

Biomarcadores en la artrosis: utilidad de la proteína oligomérica de la matriz cartilaginosa (COMP) y de los glucosaminoglicanos sulfatados (sGAG) en la valoración del cartílago articular

J. C. Acebes-Cachafeiro^a, E. Calvo-Crespo^b, R. Guerrero-López^a y G. Herrero-Beaumont^a

^aServicio de Reumatología. Unidad de Investigación Osteoarticular. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

^bServicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Unidad de Investigación Osteoarticular. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Introducción. La determinación de los niveles de marcadores biológicos en la artrosis puede ser de gran utilidad para graduar la lesión articular y evaluar la respuesta terapéutica de agentes potencialmente condroprotectores.

Material y métodos. La limitación fundamental de los biomarcadores es su inespecificidad y la falta de estudios que demuestren su utilidad en la clínica. En este trabajo se realiza una actualización del papel de los biomarcadores en el estudio de la artrosis y se presentan los resultados de un estudio cuyo objetivo fue evaluar la utilidad de dos marcadores biológicos de degradación del cartílago: la proteína oligomérica de matriz del cartílago (COMP) y los glucosaminoglicanos sulfatados (sGAG) en la artrosis de rodilla, analizando una posible concordancia entre sus niveles en el líquido sinovial y el grado de lesión anatómica articular graduado por medio de un método artroscópico.

Resultados y conclusiones. No se encontró correlación significativa entre el grado de lesión anatómica artroscópica y los niveles de COMP en el líquido sinovial. Se observó una débil correlación inversa significativa entre los niveles de sGAG y el grado de lesión artroscópica articular.

Palabras clave: artrosis, marcadores biológicos, proteína oligomérica de matriz del cartílago, glucosaminoglicanos sulfatados.

Biomarkers in osteoarthritis: utility of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and sulfate glycosaminoglycans (sGAG) in the evaluation of articular cartilage

Introduction. The determination of concentrations of biological markers in arthrosis can be very useful for grading joint lesions and evaluating therapeutic response to potential chondroprotective agents.

Materials and methods. The fundamental limitation of biomarkers is their lack of specificity and the absence of studies demonstrating their usefulness in clinical practice. The role of biomarkers in the evaluation of osteoarthritis is examined. The results of a study of the utility of two biological markers of cartilage breakdown in knee cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and sulfate glycosaminoglycans (sGAG), is reported. The possible concordance between biomarker levels in synovial fluid and anatomic lesions graded arthroscopically was analyzed.

Results and conclusions. No significant correlation was found between the arthroscopic lesion grade and COMP levels in synovial fluid. There was a significant, but weak, inverse correlation between sGAG levels and arthroscopic articular lesion grade.

Key words: osteoarthritis, biological markers, cartilage oligomeric matrix protein, sulfate glycosaminoglycans.

Correspondencia:

E. Calvo-Crespo.
Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología.
Fundación Jiménez Díaz.
Av. Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid.
Correo electrónico: ecalvo@fjd.es

Recibido: agosto de 2003.

Aceptado: enero de 2004.

El proceso degenerativo articular que se produce en la artrosis se acompaña de una alteración en el equilibrio normal entre la síntesis y la degradación de las macromoléculas de la matriz extracelular que confieren al cartílago sus propiedades biomecánicas y funcionales. Como resultado de dicha degradación se liberan fragmentos de estas macromoléculas al líquido sinovial, que son aclarados al suero y finalmente excretados por la orina. El interés de

este hecho reside en que la determinación de los niveles de estos fragmentos, llamados biomarcadores, podría ser útil con objeto de estandarizar su empleo como procedimiento diagnóstico y pronóstico en la enfermedad degenerativa articular. La determinación de los niveles de estos marcadores haría posible la graduación de la lesión anatómica articular en la artrosis y la valoración de la respuesta terapéutica a determinados agentes potencialmente condroprotectores^{1,2}.

BIOMARCADORES EN LA ARTROSIS

Al plantear la utilidad de la determinación de un marcador es fundamental conocer su biocinética. Durante el proceso metabólico fisiológico del cartílago articular, las moléculas o fragmentos resultantes de la degradación de la matriz extracelular son liberadas al líquido sinovial donde son degradadas por proteasas y fagocitadas por leucocitos y macrófagos. Posteriormente abandonan la articulación a través del sistema linfático, donde algunas de estas moléculas como el agregcano son nuevamente degradadas en los ganglios linfáticos, y desde aquí pasarán al torrente circulatorio, siendo excretadas a través de la orina o de la circulación enterohepática. Siguiendo esta secuencia la primera cuestión a plantear es cuál es la muestra biológica que nos ofrece una información más objetiva sobre el metabolismo del cartílago. Así, la determinación de un marcador en el líquido sinovial ofrece ventajas, sobre todo una mayor fiabilidad de los resultados obtenidos, teniendo en cuenta que la concentración de un determinado marcador generalmente es más elevada en el líquido sinovial que en otros fluidos, lo que además simplifica su determinación³. En segundo lugar, las variaciones en los niveles de dicho marcador proporcionan una información directa de las alteraciones que se están produciendo en esa misma articulación, sin que dichos niveles estén influenciados por lo que está sucediendo en otras articulaciones¹. Los niveles obtenidos en el suero y en la orina de los pacientes contienen marcadores procedentes de otros tejidos biológicos, y por tanto carecen de especificidad sobre una localización anatómica concreta^{4,5}. Además, los marcadores generados en la articulación, especialmente los agregcanos, como resultado del proceso de degradación del cartílago articular y liberados al líquido sinovial, van a sufrir una nueva degradación en el sistema linfático previo a su paso a la sangre.

Con la información de que disponemos sobre el origen de los biomarcadores podemos clasificarlos en directos e indirectos. Los denominados marcadores directos son producidos fundamentalmente por el cartílago hialino, por lo que ofrecerían información específica sobre el metabolismo de este tejido (tabla 1). Otros marcadores, llamados indirectos, no son sintetizados de forma predominante por

Tabla 1. Marcadores directos del metabolismo del cartílago y proceso metabólico en el que participa

Marcador	Proceso metabólico en el que participa
sGAG (glucosaminoglicanos sulfatados)	Degradación de agregcanos
Decorina	Degradación de agregcanos
Queratán sulfato	Degradación de agregcanos
Epítomos de condroitín sulfato	Síntesis de cadenas de condroitín sulfato
Propéptido carboxi-terminal del procógeno tipo II	Síntesis de colágeno tipo II
Propéptido amino-terminal del procógeno tipo II	Síntesis de colágeno tipo II
Telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo II	Degradación de colágeno tipo II

el cartílago, pero desempeñan un papel fundamental en el control tanto del metabolismo de los condrocitos como de la matriz extracelular, y pueden aportar datos importantes sobre el metabolismo del cartílago en un momento determinado (tabla 2). Además de clasificar a los biomarcadores en función de su procedencia, y aunque se ha demostrado una falta de selectividad, se ha intentado agrupar a estos agentes en función de su acción predominante en el proceso de síntesis o de degradación del cartílago. Es de destacar que la lista de biomarcadores se está incrementando de manera constante.

Puesto que el agregcano y el queratán sulfato son los componentes predominantes del cartílago y tienen un rápido recambio metabólico, reúnen las condiciones ideales para ser marcadores de la lesión tisular. El queratán sulfato es un marcador aislado no sólo del cartílago hialino, sino del fibrocartílago de los discos intervertebrales. Es posible detectarlo en líquido sinovial y en suero, aunque en el primero su concentración es 10 veces superior. Sus niveles reflejan el catabolismo de los proteoglicanos de la matriz extracelular. Se han encontrado niveles elevados de este marcador, no sólo en pacientes con artrosis, sino en aquellos con procesos inflamatorios, como la artritis crónica juvenil⁶.

Tabla 2. Marcadores indirectos del metabolismo del cartílago y proceso metabólico en el que participan

Marcador	Proceso metabólico en el que participa
Ácido hialurónico	Degradación del cartílago, metabolismo de la membrana sinovial y otros tejidos conectivos
COMP (proteína oligomérica de la matriz del cartílago)	Degradación-síntesis de las proteínas de matriz constituyentes del cartílago
Enzimas proteolíticas (colagenasa, stromelisin)	Síntesis/degradación de la matriz cartilaginosa
Citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF α)	Degradación de la matriz del cartílago y alteración de su reparación
Proteína C reactiva	Inflamación y degradación del cartílago

El condroitín sulfato es, junto con el queratán sulfato, el constituyente principal de los proteoglicanos del cartílago articular que pueden encontrarse en el líquido sinovial de pacientes con artrosis como fragmentos de moléculas de agregano. La concentración en el líquido sinovial de estas moléculas se ha usado como marcador de actividad y gravedad de la artrosis. Se ha demostrado que los niveles de epítomos del condroitín sulfato pueden estar elevados en el líquido sinovial en los estadios incipientes de artrosis inducidas de forma experimental⁷. Al igual que el anterior procede, además del cartílago hialino, del fibrocartílago, por lo que tiene especificidad limitada.

El colágeno tipo II es el componente orgánico mayoritario de la matriz del cartílago articular. A diferencia de la degradación de los proteoglicanos, que se considera un fenómeno reversible, la destrucción del colágeno representa una fase irreversible de la lesión cartilaginosa. Aunque no hay suficientes estudios de validación se ha sugerido que el estudio de fragmentos del colágeno tipo II podría ser útil para evaluar y seguir la destrucción del cartílago. Se ha comprobado que tanto el propéptido carboxiterminal como el aminoterminal del procolágeno tipo II se encuentran implicados en la síntesis del colágeno tipo II, mientras que el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo II se halla implicado en los mecanismos de degradación. Falta por comprobar, sin embargo, su posible correlación con el grado de artrosis y, sobre todo, si su liberación se produce en los estadios incipientes de lesión, lo que les conferiría un valor diagnóstico y pronóstico importante.

El ácido hialurónico es un constituyente de todas las matrices extracelulares y se encuentra en abundancia en la membrana sinovial y el cartílago. Sus niveles plasmáticos se elevan de manera significativa en la artrosis, pero su significado es incierto ya que la sinovial es la fuente principal de esta molécula, por lo que el interés por el mismo ha decrecido. El ácido hialurónico se ha revelado en los diferentes estudios de investigación como un marcador muy sensible pero poco específico para el estudio de la artrosis. Algunos autores han comprobado niveles séricos de este marcador significativamente elevados en pacientes con artrosis, y que estos niveles se correlacionaban además con un índice anatómico y funcional articular⁸. También se ha hallado correlación de los niveles séricos de ácido hialurónico con el grado de lesión articular cuantificada por gammagrafía y radiología⁹.

En cuanto a las citoquinas y las enzimas proteolíticas, se han determinado sus niveles tanto en suero como en líquido sinovial de pacientes con artrosis obteniendo, en todos los casos, niveles más bajos que los objetivos en los procesos inflamatorios. En la actualidad el interés fundamental reside en estudiar no sólo las citoquinas, sino sus inhibidores con objeto de investigar sobre su posible participación en la patogenia de la artrosis¹⁰.

La proteína oligomérica de la matriz del cartílago (COMP) es una macromolécula abundante en el cartílago que pertenece a la familia de las trombospondinas¹¹. Se constituye a partir de una estructura pentamérica formada por una heptada repetida que se estabiliza gracias a la presencia de puentes disulfuro en la región N-terminal. Se encuentra principalmente en las capas de los condrocitos proliferativos del cartílago en desarrollo, y parece que interviene de alguna forma en la regulación del crecimiento celular. Aunque las mayores concentraciones de COMP se encuentran en el cartílago, también se ha comprobado que se sintetiza en los meniscos, los tendones, la sinovial y los fibroblastos dérmicos¹²⁻¹⁵. Los niveles de COMP en el líquido sinovial y en suero se han estudiado minuciosamente en la artrosis. En estudios prospectivos longitudinales también se ha observado que los niveles elevados de COMP podrían diferenciar a los pacientes con artrosis clínicamente estable de aquellos con artrosis progresiva, de forma que a través de la determinación de dichos niveles se podría predecir el grado de actividad de la enfermedad¹⁶. También parece existir una relación entre el aumento de los niveles de COMP en el líquido sinovial y la afectación del hueso subcondral en la artrosis, analizando este hecho a través de estudios de gammagrafía^{16,17}.

Los glucosaminoglicanos sulfatados (sGAG) son los componentes fundamentales de los proteoglicanos, especialmente del agregano, que constituye el 90% de la masa de proteoglicanos del cartílago humano. Ultraestructuralmente son cadenas polianiónicas, generadas por la repetición de los disacáridos N-acetil-glucosamina-galactosa y N-acetil-galactosamina-ácido glucurónico, a los que se les une un número variable de grupos sulfatos. Se ha observado una elevación de los niveles de sGAG en líquido sinovial, no sólo de pacientes con artrosis de rodilla, sino también en pacientes con lesiones traumáticas con lesión de los meniscos o los ligamentos cruzados^{18,19}. Este hecho sugiere que estas macromoléculas aumentan su liberación no sólo en respuesta a procesos destructivos del cartílago, sino también a situaciones en que se produce un aumento de la demanda biosintética de la matriz extracelular. Aunque los niveles de sGAG están elevados en el líquido sinovial de los pacientes con gonartrosis, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad, no existen suficientes pruebas de que sus niveles se correlacionen con el grado evolutivo de la artrosis. Algunos autores como Fawthrop et al²⁰ no encuentran correlación entre los niveles de sGAG en líquido sinovial y el grado radiológico de lesión articular. Por el contrario Dahlberg et al²¹ observaron una correlación inversa del grado de lesión con los niveles de sGAG en el líquido sinovial, graduando la lesión de la rodilla artrósica de forma semicuantitativa con radiología y artroscopia. A la luz de estas observaciones podemos afirmar que aún queda por definir la relación entre los niveles intraarticulares de COMP y de sGAG y el grado de afectación articular.

UTILIDAD DE LA PROTEÍNA OLIGOMÉRICA DE LA MATRIZ CARTILAGINOSA Y DE LOS GLUCOSAMINOGLICANOS SULFATADOS EN LA VALORACIÓN DEL CARTÍLAGO ARTICULAR. CORRELACIÓN CON LA VALORACIÓN POR ARTROSCOPIA

La controversia existente respecto a la fiabilidad de estos biomarcadores respecto a la información que ofrecen sobre el grado de lesión articular nos estimuló para llevar a cabo un estudio para evaluar el grado de correlación de los niveles articulares de COMP y sGAG y la afectación del cartílago. El objetivo fundamental fue analizar la posible correlación entre un procedimiento que, a pesar de ciertas limitaciones, ha sido avalado por muchos autores como el «patrón oro» para evaluar las lesiones condrales en la artrosis, como es la artroscopia y los niveles en líquido sinovial de dos biomarcadores, uno directo, los sGAG totales, expresión de la situación metabólica global del cartílago articular, y otro indirecto, como la COMP que, aunque no específica del cartílago hialino, ha demostrado en numerosos estudios de investigación su importancia como marcador en la artrosis²²⁻²⁴.

Para ello se categorizaron mediante artroscopia las lesiones del cartílago articular en los compartimentos femorotibial medial y lateral y en el compartimento femoro patelar de 21 pacientes diagnosticados de gonartrosis. Se realizó un registro de la superficie del cartílago articular mediante artroscopia de forma ambulatoria y con anestesia local. El procesamiento y análisis de los datos obtenidos de dicho registro se realizó después de una visualización repetida de los vídeos empleando el sistema de valoración condroscópica de la Sociedad Francesa de Artroscopia para la artrosis de rodilla²⁵, consistente en individualizar y registrar la intensidad y la extensión de la lesión en las distintas zonas del cartílago en una planilla realizada a escala de las superficies articulares de la rodilla. A través de dichas planillas las áreas artroscópicas fueron analizadas según tres variables:

1. Localización de la lesión: cóndilo o tróclea femorales, platillos tibiales o cara posterior de la rótula.
2. Grado de lesión condral: basada en la clasificación de Begin y Locker²⁶ (grado 0: normal; grado I: condromalacia; grado II: fibrilación superficial; grado III: fibrilación profunda; grado IV: exposición de hueso subcondral).
3. Extensión en superficie de la lesión, que fue calculada con un programa informático (AutoCAD®, Autodesk, EE.UU.); obteniéndose, al final, un índice que correspondía al porcentaje de lesión corregido con el grado de lesión condral, respecto a la superficie de cartílago articular total. Este resultado final se expresó con un valor numérico que indicaba el índice global de lesión condral de la totalidad de la superficie articular.

Para el estudio de los biomarcadores se obtuvo mediante artrocentesis una muestra de líquido sinovial de la rodilla,

previa a la exploración artroscópica, y en el momento de la punción articular para la administración del anestésico intraarticular. Las muestras de líquido sinovial fueron centrifugadas, alicuotadas y congeladas. La COMP fue cuantificada mediante inmunoensayo indirecto de inhibición (ELISA). Los niveles de sGAG se determinaron mediante un método colorimétrico comercial (Wieslab, Suecia).

La concordancia de los datos obtenidos en la evaluación artroscópica del cartílago articular y los niveles de biomarcadores se analizaron a través del cálculo del coeficiente de correlación de Spearman. Se analizó, asimismo, la correlación inter e intraobservador para la evaluación condroscópica de las lesiones del cartílago articular.

Se observó una alta fiabilidad en el método de valoración de las lesiones condrales mediante artroscopia con una correlación significativa tanto intraobservador ($r = 0,806$) como interobservador ($r = 0,748$) respectivamente en la valoración de las lesiones condrales de la superficie del cartílago. En el análisis de concordancia entre la valoración por artroscopia del cartílago articular y los niveles de biomarcadores en el líquido sinovial no se evidenció correlación significativa entre los niveles de COMP y el grado de lesión artroscópica ($r = 0,17$; $p = 0,46$). Por el contrario había una débil correlación inversa, significativa desde el punto de vista estadístico, entre el grado de lesión artroscópica articular y los niveles de sGAG en el líquido sinovial ($r = 0,49$; $p = 0,03$) (fig. 1).

En estos resultados destaca la ausencia de correlación entre los niveles de COMP en el líquido sinovial de los pacientes y el grado de lesión condral cuantificado por artroscopia. Probablemente sea debida a que los niveles de COMP cuantificados no proceden de forma exclusiva del cartílago articular, sino que otras estructuras anatómicas ya referidas con anterioridad como los meniscos, la cápsula articular o los tendones, donde también se han aislado niveles de COMP¹²⁻¹⁵, también participarían en el proceso degenerativo articular. Este hecho podría explicar también la correlación observada por otros autores entre los niveles de COMP en el líquido sinovial y los resultados obtenidos con el método gammagráfico que cuantifica el grado de lesión global de la articulación. Otras observaciones recogidas en la literatura apoyarían los resultados de nuestro estudio. Se ha constatado en algunos trabajos que puede producirse una elevación significativa de los niveles de COMP en el líquido sinovial no sólo de pacientes con artrosis leve de rodilla o con artritis aguda traumática, sino en atletas sanos después de un ejercicio articular intenso^{17,23}. Estos datos sugieren que el volumen global del cartílago hialino y, posiblemente de fibrocartílago como el meniscal, no debiera encontrarse sustancialmente disminuido para que, como resultado del proceso degradativo articular, la COMP sea liberada al espacio articular. Considerando que en nuestra serie predominaban pacientes con artrosis evolucionada, en cuya observación artroscópica se constataba un escaso volu-

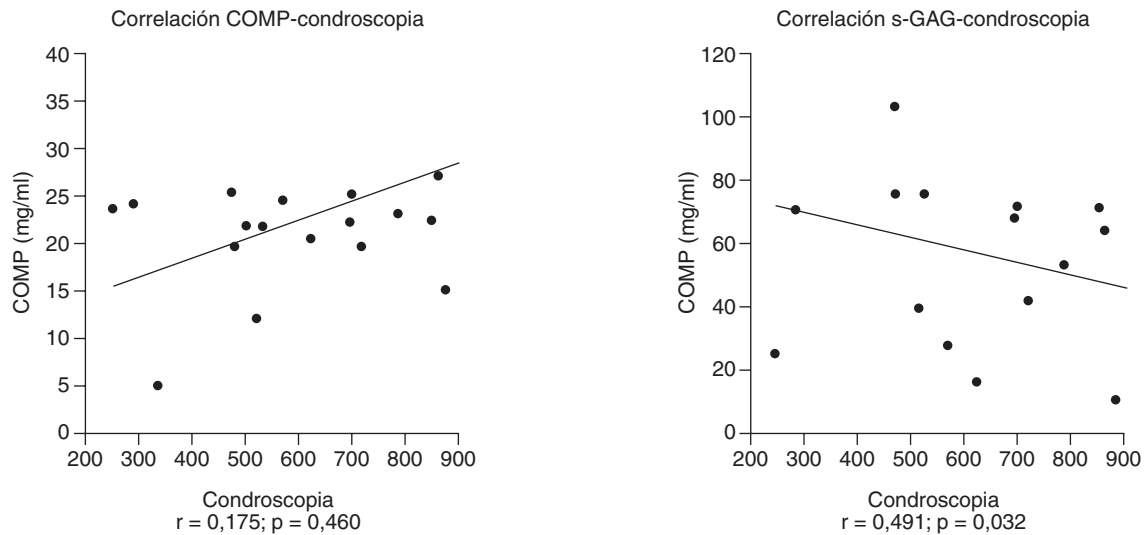


Figura 1. Gráficas de correlación entre el índice condroscópico articular y los niveles de marcadores (COMP y sGAG) en el líquido sinovial. COMP: proteína oligomérica de la matriz cartilaginosa; s-GAG: glucosaminoglicanos sulfatados.

men residual, tanto de cartílago articular como de fibrocartílago meniscal, la discordancia entre el elevado índice artroscópico elevado asignado y los bajos niveles de COMP obtenidos en el líquido sinovial podría atribuirse a la falta de tejido cartilaginoso capaz de producir la proteína.

En el proceso de remodelado alterado que presenta el cartílago en la artrosis los condrocitos, en un intento de reparación, producen cantidades elevadas de agregados y, por tanto, de glucosaminoglicanos que, en parte, son liberados al espacio articular. Este proceso reparativo, muy activo en las fases incipientes de la artrosis, tiende a enlentecerse en los estadios mas evolucionados, y prácticamente a detenerse en aquellos grados de lesión en que el cartílago articular prácticamente ha desaparecido²⁷. Estos hechos explicarían la débil correlación inversa observada entre los niveles de proteoglicanos en el líquido sinovial y el grado de lesión artroscópica articular observada en nuestro estudio. Nuestros resultados en este sentido coinciden con los de otros autores que también observan una correlación inversa entre los niveles de proteoglicanos en el líquido sinovial y el grado evolutivo de la artrosis, cuantificado por estudios radiológicos y por análisis artroscópicos semicuantitativos del cartílago²¹.

Parece que la determinación de los niveles de COMP en el líquido sinovial de los pacientes con artrosis de rodilla no es útil para determinar la gravedad de la lesión condral y el grado evolutivo de la artrosis debido, probablemente, a la inespecificidad en el origen de este marcador. Por otro lado, nuestras observaciones sugieren, al igual que las de otros autores, que los niveles de sGAG totales en el líquido sinovial podrían correlacionarse con el grado de deterioro del cartílago articular en la artrosis evolucionada, y por tanto ser útiles para seguir la evolución de la artrosis.

En los últimos años se han realizado importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la artrosis. Se han intentado identificar herramientas útiles capaces de valorar de forma objetiva el grado de lesión anatómica articular en la artrosis con objeto de evaluar en un momento determinado la gravedad de la enfermedad y la posible respuesta a agentes terapéuticos potencialmente condroprotectores. Entre estas herramientas se ha destacado la importancia de los biomarcadores.

En conclusión, el problema fundamental de estos agentes es su falta de especificidad, así como la necesidad de resolver múltiples problemas metodológicos y de realizar más estudios longitudinales antes de que puedan ser empleados en la práctica clínica. Probablemente a la hora de aplicarlos a la práctica asistencial, la solución no sea realizar determinaciones aisladas de cada uno de ellos, sino obtener un análisis combinado de varios marcadores que nos ofrezcan información de diferentes acciones patogénicas, lo que nos permitirá una visión más real de la actividad de la enfermedad y, por tanto, de su pronóstico y respuesta terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thonar EJ, Shinmei M, Lohmander LS. Body fluid markers of cartilage changes in osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 1993;19:635-57.
2. Calvo Crespo E, de la Cruz C, Sánchez-Pernaute O, Herrero-Beaumont G. Etiopatogenia de la artrosis: papel de las pruebas de imagen y de los marcadores biológicos. *Rev Ortop Traumatol* 2002;46:409-16.
3. Lohmander LS, Lark MW, Dahlberg L, Walakovits LA, Roos H. Cartilage matrix metabolism in osteoarthritis: Markers in synovial fluid, serum and urine. *Clin Biochem* 1992;25:167-74.

4. Attencia LJ, McDevitt CA, Nile WB, Sokolof F. Cartilage content of an immature dog. *Connect Tissue Res* 1989;18:235-42.
5. Manicourt DH, Lenz ME, Thonar EJ. Levels of serum keratan sulphate rise rapidly and remain elevated following anterior cruciate ligament transection in the dog. *J Rheumatol* 1991;18:1872-6.
6. Campion GV, McCrae F, Schnitzer TJ, Lenz ME, Dieppe PA, Thonar EJ. Levels of keratin sulphate in the serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1991;34:1254-9.
7. Caterson B, Mahmoodian F, Sorrell JM, Hardingham TE, Bayliss MT, Carney SL, et al. Modulation of native chondroitin sulphate structure in tissue development and in disease. *J Cell Struct* 1990; 97:411-7.
8. Goldberg RL, Huff JP, Lenz ME, Glickman P, Katz R, Thonar EJ. Elevated plasma levels of hyaluronate in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:799-807.
9. Campion GV, McCrae F, Watt I, Knudson W, Dieppe PA. Serum hyaluronan levels correlate with x-ray severity in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1990;(Suppl 2):128.
10. Hess EV. Cytokine inhibitors and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1990;17:1123-4.
11. Oldberg A, Antonsson P, Lindblom K, Heinegard D. COMP (cartilage oligomeric matrix protein) is structurally related to the thrombospondins. *J Biol Chem* 1992;267:22346-50.
12. Smith RK, Zunino L, Webbon PM, Heinegard D. The distribution of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in tendon and its variation with tendon site, age and load. *Matrix Biol* 1997;16:255-71.
13. Reckies AD, Baillargeon L, White C. Regulation of cartilage oligomeric matrix protein synthesis in human synovial cells and articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1998;41:997-1006.
14. DiCesare P, Hauser P, Lehman D, Pasumarti S, Paulsson M. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) is an abundant component of tendon. *FEBS* 1994;354:327.
15. Dodge GR, Hawkins D, Knowlton R. Identification of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) produced by cultured human thermal and synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 1997;40(Suppl):S183.
16. Sharif M, Saxne T, Shepstone L, Kirwan JR, Elson CJ, Heinegard D, et al. Relationship between serum cartilage oligomeric matrix protein level and disease progression in osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1995; 34:306-10.
17. Petersen IF, Boegard T, Dahlstrom J, Svennson B, Heinegard D, Saxne T. Bone scan and serum markers of bone and cartilage in patients with knee pain and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:33-9.
18. Ratcliffe AM, Doherty M, Maini RN, Hardingham TE. Increased levels of proteoglycan components in the synovial fluids of patients with acute joint disease. *Ann Rheum Dis* 1988;47:826-32.
19. Lohmander LS, Felson DT. Defining and validating the clinical role of molecular markers in osteoarthritis. En: Brandt KD, Doherty M, editors. *Osteoarthritis*. Oxford: Oxford University Press, 1998; p. 519-30.
20. Fawthrop F, Yaqub R, Belcher C, Bayliss M, Ledingham J, Doherty M. Chondroitin and keratan sulphate epitopes, glycosaminoglycans, and hyaluronan in progressive versus non-progressive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:119-22.
21. Dahlberg L, Ryd L, Heinegard D, Lohmander S. Proteoglycan fragments in joint fluid. Influence of arthrosis and inflammation. *Acta Orthop Scand* 1992;63:417-23.
22. Acebes JC, Palacios I, Herrero-Beaumont G. Validity of arthroscopic grading system of chondropathy in osteoarthritis of the knee: correlation with histopathological findings. *Arthritis Rheum* 2001;44:S310.
23. Lohmander LS, Saxne T, Heinegard D. Release of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) into joint fluid after injury and in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:8-13.
24. Vilim V, Lenz ME, Vytasec R, Masuda K, Pavelka K, Kurtner KE, et al. Characterization of monoclonal antibodies recognizing different fragments of cartilage oligomeric matrix protein in human body fluids. *Arch Biochem Biophys* 1997;341:8-16.
25. Dougados M, Ayral X, Listrat V, Gueguen A, Bahuaud J, Beaufils P, et al. The SFA system for assessing articular cartilage lesions at arthroscopy of the knee. *Arthroscopy* 1994;10:69-77.
26. Begin J, Locker B. Chondropathie rotulienne. En: 2^{ème} journée d'arthroscopie du genou, Lyon. No 1; 1983;p. 89-90.
27. Szabo P, Moitra J, Rencendorj A, Rakhely G, Rauch T, Kiss I. Identification of a nuclear factor-I family protein-binding site in the silencer region of the cartilage matrix protein gene. *J Biol Chem* 1995;270:10212-21.

Conflicto de intereses. Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Por otra parte, ninguna entidad comercial ha pagado ni pagará a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estemos afiliados.