

## Noi abordări terapeutice - soluția pentru menținerea articulațiilor sănătoase

Cu toții suntem probabil familiarizați cu durerile de articulații reclamate frecvent de rudele sau cunoștințele noastre mai vârstnice. Osteoartrita, cea mai comună formă de artrită, este probabil una dintre cele mai cunoscute afecțiuni caracteristice bătrâneții, afectând aproximativ 32,5 milioane de oameni doar în SUA conform CDC<sup>1</sup>, ceea ce reprezintă circa 10% din populația țării. Din fericire, echipe de cercetători cum este cea a companiei Samumed<sup>2</sup> din San Diego ar putea fi aproape de a găsi o soluție definitivă, bazată pe stimularea regenerării tisulare la nivelul articulațiilor, rezultatele lor preliminare fiind promițătoare.

Înființată în 2008, Samumed este o companie americană de tip start-up al cărei scop declarat este acela de a îmbunătăți starea de sănătate a pacienților suferind de osteoartrită prin modularea proceselor regenerative ale organismului uman. Actualmente, tratamentele pe care această firmă le testează au la bază acțiunea unor molecule mici asupra căii de semnalizare Wnt, pe care aceștia au identificat-o ca fiind esențială în procesele de formare, de regenerare și de reparare a mai multor tipuri de țesuturi. Calea Wnt, arată aceștia, controlează inclusiv diferențierea celulelor stem mezenchimale, proces care stă la baza menținerii sănătății articulațiilor. Conform cercetătorilor Samumed, bolile ce afectează articulațiile pot avea la bază fie suprastimularea, fie substimularea acestei căi de semnalizare<sup>3</sup>.

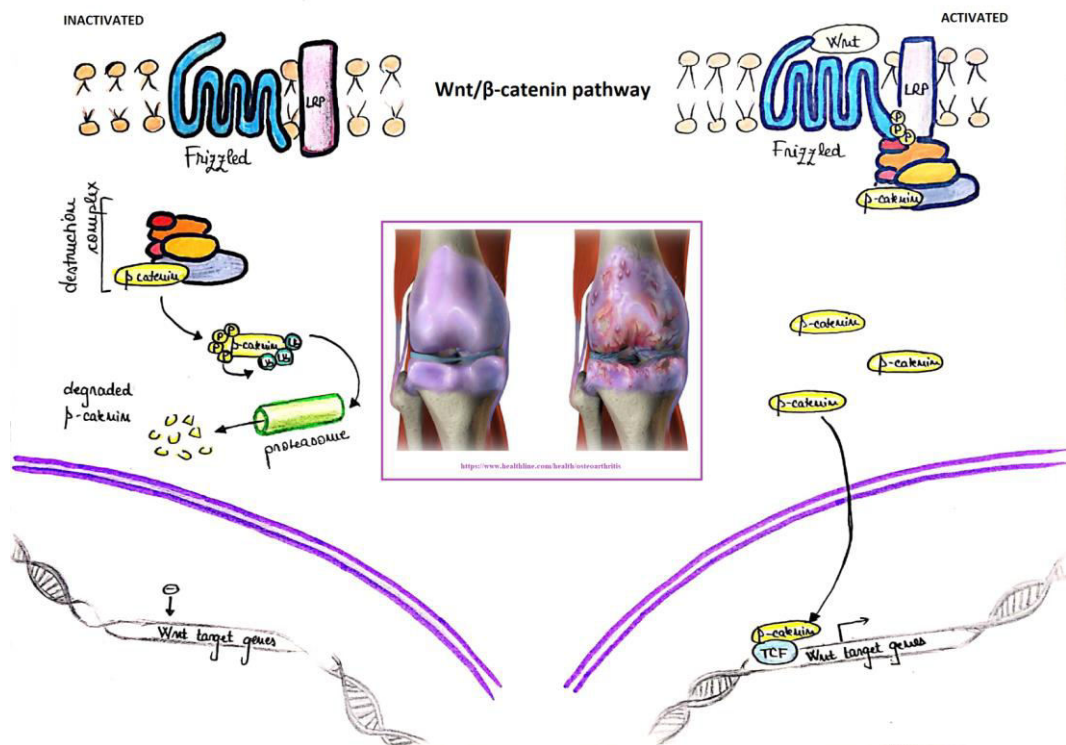
Primul și cel mai important compus studiat de echipa de cercetare Samumed pentru modularea semnalizării prin calea Wnt poartă numele de Lorecivivint, cunoscut anterior drept SM04190, a cărui acțiune este aceea de inhibitor al căii Wnt. Prin acțiunea acestui compus, cercetătorii Samumed arată că celulele stem mezenchimale pot fi redirecționate către diferențierea pe linie condrogenică în locul liniei osteogenice, proces demonstrat în cadrul studiilor pe animale ca fiind necesar pentru repararea și regenerarea cartilajelor. În urma multiplelor studii clinice realizate, s-a demonstrat calitatea Lorecivivint-ului de potențial agent terapeutic capabil de regenerarea articulațiilor și ameliorarea durerilor semnalate de pacienți. În plus, nu au fost sesizate probleme în privința toxicității sau a toleranței organismului uman la Lorecivivint, acest compus având, de asemenea, abilitatea de a preveni catabolismul condrocitelor, un alt proces asociat de cu degradarea sănătății articulațiilor<sup>3,4,5</sup>.

Deși rezultatele inițiale prezintă mult potențial, trebuie menționat faptul că tratamentul propus de cei de la Samumed încă nu a trecut de faza a doua a testărilor clinice. Va mai dura câțiva ani până ce acesta va putea fi pus pe piața medicamentelor pentru uz la scară largă, presupunând că va trece cu succes de toate fazele testării clinice. Totuși, în cazul în care Lorecivivint va reuși să obțină toate aprobările, va fi un moment remarcabil pentru știința gerontologiei, deoarece la momentul de față nu există niciun tratament disponibil pentru osteoartrită.

Pe de altă parte, studiile referitoare la moleculele de microARN – mici molecule de ARN necodificator care joacă un rol deosebit de important în reglarea expresiei genice – devin din ce în ce mai promițătoare pentru stabilirea diagnosticului și totodată pentru utilizarea acestora în scop terapeutic în cazul unor multiple afecțiuni, printre care și osteoartrita. Multe studii s-au axat pe rolul diverselor tipuri de microARN la nivelul oaselor și al cartilajelor, acestea având un rol semnificativ pentru menținerea homeostaziei de la nivel articular. Mai mult decât atât, se crede că aceste tipuri de microARN ar putea fi implicate în patologia osteoartritei și astfel, cercetări viitoare ale rolurilor acestor molecule în osteoartrită ar putea oferi indicii importante pentru înțelegerea mai detaliată a mecanismului de apariție a bolii, precum și pentru stabilirea

unor ținte terapeutice cât mai eficiente pentru această afecțiune<sup>6</sup>. De exemplu, un studiu recent a prezentat rezultate care susțin ipoteza că miR-320c poate inhiba procesul de degenerare al condrocitelor în osteoartrită, prin supresia căii de semnalizare Wnt, iar astfel, acest microARN poate reprezenta un viitor candidat pe lista agenților terapeutici utilizați în tratamentul osteoartritei<sup>7</sup>.

În concluzie, deoarece metodele terapeutice discutate anterior (terapia regenerativă și reglarea nivelurilor anumitor tipuri de microARN) prezintă un mare potențial terapeutic, consider că s-ar putea investiga și utilizarea acestora în mod complementar cu scopul creșterii eficienței tratamentului împotriva osteoartritei. Astfel, definitivarea acestor abordări științifice ar putea însemna o îmbunătățire semnificativă a calității vieții pentru sute de milioane de vârstnici din toate părțile lumii care prezintă această afecțiune.



### Calea Wnt și mecanismul de acțiune al acesteia în cadrul osteoartritei. Calea de

semnalizare Wnt/β-catenină (inactivată-stânga; activată-dreapta) (creație originală): absența Wnt determină fosforilarea și mai apoi marcarea cu ubiquitină a β-cateninei și degradarea acesteia. Astfel, genele țintă ale căii Wnt vor rămâne inactivate. În prezența moleculei semnal Wnt, calea de semnalizare va duce la existența unui nivel citoplasmatic crescut al β-cateninei, moleculă care ajunsă în nucleu induce activarea transcripției genelor țintă ale căii Wnt. Centru: efectele distructive ale osteoartritei la nivelul articulației genunchiului (image preluată din <sup>8</sup>)

### Referințe bibliografice

1. [www.cdc.gov/arthritis/basics/osteoarthritis.htm](http://www.cdc.gov/arthritis/basics/osteoarthritis.htm) (accesat în 07.02.2021)
2. [www.samumed.com/company/default.aspx](http://www.samumed.com/company/default.aspx) (accesat în 07.02.2021)
3. Yazici Y., McAlindon T. E., Fleischmann R., Gibofsky A., Lane N. E., Kivitz A. J., ... Hochberg M. C. A novel Wnt pathway inhibitor, SM04690, for the treatment of

moderate to severe osteoarthritis of the knee: results of a 24-week, randomized, controlled, phase 1 study. *Osteoarthritis and Cartilage* (2017), vol. 25(10), pp. 1598–1606. doi:10.1016/j.joca.2017.07.006

4. Yazici Y., McAlindon T. E., Gibofsky A., Lane N. E., Clauw D., Jones M., ... Hochberg M. C. Lorecivint, a Novel Intra-articular CLK/DYRK1A Inhibitor and Wnt Pathway Modulator for Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase 2 Randomized Trial. *Arthritis & Rheumatology* (2020), vol. 72(10), pp. 1587-1776, doi:10.1002/art.41315
5. Deshmukh V., Hu H., Barroga C., Bossard C., KC S., Dellamary L., Yazici Y. A small-molecule inhibitor of the Wnt pathway (SM04690) as a potential disease modifying agent for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage* (2018), vol. 26(1), pp. 18–27.
6. Yu X.M., Meng H.Y., Yuan X.L., Wang Y., Guo Q.Y., Peng J., Wang A.Y. and Lu S.B., 2015. MicroRNAs' involvement in osteoarthritis and the prospects for treatments. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* (2015), vol. 2015, Article ID 236179, 13 pages
7. Hu S., Mao G., Zhang Z., Wu P., Wen X., Liao W. and Zhang Z. MicroRNA-320c inhibits development of osteoarthritis through downregulation of canonical Wnt signaling pathway. *Life sciences* (2019), vol. 228, pp. 242-250.
8. [www.healthline.com/health/osteoarthritis](http://www.healthline.com/health/osteoarthritis) (accesat în 07.02.2021)