

A glukózin aktivitás kedvező hatásai az osteoarthritis pathogenezisében

Kang Y. H., Park S., Ahn Ch. és mtsai. Eur. J. Med. 2015. 20. 89-100

Az osteoarthritis (OA) nem csupán az ízületi porcot teszi tönkre, hanem anyagcsere-, illetve szerkezeti változásokat idéz elő a subchondrális csontállományban és az ízületi belhártyában is. Kezelése jelenleg zömmel tüneti terápiából áll, vagyis hagyományos módszerekkel, fájdalomcsillapítók és nem-szteroid gyulladásgátlók alkalmazásával enyhítik az ízület fájdalomát és javítják működéseit. E hagyományos szerek kudarca miatt újabban egyre sűrűbben alapozzák a terápiát az osteoarthritisre lassan ható tüneti gyógyszerekre (SYSADOA).

Az egyik leggyakrabban használatos SYSADOA a glukózin, amely széles körben használatos az OA tünetek enyhítésére és a szerkezeti károsodás elodázására. Mindazonáltal hatásmechanizmusa továbbra sem ismert.

Ez az amino-monoszacharid nélkülözhetetlen összetevője a porc fő glukózinoglikánjainak (GAG), vagyis a kondroitin-szulfátnak és a keratin-szulfátnak. Ebben a tanulmányban a glukózin hatásait és azok mechanizmusait tanulmányozták emberi chondrocytákon.

Kísérletes modellekben chondrocytáiban a glukózin serkenti a proteoglikán-szintézist, n hatására gyarapodott a porcmátrix. Emberben is beszámoltak a glukózin porcvédő hatásáról, többek között a porcfelszín felrostozódásának mérséklődéséről. 2013-ban bebizonyították, hogy a glukózin emlős sejtekben autophagiát aktivál. Az autophagia képes lehet eltávolítani a porcszövetben OA esetén gyakran megfigyelt, károsodott mitochondriumokat.

A mitochondriumoknak a működészavara hatással lehet az OA kórélettani sajátosságaira, többek között a porcpusztulásra (a chondrocyták csökkent bioszintetizáló működése és szaporodása következtében), a porcmátrix elmeszesedésére, a porcsejtek fokozott apoptosizására és gyulladásos válaszreakcióira. Tehát a mitochondriumok károsodásának jelentős szerepe van az OA pathogenezisében.

A glukózinnek mostanáig kettős szerepet tulajdonítottak; feltételezték, hogy potenciálisan előnyös porcvédő hatást és emellett nemkívánatos, negatív hatást is kifejt. Ebben a közleményben azokat a mögöttes szabályozó mechanizmusokat kísérelték meg feltárni, amelyek meghatározzák, hogy melyik érvényesüljön a glukózin két hatása közül.

Módszerek. Ép, emberi ízületi porcból izolált chondrocytákat kezeltek glukózinval. Ezt követően aktivált sejtválogatással elemezték a sejtpusztulást, továbbá vizsgálták a mitochondriumok működését.

Eredmények. A chondrocyták glukózin kezelése az expozíciós időtől függő, kettős hatást fejt ki az apoptosizra/

autophagiára. A rövid időtartamú glukózin-expozíció autophagiát aktivált a chondrocytáiban. A hosszú időtartamú expozíció ellentétes hatású volt, nevezetesen a nagyon hosszú láncú zsírsavak felhalmozódásához és a peroxysomák működészavarához vezetett

Megbeszélés. A glukózin a proteoglikánok fő összetevője. Ez a vizsgálat bebizonyította, hogy a glukózin – az alkalmazott gyógyszeradagtól és a kezelés időtartamától függően – differenciált hatást fejt ki. Nagy glukózin adagok hatására lipid-felhalmozódás következett be a chondrocytáiban és ez fokozott sejtpusztulást eredményezett. Mindez a glukózin peroxisomák működését szabályozó szerepe mellett szól. A peroxisomák közreműködnek a lipidanyagcserében, működészavaruk az OA okozta chondrocyta pusztulás egyik kiváltó tényezője lehet.

A mitochondriumokban zajló folyamatok károsodásának szerepe van a chondrocyták apoptosizában. A chondrocyták apoptosisa a porcszövetben OA pathogenezisének egyik jellemző sajátossága. A közlemény rámutat arra, hogy a hosszú távú glukózin-expozíció károsította a mitochondriális membránpotenciálokat. Ez amellet szól, hogy az OA pathogenezise során a glukózin közreműködik a mitochondriumok működésének szabályozásában.

Noha a glukózin széles körben használatos a humán gyógyászatban OA megelőzésére és kezelésére, a porcszövet degenerációjára kifejtett hatásai vitatottak. Ebben a tanulmányban kimutatták, hogy a glukózin – a koncentrációjától és az expozíciós idő hosszától függő – kettős hatással befolyásolja a chondrocyták túlélését és apoptosizát. A rövid glukózin-expozíció autophagiás válaszreakciókat indukált (ún. „rövid távú válasz”). A hosszan tartó glukózin-expozíció mindezeket gátolta és a peroxidáció károsodásához vezetett (ún. „hosszú távú válaszreakció”). Ezek az eredmények együttesen amellet szólnak, hogy a glukózin – az expozíciós idő hosszától függően – kiválthatja, vagy gátolhatja az apoptosist és az autophagiát.

Következtetések

Az eredmények összességében alátámasztották a glukózin szerepét az autophagiában. Kimutatták, hogy a glukózin az expozíciós időtől függő, kettős hatással van az emberi chondrocytákra: apoptosist és autophagiát idéz elő. Noha a glukózin kettős hatásának teljes feltárásához további kutatás szükséges, az adagolás és a kezelés időtartama egyértelműen hozzájárulnak a glukózin okozta kedvező előny/kockázat arányhoz.

Forgács Sándor dr.