

Auswirkungen von Zeel T (Ze14) auf Kniearthrose auf molekularer Ebene

Julia Dannenmaier, Christelle Sanchez, Kathrin Weyer, Yves Henrotin



Der vollständige Titel der Originalveröffentlichung lautet:

Reduction of Matrix Metalloproteinase 13 and Promotion of Chondrogenesis by Zeel T in Primary Human Osteoarthritic Chondrocytes (2021)

Wichtigste Ergebnisse

- Experimente an Knorpelzellen (Chondrozyten) von Patienten mit Osteoarthritis (OA) haben gezeigt, dass Zeel T **mehrere Merkmale der OA** auf vielfältige Weise **reduziert**:
 - Zeel T **unterstützt die Bildung der Knorpelmatrix (Chondrogenese)**, indem es die Synthese von Typ-II-Kollagen, einem der Hauptbestandteile des Gelenkknorpels, erhöht
 - Gleichzeitig reduziert Zeel T möglicherweise MMP-13, das eine zentrale Rolle beim Abbau von Typ-II-Kollagen spielt, und **kann so den Knorpelabbau verhindern**.

Was wurde in der Studie untersucht?



- **Osteoarthritis (OA)** ist eine Krankheit, die alle Gewebe des Gelenks betrifft, einschließlich Knorpel, Knochen, Bänder, Synovia und Muskeln. Die Krankheit ist komplex und beruht auf einem Ungleichgewicht zwischen dem Auf- und Abbau von Knorpelbestandteilen. Enzyme wie Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) und Aggrecanasen sind bei OA vermehrt vorhanden oder überaktiv und bauen Kollagen und andere Knorpelbestandteile ab. Im Laufe der Zeit führt dies zu anormalen anatomischen und/oder physiologischen Veränderungen des Gelenks, wie z. B. Knorpelabbau, Gelenkentzündung, Knochenverdickung und Osteophytenbildung, was zum Verlust der normalen Gelenkfunktion führt. Dies führt zu Gelenkschmerzen, Steifheit und Schwellungen.
- Die Homöostase des **Knorpels** wird von Chondrozyten, den einzigen Zellen des Knorpels, aufrechterhalten. Vor allem der Abbau von Knorpel ist für den pathologischen Prozess der OA von zentraler Bedeutung. Einige wichtige Bestandteile des Knorpels und ihre Rolle bei OA sind die folgenden:
 - **Aggrecan** ist das wichtigste Proteoglykan des Gelenkknorpels.
 - **Kollagen vom Typ II** ist einer der Hauptbestandteile von gesundem Knorpel und kann durch ein Enzym namens Matrix-Metalloproteinase-13 (MMP-13) abgebaut werden.
 - **Matrix-Metalloproteinase-13 (MMP-13)** ist ein spezifisches Enzym, das beim Knorpelabbau eine zentrale Rolle spielt. Es ist ein wichtiges Enzym, das am Abbau von Typ-II-Kollagen beteiligt ist und im Gelenkknorpel von OA-Patienten deutlich mehr vorhanden ist.
 - **Cellular communication network factor 1 (CCN1)** ist ein Protein, das an der Produktion von Typ-II-Kollagen und Aggrecan beteiligt ist und außerdem das Enzym A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin motifs (ADAMTS-4) hemmt.

- **ADAMTS-4** ist ein wichtiges Enzym, das am Aggrecan-Abbau beteiligt ist.
- **Zeel T (Ze14)** ist ein Arzneimittel aus 14 natürlichen Bestandteilen und wird zur Behandlung von Arthrose/OA und/oder rheumatischen Gelenkerkrankungen und zur Linderung von Symptomen wie Gelenkschmerzen und Steifheit eingesetzt.
- **Ziel** der Studie war es, mehr Einblicke in die Wirkungsweise von Ze14 bei OA zu gewinnen, indem Veränderungen im transkriptomischen Profil von menschlichen OA-Chondrozyten, die mit Ze14 behandelt wurden, identifiziert wurden. Diese Veränderungen könnten auf molekularer Ebene erklären, wie Ze14 die Merkmale von OA reduziert. Die Proteinexpression der betroffenen Schlüsselgene wurde ebenfalls analysiert.



Wie wurde die Studie durchgeführt?

- Knorpelproben wurden aus den Knien von 19 Patienten mit schwerer Knie-OA entnommen, die sich einer totalen Kniegelenkersatzoperation unterzogen.
- Die gesammelten Proben wurden in Form von Chondrozytenkulturen aufbewahrt.
- Diese Chondrozytenkulturen wurden entweder mit Ze14 oder mit Placebo (Kochsalzlösung) behandelt.
- Anschließend wurden die Auswirkungen von Ze14 auf das transkriptomische Profil und die Proteingehalte der betroffenen Schlüsselgene der osteoarthritischen Chondrozyten untersucht und mit Placebo verglichen.



Was waren die Ergebnisse der Studie und wie können sie interpretiert werden?

- Im Vergleich zur Placebobehandlung wurde festgestellt, dass die Behandlung mit Ze14 die Expression von 13 Genen in kultivierten Chondrozyten aus den Knien von Patienten mit schwerer OA signifikant moduliert.
- Wichtig ist, dass die Behandlung mit Ze14 die mRNA-Expression mehrerer MMP-13-Signalwege in einer Weise veränderte, die zu einer geringeren MMP-13-Aktivierung und -Spiegelung führen könnte.
- Auch die Expression des MMP13-Gens selbst war reduziert.
- Unterstützende Daten bestätigten, dass auch die Produktion von pro-MMP-13-Protein (der inaktiven Vorstufe des MMP-13-Proteins) reduziert wurde.
- Insgesamt deutet dies auf eine Herabregulierung der MMP-13-Proteinexpression hin, die für den Abbau von Typ-II-Kollagen und damit von Knorpel entscheidend ist. Ze14 könnte dadurch den Knorpelabbau einschränken.
- Gleichzeitig hat Ze14 auch pro-anabole Eigenschaften auf OA-Knorpel, da es die Bildung von Knorpelmatrix (Chondrogenese) über CCN1 erhöht:
 - CCN1 wurde durch die Behandlung mit Ze14 signifikant erhöht. CCN1 fördert die Synthese von Typ-II-Kollagen und Aggrecan, zwei Hauptbestandteilen der Knorpelmatrix, und verhindert den Abbau von Aggrecan.
 - Tatsächlich erhöhte Ze14 die Produktion von Typ-II-Kollagen erheblich.



Warum sind diese Studienergebnisse wichtig?

- Die wichtigsten Behandlungsmethoden für OA sind derzeit Analgetika und Entzündungshemmer, z. B. nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs). Leider kann die langfristige Einnahme von NSAIDs zu Nebenwirkungen führen. Daher müssen neue Behandlungen entwickelt werden, die die Symptome verbessern und das Fortschreiten der OA aufhalten und/oder bereits eingetretene Schäden rückgängig machen.
- Ze14 wirkt auf mehrere Ziele, die OA auf molekularer Ebene verbessern könnten. Diese Multitarget-Eigenschaft könnte bei einer komplexen Krankheit wie OA von Vorteil sein.
- Die Ergebnisse dieser In-vitro-Studie könnten einige positive Effekte erklären, die in früheren klinischen Beobachtungsstudien beobachtet wurden.
- Diese Ergebnisse sind ermutigend und unterstützen die weitere Erforschung der Auswirkungen von Ze14.

Weitere Informationen

- Den vollständigen Artikel können Sie hier kostenlos lesen:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.635034/full>
- Die Studie umfasste mehrere zusätzliche Analysen, die nicht in dieser Zusammenfassung enthalten sind.
- Alle Patienten haben die Einverständniserklärung unterschrieben, und die Ethikkommission der Katholischen Universität Löwen hat das Protokoll genehmigt.
- Diese leicht verständliche Zusammenfassung wurde erstellt von: Frau Mebruka Mohammed, Dr. James Mason und Dr. Steven Walker im Auftrag der Heel GmbH. Die ursprünglichen Autoren waren an der Erstellung dieser Zusammenfassung beteiligt. Diese Zusammenfassung wurde nicht durch ein Peer-Review-Verfahren geprüft.