

# Fisiopatología de la artrosis: ¿cuál es la actualidad?

M.J. López-Armada<sup>a</sup>, B. Carames<sup>b</sup>, B. Cillero-Pastor<sup>b</sup> y F.J. Blanco García<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Investigador senior. Laboratorio de Investigación. Servicio de Reumatología. Centro Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. <sup>b</sup>Investigador predoctoral. Laboratorio de Investigación. Servicio de Reumatología. Fundación Juan Canalejo. A Coruña. <sup>c</sup>Reumatólogo. Coordinador de la Unidad de Investigación. Laboratorio de Investigación. Centro Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.

La artrosis (OA) es una patología degenerativa de las articulaciones que se caracteriza por la degradación del cartílago articular hialino. Su progresión es lenta y tiene una etiología múltiple que implica el envejecimiento, la obesidad y la influencia genética como algunos de los factores que favorecen el desarrollo de la OA. En su fase final refleja una insuficiencia de los procesos de reparación del cartílago, resultando en la degradación de la matriz extracelular, muerte del condrocito (por apoptosis) y pérdida total de la integridad del cartílago. El condrocito es el único tipo celular presente en el cartílago maduro y causante de la reparación del tejido dañado. Sin embargo, el desarrollo de esta patología no sólo afecta al cartílago, sino a toda la estructura articular, incluyendo el hueso subcondral y el tejido sinovial. En esta revisión se evaluarán estos cambios desde el punto de vista molecular y celular y se revelará la complejidad de esta patología que incluye múltiples cambios en la estructura articular.

**Palabras clave:** Artrosis. Condrocitos. Membrana sinovial. Hueso subcondral.

## Physiopathology of arthrosis: what is the state of the art?

The osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease that is characterized by articular cartilage degradation and progressive slowly with involves multiple etiologies, including aging, biochemical, biomechanical, and genetic factors, all of which may contribute to the OA lesion in cartilage by disrupting chondrocyte matrix associations and altering metabolic responses in the chondrocyte. The final phase of OA seems to reflect a failure of the reparative process, resulting in degradation of the matrix, cell death by apoptosis, and total loss of cartilage integrity. The chondrocyte is the only cell type that is present in mature cartilage, and it is responsible for repairing the damaged tissue. However, OA not only affect hyaline articular cartilage but all structures of weight-bearing joints, subchondral bone and synovial membrane. In this review these changes are evaluated at the issue, cell and molecular levels to reveal the complexity of a process which involves multiple changes in joint structure.

**Key words:** Osteoarthritis. Chondrocytes. Synovial membrane. Subchondral bone.

Parte de los resultados que se han reflejado en este documento se han realizado gracias a la financiación del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 00-949 01-135 y FIS 02-02/1635). M.J. López-Armada es una investigadora del Programa Ramón y Cajal (Ministerio de Ciencia y Tecnología). B. Carames y B. Cillero-Pastor son investigadores predoctorales de la Secretaría de I+D+i de la Xunta de Galicia PGIDIT03PXIC91601PN y PGIDIT03PXIC91604PN, respectivamente.

Correspondencia: Dr. F.J. Blanco García.  
Servicio de Reumatología.  
Centro Hospitalario Universitario Juan Canalejo.  
Xubias de Arriba, 84. 15002 A Coruña. España.  
Correo electrónico: fblagar@canalejo.org

Manuscrito recibido el 13-4-2004 y aceptado el 19-4-2004.

## Introducción

La artrosis (OA) es una patología degenerativa de las articulaciones que se caracteriza por la degradación del cartílago articular hialino. El envejecimiento del organismo se asocia de forma importante con la presencia de esta patología. Una característica importante de la OA es su lenta progresión, de forma que la pérdida de la integridad articular sólo puede detectarse al cabo de años de evolución. En su fase final, la OA, refleja una insuficiencia de los procesos de reparación del cartílago, y da como resultado la degradación de la matriz extracelular (MEC), muerte de los condrocitos y la pérdida total de la integridad del cartílago<sup>1</sup>. Sin embargo, el desarrollo de esta pato-

logía no sólo afecta al cartílago, sino a toda la estructura articular, incluyendo el hueso subcondral, el tejido sinovial, la cápsula articular y los tejidos blandos periarticulares<sup>2</sup> (fig. 1).

La etiología exacta de la OA está lejos de ser totalmente entendida, a pesar de ser la patología reumatológica más común y, probablemente también la patología médica de cuya presencia hay constancia desde hace más años<sup>2</sup>. Sí, sabemos que los cambios estructurales que observamos en la OA son debidos a la combinación de diversos factores que van desde factores mecánicos a bioquímicos<sup>3</sup>. Entre los distintos factores que se han identificado últimamente, cabe destacar los factores mecánicos, por ser realmente importantes en el inicio y la evolución de la enfermedad<sup>4</sup> y los factores endógenos, como la mutación del colágeno tipo II<sup>5</sup>.

Clásicamente, el concepto general de OA otorgaba mayor énfasis a la activación directa del cartílago y del hueso subcondral y daba menor importancia al tejido sinovial. Hoy día, sabemos que en las fases finales de la artrosis, la membrana sinovial desarrolla una respuesta inflamatoria que contribuye de manera decisiva en la patogenia y en el grado de expresividad clínica de la enfermedad. En este sentido, los cambios patológicos que se producen en la membrana sinovial de un paciente con un grado severo de OA son próximos a los cambios observados en la membrana sinovial de un paciente con artritis reumatoide (AR)<sup>6</sup>.

Existen varias teorías que intentan explicar por qué se produce este fallo articular. La teoría más generalizada defiende que es en el cartílago articular donde se produce la pérdida del equilibrio entre el

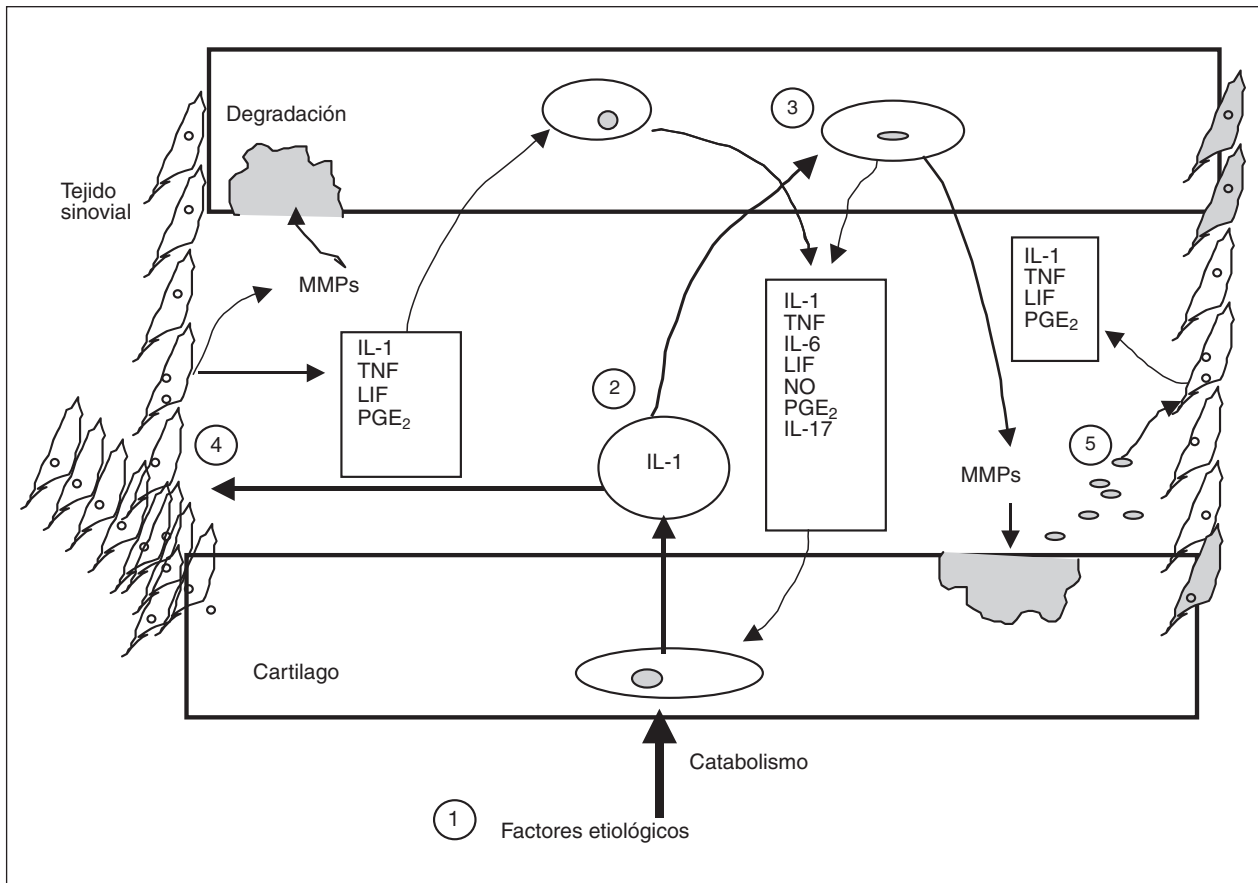


Figura 1. Mecanismos de regulación en el cartílago articular y en el tejido sinovial de la articulación artrósica (únicamente se reflejan los factores catabólicos, de forma simultánea se disparan factores anabólicos compensadores, en la artrosis se produce una prevalencia de los catabólicos: 1) los factores etiológicos, independientemente de cuáles son, desencadenan en el condrocito el programa catabólico; 2) como resultado del programa catabólico existe un aumento de la síntesis de los mediadores proinflamatorios (aquí representamos únicamente a la interleucina [IL] 1 y el factor de necrosis tumoral [TNF]); 3) la IL-1 puede actuar sobre otros condrocitos del cartílago favoreciendo la síntesis de otros factores catabólicos como otras citocinas, el óxido nítrico (NO), las prostaglandinas (Pg) y las metaloproteasas (MMP) que degradan el cartílago; 4) la IL-1 también puede actuar sobre el tejido sinovial, que es capaz de sintetizar MMP que contribuyen a la destrucción del cartílago articular y factores proinflamatorios como otras citocinas y PGE<sub>2</sub>, que pueden actuar sobre el cartílago y perpetuar el programa catabólico en los condrocitos, y 5) los fragmentos de cartílago liberados al espacio articular como consecuencia de la degradación tienen capacidad para estimular la síntesis de factores inflamatorios por el tejido sinovial. LIF: leukemia inhibitory factor.

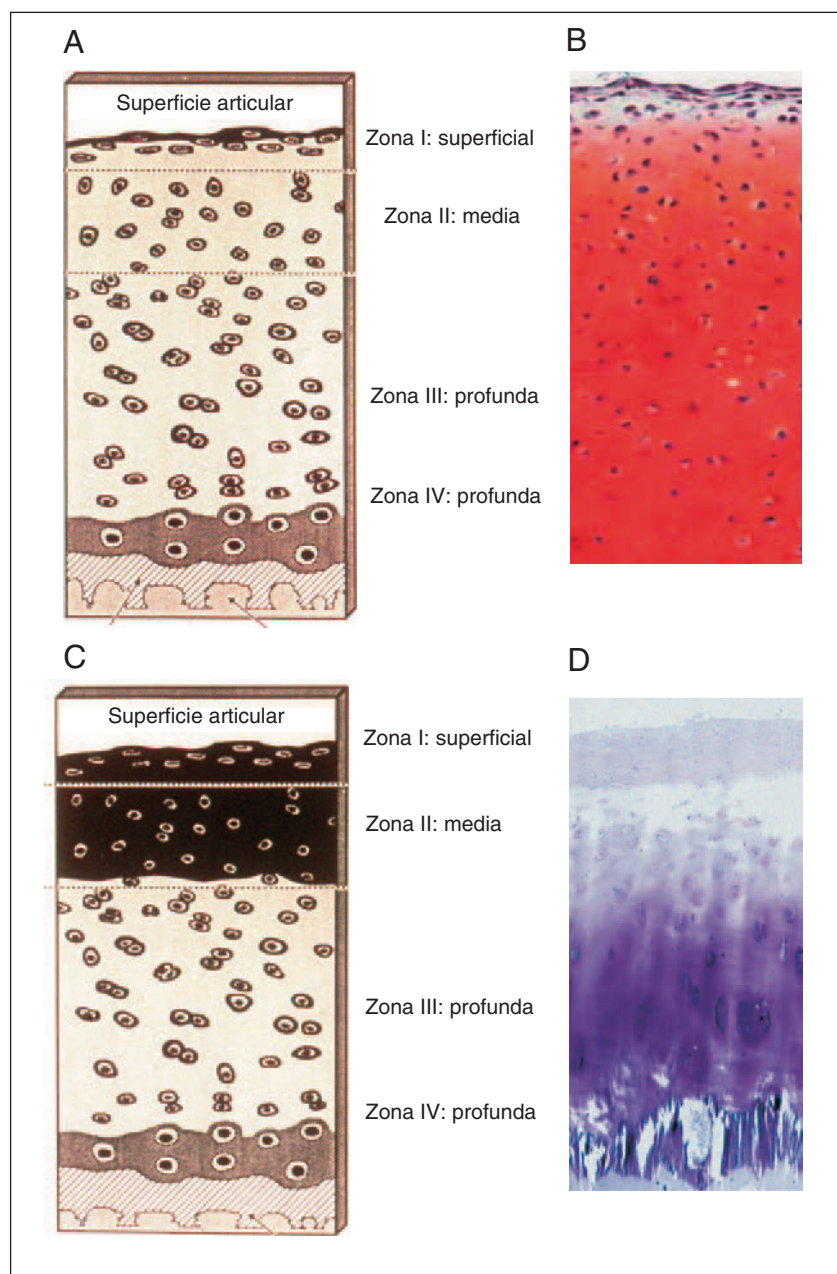


Figura 2. Histología del cartilago articular normal y artrósico. Paneles A y B: en la capa superficial o zona I, los condrocitos son algo más pequeños y aplanados, están situados de forma paralela a la superficie articular. En la zona media o zona II, que representa entre el 60-40% de todo el cartilago, los condrocitos son algo más grandes, esféricos y se encuentran solos o en grupos. En la zona III o profunda, los condrocitos son más elípticos, forman columnas y se orientan perpendicularmente a la superficie. En la zona IV o calcificada, los condrocitos están más esparcidos. Los paneles C y D muestran los cambios típicos del cartilago artrósico, se produce un descenso en el contenido de la matriz extracelular y del número de condrocitos, principalmente en las capas I y II. Esta hipocelularidad se ocasiona por un incremento en la apoptosis de los condrocitos artrósicos.

programa catabólico y anabólico del condrocito, lo cual origina el desequilibrio entre la síntesis y degradación de la matriz extracelular del cartilago articular. El resultado final es una destrucción acelerada de la MEC, principalmente por las enzimas proteolíticas procedentes de los propios condrocitos y de las células sinoviales, seguida por alteraciones en los sistemas de reparación del cartilago.

Por último, recientemente ha surgido una nueva hipótesis que, de confirmarse supondría, un nuevo abordaje en el tratamiento de la OA. Esta hipótesis sugiere, que el origen de la OA es consecuencia de

un desorden sistémico que afectaría a la diferenciación de las células estromáticas y al metabolismo lipídico. Se basa en una serie de observaciones: la estrecha relación de esta patología con la obesidad, el origen común mesenquimático de las células que constituyen todos los tejidos que forman la cavidad articular, y el posible papel de los mediadores neuroendocrinos (como la leptina) en la regulación de la masa ósea<sup>7</sup>.

En este capítulo haremos una revisión de aquellos elementos y mecanismos que de alguna forma están involucrados con la OA, haciendo especial énfasis en la OA humana.

## Fisiopatología del cartílago articular hialino en la artrosis

### *Cambios en el número de células y patología artrósica*

El condrocito es el único elemento celular presente en el cartílago articular normal, y por tanto desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad de la matriz extracelular del cartílago; así como en la reparación del tejido dañado. La OA se caracteriza por un dramático cambio en el número de células<sup>1</sup> (fig. 2). El número de células va a depender del equilibrio entre nacimiento (mitosis) y muerte celular. En los últimos años ha cobrado especial relevancia el papel que la muerte celular pueda desempeñar en la homeostasis celular del cartílago. En este sentido, existen 2 formas de muerte celular: apoptosis y necrosis. La principal diferencia entre ellas radica en que la muerte celular por apoptosis (suicidio celular), no desencadena respuesta inflamatoria. Es un proceso activo bajo control molecular y por ello requiere un consumo de energía. Energía que se emplea en dismantelar de forma ordenada las estructuras celulares impidiendo, de este modo, el daño tisular<sup>8</sup>.

La muerte celular del condrocito por apoptosis conduce a un cartílago hipocelular que puede ser consecuencia de un programa intrínseco que se activa en los condrocitos senescentes, o que puede ser causa de factores extrínsecos, tales como citocinas que estimulan la degradación de la matriz y/o activan los receptores de muerte celular<sup>9</sup>. Nuestro grupo ha publicado que los condrocitos procedentes de cartílagos artrósicos tienen las características morfológicas de la apoptosis<sup>1</sup>. Sin embargo, los mecanismos extracelulares e intracelulares que intervienen en la apoptosis de los condrocitos articulares humanos no son completamente conocidos.

El papel que el óxido nítrico (NO) desempeña como mediador de la patología articular es evidente. En este sentido, se ha demostrado que el NO inhibe la proliferación de los condrocitos e induce apoptosis en los condrocitos articulares humanos<sup>10</sup>. Cada vez son más numerosos los datos que demuestran el papel clave que desempeña la mitocondria en el desarrollo del proceso apoptótico de los condrocitos<sup>11-13</sup>. Los resultados obtenidos demuestran que, tanto el exceso de NO que se encuentra en el tejido artrósico, como las alteraciones en la cadena respiratoria mitocondrial que presentan los condrocitos artrósicos, podrían intervenir en la apoptosis del condrocito<sup>14</sup>.

Durante la apoptosis se activan unas enzimas proteolíticas intracelulares denominadas caspasas. Las caspasas constituyen una familia de cisteína proteasas, que se expresan constitutivamente como zimógenos (procaspasas) y que requieren ser escindidas

para ser activadas. Basándonos en su función, las caspasas se dividen en 3 categorías funcionales: caspasas involucradas en la maduración de citocinas (caspasas 1, 4, y 5), caspasas efectoras (caspasas 3, 6, y 7), y caspasas iniciadoras (caspasas 8, 9, y 10)<sup>15</sup>. La activación de la cascada de las caspasas parece desempeñar un papel esencial en el mecanismo por el cual el NO media la apoptosis en los condrocitos. En esta línea, nuestro grupo ha analizado como el NO, junto con la interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), inducen la expresión y la modulación de los diferentes miembros de la familia de las caspasas en condrocitos normales y también en condrocitos artrósicos. El NO, el TNF- $\alpha$ , y la IL-1 $\beta$  inducen la expresión de las caspasas 3, 8, y 7. La caspasa 1 únicamente es inducida por el TNF- $\alpha$ <sup>16</sup>.

Otra familia de proteínas importantes en relación con la apoptosis es la familia de proteínas de muerte celular Bcl-2. Esta última comprende 2 subfamilias: proteínas antiapoptóticas (subfamilia Bcl-2) y proteínas proapoptóticas (subfamilia bax). En esta línea, diversos estudios demuestran como Bcl-2 en OA desarrolla un papel fundamental en la supervivencia de los condrocitos<sup>17</sup>.

Finalmente, el ligando de Fas (LFas) es una de las principales citocinas que regulan la apoptosis en diversos sistemas biológicos. En este sentido, recientemente se ha visto que Fas y LFas se expresan en condrocitos articulares, lo que sugiere que la activación de este sistema puede contribuir a la apoptosis en el condrocito. Los condrocitos de la región superficial del cartílago en la OA expresan Fas, que tras la unión de LFas puede inducir la apoptosis del condrocito<sup>9</sup>. Es de destacar que es precisamente aquí en donde se localizan un mayor número de células apoptóticas. Sin embargo, la concentración de LFas en líquido sinovial artrósico es muy baja.

### *Mediadores de la inflamación implicados en la artrosis*

Los condrocitos presentan la capacidad de producir gran variedad de mediadores de la inflamación: proteasas (colagenasas, estromelisin, agreganasas), citocinas proinflamatorias (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-17, IL-18, proteína quimiotáctica para monocitos [MCP-1], RANTES), citocinas antiinflamatorias y antagonistas (IL-4, IL-10 e IL-13), factores de crecimiento (factor de crecimiento semejante a la insulina [IGF], factor transformador del crecimiento  $\beta$  [TGF- $\beta$ ]), radicales libres (NO) y mediadores lipídicos (prostaglandina E<sub>2</sub> [PGE<sub>2</sub>], leucotrieno B<sub>4</sub> [LTB<sub>4</sub>]) (tabla 1)<sup>18</sup>.

*Metaloproteasas.* El control del depósito de la matriz del cartílago no se realiza exclusivamente para la producción de los distintos componentes de la matriz extracelular, fundamentalmente proteoglica-

nos (PG) y colágeno tipo II, sino que es el resultado del equilibrio entre producción y degradación<sup>19</sup>. En condiciones normales, el condrocito mantiene un equilibrio estricto entre la síntesis y la destrucción de sustancias que produce habitualmente. En condiciones patológicas el condrocito responde a diversos estímulos con la producción de mediadores de la inflamación y enzimas, que alteran su metabolismo habitual. Como hemos comentado anteriormente, el rasgo principal de la OA es la destrucción progresiva de la matriz del cartílago (figs. 1 y 2). Esta destrucción de las moléculas de la matriz del cartílago implica la acción de unas enzimas proteolíticas denominadas metaloproteasas (MMP)<sup>20</sup>. Estas enzimas desempeñan un papel clave en la degradación irreversible de la arquitectura articular normal. Esta familia de enzimas se compone, al menos, de 18 miembros, que estructuralmente se clasifican en 5 subgrupos: *a*) colagenasas (MMP-1, MMP-8, MMP-13); *b*) gelatinasas (MMP-2, MMP-9); *c*) estromelisininas (MMP-3, MMP-10); *d*) estromelisininas de membrana (MMP-14, MMP-15), y *e*) otras (MMP-7, MMP-12). La actividad enzimática de estas enzimas está estrictamente controlada por sus inhibidores específicos, denominados inhibidores de tejido de MMP (TIMP). Se han identificado 3 formas diferentes de inhibidores de MMP en los tejidos de la articulación humana: TIMP-1, TIMP-2 y TIMP-3. Todos ellos se encuentran presentes en el cartílago y se sintetizan por los condrocitos OA. Las MMP se secretan en forma de proenzima inactiva y requieren ser activadas para poder ejercer su efecto biológico. En el cartílago artrósico, existe un desequilibrio entre la cantidad de TIMP y las MMP, y se produce una deficiencia relativa de los inhibidores. Se ha observado un desequilibrio similar entre la concentración de MMP y los TIMP en el líquido sinovial de la OA y en la expresión del tejido sinovial artrósico<sup>21</sup>. En la actualidad, conocemos que las colagenasas, las estromelisininas y las gelatinasas son enzimas determinantes en el proceso de destrucción del cartílago articular. Los valores de colagenasa y también de estromelisina están aumentados en el cartílago artrósico y guardan relación con la gravedad de las lesiones de OA en el cartílago artrósico<sup>22</sup>. Asimismo, se ha demostrado reciente-

mente que los valores de MMP-3 (estromelisina-1) en el fluido sinovial de pacientes con OA, son extremadamente altos comparados con los de otras MMP<sup>23</sup>. La importancia de esta enzima se debe no sólo a su capacidad para degradar múltiples componentes de la matriz extracelular, sino por su capacidad de activar formas inactivas de otras MMP. Por ello, MMP-3 puede tener un papel central en la iniciación y en la progresión de la destrucción de la matriz del cartílago<sup>24</sup>. Otras enzimas que pueden desempeñar un papel fundamental en la destrucción del cartílago son la MMP-7 y MMP-13 ya que únicamente se han detectado en cantidades importantes en el cartílago OA y no en la membrana sinovial OA o AR<sup>25,26</sup>.

Aunque hasta el momento han sido las MMP las principales enzimas involucradas en la destrucción de la matriz del cartílago, no se puede descartar la participación de otros grupos de enzimas como los activadores del plasminógeno/plasmina y el grupo de las catepsinas. Las primeras son capaces de activar la colagenasa. En este sentido, los valores de plasmina y de colagenasa presentan una correlación directa y positiva en el cartílago artrósico. Además, el valor del inhibidor del activador del plasminógeno se ve disminuido en el cartílago de la OA<sup>27</sup>. Las segundas producen la degradación del colágeno y de los PG, al tiempo que activan diferentes MMP. En el cartílago de la OA, el valor de la catepsina B aumenta, y disminuye la actividad de su proteína inhibidora<sup>28</sup>. Por último, no podemos olvidar la actividad agreganasa, otra proteasa que actúa rompiendo un enlace entre los dominios G1 y G2 del agregano. Los valores de esta enzima pueden ser inducidos por la IL-1 $\beta$ . No se conoce su función específica en la OA, pero en el líquido sinovial de pacientes con OA se han encontrado fragmentos de agreganos que se habían roto por el punto exacto en el que actúa esta enzima<sup>29</sup>.

Finalmente, destacar que la excesiva degradación de los principales componentes de la matriz extracelular del cartílago, como son el colágeno tipo II y el agregano, puede representar un estado de la evolución de la OA relativamente tardío. Los episodios iniciales, que resultan de la hidratación del cartílago y del *cloning* de los condrocitos puede in-

**TABLA 1. Citocinas catabólicas en la artrosis**

	Cartílago	Tejido sinovial	Función
IL-1	+++	+++	Induce la destrucción e inhibe la síntesis de la MEC
IL-1 Ra	++	+++	Inhibe la acción de la IL-1
TNF- $\alpha$	++	+++	Igual efecto que IL-1 pero menos potente
LIF	++	++	Involucrado en la inhibición de la síntesis de los componentes de la MEC
IL-6	++	++	Mediador de algunos efectos de la IL-1 y TNF
IL-8	+	+	Atrae a las células inflamatorias a la articulación
IL-17*	+++	+	Induce síntesis de IL-1, PGE2 y MMP

Se gradúa la importancia de la citocina con +. MEC: IL-1 Ra: antagonista receptor de la IL-1; matriz extracelular; MMP: metaloproteasas; PGE2: prostaglandina E2. TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

volucrar la degradación de otros componentes de la matriz, como pequeños PG y colágenos minoritarios, que son necesarios para la integridad y estabilidad de la matriz. Las proteinasas responsables de estos episodios pueden representar la diana terapéutica de intervención de esta enfermedad<sup>30</sup>.

**Oxido nítrico.** El NO es un mediador que está claramente involucrado en la destrucción del cartílago en la OA a través de diferentes mecanismos (fig. 1)<sup>2-13,31</sup>. El líquido sinovial procedente de las articulaciones humanas sanas contiene valores muy bajos de NO, a diferencia del procedente de pacientes con OA o AR que posee altas concentraciones de NO<sup>32</sup>. Además, la cantidad de NO producido por el tejido artrósico está en relación directa con el grado de lesión del cartílago<sup>33</sup>. De los tejidos que forman parte de la articulación, el cartílago es el tejido que tiene mayor capacidad para sintetizar y liberar NO. Los condrocitos superficiales estimulados con IL-1 $\beta$  producen más NO que las células de las capas más profundas<sup>34</sup>. En cambio, el tejido sinovial humano tiene una escasa capacidad para sintetizar y liberar NO<sup>35</sup>. La producción del NO se realiza a partir de la oxidación del aminoácido L-arginina por una familia de enzimas llamadas sintetetas del NO (NOS). Se conocen 3 isoformas, 2 de éstas se expresan de forma constitutiva (cNOS) localizada en neuronas (nNOS) y endotelio (eNOS) y una tercera isoforma inducible (iNOS)<sup>36,37</sup>.

El NO puede inhibir la síntesis de macromoléculas de la matriz del cartílago, tales como agreganos. Asimismo, induce la inhibición de la actividad TGF- $\beta$ <sup>38</sup>. También puede aumentar la actividad de MMP, incrementar la susceptibilidad al daño inducido por otros oxidantes (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), reducir la síntesis del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra), inhibir la proliferación e inducir apoptosis<sup>10,39-42</sup>. Por otro lado, recientemente se ha implicado al NO en la formación de osteofitos<sup>43</sup>. Asimismo, se ha observado que el NO puede inducir la mineralización del cartílago en OA por medio de la inhibición de la fosforilación oxidativa mitocondrial<sup>44</sup>. Por ello, debido a las propiedades eminentemente destructivas del cartílago articular, el NO puede ser un importante mediador de la lesión articular crónica en la OA. En esta línea se ha demostrado que los condrocitos artrósicos expresan iNOS (ARNm y proteína) y producen NO de forma espontánea<sup>45</sup>. Sin embargo, el cartílago articular normal no produce NO ni contiene expresión alguna de la iNOS, a menos que se estimule con citocinas proinflamatorias como son IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ . El cartílago artrósico expresa iNOS y produce nitritos después de 72 h en cultivo, en ausencia de estímulos como IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ . Esto indica que los estímulos existentes en la matriz extracelular del cartílago artrósico persisten durante un tiempo y son, por tanto, capaces de inducir la síntesis de NO. Dichos estímulos podrían incluir: a) citocinas autocrinas o factores de creci-

miento producidos por los condrocitos; b) interacción con componentes de la matriz extracelular (fibrinectina), que incrementa la expresión de NOS, y c) difusión en la matriz de estímulos solubles desde otras células sinoviales<sup>46</sup>.

Por todo ello, la inhibición selectiva de iNOS puede proporcionar efectos positivos en el control de la evolución de la OA. El conocimiento sobre los mecanismos moleculares y celulares que implican la producción de NO puede ayudar al entendimiento de la enfermedad articular y contribuir al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

**Eicosanoides: prostaglandinas y leucotrienos.** Los tejidos articulares artrósicos liberan gran cantidad de prostaglandinas, principalmente PGE<sub>2</sub>, importante mediador de la inflamación<sup>45</sup>. Las prostaglandinas intervienen tanto en los fenómenos inflamatorios como en los destructivos de la enfermedad. Los signos clásicos de la inflamación aguda (dolor, eritema, edema y calor) pueden ser reproducidos por las acciones de las prostaglandinas al estimular la vasodilatación, incrementar la permeabilidad vascular y contribuir a la sensibilización al dolor. Asimismo, la PGE<sub>2</sub> puede desempeñar un papel clave como mediador de la erosión del cartílago y del hueso yuxtarticular al incrementar la actividad de MMP de la matriz, importantes mediadores de la degradación tisular<sup>47</sup>. Además, la PGE<sub>2</sub> estimula la producción del factor de crecimiento endotelial vascular contribuyendo a los fenómenos de angiogénesis<sup>48</sup>. La interacción entre células residentes y células infiltrantes estimula la producción local de prostaglandinas durante la inflamación. Los leucocitos que invaden los tejidos articulares contribuyen a la producción de prostaglandinas por mecanismos que incluyen el contacto directo célula-célula y, en particular, la producción de citocinas<sup>47</sup>.

La regulación en la producción de prostaglandinas involucra numerosos pasos enzimáticos. La ciclooxigenasa (COX) es la enzima esencial en la biosíntesis de las prostaglandinas<sup>45</sup>. Este sistema es activado por la fosfolipasa A<sub>2</sub> que libera el ácido araquidónico, sustrato de la COX. De este modo, esta enzima aumenta la producción de prostaglandinas. Se conocen 2 isoformas, COX-1 constitutiva (responsable de las funciones fisiológicas) y COX-2 inducible (interviene en la inflamación). La regulación de la expresión de COX-2 es un factor determinante para la producción de prostaglandinas durante la inflamación.

La PGE<sub>2</sub> es un importante mediador lipídico en el metabolismo del cartílago. La expresión de la forma inducible de la ciclooxigenasa, COX-2, está incrementada en explantes de cartílago de pacientes con OA, que espontáneamente liberan PGE<sub>2</sub><sup>45</sup>. En cambio, los condrocitos articulares procedentes de donantes sin ninguna enfermedad articular expresan únicamente COX-1<sup>49,50</sup>. De este modo, la PGE<sub>2</sub> producida por los condrocitos activados por la en-

fermedad OA pueden modular la progresión de la enfermedad.

Diversos trabajos demuestran la existencia de una estrecha relación entre los mediadores de la inflamación NO y la prostaglandinas que pueden regular la homeostasis del tejido y contribuir al proceso fisiopatológico<sup>51</sup>. Sin embargo, los resultados obtenidos en cuanto a la conexión entre el NO y la enzima de la ciclooxigenasa son muy contradictorios y parecen depender del tipo celular y del microambiente presente. En los condrocitos humanos normales el NO aumenta la síntesis de PGE<sub>2</sub> y la PGE<sub>2</sub> no tiene efecto en la producción de NO<sup>41</sup>. En cambio, la producción de NO por el cartílago OA inhibe la producción de PGE<sub>2</sub><sup>45</sup>. Esta variedad de efectos de las prostaglandinas puede ser consecuencia de la activación de diferentes receptores de prostaglandinas, al activar cada uno de ellos diferentes vías de señalización<sup>18</sup>.

Por último, la función que desempeñan los productos de la lipooxigenasa en el desarrollo de la OA no está clara. En el líquido sinovial de pacientes con OA se ha demostrado una elevada actividad LTB<sub>4</sub><sup>52</sup>. Asimismo, en la membrana sinovial de pacientes con OA se ha detectado tanto LTB<sub>4</sub> como LTC<sub>4</sub>, pero no en el cartílago. Aunque los mecanismos de actuación de los leucotrienos no se conocen con exactitud, sí sabemos que LTB<sub>4</sub> induce la producción de IL-1 $\beta$  en sinoviocitos<sup>53</sup>. También, hallazgos recientes demuestran que el efecto de la presión sobre condrocitos en cultivo es capaz de inducir la producción de LTB<sub>4</sub> y NO<sup>54</sup>.

**Citocinas: IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ .** Las citocinas son un grupo de mediadores solubles que están formados por proteínas de bajo peso molecular y cuya función es la comunicación intercelular. En el cartílago articular, las citocinas se han clasificado históricamente como catabólicas, anabólicas y moduladoras (tabla 1)<sup>55</sup>. En particular, las citocinas IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  se constituyen como unos de los principales mediadores en la destrucción del cartílago. Estas citocinas son capaces de inducir su propia producción, al tiempo que inducen en sinoviocitos y condrocitos la estimulación de otros mediadores como IL-8, IL-6, LIF (factor de inhibición leucocitaria), y de estimular la síntesis de proteasas, y PGE<sub>2</sub>.

La IL-1 $\beta$  es inicialmente sintetizase como un precursor, para ser liberada al medio extracelular en forma activa. Su activación depende de una proteasa denominada enzima de conversión de IL-1 $\beta$  (ICE), o caspasa-1. Esta enzima está incrementada tanto en el cartílago como en la membrana sinovial OA<sup>56</sup>. La IL-1 $\beta$  es el prototipo de estímulo capaz de inducir respuestas catabólicas en el condrocito. Estimula la expresión de proteasas y disminuye la síntesis de TIMP<sup>57</sup>. Suprime la expresión del ARNm  $\alpha$  1 (II) del procolágeno, colágeno tipo II y IX, y la síntesis de proteoglicanos en los condrocitos<sup>58</sup>. En cambio, la IL-1 estimula la síntesis de colágeno I y

III. Inhibe la hipertrofia de los condrocitos y la calcificación del cartílago<sup>59</sup>. También es un inhibidor potente de la proliferación del condrocito inducida por TGF- $\beta$ <sup>41</sup>. Por último, también induce la síntesis de prostaglandinas y de NO a través de un incremento en las isoformas inducibles de las enzimas que los producen. La suma de todos estos efectos tiene como resultado final la reabsorción del cartílago, resultado que ha sido confirmado por los efectos de la inyección intraarticular de esta citocina<sup>60</sup>.

La IL-1 realiza diferentes efectos biológicos a través de su unión a receptores específicos (IL-1R). Se han identificado 2 receptores: IL-1R tipo I y tipo II<sup>61</sup>. El receptor tipo I se encuentra incrementado tanto en condrocitos como en sinoviocitos OA, lo cual hace a estas células más sensibles a la IL-1 $\beta$ <sup>62</sup>. Los 2 tipos de receptores se pueden escindir de la membrana celular y encontrarse en forma soluble (sIL-1R). De esta forma el receptor puede anular la función de la IL-1<sup>63</sup>. Un antagonista natural de la IL-1 es IL-1Ra, que neutraliza la acción de la IL-1, y cuya expresión está elevada en el daño articular y su síntesis está incrementada por los condrocitos artrósicos<sup>64</sup>. Diversos estudios *in vivo*, que emplean inyecciones intraarticulares de este receptor, demuestran como disminuye la progresión de la OA<sup>65</sup>.

El TNF- $\alpha$  también es una citocina fundamental en la destrucción de la matriz extracelular y en la estimulación de la inflamación sinovial. El TNF- $\alpha$  se produce como un precursor inactivo unido a la membrana. Es necesaria la actuación de la enzima de conversión del TNF- $\alpha$  (TACE) para su activación<sup>66</sup>. Recientemente, se ha demostrado que esta enzima se encuentra elevada en el cartílago de pacientes con OA<sup>67</sup>. La forma nativa del TNF- $\alpha$  es un polipéptido de 45 kDa, constituido por monómeros de 17 kDa que se unen por interacciones no covalentes formando trímeros. Se han descubierto 2 receptores distintos para el TNF- $\alpha$ , de 55 y 75 kDa, (TNFR55 y TNFR75). El receptor TNFR55 parece ser el más implicado en la actividad TNF en condrocitos y sinoviocitos artrósicos. Un aumento de la actividad de este receptor se ha descrito en estas células<sup>68</sup>.

También se ha demostrado en líquido sinovial de pacientes con OA la presencia de receptores solubles del TNF- $\alpha$  (sTNFR)<sup>68</sup>. Los 2 receptores solubles sTNFR55 y sTNFR75 se producen de forma espontánea por los sinoviocitos y condrocitos artrósicos<sup>69</sup>. El significado biológico de estos receptores depende de la concentración en la que se encuentren en los tejidos articulares. Pequeñas concentraciones pueden actuar estabilizando a la molécula del TNF- $\alpha$ , al aumentar su vida media. Sin embargo, concentraciones altas pueden reducir la actividad biológica del TNF al competir con los receptores de membrana por unirse al TNF- $\alpha$ . Por ello, los pequeños valores de sTNFR encontrados en el teji-

do pueden ser otro factor que favorezca los efectos catabólicos del TNF- $\alpha$ <sup>18</sup>.

Por último, basándose en el patrón de expresión de factores de crecimiento y citocinas observado en el cartílago articular de pacientes con OA, se han descrito recientemente 2 fenotipos diferentes de OA, denominados TNF- $\alpha$  bajo y TNF- $\alpha$  alto, que se caracterizan por un elevado número de condrocitos positivos para IL-1- $\beta$  y TNF- $\alpha$  respectivamente. Estos fenotipos se han asociado con 2 genotipos diferentes. El fenotipo de TNF- $\alpha$  bajo se asocia con el alelo menos frecuente de IL-1- $\beta$  y, el fenotipo de TNF- $\alpha$  alto se asocia con el alelo menos frecuente de IL-1Ra. Dependiendo de si los valores de IL-1- $\beta$  o IL-1Ra están elevados, la patología de la OA puede progresar de forma diferente conduciendo a los fenotipos de TNF- $\alpha$  bajo y TNF- $\alpha$  alto, respectivamente<sup>70</sup>.

*Factores de crecimiento: IGF y TGF- $\beta$ .* Son proteínas que intervienen de forma decisiva en el metabolismo del cartílago. Generalmente tienen un efecto anabólico en el cartílago articular. De todos los factores de crecimiento, los que más se han estudiado en el cartílago son el IGF-I y el TGF- $\beta$ .

En el contexto de la biología articular, el IGF-I es el principal candidato responsable del anabolismo de la MEC del cartílago. Así, se ha visto que el IGF-I desempeña un papel fundamental en la regulación del metabolismo de proteoglicanos por el condrocito<sup>71</sup>. Aunque la expresión y síntesis de IGF-I están incrementadas en el cartílago OA, los condrocitos presentan una hiporrespuesta a este factor. Este fenómeno parece estar relacionado, al menos en parte, con un incremento en los valores de la proteína de unión a IGF (IGFBP), que controla la actividad biológica de IGF<sup>72</sup>. Asimismo, se ha demostrado que el NO es capaz de inhibir la respuesta de los condrocitos a IGF-I a través de la inhibición de la fosforilación de su receptor, el IGF-IR<sup>73</sup>. El TGF- $\beta$  estimula la síntesis de proteoglicanos y la formación de osteofitos. También induce la síntesis de colagenasa-3 en condrocitos OA<sup>74</sup>.

#### *Influencia de los estímulos mecánicos en la fisiopatología del condrocito*

Entre los distintos factores que últimamente se han identificado como responsables del inicio y/o evolución de la OA, cabe destacar los factores mecánicos<sup>4</sup>. En este sentido, existe una relación directa entre la sobrecarga a la que está sometida una articulación y la aparición de la artrosis<sup>3</sup>. Sin embargo, dado que el cartílago hialino articular maduro es un tejido avascular, la nutrición de este tejido ocurre mediante difusión simple desde el hueso subcondral o la superficie articular. Por esta razón, la aplicación de la presión correcta sobre el cartílago articular es necesaria para su perfecta nutrición. Por ello, tanto el exceso como el defecto de presión

se correlaciona con un metabolismo catabólico del cartílago. En este sentido, existen algunas publicaciones en las que se muestra que la presión aplicada sobre el cartílago es capaz de influir en la secreción de proteoglicanos, colágeno, citocinas, PGE<sub>2</sub>, NO y MMP<sup>75-77</sup>. En concreto, se demuestra la existencia de una relación directa entre el estrés mecánico y la inflamación del cartílago. En este sentido, se ha visto como la presión es capaz de inducir la producción de LTB<sub>4</sub> y NO en condrocitos en cultivo<sup>54</sup>. En relación con las MMP, se ha visto como la presión es capaz de inducir la estimulación de MMP-9 a través de la activación del factor de transcripción c-jun<sup>77</sup>. Es de destacar, que tanto el exceso de presiones aplicadas sobre este tejido como la inmovilización de una articulación reduce la síntesis de proteoglicanos por los condrocitos<sup>75</sup>. En las células, la compresión del cartílago articular produce deformación de los condrocitos. Asimismo, se ha comprobado que las compresiones sobre el condrocito se acompañan de variaciones en los gradientes de presión hidrostática, flujo de fluidos, potenciales de membrana así como de cambios fisicoquímicos, como en el contenido de agua de la matriz, variaciones de la concentración iónica y cambios en la presión osmótica<sup>78</sup>. En relación con estas variaciones, cabría comentar que en la artrosis precoz el contenido intracelular de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> se mantiene en concentraciones similares a la de los condrocitos sanos; sin embargo, cuando la artrosis avanza la concentración intracelular, principalmente de Na<sup>+</sup>, aumenta de forma significativa. Además estos cambios en la concentración de Na<sup>+</sup> dan lugar a variaciones en la síntesis de la matriz extracelular del condrocito<sup>79</sup>.

#### *Cristales y osteoartritis*

Actualmente se acepta que la inflamación es un componente más en el curso de la OA. Los cristales son uno de los muchos factores responsables de la inflamación presente en la articulación con OA. Los cristales más frecuentes en OA son los de pirofosfato cálcico y los de hidroxapatita<sup>80</sup>. Recientemente, se ha demostrado que la IL-1 induce la prominerización del cartílago, al promover el depósito de los cristales de apatita, a través de un incremento de la actividad de 2 transglutaminasas, el factor XIIIa y la transglutaminasa de tejido. La actividad de estas enzimas en el cartílago articular se eleva con la edad y en los procesos degenerativos<sup>81</sup>. Los cristales pueden causar la degeneración del tejido articular de una forma directa o paracrina. En el primer caso, los cristales inducen directamente a los sinoviocitos a proliferar, producir metaloproteasas y prostaglandinas. En el segundo caso, los cristales interaccionarían con los macrófagos/monocitos, con la consecuente liberación de citocinas que reforzarían la acción de los cristales sobre los sino-



viocitos e inducirían a los condrocitos a la secreción de enzimas, que podrían favorecer la degradación de los tejidos articulares<sup>82,83</sup>.

### La membrana sinovial en la artrosis

Hasta hace poco se consideraba que la afectación del tejido sinovial en la artrosis era mínima y secundaria al daño originado en el cartílago articular. Ahora se sabe que en las fases finales de la artrosis, la membrana sinovial desarrolla una respuesta inflamatoria que contribuye de manera decisiva en la patogenia y en el grado de expresividad clínica de la enfermedad<sup>84</sup>. Los cambios patológicos que se producen en la membrana sinovial de un paciente con un grado severo de OA son próximos a los cambios observados en la membrana sinovial de un paciente con AR<sup>6</sup>. En ambos casos se puede observar proliferación de las células sinoviales residentes y el acúmulo de una variada población de células inflamatorias, incluyendo células B y T activadas, en la membrana y el líquido sinovial. También se han descrito diversos grados de sinovitis en estadios tempranos de la enfermedad<sup>85</sup>. La inflamación sinovial está claramente reflejada en muchos de los signos y síntomas de la OA tales como: calor, enrojecimiento, edema e hinchazón<sup>18</sup>.

Las principales observaciones que sugieren que existe una asociación entre la inflamación y la progresión de los cambios estructurales en la OA, han surgido de diversos estudios clínicos<sup>18</sup>. Gran parte de estos estudios han demostrado una posible e interesante asociación entre sinovitis, inflamación OA y progresión de los cambios estructurales<sup>86,87</sup>. En este sentido, la presencia de la inflamación sinovial en la OA puede ser de suma importancia en el proceso de cronicidad de la degeneración articular, dado que la membrana sinovial activada sintetiza y libera diversos mediadores de la inflamación, como pueden ser las citocinas proinflamatorias (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, MCP-1), proteasas (colagenasas, estromelinas, agreganasas), mediadores lipídicos (PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>) y radicales libres (NO, O<sup>-</sup>) que pueden modular el metabolismo condrocitario (tabla 1)<sup>88-90</sup>. De esta forma, se favorece la destrucción del cartílago y, al mismo tiempo, se estimula la síntesis de más mediadores proinflamatorios por el condrocito, originándose así un círculo cerrado que conduce a la destrucción de la matriz extracelular del cartílago hialino articular. En este sentido, diversos grupos han demostrado que las citocinas, particularmente la IL-1 $\beta$ , estimulan los condrocitos para liberar proteasas e inhibir la producción de la matriz cartilaginosa<sup>91</sup>. Por otro lado, la IL-1 $\beta$  también es capaz de inducir, en condrocitos procedentes de donantes sanos la producción de la quimiocina RANTES y de su receptor. Esta quimiocina y su receptor se encuentran elevados en la OA. El tratamiento del cartílago articular

normal con RANTES da lugar a un incremento en los valores de NO, IL-6, MMP-1, aumenta la liberación de glicosaminoglicanos y disminuye profundamente la intensidad de la tinción de proteoglicanos con O-safranina<sup>92</sup>. Asimismo, se ha demostrado que en el tejido sinovial de pacientes artrósicos existen concentraciones elevadas de estromelina y de colagenasa<sup>93</sup> y que estas concentraciones influyen directamente en la severidad de la inflamación y al mismo tiempo están relacionados positivamente con el nivel de IL-1 $\beta$  en el líquido sinovial. Dado que el tejido sinovial libera IL-1 $\beta$ , es probable que se produzca estimulación autocrina de la síntesis de las MMP por la membrana sinovial<sup>84</sup>. Como hemos comentado anteriormente la IL-1 ejerce su actividad biológica a través de la unión a sus receptores IL-1R I y II. Se ha demostrado que el número de receptores IL-1R tipo I está significativamente incrementado en la membrana sinovial de pacientes con OA<sup>62</sup>. Sin embargo, la membrana sinovial de un paciente con OA no produce solamente mediadores proinflamatorios. En este sentido, la acción de IL-1 puede ser modulada por el ya mencionado antagonista del receptor de la IL-1. El tejido sinovial artrósico expresa niveles elevados del gen y de la proteína de este antagonista del receptor<sup>94</sup>. Asimismo, la membrana sinovial OA es capaz de sintetizar IL-4, IL-10, e IL-13. Estas citocinas se encuentran incrementadas en el líquido sinovial de pacientes con OA y el resultado de sus efectos antiinflamatorios se traduce en una disminución de la producción de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y MMP, inhibición de PGE<sub>2</sub>, y un incremento en los valores de TIMP-1 y de IL-1Ra<sup>88,94</sup>. El tejido sinovial también es capaz de sintetizar IL-6, que podría tener un papel en el control del *feedback* negativo. Por otro lado, IL-6 es un importante factor responsable de la destrucción del hueso<sup>95</sup>.

Por último, no podemos olvidar que en los estadios finales de la OA, la inflamación sinovial se mantiene, al menos en parte, por fragmentos de cartílago articular y cristales de pirofosfato cálcico, de hidroxapatita y de urato monosódico liberados del cartílago dañado. Estos factores son capaces de estimular las células de la membrana sinovial para sintetizar y liberar un elevado número de factores de la inflamación, que se asemejan a aquellos que se encuentran en enfermedades articulares inflamatorias tales como la AR<sup>80</sup>.

### El hueso subcondral en la artrosis

La participación del hueso subcondral en la etiopatogenia de la OA es indudable. Incluso algunas teorías defienden que la OA es una enfermedad ósea más que cartilaginosa. En cualquier caso, la OA se puede definir como el proceso de degradación y pérdida del cartílago articular, acompañado

por cambios hipertróficos del hueso con la formación de osteofitos y rigidez del hueso subcondral. Uno de los posibles mecanismos de iniciación de la OA es la rigidez del hueso subcondral. Una vez iniciado el daño en el cartílago, la rigidez del hueso subcondral puede contribuir a una progresión más rápida de la OA<sup>96</sup>. El espesor y la densidad del hueso subcondral varía con la enfermedad articular. En una articulación normal, el hueso subcondral atenúa las cargas recibidas al absorber entre un 30-50% de la carga, mientras que el cartílago únicamente absorbe un 1-3%. Cuando el hueso subcondral se esclerosa, disminuye su capacidad de absorción hasta un 50% y ello supone un aumento de la energía que disipa al resto de la articulación, incluido el cartílago con el consiguiente deterioro de éste. Así, se han visto trabajos en los que alteraciones en el hueso subcondral preceden a los cambios en el cartílago<sup>97</sup>. El incremento en la rigidez del hueso subcondral puede ser parte de una alteración ósea más generalizada que conduce a un aumento en la mineralización y/o volumen de la articulación afectada. En este sentido, hemos de destacar que la OA no es frecuente en pacientes con osteoporosis, que presentan una disminución de la mineralización; mientras que la osteopetrosis, asociada a la esclerosis del hueso sí está relacionada con la OA. Estudios clínicos han demostrado que estas enfermedades, OA y osteoporosis, raramente se presentan juntas y que la presencia de una protege de la aparición de la otra<sup>98</sup>. Además, los pacientes con OA tienen, de forma significativa más hueso, independientemente del peso corporal, lo que sugiere que la OA puede, inicialmente, ser una enfermedad ósea. En esta línea de investigación, se han encontrado valores más elevados de hormona del crecimiento en pacientes con OA, en relación con aquellos que tienen osteoporosis. La hormona del crecimiento estimula la síntesis de IGF-I y ésta puede ser la razón de los elevados valores de IGF que se han encontrado en la cresta ilíaca de sujetos con OA en las manos. La presencia de estos valores elevados de factores de crecimiento en zonas óseas distintas y alejadas de la articulación dañada, sugiere que las personas que desarrollan OA pueden tener una predisposición a la formación de hueso más denso y rígido que el hueso normal. En este sentido, recientemente se ha observado que los osteoblastos del hueso subcondral presentan un fenotipo alterado y que ello puede contribuir al desarrollo de la OA. En concreto, se ha visto que los osteoblastos de la zona dañada presentan mayor actividad de fosfatasa alcalina, mayor producción de osteocalcina, de TGF- $\beta$  y de IGF-I e IGF-II y también de colágeno tipo I y MMP-2. Lo que supone un incremento en el metabolismo de los osteoblastos en la artrosis. Estas alteraciones fenotípicas de los osteoblastos en la OA pueden obedecer a un defecto intrínseco de las cé-

lulas o bien ser una respuesta secundaria a diversos factores locales o sistémicos<sup>99</sup>.

La IGF-I y la PGE<sub>2</sub> son capaces de disminuir los valores del receptor de la hormona paratiroidea (PTH-R) en osteoblastos procedentes de pacientes con OA, esto puede favorecer la esclerosis del hueso subcondral vía inhibición del catabolismo dependiente de PTH<sup>100</sup>. La actividad biológica de IGF está controlada por la IGFBP. Una elevada actividad proteolítica dirigida contra esta proteína puede desencadenar la ruptura del equilibrio IGF-I/IGFBP y contribuir a la esclerosis del hueso subcondral<sup>101</sup>.

Además, un trabajo reciente demuestra que este incremento en el metabolismo de los osteoblastos esta polarizado dentro de la cabeza femoral, y es más activo en el compartimiento proximal que en el distal. Esta polarización observada en el tejido OA, no se encontró en las cabezas femorales de control. Esta diferencia en el ciclo metabólico entre la zona proximal y la distal de la cabeza femoral, puede ser la consecuencia de la deformación articular que se observa en los pacientes con OA de cadera, ya que es necesaria una estrecha coordinación en la remodelación ósea para mantener la forma y la morfología del tejido. Además, esta deformación ósea puede exacerbar el proceso de la enfermedad, al crear nuevas sobrecargas mecánicas<sup>102</sup>.

El hueso subcondral está muy vascularizado, aunque muchos de los vasos no alcanzan el cartílago calcificado y, excepto en la ancianidad, no penetran en el cartílago articular. Los valores de factores angiogénicos en el líquido sinovial están incrementados sobre 2 veces en todos los pacientes con OA. Un fallo de los condrocitos al producir una concentración suficiente de inhibidores de proteasas, que pudiese prevenir la invasión vascular, también se ha propuesto como un factor patogénico de la OA<sup>103</sup>, pero todavía hoy, no se han establecido las causas y el efecto. Aunque la remodelación puede ser un hecho beneficioso en la OA al incrementar el área de contacto en la articulación y de esta forma reducir las fuerzas sobre el cartílago, comúnmente se acepta que la invasión vascular sobre el cartílago calcificado es un componente crítico en la invasión de la OA.

Recientemente, se ha descrito la participación de un nuevo sistema en la modulación del metabolismo óseo. Este sistema está formado por el ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL), su receptor, receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B (RANK) y un antagonista del receptor denominado osteoprotegerina (OPG) (fig. 3). Así, se ha descrito cómo una actividad incrementada de RANKL provoca la reabsorción ósea. En cambio, la depleción de este factor conduce a una situación de osteopetrosis. La OPG antagoniza la acción de RANKL al inducir apoptosis de los osteoclastos e inhibir de esta manera la reabsorción ósea. Además, se ha visto que la OPG tiene efectos protecto-

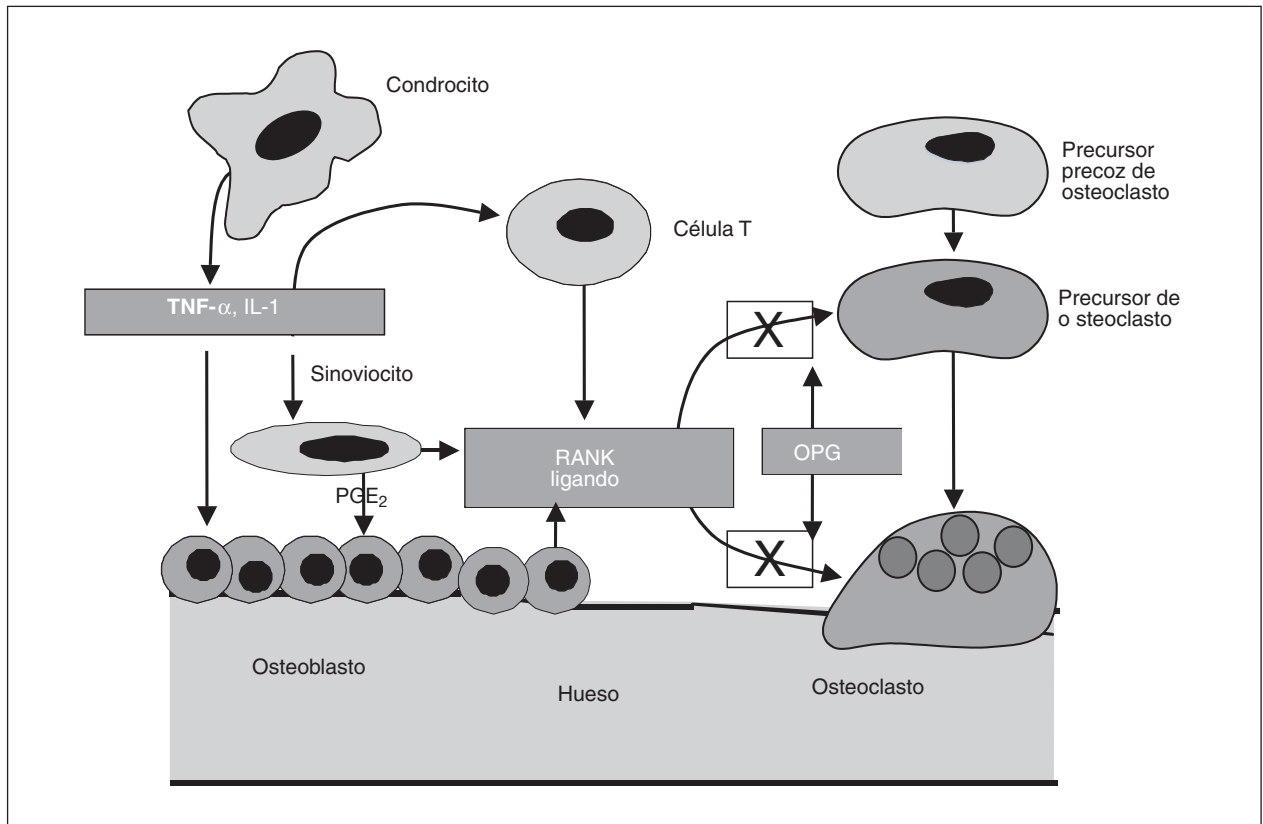


Figura 3. Mecanismo de acción de la osteoprotegerina (OPG) en el hueso subcondral. OPG: osteoprotegerina; PGE: prostaglandina-E<sub>2</sub>; RANK: receptor-activador.

res sobre la matriz del cartílago mediante mecanismos distintos al bloqueo de RANKL<sup>104</sup>. En el líquido sinovial de pacientes con OA de rodilla se ha observado un incremento en los valores de OPG y ello podría reflejar una respuesta compensatoria a la degeneración del cartílago articular y servir de protección del cartílago más que representar una causa de OA<sup>105</sup>.

#### Marcadores biológicos de la artrosis

En la articulación enferma, se produce una pérdida del balance normal entre síntesis y degradación de las macromoléculas que proporcionan, a los distintos tejidos que la componen, sus propiedades funcionales y biomecánicas. Esta alteración afecta a cada uno de los compartimientos que forman la articulación; es decir cartílago, hueso y membrana sinovial<sup>106</sup>. Como resultado de este metabolismo alterado, diferentes macromoléculas difundirán, en un primer momento, al líquido sinovial para, posteriormente, ser modificadas en el torrente linfático y llegar a la sangre que actuará como transportadora de los fragmentos hasta el hígado y el riñón, donde se fragmentan nuevamente y se eliminan en la ori-

na. Fluidos biológicos en los que se pueden identificar y cuantificar. Estos marcadores bioquímicos pueden reflejar anomalías en los distintos tejidos articulares y pueden ser útiles en la investigación y seguimiento de la OA<sup>106</sup>. Dentro de éstos podremos obtener marcadores que reflejen la actividad ósea, la sinovial y/o también la del cartílago. Éstos a su vez, pueden ser marcadores de síntesis o de degradación. Generalmente, se acepta que una alta actividad de la enfermedad sugiere una rápida progresión de la enfermedad.

Sin embargo, y a pesar de los numerosos esfuerzos realizados en los últimos años, realmente no se ha podido definir un marcador biológico que nos permita conocer el estado del cartílago en los distintos estadios de la enfermedad articular, predecir la progresión de la OA o evaluar el efecto de los distintos tratamientos empleados en ella<sup>107</sup>.

#### El sistema nervioso y el músculo en la fisiopatología de la artrosis

En la actualidad, la importancia del sistema neuromuscular en el inicio y la progresión de la OA no se conoce con profundidad. Por ello, hasta hace re-

lativamente pocos años se pensaba que las terminaciones nerviosas presentes en la articulación, únicamente prestaban una función de transmisión de las sensaciones, tanto nociceptivas como propioceptivas, al sistema nervioso central (SNC). Actualmente sabemos que el dolor que está asociado con la OA puede originarse en el SNC, más que en la articulación o tejido periarticular, y que el SNC puede participar de una manera activa en la patogenia de la enfermedad<sup>108</sup>.

Las terminaciones nerviosas aferentes pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad articular a través de una excesiva liberación en los tejidos articulares de neuropéptidos y otros mediadores de la inflamación<sup>109</sup>. Este proceso supone un incremento de la presión intraarticular que, presumiblemente, puede afectar a la neurofisiología de la articulación, dando lugar a una hiperexcitabilidad en estas terminaciones nerviosas que, finalmente, conlleva dolor articular. Esta hiperexcitabilidad de las terminaciones nerviosas aferentes conduce a una hiperexcitabilidad de las neuronas supraespinales y espinales, estableciéndose un mecanismo por el cual el dolor articular puede no depender, de forma directa, de los estímulos originales<sup>110</sup>.

Otra función de las terminaciones nerviosas aferentes en la articulación es transmitir información al SNC para que pueda ser utilizada en la coordinación de la actividad muscular y, de esta forma, proteger a la articulación de aquellos movimientos potencialmente peligrosos. Por ello, una pérdida de mecanorreceptores y la consecuente reducción de las aferencias neuronales, puede reducir la estabilidad funcional de la articulación, participando en los procesos degenerativos de la OA. De forma similar, las lesiones del SNC o del sistema periférico que afectan a la coordinación muscular también pueden iniciar o potenciar la lesión articular<sup>111</sup>.

El músculo tiene 2 funciones principales en la articulación. En primer lugar, proporciona la energía necesaria para que pueda desarrollarse el movimiento y, en segundo lugar, junto con otras estructuras intraarticulares y periarticulares, actúa proporcionando estabilidad a la articulación<sup>112</sup>. Por esta razón, una disminución importante de la fuerza muscular puede precipitar la degeneración de la articulación OA. Por ello, el músculo podría proporcionar un frente terapéutico interesante en el tratamiento de la OA. En este sentido, recientemente se ha publicado cómo un entrenamiento moderado supone mejoras sustanciales con relación a la fuerza, el dolor, la función física y la calidad de vida en los pacientes con una OA de rodilla<sup>113</sup>.

### Agradecimientos

Los autores quieren manifestar su agradecimiento a la Srta. Pilar Cal Purriña por la ayuda prestada en la redacción de este documento.

### Bibliografía

- Blanco FJ, Guitián R, Vázquez-Martul E, De Toro FJ, Galdo F. Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis. *Arthritis Rheum* 1998;41:284-9.
- Blanco FJ, Fernández-Sueiro LJ. Artrosis: concepto, clasificación, epidemiología, y patogenia. En: Pascual E, Rodríguez-Valverde V, Carbonell J, Gómez-Reino J, editores. *Reumatología: Enfermedades del aparato locomotor*, vol 1. Madrid: editorial Arán, 1998 p. 1609-42.
- Nuki G. Role of mechanical factors in the aetiology, pathogenesis and progression of osteoarthritis. En: Reginster JY, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Henrotin Y, editors. *Osteoarthritis: clinical and experimental aspects*. Berlin: Springer-Verlag, 1999; p. 101-14.
- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weisman B, Aliabadi P, et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1997;40:728-33.
- Williams CJ, Jiménez SA. Genetic and metabolic aspects: En: Reginster JY, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Henrotin Y, editors. *Osteoarthritis: clinical and experimental aspects*. Berlin: Springer-Verlag, 1999; p. 134-55.
- Farahat MN, Yanni G, Poston R, Panayi GS. Cytokine expression in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52: 870-5.
- Aspden RM, Scheven BA, Hutchison JD. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism. *Lancet* 2001;357:1118-20.
- Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell* 1997;88:355-63.
- Kühn K, Lotz M. Regulation of CD95 (Fas/APO-1)-induced apoptosis in human chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2001;44: 1644-53.
- Blanco FJ, Ochs RL, Schwarz H, Lotz M. Chondrocytes apoptosis induced by nitric oxide. *Am J Pathol* 1995;146: 75-85.
- Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998;281:1309-12.
- Tomita M, Sato EF, Nishikawa M, Yamano Y, Inoue M. Nitric oxide regulates mitochondrial respiration and functions of articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2001;44:96-104.
- Johnson K, Jung A, Murphy A, Andreyev A, Dykens J, Terkeltaub R. Mitochondrial oxidative phosphorylation is a downstream regulator of nitric oxide effects on chondrocyte matrix synthesis and mineralization. *Arthritis Rheum* 2000;43:1560-70.
- Maneiro E, De Andrés MC, Martín MA, López-Armada MJ, Pinto JA, Fernández Sueiro JL, et al. Mitochondrial respiratory activity is altered in OA human articular chondrocytes: a new approach to understand OA. *Arthritis Rheum* 2003; 48:700-8.
- García-Calvo M, Peterson EP, Leiting B, Ruel R, Nicholson DW, Thornberry NA. Inhibition of human caspases by peptide-based and macromolecular inhibitors. *J Biol Chem* 1998;273:32608-13.
- López-Armada MJ, Maneiro E, Fuentes I, Lema B, De Andrés MC, Carames B, et al. Gene expression and modulation of caspases family in human normal and OA chondrocytes [abstract]. *Arthritis Rheum* 2001;44:S45.
- Kim HA, Lee YJ, Seong SC, Choe KW, Song YW. Apoptotic chondrocyte death in human osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:455-62.
- Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease. Potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum* 2001;44: 1237-47.
- Tanaka S, Hamanishi C, Kikuchi H, Fukuda K. Factors related to degradation of articular cartilage in osteoarthritis: a review. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:392-9.
- Tetlow LC, Adlam DJ, Woolley DE. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes. *Arthritis Rheum* 2001;44:585-94.

21. Su S, Grover J, Roughley PJ, DiBattista JA, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, et al. Expression of the tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) gene family in normal and OA osteoarthritic joints. *Rheumatol Int* 1999;18:183-91.
22. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Howell DS. Etiopathogenesis of osteoarthritis. En: Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied conditions: a text book of rheumatology*. 14th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 2195-245.
23. Yoshihara Y, Hiroyuki N, Yamada H, Taro H, Okada Y. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:455-61.
24. Van Meurs J, Van Lent P, Holthuysen A, Lambrou D, Bayne E, Singer I, et al. Active matrix metalloproteinases are present in cartilage during immune complex-mediated arthritis: a pivotal role for stromelysin-1 in cartilage destruction. *J Immunol* 1999;163:5633-9.
25. Reboul P, Pelletier JP, Tardif G, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. The new collagenase, collagenase-3, is expressed and synthesized by human chondrocytes but not by synoviocytes. *J Clin Invest* 1996;97:2011-9.
26. Ohta S, Imai K, Yamashita K, Matsumoto T, Azumano I, Okada Y. Expression of matrix metalloproteinase 7 (matrilysin) in human osteoarthritic cartilage. *Lab Invest* 1998; 78:79-87.
27. Serni U, Fibbi G, Anichini E, Zamperini A, Pucci M, Mannoni A, et al. Plasminogen activator and receptor in osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1995;43:120-2.
28. Lang A, Horler D, Baici A. The relative importance of cysteine peptidases in osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27: 1970-9.
29. Lark MW, Bayne EK, Flanagan J, Harper CF, Hoerner LA, Hutchinson NI, et al. Aggrecan degradation in human cartilage. Evidence for both matrix metalloproteinase and aggrecanase activity in normal, osteoarthritic, and rheumatoid joints. *J Clin Invest* 1997;100:93-106.
30. Sandy JD, Lark MW. Proteolytic degradation of normal and osteoarthritic cartilage matrix. En: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. *Osteoarthritis*, New York: Oxford University Press, 1998; p. 84-93.
31. Amin AR, Abramsom SB. The role of nitric oxide in articular cartilage breakdown in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:263-8.
32. Farrel AJ, Blake DR, Palmer RM, Moncada S. Increased concentrations of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1219-22.
33. Hashimoto S, Ochs RL, Komiya S, Lotz M. Linkage of chondrocyte apoptosis and cartilage degradation in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1632-8.
34. Hayashi T, Abe E, Yamate T, Taguchi Y, Jasin H. Nitric oxide production by superficial and deep articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1997;40:261-9.
35. Rediske J, Koehne C, Zhang B, Lotz M. The inducible production of nitric oxide articular cell types. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2:199-206.
36. Studer R, Jaffurs D, Stefanovic-Racic M, Robbins PD, Evans CH. Nitric oxide in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:377-9.
37. Lotz M. The role of nitric oxide in articular cartilage damage. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25:269-82.
38. Studer RK, Georgescu HI, Miller LA, Evans CH. Inhibition of transforming growth factor  $\beta$  production by nitric oxide-treated chondrocytes: implications for matrix synthesis. *Arthritis Rheum* 1999;42:248-57.
39. Stefanovic-Racic M, Morales TI, Taskiran D, McIntyre LA, Evans CH. The role of nitric oxide in proteoglycan turnover by bovine articular cartilage organ cultures. *J Immunol* 1996;156:1213-20.
40. Murrell GA, Jang D, Williams RJ. Nitric oxide activates metalloproteinase enzymes in articular cartilage. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;206:15-21.
41. Blanco FJ, Lotz M. IL-1-induced nitric oxide inhibits chondrocyte proliferation via PGE<sub>2</sub>. *Exp Cell Res* 1995;218:319-25.
42. Pelletier JP, Mineau F, Ranger P, Tardif G, Martel-Pelletier J. The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1RA synthesis by human articular chondrocytes: possible role in OA cartilage degradation. *Osteoarthritis Cartilage* 1996;4:77-84.
43. Nishida K, Doi T, Matsuo M, Ishiwari Y, Tsujigiwa H, Yoshida A, et al. Involvement of nitric oxide in chondrocyte cell death in chondro-osteophyte formation. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:232-7.
44. Johnson K, Jung A, Murphy A, Andreyev A, Dykens J, Terkeltaub R. Mitochondrial oxidative phosphorylation is a downstream regulator of nitric oxide effects on chondrocyte matrix synthesis and mineralization. *Arthritis Rheum* 2000;43:1560-70.
45. Amin AR, Attur MG, Patel RN, Thakker GD, Marshall PJ, Rediske J, et al. Superinduction of cyclooxygenase-2 activity in human osteoarthritis-affected cartilage: influence of nitric oxide. *J Clin Invest* 1997;99:1231-7.
46. Attur MG, Dave MN, Clancy RM, Patel IR, Abramsom SB, Amin AR. Functional genomic analysis in arthritis-affected cartilage: yin-yang regulation of inflammatory mediators by alpha 5beta 1 and alpha V beta 3 integrins. *J Immunol* 2000; 164:2684-91.
47. Mehndate K, Al-Daccak R, Dayer JM, Kennedy CK, Borgeat P, Poubelle PE, et al. Superantigen-induced collagenase gene expression in human IFN-gamma treated fibroblast-like synoviocytes involves PGE<sub>2</sub>. *J Immunol* 1995;155: 3570-7.
48. Ben-Av P, Crofford LJ, Wilder RL, Hla T. Induction of vascular endothelial growth factor expression in synovial fibroblasts by prostaglandin E and interleukin-1: a potential mechanism for inflammatory angiogenesis. *FEBS Letters*, 1995;372:83-7.
49. Blanco FJ, Guitian R, Moreno J, De Toro F, Galdo F. Effect of anti-inflammatory drugs on COX-1 and COX-2 activity in human articular chondrocytes. *J Rheumatol* 1999;26:1366-73.
50. Geng Y, Blanco FJ, Cornelisson M, Lotz M. Regulation of cyclooxygenase-2 expression in normal human articular chondrocytes. *J Immunol* 1995;155:796-801.
51. Clancy R, Varenika B, Huang W, Balbou L, Attur M, Amin AR, et al. Nitric oxide synthase/COX cross-talk: nitric oxide activates COX-1 but inhibits COX-2-derived prostaglandin production. *J Immunol* 2000;165:1582-7.
52. Atik OS. Leukotriene B<sub>4</sub> and prostaglandin E<sub>2</sub>-like activity in synovial fluid in osteoarthritis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1990;39:253-4.
53. Wittenberg RH, Willburger RE, Kleemeyer KS, Peskar BA. In vitro release of prostaglandins and leukotrienes from synovial tissue, cartilage, and bone in degenerative joint diseases. *Arthritis Rheum* 1993;36:1444-50.
54. Fermor B, Haribabu B, Brice Weinberg J, Pisetsky DS, Guilak F. Mechanical stress and nitric oxide influence leukotriene production in cartilage. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285:806-10.
55. Blanco FJ, Lotz M. Citocinas, condrocitos y artrosis. *Rev Esp Reumatol* 1995;22:27-31.
56. Saha N, Moldovan F, Tardif G, Pelletier JP, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Interleukin-1 $\beta$  converting enzyme/caspase-1 in human osteoarthritic tissues: localization and role in the maturation of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-18. *Arthritis Rheum* 1999;42:1577-87.
57. Stove J, Huch K, Gunter KP, Scharf HP. Interleukin-1 $\beta$  induces different gene expression of stromelysin, aggrecan and tumor-necrosis factor-stimulated gene 6 in human osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Pathobiology* 2000;68: 144-9.
58. Goldring MB, Fukuo K, Birkhead JR, Dudek E, Sandell LF. Transcriptional suppression by interleukin-1 and interferon-gamma of type II collagen gene expression in human chondrocytes. *J Cell Biochem* 1994;54:85-99.
59. Kato Y, Nakashima K, Iwamoto M. Effects of interleukin-1 on synthesis of alkaline phosphatase, type X collagen, and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor, and matrix calcification

- in rabbit chondrocyte cultures. *J Clin Invest* 1993;92:2323-30.
60. Pettipher E, Higgs G, Henderson B. IL-1 induces leukocyte infiltration and cartilage proteoglycan degradation in the synovial joint. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:8749-53.
  61. Slack J, McMahan CJ, Waugh S, Schooley K, Springs MK, Sims JE, et al. Independent binding of interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta to type I and type II interleukin-1 receptors. *J Biol Chem* 1993;268:2513-24.
  62. Sadouk M, Pelletier JP, Tardif G, Kiansa K, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Human synovial fibroblast coexpress interleukin-1 receptor type I and type II mRNA: the increased level of the interleukin-1 receptor in osteoarthritic cells is related to an increased level of the type I receptor. *Lab Invest* 1995;73:347-55.
  63. Attur MG, Mandar D, Cipolletta C, Kang P, Goldring MB, Patel IR, et al. Reversal of autocrine and paracrine effects of interleukin-1 (IL-1) in human arthritis by type II IL-1 decoy receptor: potential for pharmacological intervention. *J Biol Chem* 2000;275:40307-15.
  64. Maneiro E, López-Armada MJ, Fernández-Sueiro JL, Lema B, Blanco-García FJ. Aceclofenac increases the synthesis of IL-1 receptor antagonist and decreases the production of nitric oxide in human articular chondrocytes. *J Rheumatol* 2001;28:2692-9.
  65. Fernandes CJ, Tardif G, Martel-Pelletier J, Lascau-Coman V, Dupuis M, Moldovan F, et al. In vivo transfer of interleukin-1 receptor antagonist gene in osteoarthritic rabbit knee joints: prevention of osteoarthritis progression. *Am J Pathol* 1999;154:1159-69.
  66. Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, Peschon JJ, Slack JL, Wolfson MF, et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. *Nature* 1997;385:729-33.
  67. Amin AR. Regulation of tumour necrosis factor-alpha and tumour necrosis factor converting enzyme in human osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:392-4.
  68. Alaaeddine N, Di Battista JA, Pelletier JP, Cloutier JM, Kiansa K, Dupuis M, et al. Osteoarthritic synovial fibroblasts possess an increased level of tumor necrosis factor-receptor 55 (TNF-R55) that mediates biological activation by TNF-alpha. *J Rheumatol* 1997;24:1985-94.
  69. Cope AP, Aderka D, Doherty M, Engelmann H, Gibbons D, Jones AC, et al. Increased levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the sera and synovial fluid of patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1992;35:1160-9.
  70. Moos V, Rudwaleit M, Herzog V, Höhlig K, Sieper J, Müller B. Association of genotypes affecting the expression of interleukin-1 $\beta$  or interleukin-1 receptor antagonist with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2417-22.
  71. Verschure PJ, Van Marle J, Joosten LA, Helsen MM, Lafeber FP, Van Den Berg WB. Localization of insulin-like growth factor-I receptor in human normal and osteoarthritic cartilage in relation to proteoglycan synthesis and content. *J Rheumatol* 1996;35:1044-55.
  72. Martel-Pelletier J, Di Battista JA, Lajeunesse D, Pelletier JP. IGF/IGFBP axis in cartilage and bone in osteoarthritis pathogenesis. *Inflamm Res* 1998;47:90-100.
  73. Studer RK, Levicoff E, Georgescu H, Miller L, Jaffurs D, Evans CH. Nitric oxide inhibits chondrocyte response to IGF-I: inhibition of IGF-Irbeta tyrosine phosphorylation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;279:961-9.
  74. Tardif G, Reboul P, Dupuis M, Geng C, Duval N, Pelletier JP, et al. Transforming growth factor- $\beta$  induced collagenase-3 production in human osteoarthritic chondrocytes is triggered by smad proteins: cooperation between activator protein-1 and PEA-3 binding sites. *J Rheumatol* 2001;28:1631-9.
  75. Chowdhury TT, Bader DL, Lee DA. Dynamic compression inhibits the synthesis of nitric oxide and pge(2) by il-1beta-stimulated chondrocytes cultured in agarosa constructs. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285:1168-74.
  76. Finck C, Fermor B, Weinberg JB, Pisetsky DS, Misukonis MA, Guilak F. The effect of dynamic mechanical compression on nitric oxide production in the meniscus. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;481-7.
  77. Jin G, Sah RL, Li YS, Lotz M, Shyy JY, Chien S. Biochemical regulation of matrix metalloproteinase-9 in cultured chondrocytes. *J Orthop Res* 2000;18:899-908.
  78. Urban JPG, Hall AC. The effects of hydrostatic and osmotic pressures on chondrocyte metabolism. En: Mow VC, Guilak F, Tran-Son Tay R, Hochmuth RM, editors. *Cell mechanics and cellular engineering*. New York: Springer Verlag, 1994; p. 348-419.
  80. Schumacher HR Jr. Synovial inflammation, crystals, and osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1995;43:101-3.
  81. Johnson K, Hashimoto S, Lotz M, Pritzker K, Terkeltaub R. Interleukin-1 induces pro-mineralizing activity of cartilage tissue transglutaminase and factor XIIIa. *Am J Pathol* 2001;159:149-63.
  82. Cheung HS. The role of crystals in articular tissue degeneration. *Cur Rheumatol Rep* 1999;2:128-31.
  83. McCarthy GM, Westfall PR, Masuda I, Christopherson PA, Cheung HS, Mitchell PG. Basic calcium phosphate crystals activate human osteoarthritic synovial fibroblasts and induce matrix metalloproteinase-13 (collagenase-3) in adult porcine articular chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2001;60:399-406.
  84. Blanco FJ. Inflamación en la artrosis. En: Egido J, Gómez-Reino J, Herrero-Beaumont, Rodríguez de la Serna A, directores. *Manual de Inflamación*. Madrid: Medical & Marketing Communications, S.L., 1999; p. 339-54.
  85. Smith MD, Triantafillou S, Parker A, Youssef PP, Coleman P. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997;24:365-71.
  86. Sharif M, Shepstone L, Elson CJ, Dieppe PA, Kirvan JR. Increased serum C reactive protein may reflect events that precede radiographic progression in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 2000;59:71-4.
  87. Clark AG, Jordan JM, Vilim V, Renner JB, Dragomir AD, Lutta G, et al., Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity: the Johnston County Osteo-arthritis Project. *Arthritis Rheum* 1999;42:2356-64.
  88. Alaaeddine N, Di Battista JA, Pelletier JP, Kiansa K, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Differential effects of IL-8, LIF (pro-inflammatory) and IL-11 (anti-inflammatory) on tnfa-induced PGE(2) release and on signalling pathways in human OA synovial fibroblasts. *Cytokine* 1999;11:1020-30.
  89. Yuan GH, Masuko-Hongo K, Sakata M, Tsuruha J, Onuma H, Nakamura H, et al. The role of C-C chemokines and their receptors in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1056-70.
  90. Abramsom SB. The role of COX-2 produced by cartilage in arthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:380-1.
  91. Stove J, Huch K, Gunter KP, Scharf HP. Interleukin-1beta induces different gene expression of stromelysin, aggrecan and tumor-necrosis factor-stimulated gene 6 in human osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Pathobiology* 2000;68:144-9.
  92. Alaaeddine N, Olee T, Hashimoto S, Creighton-Achermann L, Lotz M. Production of the chemokine RANTES by articular chondrocytes and role in cartilage degradation. *Arthritis Rheum* 2001;44:1633-43.
  93. Young L, Katrib A, Cuello C, Vollmer-Conna U, Bertouch JV, Roberts-Thomson PJ, et al. Effects of intraarticular glucocorticoids on macrophage infiltration and mediators of joint damage in osteoarthritis synovial membranes: findings in a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001;44:343-50.
  94. Jovanovic D, Pelletier JP, Alaaeddine N, Mineau F, Geng C, Ranger P, et al. Effect of IL-13 on cytokines, cytokine receptors and inhibitors on human osteoarthritic synovium and synovial fibroblasts. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:40-9.
  95. Maiotti M, Monteleone G, Tarantino U, Fasciglioni GF, Marini S, Coletta M. Correlation between osteoarthritic cartila-

- ge damage and levels of proteinase inhibitors in synovial fluid from the knee joint. *Arthroscopy* 2000;16:522-6.
96. Dequeker J, Mokassa L, Aerssens J. Bone density and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995;43:98-100.
  97. Carlson CS, Loeser RF, Purser CB, Gardin JF, Jerome CP. Osteoarthritis in cynomolgus macaques. III. Effects of age, gender, and subchondral bone thickness on the severity of disease. *J Bone Miner Res* 1996;11:1209-17.
  98. Baohua L, Aspden RM. Mechanical and material properties of the subchondral bone plate from the femoral head of patients with osteoarthritis and osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:247-54.
  99. Hilal G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Ranger P, Lajeunesse D. Osteoblast-like cells from human subchondral osteoarthritic bone demonstrate an altered phenotype in vitro. Possible role in subchondral bone sclerosis. *Arthritis Rheum* 1998;41:891-9.
  100. Hilal G, Massicotte F, Martel-Pelletier J, Fernandes JC, Pelletier JP, Lajeunesse D. Endogenous prostaglandin E2 and insulin-like growth factor 1 can modulate the levels of parathyroid hormone receptor in human osteoarthritic osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2001;16:713-21.
  101. Martel-Pelletier J, Di Battista JA, Lajeunesse D, Pelletier JP. IGF/IGFBP axis in cartilage and bone in osteoarthritis pathogenesis. *Inflamm Res* 1998;47:90-100.
  102. Mansell JP, Bailey AJ. Abnormal cancellous bone collagen metabolism in osteoarthritis. *J Clin Invest* 1998;101:1596-603.
  103. Burr DB. Subchondral bone. En: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. *Osteoarthritis*. New York: Oxford University Press, 1998; p. 144-56.
  104. Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:253-9.
  105. Takemura M, Harada A, Mizuno M, Yano K, Yamada Y. Relationship between osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor concentration in synovial fluid and disease severity in individuals with osteoarthritis of the knee. *Metabolism* 2001;50:1-2.
  106. Gamero P, Rousseau JC, Delmas P. Molecular basis and clinical use of biochemical markers of bone, cartilage, and synovium in joint diseases. *Arthritis Rheum* 2000;43:953-68.
  107. Vignon E, Gamero P, Delmas P, Avouac B, Bettica P, Boers M, et al. Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis: an update on biochemical markers. *Osteoarthritis Cart* 2001;9:289-93.
  108. Vilesky JA. Innervation of the joint and its role in osteoarthritis. En: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. *Osteoarthritis*. New York: Oxford University Press, 1998; p. 176-188.
  109. Decaris E, Guingamp C, Chat M, Philippe L, Grillasca JP, Abid A, et al. Evidence for neurogenic transmission inducing degenerative cartilage damage distant from local inflammation. *Arthritis Rheum* 1999;42:1951-60.
  110. Weiler HT, Pap G, Awiszus F. The role of joint afferents in sensory processing in osteoarthritic knees. *Rheumatology* 2000;39:850-6.
  111. Franchi A, Zaccherotti G, Aglietti P. Neural system of the human posterior cruciate ligament in osteoarthritis. *J Arthroplasty* 1995;10:679-82.
  112. Reilly SO, Jones A. Muscle in osteoarthritis. En: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. *Osteoarthritis*. New York: Oxford University Press, 1998; p. 188-96.
  113. Baker KR, Nelson ME, Felson DT, Layne JE, Sarno R, Roubenof R. The efficacy of home based progressive strength training in older adults with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2001;28:1655-65.