

MEDNEWS

NUMBER 04



ESTRÉS OXIDATIVO Y OSTEOARTRITIS

EDICIÓN ESPECIAL:

Escrito por el Dr. Scali,
Reumatólogo y Osteólogo,
en colaboración con Aptissen.

SYNOLIS VA

FAST PAIN RELIEF

INTRODUCCIÓN

El estrés oxidativo y las ROS (reactive oxygen species) se han descrito como un factor esencial en diversas enfermedades y, más recientemente, en la progresión de la osteoartritis (OA) (Fig. 1). El tratamiento actual de la OA combina estrategias farmacéuticas y no farmacéuticas, incluidas las inyecciones intra-articulares de ácido hialurónico (AH), destinadas a disminuir el dolor y mejorar la función articular. Las inyecciones intra-articulares de AH pueden progresar hacia la recuperación del comportamiento viscoelástico deseable del líquido sinovial alterado por la OA. Además, el AH exógeno puede ejercer efectos adicionales como la analgesia a través de la interacción mecánica con los receptores del dolor, la promoción de la producción de AH endógeno y varios efectos anti-inflamatorios.

En este artículo exploraremos el papel del estrés oxidativo en relación con la OA y el AH endógeno, así como el AH exógeno en la reducción del estrés oxidativo en la OA.



El estrés oxidativo y las especies reactivas de oxígeno (ROS) se han descrito como un factor esencial en diversas enfermedades y, más recientemente, en la progresión de la osteoartritis (OA) (Fig. 1)

■ ¿QUÉ ES ROS Y EL ESTRÉS OXIDATIVO?

Las ROS son moléculas altamente inestables capaces de reaccionar con muchas otras moléculas, como proteínas, lípidos y ADN. Cuando se producen en cantidades adecuadas, intervienen, como mensajeros celulares, en varias funciones fisiológicas (defensa contra patógenos, homeostasis vascular). Existe un equilibrio natural, llamado equilibrio redox, entre las ROS y los sistemas antioxidantes que permiten que las células funcionen correctamente. Sin embargo, este equilibrio puede verse alterado cuando las defensas antioxidantes se vuelven insuficientes para desintoxicar una sobreproducción de las ROS. Este desequilibrio se conoce como «estrés oxidativo» y puede alterar el ADN, las proteínas y los lípidos, lo que conduce a la citotoxicidad, la muerte celular y la liberación de contenido celular en el entorno extracelular. A su vez, la muerte celular libera más ROS, creando un círculo oxidativo vicioso.

■ EL ENLACE ENTRE OA Y ESTRÉS OXIDATIVO

Se ha establecido que los factores biomecánicos, como la obesidad y las lesiones, juegan un papel importante en la salud de las articulaciones. Además de los factores biomecánicos, ahora hay evidencia abrumadora que vincula la OA con el estrés oxidativo. Innumerables vías moleculares y objetivos celulares implicados en la OA se ven afectados por el estrés oxidativo:

• CONDROCITOS

Los condrocitos son células altamente especializadas que desempeñan un papel único en el desarrollo, mantenimiento y reparación del cartílago articular. En la OA, los condrocitos producen cantidades anormales de ROS mientras que el nivel de enzimas antioxidantes disminuye. Una sobreproducción de ROS se ha correlacionado con la degradación del cartílago a través de diversas vías farmacológicas. Como tal, las ROS inhiben la formación de una nueva matriz de cartílago e induce daños en el ADN, lo que finalmente conduce a la muerte de los condrocitos. Dado que los condrocitos carecen de capacidades de autorrenovación (sin actividad mitótica), su muerte es un factor importante

en la patogénesis de la OA. Con la edad, los mecanismos de defensa, que protegen a los condrocitos del daño del ADN, se debilitan progresivamente. En consecuencia, los condrocitos envejecidos son más vulnerables al estrés oxidativo.

• SYNOVIUM

La inflamación sinovial es otro factor en la patogénesis de la OA. Las capacidades celulares para reparar los daños en el ADN son desbordadas por las ROS, lo que induce la muerte de las células sinoviales.

• HUESO SUBCONDRA

La esclerosis subcondral se asocia con la generación de dolor en OA. Los altos niveles de ROS pueden inhibir la función y diferenciación de los osteoclastos, así como inhibir la maduración y actividad de los osteoblastos. Teniendo en cuenta el papel de los osteoblastos y los osteoclastos en la esclerosis subcondral, el estrés oxidativo puede estar involucrado en los cambios óseos observados en la OA.

■ AH Y ESTRÉS OXIDATIVO

La formación de ROS en el líquido sinovial contribuye al aumento del estrés oxidativo dentro de las articulaciones y a la degradación progresiva del cartílago asociada con la OA. Como el ácido hialurónico es el principal constituyente del líquido sinovial, tiene efectos antioxidantes naturales contra las ROS.

En la OA, la concentración y el peso molecular del AH endógeno se reducen significativamente. Las propiedades viscoelásticas del líquido sinovial dependen del AH. El estrés oxidativo reduce la viscoelasticidad del líquido sinovial.

Como tal, los estudios han demostrado que las inyecciones intra-articulares de AH reducen significativamente el nivel de las ROS en el líquido sinovial. Además, el AH puede prevenir una de las vías de apoptosis inducidas por las ROS de los condrocitos. Además, se ha demostrado que los condrocitos OA humanos con AH modificado con sorbitol (AH / sorbitol) previenen varias vías de estrés oxidativo, atenuando la muerte celular y el daño del ADN.

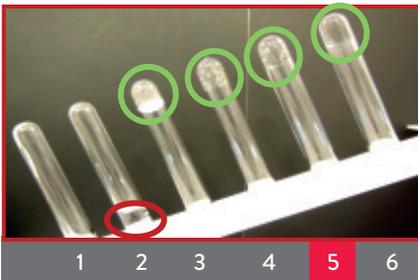
SORBITOL, UN ANTIOXIDANTE PARA MANTENER EFICIENTE HA EXÓGENA

Las inyecciones intra-articulares de AH tienen como objetivo restaurar la homeostasis reológica del líquido sinovial y el metabolismo saludable del AH.^{1,2} No todos los viscosuplementos son iguales, ya que cada formulación comercial de viscosuplemento tiene sus propias características reológicas (peso molecular, concentración, volumen, indicación).⁴⁻⁶ Para proteger el AH exógeno de la degradación en una rodilla afectada, las moléculas de AH pueden modificarse químicamente, reticularse o combinarse con un antioxidante. En el caso de Synolis VA[®], las moléculas de AH lineales están protegidas de las ROS por sorbitol, un agente antioxidante y eliminador de radicales libres, que ayuda a mantener la viscoelasticidad del líquido sinovial.

El experimento in vitro ha demostrado que la combinación de AH y sorbitol es altamente resistente a la degradación, incluso en condiciones extremas (alta temperatura en presencia de H₂O₂, un ROS)⁽³⁾.

Gavard et al demostró que Synolis VA[®] tiene una resistencia superior contra la reacción oxidativa (fig. 2) en comparación con los productos reticulados y los productos combinados con manitol. Por lo tanto, la interacción sinérgica entre el AH y Sorbitol podría mejorar la eficiencia del viscosuplemento. Además, la investigación clínica ha revelado que el AH / sorbitol (Synolis VA[®]) redujo significativamente el dolor durante al menos 6 meses después de la primera inyección.

Antes de calentar



1 – Sinovial[®]

2 – Hyalgan[®]

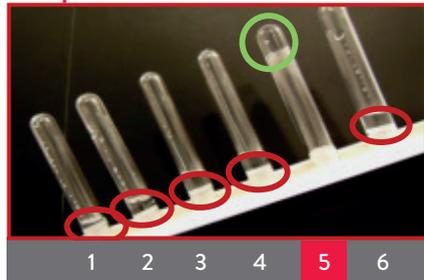
3 – Durolane[®]

4 – Ostenil[®] Plus

5 – Synolis VA[®]

6 – Synvisc[®]

Después de 3 h a 60°C



1 – Sinovial[®]

2 – Hyalgan[®]

3 – Durolane[®]

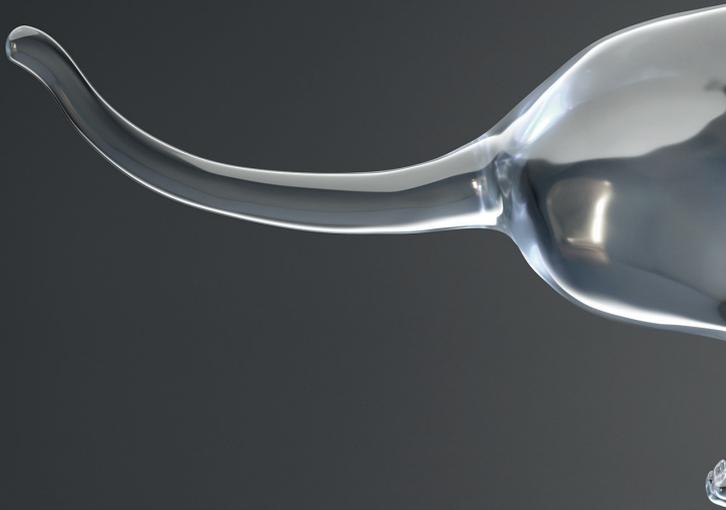
4 – Ostenil[®] Plus

5 – Synolis VA[®]

6 – Synvisc[®]

■ REFERENCES

1. D.J. Betteridge, What is oxidative stress? *Metabolism* 49 (2000) 3–8. [15]
2. D.P. Jones, Radical-free biology of oxidative stress, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 295 (2008) C849–C868. [16] C. Nathan, Nitric oxide
3. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1993;9:3–9.
4. Balazs EA. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surg Technol Int.* 2004;12:278–289
5. Lindenhayn K, Heilmann HH, Niederhausen T, Walther HU, Pohlenz K. Elimination of tritium-labelled hyaluronic acid from normal and osteoarthritic rabbit knee joints. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997;35:355–363.
6. Lindqvist U, Tolmachev V, Kairemo K, Aström G, Jonsson E, Lundqvist H. Elimination of stabilised hyaluronan from the knee joint in healthy men. *Clin Pharmacokinet.* 2002;4:603–613. doi: 10.2165/00003088-200241080-00004.
7. Larsen NE, Dursema HD, Pollak CT, Skrabut EM. Clearance kinetics of a hylan-based viscosupplement after intra-articular and intravenous administration in animal models. *J Biomed Mater Res Part B.* 2012;100B:457–462. doi: 10.1002/jbm.b.31971.
8. Mongkhon JM, Thach M, Shi Q, Fernandes JC, Fahmi H, et al. Sorbitol-modified hyaluronic acid reduces oxidative stress, apoptosis and mediators of inflammation and catabolism in human osteoarthritic chondrocytes. *Inflamm Res.* 2014 Aug;63(8):691-701.



aptissen

Chemin du Champ des Filles 36 A
1228 Plan-les-Ouates
Geneva/Switzerland

mail@aptissen.com
www.synolis.com

CE
1639


Swiss
Technology

NC-01-39SP



SYNOLIS VA
FAST PAIN RELIEF