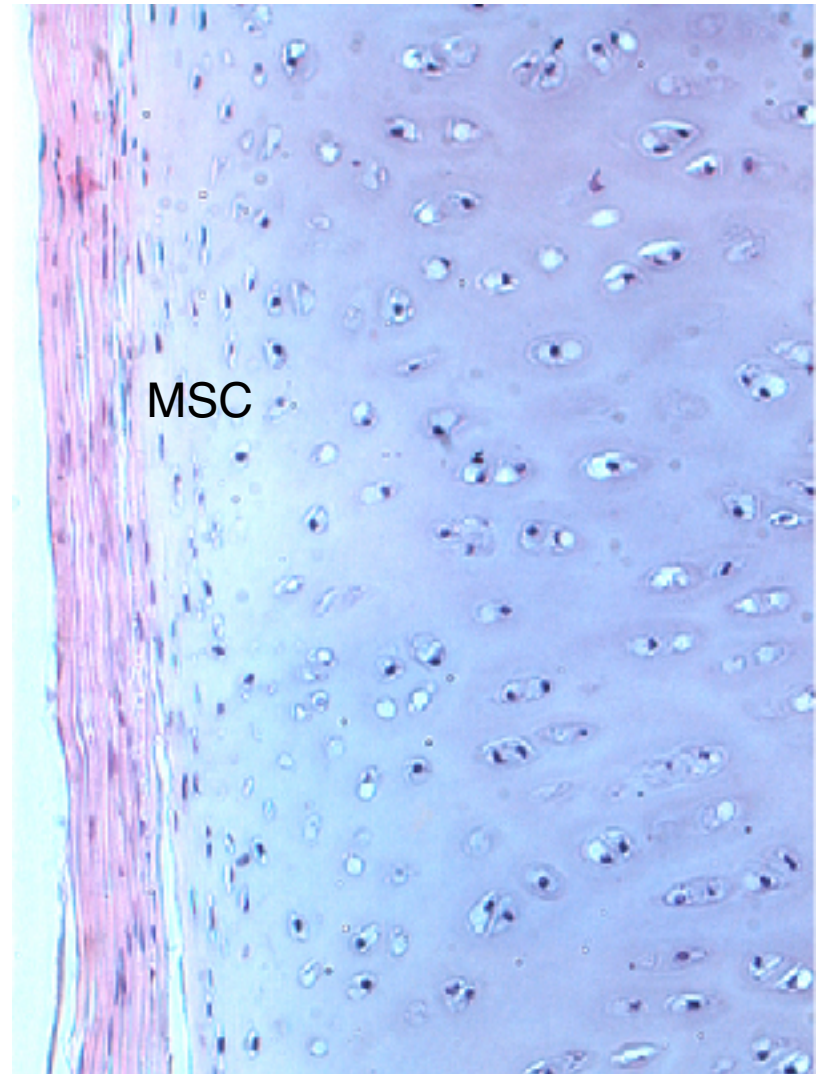


Υαλοειδής Χόνδρος

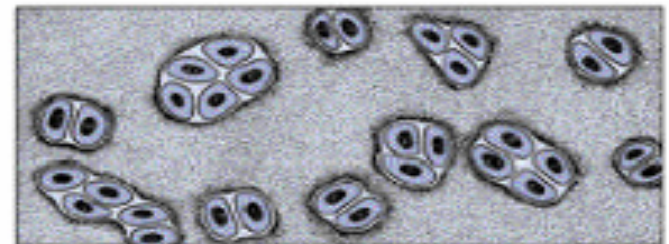
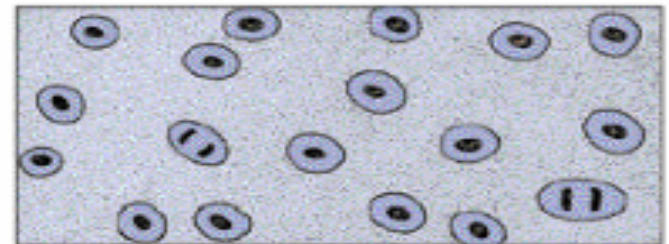
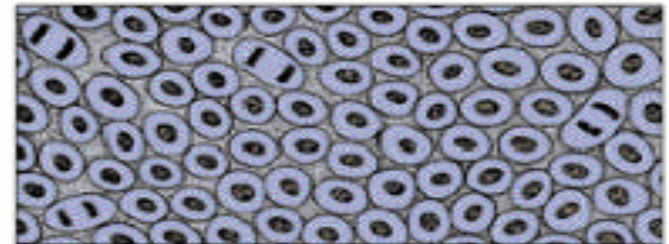
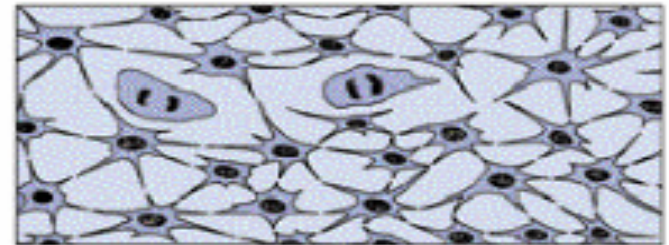
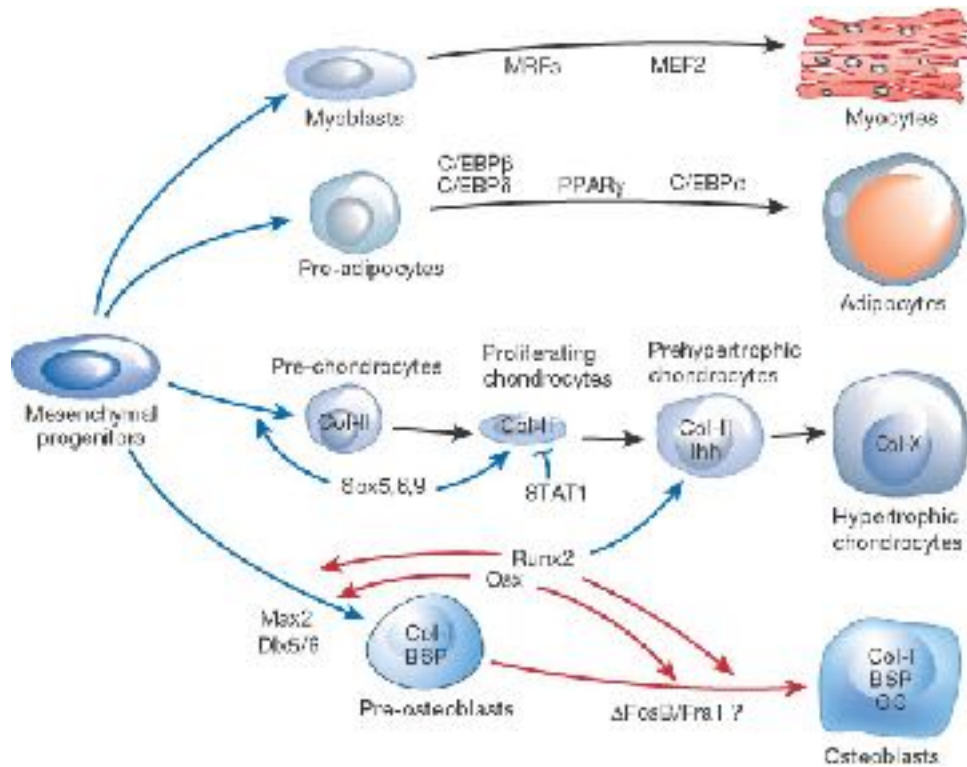


Περιχόνδριο

- Στρώμα πυκνού συνδετικού ιστού που καλύπτει τον υαλοειδή χόνδρο όλων των περιοχών του σώματος, **εκτός** από τις αρθρικές επιφάνειες
- **Ρόλος:** αύξηση (αποθετική) και διατήρηση χόνδρου
- **Σύσταση:** κολλαγόνο τύπου I, περιχονδριακοί ινοβλάστες



Ιστογένεση ΥΧ

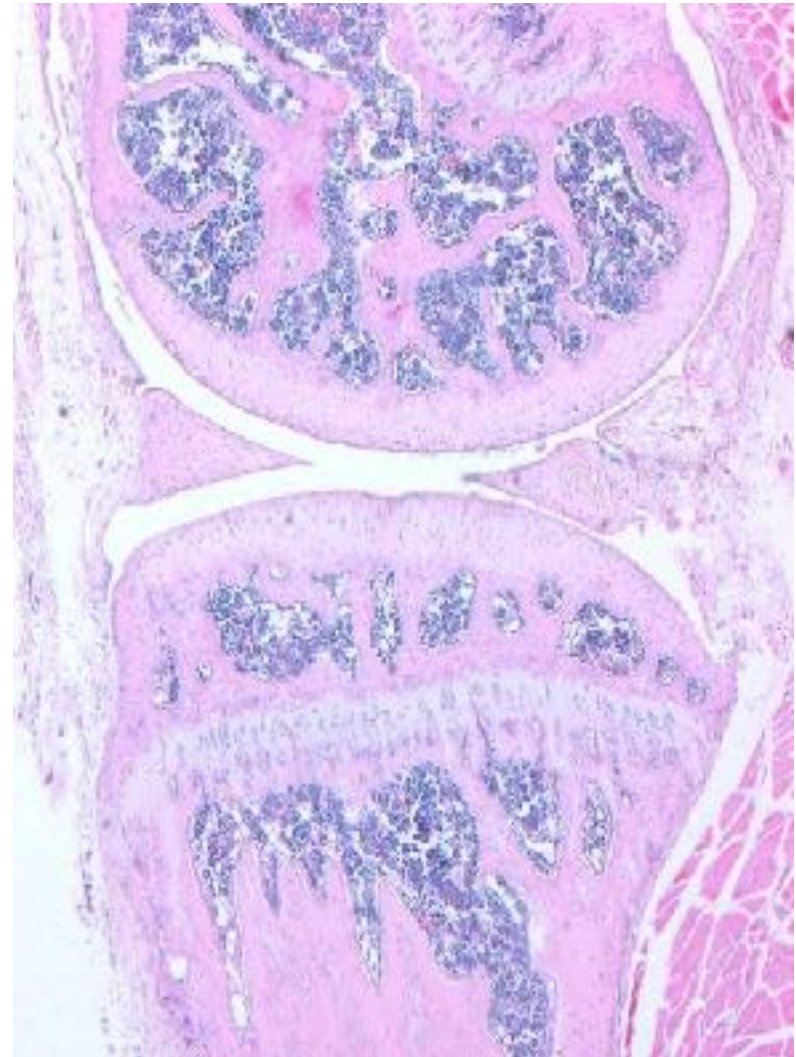
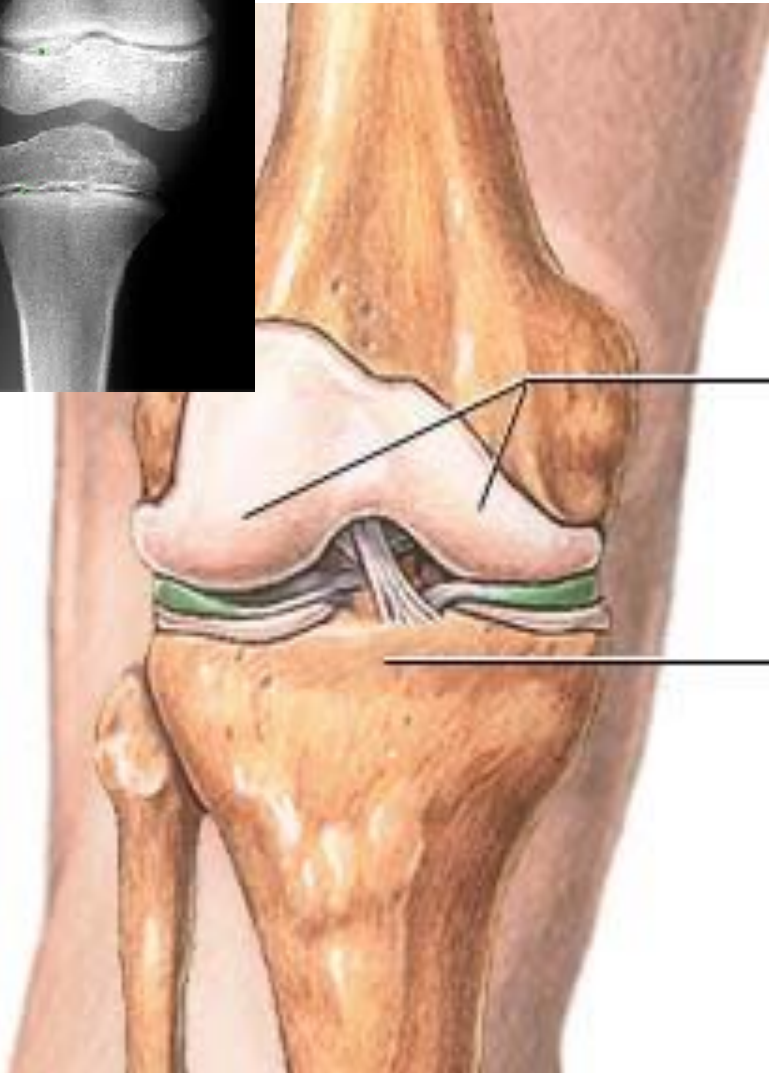


Αύξηση χόνδρου:

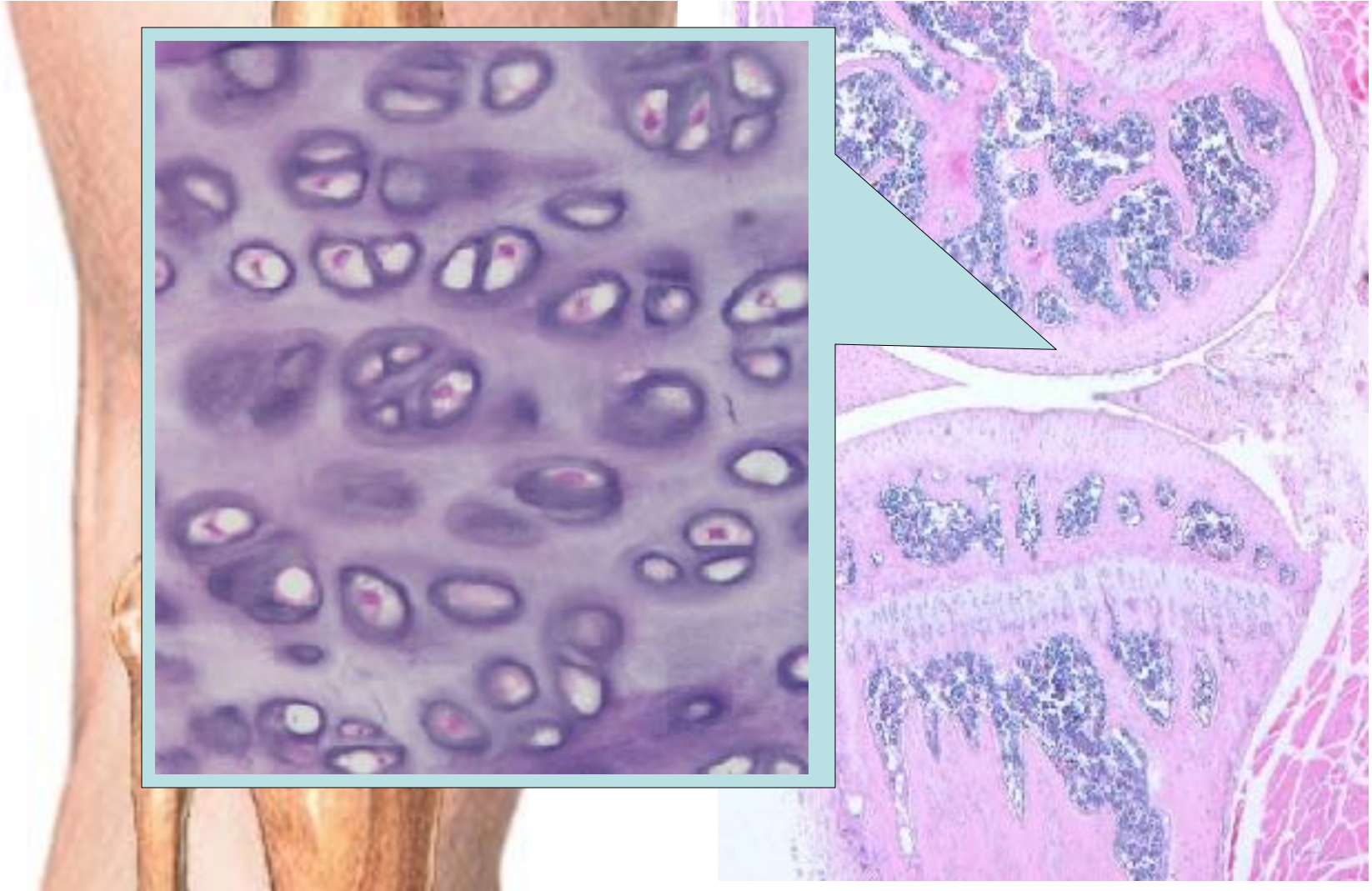
1. Αποθετική (περιχόνδριο)
2. Διάμεση (χονδροβλάστες εντός ΘΟ)

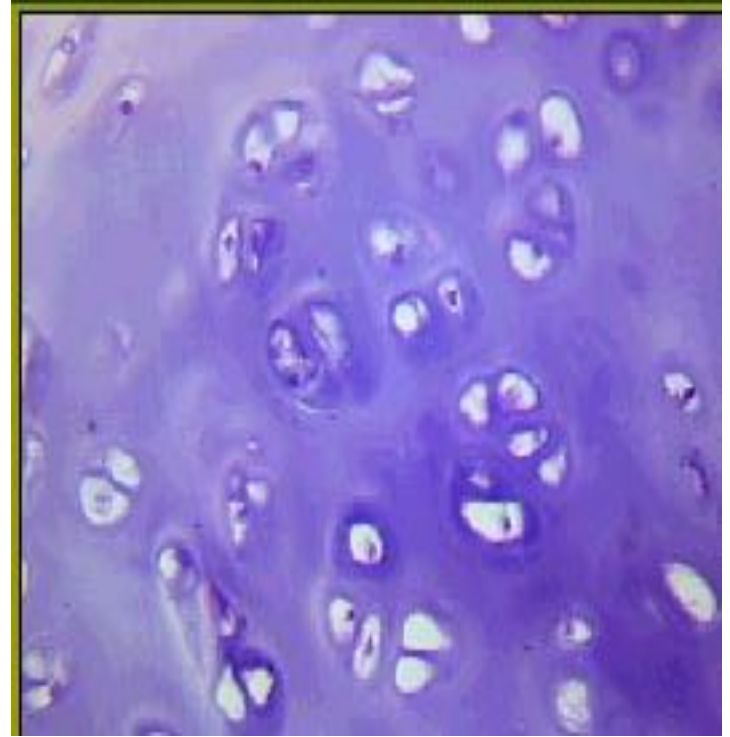
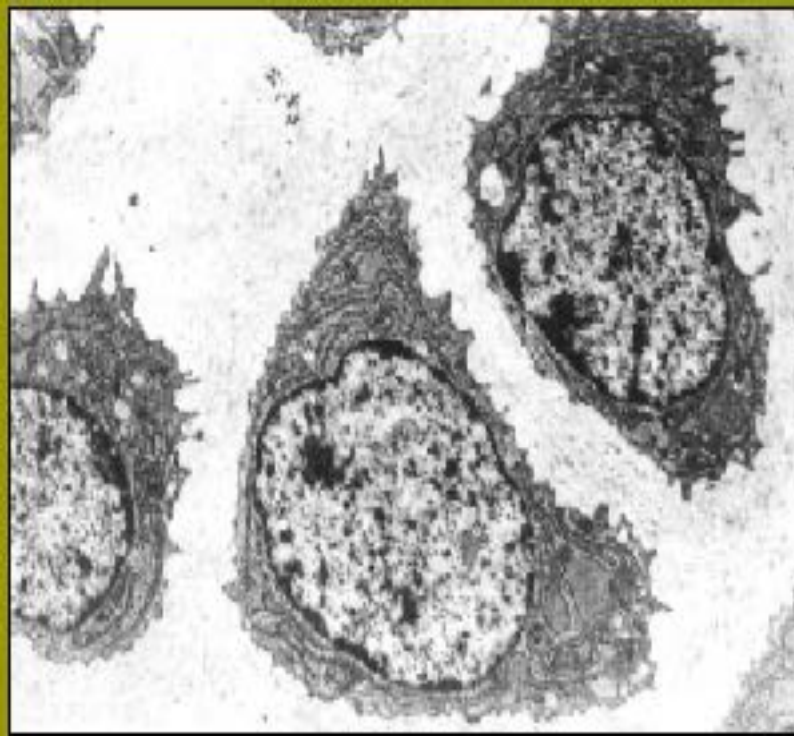


Υαλοειδής Χόνδρος



Υαλοειδής Χόνδρος

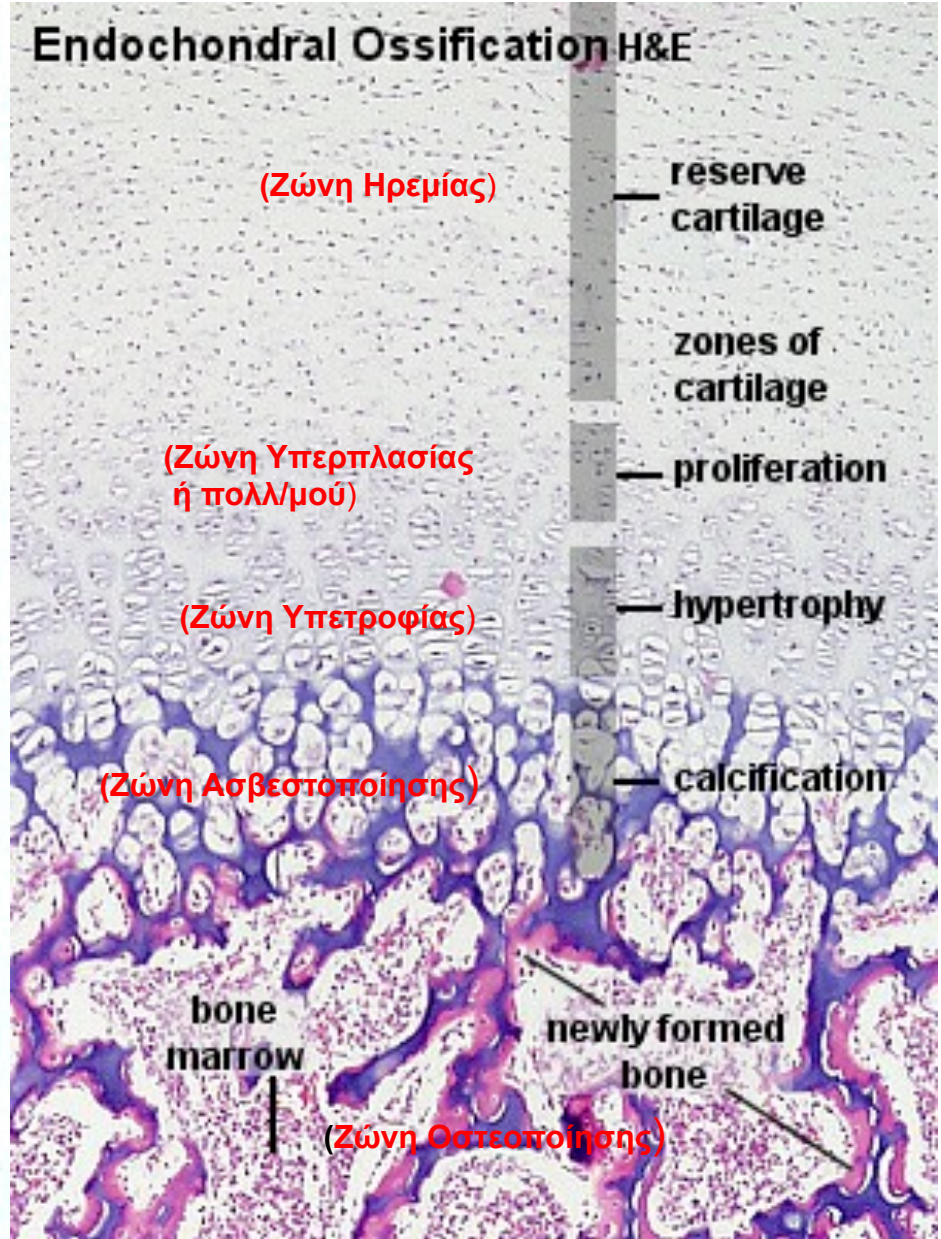
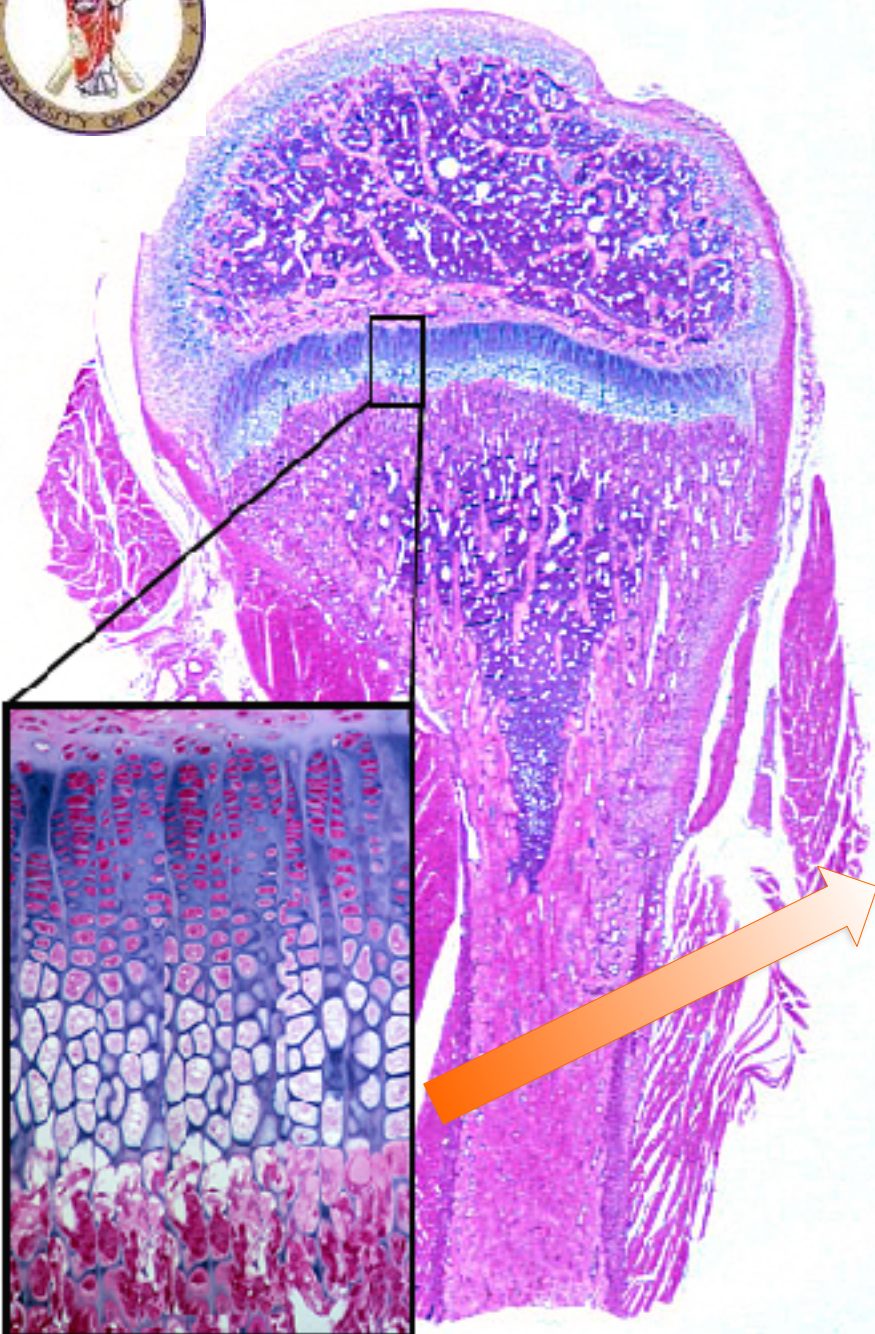


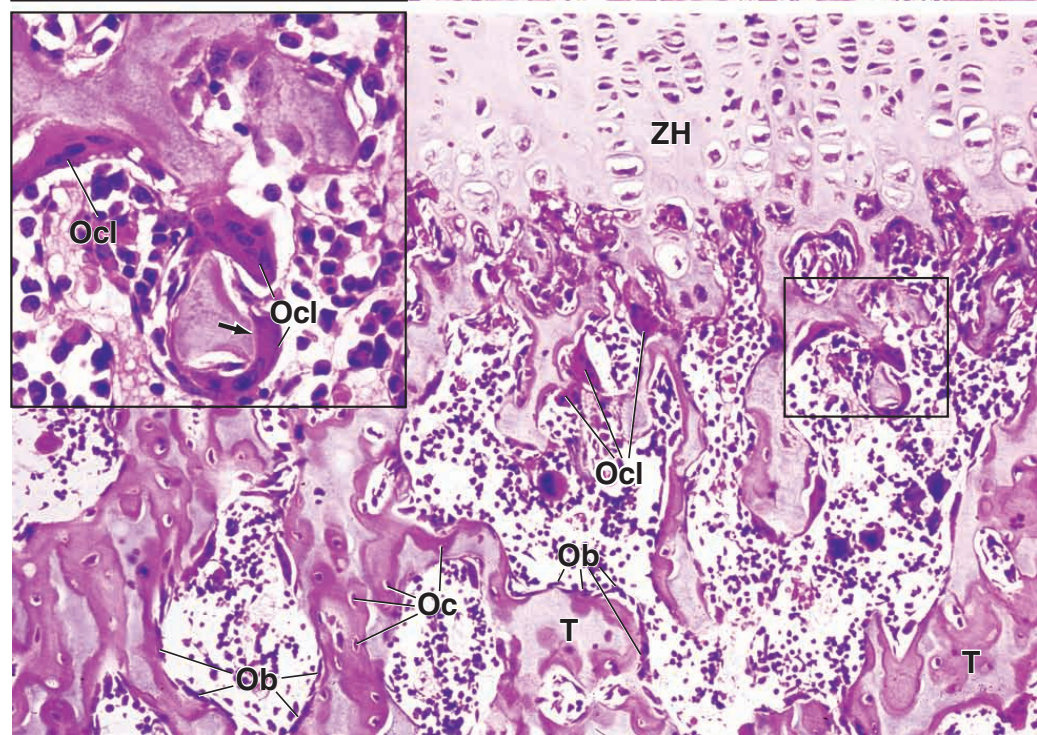
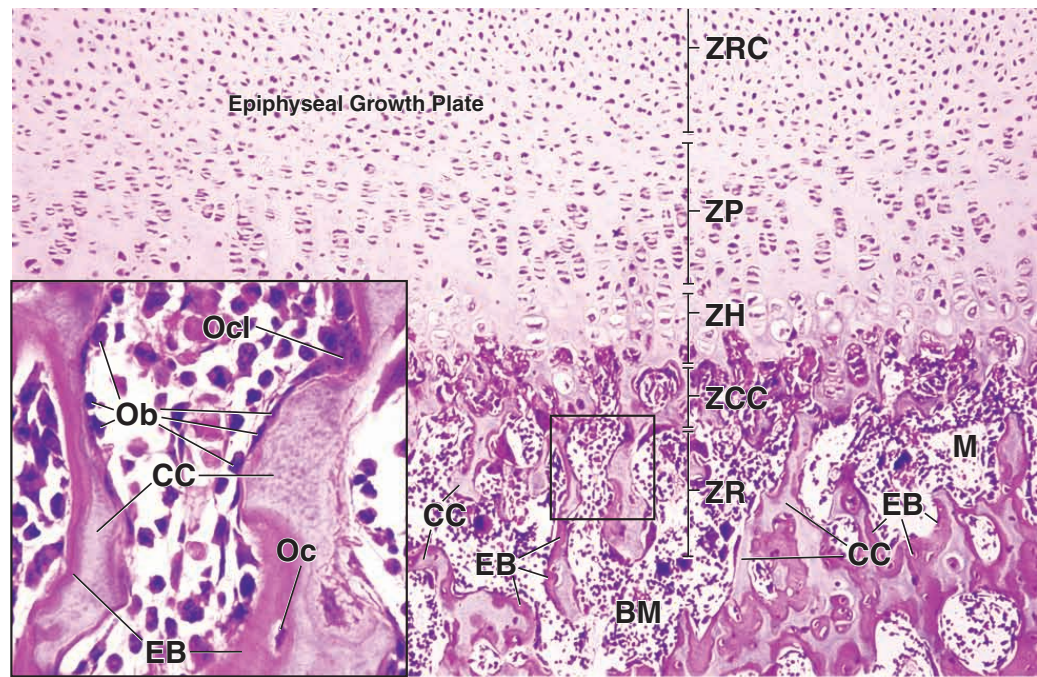


***Ισογενείς Ομάδες:** χονδροκύττρα που βρίσκονται στο **ίδιο** βοθρίο και προέρχονται από το **ίδιο** αρχέγονο/πατρικό κύτταρο



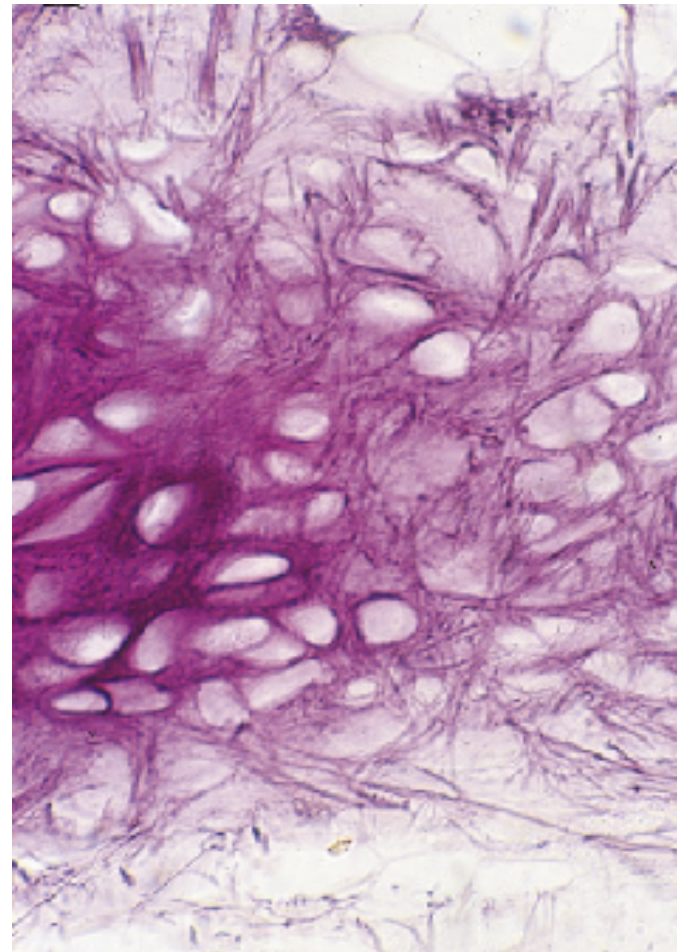
Ζώνες ΕΧ





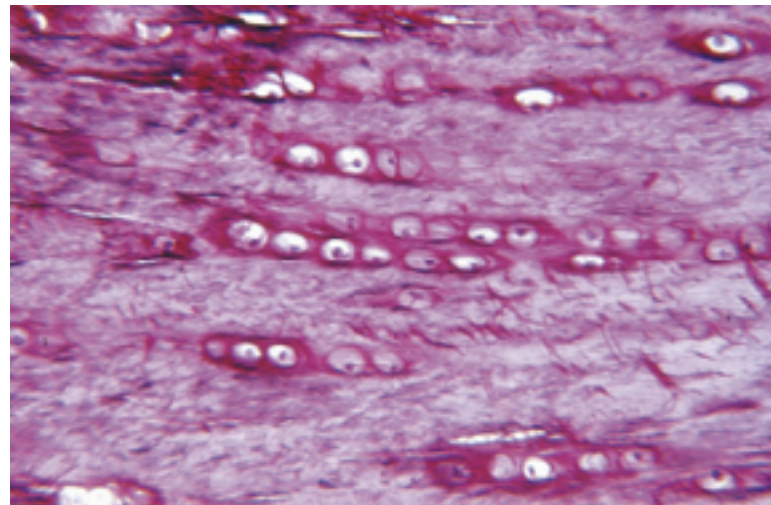
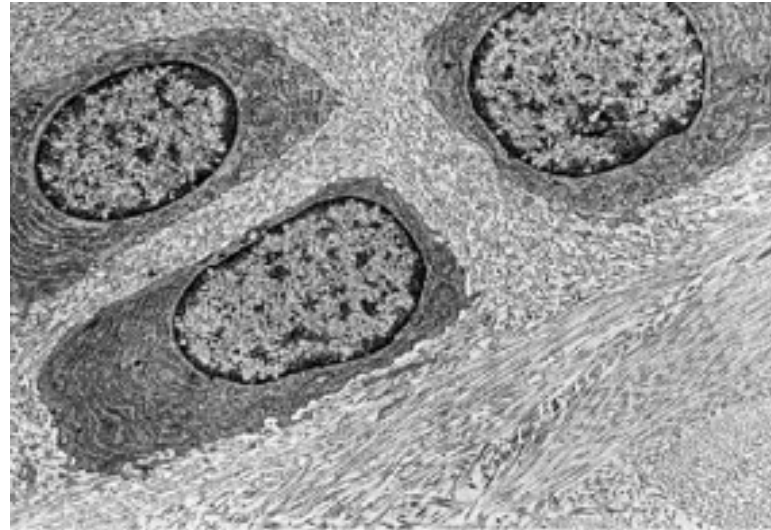
Ελαστικός Χόνδρος

- **Εντοπίζεται σε:** πτερύγιο ωτός, τοίχωμα έξω ακουστικού πόρου, επιγλωττίδα, τμήμα λαρυγγικού χόνδρου, τοίχωμα ευσταχιανής σάλπιγγας
- Παρουσία πολυάριθμων δεσμίδων διακλαδιζόμενων **ελαστικών ινών** μέσα στη χόνδρινη ΘΟ

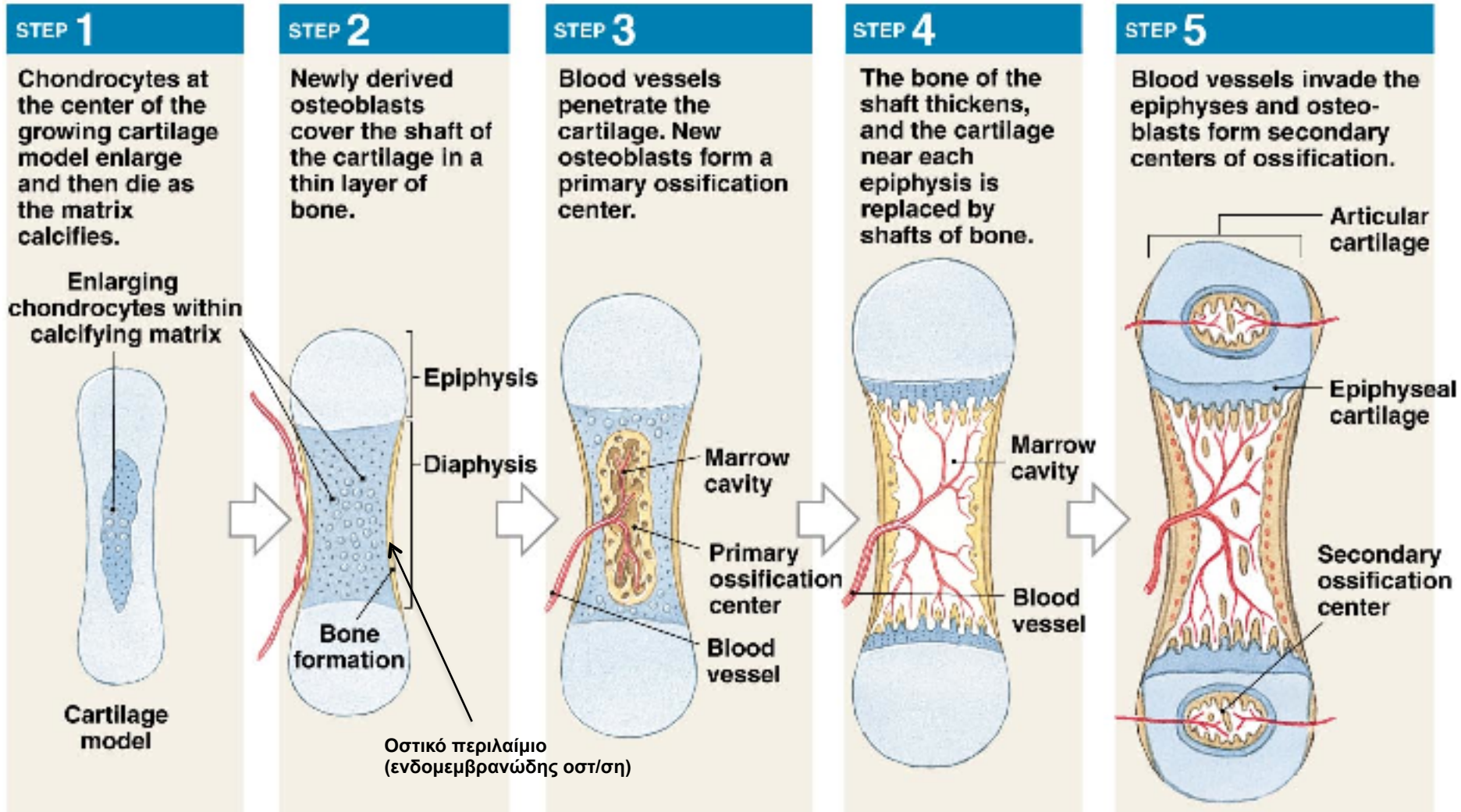


ΕΧ επιγλωττίδας (χρώση για ελαστικές ίνες)

- Αποτελείται από ΥΧ και πυκνό ΣΙ (κολλαγόνο τύπου Ι)
- Εντοπίζεται σε περιοχές που δέχονται αυξημένα μηχανικά φορτία (μεσοσπονδύλιοι δίσκοι και ηβική σύμφυση) και στις περιοχές πρόσφυσης συνδέσμων και τενόντων στα οστά
- Ο προσανατολισμών των δεσμίδων κολλαγόνου του ΙΧ καθορίζεται από τη φορά των εφαρμοζόμενων μηχανικών φορτίων



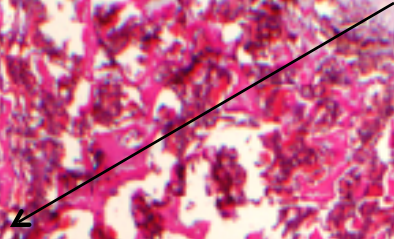
Ενδοχόνδρια Οστεοποίηση



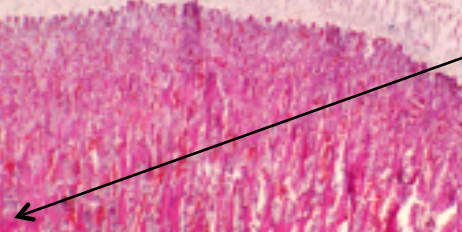
Αρθρικός Χόνδρος



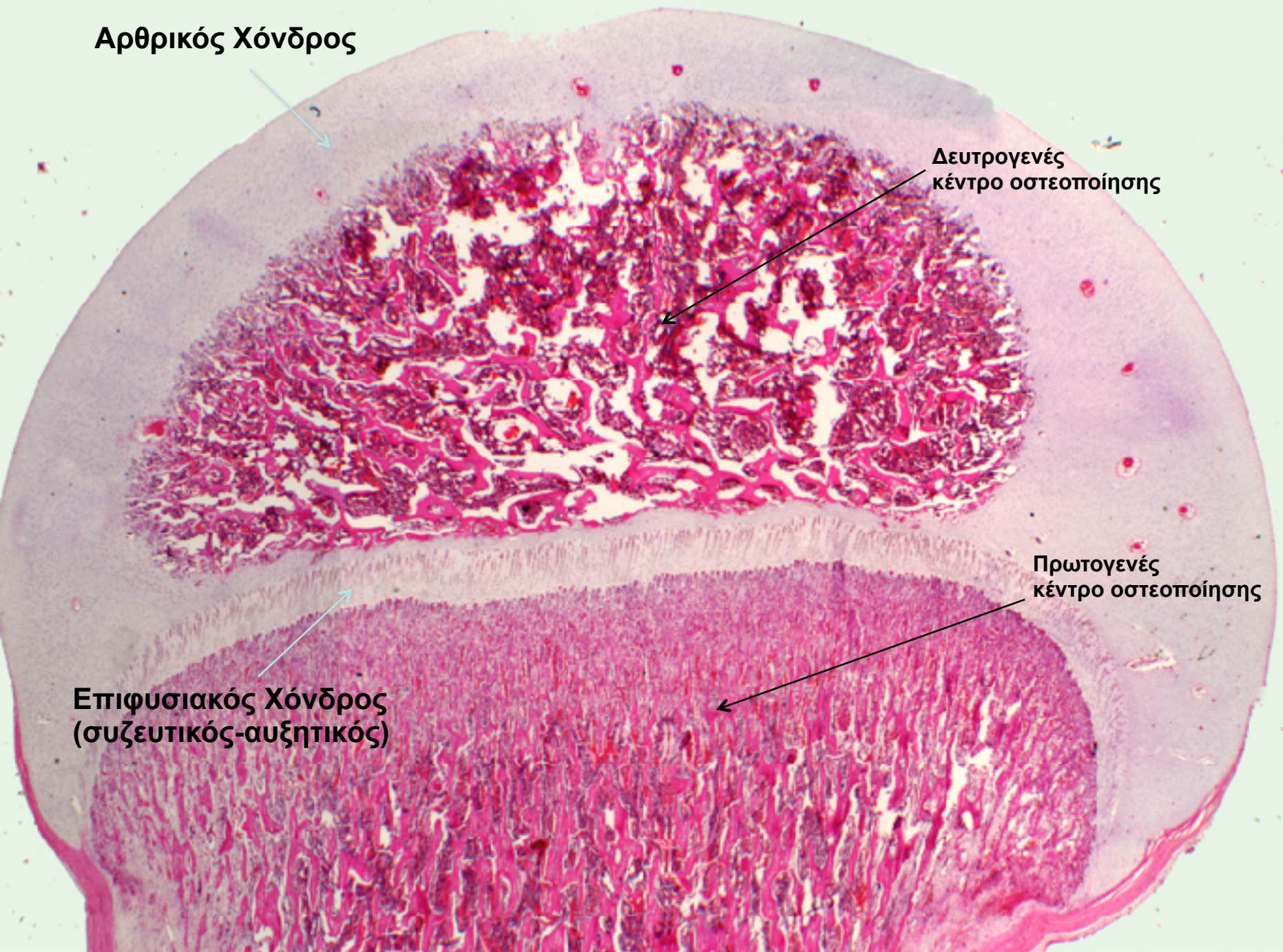
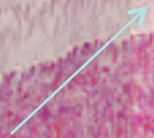
**Δευτρογενές
κέντρο οστεοποίησης**



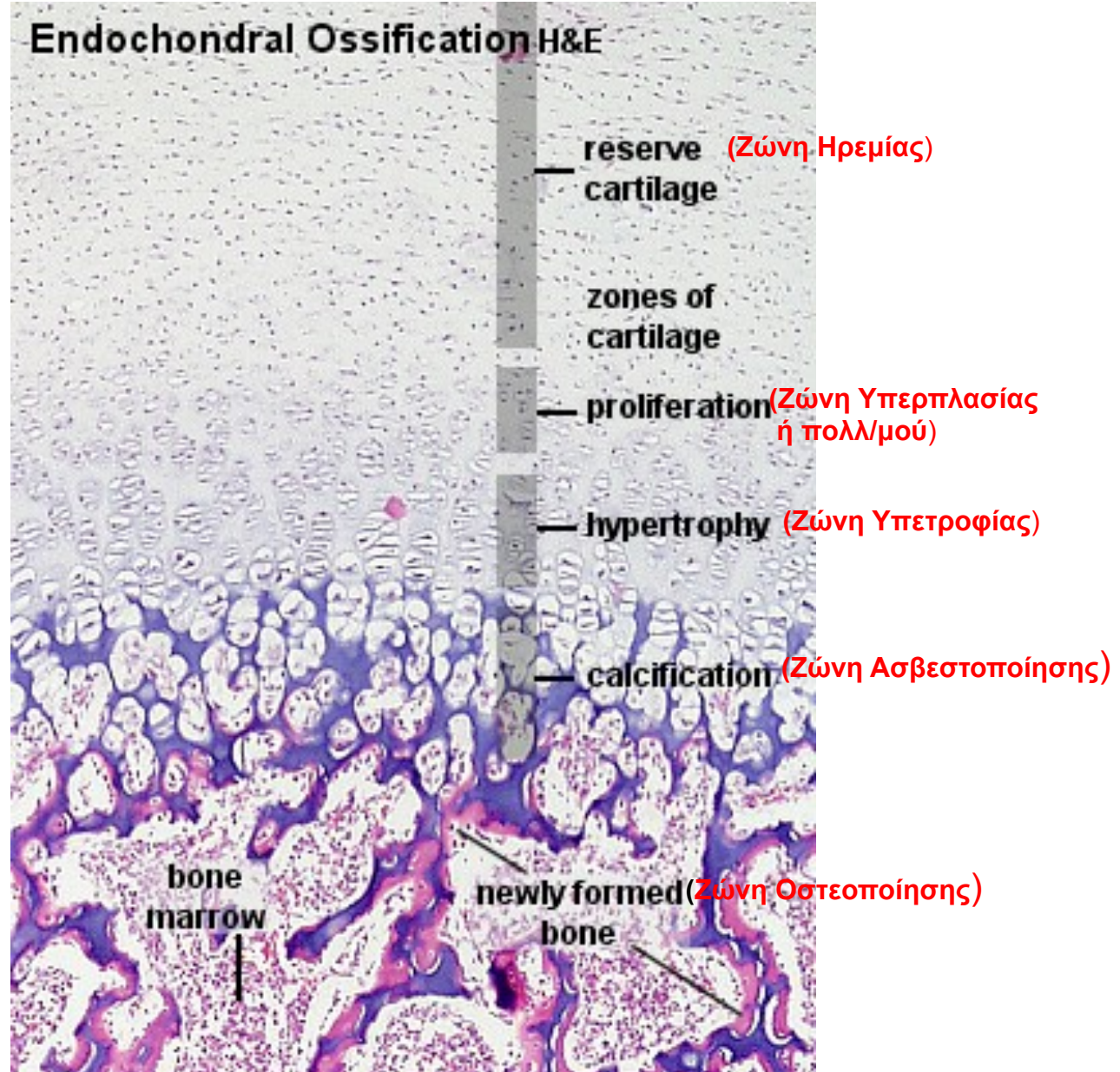
**Πρωτογενές
κέντρο οστεοποίησης**



**Επιφυσιακός Χόνδρος
(συζευτικός-αυξητικός)**



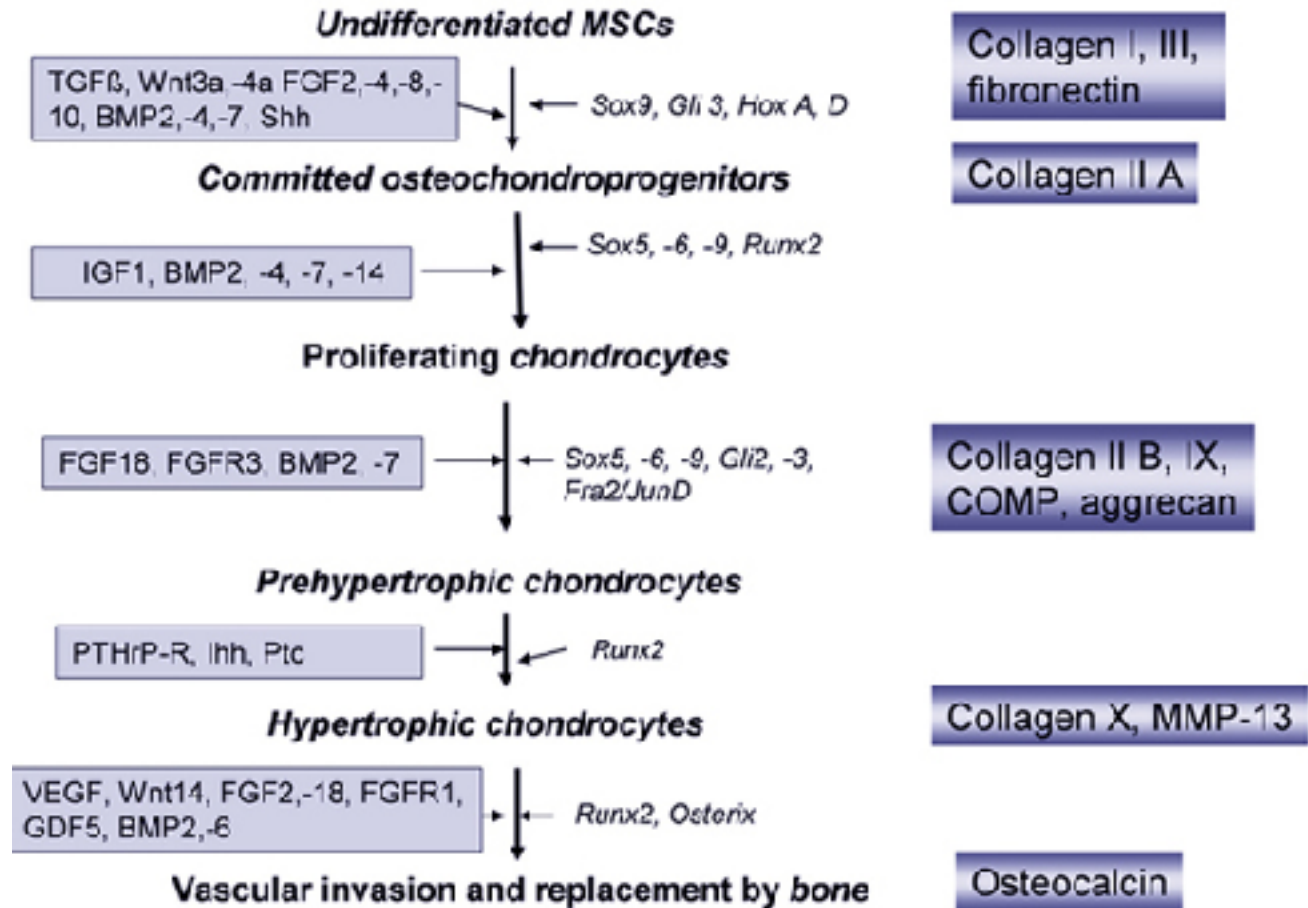
Ζώνες ΕΧ



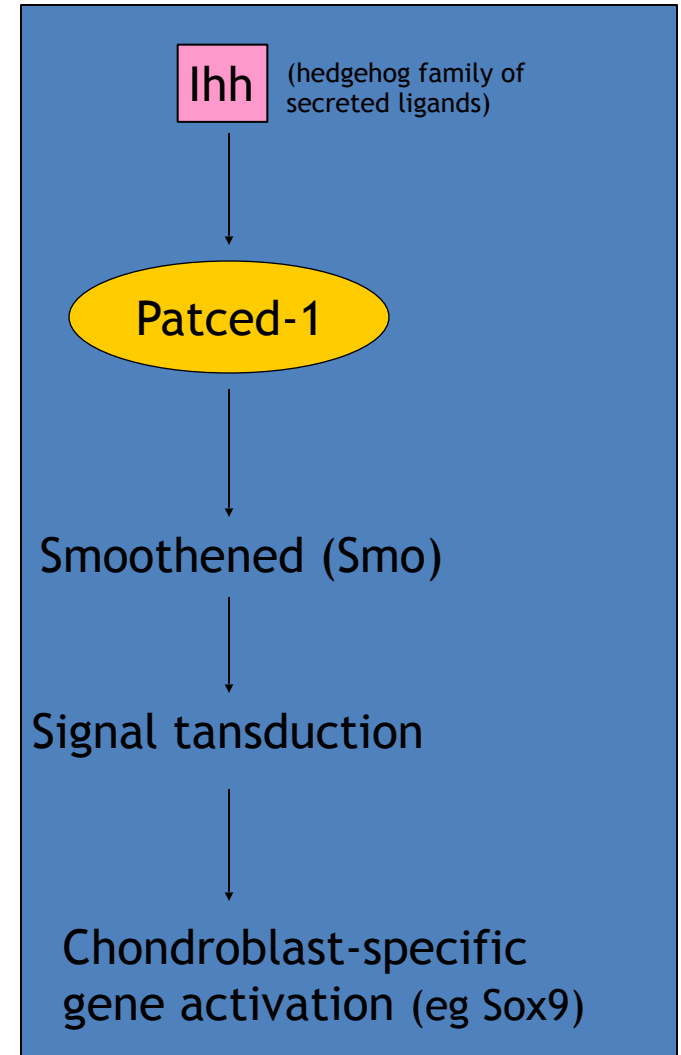
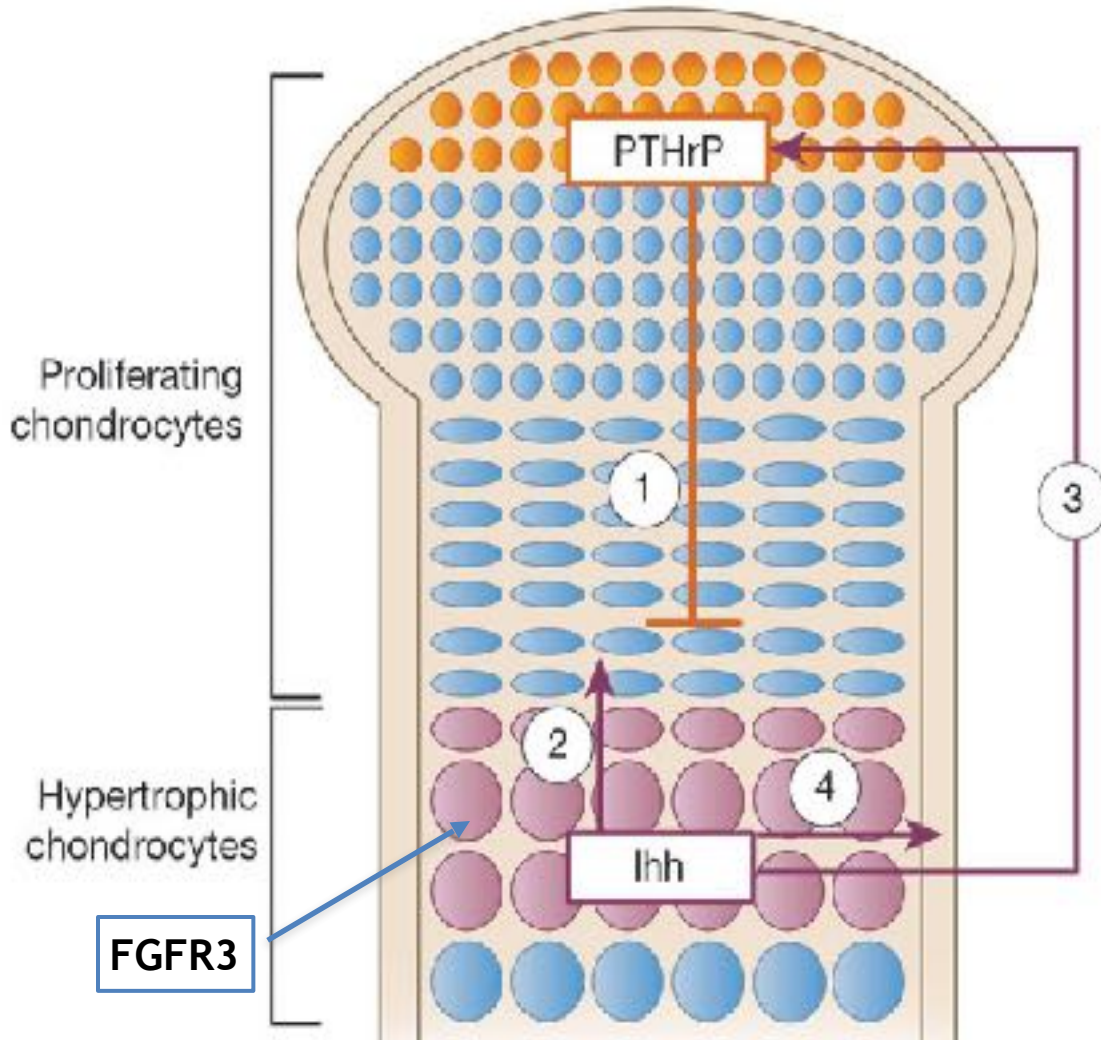


Chondrogenic Signaling Factors

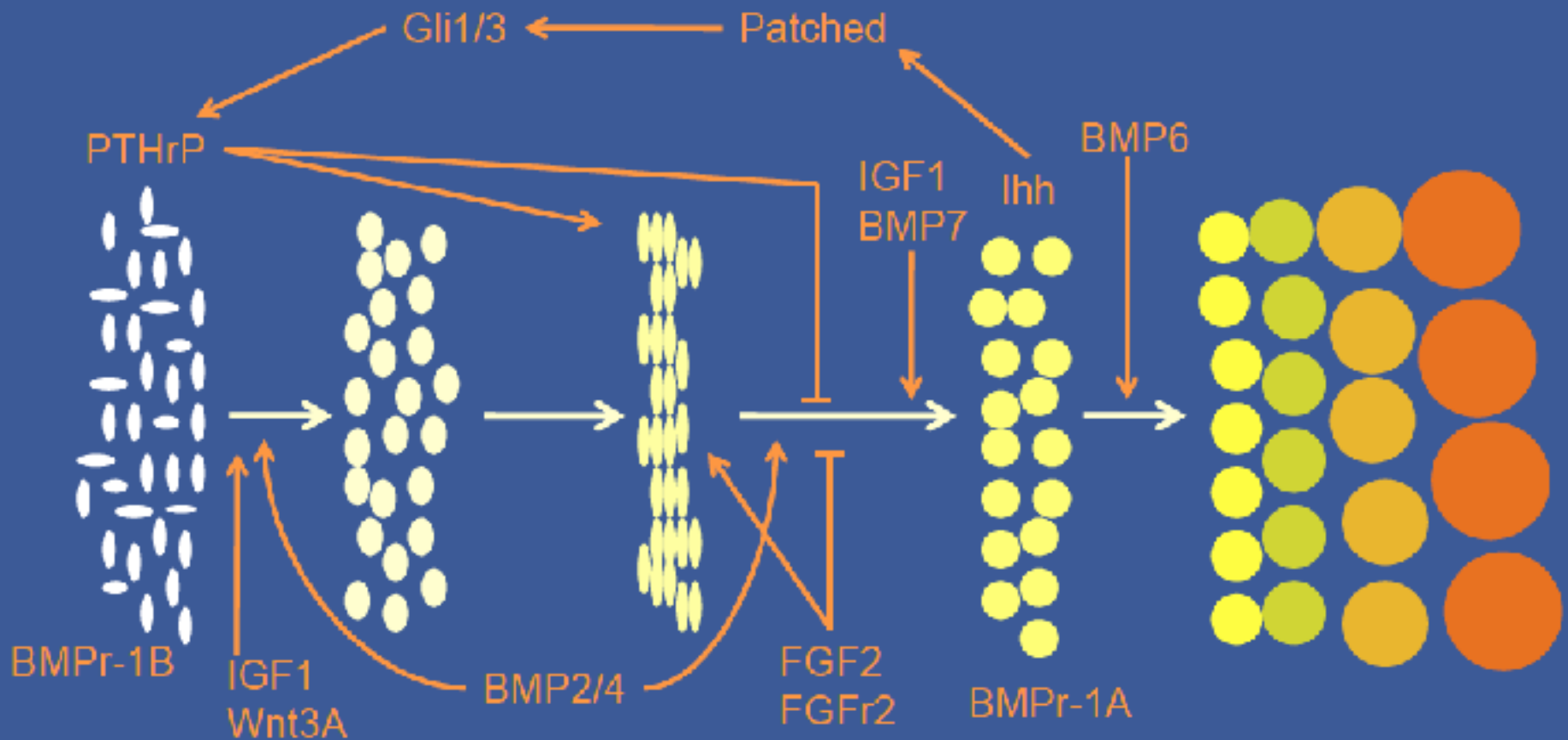
- SOX
- IGF-1
- FGF-2
- Hhs
- BMP-2
- TGF- β
- Wnts



The Ihh - PTHrP axis



Chondrogenesis: Signalling

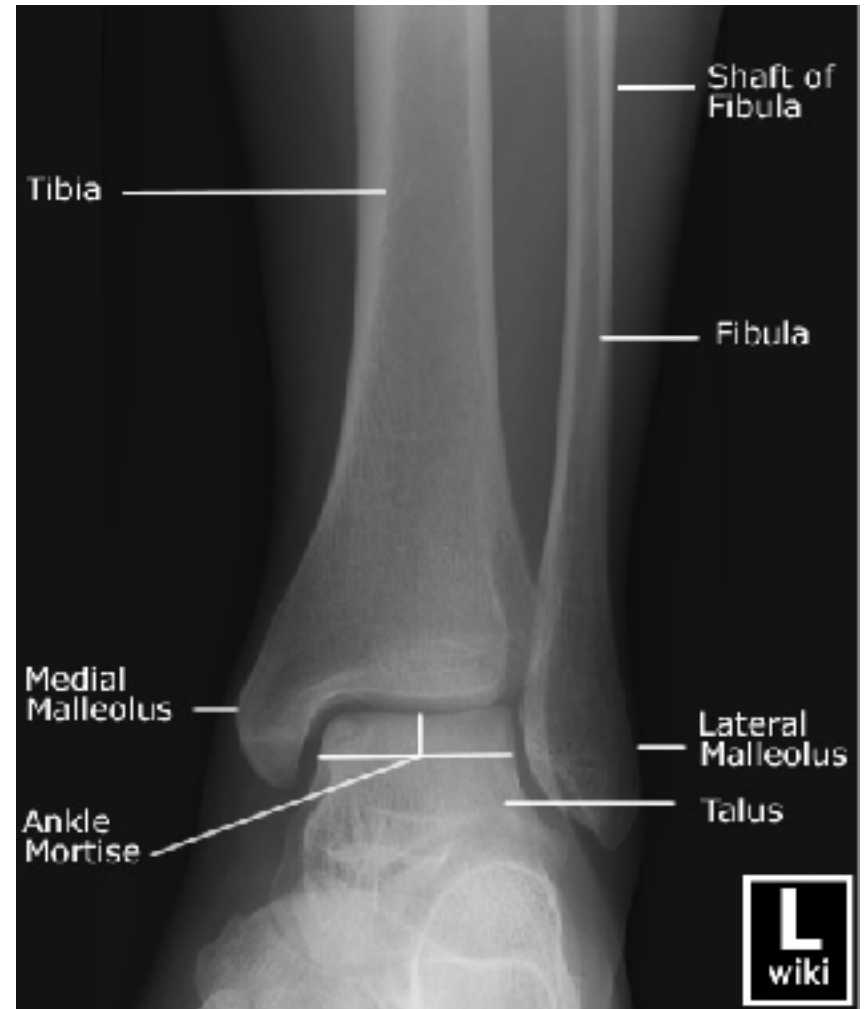
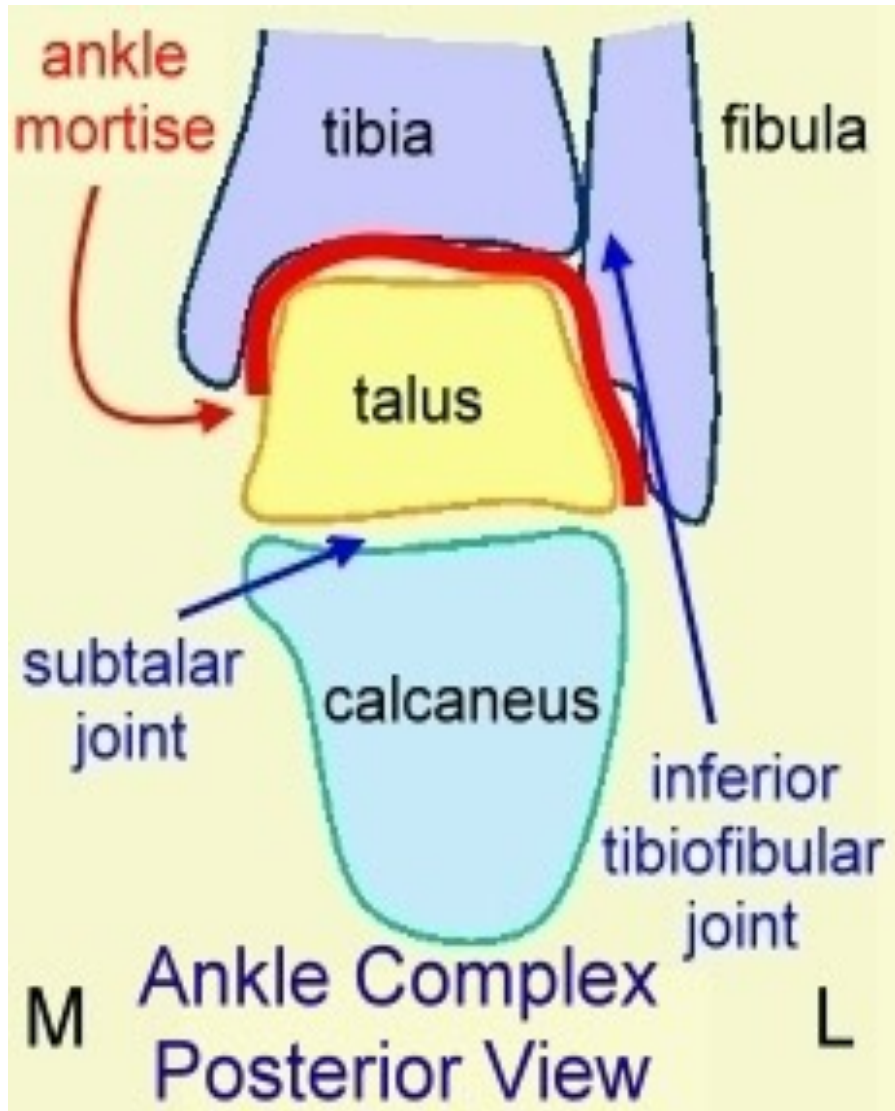


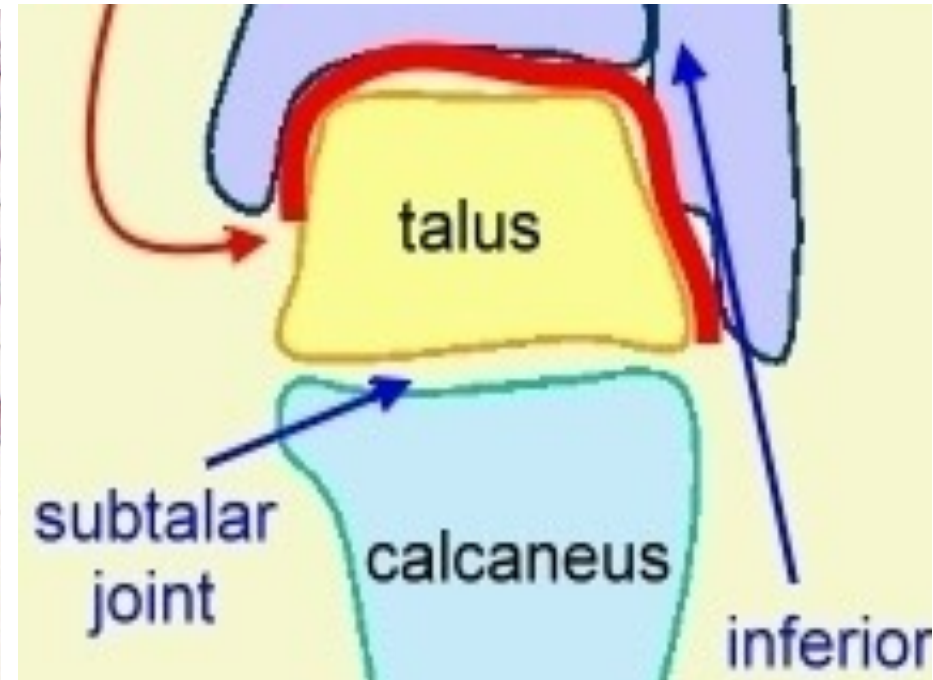
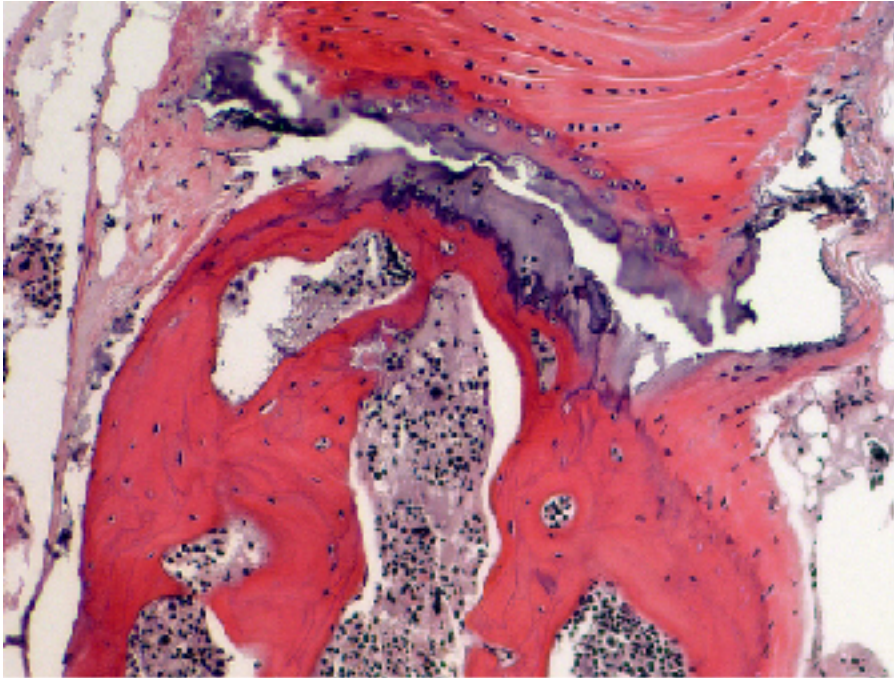
Akiyama et al., 2002
Boulet & Capocchi, 2004
Goldring et al., 2006
Zuscak et al., 2008

Adapted from Sandell & Adler, 1999

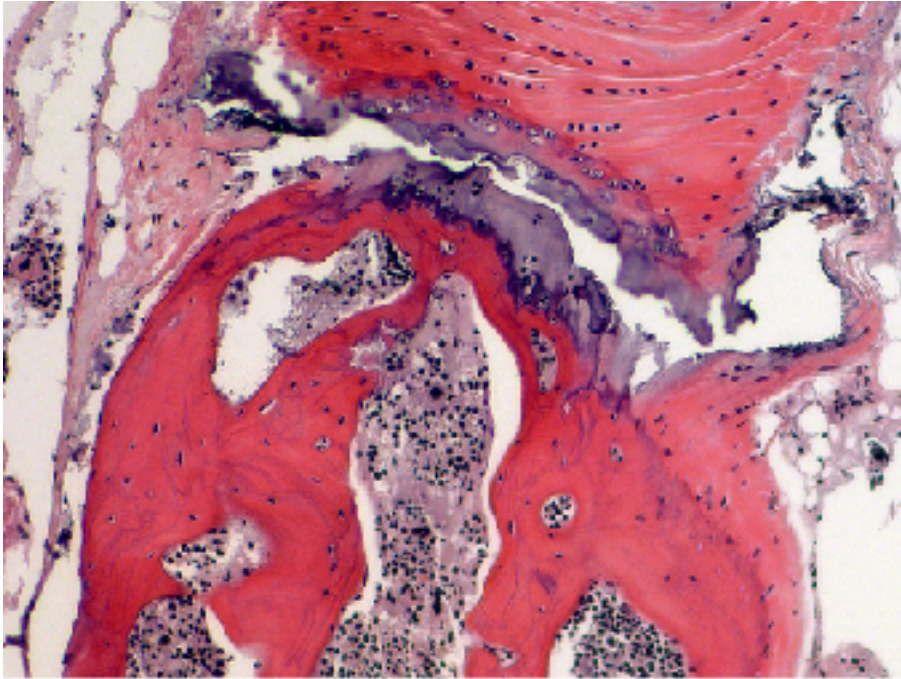
Ιστολογικά Χαρακτηριστικά Διάρθρωσης



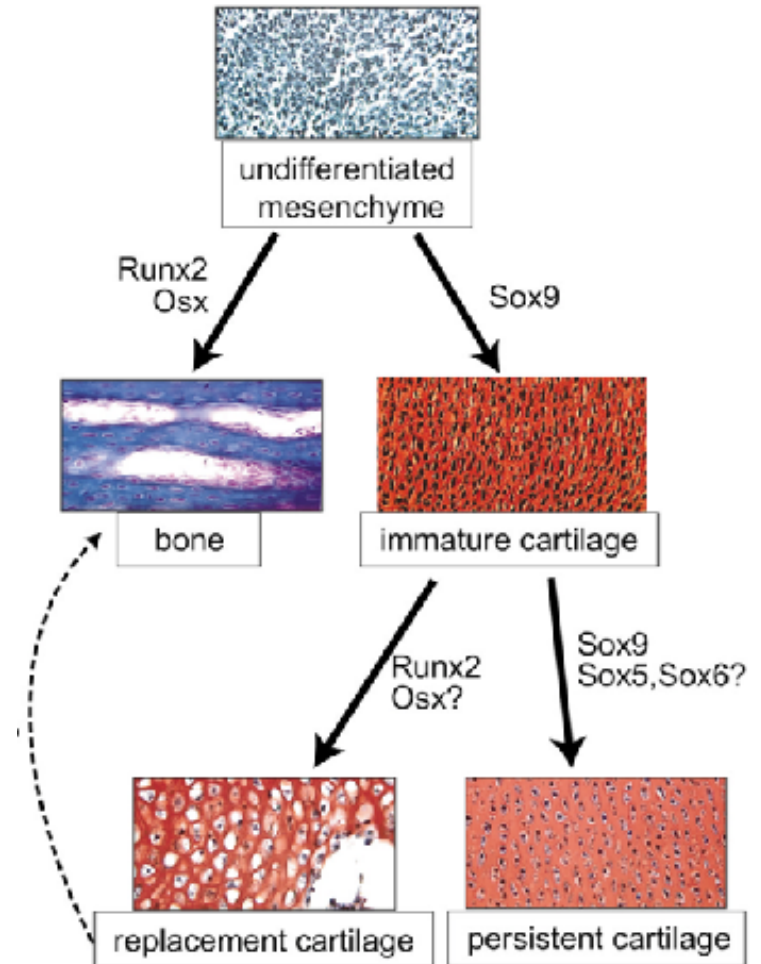




1. Hyaline Cartilage
2. Subchondral Bone
3. Periosteum/Perichondrium
4. Synovial Membrane and Capsule
5. Tendons
6. Ligaments

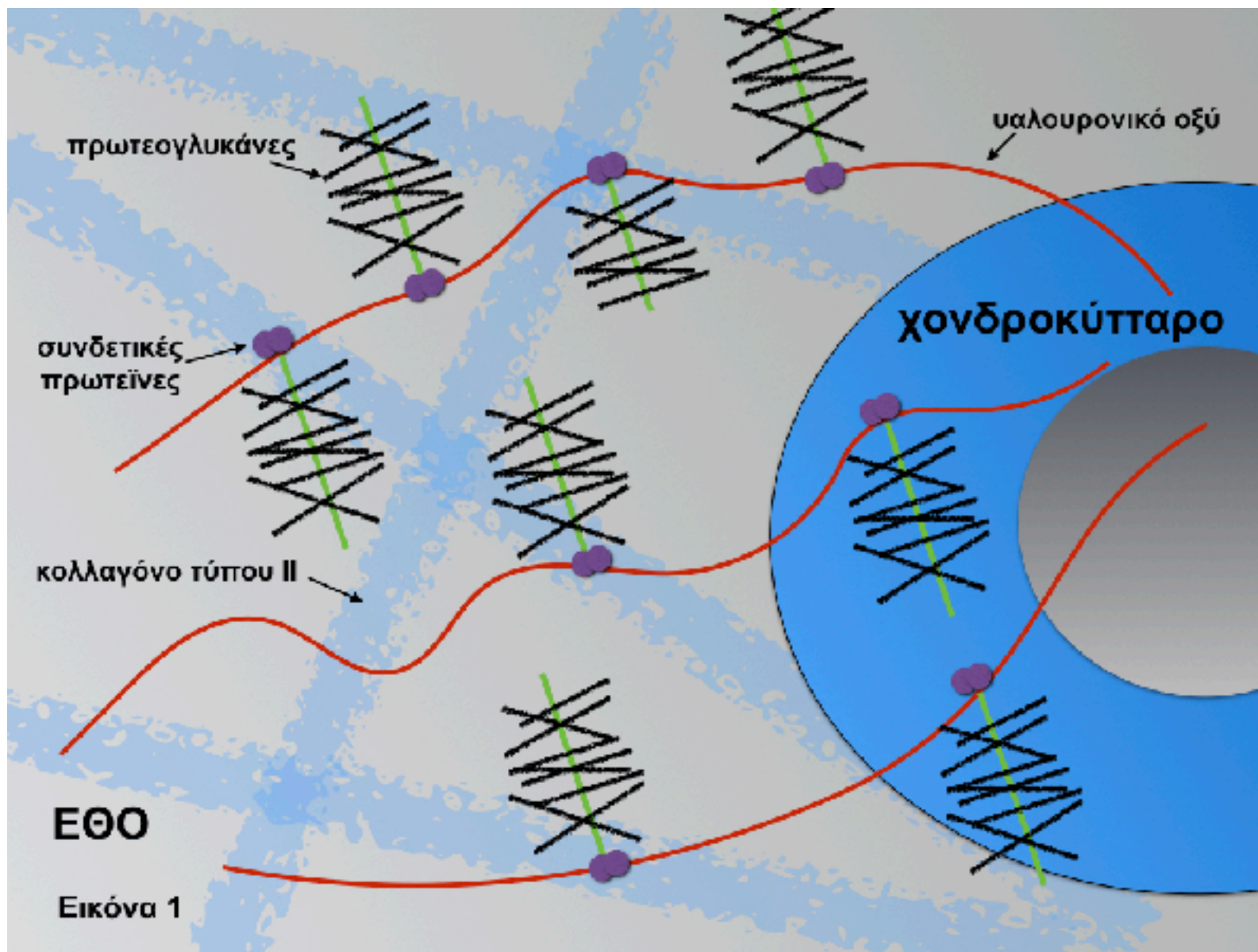


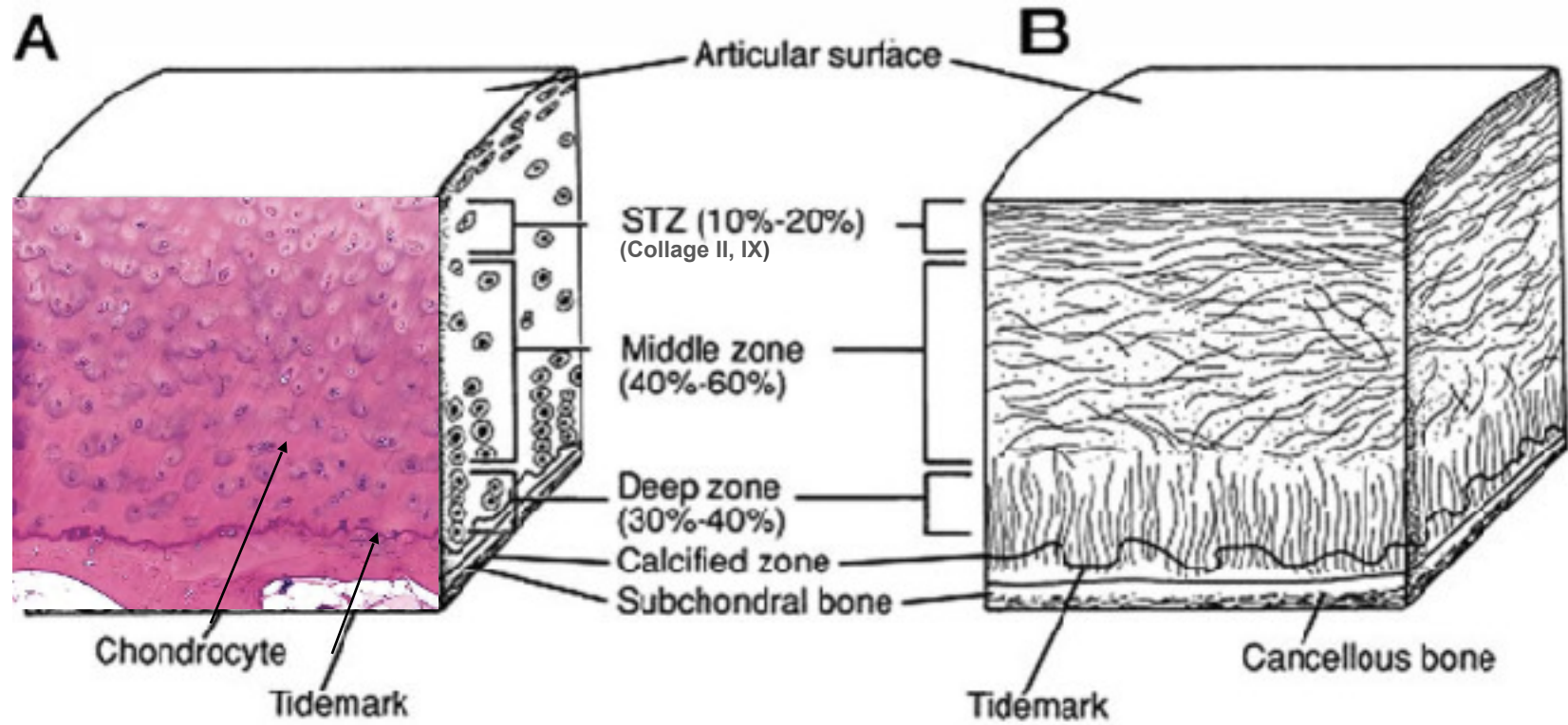
1. Hyaline Cartilage
2. Subchondral Bone
3. Periosteum/Perichondrium
4. Synovial Membrane and Capsule
5. Tendons
6. Ligaments



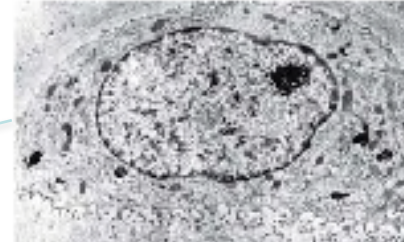
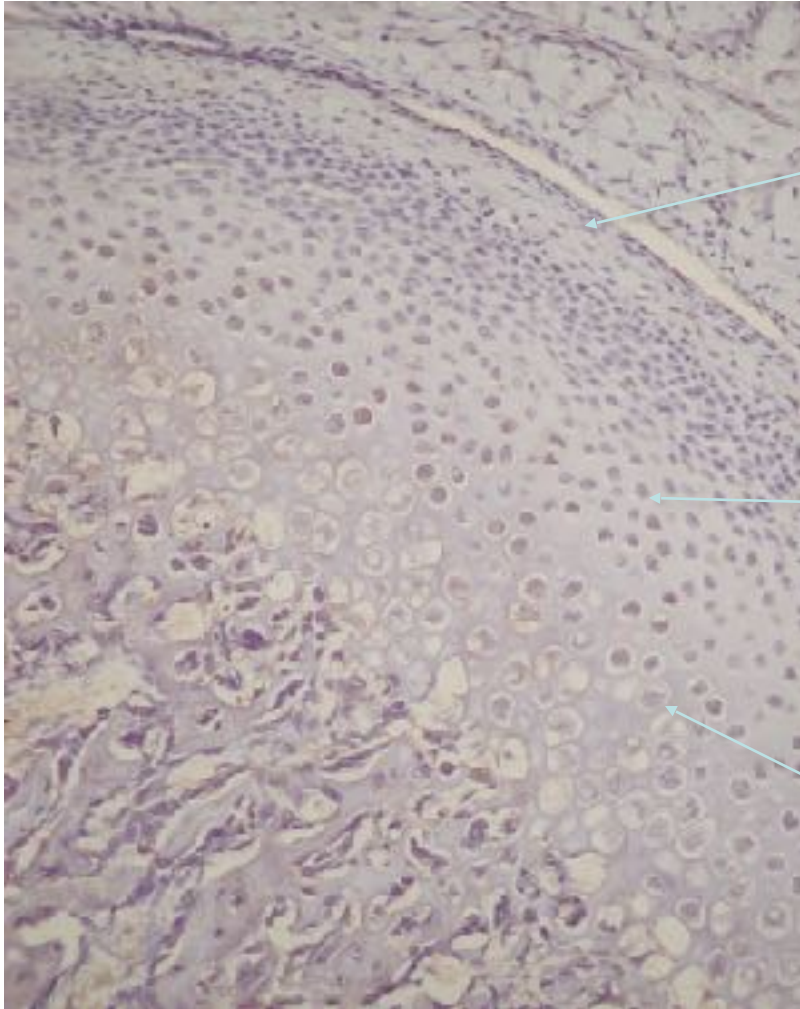


Υαλοειδής Χόνδρος

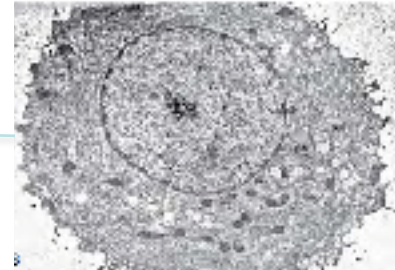




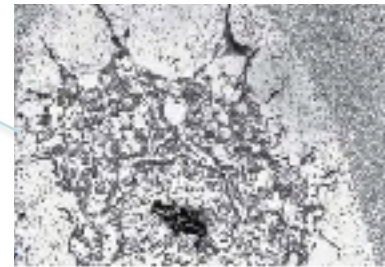
Chondrocytes: Zones



Zone 1



Zone 2



Zone 3

Papachristou, personal files

Cartilage Matrix Regions



Pericellular Matrix

- Signaling
- Contains mainly proteoglycans and glycoproteins

Territorial Matrix

- Protection against mechanical stress
- Recovery of cartilage structure

Interterritorial Matrix

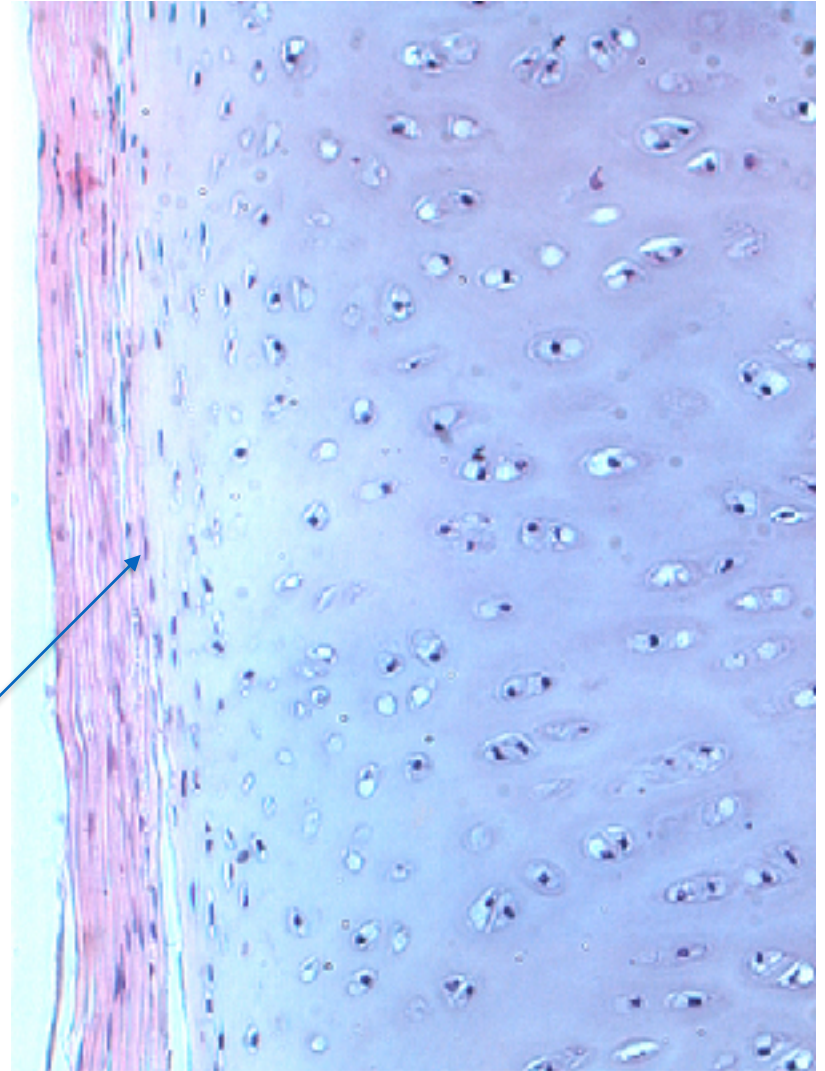
- Cartilage mechanical properties
- Abundant proteoglycans

Papachristou, personal files (Safranin O stain)

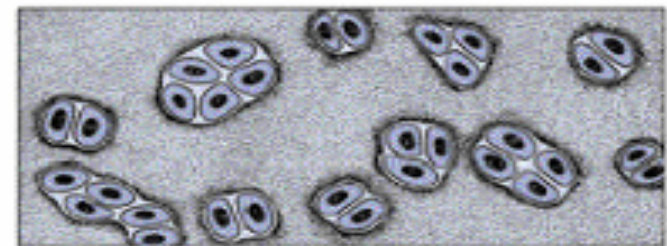
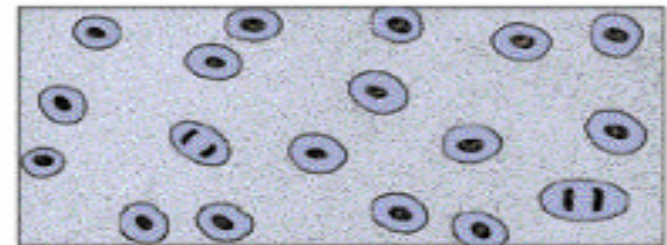
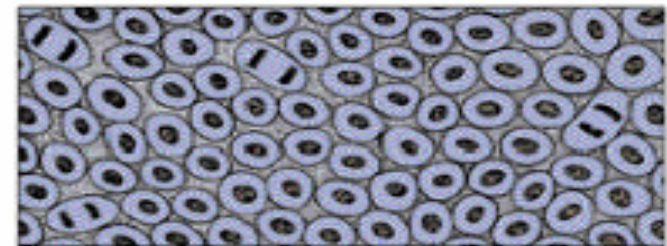
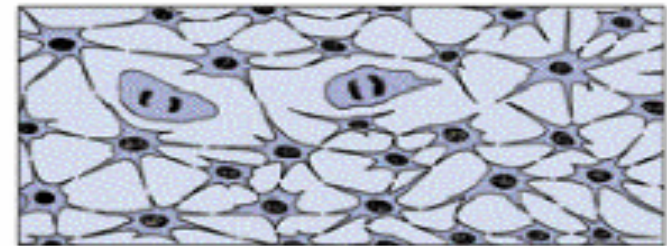
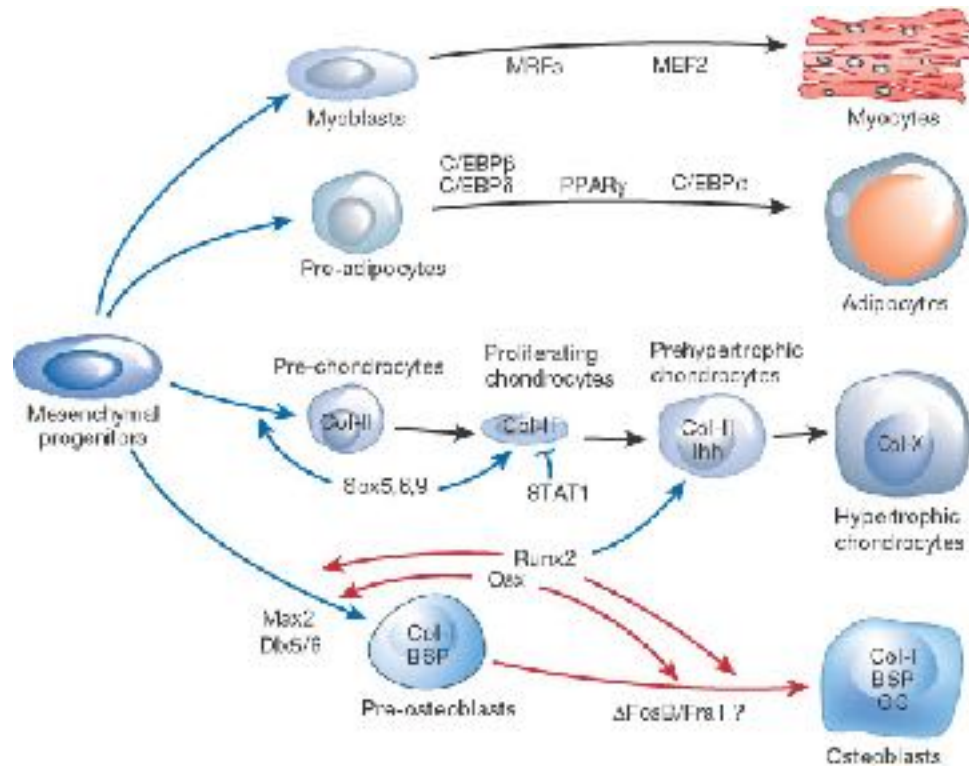
Περιχόνδριο

- Στρώμα πυκνού συνδετικού ιστού που καλύπτει τον υαλοειδή χόνδρο όλων των περιοχών του σώματος, **εκτός** από τις αρθρικές επιφάνειες
- **Ρόλος:** αύξηση (αποθετική) και διατήρηση χόνδρου
- **Σύσταση:** κολλαγόνο τύπου I, περιχονδριακοί ινοβλάστες

MSCs



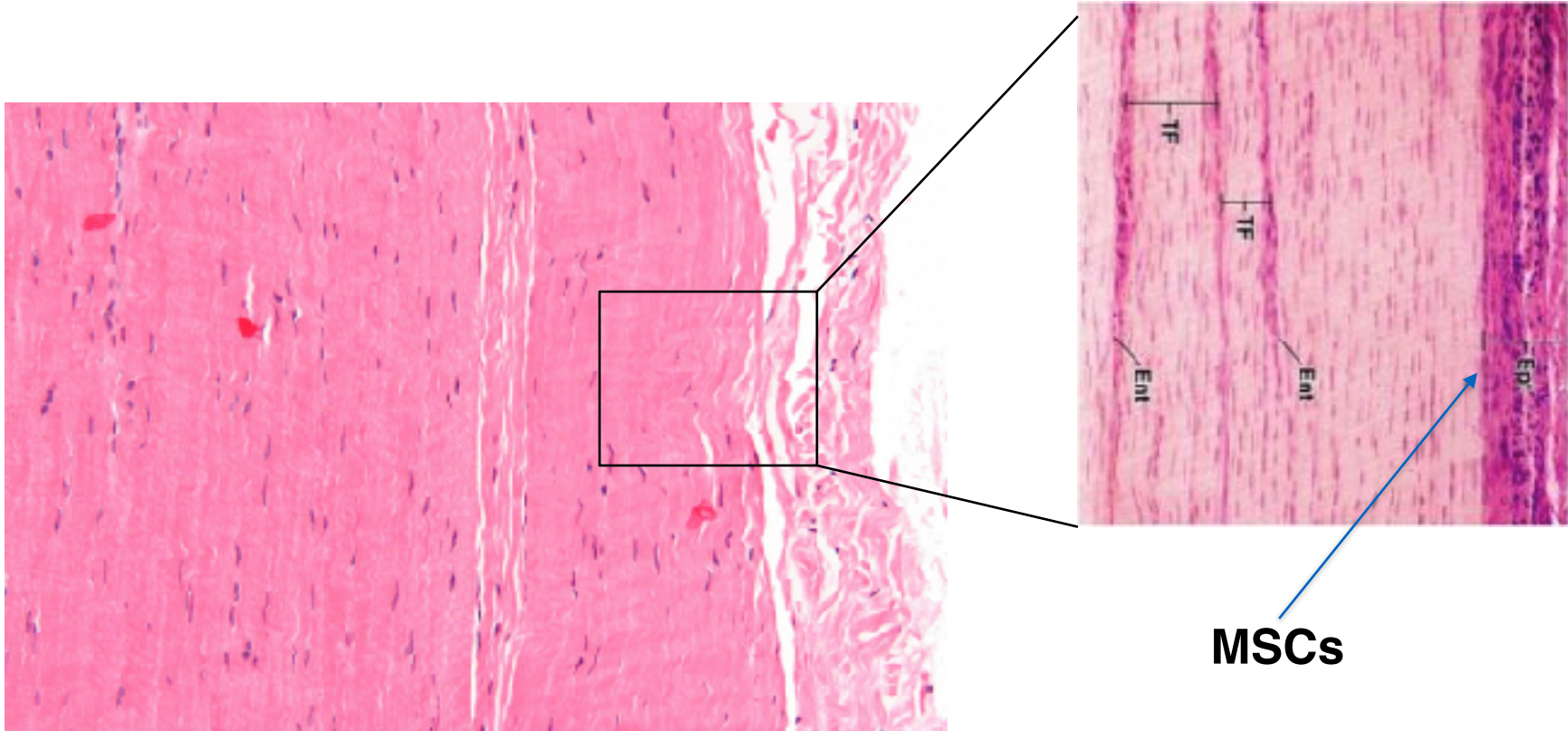
Chondrocytes: Histogenesis



Αύξηση χόνδρου:

1. Αποθετική (περιχόνδριο)
2. Διάμεση (χονδροβλάστες εντός ΘΟ)

Τένοντες



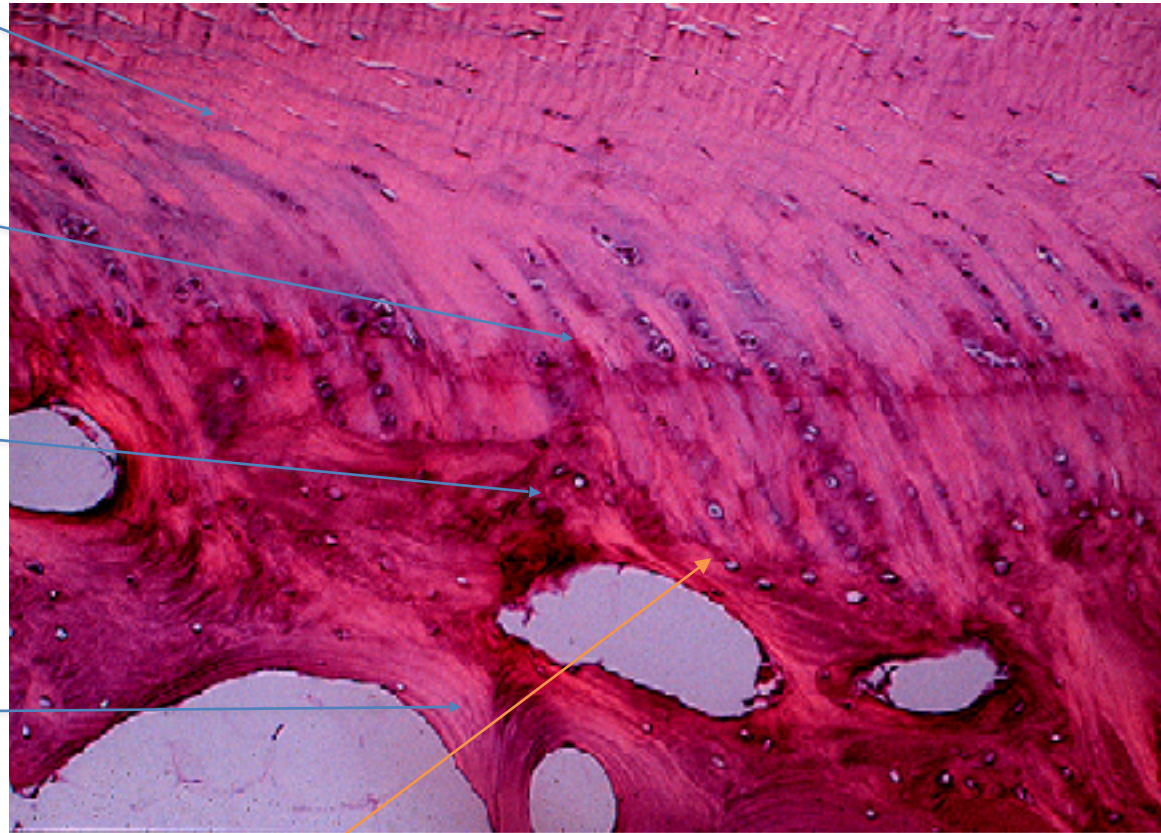
Osteotendinous junction histology

tendon fibroblasts

fibrocartilage

mineralized
fibrocartilage

bone

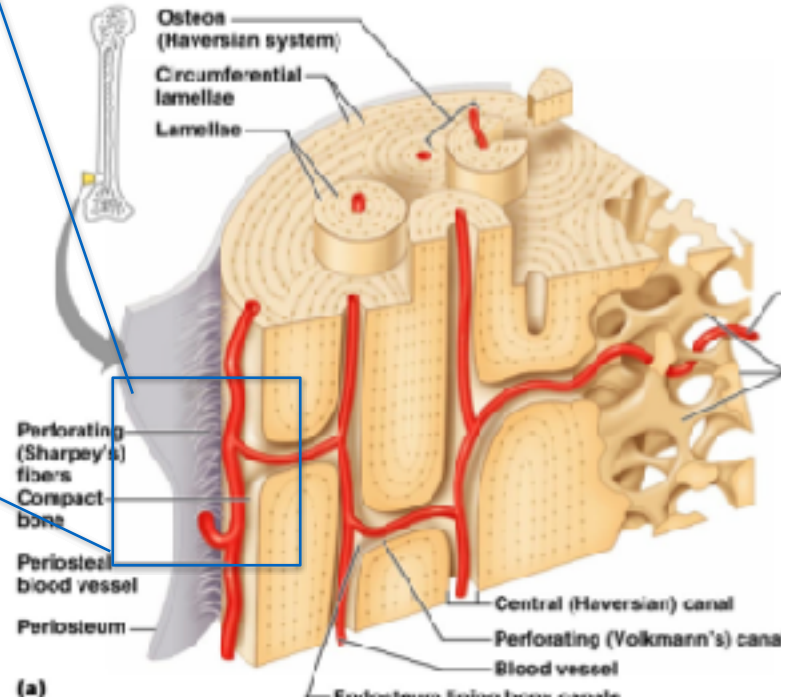


MSCs?

Sharpey's Fibers

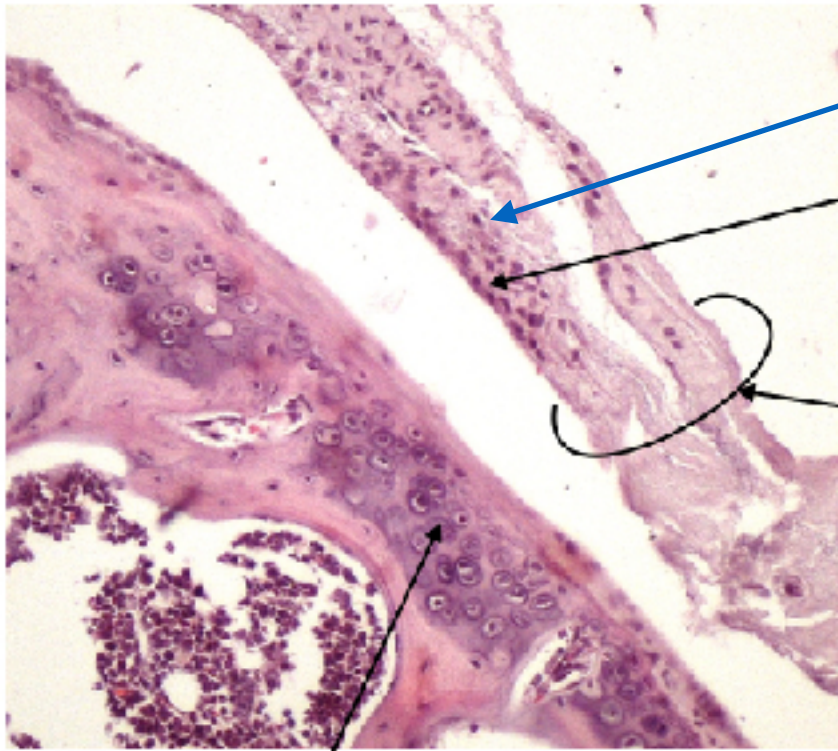


Dr. Papachristou's personal archive



Αρθρικός Υμένιας

Dr. Papachristou's personal archive

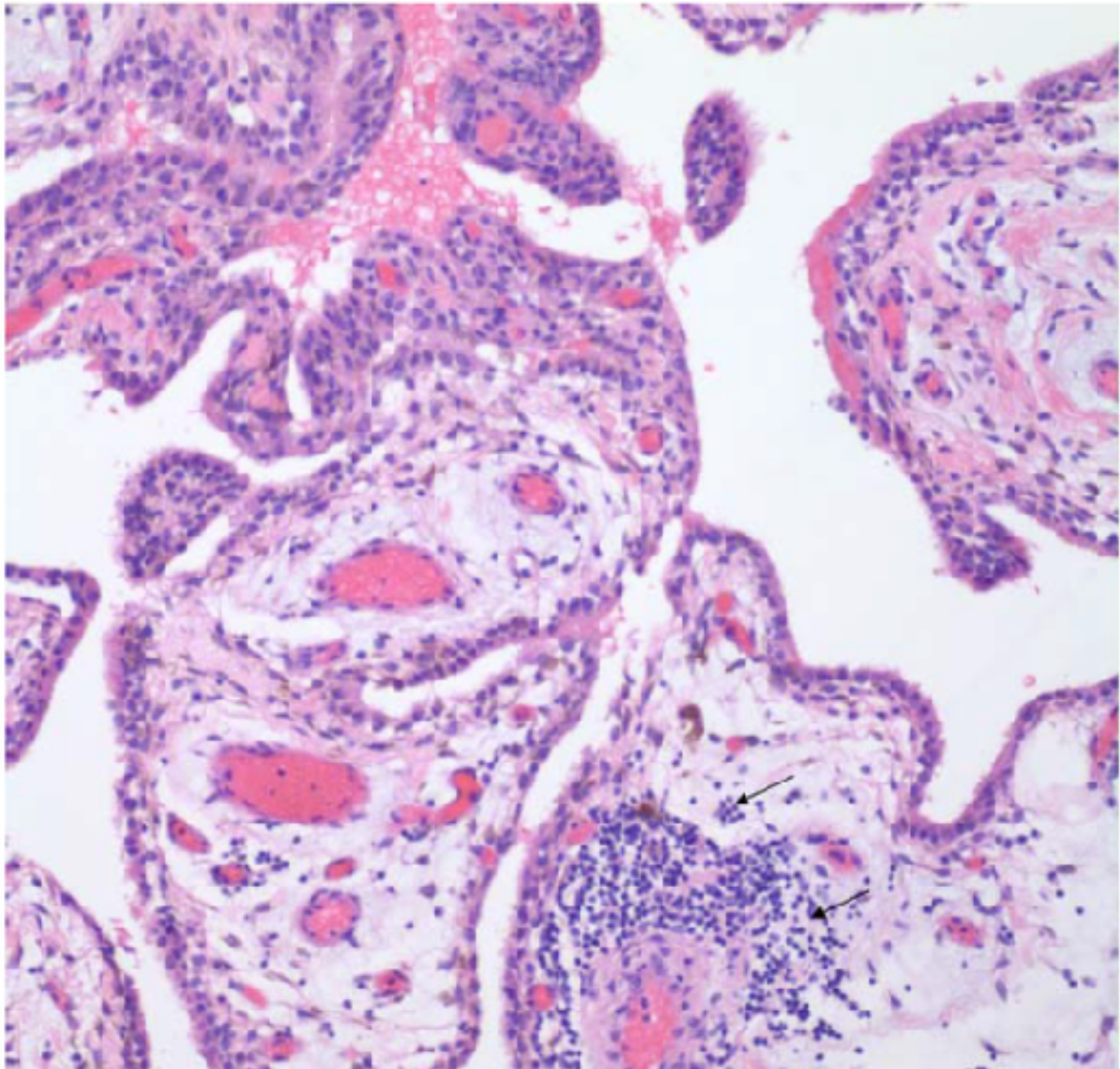


Υμενοκύτταρα
τύπου A

Υμενοκύτταρα
τύπου B

Αρθρικός Υμένιας

Μεταπλαστικός Χόνδρος



ΒΙΟΛΟΓΙΑ

**ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ
ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Κύτταρα

ΕΘΟ

**Ομοιοστασία
Χόνδρου**

**Μεταγωγικά/Μοριακά
Σήματα**

ΒΙΟΛΟΓΙΑ

**ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ
ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Κύτταρα

ΕΘΟ

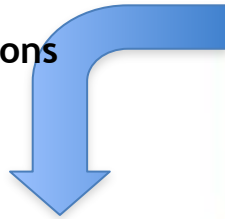
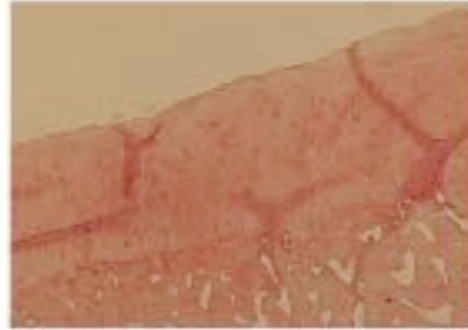
**Ομοιομορφία
Χόνδρου**



**Μεταγωγικά/Μεσριακά
Σήματα**

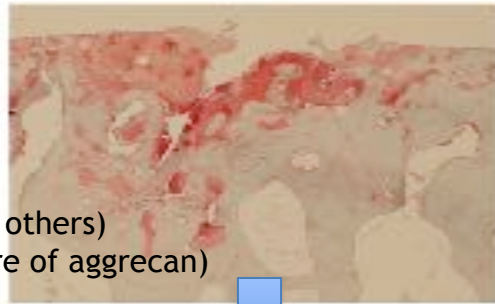
Histology of Cartilage Autoregulation

Loading and Metabolic alterations



MMPs:

- Collagenase
- Gelatinase (#Col II, IV and others)
- Stromelysine (#protein core of aggrecan)



Attempt to regenerate

