СПОДЕЛЕНИ НОВИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ ПРИ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ АРТРИТИ, ЗАТЛЪСТЯВАНЕ И ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 ЗА ПОДОБРЕНИЕ НА ВЪЗПАЛИТЕЛНИЯ ОТГОВОР

В. Гавазова[1], С. Пашкунова[2], В. Пранджев[3], С. Стратиева[1]

[1]Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Военномедицинска академия – София
[2]Клиника по неврохирургия, Военномедицинска академия – София
[3]Клиника по нервни болести, Военномедицинска академия – София

Резюме. *Затлъстяването е провъзпалително състояние, свързано с повишена тежест на протичане на различни видове възпалителен артрит. Загубата на тегло е свързана с подобрена активност на заболяването при определени форми на възпалителен артрит като ревматоиден и псориатричен артрит. Освен това фундаментални научни експерименти демонстрират независими от теглото противовъзпалителни и имуномодулиращи ефекти на GLP-1 рецепторните агонисти, свързани с инхибиране на пътя на NF-kB, подобряване на митохондриалната дисфункция, индуцирана от TNF-α, предотвратяване експресията на NOX-4 и оксидативния стрес, намаляване експресията на проинфламаторни медиатори като IL-6 и IL-1β, намаляване експресията на матриксни металопротеинази. Като се има предвид хроничният възпалителен фон, споделен от възпалителните артрити, затлъстяването и захарен диабет тип 2, е очевидно, че неадекватното поведение на някое от тези състояния може да вложи останалите.*

Ключови думи: *затлъстяване, възпалителни артрити, ревматоиден артрит, псориатичен артрит, захарен диабет тип 2, GLP-1 рецепторни агонисти, TNF-α, оксидативен стрес, провъзпалителни медиатори, матриксни металопротеинази*

Ревматоиден артрит и GLP-1 рецепторни агонисти

Ревматоидният артрит е хронично системно възпалително автоимунно заболяване с неизвестна етиология. Основната му клинична проява е симетричният прогресиращ ерозивен артрит. Паралелно може да се манифестират и редица извънставни прояви.

Характеризира се със синовит и ставно увреждане. В хода на ревматоидния артрит синовиумът се трансформира в хиперпластична инвазивна тъкан, което води до разрушаване на хрущял и кост. Фибробласт-подобните синовиоцити в синовиалната мембрана развиват агресивни фенотипове и произвеждат патогенни медиатори, които водят до появата и прогресията на заболяването, играейки основна роля в патогенезата на ревматоидния артрит. При ревматоиден артрит фибробласт-подобните синовиоцити придобиват фенотип, устойчив на апоптоза и губят своята вродена способност за контактно инхибиране, което води до безпрепятствена пролиферация на патологични фибробласт-подобни синовиоцити, образуване на инвазивен панус и последваща митохондриална дисфункция, оксидативен стрес и положителна възпалителна обратна връзка. Освен това фибробласт-подобните синовиоцити произвеждат цитокини и хемокини, като интерлевкин-1-бета (IL-1β), интерлевкин-6 (IL-6) и моноцит хемоатрактантен протеин (MCP-1), както и експресират ензими, разграждащи хрущяла, като матриксни металопротеинази 3 и 13 (MMP-3 и MMP-13) и по този начин продължават циклите на възпаление и разрушаване на хрущяла. Друг важен фактор в развитието на ревматоидния артрит, който се изследва като потенциална терапевтична цел, е модулирането на провъзпалителните сигнални пътища, включително ядрения фактор kB (NF-kB) и p38/митоген-активирана протеинкиназа (MAPK). От тях продължителното активиране на пътя NF-κB се счита за критично важно за патогенезата на ревматоидния артрит.

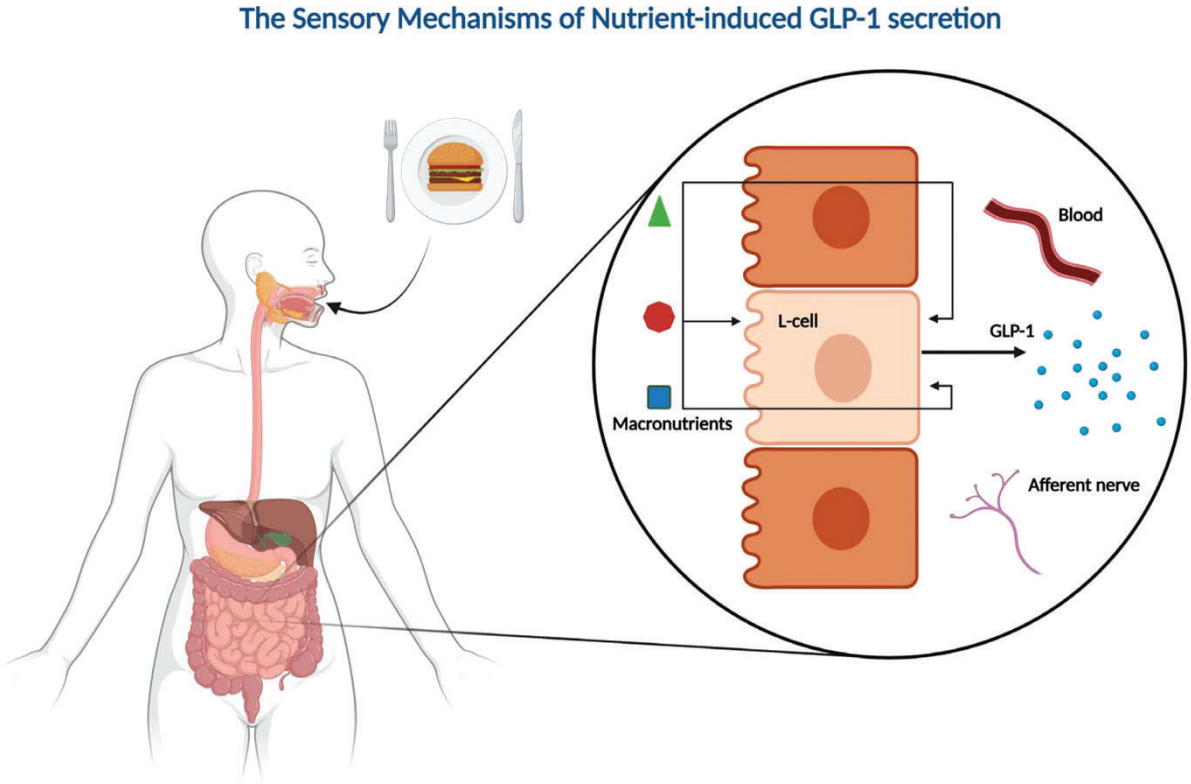
Привличането на имунни клетки към пануса допълнително индуцира възпаление и насърчава освобождаването на цитокини и хемокини. HMG-1 е хемокин, който привлича големи количества имунни клетки към синовиума при ревматоиден артрит, където те освобождават автоантигени, които атакуват здравите костни и хрущялни тъкани. Освен това HMG-1 взаимодейства с така наречените toll-like рецептори и води до регула-

ция нагоре и активация на провъзпалителния път NF-kB [1, 7, 8].

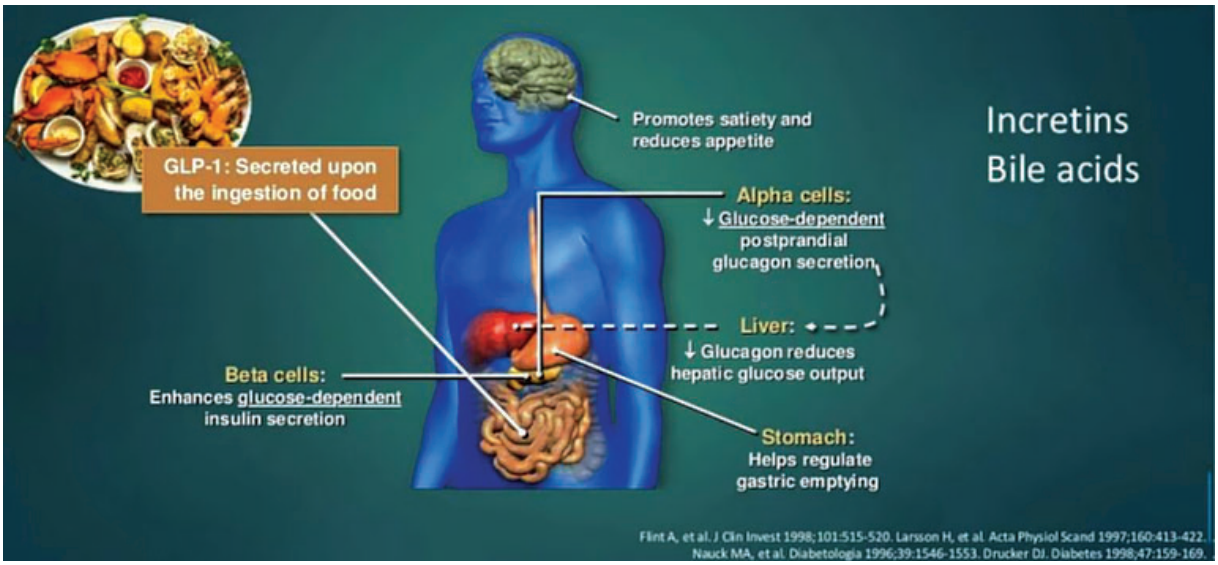
Доказано е, че тумор-некрозис фактор-алфа (TNF-α) се намира в изобилие в синовията при ревматоиден артрит. Многобройни проучвания показват участието на TNF-α в поддържането на патологичния възпалителен отговор чрез насърчаване освобождаването на провъзпалителни цитокини като IL-1β и IL-6, намаляване на митохондриалната функция, увеличаване производството на реактивни кислородни видове, регулиране експресията на матриксни металопротеинази MMP-3 и MMP-13 и активиране на ключови възпалителни пътища като NF-kB и p38/MAPK. Докато терапиите, насочени директно към TNF-α, се оказват полезни за някои пациенти, то част от болните имат малък или никакъв отговор към тях. Следователно се търсят нови терапии за лечението на това болезнено заболяване [1, 7, 8].

Глюкагон-подобният пептид 1 (GLP-1) е чревен хормон – инкретин, секретиран от L-клетките в дисталния илеум и колон, под влияние на храната, преминаваща през стомашно-чревния тракт. Ендогенният GLP-1 се разгражда бързо от ензим, наречен дипептидилпептидаза-IV (DPP-4), като ендогенният GLP-1 има кратък плазмен полуживот около 2-3 минути. GLP-1 упражнява своята функция чрез свързване с GLP-1 рецептор, който е трансмембранен G-протеин свързан рецептор. Този рецептор е широко експресиран в тъканите на организма. Освен в бета-клетките и алфа-клетките на панкреаса се открива още в централната нервна система, чревна нервна система, лимфоцити, бели дробове, бъбреци, черен дроб, кръвоносни съдове, фибробласт-подобните синовиоцити и още много локализации в човешкия организъм, които тепърва се изследват. Свързването на GLP-1 с неговия рецептор на ниво бета-клетка води до стимулиране секрецията на инсулин по глюкозо-зависим механизъм, а на ниво алфа-клетка води до потискане отделянето на глюкагон, което е свързано с неговия хипогликемизиращ ефект. Освен това GLP-1 забавя изпразването на стомаха, повишава ситостта и намалява апетита [1-6, 9,10,11]. Фигура 1 и фигура 2 представят описаното.

При пациенти със захарен диабет тип 2 е намалено нивото на ендогенния GLP-1. Затова при тези пациенти широко се прилагат GLP-1 рецепторните агонисти както заради хипогликемизиращия им ефект, така и заради допълнителното



Фиг. 1. Сензорни механизми на индуцираната от храна секреция на GLP-1 (източник: Hjørne AP, Modvig IM, Holst JJ. The Sensory Mechanisms of Nutrient-Induced GLP-1 Secretion. Metabolites. 2022;12(5):420 [11])



Фиг. 2. Биологични ефекти на GLP-1. (Flint A et al. J Clin Invest 1998;101:515-520. Larsson H, et al. Acta Physiol Scand. 1997;160:413-422. Nauck MA, et al. Diabetologia 1996; 39:1546-1553. Drucker DJ. Diabetes, 1998;47:159-169 [12-15])

предимство на потискане на апетита, забавяне изпразването на стомаха и редукция на тегло. Тези медикаменти са модифицирани така, че да бъдат резистентни към разграждащия ги ензим DPP-4.Освен това широко се използват и множеството плейотропни ефекти на GLP-1 рецепторните агонисти като имуномодулация, противовъзпалителен ефект и невропротекция. Така, поради своите противовъзпалителни свойства, терапиите, базирани на GLP-1, могат да бъдат от полза за пациенти с възпалителни артрити [1-6, 9, 10, 11].

GLP-1 рецепторни агонисти – подобрение на митохондриалната дисфункция

Провеждани са проучвания върху фибробласт-подобни синовиоцити, изолирани от синовиалните тъкани на колянната става от доброволци. Тези фибробласт-подобни синовиоцити са третирани с TNF-α в присъствието или отсъствието на GLP-1 рецепторен агонист. Загубата на потенциала на митохондриалната мембрана и намаляването на активността на цитохром С-оксидазата при фибробласт-подобните синовиоцити са индикатори за митохондриална дисфункция. От своя страна TNF-α индуцира тази митохондриална дисфункция. Проучванията показват, че GLP-1 рецепторните агонисти в по-високи дози подобряват митохондриалната дисфункция, като връщат нивата на потенциала на митохондриалната мембрана и цитохром С-оксидазната активност почти до базисни нива) [1].

GLP-1 рецепторни агонисти – предотвратяване експресията на NOX-4 и оксидативния стрес

Доказано е, че NOX-4 участва в освобождаването на супероксид от фибробласт-подобните синовиоцити. В проучвания изолирани фибробласт-подобни синовиоцити са третирани cTNF-α, като резултатът е повишаване регулацията на NOX-4, което е подобрено при прилагане на GLP-1 рецепторен агонист. Освен това, оксидативният стрес е определян като основен играч в прогресията на ревматоидния артрит. Установено е, че при фибробласт-подобни синовиоцити, третирани с TNF-α в присъствието на GLP-1 рецепторен агонист, GLP-1 предотвратява оксидативния стрес по дозозависим начин. При ревматоиден артрит, GLP-1 възстановява баланса между оксиданти и антиоксиданти, така важен за поддържане на хомеостазата в различни тъкани и клетки [1].

GLP-1 рецепторни агонисти – затихване на освобождаването на HMG-1

HMG-1 е важен хроматинов протеин, който има регулаторна роля, като взаимодейства с различни транскрипционни фактори. При ревматоидния артрит действа като цитокинов медиатор на възпалението. При експозиция на човешки фибробласт-подобни синовиоцити с TNF-α се наблюдава увеличаване на освобождаването на HMG-1. В присъствие на GLP-1 рецепторен агонист обаче се наблюдава отслабване на този ефект на TNF-α, като при по-високите дози на GLP-1 нивото на HMG-1 се връща до почти базисни нива [1].

GLP-1 рецепторни агонисти – намаляване на експресията на проинфламаторни медиатори

Доказано е, че провъзпалителните цитокини IL-6 и IL-1β играят важна роля в индуцирането и поддържането на патологичния възпалителен отговор при ревматоиден артрит. Освен това хемокинътMCP-1 (моноцит хемоатрактантен протеин 1) селективно привлича имунни клетки към синовиума при ревматоиден артрит, като по този начин изостря възпалението и засилва разрушението на ставата. При проведени проучвания върху фибробласт-подобни синовиоцити, третирани с TNF-α, резултатите от real-time PCR и Western blot анализ показват, че лечението с GLP-1 рецепторен агонист намалява експресията на IL-6, IL-1β и MCP-1 по дозозависим начин [1].

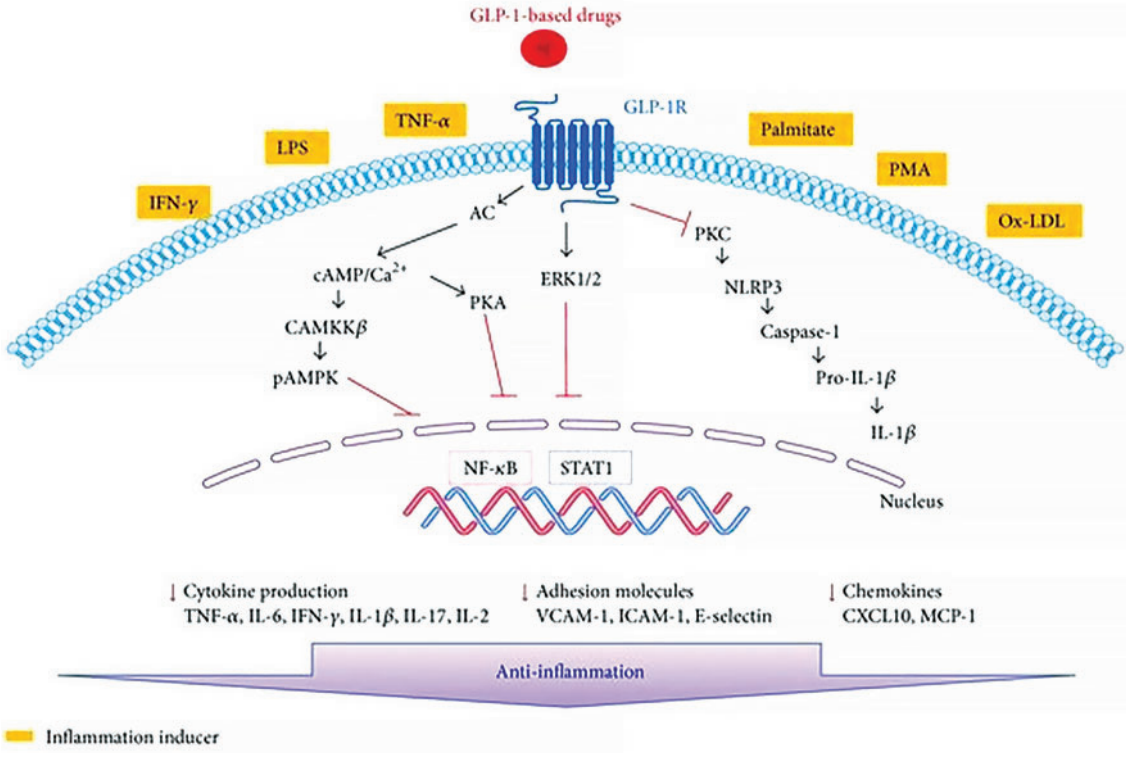
GLP-1 рецепторни агонисти – намаляване на експресията на матриксни металопротеинази

MMP-3 (матриксна металопротеиназа-3) и MMP-13 са двете основни колагенази, участващи в разграждането на хрущялния матрикс при ревматоиден артрит и освобождаващи се от фибробласт-подобните синовиоцити в отговор на провъзпалителни фактори, включително TNF-α. Проучване, при което изолирани фибробласт-подобни синовиоцити са третирани с TNF-α в присъствие на GLP-1 рецепторен агонист, показва, че GLP-1 рецепторният агонист намалява експресията на MMP-3 и MMP-13 както на нивата на иРНК, така и на протеина по дозозависим начин [1].

GLP-1 рецепторни агонисти – инхибиране на активирането на провъзпалителни сигнални пътища

При нормални физиологични условия, NF-κB е изолиран в цитоплазмата от неговия инхибитор IκBα. При излагане на провъзпалителни цитокини обаче IkBα се фосфорилира и разгражда, като по този начин позволява транслокацията на p65 протеин към ядрото и активира NF-kB провъзпалителния път. С научни експерименти е установено, че GLP-1 рецепторните агонисти инхибират пътя на NF-kB чрез предотвратяване на фосфорилирането и разграждането на IkBα при ревматоиден артрит. Освен това GLP-1 рецепторните агонисти инхибират активирането и на провъзпалителния път p38/MAPK [1]. Фигура 3 представя описаното.

Резултатите от проведени научни експерименти показват, че GLP-1 рецепторните агонисти имат положителен ефект върху множество фактори при ревматоиден артрит. GLP-1 рецепторни-



Фиг. 3. Молекулярни сигнали в основата на противовъзпалителните ефекти на GLP-1 рецепторните агонисти (Lee YS, Jun HS. Anti-Inflammatory Effectsof GLP-1-Based Therapies beyond Glucose Control. Mediators Inflamm. 2016;2016:3094642 [5])

те агонисти могат да подобрят възпалителния отговор при ревматоиден артрит чрез подобрение на митохондриалната дисфункция, намаляване експресията на NOX-4 и оксидативния стрес, понижаване експресията на цитокини, хемокини и разграждащи ензими и инхибиране на активирането на провъзпалителни сигнални пътища [1].

Псориатичен артрит, псориазис и GLP-1 рецепторни агонисти

Псориатичният артрит е хетерогенно заболяване, характеризиращо се със засягане на ставите и активен или латентен псориазис. Обикновено се представя като периферен или аксиален полиартрит с хронично увреждане на ставите. Поради сложния механизъм и стимулиране на различни метаболитни пътища при псориатичен артрит той често е придружен от множество съпътстващи заболявания. Сред най-често срещаните са метаболитен синдром, чернодробна стеатоза, остеопороза, захарен диабет тип 2 и други [2-6, 9, 10].

Данните от проведени проучвания показват подобрение на PASI (Psoriasis Area Severity Index), както и подобрение на дерматологичния индекс на качеството на живот. Настоящите ограничаващи фактори при установяване на прякото влияние на GLP-1 рецепторните агонисти върху пациенти с псориатичен артрит са свързани с малкия размер на извадката. Независимо от това обаче, положителното въздействие на GLP-1 рецепторните агонисти върху редукцията на тегло и контрола на апетита е потвърдено, което позволява лечението на затлъстяването да бъде по-ефективно. Поради неблагоприятните ефекти на затлъстяването върху псориатичния артрит и псориазиса тези лекарства могат индиректно да подобрят и двете състояния. Така GLP-1 рецепторните агонисти могат да бъдат подходящ вариант за пациенти със затлъстяване с псориатичен артрит поради тяхната способност да намаляват нискостепенното възпаление, причинено от прекомерна мастна тъкан [2-6, 9, 10].

GLP-1 рецепторни агонисти като модулатори на вродения имунитет

Важно е да се отбележи също, че последни проучвания показват, че GLP-1 рецепторните агонисти упражняват регулаторни функции върху клетки на вродения имунитет, особено върху макрофагите, като водят до препрограмиране на макрофагите към фенотип М2. М2 макрофагите слагат край на възпалението, подпомагат заздравяването на тъканите, толерират собствените антигени и определени неоантигени [2-6, 9, 10].

Заключение

Всички тези открития предполагат, че GLP-1 рецепторните агонисти могат да имат потенциал като безопасна и ефективна терапия за лечение на някои възпалителни артрити, като ревматоиден артрит и псориатичен артрит. Необходими са по-нататъшни изследвания, за да се разберат по-добре точните механизми, движещи тези обещаващи резултати.