

Mechanismus působení přípravku s obsahem kolagenu na tenocyty: nová studie



Kolagen je základní složkou pojivové tkáně; jeho syntéza probíhá ve fibroblastech a některých dalších pojivových buňkách. Například tkáň šlach se skládá z protáhlých fibroblastů, označovaných jako tenocyty a z mezibuněčné hmoty (extracelulární matrix, ECM), jejíž hlavní složku tvoří kolagen, ten je uložen v amorfní základní hmotě (obě tyto složky ECM se tvoří v tenocytech). U degenerativních onemocnění pohybového aparátu (často se zánětlivou složkou, například u osteoartrózy) dochází k poruše homeostázy a metabolismu kolagenu.

Injekční kolagen

Podávání kolagenu v rámci léčby onemocnění pohybového aparátu s degenerativní složkou je ověřováno již řadu let. Zprvu šlo především o jeho perorální aplikaci, u které je ovšem problémem s biologickou dostupností, protože molekuly kolagenu se vzhledem k jejich velikosti nevstřebávají z GIT jako celek, vstřebat se mohou pouze jejich peptidové komponenty; ty pak mohou působit v cílových tkáních. Účinnost různých perorálních forem kolagenu (resp. jeho peptidových komponent) je ověřována, studie ukázaly symptomatickou účinnost některých přípravků; výsledky metaanalýz vykazují určité rozpory.^{1,2}

Později se na trhu objevily injekční přípravky určené k aplikaci kolagenu přímo do postižených struktur pojivové tkáně jako součást léčby degenerativních chorob pojiva (například osteoartrózy), nebo poruch integrity pojivových struktur. Při této aplikaci odpadá problém se vstřebáváním z GIT a molekuly kolagenu se dostávají do cílové tkáně kompletní. V ČR jsou dostupné tzv. MD přípravky (Guna, Itálie), určené například k intraartikulární, periartikulární, subkutánní aplikaci.

Pokud jde o účinky injekčního kolagenu, jsou k dispozici studie, které ukázaly například protizánětlivé působení na chrupavku a synovii (zvýšení koncentrace protizánětlivých cytokinů a snížení

koncentrace prozánětlivých cytokinů), regenerační působení na chrupavku (podpora proliferace chondrocytů a zvýšení produkce proteinů extracelulární matrix – například proteoglykanů, ale i kolagenu II. typu, charakteristického pro chrupavku),³ a účinnost intraartikulárně podávaného kolagenu I. typu v léčbě osteoartrózy.^{4,5} U MD přípravků se uvádí také strukturální podpůrné působení („bioscaffold“) a stimulace vlastní tvorby kolagenu v pojivové tkáni.⁶ Nová studie, uveřejněná v roce 2018 časopise Cells,⁷ se zabývá upřesňováním tohoto mechanismu působení, tj. čím je způsobena (na molekulární úrovni) podpora novotvorby kolagenu, a také jaký je mechanismus regeneračních účinků injekčních MD přípravků s obsahem kolagenu I. typu. O této studii stručně referujeme v následujícím textu.

Uspořádání studie

Autoři studie nechali v laboratorních podmínkách působit MD přípravek s obsahem kolagenu, určený k injekční aplikaci (konkrétně preparát **MD-Tissue**, jehož hlavní složkou je kolagen; jako pomocné látky obsahuje některé vitaminy a minerály) na tenocyty (odebrané ze šlach gluteálních svalů pacientů, kteří podstupovali operaci kyčle - totální endoprotézu kyčelního kloubu). Po kultivaci tenocytů s MD přípravkem byly buňky podrobeny řadě laboratorních vyšetření a výsledky porovnávány s kontrolními tenocyty (bez působení MD přípravku).

Výsledky a interpretace působení MD přípravku

1) Podpora novotvorby kolagenu

Výsledky studie ukázaly několik prospěšných mechanismů, kterými působí MD přípravek na tenocyty. Především celkově podporuje proliferaci tenocytů (po 72 hodinách působení MD přípravku byla rychlost proliferace oproti kontrolním buňkám dvojnásobná). Již tímto urychlením proliferace (tj. zvýšením počtu buněk za jednotku času) MD přípravek nepřímo podporuje celkovou syntézu kolagenu v tkáni šlach. Působením MD přípravku byla však i v jednotlivých tenocytech zvýšena hladina kolagenu a jeho exkrece do mezibuněčné hmoty. (Nově syntetizovaný kolagen pak podle autorů v ECM prochází procesem zesíťování – „cross-linking“, a zvyšuje se tak pevnost daných struktur, například šlach.)

Dále autoři zkoumali, jaký je vlastní molekulární mechanismus tohoto zvýšení hladiny kolagenu. Za

běžných okolností v tenocytech (a obecně ve všech fibroblastech) fyziologicky dochází nejen k syntéze kolagenu, ale i k tvorbě proteolytických enzymů (matrixových metaloproteináz, MMP), které jsou vylučovány do extracelulární matrix a kolagen tam odbourávají; v matrix tak za fyziologických podmínek tak nastává určitý rovnovážný stav. Aby nedošlo k nekontrolovanému odbourávání kolagenu, vylučují tenocyty i inhibitory těchto enzymů, které omezují odbourávání matrix včetně kolagenu. Studie ukázala, že působení MD přípravku zvyšuje expresi genu tkáňového inhibitoru matrixové metaloproteinázy 1 (TIMP-1). Tím zvyšuje hladinu tohoto inhibitoru, který blokuje metaloproteinázu, což vede ke snížení odbourávání kolagenu v extracelulární matrix. Tento proces přispívá k zvýšenému obsahu kolagenu v matrix. MD přípravek tedy mění metabolismus kolagenu v pojivové tkáni tak, že převažuje anabolismus (novotvorba) kolagenu nad jeho katabolismem.

2) Podpora hojení / regenerace

Dále se autoři studie zabývali mechanismem, jakým MD přípravek může přispívat k procesu hojení při poruše integrity (poranění) šlach. Simulovali in vitro trauma zásahem do integrity buněčné kultury tenocytů. Tenocyty (a obecně všechny fibroblasty) normálně přispívají k hojivému/regeneračnímu procesu tím, že se napojují na poškozená místa matrix (na v ní obsažený protein fibronektin) tzv. fokálními adhezemi. Prostřednictvím těchto fokálních adhezí pak se pak zvyšuje jejich migrace, která podporuje hojivý/regenerační proces v poškozené tkáni. Studie ukázala, že tenocyty ovlivněné MD přípravkem vytvářejí rozsáhlejší fokální adheze oproti kontrolním te-

nocytům. Následkem této zvětšené plochy komunikace s matrix dochází k zvýšené migraci tenocytů a podpoře hojení. Tím MD přípravek přispívá k výraznějšímu hojení pojivové tkáně v případě její porušené integrity. Pokud jde o mechanismus vzniku těchto rozsáhlejších fokálních adhezí, podle hypotézy autorů by k tomu mohla přispívat vlákna kolagenu, která se injekcí MD přípravku dostanou do postižené pojivové tkáně a vytvářejí tam jakousi opěrnou síť („bioscaffold“), jež usnadňuje tvorbu adhezí potřebných pro zvýšenou migraci tenocytů v procesu hojení.

Závěr

Uvedená studie ukázala, že přípravek určený k injekční aplikaci kolagenu (**MD-Tissue**) podporuje ve fibroblastech šlach (tenocytech) novotvorbu kolagenu a to prostřednictvím zvýšení proliferace těchto buněk i zvýšení produkce kolagenu v jednotlivých buňkách. Dále tím, že zvyšuje expresi genu tkáňového inhibitoru matrixové metaloproteinázy 1 (TIMP-1), přispívá ke snížení odbourávání kolagenu v extracelulární matrix. Prospěšně tím ovlivňuje homeostázu a metabolismus kolagenu – podporuje anabolismus a potlačuje katabolickou složku, což může mít svůj význam u degenerativních onemocnění pojiva, kde převažuje degradace kolagenu nad jeho produkcí. Kromě toho přípravek s obsahem kolagenu přispívá k hojení poškozené pojivové tkáně (v tomto případě šlachy) tím, že zvětšuje rozměry fokálních adhezí tenocytů a zvyšuje tím jejich migraci, což podporuje hojivý/regenerační proces.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
Edukafarm, Praha

LITERATURA

1. Van Vlijmen JP, Luijsterburg PA, Verhagen AP, et al. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:809-21.
2. García-Coronado JM, Martínez-Olvera L, Elizondo-Omana RE, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop* 2018 [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s00264-018-4211-5. Accessed 6.1.2019.
3. Furuzawa-Carballeda J, Muñoz-Chablé OA, Barríos-Payán J, et al. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. I. In vitro study. *Eur J Clin Invest* 2009;39:591-7.
4. Furuzawa-Carballeda J, Muñoz-Chablé OA, Macías-Hernández SJ, et al. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. II. In vivo study. *Eur J Clin Invest* 2009;39:598-606.
5. Furuzawa-Carballeda J, Lima G, Llorente L, et al. Polymerized-type I collagen downregulates inflammation and improves clinical outcomes in patients with symptomatic knee osteoarthritis following arthroscopic lavage: a randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Scientific World Journal*. 2012;2012:342854.
6. Milani L. A new and refined injectable treatment for musculoskeletal disorders. Bioscaffold properties of collagen and its clinical use. *Physiological Regulation Medicine* 2010;3:1-13.
7. Randelli F, Menon A, Via AG, et al. Effect of a collagen-based compound on morpho-functional properties of cultured human tenocytes. *Cells* 2018;7:246.

inzerce

Guna MD kolagenové injekce

ŠETRNÁ A BEZPEČNÁ LÉČBA BOLESTÍ POHYBOVÉHO APARÁTU

Guna-MD přípravky pomáhají odstranit bolest a zlepšit pohyblivost pohybového ústrojí včetně kloubů, a to vždy v té oblasti, pro kterou jsou určeny. Zároveň zmírňují poškození způsobená stárnutím, nesprávným držetím těla, průvodními chronickými onemocněními, poraněními a úrazy.

- ✓ **zmírnění bolesti a zlepšení pohyblivosti svalů, kloubů a páteře**
- ✓ **bez lékových interakcí**
- ✓ **nežádoucí účinky nebyly pozorovány**

