

Влияние Zeel T (Ze14) на остеоартрит коленного сустава на молекулярном уровне

Джулия Данненмайер, Критель Санчес, Катрин Вейер, Ив Хенротэн



Полное название оригинальной публикации:

Снижение уровня матриксной металлопептидазы 13 и стимулирование хондрогенеза под действием препарата Цель Т в хондроцитах человека, страдающего остеоартритом (2021)

Основные выводы

- Эксперименты на клетках хряща коленного сустава (хондроцитах), полученных от пациентов с остеоартритом (ОА), показали, что Цель Т (Zeel T) **влияет на звенья патогенеза ОА, оказывая многоцелевое действие:**
 - Цель Т **поддерживает формирование хрящевого матрикса (хондрогенез)**, увеличивая синтез коллагена II типа, одного из основных компонентов суставного хряща
 - В то же время Цель Т, возможно, снижает уровень MMP-13, которая играет центральную роль в распаде коллагена II типа, и тем самым **может предотвратить деградацию хряща.**

На что было обращено внимание в исследовании?



- **Остеоартрит (ОА)** - это заболевание, поражающее все ткани сустава, включая хрящи, кости, связки, суставную сумку и мышцы. Заболевание носит комплексный характер и обусловлено нарушением баланса между образованием и разрушением компонентов хряща. При ОА синтез таких ферментов, как матриксные металлопротеиназы (ММП) и агрекиназы, увеличивается, а их активность повышается, что приводит к разрушению коллагена и других компонентов хряща. Со временем это приводит к аномальным анатомическим и/или физиологическим изменениям в суставе, таким как разрушение хряща, воспаление сустава, утолщение кости и появление остеофитов, что приводит к нарушению функции сустава. Это вызывает боль, скованность и отек сустава.
- Гомеостаз **хряща** поддерживается хондроцитами, уникальными клетками хряща. Деградация хряща занимает центральное место в патологическом процессе ОА. Некоторые важные компоненты хряща и их роль в ОА следующие:
 - **Агрекан** - основной протеогликан суставного хряща.
 - **Коллаген II типа** является одним из основных компонентов здорового хряща и может быть разрушен ферментом под названием матрикс-металлопептидаза-13 (ММП-13).
 - **Матрикс-металлопептидаза-13 (ММП-13)** - специфический фермент, играющий центральную роль в разрушении хряща. Она является основным ферментом, участвующим в деградации коллагена II типа, и значительно чаще присутствует в суставном хряще пациентов с ОА.

- **Фактор клеточной коммуникационной сети 1 (CCN1)** - это белок, участвующий в выработке коллагена II типа и агрекана, а также ингибирующий фермент A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin motifs (ADAMTS-4).
- **ADAMTS-4** - важный фермент, участвующий в расщеплении агрекана.
- **Цель Т (Zeel Т) (Ze14)** - это лекарственный препарат из 14 натуральных ингредиентов, который используется для лечения артроза/OA и/или ревматических заболеваний суставов, а также для облегчения таких симптомов, как боль и скованность в суставах.
- **Цель** исследования заключалась в том, чтобы получить больше информации о способе действия Ze14 при OA путем выявления изменений в транскриптомном профиле хондроцитов людей, страдающих OA, обработанных Ze14. Эти изменения могут объяснить механизм действия препарата Цель Т при OA на молекулярном уровне. Также была проанализирована белковая экспрессия затронутых ключевых генов.



Как проводилось исследование?

- Образцы хряща были взяты из коленных суставов 19 пациентов с тяжелой формой OA коленного сустава, которым была проведена операция по тотальному эндопротезированию коленного сустава.
- Собранные образцы хранились в виде культур хондроцитов.
- Эти культуры хондроцитов обрабатывали либо Ze14, либо плацебо (физраствором).
- Затем было изучено влияние Ze14 на транскриптомный профиль и уровни белков затронутых ключевых генов остеоартритных хондроцитов и проведено сравнение с плацебо.



Каковы результаты исследования и как их можно интерпретировать?

- По сравнению с плацебо, лечение препаратом Цель Т (Ze14) значительно модулировало экспрессию 13 генов в культивированных хондроцитах коленных суставов пациентов с тяжелым OA.
- Важно отметить, что лечение Ze14 изменило экспрессию мРНК нескольких медиаторов пути MMP-13 таким образом, что это могло привести к снижению активации и уровня MMP-13.
- Экспрессия самого гена MMP13 также была снижена.
- Вспомогательные данные подтвердили, что производство белка pro-MMP-13 (неактивного предшественника белка MMP-13) также было снижено.
- В целом, это говорит о снижении экспрессии белка MMP-13, играющего центральную роль в разрушении коллагена II типа и, следовательно, хряща. Таким образом, Ze14 может ограничивать деградацию хряща.
- В то же время Ze14 обладает проанаболическими свойствами для хряща при OA, поскольку он увеличивает образование хрящевого матрикса (хондрогенез) через CCN1:
 - CCN1 значительно увеличивался под воздействием Ze14. CCN1 способствует синтезу коллагена II типа и агрекана, двух основных компонентов хрящевого матрикса, и предотвращает деградацию агрекана.
 - Действительно, Ze14 значительно увеличивал выработку коллагена II типа.



Почему эти результаты исследования важны?

- В настоящее время основными методами лечения ОА являются анальгетики и противовоспалительные средства, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). К сожалению, длительное применение НПВП может вызывать побочные эффекты, поэтому необходимо разработать новые методы лечения, которые улучшат симптомы и остановят прогрессирование ОА и/или обратят вспять уже возникшие повреждения.
- Ze14 воздействует сразу на несколько мишеней, что может улучшить состояние хряща при ОА на молекулярном уровне. Эта многоцелевая функция может оказаться полезной при таком сложном заболевании, как ОА.
- Результаты этого исследования *in vitro* могут объяснить некоторые положительные эффекты, наблюдавшиеся в предыдущих клинических обсервационных исследованиях.
- Эти результаты обнадеживают и способствуют дальнейшим исследованиям влияния Ze14.

Дополнительная информация

- Полный текст статьи вы можете бесплатно найти здесь::
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.635034/full>
- Исследование включало несколько дополнительных анализов, не вошедших в данное резюме.
- Все пациенты подписали информированное согласие, а этический комитет Католического университета Лувена одобрил протокол.
- Это краткое изложение на доступном языке было подготовлено: Г-жа Мебрука Мохаммед, д-р Джеймс Мейсон и д-р Стивен Уокер от имени компании Heel GmbH. Оригинальные авторы принимали участие в подготовке этого резюме. Данное резюме не проходило рецензирование.