

Colágeno na cartilagem osteoartrótica^(*)

Collagen in osteoarthrotic cartilage

Ana Paula P. Velosa⁽¹⁾, Walcy R. Teodoro⁽²⁾, Natalino H. Yoshinari⁽³⁾

RESUMO

A cartilagem articular é um tecido altamente especializado, composto por células, os condrocitos, e um conjunto de macromoléculas, como o colágeno e os proteoglicanos. O colágeno é uma proteína fibrilar que garante resistência ao tecido, enquanto os proteoglicanos têm a função de mola biológica, sendo responsáveis pela compressibilidade da cartilagem. A complexa interação entre estas duas proteínas garante a elasticidade. Estas características específicas da cartilagem são essenciais para amortecer as grandes forças de impacto a que as articulações diartrodiais estão submetidas, sem muito gasto de energia, visto tratar-se de um tecido avascular. Em processos artrósicos ocorre um desequilíbrio entre a produção de componentes da matriz extracelular e destruição pelas metaloproteases, levando à degradação e perda do tecido cartilaginoso. A fase inicial da osteoartrose é marcada por perda de fragmentos de proteoglicanos para o líquido sinovial, aumento dos colágenos tipo II e tipo VI, aparecimento dos colágenos I e III, não típicos da cartilagem, e diminuição do colágeno tipo IX, que é importante para manter a integridade da matriz extracelular, além do entumescimento da cartilagem. Como consequência, a cartilagem perde suas características específicas, levando a alterações na função articular. A evolução da doença promove diminuição significativa das proteínas, até mesmo do colágeno tipo XI, que tem localização mais interna na estrutura da fibrila heterotípica, e, portanto levando até a exposição do osso. Até o momento, o tratamento da osteoartrose está baseado principalmente no controle da dor e/ou inflamação, não diminuindo ou impedindo a degradação da cartilagem articular. Neste aspecto a perspectiva de tratamento futuro da osteoartrose estaria na utilização de inibidores das metaloproteases associadas a condroprotetores interferindo no "turnover" da cartilagem e impedindo, deste modo, o processo de degradação.

Palavras-chave: Osteoartrose, cartilagem, colágeno, metaloproteases.

ABSTRACT

Articular cartilage is a highly specialized tissue, composed by cells, the chondrocytes, and macromolecules, such as collagen and proteoglycans. Collagen is a fibrillar protein responsible for the tissue resistance. Proteoglycans have a spring-like biologic function, being responsible for compressibility of cartilage. The complex interaction between these proteins warrants the elasticity of articular cartilage. These specific cartilage characteristics are essential to amortize the shock to which the diarthrodial joints are submitted, without excess of energy expense, because it is an avascular tissue. It is observed in osteoarthritis an imbalance between extracellular matrix components production and the destruction done by matrix metalloproteinases, promoting cartilage degradation. In the early osteoarthritis process, proteoglycans fragments are lost into synovial fluid, types II and VI collagen increases, atypical types I and III collagen appears and type IX collagen decreases. These biochemical alterations modify the specific characteristics of cartilage and, consequently, the articular function. The disease progression leads to a high decrease of proteins, including also type XI collagen, located deeply into the heterotypical cartilage fibril, contributing to bone exhibition. Until now, the osteoarthritis treatment is based on the use of drugs to relief the pain and/or inflammation, without protective effect on cartilage degradation. Regarding this aspect, the synthetic metalloproteinases inhibitors associated with chondroprotector drugs may reduce the cartilage degradation and can represent a future advance treatment in osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis, cartilage, collagen, metalloproteinases.

* Laboratório de Investigação em Reumatologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Recebido em 10/1/2002. Aprovado, após revisão, em 10/10/2002.

1. Mestre em Ciências (HCFMUSP).
2. Doutor em Ciências (FMUSP).
3. Médico (FMUSP).

Endereço para correspondência: Natalino H. Yoshinari. Laboratório de Investigação em Reumatologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Av. Dr. Arnaldo, 455 - 3º. andar, CEP 01246-009, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A osteoartrose (OA) foi considerada, no passado, uma doença degenerativa que acometia as articulações diartrodiais, fazendo parte do envelhecimento natural. Entretanto, atualmente, é considerada um processo de intensa atividade metabólica das células da cartilagem articular, que induz aumento da produção de elementos estruturais, na tentativa de reparar a perda de componentes degradados pela doença. Tal atividade de regeneração, quando subrepujada por uma degradação em ritmo acelerado, leva a um estado de insuficiência osteocartilaginosa, concepção que atualmente melhor define a osteoartrose^(1,2).

Apesar de inúmeras pesquisas clínicas e experimentais nesta área, pouco se sabe sobre a patogênese e mudanças que ocorrem na osteoartrose. Porém, a cartilagem articular é, sem dúvida, o tecido mais acometido nesta doença, admitindo-se que ela desempenhe o papel central na etiopatogenia do processo degenerativo. Deste modo, o estudo deste tecido durante o desenvolvimento da osteoartrose representa uma das maneiras mais adequadas para a compreensão da patogênese desta doença.

CARTILAGEM ARTICULAR NORMAL

A cartilagem articular hialina é um tecido avascular, altamente especializado, que recobre a superfície das articulações diartrodiais, constituído por 5% de células, os condrócitos, que se encontram imersas na matriz extracelular. Estas células presentes em pequenas proporções são consideradas o centro metabólico e produtor da vasta matriz extracelular encontrada na cartilagem, composta basicamente por água, proteoglicanos, colágeno e outras proteínas. A água representa cerca de 65% a 85% do peso seco do tecido, enquanto as principais macromoléculas, como o colágeno e os proteoglicanos, representam cerca de 10% a 30% do peso seco do tecido, respectivamente.

A composição e a complexa organização estrutural entre o colágeno e os proteoglicanos garantem as propriedades inerentes à cartilagem articular, como resistência, elasticidade e compressibilidade, necessárias para dissipar e amortecer as forças, além de reduzir a fricção, a que as articulações diartrodiais estão sujeitas, sem muito gasto de energia. Portanto, a integridade dos componentes da cartilagem articular é essencial para garantir a função normal das articulações.

Entre todas as macromoléculas que compõem a cartilagem articular, os proteoglicanos destacam-se por possuírem alto peso molecular, cerca de 2,5 milhões de daltons.

Eles são formados por vários elementos organizados numa complexa arquitetura aniônica, com função de mola biológica. Sua unidade básica são os glicosaminoglicanos (GAG), altamente sulfatados, um dos responsáveis pelas propriedades hidrofílicas dos proteoglicanos⁽³⁾. Existem vários tipos de glicosaminoglicanos, porém, na cartilagem são encontrados o sulfato de condroitina e o querato sulfato. Estes são ligados a uma proteína central através de ligações covalentes, formando complexos denominados agregans, os quais ligam-se ao ácido hialurônico, através de proteínas de ligação⁽³⁾. A presença de água na cartilagem em associação com os proteoglicanos confere ao tecido uma tendência expansiva, por causa da pressão osmótica de pró-hidratação, que por sua vez é contida pela forte força de contenção exercida pela malha de fibras de colágeno, criando uma considerável pressão de expansão dentro do tecido⁽⁴⁾.

O colágeno é o principal elemento estrutural que confere resistência ao tecido; sabe-se que além da função de suporte, participa na diferenciação, adesão, migração e proliferação celular, exercendo também atividade anti-gênica^(5,6).

A cartilagem articular é composta primariamente de colágeno tipo II, com pelo menos dez colágenos adicionais, incluindo os tipos III, VI, IX, X, XI e XIII, presentes como menores constituintes^(7,8,9). Destes, os tipos II, VI, IX e XI foram identificados na cartilagem em quantidades suficientes para serem isolados do tecido ou de cultura de condrócitos⁽¹⁰⁾. Com exceção do colágeno tipo X estes colágenos são também encontrados em estruturas semelhantes à cartilagem, como humor vítreo do olho, córnea em desenvolvimento, núcleo pulposo discal e menisco intra-articular. Estudos recentes demonstram que a organização das moléculas de colágeno nas fibrilas do humor vítreo e cartilagem é idêntica⁽¹¹⁾.

A fibrila de colágeno na cartilagem é do tipo heterotípica, formada principalmente pelos colágenos II, IX e XI^(12,13). O colágeno tipo II é a mais abundante proteína fibrilar encontrada na cartilagem articular, constituindo cerca de 80% a 85% do conteúdo de colágeno do tecido. Este colágeno é homotrímero, ou seja, formado por três cadeias $\alpha 1$ do tipo II ($\alpha 1[\text{II}]_3$). O tipo II possui alto conteúdo de hidroxilisina que facilita a glicolização, propriedade importante para um tecido hidrofílico⁽⁷⁾. Ao contrário do colágeno tipo II, os colágenos tipo IX e XI são heterotrímeros, ou seja, formados por três cadeias α diferentes e, juntos, compõem cerca de 5% a 10% do total de colágeno da cartilagem⁽¹²⁾.

Shimokomaki *et al.*⁽¹⁴⁾ foram os primeiros a identificar o colágeno tipo IX como um componente distinto da cartilagem. Porém, foi o isolamento e seqüenciamento de cDNA da cadeia polipeptídica do colágeno tipo IX por Ninomiya e Olsen⁽¹⁵⁾ que possibilitou o desenvolvimento de um possível modelo estrutural que demonstra que este colágeno é muito diferente dos colágenos fibrilares clássicos. O tipo IX é um membro dos colágenos denominados FACIT, ou seja, colágenos associados com fibrilas com tripla hélice interrompida^(16,17,18). Este colágeno é formado pelas cadeias $\alpha 1$ (IX), $\alpha 2$ (IX) e $\alpha 3$ (IX), codificadas por genes distintos⁽¹⁶⁾. Todas as cadeias contêm três domínios colagênicos (COL1, COL2 e COL3), com a conformação de tripla hélice helicoidal, separadas por domínios não colagênicos (NC1, NC2 e NC3)⁽¹⁹⁾. Os polipeptídeos formam uma estrutura retilínea com cerca de 190 nm de comprimento. Dentro do domínio NC3 da cadeia $\alpha 2$ (IX) um resíduo de serina serve como sítio de ligação para glicosaminoglicanos, como o sulfato de condroitina⁽¹⁰⁾. Em consequência deste fato, o colágeno tipo IX foi classificado por muito tempo como um proteoglicano⁽¹⁹⁾. Duas formas de colágeno tipo IX são sintetizadas: uma curta e uma longa, sendo a forma longa a que contém um grande domínio amino-terminal (NC4), a mais comum em cartilagem⁽¹⁹⁾.

O colágeno tipo XI é do tipo fibrilar, formado pelas cadeias $\alpha 1$ (XI), $\alpha 2$ (XI) e $\alpha 3$ (XI), com comprimento de 300nm^(20,21,22,23). Este colágeno, durante a fibrilogênese, retém um de seus domínios globulares⁽²⁴⁾.

Os colágenos tipos XI e II são extremamente similares com relação a suas cadeias $\alpha 3$ (XI) e $\alpha 1$ (II), codificadas pelo mesmo gene. Porém, o alto grau de glicosilação da cadeia $\alpha 3$ (XI) indica diferenças no processo pós-translacional. O colágeno tipo XI também tem similaridade com o colágeno tipo V, proteína codistribuída com o colágeno tipo I, uma vez que foi demonstrado significativa seqüência homóloga entre $\alpha 1$ (XI) e $\alpha 1$ (V) e entre $\alpha 2$ (XI) e $\alpha 2$ (V)⁽²⁵⁾.

O colágeno tipo X, também cartilagem-específico, é um homotrímero, consideravelmente mais curto que os colágenos tipos II e XI. O tipo X possui domínios helicoidais e não helicoidais, além de um grande domínio não helicoidal carboxi-terminal. Este colágeno é mais abundante em cartilagem hipertrófica, na transição entre cartilagem e osso⁽²⁶⁾.

Outros colágenos, também presentes em tecidos não cartilaginosos, têm sido identificados em cartilagem. O colágeno tipo VI, embora escasso em cartilagem, é bem caracterizado. Este colágeno está associado com fibrilas formando filamentos, com característico bandeamento de 100nm de periodicidade. O tipo VI é composto de tetrâ-

meros organizados em dímeros ou monômeros, em um processo envolvendo pontes de dissulfeto. O monômero de colágeno VI consiste de um grande domínio globular ligado a uma curta tripla hélice de 105nm, composta por três cadeias, $\alpha 1$ (VI), $\alpha 2$ (VI) e $\alpha 3$ (VI) com pesos moleculares de 140, 140 e 250Kd, respectivamente⁽²⁷⁾.

Mais recentemente, o colágeno tipo III também foi encontrado associado com fibrilas de colágeno tipo II em cartilagem normal⁽⁹⁾.

Estudos conduzidos independentemente sugerem o modo como os colágenos II, IX e XI estão organizados dentro das fibrilas na cartilagem articular⁽¹⁰⁾. Entretanto, é necessário salientar que as fibrilas na cartilagem não são estruturas homólogas e variam em tamanho e comprimento.

O colágeno tipo II forma o arcabouço da fibrila heterotípica da cartilagem articular. O tipo XI está localizado, em grande parte, dentro da fibrila, onde está ligado ao colágeno tipo II através de ligações cruzadas⁽¹⁰⁾. O colágeno tipo XI é fundamental na fibrilogênese, pois regula o diâmetro da fibrila de colágeno, através de um domínio globular voltado para a superfície da fibrila, que impede a adição extra de colágeno tipo II e, assim, garante a formação de fibrilas finas^(10,28,29). Segundo Blaschke *et al.*⁽³⁰⁾, o controle do diâmetro das fibrilas heterotípicas da cartilagem é uma propriedade do colágeno tipo XI, embora o colágeno tipo IX seja importante para aumentar a eficiência da formação das fibrilas.

O colágeno tipo XI tem sido detectado na região pericelular e através da matriz, sugerindo que parte das moléculas deste colágeno não está no interior das fibrilas heterotípicas⁽³¹⁾. Recentemente, demonstrou-se que colágeno tipo XI nativo liga-se a heparina e glicosaminoglicanos, como o sulfato de heparina e o sulfato de dermatana, sugerindo que o colágeno tipo XI pode ligar-se ao sulfato de heparina na superfície dos condrócitos⁽³³⁾. Estes estudos apontam para a importância do colágeno XI na manutenção da integridade e coesão da matriz extracelular da cartilagem, principalmente na região pericelular, em razão das interações entre domínios da tripla hélice do colágeno XI com alguns glicosaminoglicanos.

Em contraste, o colágeno tipo IX está localizado no exterior das fibrilas heterotípicas^(19,34) (Figura 1). Grande parte deste colágeno faz ligações cruzadas com as regiões N-telopectídeas e C-telopectídeas do colágeno tipo II, o que presumivelmente significa que moléculas de colágeno tipo IX estão covalentemente ligadas a moléculas de colágeno tipo II na superfície das fibrilas de colágeno^(12,34). Além disso, as moléculas de colágeno tipo IX estão ligadas umas

às outras através de pontes intermoleculares⁽¹⁰⁾. Portanto, as funções propostas para o colágeno tipo IX variam entre: oferecer espaçamento entre fibrilas individuais; atuar como uma “cola”, que liga fibrilas de colágeno tipo II diferentes⁽³⁵⁾; ligar-se a proteoglicanos e outras moléculas da matriz e, deste modo, contribuir para a ligação das fibrilas de colágeno com outros elementos da matriz⁽⁷⁾. Deste modo, todas estas características são consistentes com a idéia de que o colágeno tipo IX seja uma ponte entre a matriz fibrilar e outras moléculas da cartilagem⁽¹⁶⁾ (Figura 1).

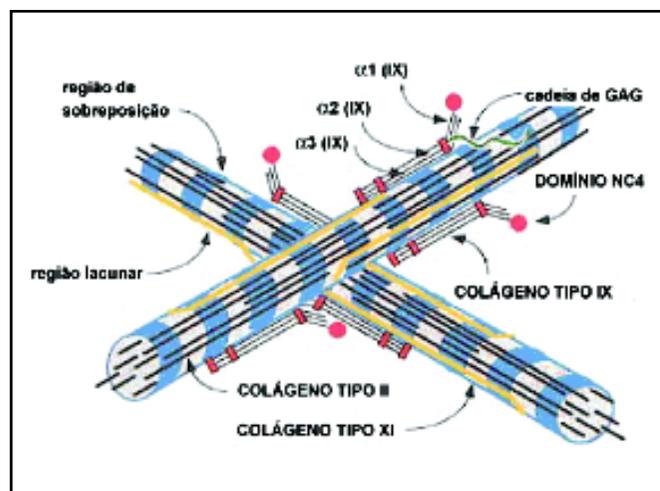


FIGURA 1— Diagrama mostrando a estrutura molecular das fibrilas de colágeno na cartilagem. As fibrilas são formadas de uma ordem alternada de moléculas de colágeno II (linhas pretas) e colágeno tipo XI (linhas amarelas). As moléculas de colágeno IX estão localizadas na superfície das fibrilas. Para maior nitidez, o sítio de ligação para glicosaminoglicanas (GAG) na cadeia $\alpha 2(\text{IX})$ é somente mostrado para uma molécula de colágeno tipo IX no diagrama (Olsen, 1997).

CARTILAGEM ARTRÓSICA

A resposta da cartilagem articular normal à injúria ou degeneração artrósica é vista como uma tentativa de reparação ineficiente; as propriedades bioquímicas e mecânicas do novo tecido diferem da cartilagem original, resultando numa função inadequada ou alterada. As mudanças da cartilagem na osteoartrose caracterizam-se inicialmente pelo esgarçamento e fibrilação da superfície articular⁽³⁶⁾. Além disso, observa-se fragilização da rede de colágeno, perda de fragmentos de proteoglicanos para o fluido sinovial e acúmulo de água no tecido cartilaginoso. Em decorrência de todos esses eventos, ocorre aumento no volume do tecido, uma vez que a rede de colágeno fragilizada não exerce a tensão necessária,

para conter a pressão osmótica de pró-hidratação exercida pelos proteoglicanos remanescentes.

Os condrócitos podem proliferar e formar aglomerados celulares, havendo além disso aumento na síntese da matriz como tentativa de reparação tecidual. Entretanto, na fase crônica as enzimas degenerativas superam a capacidade sintética e a reparação falha. Com a progressão da fibrilação na superfície, as alterações tornam-se mais profundas no tecido, a cartilagem é perdida e o osso subcondral torna-se espessado. Nódulos de osso ou osteófitos frequentemente formam-se na região lateral da interface cartilagem-osso. Estes podem, ocasionalmente, crescer sobre áreas adjacentes erodidas, podendo ocorrer a formação sobre o osteófito de tecido fibrocartilaginoso, refletindo uma reparação inadequada da cartilagem.

METABOLISMO NA CARTILAGEM ARTRÓSICA

O condrócito sofre a ação reguladora de dois tipos de mediadores: os pró-catabólicos (citocinas) e os pró-anabólicos (fatores de crescimento), que, através de liberação parácrina e/ou autócrina, podem promover junto ao condrócito a ativação de mecanismos que resultam na degradação ou regeneração da cartilagem⁽³⁷⁾.

A degradação na cartilagem articular é mediada principalmente por enzimas zinco-dependentes, denominadas metaloproteases (MMP) ou matrixins. Estas enzimas são ativas em pH neutro e podem digerir sinergicamente todas as macromoléculas da matriz. Existem três grupos de metaloproteases: colagenase, gelatinase e estromelina⁽³⁸⁾.

As colagenases específicas incluem a MMP-1 (colagenase-1), a MMP-8 (colagenase-2) e a MMP-13 (colagenase-3). Este grupo distingue-se dos outros pela sua habilidade para degradar regiões da tripla hélice helicoidais, dos colágenos intersticiais I, II e III⁽³⁹⁾. As gelatinases englobam a MMP-2 (gelatinase A) e a MMP-9 (gelatinase B) e degradam os colágenos tipos IV, V, VII e XI, agindo de forma sinérgica com as colagenases na clivagem dos colágenos degradados (gelatins). Além disso, degradam a elastina, agregans e proteínas de ligação da cartilagem. O subgrupo da estromelina compreende a MMP-3 e MMP-10, que podem degradar os colágenos de membrana basal (colágeno IV), proteoglicanos e glicoproteínas da matriz, bem como vários outros componentes da matriz extracelular, incluindo agregans, fibronectina e laminina⁽³⁹⁾. Os colágenos tipo III, IX e X, além dos telopeptídeos dos colágenos I, II e XI são clivados pela MMP-3^(38, 39).

Existem outras metaloproteases como: a MMP-7, que digere uma variedade de substâncias, como colágenos e proteoglicanos; a MMP-11, que tem fraca ação proteolítica para fibronectina, laminina, proteoglicanos e colágenos degradados (gelatins); a MMP-12, que digere a elastina e a MT-MMP, encontrada na superfície das células que ativa a proMMP-2⁽³⁹⁾.

Os mais importantes agentes inibitórios das metaloproteases são os inibidores teciduais das metaloproteases (TIMP1, TIMP2 e TIMP3), que se ligam à forma ativa da enzima, formando complexos na proporção de 1:1, e, deste modo, bloqueando sua atividade.

No processo artrósico existe um desequilíbrio entre a produção de metaloproteases e seus inibidores, com predomínio das primeiras⁽⁴⁰⁾. Estudos em cartilagem artrósica, proveniente de modelo experimental em cães, demonstraram níveis aumentados de plasmina e seus ativadores, indicando que este tecido oferece condições favoráveis para a síntese e ativação de metaloproteases. O aumento de metaloproteases juntamente com o decréscimo nos níveis de TIMP contribuem para a degradação enzimática da cartilagem⁽⁴¹⁾.

Na cartilagem articular artrósica estão presentes várias metaloproteases como a MMP-9, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-13 e MT1-MMP (metaloprotease de membrana tipo 1), encontradas em concentrações diferentes, variando de acordo com o estágio de degradação do tecido^(42,43,44).

Mehraban *et al.*⁽⁴⁵⁾, utilizando o modelo de meniscectomia parcial em coelhos, demonstraram que existe uma regulação aumentada de RNA mensageiro para pro-MMP1 e pro-MMP3, tanto durante os estágios iniciais da doença, quando poucas lesões são vistas, quanto em estágios mais avançados, quando lesões proeminentes estão presentes. Isso indica que a transcrição de genes para metaloproteases é um evento inicial e aumenta com a progressão da doença. Além disso, constataram que a transcrição para MMP-3 foi maior que a transcrição para MMP-1, tanto no início da doença quanto em estágios mais avançados. Esta diferença de expressão foi mantida, também, em cultura de condrocitos em monocamada. Ainda, no fluido sinovial de pacientes com osteoartrose foram encontradas concentrações de MMP-3 muito maiores que de seus inibidores⁽⁴⁶⁾.

Em estudo utilizando amostras de cartilagem de pacientes com osteoartrose, foi demonstrado que o aumento da expressão de RNA mensageiro para MMP-9 coincide com a gravidade da degradação da cartilagem⁽⁴⁷⁾. Neste estudo, a intensidade da degradação da cartilagem foi determinada

pela extensão de fibrilação da superfície e a expressão de RNA mensageiro por hibridação *in situ*. Ainda, observou-se que não houve aumento de expressão para MMP-9 em cartilagem com a superfície aparentemente normal, nestes mesmos pacientes.

A susceptibilidade dos colágenos do tipo II, IX e XI à ação das metaloproteases não é homogênea. Estudos imuno-histoquímicos confirmam o aumento de neo-epítomos na cartilagem artrósica, que correspondem a peptídeos decorrentes da degradação do colágeno tipo II, pelas MMP-1 (colagenase-10, MMP-8 (colagenase-2) e MMP-13 (colagenase-3)⁽⁴⁸⁾.

Eyre e Wu⁽¹⁰⁾ mostraram que a estromelina é um tipo de metaloprotease com alta afinidade para clivar as moléculas de colágeno tipo IX no seu domínio NC2, bem como para clivar os telopeptídeos do colágeno tipo II. Yu *et al.*⁽⁴⁹⁾ demonstraram que a gelatinase cliva o colágeno tipo XI íntegro, mas só é capaz de degradar o colágeno tipo II desnaturado. Outras enzimas também são capazes de degradar a matriz extracelular, tais como: a cathepsina D, que pode degradar agregans; as cathepsinas B e L, que clivam regiões telopeptídeas dos colágenos tipos I e II, resultando em fibrilas de colágeno despolimerizadas⁽³⁹⁾, além de agregans e regiões helicoidais dos colágenos IX e XI. Há ainda as serino proteases, como a plasmina, que podem degradar a matriz extracelular diretamente ou através da ativação de precursores de metaloproteases.

A articulação osteoartrósica pode também promover liberação de mediadores pró-inflamatórios, sintetizados pelos condrocitos e pelas células inflamatórias presentes na membrana sinovial, tais como a interleucina (IL) 1, a mais importante citocina pró-catabolismo, além do TNF α (fator de necrose tumoral alfa) e IL-6⁽⁵⁰⁾. Também podem participar as IL-8 e IL-17 e o LIF (fator de inibição de leucócitos)⁽⁵¹⁾. A IL-1 e o TNF α podem contribuir para a destruição da articulação através da indução da liberação de metaloproteases e ativação de enzimas líticas, via elevação do plasminogênio e seus ativadores, além da diminuição de produção de TIMP e dos inibidores do plasminogênio^(52,53). Além disso, tanto a IL-1 como o TNF α inibem a síntese de componentes da matriz extracelular. A IL-1 inibe a síntese de agregam e suprime a síntese dos colágenos II e IX, já referidos anteriormente, e aumenta a produção dos colágenos I e III, resultando numa reparação tecidual inadequada^(54,55,56).

Além das metaloproteases e citocinas responsáveis pela degradação da cartilagem articular na osteoartrose, também tem sido salientada a contribuição do óxido nítrico

(NO) na patogenia desta doença. O óxido nítrico é produzido em grandes quantidades por condrócitos ativado por citocinas e exerce vários efeitos catabólicos, como: inibição da síntese de colágeno e proteoglicanos; ativação de metaloproteases; inativação de TIMP; inibição da proliferação de condrócitos; interferência na sinalização de integrinas e indução de apoptose de condrócitos *in vitro*^(51,57).

Deste modo, muitos são os mecanismos envolvidos na patogenia da osteoartrose, levando à degradação da cartilagem e perda da função articular. Entretanto, até o momento, o tratamento desta doença está baseado em drogas direcionadas, predominantemente, para o controle da dor e/ou inflamação associada com sinovite, mas que não reduzem a destruição da cartilagem. Do mesmo modo, a utilização dos denominados condroprotetores não parece

ser suficiente para conter o processo de degradação, nem induzir aparentemente a produção da matriz cartilaginosa pelos condrócitos.

Atualmente, estão sendo testados em modelos experimentais inibidores sintéticos de metaloproteases com o objetivo de controlar a atividade destas enzimas e, conseqüentemente, prevenir a destruição da matriz cartilaginosa. Contudo, estudos desenvolvidos em humanos com estas substâncias têm resultado em uma série de reações adversas, o que tem limitado seu uso.

A utilização de modelos experimentais para o estudo da etiopatogenia da osteoartrose e de todos os mecanismos envolvidos neste processo pode fornecer informações importantes para o desenvolvimento de uma terapêutica mais direcionada ao bloqueio do processo degenerativo.

REFERÊNCIAS

1. Troyer H: Experimental models of osteoarthritis: a review. *Semin Arthritis Rheum* 11: 362-74, 1982.
2. Hough-Jr AJ: Pathology of osteoarthritis. In: McCarty DJ. *Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology*. Ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1699-721, 1993.
3. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD: *The extracellular matrix of animals. Molecular biology of the cell*. 3. ed. New York & London, Garland, 971-84, 1994.
4. Brandt KD, Mankin HJ: Pathogenesis of osteoarthritis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. 4. ed. *Textbook of rheumatology*. Philadelphia, Saunders, 1355-65, 1993.
5. Linsenmayer TF: Collagen. In: Hay ED. *Cell biology of extracellular matrix*. 2. ed. New York, Plenum Press, 7-43, 1991.
6. Hay ED: Matrix assembly. In: Hay ED. *Cell biology of extracellular matrix*. 2. ed New York, Plenum Press, 221-49, 1991.
7. Cremer MA, Rosloniec EF, Kang AH: The cartilage collagens: a review of their structure, organization, and role in the pathogenesis of experimental arthritis in animals and in human rheumatic disease. *J Mol Med* 76: 275-88, 1998.
8. Duance VC, Vaughan-Thomas A, Wardale RJ, Wotton SF: The collagens of articular and meniscal cartilagens. In: Arquer CW, Caterson B, Ralfs JR. ed. *Biology of the synovial joint*. Amsterdam, Haewood Academic, 135-163, 1999.
9. Young RD, Lawrence PA, Duance VC, Aigner T, Monaghan P: Immunolocalization of collagen types II and III in single fibrils of human articular cartilage. *J Histochem Cytochem* 48: 423-32, 2000.
10. Eyre DR, Wu J-J: Collagen structure and cartilage matrix integrity. *J Rheumatol* S43: 82-5, 1995.
11. Bos KJ, Holmes DF, Kadler KE, McLeod D, Morris NP, Bishop PN: Axial structure of the heterotypic collagen fibrils of vitreous humour and cartilage. *J Mol Biol* 306: 1011-22, 2001.
12. Mendler M, Eich-bender SG, Vaughan L, Winterhalter KH, Bruckner P: Cartilage contains mixed fibrils of types II, IX, and XI. *J Cell Biol* 108: 191-7, 1989.
13. Eyre DR: The collagens of articular cartilage. *Semin Arthritis Rheum* 21: 2-11, 1991.
14. Shimokomaki M, Duance VC, Bailey AJ: Identification of a new disulphide bonded collagen from cartilage. *FEBS Letters Amsterdam* 121: 51-4, 1980.
15. Ninomiya Y, Olsen BR: Synthesis and characterization of cDNA encoding a cartilage-specific short collagen. *Proc Natl Acad Sci* 81: 3014-8, 1984.
16. Shaw LM, Olsen BR: Collagens in the FACIT group: diverse molecular bridges in extracellular matrix. *TIBS* 16: 191-4, 1991.
17. Olsen BR: New insights into the function of collagens from genetic analysis. *Curr Opin Cell Biol* 2: 720-7, 1995.
18. Van der Rest M, Mayne R: Type IX collagen. In: Mayne R, Burgeson RE: *Structure and Function of Collagen Types*. ed., New York, Academic Press, 195-221, 1987.
19. Olsen BR: Collagen IX. *Int J Biochem Cell Biol* 29: 555-8, 1997.
20. Sykes BC, Baile AJ: Molecular weight heterogeneity of the α -chain sub-units of collagen. *Biochem Biophys Res Commun* 43: 340-45, 1971.
21. Burgeson RE, Hollister DW: Collagen heterogeneity in human cartilage: identification of several new collagen chains. *Biochem Biophys Res Commun* 87: 1124-31, 1979.
22. Reese CA, Mayne R: Minor collagens of chicken hyaline cartilage. *Biochemistry* 20: 5443-8, 1981.
23. Von der Mark K, van Menxel M, Wiedemann H: Isolation and characterization of new collagens from chick cartilage. *Eur J Biochem* 124: 57-62, 1982.
24. Morris NP, Bachinger HP: Type XI collagen is a heterotrimer with the composition (α 1, α 2 e α 3) retaining non-triple-helical domains. *J Biol Chem* 262: 11345-50, 1987.
25. Mayne R, Brewton RG: New members of the collagen superfamily. *Curr Opin Cell Biol* 5: 883-90, 1993.
26. Schmid T, Popp R, Linsenmayer TF: Hypertrophic cartilage matrix- Type X collagen, supramolecular assembly, and calcification. *Ann Acad Sci* 580: 64-80, 1990.

27. Chu MN, Pan T-C, Conway D, Saitta DS, Kuo H-J, Deutzmann R: The structure of type VI collagen. *Ann Acad Sci* 580: 55-81, 1990.
28. Gregory K, Oxford JT, Chen Y: Structural organization of distinct domains within the non-collagenous N-terminal region of collagen type XI. *J Biol Chem* 275: 11498-506, 2000.
29. Keene DR, Oxford JT, Morris NP: Ultrastructural localization of collagen types II, IX, and XI in the growth plate of human rib and fetal bovine epiphyseal cartilage: type XI collagen is restricted to thin fibrils. *J Histochem Cytochem* 43: 967-79, 1995.
30. Blaschke UK, Eikenberry EF, Hulmes DJS, Galla HJ, Bruckner P: Collagen XI nucleates self-assembly and limits lateral growth of cartilage fibrils. *J Biol Chem* 275: 10370-8, 2000.
31. Ricard-Blum S, Hartmann DJ, Herbage D, Payen-Meyran C, Ville G: Biochemical properties and immunolocalization of minor collagens on fetal calf cartilage. *FEBS Lett* 146: 343-47, 1982.
32. Smith-Jr GN, Hasty K, Brandt KD: Type XI collagen is associated with the chondrocyte surface in suspension culture. *Matrix* 9: 186-92, 1989.
33. Vaughan-Thomas A, Young RD, Phillips AC, Duance VC: Characterization of type XI collagen – glycosaminoglycan interactions. *J Biol Chem* 276: 5303-9, 2001.
34. Eyre DR, Apon S, Wu JJ, Ericsson LH, Walsh KA: Collagen type IX: Evidence for covalent linkages to type II collagen in cartilage. *FEBS Lett* 220: 337-41, 1987.
35. Smith GNJr, Brandt KD: Hypothesis: Can type IX collagen “glue” together intersecting type II fibers in articular cartilage matrix? A proposed mechanism. *J Rheumatol* 19: 14-7, 1992.
36. Reife RA, Stuart JM, Hasty KA: Pathological cartilage degradation in human arthritides. In: Woessner JF, Howell DS, Dekker M, eds. *Joint cartilage degradation*, NY, 230-252, 1995.
37. Howell DS, Pelletier J-P: Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: McCarty DJ, Koopman WJ. *Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology*. 12. ed, Philadelphia, London, Lea & Febiger, 1723-34, 1993.
38. Reynolds JJ: Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: a functional balance in tissue degradation. *Oral Dis* 2: 70-6, 1996.
39. Nagase H, Okada Y: Proteinases and matrix degradation. In: Kelley WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. 5. ed., *Textbook of rheumatology*, Philadelphia, Saunders, 323-42, 1997.
40. Dean DD, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Howell DS, Woessner Jr JF: Evidence for metalloproteinase and metalloproteinase inhibitor imbalance in human osteoarthritic cartilage. *J Clin Invest* 84: 678-85, 1989.
41. Pelletier JP, Mineau F, Faure MP, Martel-Pelletier J: Imbalance between the mechanisms of activation and inhibition of metalloproteinases in the early lesions of experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 33: 1466-76, 1990.
42. Nguyen Q, Mort JS, Roughley PJ: Preferential mRNA expression of prostromelysin relative to procollagenase and in situ localization in human articular cartilage. *J Clin Invest* 89: 1189-97, 1992.
43. Freemont AJ, Hampson V, Tilman R, Goupille P, Taiwo Y, Hoyland JA: Gene expression of matrix metalloproteinases 1, 3, and 9 by chondrocytes in osteoarthritic human knee articular cartilage is zone and grade specific. *Ann Rheum Dis* 56: 542-9, 1997.
44. Shlopov BV, Lie WR, Mainardi CL, Cole AA, Chubinskaya S, Hasty KA: Osteoarthritic lesions: involvement of three different collagenases. *Arthritis Rheum* 40: 2065-74, 1997.
45. Mehraban F, Kuo SY, Riera H, Chang C, Moskowitz RW: Prostromelysin and procollagenase genes are differentially up-regulated in chondrocytes from the knees of rabbits with experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 8: 1189-97, 1994.
46. Ishiguro N, Ito T, Ito H, et al: Relationship of matrix metalloproteinases and their inhibitors to cartilage proteoglycan and collagen turnover. Analyses of synovial fluid from patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 42: 129-36, 1999.
47. Tsuchiya K, Maloney WJ, Vu T, et al: Osteoarthritis: differential expression of matrix metalloproteinase-9 mRNA in nonfibrillated and fibrillated cartilage. *J Orthop Res* 15: 94-100, 1997.
48. Billingham RC, Dahlberg L, Ionescu M, et al: Enhanced cleavage of type II collagen by collagenases in osteoarthritic articular cartilage. *J Clin Invest* 99: 1534-45, 1997.
49. Yu LP, Smith Jr GN, Brandt KD, Capello W: Type XI collagen-degrading activity in human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 33: 1626-32, 1990.
50. Fuller R, Hirose-Pastor E: Osteoartrose. In: Yoshinary NH, Bonfá EDO. ed. *Reumatologia para o clínico*. São Paulo, Roca, 139-48, 2000.
51. Seda H, Seda AC: Osteoartrite. In: Moreira C, Carvalho MA. 2.ed. *Reumatologia diagnóstica e tratamento*. Minas gerais, MEDSI, 289-308, 2001.
52. Arner EC, Kirkland JJ: Effect of interleukin-1 on the size distribution of cartilage proteoglycans as determined by sedimentation field flow fractionation. *Biochim Biophys Acta* 993: 100-7, 1989.
53. Lotz M, Blanco FJ, Von Kempis J, et al: Cytokine regulation of chondrocyte functions. *J Rheumatol Suppl* 43: 104-8, 1995.
54. Tyler JA: Articular cartilage cultured with catabolin (pig interleukin 1) synthesizes a decreased number of normal proteoglycan molecules. *Biochem J* 227: 869-78, 1985.
55. Goldring MB, Birkhead J, Sandell LJ, Kimura T, Krane SM: Interleukin-1 suppresses expression of cartilage-specific types II and IX collagens and increases types I and III collagens in human chondrocytes. *J Clin Invest* 82: 2026-37, 1988.
56. Nietfeld JJ, Wilbrink B, Den Otter W, Huber J, Bruning-Huber O: The effect of human interleukin-1 on proteoglycan metabolism in human and porcine cartilage explants. *J Rheumatol* 17: 818-26, 1990.
57. Pelletier JP, Jovanovic D, Fernandes JC, et al: Reduced progression of experimental osteoarthritis in vivo by selective inhibition of inducible nitric oxide synthase. *Arthritis Rheum* 41: 1275-86, 1998.