

Aurothiomalate inhibits cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 3, and interleukin-6 expression in chondrocytes by increasing MAPK phosphatase 1 expression and decreasing p38 phosphorylation. MAPK phosphatase 1 as a novel target for antirheumatic drugs.

Riina Nieminen¹, Riku Korhonen¹, Teemu Moilanen^{1,2}, Andrew R. Clark³, Eeva Moilanen¹

Arthritis Rheum 2010;62:1650–9

Aurotiomalaatti ja MKP-1 – uusi mekanismi reuman hoitoon

Aurotiomalaattia (eli pistoskultaa) on käytetty nivelreuman hoidossa menestyksellisesti yli 80 vuotta, mutta sen solutason vaikutusmekanismi on tuntematon. Tässä tutkimuksessa lääkeaineelle löydettiin täysin uusi vaikutusmekanismi, joka selittää sen hyvää antireumaattista vaikutusta.

Aurotiomalaatin havaittiin lisäävän MKP-1-entsyymin ilmentymistä rustosoluissa. MKP-1 on fosfataasi, joka inaktivoi tulehduksessa tärkeiden MAP-kinaasien toimintaa. MAP-kinaasit muodostavat solunsisäisen signaalinvälitysreitit, joka lisää useiden tulehdusgeenien ilmentymistä. MAP-kinaasien estäjät ovat osoittautuneet tehokkaiksi lääkkeiksi nivelreuman koe-eläimille, ja niiden soveltuvuutta reuman ja muiden tulehdustautien hoitoon tutkitaan parhaillaan kliinisissä kokeissa. Kultayhdisteet siis estävät MAP-kinaaseja välillisesti, MKP-1:n kautta.

Aurotiomalaatti lisäsi MKP-1:n ilmentymistä, ja tämä puolestaan johti niveltulehdusta ja rustovauriota välittävien tekijöiden (kuten MMP-3, IL-6 ja COX-2) tuoton vähenemiseen. MKP-1:n keskeinen merkitys näiden aurotiomalaatin vaikutusten välittäjänä varmistettiin kokeissa, joissa MKP-1:n ilmentyminen estettiin siRNA-menetelmällä sekä MKP-1-poistogeenisillä eläimillä tehdyissä kokeissa.

MKP-1 on tärkeä endogeeninen tekijä, joka aktivoituu tulehduksessa ja rajoittaa ja vaikeuttaa tulehdusreaktiota. Tämä on todettu mm. tutkimalla MKP-1-poistogeenisiä hiiriä.

ta hiiristä, mutta erilaiset tulehdusreaktiot ja -sairaudet ovat niissä huomattavasti vaikeampia kuin normaalihierissä, ja infekti- ja sepsiskuolleisuus on selvästi lisääntynyt. MKP-1 on siis myös mielenkiintoinen uusi tulehduslääkkeiden vaikutuskohde: yhdisteet, jotka lisäävät MKP-1:n ilmentymistä tai toimintaa, lievittävät tulehdusta. Hiljattain on todettu, että myös glukokortikoidit lisäävät MKP-1:n ilmentymistä, ja tämä välittää useita glukokortikoidien anti-inflammatorisia vaikutuksia.

Tutkimuksessa löydettiin pitkään käytössä olleelle tehokkaalle reumalääkkeelle aurotiomalaatille täysin uusi solutason vaikutusmekanismi, joka selittää aineen reumatulehdusta lievittävää ja nivelerosoiden kehittymistä hidastavaa vaikutusta. Löydökset lisäävät ymmärrystä niveltulehduksen perusmekanismeista, ja tietoa voidaan käyttää hyväksi kehitettäessä uusia tehokkaita lääkkeitä reuman ja muiden tulehdustautien hoitoon. ■

¹Immunofarmakologian tutkimusryhmä, Tampereen yliopisto ja TAYS; ²Tekonivelsairaala Coxa, Tampere; ³The Kennedy Institute of Rheumatology Division, Imperial College London, United Kingdom