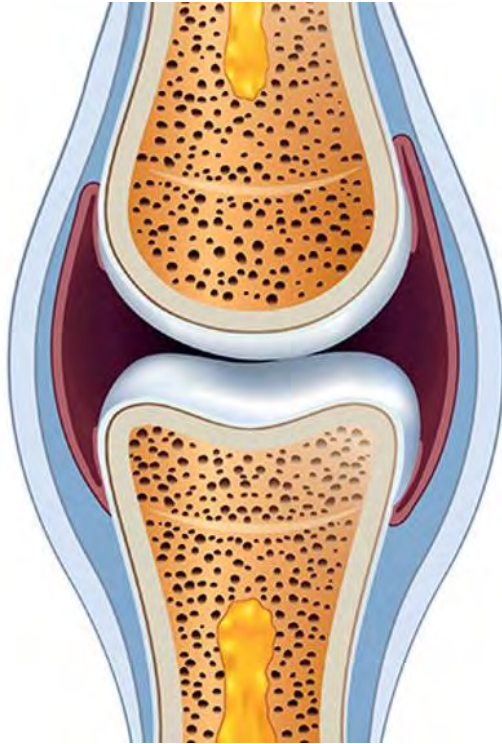


Endotypering bij artrose ter voorkoming van ziekteprogressie

Dr. Guus G.H. van den Akker
Laboratorium voor Experimentele Orthopedie
Symposium “artrose; als het begint te kraken”

Het synoviale gewricht

Hoe ziet het eruit?



- **Articulair kraakbeen**
- Synoviale membraan
 - Synoviaal vocht
- Meniscus
- Ligamenten/spierweefsel
- Hoffa's vet pad
- Subchondraal & trabeculair bot

Kraakbeen:

Geen immuun cellen, bloedvaten of zenuwen.



De bot-kraakbeen interface

Hoe ziet het eruit?



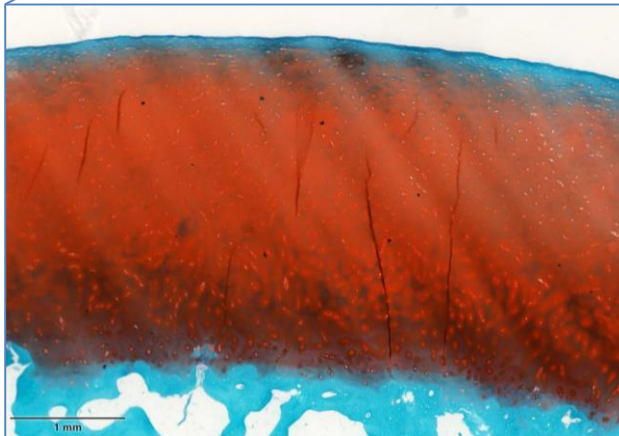
kraakbeen



Subchondraal bot



Histologie:
Kraakbeen = rood
Achtergrond = blauw



Een synoviaal gewricht:

Zeer hoge weerstand tegen druk en zeer lage frictie!



Compressive strength:
Bone similar to steel but 3x lighter!
Bone 10x stronger than concrete.

Friction coefficient

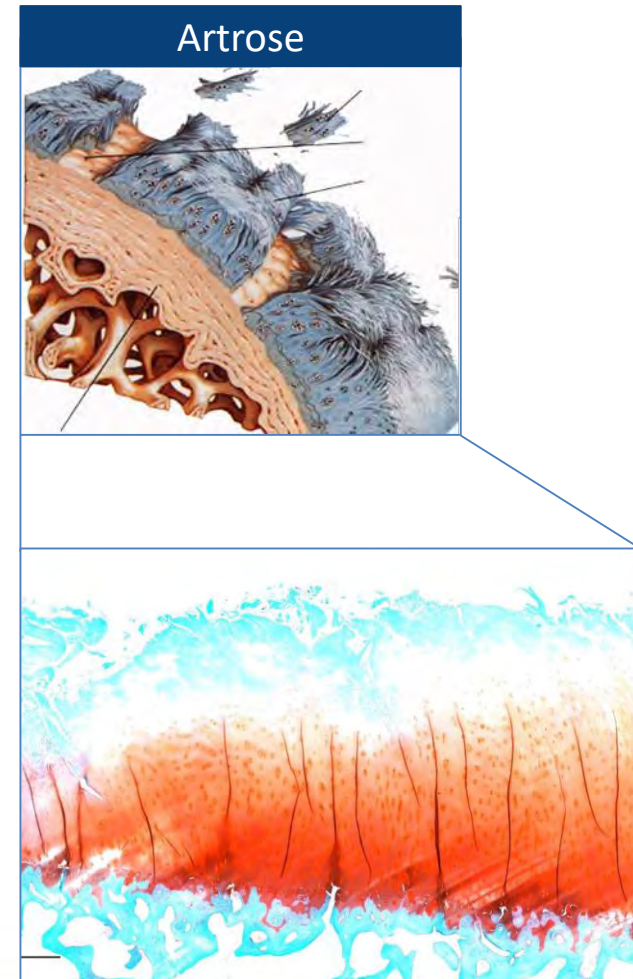
Ice skates: 0.006

Cartilage: 0.002



1) Wat is artrose?

- A) Slijtage van kraakbeen
- B) Een actief ziekteproces
- C) Een combinatie van beiden



Slijtage: als je iets veel gebruikt gaat het kapot

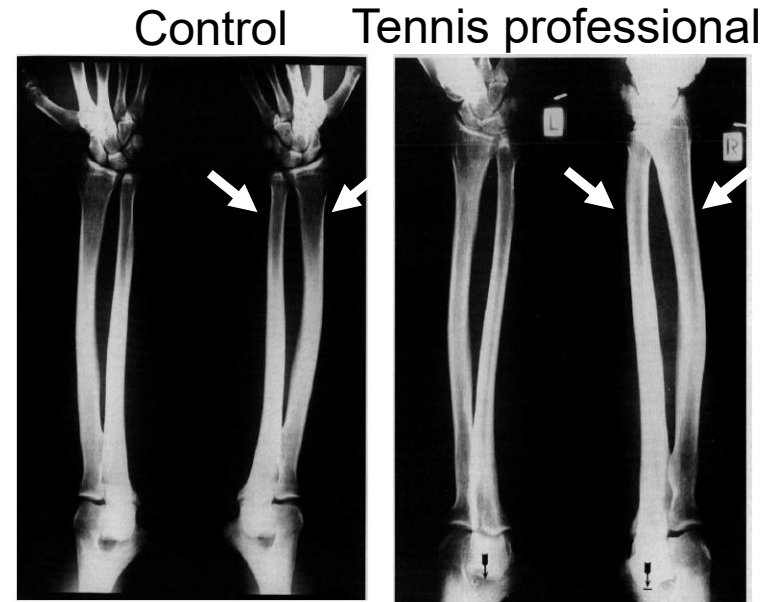


Figure 3. The forearms of a right-hander from the control group without significant differences in bone development between left and right arms.

Figure 2. The forearms of a tennis professional (right-hander) with a hypertrophy of the right arm (widening of 4.4 mm, lengthening of 13 mm).

Left = Right

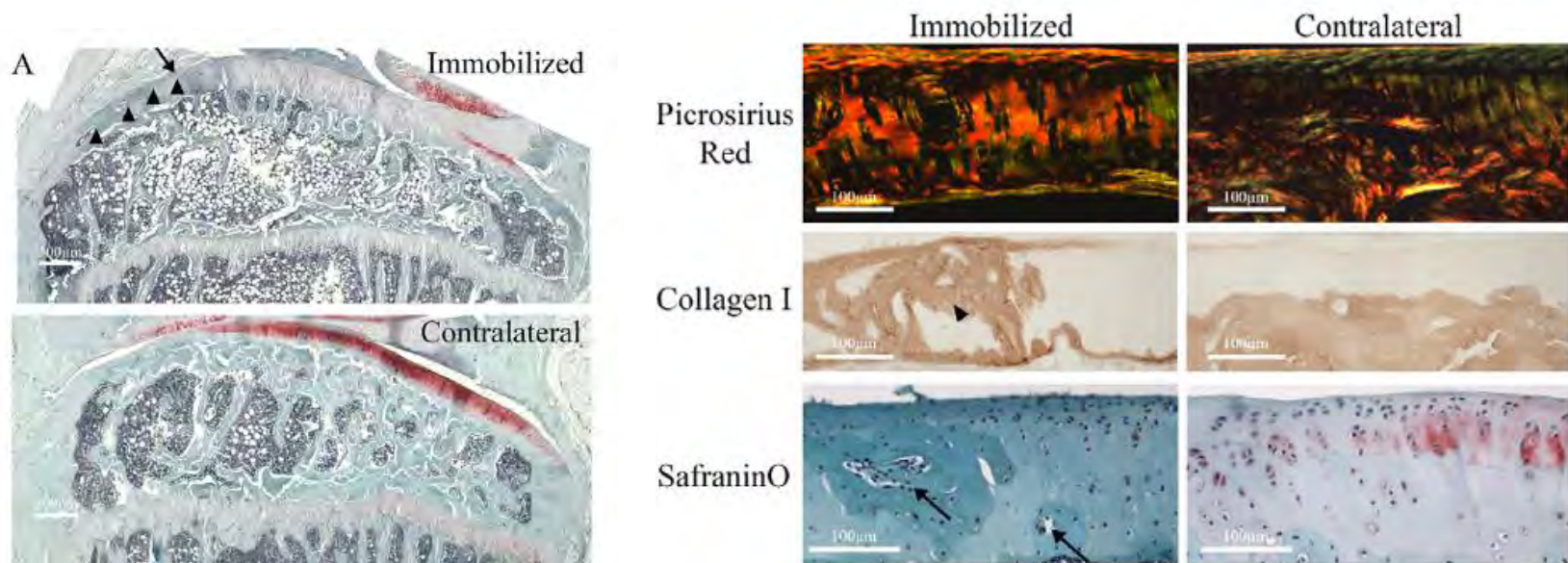
Left < Right

Kraakbeen: “use it or lose it”

Ratten knie - 8 maanden geïmmobiliseerd. → gewrichtsanalyse

Dat is 17% van de levensverwachting van een rat (4 jaar)

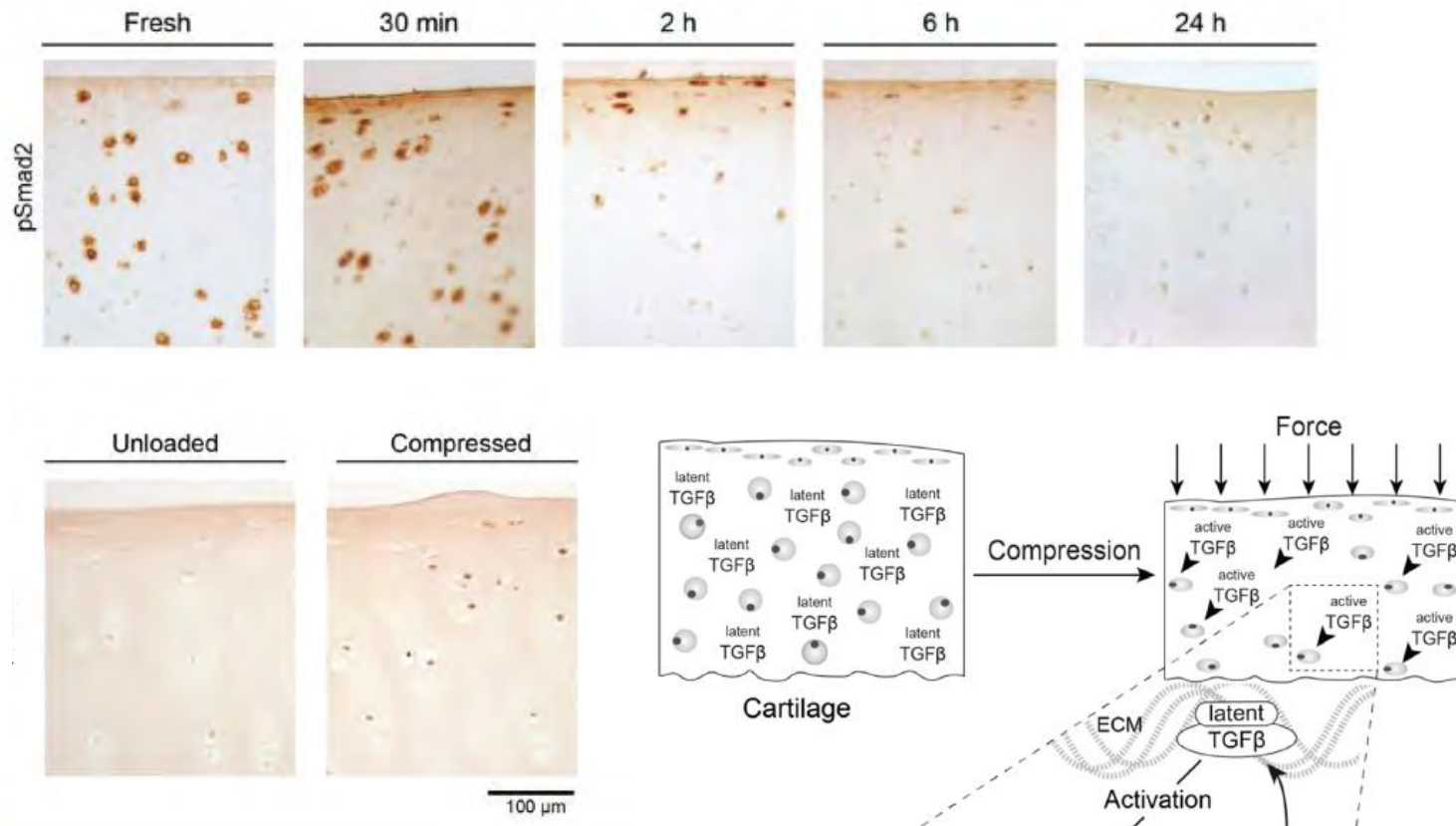
Of wel “slechts” 29 uur per week stil zitten.



→ Bot vorming, fibrose en verlies van articulaire kraakbeen

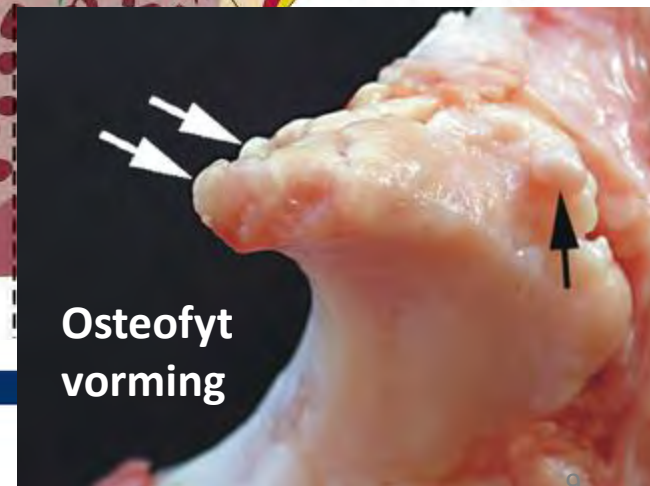
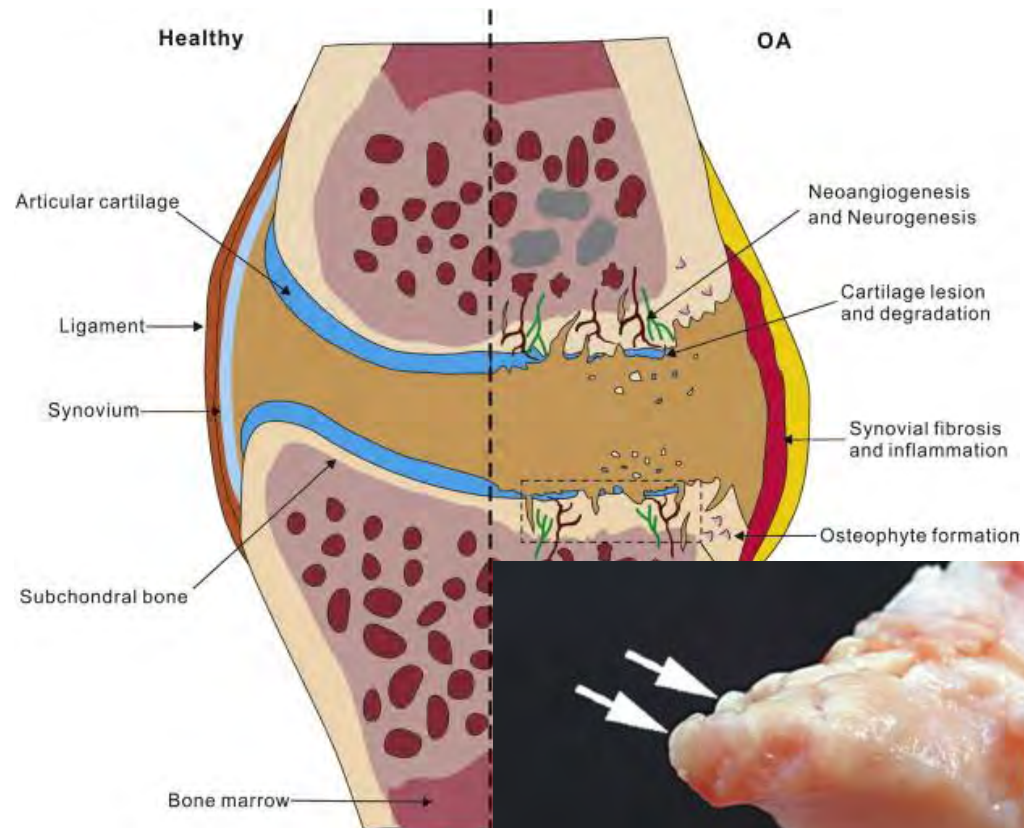
Dit effect kan zeer snel optreden!

- Ex vivo studie met kraakbeen van MCP gewricht (koe)



Meer dan kraakbeen: artrose als aandoening van het hele gewricht!

- Kraakbeen schade
- Synoviale verdikking
 - Stijfheid / fibrose
- Synoviale vocht productie
 - Dikke knie / ontsteking
- Subchondrale bot activatie
 - verdikking
- Trabeculaire bot cystes
 - Holtes
- Periosteum activatie
 - Osteofyt vorming (bot knobbels)
- Vet pad activatie
 - Ontsteking



Artrose heeft een mechanische, maar zeker ook een biologische component!

- Osteoartrose is een kwaal van beweegbare gewrichten die gekarakteriseerd wordt door **cellulaire stress en extracellulaire matrix degradatie**, geïnitieerd door micro- en macro-letsel, die **maladaptieve herstel responsen** activeert, inclusief ontstekings signalering van **aangeboren immuniteit**.
- De ziekte manifesteert zich als eerste als een **moleculaire storing** (abnormaal gewrichts metabolisme) gevolgd door anatomische, en/of fysiologische storingen, die kan culmineren in ziekte.

Slijtage impliceert: niks meer aan te doen (en pech gehad).

Ziekte betekent: misschien kunnen we er wel iets aan doen!



2) Wat veroorzaakt toename van artrose?

Feit: patient aantallen stijgen al decennia.

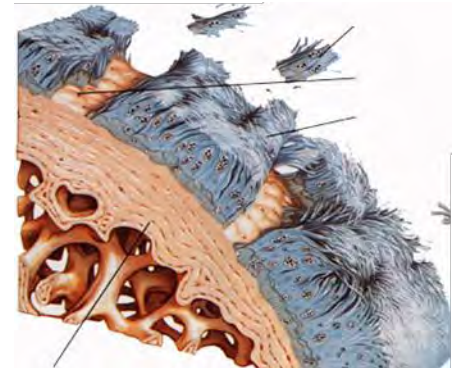
Nu 1.5 miljoen artrose patienten in Nederland *

Voorspelling: het wordt nog veel erger!

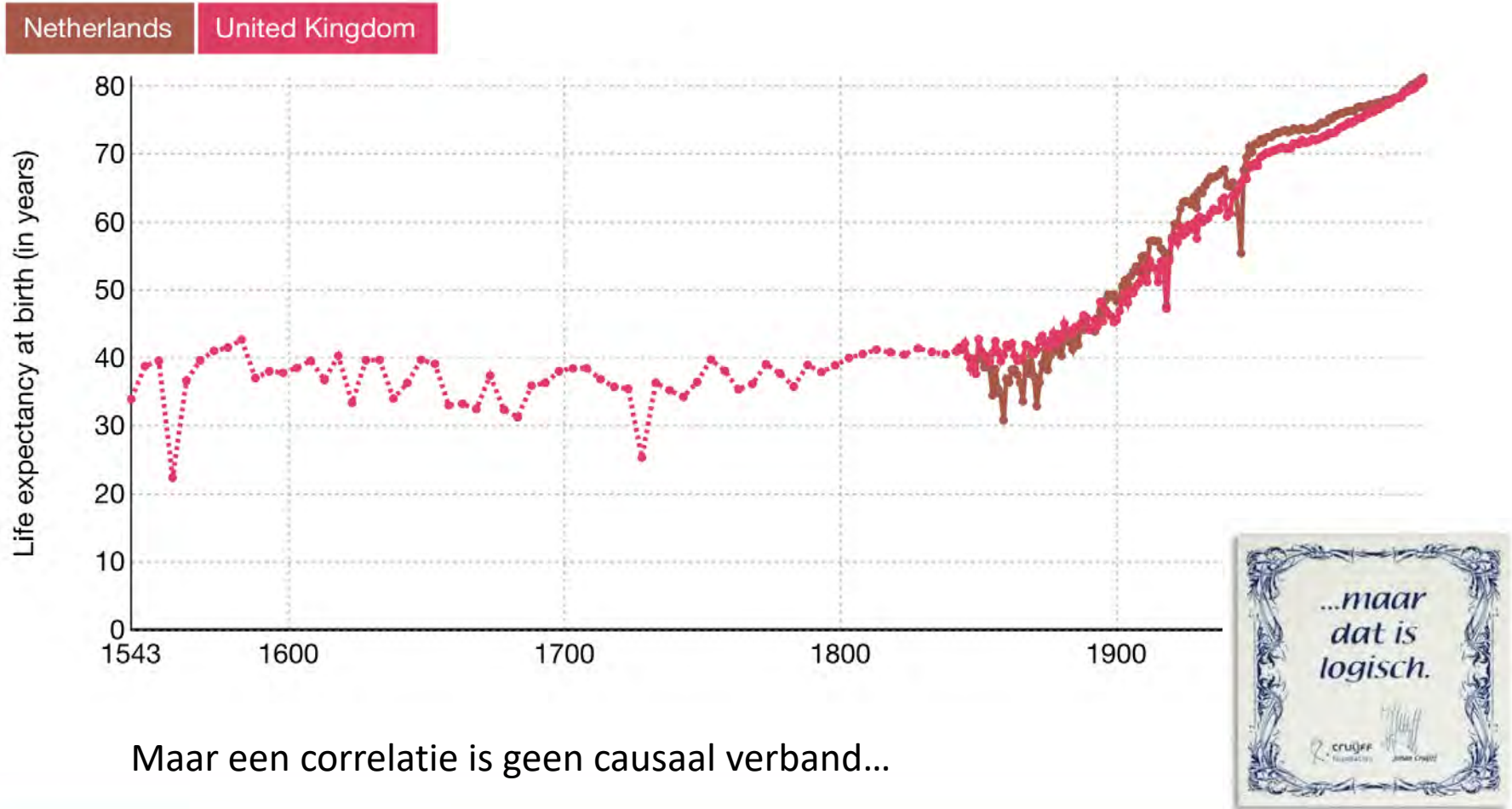
A) Dit komt door de toegenomen levensverwachting

B) Veranderingen in eetpatroon / overgewicht

C) Sedentaire leefstijl / gebrek aan beweging



Veroudering als logische oorzaak?

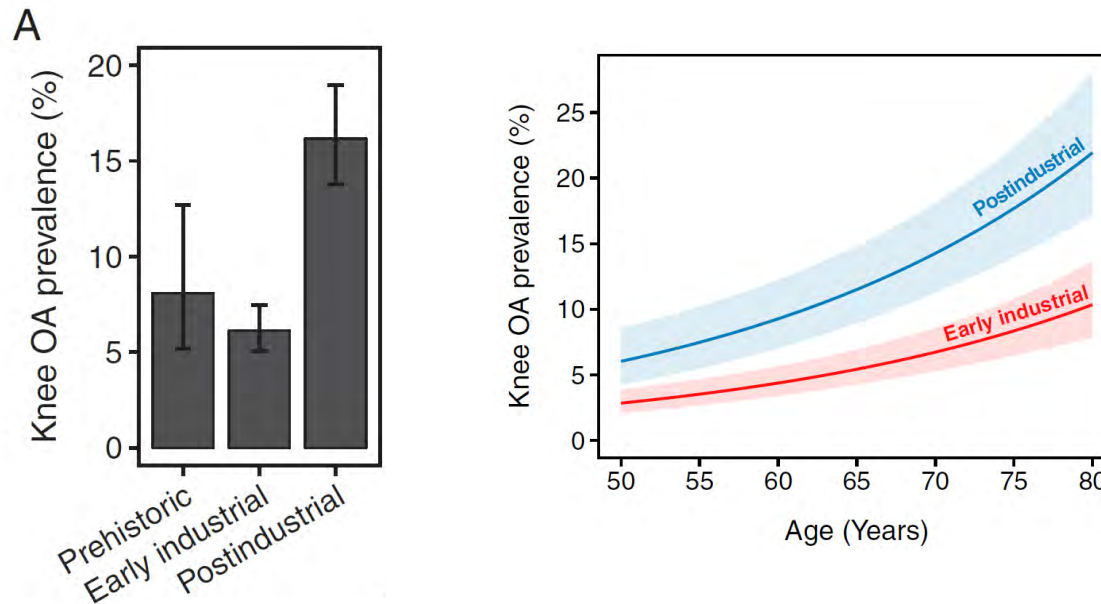


Maar een correlatie is geen causaal verband...

Nieuwe verhalen uit oude botten

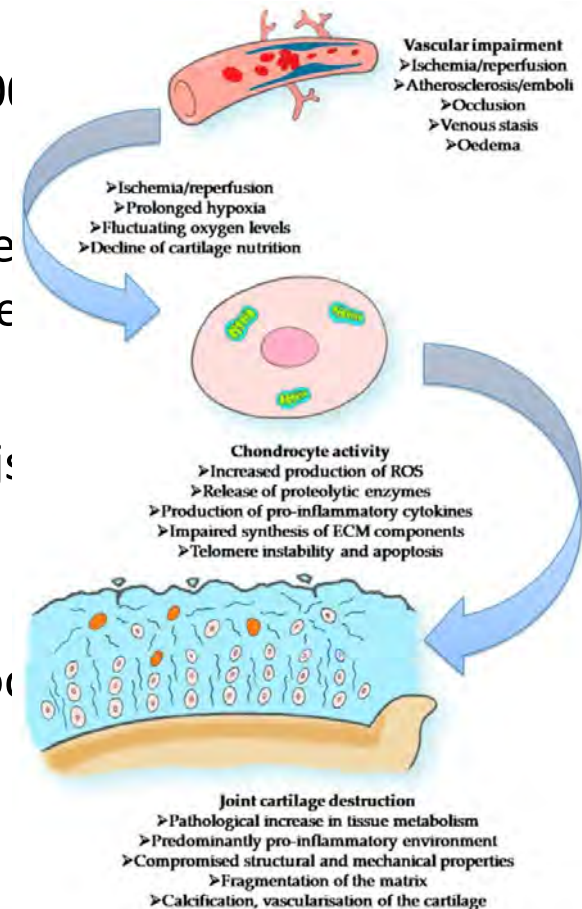
- 1800 humane skeletten genalyseerd voor osteofyten en typische bot erosie.
- Oudheid (6000-300 BC), pre-industrieel (1800-1950), post-industrieel (1950-heden).

“The results of this study are thus clinically significant because they indicate that knee OA may be more preventable than is currently supposed.”



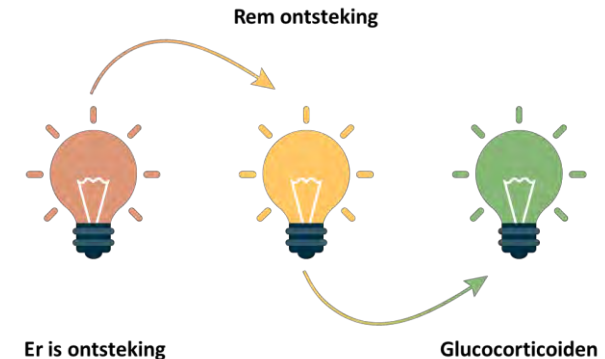
Artrose: méér dan het synoviale gewricht?!

- Associatie dementie en artrose (26 studies, 380.000)
- Associaties artrose en hypertensie, / hypercholesterolemie, glucose suggereert systemische en metabole invloed
- De bron van pijn in artrose is onbekend, er is bewijs voor sensibilisatie bij chronische pijn.
- Dit suggereert dat weefsel regeneratie, met een focus op zeer weinig patiënten zal helpen.

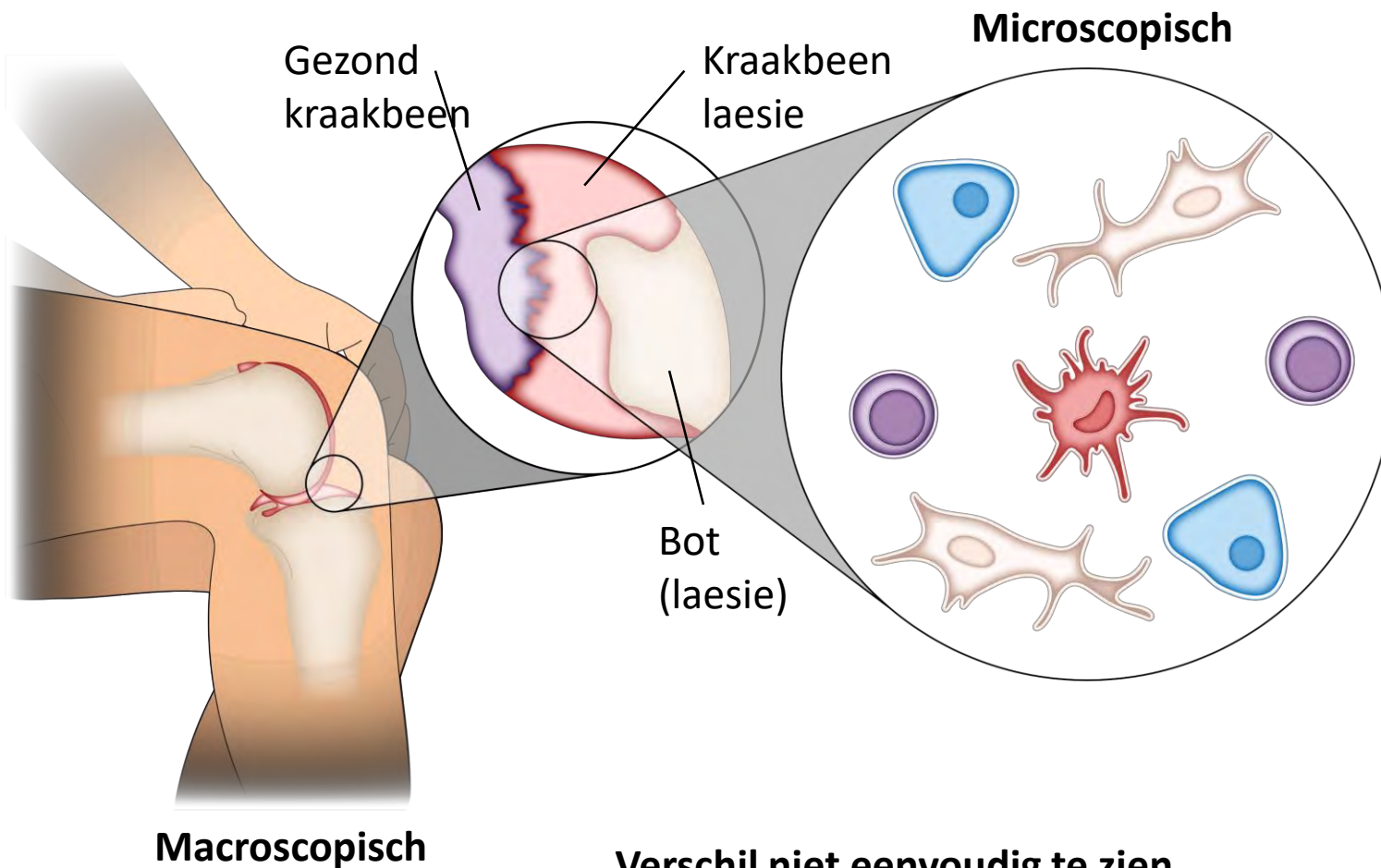


Met deze definitie, wat kunnen we eraan doen?

- Ontsteking remmen
 - Sommige ontstekingsremmers hebben een averechts effect*
 - Biologicals voor reumatoïde artritis hebben allen gefaald in artrose.
(anti TNFa, anti IL1b)#
- Kraakbeenafbraak remmen
 - Goed remmers ontwikkeld (vanuit oncologie)
 - Geen effect op artrose progressive + bijwerkingen
- Stamcel therapie en weefsel regeneratie
 - Bij kraakbeen defecten in jonge mensen – effectief?
 - Bij artrose: paradigma verandering → remmen van ontsteking

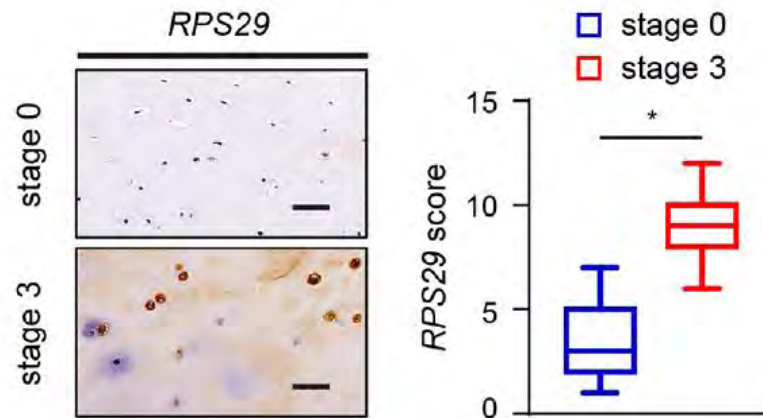
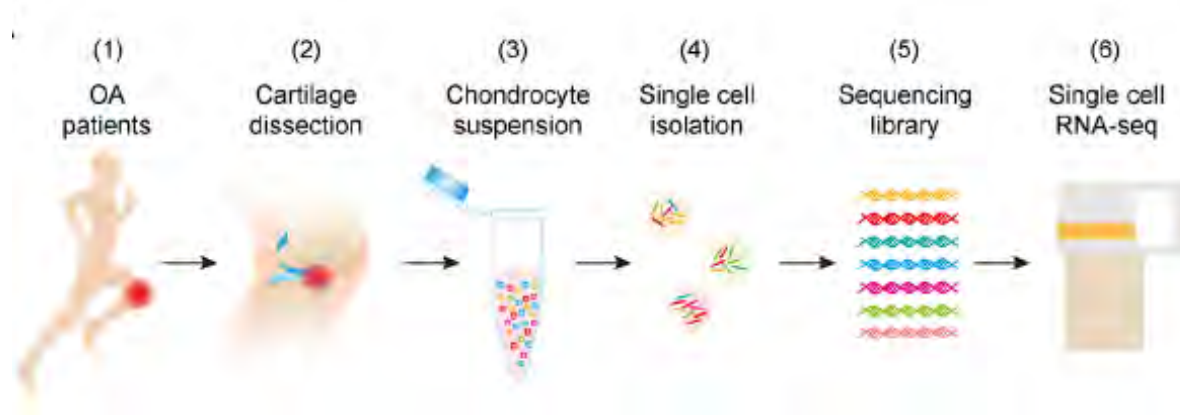


Endotypering van patienten op basis van moleculaire fenotypen



Verskil niet eenvoudig te zien
tussen **gezonde** en **zieke** kraakbeencellen!

Technisch innovatie: enkele cel sequencing van OA patienten



Ji et al., A&R 2018

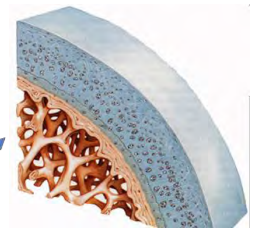
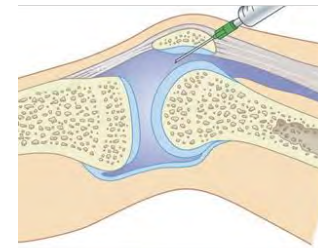
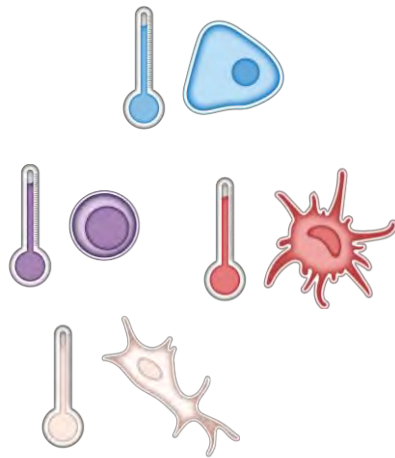
Chou et al. SciRep 2020

De Maastricht Joint Collection

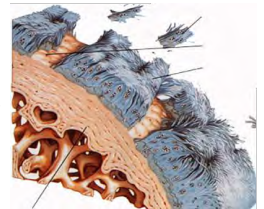
Bron van patientmateriaal voor stratificering

High throughput assay met behulp van synoviaal vocht

- Makkelijker toegankelijk dan kraakbeen
- Snelle assay ontwikkeld voor endotypering



Gezond

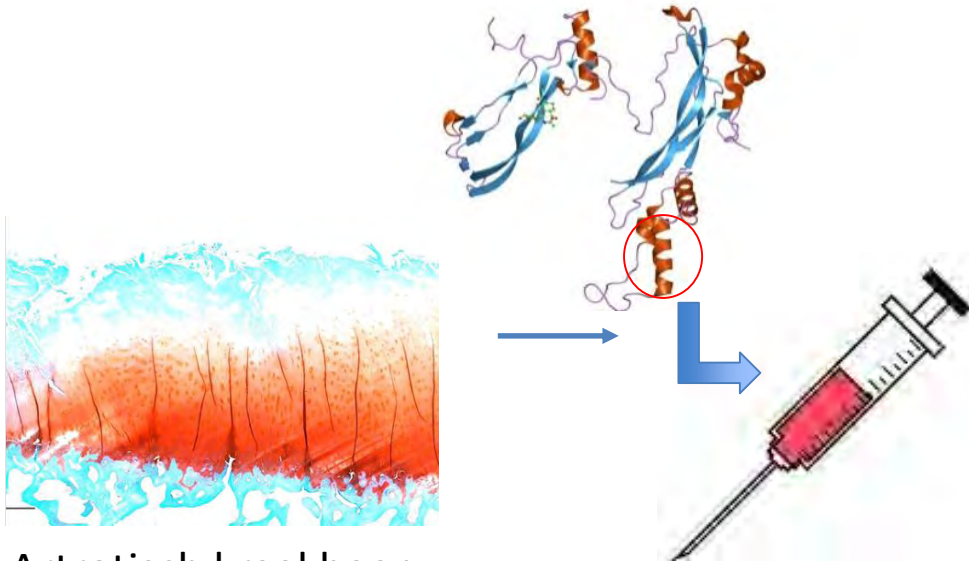


Artrose

Anti-artrose peptide



Geïnspireerd op een bestaand lichaams-eigen eiwit, dat we in kleine stukjes hebben verdeeld om het werkzame gedeelte te vinden.



Artrotisch kraakbeen

2022 → Eerste testen in mensen

2025 → Op de markt



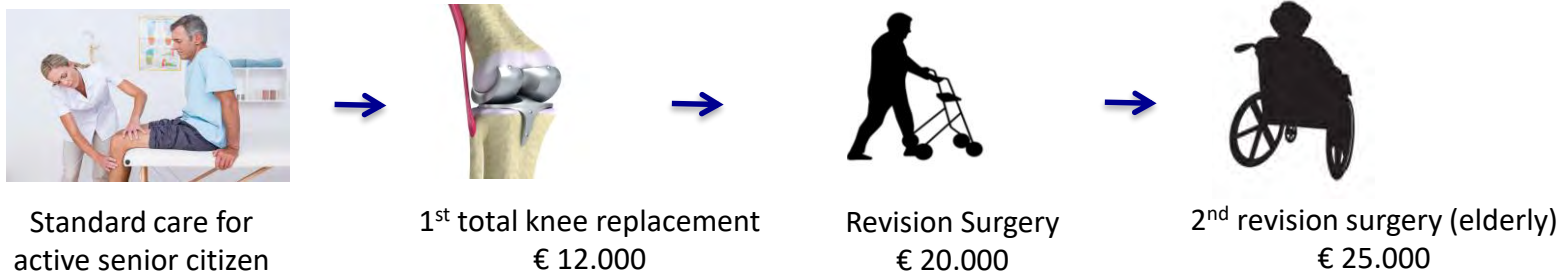
Twee Nederlandse patenten vormen de sleutels tot een toekomstig medicijn tegen artrose. Het Maastrichtse onderzoeksteam van dr. Tim Welting heeft twee specifieke stoffen ontdekt, die er voor kunnen zorgen dat kraakbeen soepel blijft. Het toekomstige medicijn pakt artrose bij de bron aan. Met de patenten op zak kan het medicijnonderzoek de volgende fase in, waar veel geld voor nodig is.



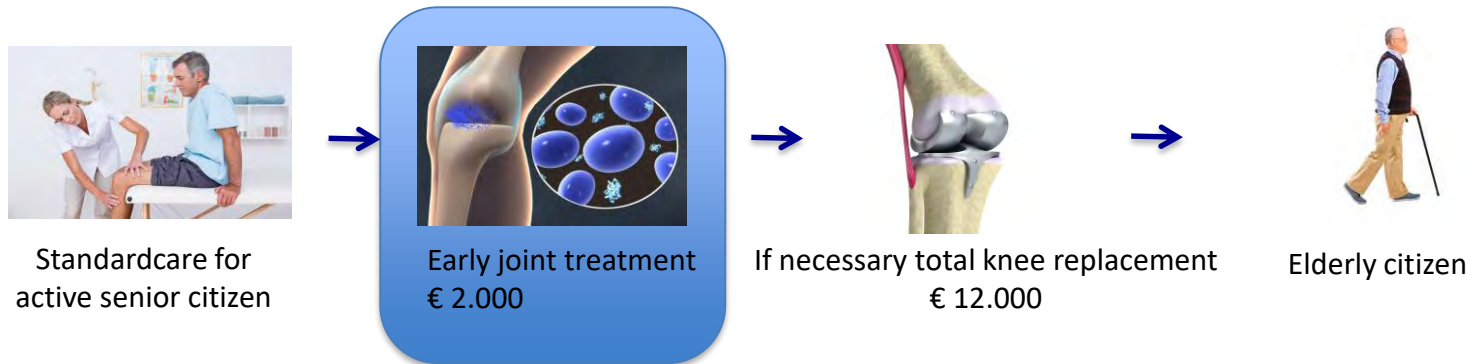
'Kraakbeencellen geven normaal gesproken stoffen af die het kraakbeen soepel en glad houden', legt dr. Tim Welting uit. Tim Welting is hoofdonderzoeker in het Maastrichts Universitair Medisch Centrum (MUMC+). Door verschillende oorzaken, zoals veroudering of een ongeluk, kunnen ze

Het innoveren van gezondheidszorg

Heden: Jaarlijks 50.000 TKPs in Nederland en steeds vaker in jonge patienten.



Toekomst: goedkope en weining invasieve interventies om mensen mobiel te houden en TKP uit te stellen



Take home message - Artrose

- Kraakbeen is een levend weefsel met eigen biologie
- Er is meer tussen tibia en femur dan alleen kraakbeen
- Oorzaak artrose is niet alleen veroudering
- Systemische componenten spelen ook een rol
- Endotypering → betere behandeling in de toekomst



Het team

Afdeling Orthopedische Chirurgie
Laboratorium voor Experimentele Orthopedie



Partners in ons onderzoek

UNIVERSITY
OF TWENTE.

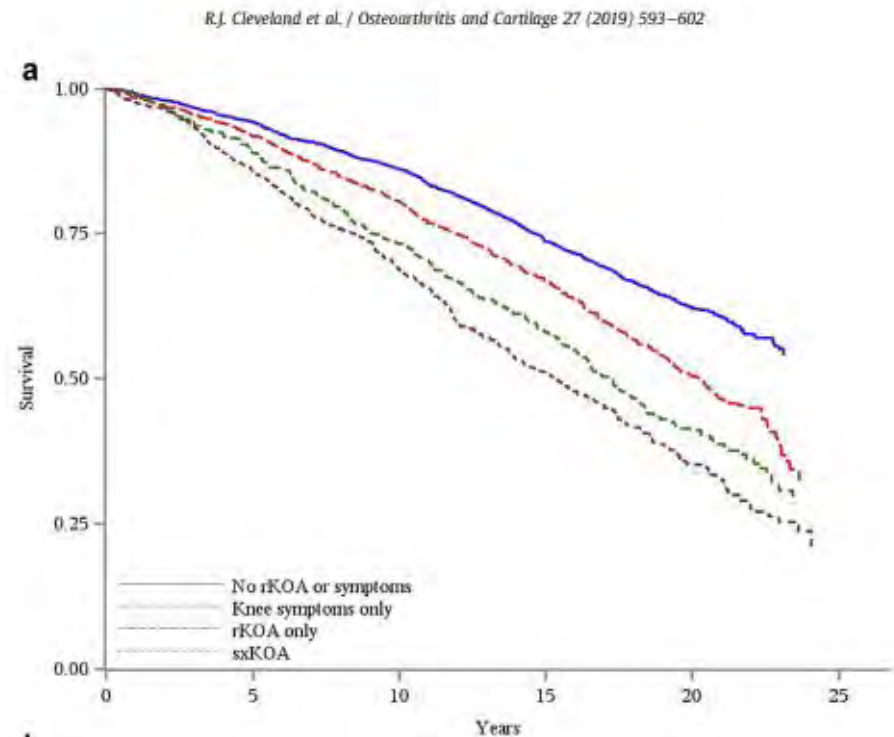


Radboudumc



Artrose: een serieuze aandoening

- **Highly prevalent globally**
- **Both prevalence and risk factors a**
- **No known cure**
- Significant impact in years life lost
- Significant impact on and by comc
- **Increased risk of dying premature**
- Loss of productivity; early retireme
- High economic burden to individu
- **Natural history of progression wit**
- **No proven interventions yet avail**
- Current therapies have small treat
threatening adverse effects



Bron: OARSI white paper, 2016