

Overkoepelende conclusie van alle ICRS-presentaties Arthrosamid/ IPAAG Boston 4-7 oktober, 2025

De drie studies samen laten zien dat 2,5% PAAG:

1. Biologisch werkt

→ via transcriptomische ontstekingsremming en herstel van synoviale homeostase*.

2. Biomechanisch werkt

→ door het synoviale membraan soepeler, elastischer en functioneler te maken.

3. Klinisch werkt

→ door pijn te verminderen, mobiliteit te verbeteren en structurele schade te beperken.

Ad*:

1. Transcriptomische ontstekingsremming

Transcriptomisch verwijst naar het **transcriptome**: alle genen die op een bepaald moment “aan” of “uit” staan in een cel of weefsel.

Dus transcriptomische ontstekingsremming betekent: **De behandeling verandert de genexpressie in het synovium op zo’n manier dat ontstekingsgenen worden uitgezet en herstelgenen worden aangezet.**

Concreet bij PAAG:

- genen voor IL-1 β , TNF- α , MMP’s → **worden onderdrukt**
- genen voor matrixherstel, barrière-functie en smering → **worden geactiveerd**

Het is dus **ontstekingsremming op genetisch niveau**, niet alleen symptomatisch.

2. Herstel van synoviale homeostase

Synoviale homeostase betekent dat het gewrichtsvlies (synovium) weer terugkeert naar een **gezonde, stabiele toestand**.

Bij OA is het synovium:

- ontstoken
- verdikt
- minder elastisch
- overactief in het produceren van ontstekingsstoffen
- slechter in smering en barrièrefunctie

Herstel van homeostase betekent:

Het synovium functioneert weer zoals gezond synovium hoort te functioneren.

Concreet:

- minder ontsteking
- betere viscositeit van synoviale vloeistof
- normalere celactiviteit
- herstel van elasticiteit en mechanische eigenschappen
- minder pijn en betere gewrichtsfunctie

Samengevat in één zin

PAAG werkt door genexpressie in het synovium te normaliseren (ontstekingsgenen uit, herstelgenen aan), waardoor het synoviale weefsel weer functioneert zoals in een gezond gewricht.

Titel: *The Symptom- and Disease-Modifying Effects of Intra-articular 2.5% Polyacrylamide Gel in an Equine Preclinical Osteoarthritis Model,*

Auteur: Dr. Erin Contino, Colorado State University, Equine Sports Medicine & Rehabilitation ICRS presentatie, Boston 2025

Achtergrond: Polyacrylamidegel (PAAG) 2,5% is een langdurig werkende hydrogel die integreert met het synoviale membraan en ontstekingsprocessen in het gewricht kan moduleren. Hoewel PAAG klinisch wordt toegepast bij zowel humane als veterinaire artrose, is de mate waarin het zowel symptoomverlichting als structurele verbetering biedt nog onvoldoende gekwantificeerd in gecontroleerde preklinische modellen.

Doel: Het onderzoeken van de symptomatische én potentiële disease-modifying effecten van intra-articulaire 2,5% PAAG in een gevalideerd equine osteoarthrose-model.

Methoden: In een experimenteel paardenmodel van geïnduceerde osteoarthrose werd één gewricht behandeld met 2,5% PAAG, terwijl het contralaterale gewricht als controle diende. Over een vooraf gedefinieerde follow-upperiode werden klinische parameters (kreupelheidsscores, pijnreactie, gewrichtsmobiliteit), synoviale biomarkers, beeldvorming (röntgen/echografie) en histopathologische veranderingen geëvalueerd.

Resultaten: Behandeling met PAAG leidde tot een significante en aanhoudende vermindering van kreupelheid en gewrichtspijn. Synoviale ontstekingsmarkers daalden, en er werd een verbetering gezien in synoviale membraanstructuur en viscositeit. Histologisch onderzoek toonde minder synovitis en een gunstiger kraakbeenstatus vergeleken met controles. De gel integreerde volledig met het synoviale weefsel zonder nadelige reacties.

Conclusie: Intra-articulaire 2,5% polyacrylamidegel vertoont zowel **symptoomverlichtende** als **disease-modifying** eigenschappen in een preklinisch paardenmodel voor osteoarthrose. De resultaten ondersteunen het gebruik van PAAG als een veilige, langdurig werkende therapie die niet alleen pijn vermindert, maar ook structurele gewrichtsverbetering kan bevorderen.

“Synoviale transcriptomische respons op intra-articulaire 2,5% polyacrylamidehydrogel in een equine osteoarthritis-model”,

Auteur: **R. Lynn Pezzanite**, Equine Orthopedics & Translational Medicine

ICRS presentatie, Boston 2025

Achtergrond

Polyacrylamidehydrogel (PAAG) 2,5% wordt steeds vaker toegepast als langdurig werkende intra-articulaire behandeling voor osteoarthritis (OA). Hoewel klinische en histologische voordelen zijn aangetoond, is nog onvoldoende bekend **welke moleculaire processen** in het synoviale weefsel door PAAG worden beïnvloed. Transcriptomics biedt een krachtig instrument om ontstekingsroutes, matrixregulatie en synoviale herstelmechanismen in kaart te brengen.

Doelstelling

Het karakteriseren van de **genexpressierespons** van het synoviale membraan na intra-articulaire toediening van 2,5% PAAG in een gevalideerd equine OA-model.

Methoden

In een experimenteel OA-model bij paarden werd één gewricht behandeld met PAAG. Synoviale biopten werden op vooraf bepaalde tijdstippen verzameld en geanalyseerd met **RNA-sequencing**. Differentiële genexpressie werd vergeleken met onbehandelde OA-controles. Pathway-analyses richtten zich op ontstekingsroutes, extracellulaire matrix (ECM) regulatie en synoviale membraanremodellering.

Resultaten

PAAG induceerde een **duidelijk en consistent transcriptomisch profiel**, gekenmerkt door:

- **Downregulatie** van pro-inflammatoire genen (o.a. IL-1 β , TNF- α , MMP-1, MMP-13)
- **Upregulatie** van genen betrokken bij ECM-stabilisatie en synoviale barrière-integriteit
- Onderdrukking van WNT-gerelateerde ontstekingsroutes
- Verminderde expressie van chemokines die leukocytenrekrutering stimuleren
- Verhoogde expressie van genen die synoviaal herstel en smering ondersteunen

Deze moleculaire veranderingen sluiten aan bij eerder beschreven verbeteringen in synoviale viscositeit en afname van synovitis.

Conclusie

Intra-articulaire PAAG veroorzaakt een **sterke anti-inflammatoire en weefselherstellende transcriptomische respons** in synoviaal weefsel. Deze bevindingen ondersteunen het concept dat PAAG zowel **symptoomverlichtende** als **disease-modifying** eigenschappen heeft bij osteoarthritis.

“Shear stiffness van het equine synoviale membraan bij osteoartritis en de respons op behandeling met polyacrylamidehydrogel”

Auteur: **Dr. Markus Wimmer**, Rush University, Chicago (Rush University Medical Center)
Department of Orthopaedic Surgery – Motion Analysis & Joint Biomechanics
ICRS presentatie, Boston 2025

Achtergrond

De biomechanische eigenschappen van het synoviale membraan zijn essentieel voor gewrichtssmering, schokabsorptie en regulatie van ontsteking. Bij osteoartritis wordt het synovium **dikker, stijver en minder elastisch**, wat bijdraagt aan pijn en functieverlies. Polyacrylamidehydrogel (PAAG) integreert met het synoviale weefsel en kan deze eigenschappen herstellen, maar kwantitatieve biomechanische data ontbreken grotendeels.

Doelstelling

Het kwantificeren van de **shear stiffness** van het synoviale membraan bij OA en het bepalen van de biomechanische veranderingen na intra-articulaire behandeling met 2,5% PAAG.

Methoden

Synoviale membraanstalen werden verzameld uit:

1. gezonde gewrichten,
2. OA-aangedane gewrichten,
3. OA-gewrichten behandeld met PAAG.

Met behulp van gecontroleerde shear-rheometrie werden stijfheid, elasticiteit en visco-elastisch herstel gemeten. Histologische analyses werden uitgevoerd om mechanische veranderingen te koppelen aan weefselstructuur.

Resultaten

- OA-synovium vertoonde een **sterke toename in shear stiffness** en verlies van elastisch herstelvermogen.
- PAAG-behandeld synovium liet zien:
 - **significante afname van stijfheid**, richting waarden van gezond weefsel
 - verbeterde elasticiteit en visco-elastisch herstel
 - normalisatie van synoviale membraandikte
- Histologie bevestigde **PAAG-integratie**, vermindering van fibrose en herstel van synoviale structuur.

Conclusie

PAAG-behandeling **herstelt de biomechanische eigenschappen** van het synoviale membraan door pathologische stijfheid te verminderen en elasticiteit te verbeteren. Deze mechanische normalisatie ondersteunt de klinische en moleculaire bevindingen en bevestigt PAAG als een **structureel herstellende therapie** bij osteoartritis.

Patient versie:

Patiëntvriendelijke uitleg

Wanneer we zeggen dat een behandeling werkt “**via transcriptomische ontstekingsremming en herstel van synoviale homeostase**”, bedoelen we eigenlijk iets heel eenvoudigs:

1. De behandeling zet ontstekingsprocessen in het gewricht ‘uit’

In een pijnlijk of ontstoken gewricht staan bepaalde genen “aan” die ontsteking veroorzaken. De behandeling zorgt ervoor dat deze genen **rustiger worden**, waardoor:

- de ontsteking afneemt
- het gewricht minder geïrriteerd raakt
- de pijn vermindert

Je kunt het zien als een soort **reset** van de ontstekingsreactie.

2. Het gewrichtsvlies (synovium) herstelt zijn normale functie

Het synovium is het zachte weefsel dat het gewricht bekleedt en gewrichtsvloeistof maakt. Bij artrose raakt dit weefsel:

- dikker
- gevoeliger
- minder soepel
- minder goed in smeren

De behandeling helpt het synovium om weer **normaal te functioneren**, waardoor:

- het gewricht beter gesmeerd wordt
- de beweging soepeler gaat
- de pijn afneemt
- het gewricht rustiger en stabiel wordt

Dit noemen we **herstel van synoviale homeostase** — simpel gezegd: *het gewricht komt weer in balans*.

In één zin voor patiënten

De behandeling helpt het gewricht door de ontsteking van binnenuit te kalmeren en het gewrichtsvlies weer gezond en soepel te laten werken.

De behandeling kalmeert de ontsteking in het gewricht en helpt het gewrichtsvlies weer normaal te werken. Daardoor wordt het gewricht rustiger, soepeler en minder pijnlijk.