

Deep In



OSTEOARTROSI



Hyaluronan viscosupplementation: state of the art and insight into the novel cooperative hybrid complexes based on high and low molecular weight HA of potential interest in osteoarthritis treatment

Viscosupplementazione con acido ialuronico: stato dell'arte e rassegna dei nuovi complessi ibridi cooperativi stabili basati su HA ad alto e basso peso molecolare, di potenziale interesse nel trattamento dell'osteoartrosi

Gli autori

Chiara Schiraldi, Antonietta Stellavato, Francesca de Novellis,
Annalisa La Gatta, Mario De Rosa

Pubblicato in *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2016;13(1):36-37

Background



L'osteoartrosi (OA) è una condizione cronica caratterizzata dalla degenerazione della cartilagine articolare, accompagnata da alterazioni dell'osso periarticolare e subcondrale e da sinovite di grado lieve.

Sebbene sia comunemente descritta come una patologia non infiammatoria, è noto che la sua progressione e il conseguente peggioramento dei sintomi sono correlati alla liberazione di citochine pro-infiammatorie che inducono la sintesi di enzimi (metalloproteasi, collagenasi) responsabili della degradazione cartilaginea.

È risaputo, inoltre, che i pazienti affetti da OA hanno livelli più bassi di acido ialuronico (HA) nel liquido sinoviale.

La viscosupplementazione con corticosteroidi e/o acido ialuronico è una pratica clinica ormai diffusa per alleviare il dolore e la rigidità, non solo durante la fase acuta, ma anche come terapia di mantenimento.

Obiettivo della **revisione**



Delinare lo stato dell'arte in tema di viscosupplementazione, riepilogando le principali tipologie di acido ialuronico disponibili nel trattamento dell'osteoartrosi e le potenzialità degli ultimi preparati ibridi sviluppati con HA a basso e alto peso molecolare.

Risultati



- La viscosupplementazione con acido ialuronico (iniezione intra-articolare di HA a differenti dosaggi) è attualmente una pratica clinica consolidata per ripristinare le caratteristiche reologiche e l'omeostasi del liquido sinoviale.
- Uno degli svantaggi principali dell'impiego dell'HA lineare (nativo) è la sua breve emivita in vivo, causata da una rapida degradazione conseguente ai fenomeni di attacco enzimatico da parte di ialuronidasi e di altri meccanismi degenerativi in cui sono coinvolti i radicali liberi.
- Al fine di incrementare la sua permanenza intra-articolare è stato sviluppato l'HA cross-linkato, un tipo di HA con una struttura lineare modificata chimicamente per ottenere derivati reticolati, in cui i legami glicosidici sono maggiormente protetti dalla degradazione catalizzata dalle ialuronidasi.
- Gli studi in vitro dimostrano che l'HA cross-linkato è più stabile all'attacco enzimatico del BHT (ialuronidasi testicolare bovina) e che un basso grado di reticolazione aumenta di 10 volte il quantitativo di BHT necessario alla degradazione.

Risultati



- ▶ Di recente sono state introdotte, per la terapia intra-articolare, diverse preparazioni di HA cross-linkato sviluppate da applicazioni dermocosmetiche di ingegneria tissutale, dove l'HA è modificato chimicamente tramite reticolazione con diversi gruppi o sostituenti (carbodiimmide, idrazide polivalente, divinil sulfone, disolfuro, metacrilati ecc.).
- ▶ Ultimamente, tuttavia, è aumentata da un lato la preoccupazione sulla tollerabilità di HA modificati chimicamente, il cui uso è sempre più diffuso; dall'altro, è cresciuto l'interesse scientifico per la modulazione dell'attività dell'HA in base al peso molecolare (PM).
- ▶ In tale contesto, l'ultima novità consiste nello sviluppo di un **complesso cooperativo ibrido di HA a basso PM** (L-HA; PM: 100 ± 5 KDa) e HA ad alto PM (H-HA; PM: 1200 ± 200 KDa), ottenuto da un processo brevettato, la cui ridotta viscosità dinamica consente di raddoppiare la concentrazione mantenendo invariato il volume della formulazione.

Conclusioni



I dati preliminari di uno studio [1] su un modello in vitro di condrociti umani da cartilagine nasale evidenziano un miglioramento dei processi riparativi da parte del complesso ibrido H-HA/L-HA rispetto non soltanto al controllo, ma anche al solo HA ad alto PM (H-HA).

Dallo studio emerge che il nuovo complesso H-HA/L-HA (Sinovial® HL) riduce l'infiammazione, come dimostra la minore espressione genica di importanti biomarker (TNF- α , IL-6).

I dati in vitro sui condrociti umani suggeriscono che Sinovial® HL è efficace nella modulazione di diverse citochine infiammatorie a livello articolare e potrebbe rappresentare un'alternativa preziosa all'HA cross-linkato in ambito biomedicale.

{ Il nuovo complesso H-HA/L-HA (Sinovial® HL) rappresenta una nuova frontiera nei trattamenti farmacologici con acido ialuronico, presentando caratteristiche reologiche e biologiche di grande interesse applicativo. }

[1] D'Agostino *et al.* *In vitro analysis of the effects on wound healing of high- and low-molecular weight chains of hyaluronan and their hybrid H-HA/L-HA complexes.* BMC Cell Biol 2015 Jul 11;16:19.

