

5. Ottobre

Esiste una correlazione tra lo stress ipertensivo sistemico e la degenerazione articolare

Sia l'osteoartrite che l'ipertensione sono comuni negli anziani. L'osteoartrite (OA), la principale causa di disabilità tra gli anziani, è stata a lungo considerata una malattia causata principalmente dall'usura meccanica. Tuttavia, sempre più evidenze indicano che l'OA è influenzata anche da fattori metabolici, endocrini e vascolari sistemici. L'ipertensione, molto diffusa nella popolazione anziana, è associata a un aumento del rischio di OA e a una maggiore gravità della malattia. Tuttavia, i meccanismi che collegano l'ipertensione all'alterazione dell'omeostasi cartilaginea rimangono ancora da definire.

I ricercatori del Department of Pharmacology and Dental Therapeutics, School of Dentistry, Chonnam National University, Gwangju, Republic of Korea



nel report

Kim SJ et al.

Hypertension fuels osteoarthritis through neuroendocrine signaling.

Science. 2026 Oct;394(6819):eaed8207.

Utilizzando i dati di una coorte clinica longitudinale a livello nazionale, hanno identificato una correlazione tra ipertensione e osteoartrite nei partecipanti anziani

Gli autori si sono quindi rivolti a modelli per elaborare il meccanismo sottostante, utilizzando due modelli murini di ipertensione con o senza osteoartrite.

Gli autori hanno dimostrato che **l'arginina vasopressina**, un ormone peptidico sovraregolato in presenza di ipertensione, promuove la progressione dell'osteoartrite, ma solo nelle articolazioni già predisposte da lesioni o invecchiamento e che esprimono il recettore appropriato, fornendo un collegamento meccanicistico tra le due condizioni.

Le analisi trascrittomiche su topi hanno identificato **Avpr1a**, che codifica per il recettore dell'ormone **neuroendocrino arginina vasopressina (AVP)**, come uno dei geni maggiormente sovraregolati nei condrociti affetti da osteoartrite (OA). Ulteriori analisi hanno rivelato che **Avpr1a** è l'unico gene del recettore dell'**AVP** sovraregolato nella cartilagine articolare.

Poiché **l'asse AVP-AVPR1A** svolge un ruolo centrale nella regolazione della pressione sanguigna, la sua disregolazione all'interno della cartilagine suggerisce un legame molecolare diretto tra ipertensione e OA.

Dato che la concentrazione circolante di AVP aumenta in condizioni ipertensive, è stato ipotizzato che gli aumenti di **AVP** indotti dall'ipertensione agiscano sui condrociti predisposti all'OA – sensibilizzati da lesioni meccaniche o invecchiamento – che sovraregolano **AVPR1A**, attivando così le vie di segnalazione cataboliche.

Gli autori hanno combinato analisi di coorte umane con due modelli murini ipertesi per definire la relazione meccanicistica tra ipertensione e osteoartrite (OA). La regressione logistica di dati su scala di popolazione ha dimostrato che **l'ipertensione era associata in modo indipendente alla prevalenza di OA, con associazioni progressivamente più forti osservate nelle fasi avanzate della malattia strutturale.**

In entrambi i modelli murini, l'ipertensione ha esacerbato notevolmente l'OA sperimentale, aumentando l'erosione cartilaginea e l'ispessimento della placca ossea subcondrale senza influenzare la sinovite o la maturazione degli osteofiti.

Inoltre è stato dimostrato che l'AVP non viene sintetizzata localmente nei tessuti articolari, ma raggiunge il liquido sinoviale attraverso la circolazione sistemica.

L'espressione di **AVPR1A** era aumentata nella cartilagine affetta da OA, **ma rimaneva bassa nella cartilagine sana e giovane.** Sia l'usura meccanica che l'invecchiamento naturale hanno agito come fattori scatenanti, aumentando l'espressione basale di **AVPR1A**.

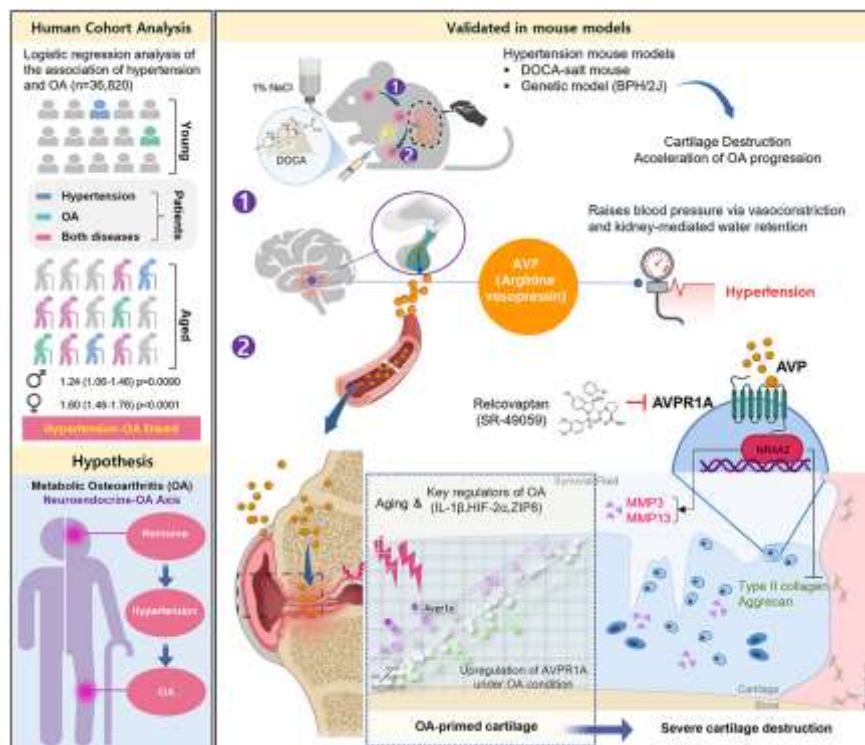
Di conseguenza, questo stimolo, piuttosto che la sola ipertensione, era necessario per attivare l'asse di segnalazione **AVP-AVPR1A**. L'attivazione di questa via ha promosso la segnalazione catabolica, sopprimendo al contempo la segnalazione anabolica senza indurre senescenza cellulare.

La distruzione della cartilagine ha richiesto un aumento simultaneo sia dell'AVP che dell'AVPR1A. La delezione genetica o l'antagonismo farmacologico intra-articolare locale dell'AVPR1A hanno impedito la degenerazione cartilaginea indotta dall'ipertensione, dimostrando che la progressione dell'osteoartrite guidata dall'ipertensione dipende specificamente dalla segnalazione AVP-AVPR1A.

Infine, le analisi trascrittomiche e funzionali hanno identificato **NR4A3** come il principale effettore trascrizionale che collega la segnalazione endocrina ipertensiva al catabolismo dei condrociti, indipendentemente dal sistema renina-angiotensina-aldosterone o dai recettori dell'ossitocina.

Questi risultati identificano l'asse **AVP-AVPR1A** come una via di segnalazione endocrino-scheletrica attraverso la quale l'ipertensione sistemica accelera la progressione dell'osteoartrite. L'ipertensione aumenta i livelli circolanti di AVP, l'osteoartrite predispone i condrociti all'espressione di AVPR1A e la loro attivazione combinata determina la degradazione della matrice cartilaginea e il rimodellamento dell'osso subcondrale. Il targeting di AVPR1A o dei suoi mediatori a valle offre una strategia terapeutica per rallentare la progressione dell'osteoartrite in soggetti ipertesi con lesioni articolari o in età avanzata.

L'ipertensione accelera l'osteoartrite attraverso la via di segnalazione AVP-AVPR1A.



L'aumento dei livelli circolanti di AVP nell'ipertensione aggrava la degenerazione cartilaginea nelle articolazioni danneggiate meccanicamente o invecchiate. In condizioni di osteoartrite, i condrociti regolano selettivamente il recettore dell'AVP AVPR1A, rendendo la cartilagine articolare altamente responsiva all'AVP sistemica. L'attivazione di questo asse di segnalazione stimola la trascrizione a valle di NR4A3, aumentando l'espressione degli enzimi catabolici e sopprimendo al contempo la sintesi anabolica della matrice cartilaginea, favorendo così la progressione della malattia. DOCA, acetato di desossicorticosterone; HIF-2α, fattore inducibile dall'ipossia 2α; IL-1β, interleuchina-1β; ZIP8, trasportatore di zinco ZIP8. [Figura creata con BioRender.com]

Questi risultati identificano **l'asse AVP-AVPR1A** come una via di segnalazione endocrino-scheletrica attraverso la quale l'ipertensione sistemica accelera la progressione dell'osteoartrite. L'ipertensione aumenta i livelli circolanti di AVP, l'osteoartrite predispone i condrociti all'espressione di AVPR1A e la loro attivazione combinata determina la degradazione della matrice cartilaginea e il rimodellamento dell'osso subcondrale. Il targeting di AVPR1A o dei suoi mediatori a valle offre una strategia terapeutica per rallentare la progressione dell'osteoartrite in soggetti ipertesi con lesioni articolari o in età avanzata.

Considerazioni di Baedeker

I condrociti predisposti all'OA hanno sovraregolato il recettore 1A dell'arginina vasopressina (AVP) (AVPR1A), rendendoli responsivi all'AVP circolante associata all'ipertensione. La segnalazione AVP-AVPR1A ha potenziato la segnalazione catabolica sopprimendo al contempo i regolatori anabolici, promuovendo così il catabolismo della cartilagine. La delezione genetica o l'inibizione farmacologica di AVPR1A hanno protetto dall'accelerazione dell'OA indotta dall'ipertensione. Analisi di profilazione trascrittomica e di silenziamento genico hanno identificato NR4A3 come il principale mediatore trascrizionale a valle. Nel loro insieme, questi risultati stabiliscono l'asse AVP-AVPR1A come collegamento meccanicistico tra lo stress ipertensivo sistemico e la degenerazione articolare.

