

Az ízületbe adott hialuronan (Hyalgan) mérsékli a synovium menisectomiával előidézett, kísérletes osteoarthritis modellben kialakuló rendellenességeit

Smith M., Cake M., Ghosh P. és mtsai. *Rheumatology* 2008. 47. 1172-1178

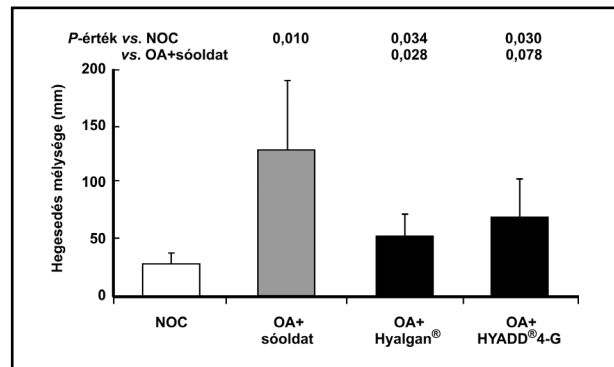
Az osteoarthritis (OA) kialakulásában és progressziójában az öregedés, valamint az örökletes, endokrin, és mechanikai tényezők játszanak szerepet. A synoviális ízületeket alkotó szövetek mindegyike változáson megy keresztül és hozzájárul a degeneratív folyamathoz. Az ízületi porc degenerálódása a meghatározó kóresemény. A porcszövetből az ízületi nedvbe felszabaduló, fragmentált mátrix-összetevők gyulladáskeltő reakciót váltanak ki. A kialakuló synovitis gyulladáskeltő mediátorok termelésére serkenti az ízületi belhártyában lévő sejteket, mindegyik a szöveti macrophagokat. Ezek a sejttermékek nagymértékben befolyásolják az ízületi kötőszövet anyagcseréjét és ez a porc pusztulásához, az ízületi belhártya hegesedéséhez vezet. MRI vizsgálatok is szoros összefüggést bizonyítottak a synovitis, az ízületi tok megvastagodása és a térdízületi fájdalom súlyossága között. Az ízületi belhártya hegesedése az arthropathiák zömében észlelhető, ezért lehetséges, hogy a fibroblastok átalakulását jelzi, ami az extracelluláris mátrix felszaporodásához vezet. A hegesedés modulálásának kulcsszereplői: egyebek között a TGF- β , valamint a kötőszöveti növekedési faktor (CTGF) – az utóbbiak a kollagén-anyagcsere szabályozói.

A hialuronan kiemelkedően hatékony biomechanikai védelmet biztosít az ízületi porc és a periartikuláris szövetek számára. OA-ban alacsony az ízületi nedv hialuronan koncentrációja, emiatt csökken a synovia viszkoelaszticitása és a kenőképesége. Az ízületi nedv élettani jellemzőinek OA-ban megkísérelt helyreállításával kapcsolatban vezették be a „viszkoszupplementáció” fogalmát – ennek során nagy tisztaságú és nagy molekulásúlyú hialuronant fecskendeznek a beteg ízületébe. Ennek a terápiás eljárásnak a bevezetése óta nagy számban fejlesztettek ki különböző molekulásúlyú és eredetű hialuronan-készítményeket, melyek osteoarthritis kezelésére adva enyhítik a panaszokat és tüneteket. A kedvező klinikai hatásai tartósabbak, mint ami az intra-articuláris kortikoszteroidok adása után várható.

Módszerek

A jól bevált állatkísérletes (juh) modellt alkalmazva menisectomiával idéztek elő OA-t. Izolált synoviumra alkalmazható szövettani pontrendszert fejlesztettek. Kimutatták, hogy az ízületi belhártya juhban jelentős változáson megy keresztül a menisectomia után. Tanulmányozták az ízületbe fecskendezett Hyalgan® (HA) kórszövet-tani és immunhisztokémiai jellemzőkre kifejtett hatását.

Kétoldali, laterális menisectomia elvégzésével 18 juh-



ábra: A hegesedés mélysége a synovium tunica intimájában (átlag±S.D., n=12 ízület csoportonként). A kétféle intra-articuláris kezelés között nem voltak szignifikáns különbségek (p>0,28).

ban idéztek elő kísérletes OA-t. Négy hónappal a műtét után terápiás csoportonként 6-6 állatot 5 héten keresztül intra-articulárisan, hetente adagolt sóoldattal, vagy (Hyalgan®-nal, illetve kéthetenként, 3 alkalommal adott HA-amid származékkal (HYADD® 4-G) kezeltek. Hat hónappal a menisectomia után a juhokat leölték és feldolgozták a térdízület belhártyáját: összevetették a nem műtött állatokból eltávolított synoviummal, illetve pontozással értékelték a kóros elváltozásokat. A belhártyákból készült szövettani metszeteken immunhisztokémiai vizsgálatot végeztek TNF- α , HSP-47, TGF- β , CD44, kötőszöveti növekedési faktor (CTGF), illetve iNOS kimutatása céljából. Minden OA ízület esetében kvantitatívan mérték az izolált synoviális fibroblastok hialuronan-szintézisét.

Eredmények

A menisectomia hatása. Az OA ízületi belhártyában szignifikánsan magasabb volt a szubintimális hegesedés (p=0,0035), az erezettség (p=0,0035) súlyosságát tükröző pontszám, továbbá a nem-paraméterezett ismérvek összpontszáma. Az intima-hyperplasia fokozódása statisztikailag nem volt szignifikáns (p=0,044), míg a sejtes beszűrődés mértéke nagymértékben ingadozott (p=0,13). Az intima-hegesedés mélysége menisectomizált és sóoldattal kezelt ízületekben szignifikánsan nagyobb volt, mint nem műtött kontroll állatokban (ábra).

Az intra-articuláris HA kezelés hatása. Az élettani sóoldattal végzett kezeléshez képest, a Hyalgan®, szignifikánsan (p=0,015) csökkentette az összpontszámot, szignifikánsan mérsékelte az erezettséget (p=0,020), csök-

kentette az intima-hegesedés mélységét ($p=0,028$). A synoviális fibroblastok által szintetizált nagy molekulású hialuronan mennyisége is nőtt. Nem befolyásolta a kezelés a vizsgált mediátor-molekulák kimutatását célzó immunhisztokémiai reakció intenzitását vagy eloszlását.

Az osteoarthritiszes ízületek synoviumában az ép ízületekhez viszonyítva fokozott volt a CD44, CTGF és iNOS expresszió, azonban fokozódás mértékét a HA készítmény nem befolyásolta lényegesen.

Megbeszélés

6 hónappal a kísérletes menisectomia után jelentős, kóros elváltozások észlelhetők az ízület belhártyájában. Felszaporodtak az intimasejtek, fokozódott a hegesedés és a synovium erezettsége – mindezek az emberi ízületek belhártyájában OA során észlelhető elváltozásokat utánozzák. Ezzel szemben, nem fokozódott következetesen a plazma-/lobsejtes beszűrődés; ez – a TNF- α festődés fokozódásának elmaradásával együtt – azt jelzi, hogy elenyésző mértékű a synovium lobosodása. Lehetséges, hogy a menisectomia rövid időn belül jelentkező synovitis okoz, ami azonban 6 hónap alatt javarészt lezajlik és maradványtünetként intima-megvastagodást, hegesedést, valamint fokozott erezettséget hagy hátra. Ezek összhangban állnak a synovium humán OA-ben észlelhető elváltozásaival.

Az immunhisztokémiai vizsgálat szerint 6 hónappal a menisectomia után nőtt a CTGF, a CD44 és az iNOS mennyisége. A CTGF-t a TGF- β fibroproliferatív körképben bekövetkező hegesedés folyamatában közreműködő, fontos szabályozó faktor.

A CD44 transzmembrán glioprotein a hialuronan legfőbb sejtfelszíni receptora. OA betegekben ez a fehérje megtalálható mind az ízületi belhártyában, mind az ízületi nedvben, koncentrációja a gyulladás fokával arányos. Juh modellben a gyulladás csupán mérsékelt jeleit észlelték, noha a synovium belhártyájának CD44-festődése erőteljesebb volt az ép ízületekben megfigyelhetőnél.

Az iNOS felszaporodásának a synovium gyulladását, a synoviocyták apoptózisát, és az ízületi porc degenerációját kiváltó NO szintjének emelése révén szerepe lehet az

OA kórlettanában. Az OA betegek synoviumában és ízületi nedvében fokozottan expresszálódó TNF- α -ra kifejtett hatásai révén segítheti elő az ereződést. Mindazonáltal a synovium TNF- α pozitív festődésének mértékét tükröző pontszámot tekintve nem volt szignifikáns különbség a kezelt/kezeletlen juh ízületek között.

OA-ban következetesen észlelhető az ízületi nedv hialuronan tartalmának csökkenése. Az ízületbe fecskendezett HA egyrészt közvetlenül pótolhatja a hiányzó endogén anyagot, másrészt jobb minőségű hialuron termelésére serkentheti a synovium fibroblastjait. HA hozzáadása in vitro fokozza a synoviális fibroblastok endogén hialuron-szintézisét.

Az irodalomban közölt 5 meta-analízis közül 4 kedvező hatásúnak és biztonságosnak minősítette a HA-t. A HA készítmények az ízületbe fecskendezve – mind állatkísérletekben, mind emberben – fájdalomcsillapító hatásúak. Ebben a vizsgálatban a HA készítmény mérsékelte az osteoarthritiszes synovium ereződését és ez hozzájárulhat a betegség kórlefolásának megváltoztatásához, illetve a fájdalom enyhüléséhez is.

Következtetések

Az ízületbe adott HA osteoarthritiszes ízületi belhártyára kifejtett hatásai multifaktoriálisak. Az alkalmazott állatkísérletes modellben az intra-articulárisan befecskendezett Hyalgan[®] mérsékelte a menisectomizált ízület synoviumában kialakult kóros elváltozásokat. A szer csökkentette a subintimális fibrosis mélységét és ez elősegítheti az osteoarthritiszes fájdalom enyhülését.

A Hyalgan kezelés OA-ben kedvező hatású: enyhíti a fájdalmat és növeli az ízületi mozgástartományt. A betegség kórlefolását megváltoztató gyógyszerként (DMOAD) hatva lassítja a porcszövet degenerációját.

A menisectomiával előidézett, kísérletes OA modelljében a synovium fokozott hegesedése és ereződése a legfontosabb kóros elváltozások. Az ízületbe fecskendezett Hyalgan mérsékelte e rendellenességeket és ez osteoarthritisben az ízületi mozgásokat és működéseket javító mechanizmusként érvényesülhet.

Forgács Sándor dr.