

Efectos de Zeel T (Ze14) en la osteoartritis de rodilla a nivel molecular

Julia Dannenmaier, Christelle Sánchez, Kathrin Weyer, Yves Henrotin



El título completo de la publicación original es:

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

Principales resultados

- Experimentos con células de cartílago de rodilla (condrocitos) derivadas de pacientes con osteoartritis (OA) demostraron que Zeel T **reduce varias características de la OA** de forma multiobjetivo:
 - Zeel T **favorece la formación de la matriz del cartílago (condrogénesis)** aumentando la síntesis de colágeno de tipo II, uno de los principales componentes del cartílago articular.
 - Al mismo tiempo, Zeel T posiblemente reduce la MMP-13, que es fundamental para la degradación del colágeno de tipo II y, por lo tanto, **puede prevenir la degradación del cartílago**.

¿Qué analizó el estudio?



- **La osteoartritis (OA)** es una enfermedad que afecta a todos los tejidos de la articulación, incluidos el cartílago, el hueso, los ligamentos, la membrana sinovial y los músculos. La enfermedad es compleja y se debe a un desequilibrio entre la formación y la degradación de los componentes del cartílago. En la osteoartritis, enzimas como las metaloproteinasas de matriz (MMP) y las agreganasas son más abundantes o se vuelven hiperactivas, descomponiendo el colágeno y otros componentes del cartílago. Con el tiempo, esto provoca cambios anatómicos y/o fisiológicos anormales en la articulación, como la degradación del cartílago, la inflamación articular, el engrosamiento óseo y la aparición de osteofitos, que conducen a la pérdida de la función normal de la articulación. Esto provoca dolor, rigidez e hinchazón articular.
- **La homeostasis del cartílago** la mantienen los condrocitos, las células exclusivas del cartílago. Especialmente la degradación del cartílago es fundamental en el proceso patológico de la OA. Algunos componentes importantes del cartílago y sus funciones en la OA son los siguientes:
 - **El agregcano** es el principal proteoglicano del cartílago articular.
 - **El colágeno de tipo II** es uno de los principales componentes del cartílago sano y puede ser descompuesto por una enzima denominada matriz-metaloproteidasa-13 (MMP-13).
 - **La matriz-metaloproteidasa-13 (MMP-13)** es una enzima específica que interviene en la degradación del cartílago. Es una enzima importante implicada en la degradación del colágeno de tipo II y está significativamente más presente en el cartílago articular de los pacientes con OA.

- **El factor 1 de la red de comunicación celular (CCN1)** es una proteína implicada en la producción de colágeno de tipo II y aggrecan, y también inhibe la enzima A Desintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin motifs (ADAMTS-4).
- **ADAMTS-4** es una importante enzima implicada en la degradación del aggrecano.
- **Zeel T (Ze14)** es un medicamento elaborado a partir de 14 ingredientes naturales y se utiliza para el tratamiento de la artrosis/OA, y/o enfermedades reumáticas de las articulaciones y para el alivio de síntomas como el dolor y la rigidez articular.
- **El objetivo** del estudio era obtener más información sobre el modo de acción de Ze14 en la OA mediante la identificación de cambios en el perfil transcriptómico de los condrocitos humanos de OA tratados con Ze14. Estos cambios podrían explicar a nivel molecular cómo Ze14 reduce las características de la OA. También se analizó la expresión proteica de los genes clave afectados.



¿Cómo se realizó el estudio?

- Se tomaron muestras de cartílago de las rodillas de 19 pacientes con OA de rodilla grave sometidos a cirugía de reemplazo total de la articulación de la rodilla.
- Las muestras recogidas se conservaron en forma de cultivos de condrocitos.
- Estos cultivos de condrocitos se trataron con Ze14 o con placebo (solución salina).
- A continuación se estudiaron los efectos de Ze14 sobre el perfil transcriptómico y los niveles proteicos de genes clave afectados de los condrocitos osteoarthríticos y se compararon con placebo.



¿Cuáles fueron los resultados del estudio y cómo pueden interpretarse?

- En comparación con el tratamiento con placebo, se observó que el tratamiento con Ze14 modulaba significativamente la expresión de 13 genes en condrocitos cultivados de rodillas de pacientes con OA grave.
- Es importante destacar que el tratamiento con Ze14 modificó la expresión del ARNm de varios mediadores de la vía de la MMP-13 de una forma que podría conducir a una reducción de la activación y los niveles de MMP-13.
- También se redujo la expresión del propio gen MMP13.
- Los datos de apoyo confirmaron que también se redujo la producción de proteína pro-MMP-13 (el precursor inactivo de la proteína MMP-13).
- En conjunto, esto sugiere una regulación a la baja de la expresión de la proteína MMP-13, fundamental para el colágeno de tipo II y, por tanto, para la degradación del cartílago. De este modo, Ze14 podría limitar la degradación del cartílago.
- Al mismo tiempo, la Ze14 también tiene propiedades proanabólicas en el cartílago de la OA, ya que aumenta la formación de matriz cartilaginosa (condrogénesis) a través de CCN1:
 - CCN1 aumentó significativamente con el tratamiento con Ze14. CCN1 promueve la síntesis de colágeno tipo II y aggrecan, dos componentes principales de la matriz del cartílago, y previene la degradación de aggrecan.
 - De hecho, Ze14 aumentó significativamente la producción de colágeno de tipo II.



¿Por qué son importantes los resultados de este estudio?

- En la actualidad, los principales tratamientos para la OA son analgésicos y antiinflamatorios, por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Por desgracia, el uso prolongado de AINE puede provocar efectos secundarios, por lo que es necesario desarrollar nuevos tratamientos que mejoren los síntomas y detengan la progresión de la OA y/o reviertan los daños ya producidos.
- Ze14 actúa sobre múltiples dianas, lo que podría mejorar la OA a nivel molecular. Esta característica multiobjetivo podría ser beneficiosa en una enfermedad compleja como la OA.
- Los resultados de este estudio *in vitro* pueden explicar algunos efectos beneficiosos observados en estudios clínicos observacionales anteriores.
- Estos resultados son alentadores y apoyan nuevas investigaciones sobre los efectos de Ze14.

Para más información

- Puede encontrar el artículo completo de forma gratuita aquí: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.635034/full>
- El estudio incluía varios análisis adicionales que no se recogen en este resumen.
- Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado y el comité ético de la Universidad Católica de Lovaina aprobó el protocolo.
- Este resumen en lenguaje sencillo ha sido elaborado por: Sra. Mebruka Mohammed, Dr. James Mason y Dr. Steven Walker en nombre de Heel GmbH. Los autores originales participaron en la elaboración de este resumen. Este resumen no ha sido revisado por expertos.