

Evidencia de mecanismos inflamatorios en la osteoartritis

María José López-Armada^a, Carlos Vaamonde-García^a, Beatriz Caramés^b, Marcos Lires-Deán^b, Berta Cillero-Pastor^b y Franciso Javier Blanco García^b

^aUnidad de Inflamación. Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.

^bLaboratorio de Investigación Osteoarticular y del Envejecimiento. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.

Clásicamente, la artrosis (OA) no ha sido considerada una artropatía inflamatoria por la escasez de neutrófilos en el líquido sinovial y la ausencia de manifestaciones sistémicas de inflamación. Además, las características del cartílago articular (avascular, alinfático y aneural) impiden cumplir los signos clásicos de la inflamación (enrojecimiento, hinchazón, calor y dolor). Sin embargo, gracias a los avances en biología molecular y celular, son múltiples los estudios que demuestran que diversos mediadores proinflamatorios, como las citocinas interleucina 1 β y factor de necrosis tumoral α , pueden ser importantes en el desarrollo de esta enfermedad. Así, la estimulación de condrocitos, único representante del cartílago articular y por ello principal encargado de mantener la matriz extracelular del cartílago, con estas citocinas proinflamatorias incrementa la producción de las metaloproteasas, enzimas proteolíticas clave en la degradación irreversible de la arquitectura articular normal. También inhiben la síntesis de proteoglucanos y colágeno tipo II, estimulan la producción de especies reactivas de oxígeno como el óxido nítrico e incrementan la producción de prostaglandina E₂. Asimismo, es evidente que los efectos de la inflamación sinovial favorecen la disregulación en la función del condrocito y la pérdida del equilibrio entre las actividades anabólicas y catabólicas del condrocito, imprescindibles para mantener la integridad articular normal.

Palabras clave: Artrosis. Inflamación. Citocinas. Prostaglandinas. Sinovial.

Evidence of Inflammatory Mechanisms in Osteoarthritis

Classically, osteoarthritis (OA) is not considered an inflammatory arthropathy, because of the presence of a

small number of neutrophils in the synovial fluid and the absence of systemic manifestations of inflammation. Besides, the characteristics of articular cartilage (avascular, alymphatic and aneural) do disable to fulfill with the classical signs of inflammation (redness, swelling, heat, pain). However, thanks to development of molecular and cellular biology, there are multiple studies which shown that different proinflammatory mediators, such as the cytokines IL-1 β and TNF α , could be important in the development of this disease. Therefore, the stimulation of chondrocytes, the only cell type living in the cartilage matrix and for this reason the principal responsible of integrity of cartilage matrix extracellular, with these proinflammatory cytokines increases the production of metalloproteinases, keys molecules in the irreversible degradation of normal architecture of cartilage. As well, inhibits the synthesis of cartilage proteoglycans and type II collagen, stimulates the production of reactive oxygen species such as nitric oxide, and increases the production of prostaglandin E₂. Likewise, the effects of synovial inflammation expected contribute to deregulation of chondrocyte function in a similar fashion, favouring the lost of equilibrium between the catabolic and anabolic activities of the chondrocyte necessary for maintaining the extracellular cartilage matrix.

Key words: Osteoarthritis. Inflammation. Cytokines. Prostaglandins. Synovial.

Introducción

Clásicamente, la artrosis (OA) no se ha considerado una artropatía inflamatoria por la escasez de neutrófilos en el líquido sinovial y la ausencia de manifestaciones sistémicas de inflamación^{1,2}. Así, a menudo se ha utilizado los tejidos procedentes de una articulación con OA como un control no inflamatorio o incluso un suceso del tejido articular normal¹. En este sentido, las características del cartílago articular (avascular, alinfático y aneural) impiden cumplir los signos clásicos de la inflamación (enrojecimiento, hinchazón, calor y dolor). Sin embargo, gracias a los avances en biología molecu-

Correspondencia: Dra. M.J. López-Armada.
Unidad de Inflamación. Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
As Xubias, s/n. A Coruña. España.
Correo electrónico: mloparm@canalejo.org

lar y celular, son múltiples los estudios que demuestran que diversos mediadores proinflamatorios, como las citocinas interleucina (IL) 1 β y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), pueden ser importantes en el desarrollo de esta enfermedad¹.

Habitualmente, la OA se define como una enfermedad degenerativa de las articulaciones que se caracteriza por la degradación del cartílago articular hialino^{1,3-5}. El condrocito es el único elemento celular presente en el cartílago articular normal y, por lo tanto, desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad de la matriz extracelular del cartílago y en la reparación del tejido dañado. En este sentido, diversos trabajos desarrollados en los últimos años han señalado que los condrocitos de pacientes afectados de OA y los macrófagos activados liberan mediadores de inflamación similares¹. Además, la estimulación de condrocitos con citocinas proinflamatorias incrementa la producción de enzimas que degradan el cartílago, denominadas metaloproteinasas (MMP), inhibe la síntesis de proteoglicanos y/o colágeno tipo II, estimula la producción de especies reactivas de oxígeno como el óxido nítrico e incrementan la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂)⁶⁻⁹.

Es evidente que el desarrollo de esta enfermedad no sólo afecta al cartílago, sino a toda la estructura articular, incluidos el hueso subcondral, el tejido sinovial, la cápsula articular y los tejidos blandos periarticulares^{3,5}. Asimismo es indiscutible que los efectos de la inflamación sinovial contribuyen a la desregulación en la función del condrocito, lo que favorece el desequilibrio entre las actividades anabólicas y catabólicas del condrocito^{2,3}.

Esta revisión se centra en el papel de diferentes elementos inflamatorios en el desarrollo de la OA.

Mediadores de la inflamación implicados en la artrosis

Los condrocitos producen una gran variedad de mediadores de la inflamación: proteasas (colagenasas, estromelisin, agreganasas), citocinas proinflamatorias (IL-1 α , IL-1 β , TNF α , IL-8, IL-17, IL-18, proteína quimiotáctica para monocitos [MCP-1], RANTES), citocinas antiinflamatorias y antagonistas (IL-4, IL-10 e IL-13), adipocinas (leptina, resistina, adiponectina, etc.), factores de crecimiento (factor de crecimiento semejante a insulina [IGF], factor de crecimiento transformador beta [TGF β]), radicales libres (NO) y mediadores lipídicos (PGE₂, leucotrieno B₄ [LTB₄])^{1,2,4,5,10}.

Citocinas

La IL-1 es el prototipo de citocina proinflamatoria implicada en la patogenia de la degradación de la matriz extracelular del cartílago en OA. Se ha detectado en el

tejido y el líquido sinovial de pacientes con OA, aunque en concentraciones menores que en la artritis reumatoide (AR). En el cartílago con OA, se localiza junto con MMP 1, 3, 8 y 13 y TNF α . Su inyección intraarticular induce la pérdida de cartílago. La IL-1 tiene diferentes efectos biológicos a través de su unión a receptores específicos: IL-1R tipo I y tipo II. El IL-1R tipo I se encuentra incrementado tanto en condrocitos como en sinoviocitos en OA, lo cual hace a estas células más sensibles a la IL-1 β ⁵. Un antagonista natural de la IL-1 es el denominado antagonista del receptor de la IL-1 (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 artrósicos⁵. Además, el propio condrocito es capaz de expresar IL-1 β ² e inhibir la síntesis de proteoglicanos y colágeno tipo II, estimular la expresión de proteasas y otros genes proinflamatorios como la quimiocina RANTES y su receptor; así, el tratamiento de cartílago articular normal con RANTES da lugar a un incremento en las concentraciones de NO, IL-6 y MMP-1 y aumenta la liberación de glucosaminoglicanos⁵. Por último, hallazgos recientes parecen indicar que el precursor de IL-1 α puede translocarse del citoplasma al núcleo y activar la transcripción de genes proinflamatorios¹¹.

El TNF α afecta de forma similar que la IL-1 al condrocito, incluidas la estimulación de MMP y la disminución de la síntesis de proteoglicanos. Sin embargo, en el mismo grado de molaridad, la IL-1 es unas 100-1.000 veces más potente que el TNF α ². Además, las actividades de estas dos citocinas son sinérgicas. Habitualmente, se acepta que el TNF α dirige la inflamación aguda y la IL-1 tendría un papel más preponderante en mantener la inflamación y la erosión del cartílago¹². El TNF α se produce como un precursor inactivo unido a la membrana. Para que se active es necesaria la presencia de la enzima de conversión del TNF α (TACE), enzima que se encuentra elevada en el cartílago de pacientes con OA. Se han descubierto dos receptores distintos para el TNF α , de 55 y 75 kDa (TNFR55 y TNFR75). El receptor TNFR55 parece ser el más implicado en la actividad del TNF en condrocitos y sinoviocitos artrósicos. También se ha demostrado en líquido sinovial de pacientes con OA la presencia de receptores solubles del TNF α (sTNFR). Los dos receptores solubles sTNFR55 y sTNFR75 se producen de forma espontánea por los sinoviocitos y condrocitos artrósicos. El significado biológico de estos receptores depende de su concentración en los tejidos articulares. Pequeñas concentraciones pueden actuar estabilizando la molécula del TNF α , al aumentar su vida media. Sin embargo, concentraciones altas pueden reducir la actividad biológica del TNF α , al competir con los receptores de membrana por unirse a éste⁵.

Finalmente, es importante destacar que uno de los hallazgos más interesantes de los estudios que analizan el

incremento en la expresión de genes inflamatorios mediante *arrays* son los datos obtenidos sobre el factor de transcripción NF- κ B, que se encuentra incrementado en el cartílago con OA respecto al cartílago normal. Este factor se activa por diferentes rutas inflamatorias inducidas por IL-1, TNF α y estrés oxidativo y mecánico^{8,13}. Se considera que este factor de transcripción es un regulador clave de la inflamación tisular, ya que controla la expresión de un gran número de genes proinflamatorios, como la ciclooxigenasa 2 (COX-2).

Otras citocinas con importantes efectos catabólicos en el condrocito son la IL-17 y la IL-18. Ambas incrementan la expresión de IL-1 en condrocitos humanos y estimulan la producción de la forma inducible de la NO sintasa (iNOS), COX-2 y MMP^{14,15}.

Eicosanoides: prostaglandinas y leucotrienos

El condrocito tiene la capacidad de producir diferentes tipos de eicosanoides, como PGE₂, prostaglandina D₂, prostaciclina, tromboxano y LTB₄. Abramson⁴ demostró que el cartílago con OA, a diferencia de lo que sucede con el cartílago normal, produce espontáneamente cantidades significativas de PGE₂. La producción de PGE₂ por condrocitos normales puede ser estimulada en respuesta a IL-1 y TNF α . La regulación en la producción de prostaglandinas involucra numerosos pasos enzimáticos, y la COX es la enzima esencial en su biosíntesis. Clásicamente, se conocen dos isoformas, la COX-1 constitutiva (encargada de las funciones fisiológicas) y la COX-2 inducible (que interviene en la inflamación). La regulación de la expresión de COX-2 es un factor determinante para la producción de prostaglandinas durante la inflamación. Recientes observaciones indican que existe otra isoforma, la COX-3^{4,5,16,17}. Importante es destacar que un 90% de la expresión de COX-1 y COX-2 se encuentra alrededor del núcleo del condrocito y en el aparato de Golgi, lo cual parece indicar que el efecto primario de la activación de COX es la regulación de la transcripción génica⁴. Del mismo modo, la localización subcelular de la PGE sintasa de membrana 1 (mPGES-1) se localiza junto con la COX-2 en la región perinuclear. El TNF α y la IL-1 β dan lugar tanto a la inducción de mPGES-1 como de COX-2. Además, los condrocitos de cartílago de pacientes con OA presentan señal positiva para mPGES-1 y COX-2. Todo ello indica que la mPGES-1 puede ser importante en la patogenia de la OA⁶. La PGE₂ puede tener efectos opuestos a los de la IL-1 en la síntesis de la matriz extracelular del cartílago al estimular la síntesis de colágeno tipo II, lo que se puede considerar una regulación positiva en la función del condrocito². Por ejemplo, la producción de PGE₂ por COX-2 disminuye la producción de MMP-1 mediada por el factor de transcripción ERK¹⁸.

Los efectos de la producción de LTB₄ en el cartílago no están bien definidos. En el líquido sinovial de pacientes con OA se ha demostrado⁵ una elevada actividad LTB₄. En este sentido, el grupo de Pelletier¹⁹ ha demostrado que el LTB₄ contribuye al incremento de importantes factores catabólicos involucrados en la patofisiología de la OA como las MMP.

Óxido nítrico

El líquido sinovial procedente de las articulaciones humanas sanas contiene muy poco NO, a diferencia del procedente de pacientes con OA o AR que tiene altas concentraciones de NO. Así, la cantidad de NO producido por el tejido artrósico está en relación directa con el grado de lesión del cartílago^{2,5}. Este mediador está claramente involucrado en la destrucción del cartílago en la OA a través de diferentes mecanismos²⁰. El NO es capaz de actuar de forma autocrina y producir efectos catabólicos y antianabólicos. En este sentido, el NO inhibe la síntesis de agregano y aumenta la actividad de las MMP e incrementa la susceptibilidad del condrocito a oxidantes como el H₂O₂ y contribuye a la resistencia a los efectos anabólicos del IGF-1¹. Las citocinas proinflamatorias IL-1 y TNF α producen NO a través de un incremento en la forma inducible de la NO sintasa. Como ya hemos comentado, el estrés mecánico conduce a un incremento de los mediadores de la inflamación en el cartílago. En concreto, la compresión intermitente y la compresión estática pueden resultar en un aumento en la expresión de iNOS, que no se detecta en condrocitos sin carga²¹.

Metaloproteasas

En el proceso de degradación intervienen enzimas degradadoras como son las MMP. Estas enzimas desempeñan un papel clave en la degradación irreversible de la arquitectura articular normal y las pueden sintetizar los distintos tipos celulares que se encuentran en la articulación con OA. Además, todos ellos son capaces de sintetizar mediadores como las citocinas IL-1 y TNF α que, a su vez, inducen estas MMP de forma autocrina y paracrina⁹. Esta familia de enzimas se compone de al menos 18 miembros, que estructuralmente se clasifican en cinco subgrupos según el sustrato en el que actúan: *a*) colagenasas que escinden la triple hélice de fibras de colágeno (MMP-1, MMP-8 y MMP-13); *b*) gelatinasas, que degradan gelatina y colágeno tipo IV (MMP-2 y MMP-9); *c*) estromelisininas, que degradan proteoglicanos, fibronectina y laminina, entre otras proteínas (MMP-3 y MMP-10); *d*) estromelisininas de membrana (MMP-14 y MMP-15), y *e*) otras (MMP-7, MMP-12). La actividad enzimática de estos mediadores está

estrictamente controlada por sus inhibidores específicos, denominados inhibidores de tejido de las MMP (TIMP). En el cartílago artrósico, hay 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 las MMP y los TIMP en el líquido sinovial de la OA y en la expresión del tejido sinovial artrósico⁵. Son varias las MMP de las que se ha señalado intervienen en el desarrollo de la OA. En relación con la MMP-3 existen evidencias tanto clínicas como experimentales sobre su participación crucial en el deterioro del cartílago con OA²²; así, los valores plasmáticos de MMP-3 se correlacionan con la disminución del espacio articular. Por otro lado, la MMP-2 es capaz de escindir diferentes colágenos y activar distintas MMP. Otras enzimas que pueden desempeñar un papel fundamental en la destrucción del cartílago son la MMP-7 y la MMP-13, ya que únicamente han sido detectadas en cantidades importantes en el cartílago con OA y no en la membrana sinovial en la OA o la AR⁵. Al igual que sucede con otros mediadores, el estrés mecánico puede modular la expresión de MMP. En particular, la carga excesiva reduce la expresión de MMP-1 y MMP-3 en el cartílago sano, pero no en el cartílago con OA, lo que indica que las MMP pueden ser clave en la regulación del balance estructural de proteínas de la matriz extracelular de acuerdo con las exigencias mecánicas locales²³.

Adipocinas

Al hablar de citocinas no podemos olvidarnos de las adipocinas. El tejido adiposo expresa y secreta una gran variedad de proteínas que a menudo comparten propiedades estructurales y funcionales con las citocinas, y se clasifican como adipocinas²⁴. Entre éstas cabe destacar la leptina, la resistina y la adiponectina. La leptina parece tener un papel clave en el desarrollo de la OA. Se la ha detectado en el fluido sinovial de pacientes con OA, se ha demostrado que la expresión de leptina está incrementada en los condrocitos en la OA y recientemente el grupo del Dr. Gualillo ha observado que la leptina, actuando en sinergia con otras citocinas proinflamatorias, tiene un efecto destructivo en las células del cartílago articular al promover la síntesis de NO. Por ello, la leptina puede ser considerada como una citocina proinflamatoria. La predisposición de las mujeres a desarrollar OA puede deberse a que hay más leptina circulante en mujeres que en varones^{25,26}. La importancia de la leptina en la OA está acreditada por la relación entre alto índice de masa corporal y un incremento en el riesgo de OA. Esta relación no es sólo positiva en articulaciones sometidas a carga, sino también en articulaciones no sometidas a fuerzas de carga como las manos, lo que indica que la OA puede iniciarse por un trastorno me-

tabólico, cuya evolución empeora al someter a la articulación a estrés mecánico elevado²⁶.

Implicación de la membrana sinovial en la fisiopatología de la osteoartritis

Clásicamente, el concepto general de OA otorgaba mayor énfasis a la activación directa del cartílago y el hueso subcondral y daba menor importancia al tejido sinovial. Sin embargo, diferentes estudios artroscópicos longitudinales señalan que la sinovitis tiene relación con el progreso del daño en el cartílago en la OA. Así, diversos trabajos demuestran la expresión de citocinas proinflamatorias, MMP y moléculas de adhesión celular, incluso en estadios tempranos de la enfermedad²⁷, aunque en menor cantidad que en los tejidos en la AR. Por ello, no es sorpresa que la sinovitis pueda resultar en la destrucción progresiva del cartílago articular adyacente. 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. En ambos casos se puede observar proliferación de las células sinoviales residentes y la acumulación de una variada población de células inflamatorias, como células B y T activadas, en la membrana y el líquido sinovial. Normalmente se ha asumido que esto es una respuesta secundaria a la liberación de productos del cartílago al líquido sinovial². La membrana sinovial activada sintetiza y libera diversos mediadores de la inflamación, como las citocinas proinflamatorias (IL-1 α , IL-1 β , TNF α , IL-8, MCP-1), proteasas (colagenasas, estromelinas, agregasas), mediadores lipídicos (PGE₂, LTB₄) y radicales libres (NO, O⁻) que pueden modular el metabolismo condrocitario². De esta forma se favorece la destrucción del cartílago y, al mismo tiempo, se estimula la síntesis de más mediadores proinflamatorios por el condrocito, con lo que se origina un círculo que conduce a la destrucción de la matriz extracelular del cartílago hialino articular. En este sentido, se ha demostrado que en el tejido sinovial de pacientes artrósicos hay elevadas concentraciones de estromelina y colagenasa y que esto influye directamente en la intensidad de la inflamación y tiene relación directa con la cantidad de IL-1 β en el líquido sinovial⁵. 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. Sin embargo, la membrana sinovial de un paciente con OA no produce solamente mediadores proinflamatorios. Así, la acción de IL-1 puede ser modulada por el ya mencionado antagonista del receptor de la IL-1. El tejido sinovial en la OA expresa gran cantidad del gen y de la proteína de

este antagonista del receptor. Así, la membrana sinovial en la 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 β , TNF α , MMP y PGE $_2$ y un incremento de TIMP-1 e IL-1Ra. El tejido sinovial también es capaz de sintetizar IL-6, que podría tener un papel en el control del *feedback* negativo. Mediante estudios de inhibición del factor de transcripción NF- κ B, se ha demostrado que una gran mayoría de los mediadores inflamatorios y destructivos que sintetizan los sinoviocitos en la OA dependen del NF- κ B²⁸. Por último, igual que sucede en el cartílago, parece claro que el estrés mecánico produce cambios metabólicos que resultan en la producción de citocinas por el sinoviocito⁴.

Bibliografía

- Goldring SR, Goldring MB. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clin Orthop Relat R*. 2004;427:27-36.
- Attur MG, Dave M, Akamatsu M, Katoh M, Amin AR. Osteoarthritis or osteoarthrosis: the definition of inflammation becomes a semantic issue in the genomic era of molecular medicine. *Osteoarthritis Cart*. 2002;10:1-4.
- Goldring SR, Goldring MB. Clinical aspects, pathology and pathophysiology of osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006;6:376-8.
- Abramson SB. Inflammation in osteoarthritis. *Rheumatology*. 2004;43:70-6.
- López-Armada MJ, Blanco FJ. Fisiopatología de la artrosis. En: *Battle-Gualda E, Benito Ruiz P, Blanco-García FJ, Martín Mola E, editores. Manual SER de la artrosis. Artrosis. Madrid: Arán; 2002. p. 77-100.*
- Kojima F, Naraba H, Miyamoto S, Beppu M, Aoki H, Kawai S. Membrane-associated prostaglandin E synthase-1 is upregulated by proinflammatory cytokines in chondrocytes from patients with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2004;6:355-65.
- Li X, Afif H, Cheng S, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Ranger P, et al. Expression and regulation of microsomal prostaglandin E synthase-1 in human osteoarthritic cartilage and chondrocytes. *J Rheumatol*. 2005;32:887-95.
- Lianxu C, Hongti J, Shanglong Y. NF-KappaBp65-specific siRNA inhibits expression of genes of COX-2, NOS-2 and MMP-9 in rat IL-1 beta-induced and TNF-alpha-induced chondrocytes. *Osteoarthritis Cart*. 2006;14:367-76.
- Kobayashi M, Squires GR, Mousa A, Tanzer M, Zukor DJ, Antoniou J, et al. Role of interleukin-1 and tumour necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum*. 2005;52:128-35.
- Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*. 2002;39:237-46.
- Werman A, Werman-Venkert R, White R, Werman B, Krelín Y, Voronov E, et al. The precursor form of IL-1 alpha is an intracrine proinflammatory activator of transcription. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101:2434-9.
- Van den Berg WB. Lessons from animal models of osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:452-6.
- Bowie A, O'Neill LA. Oxidative stress and nuclear factor-kappaB activation: a reassessment of the evidence in the light of recent discoveries. *Biochem Pharmacol*. 2002;59:13-23.
- Benderdour M, Tardif G, Pelletier JP, Di Battista JA, Rebol P, Ranger P, et al. Interleukin 17 (IL-17) induces collagenase-3 production in human osteoarthritic chondrocytes via AP-1 dependent activation: differential activation of AP-1 members by IL-17 and IL-1beta. *J Rheumatol*. 2002;29:1262-72.
- Boileau C, Martel-Pelletier J, Moldovan F, Jouzeau JY, Netter P, Manning PT, et al. The in situ up-regulation of chondrocyte IL-1-converting enzyme and IL-18 levels in experimental osteoarthritis is mediated by nitric oxide. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2637-47.
- Simmons DL, Botting RM, Robertson PM, Madsen ML, Vane JR. Induction of an acetaminophen-sensitive cyclooxygenase with reduced sensitivity to non steroidal drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:3275-80.
- Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Fahmi H. Cyclooxygenase-2 and prostaglandins in articular tissues. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;33:155-67.
- Fushimi K, Nakashima S, You F, Takigawa M, Shimizu K. Prostaglandin E $_2$ downregulates TNF-alpha-induced production of matrix metalloproteinase-1 in HCS-2/8 chondrocytes by inhibiting Raf-1/MEK/ERK cascade through EP4 prostanoid receptor activation. *J Cell Biochem*. 2007;100:783-93.
- Martel-Pelletier J, Mineau F, Fahmi H, Laufer S, Rebol P, Boileau C, et al. Regulation of the expression of 5-lipoxygenase-activating protein/5-lipoxygenase and the synthesis of leukotriene B(4) in osteoarthritic chondrocytes: role of transforming growth factor beta and eicosanoids. *Arthritis Rheum*. 2004;46:3925-33.
- Abramson SB, Attur M, Amin AR, Clancy R. Nitric oxide and inflammatory mediators in the perpetuation of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2001;3:535-41.
- Fermor B, Weinberg JB, Pisetsky DS, Misukonis MA, Banes AJ, Guilak F. The effects of static and intermittent compression on nitric oxide production in articular cartilage explants. *J Orthop Res*. 2001;19:729-37.
- Blom AB, Van Lent PL, Libregts S, Holthuysen AE, Van der Kraan PM, Van Rooijen N, et al. Crucial role of macrophages in matrix metalloproteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:147-57.
- Monfort J, Garcia-Giralt N, López-Armada MJ, Monllau JC, Bonilla A, Benito P, et al. Decreased metalloproteinase production as a response to mechanical pressure in human cartilage: a mechanism for homeostatic regulation. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R149.
- Presle N, Pottier P, Dumond H, et al. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cart*. 2006;14:690-5.
- Otero M, Lago R, Gomez R, Dieguez C, Lago F, Gómez-Reino JJ, et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology*. 2006;45:944-50.
- Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3118-29.
- 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.
- Amos N, Lauder S, Evans A, Feldmann M, Bondeson J. Adenoviral gene transfer into osteoarthritis synovial cells using the endogenous inhibitor IKappaBalpha reveals that most, but not all, inflammatory and destructive mediators are NFkappaB dependent. *Rheumatology*. 2006;45:1201-9.