

Marta Kędziora

Mechanism and pharmacotherapy of osteoarthritis - recent advances in the endocannabinoid system targeting

Streszczenie

Choroba zwyrodnieniowa stawów (osteoartroza, OA) jest coraz częstszym schorzeniem dotykającym osoby powyżej 65 roku życia, które powoduje utrudnienia w poruszaniu, sztywność stawów i przewlekły ból. Aktualnie dostępne możliwości terapeutyczne są ograniczone, powszechnie stosowanym lekiem pierwszego wyboru jest dostawowe podanie kwasu hialuronowego poprawiające ruchomość stawu dotkniętego chorobą, natomiast w celu bieżącego uśmierzania bólu stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne. W zaawansowanych stadiach OA niezbędna jest alloplastyka stawu, jednak nawet po przejściu operacji spora część pacjentów wciąż odczuwa przewlekły ból. Może on być powodem pojawienia się chorób współistniejących, takich jak zaburzenia nastroju czy depresja. Bezpośrednim powodem progresji OA jest degeneracja powierzchni chrząstki stawowej oraz miejscowy stan zapalny, co związane jest z podniesieniem poziomu czynników zapalnych i enzymów degradujących macierz zewnątrzkomórkową w tkankach stawu. Najnowsze badania wskazują także na udział układu endokannabinoidowego w przebiegu OA oraz związanych z nią zaburzeń nastroju, jednak dokładny mechanizm nie jest znany.

Celem niniejszej pracy było zbadanie w zwierzęcym modelu OA molekularnych mechanizmów leżących u podstawy progresji choroby, ze szczególnym uwzględnieniem zmian w poziomie czynników zapalnych w obrębie stawu kolanowego (chrząstka, płyn maziowy, błona maziowa) w czasie 28 dni po podaniu różnych dawek monojodooctanu sodowego (MIA), a także zmian w poziomie enzymów biorących udział w ścieżkach syntezy i rozkładu pierwszego opisanego endokannabinoidu, anandamidu, w rdzeniu kręgowym, chrząstce i błonie maziowej. Dodatkowo, zbadano również zmiany w zaburzeniach uwagi i pamięci 28 dni po wywołaniu OA i sprawdzono wpływ inhibitora enzymu FAAH (odpowiedzialnego za rozkład anandamidu) na redukcję objawów OA i długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (LTP) w hipokampie.

Uzyskane wyniki wskazują na zmiany w poziomie czynników zapalnych (CCL2, CXCL1, IL-1 β) oraz metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP-2, -3, -9, -13) w tkankach stawu szczurów z OA, które były zależne od dawki MIA i czasu jaki upłynął od indukcji modelu. Uzyskane dane pozwalają na wybranie odpowiedniej dawki do wystandaryzowania dalszych badań, ponieważ stosowane u szczurów dawki MIA różnią się w literaturze, co może powodować problemy z porównaniem wyników badań. Wykazano również zmiany w poziomie enzymów uczestniczących w szlakach syntezy i rozkładu anandamidu, które wskazują na zaangażowanie układu endokannabinoidowego w proces rozwoju OA oraz jego potencjał w poszukiwaniu skuteczniejszych strategii terapeutycznych. Potwierdzono także, że zwierzęta z OA mają znacząco zaburzoną pamięć (obniżenie LTP w hipokampie) oraz wykazują cechy obniżenia nastroju (zaburzenia poziomu monoamin: dopaminy i serotoniny). Zahamowanie rozkładu anandamidu poprzez podanie inhibitora enzymu FAAH (URB597) spowodowało odwrócenie tych zmian oraz redukcję objawów obserwowanych na poziomie behawioralnym.

Podsumowując, wyniki uzyskane w czasie realizacji projektu sugerują, że układ endokannabinoidowy pełni ważną rolę w procesie rozwoju OA, jak również może stanowić narzędzie terapeutyczne do hamowania objawów bólowych i poznawczych, które towarzyszą progresji choroby.

Marta Kędziora

Mechanism and pharmacotherapy of osteoarthritis - recent advances in the endocannabinoid system targeting

Abstract

Osteoarthritis (OA) is one of the most common joint diseases and the major cause of disability in people aged >65 years. OA results in impaired mobility, joint stiffness and chronic pain and can be accompanied by comorbid conditions, increased mortality, and decreased quality of life. Current therapeutic possibilities are limited, a common first-line treatment is an intra-articular injection of hyaluronic acid to improve joint mobility, while non-steroidal anti-inflammatory drugs are used for ongoing pain relief. In the advanced stages, joint arthroplasty is necessary, but even after undergoing the surgery, a large number of patients still experience chronic pain. This can be the cause of the onset of comorbidities such as mood impairment or depression. The direct cause of OA progression is degeneration of the articular cartilage surface and local inflammatory state, which is associated with elevated levels of inflammatory factors and extracellular matrix-degrading enzymes in the joint tissues. Recent studies also confirm the involvement of the endocannabinoid system (ECS) in OA symptoms and associated mood disorders; however, the exact mechanism remains unclear.

The aim of the present study was to investigate, in an animal model of OA, the molecular mechanisms underlying the progression of the disease, with a particular focus on changes in the levels of inflammatory factors within the knee joint (cartilage, synovial fluid, synovial membrane), over 28-day period following administration of various doses of sodium monoiodoacetate (MIA). Additionally, changes in the levels of synthetic and degradative enzymes regulating the first discovered endocannabinoid, anandamide (AEA) in the spinal cord, cartilage and synovial membrane were studied. In addition, impaired memory and attention were also examined 28 days after OA induction, and the effect of an inhibitor of fatty acid amide hydrolase (FAAH), the primary enzyme responsible for the AEA degradation, was assessed on the reduction of OA-induced symptoms and hippocampal long-term potentiation (LTP).

The results show dose- and time-dependent changes in the levels of pro-inflammatory factors (CCL2, CXCL1, IL-1 β) and matrix metalloproteinases (MMP-2, -3, -9, -13) in the joint tissues of rats with MIA-induced OA. Obtained data allow for the selection of an appropriate dose to standardize further research, since the MIA doses used in rat studies vary, which present a challenge in comparing the results from different experiments. Changes in the levels of enzymes involved in the AEA synthesis and degradation pathways were also found, indicating the involvement of the ECS in the development of OA and potential therapeutic targets in the search for more effective treatment strategies. These findings also support that animals with MIA-induced OA have significantly impaired memory (decreased LTP in the hippocampus) as well as impaired levels of monoamines (i.e., dopamine and serotonin), which are implicated in mood. Inhibition of AEA breakdown by administration of a FAAH enzyme inhibitor (URB597) reversed these changes and reduced the signs observed at the behavioral level.

To conclude, the results obtained during the current project implementation suggest that the ECS plays an important role in the development of MIA-induced OA, as well as identify potential novel therapeutic approaches to treat pain and cognitive symptoms that accompany disease progression.