

Identificatie van bioactieve BMP-7 peptiden die het katabolische chondrocyt fenotype van OA chondrocyten atteneert

Ellen Ripmeester, L.W. van Rhijn, T.J.M. Welting

Maastricht UMC+

Inleiding

Osteoartrose (OA) is een degeneratieve ziekte waarin de chondrocyt een katabool hypertroof fenotype aanneemt en de kraakbeen extracellulaire matrix actief afgebroken wordt. Therapieën gericht op het remmen van dit proces bestaan niet en uit studies blijkt dat bone morphogenetic protein (BMP)-7 dit proces kan tegengaan. Om het klinisch intra-articulair gebruik van BMP-7 bioactiviteit voor deze indicatie beter mogelijk te maken, hebben we gezocht naar BMP-7 afgeleide peptiden, die de positieve bioactiviteit van BMP-7 op OA chondrocyten nabootsen.

Methode

Een BMP-7 peptide bibliotheek bestaande uit overlappende 20-meer peptiden werd gesynthetiseerd. Een pool van OA chondrocyten, geïsoleerd uit OA kraakbeen van totale knie prothese (n=18 donors) werd blootgesteld aan verschillende concentraties individuele peptiden (1-1000 nM). Genexpressie van belangrijke chondrocyt fenotype markers werd bepaald, evenals GAG concentratie, ALP activiteit en PGE2 niveaus.

Resultaten

Humane BMP-7 afgeleide peptiden werden gescreend op hun capaciteit om BMP-7 activiteit na te bootsen op OA chondrocyten. Zowel gen expressie, GAG, ALP en PGE2 niveaus lieten zien dat er twee regio's zijn in BMP-7 waaruit peptiden komen die dezelfde OA-fenotype-attenuerende bioactiviteit hebben als het volledige BMP-7. De bioactiviteit van de twee meest potente peptiden werd verder geanalyseerd in aanwezigheid van OA synoviaal vocht, waar een zelfde OA-fenotype-attenuerende activiteit werd aangetoond.

Conclusie

We hebben succesvol twee peptide-regio's in het humane BMP-7 eiwit geïdentificeerd die in vitro het OA-chondrocyt fenotype positief beïnvloeden. Verdere biochemische optimalisatie en in vivo evaluatie zijn nu gaande en kunnen uiteindelijk leiden tot de eerste peptide-gebaseerde experimentele OA behandeling die het hypertrofe/katabolische fenotype van de OA chondrocyt atteneert.