

Received: 2013.06.12
Accepted: 2014.01.27
Published: 2014.05.21

Osteoartroza: etiologia, czynniki ryzyka, mechanizmy molekularne*

Osteoarthritis: etiology, risk factors, molecular mechanisms

Michał Chojnacki¹, Adam Kwapisz², Marek Synder², Janusz Szemraj¹

¹Zakład Biochemii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Klinika Ortopedii i Ortopedii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Osteoartroza jest to nieuleczalna choroba stawów objawiająca się stopniowo postępującymi zmianami zwyrodnieniowym, prowadzącymi do przedwczesnej niepełnosprawności ruchowej. Główną przyczyną powstawania tych zmian są zaburzenia równowagi pomiędzy procesami degeneracji a regeneracji struktur chrząstki stawowej. Dotychczas zidentyfikowano wiele czynników ryzyka sprzyjających rozwojowi choroby zwyrodnieniowej stawów. Wśród nich można wyróżnić: wiek, masę ciała, przebyte urazy stawów, aktywność sportowa, płeć oraz obciążenia genetyczne. Najnowsze doniesienia naukowe potwierdzają, że patogenezę zmian osteoartrotycznych w stawach jest złożona i przebiega na wielu płaszczyznach. Główną rolę w procesie degeneracji chrząstki stawowej odgrywają enzymy z rodziny metaloproteinaz. Aktywność tych enzymów regulowana jest przez liczne cytokiny prozapalne, czynniki transkrypcyjne oraz miRNA. Dokładna analiza wszystkich procesów zachodzących w stawie objętym procesem chorobowym jest niezbędna do opracowania skutecznych strategii terapeutycznych.

Słowa kluczowe:

chrząstka stawowa • czynniki ryzyka • matriks zewnątrzkomórkowe • metaloproteinazy • miRNA • osteoartroza • proteoglikany

Summary

Osteoarthritis is an incurable joint disease manifesting itself with gradually progressing degenerative changes, leading to premature motor disability. These changes mainly occur owing to an imbalance between the processes of degeneration and regeneration of articular cartilage structures. Until now many risk factors favoring the development of degenerative joint disease have been identified. These include age, weight, previously sustained traumas to joints, sports, sex and genetic predisposition. The latest scientific reports confirm that the pathogenesis of changes in osteoarthritic joints is complex and occurs on many levels. Enzymes belonging to the metalloproteinases family are mainly responsible for the degeneration of articular cartilage. Their activity is regulated by numerous pro-inflammatory cytokines, transcription factors and miRNA. A thorough analysis of all processes occurring in the afflicted joints needs to be carried out before effective therapeutic strategies can be developed.

Keywords:

articular cartilage • risk factors • extracellular matrix • metalloproteinases • miRNA • osteoarthritis • proteoglycans

* Praca finansowana ze środków grantu naukowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr grantu: 502-03/6-086-01/502-64-059.

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1103551>

Word count: 4841
Tables: –
Figures: 2
References: 102

Adres autora: prof. dr hab. n. med. Janusz Szemraj, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Biochemii Medycznej, ul. Mazowiecka 6/8, 92-215 Łódź; e-mail: jszemraj@csk.am.lodz.pl

Wykaz skrótów: **ADAMTS** – dizentygryna i metaloproteinaza zawierająca motywy podobne do trombospondyny, **ALK5** - receptor TGF-β, **BMI** – współczynnik masy ciała, **ChZS** – choroba zwyrodnieniowa stawów, **COL2A1** – kolagen typu II alfa 1, **COX-2** – cyklooksigenaza 2, **DDR-2** - receptor domeny dysko- idynowej 2, **ELF-3** – nabłonkowo swoisty czynnik transkrypcyjny ELF-3, **ERK** – kinaza regulowana sygnałem zewnątrzkomórkowym, **ETS** - czynnik transkrypcyjny (E26 transformation-specific), **GAG** – glikozaminoglikan, **GDF-5** – czynnik wzrostu i różnicowania 5, **IGF** – insulinopodobny czynnik wzrostu, **IGFBP-5** – białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 5, **IL** – interleukina, **JAK** - nie-receptorowe kinazy tyrozynowe Janusa, **MAPK** – kinazy białek aktywowane przez miogeny, **MEK** - kinaza białkowa aktywowana mitogenami, której aktywność regulują czynniki pozakomórkowe, **miRNA** – mikrona, **MMP**- metaloproteinaza, **NF-κB** – transkrypcyjny czynnik jądrowy kappa B, **NLPZ** – niesteroidowe leki przeciwzapalne, **RAF** – specyficzna kinaza serynowo-treoninowa, **RAS** – białko odpowiedzialne za stymulację licznych szlaków przekazywania wewnątrzkomórkowych sygnałów, **RTK** - kinaza receptora tyrozyny, **STAT** - czynnik transdukcji i transkrypcji sygnału, **TACE** – konwertaza TNF-α, **TGF-β** – transformujący czynnik wzrostu beta, **TIMP** – tkankowy inhibitor metaloproteinaz, **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworów alfa

WSTĘP

Osteoartroza jest najczęściej występującą przewlekłą chorobą układu mięśniowo-kostnego [100]. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych choruje około 27 mln ludzi, a na całym świecie około 135 mln ludzi (z czego 80% to osoby po 65 roku życia) [48]. Corocznie w samych tylko Stanach Zjednoczonych choroba ta generuje koszty w systemie opieki zdrowotnej na poziomie 60 miliardów dolarów i prognozuje się, że do 2020 r. wartości te wzrosną o około 15% [21]. Na podstawie badań radiologicznych u pacjentów do 65 roku życia stwierdza się cechy choroby u więcej niż 80% populacji, 40% ludzi skarży się na dolegliwości bólowe stawów, a 10% osób zgłasza ograniczenia ich ruchomości [14,52]. Chorobę zwyrodnieniową stawów (ChZS) bardzo trudno zdefiniować, ponieważ jej skomplikowana patofizjologia nie pozwala jednoznacznie podać przyczyn zmian zwyrodnieniowych. Na sympozjum Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w Monterey w 1994 roku Amerykańscy chirurdzy ortopedzi przyjęli uniwersalną definicję osteoartrozy. Według niej choroba zwyrodnieniowa stawów powstaje w wyniku mechanicznych, jak i biologicznych zmian zwyrodnieniowych. Prowadzą one do destabilizacji i zmian w równowadze pomiędzy procesami degradacji a syntezą struktur chrząstki i warstwy podchrzęstnej kości [61]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaliczyła ją do jednego z 10 głównych problemów zdrowotnych mających znaczący wpływ na społeczeństwo, a lata 2000-2010 zostały nazwane „Dekadą Kości i Stawów”. W czasie choroby następuje systematyczna degradacja chrząstki i zwężanie jamy (szczeliny) stawo-

wej, która prowadzi do przedwczesnej niepełnosprawności ruchowej. Wiele czynników sprzyja powstawaniu tego schorzenia, np. czynniki genetyczne, metaboliczne lub wynikające z urazów mechanicznych [8,27]. W konsekwencji prowadzi to do zmian morfologicznych, biochemicznych i na poziomie molekularnym. Zmiany te dotyczą zarówno komórek jak i otaczającej je macierzy. W wyniku choroby zwyrodnieniowej stawów następuje zwłóknienie, rozmiękczenie oraz ubytek chrząstki stawowej. Jednocześnie dochodzi do sklerotyzacji warstwy podchrzęstnej, powstawania osteofitów i geod kostnych. Chorobie towarzyszy silny ból, sztywność stawów, trzeszczenie, osłabienie i ograniczenie ruchomości stawów, postępujący stan zapalny, i zwiększona podatność na uszkodzenia [39].

CZYNNIKI RYZYKA

Wiek

Jako jeden z pierwszych, analizie poddano wpływ starzenia się organizmu na występowanie zmian degeneracyjnych stawu. W wyniku analizy wieku pacjentów, częstości występowania choroby zwyrodnieniowej ustalono znaczny wzrost zachorowań u kobiet powyżej 40 roku życia i mężczyzn powyżej 50 roku życia. Częstość występowania osteoartrozy u osób powyżej 80 roku życia sięga 44% [22,23]. Pacjenci w zaawansowanym wieku prowadzą stacjonarny tryb życia, cierpią na inne towarzyszące choroby przewlekłe, obniża się u nich efektywność procesów regeneracyjnych (spadek syntezy czynników wzrostu). Z wiekiem komórki i tkanki

tracą zdolność do utrzymywania hemostazy. Chondrocyty słabiej reagują na stymulację czynników wzrostu przez co obniża się synteza białek macierzy zewnątrzkomórkowej. Najlepiej poznanym skutkiem starzenia się matriks zewnątrzkomórkowego jest modyfikacja białek. W wyniku tego procesu dochodzi do spontanicznej nieenzymatycznej glikacji białek. Najczęściej modyfikowanym białkiem jest kolagen typu II. Upośledza to biomechaniczne właściwości chrząstki, tzn. zwiększa ich sztywność i wrażliwość na urazy [18].

Uszkodzenia powstałe na skutek oddziaływania stresu oksydacyjnego, które nasilają się z wiekiem najprawdopodobniej mają znaczący wpływ na rozwój osteoartrozy. W przeprowadzonych badaniach u pacjentów z rozwiniętą osteoartrozą stwierdzono znaczący wzrost stężenia wolnych rodników tlenu [44] oraz spadek poziomu dysmutazy ponadtlenkowej [78]. Zauważano, że w przebiegu osteoartrozy znacząco nasilają się procesy stresu oksydacyjnego, co odpowiada za patogenezę tego procesu. Badania wskazują, że wolne rodniki prowadzą do uszkodzenia chrząstki stawowej poprzez oddziaływanie na białka chrząstki stawowej - proteoglikany oraz kolagen. Wiele mediatorów, cytokin, takich jak IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α może stymulować wytwarzanie wolnych rodników tlenu. Wolne rodniki degradują białka macierzy zewnątrzkomórkowej oraz hamują tworzenie nowych włókien kolagenu. Nadmierne wytwarzanie wolnych rodników tlenu wywołuje także uszkodzenia DNA komórek, co w konsekwencji prowadzi do uruchomienia procesu apoptozy [101].

Wskaźnik BMI

Otyłość jako czynnik ryzyka została najlepiej opisana i jest najłatwiejszą do zminimalizowania przyczyną rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów. U ludzi z otyłością zauważono zwiększone występowanie zmian zwyrodnieniowych w stawach kolanowych, tzw. gonartroza, wzrasta także zagrożenie obustronnego występowania tej choroby. Należy podkreślić znaczący wzrost obciążeń stawu kolanowego wraz ze wzrostem masy ciała. Udowodniono związek między zwiększonym BMI, a występowaniem choroby zwyrodnieniowej u osób powyżej 55 roku życia. W badaniu Farmingham wykazano, że u kobiet utrata 5 kg obniżyła ryzyko wystąpienia choroby aż o 50 %. Wykazano, że u osób otyłych narażone na ryzyko wystąpienia zwyrodnienia są także stawy biodrowe. Szacuje się, że każdy kilogram nadwagi zwiększa ryzyko wystąpienia osteoartrozy prawie o 10%. Nawet niewielkie obniżenie masy ciała poprawia stan chorych na osteoartrozę głównie stawu kolanowego. Zmniejsza objawy bólowe, spowalnia rozwój choroby, poprawia komfort życia pacjentów [26].

Leptyna

Wiele badań wskazuje, że istotną rolę w przebiegu osteoartrozy może odgrywać leptyna białko ściśle związane z otyłością. Leptyna to mały polipeptyd kodowany przez

tw. gen otyłości. Wydawało się, że leptyna jest wytwarzana tylko przez adipocyty (komórki tłuszczowe), ale okazało się, że jest również wytwarzana przez osteoblasty, chondrocyty i osteofity. Receptory leptyny zidentyfikowano w chrząstce stawowej. Hormon ten jest odpowiedzialny za regulację gospodarki energetycznej organizmu, zmniejszanie apetytu [35]. Duże stężenie leptyny w chrząstce stawowej koreluje ze zmianami patologicznymi w chrząstce. Pierwsze badania wskazywały, że leptyna stymuluje procesy anaboliczne w chrząstce, wzmacnia syntezę proteoglikanów i przypisywano jej główną funkcję w metabolizmie chrząstki. Podanie leptyny dostawowo spowodowało wzrost syntezy czynników wzrostu: IGF-1 oraz TGF- β . Te czynniki wzrostu odpowiedzialne są za aktywację procesów naprawy i odnowy chrząstki w przebiegu osteoartrozy. Kolejne eksperymenty dowiodły, że leptyna odgrywa ważną rolę w przebiegu degeneracji chrząstki stawowej. Iniekcje leptyny spowodowały wzrost stężenia enzymów proteolitycznych z grupy metaloproteinaz, które powodują degradację białek matriks zewnątrzkomórkowego [6,43]. Proponuje się wykorzystanie leptyny jako dobrego biomarkera w monitorowaniu progresji osteoartrozy, ponieważ jej stężenie dobrze koreluje ze stopniem zaawansowania zmian patologicznych w stawie [19].

Przebyte urazy

W wyniku badań Gelbera i wsp. [28] wykazano bardzo dużą zależność między występowaniem ChZS, a przebytymi wcześniej urazami stawów. Pacjenci po przebytych urazach stawu kolanowego wykazują 5-krotnie większe ryzyko wystąpienia tej choroby. Podczas wcześniejszych urazów nastąpiło uszkodzenie struktur wewnątrzstawowych np. łąkotki lub więzadeł. Osłabiona została siła mięśniowa i zmienił się rozkład obciążeń chrząstki stawowej. Jak wykazały badania osłabienie siły mięśnia czworogłowego uda może mieć wpływ na przyspieszenie zmian degeneracyjnych w obrębie stawów. Zauważono również powiązania między zaburzeniami w osi kończyn, a stabilnością stawów i w konsekwencji częstotliwości występowania zmian zwyrodnieniowych. Niestety przywrócenie stabilności kolana przez wykonanie zabiegu rekonstrukcji więzadeł stawu kolanowego nie zmniejsza ryzyka rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawu [53]. Przebyte urazy stawów u pacjentów mogą być czynnikiem kwalifikującym ich do grupy ryzyka i należałoby może tych pacjentów objąć profilaktyką skierowaną na zapobieganie pojawienia się choroby zwyrodnieniowej stawów.

Przeciążenia stawów

Większość dyscyplin sportowych wiąże się ze znacznymi obciążeniami i ryzykiem urazów. Również rodzaj podłoża (boiska trawiaste, sztuczne murawy, parkiety itd.), na którym uprawia się sport ma wpływ na przyspieszenie rozwoju choroby zwyrodnieniowej. Kontuzjogenność kończyn występuje często w grach zespołowych podczas bezpośredniego kontaktu zawodników. Ciężka praca

fizyczna na treningach sprzyja powstawaniu mikrourazów w obrębie stawów. Sportowcy trenujący z dużymi ciężarami, zawodnicy uprawiający sporty wymagające długotrwałego obciążenia stawów np. maratończycy są podatni na dwu- a nawet trzykrotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia choroby zwyrodnieniowej stawów [10]. Piłkarze również należą do grupy zwiększonego ryzyka, bardzo często cierpią z powodu licznych urazów stawów, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju osteoartrozy, tzw. osteoartrozy wtórnej czyli powstałej na skutek wcześniej przebytych urazów. Osteoarthritis Research Society International rekomenduje umiarkowany wysiłek fizyczny osobom z rozpoznaną osteoartrozą. Hamuje to postęp zmian zwyrodnieniowych w stawach.

Płeć

Osteoartroza występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn i jej przebieg jest ostrzejszy. Objawy są silniejsze u kobiet powyżej 50 roku życia oraz u kobiet w okresie pomenopauzalnym, co sugeruje, że wpływ na rozwój osteoartrozy ma także poziom hormonów [81]. Obserwacje chondrocytów chrząstki wskazują, że poziom ekspresji estrogenów oraz ich receptorów może ulec silnej deregulacji, co w konsekwencji prowadzi do zaburzenia syntezy proteoglikanów [74]. Nie ma jednoznacznych teorii sugerujących, że poziom żeńskich hormonów ma wpływ na rozwój osteoartrozy. Zauważono, że hormonalna terapia zastępcza zmniejsza ryzyko rozwoju osteoartrozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym, ale niesie ze sobą wiele zagrożeń [17].

Genetyka

Spośród czynników ryzyka wystąpienia choroby zwyrodnieniowej stawów wykazano znaczący wpływ obciążeń genetycznych pacjentów. Osteoartroza jest chorobą poligenową, na którą mają wpływ czynniki genetyczne oraz środowiskowe. Najwięcej uwagi poświęcono genom odpowiedzialnym za ekspresję kolagenu przede wszystkim: COL2A1. Dowiedziono, że niektóre postaci osteoartrozy są spowodowane mutacjami w genach odpowiedzialnych ze syntezę kolagenu [69,95]. Przeprowadzone badania wśród bliźniąt płci żeńskiej wykazały, że wpływ genów odpowiedzialny jest za 39% zmian w stawach kolanowych i aż za 65% zmian w stawach ręki. Wymienia się także mutacje w genach insulinoopornego czynnika wzrostu (IGF-1), polimorfizm w genie kodującym czynnik GDF-5 oraz receptora witaminy D, jako potencjalne czynniki ryzyka [16].

KLASYFIKACJA OSTEOARTROZY

Istnieje wiele kryteriów klasyfikacji osteoartrozy. Do najczęściej stosowanych należy podział ze względu na etiologię procesu zwyrodnienia zaproponowany przez Altmana i wsp. w 1986 roku:

- idiopatyczna - mająca nieznaną i nieuchwytną przyczynę powstania. Częściej pojawia się u starszych pacjentów,

- wtórna - która jest efektem wcześniej przebytych urazów, zaburzeń budowy stawu, przewlekłych chorób metabolicznych. Częściej pojawia się u pacjentów poniżej 40 roku życia.

Osteoartrozę można także podzielić na 2 podgrupy w zależności od liczby stawów objętych procesem zwyrodnieniowym. Choroba może się rozwijać w wielu stawach jednocześnie (postać uogólniona) lub koncentrować się w jednym stawie (miejscowo) np. w stawie kolanowym (gonartroza). Dowiedziono, że niektóre stawy są bardziej podatne od pozostałych na rozwój osteoartrozy np. stawy kolanowe, stopy, biodrowe, dłoni oraz kręgosłupa [7,12].

Stworzono także liczne podziały w zależności od obrazu radiologicznego choroby. Najpopularniejszy wydaje się podział według Kellgrena i Lawrenca przyjęty jako obowiązujący przez WHO w 1961 roku. Wyróżnia się pięć cech obrazu radiologicznego, których wielkość opisuje się pięciostopniową skalą. Cechami tymi są: występowanie osteofitów, okołostawowe kostnienie, zwężenie szpary stawowej wraz z podchrzęstną sklerotyzacją, występowanie geod kostnych i zmiany kształtu końców stawowych kości.

LECZENIE

Choroba zwyrodnieniowa stawów wciąż pozostaje w sferze badań naukowców, lekarzy ortopedów, którzy próbują znaleźć skuteczną terapię hamującą jej rozwój. Konieczne jest ograniczenie dolegliwości bólowych pacjenta oraz poprawienie funkcjonalności danego stawu. Obecnie w terapii ChZS stosowane są trzy sposoby leczenia. Przede wszystkim leczenie prowadzi się głównie przez zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). We wczesnym stadium choroby stosowany jest paracetamol, który ma mniej działań niepożądanych niż NLPZ [99]. Dotychczasowe badania wykazały największą skuteczność ibuprofenu oraz paracetamolu. Jeśli paracetamol jest nieskuteczny wprowadza się NLPZ. Wiele leków z tej grupy może prowadzić do uszkodzenia nerek oraz przewodu pokarmowego. Nie mogą ich przyjmować pacjenci z niewydolnością nerek i z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy [86]. Stwierdzono także porównywalną skuteczność leczenia przez zastosowanie selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2). Terapia selektywnymi inhibitorami COX-2 znacznie ograniczyła niepożądane działanie wynikające ze stosowania NLPZ [46]. Przy ostrych stanach zapalnych, silnym bólu, kiedy leczenie doustnymi analgetykami jest niewystarczające można zastosować dostawowe iniekcje glikokortykosteroidami. Obecnie można również zastosować dostawowe iniekcje kwasu hialuronowego, tzw. wiskosuplementację [57]. Kwas hialuronowy zwiększa lepkość mazi stawowej, elastyczność chrząstki stawowej, działa ochronnie na struktury matriksu zewnątrzkomórkowego i zmniejsza uwalnianie mediatorów prozapalnych, a także enzymów z grupy metaloproteinaz. Wydaje się również, że hamuje pro-

ces degradacji chrząstki stawowej [59]. Leczenie tą metodą daje pozytywne efekty nawet do pół roku od chwili podania. W przypadku słabej skuteczności wyżej wymienionych leków i nasilającym się bólu stosuje się leki opioidowe – tramadol lub kodeinę [30]. W czasie terapii mogą wystąpić zawroty głowy, nudności, zaparcia, senność.

W stanach silnego zaawansowania choroby, kiedy wcześniejsza terapia jest niewystarczająca bierze się pod uwagę leczenie operacyjne. Współczesna ortopedia stwarza możliwości zastosowania wielu zabiegów u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową. Najczęściej stosuje się zabiegi plastyki stawowej z dostępu klasycznego lub artroskopowego. W przypadkach znacznych ubytków i zniszczeń w strukturach stawów, niezbędna może się okazać endoprotezoplastyka.

Niezależnie od leczenia farmakologicznego, które głównie zmniejsza odczuwanie bólu należy pacjentowi uświadomić istotną rolę zabiegów rehabilitacyjnych, zmiany trybu życia i nastawienia psychicznego. Zabiegi, takie jak terapia laserowa, ultradźwięki, pole magnetyczne, akupunktura, terapia zajęciowa i ćwiczenia rehabilitacyjne w znacznym stopniu poprawiają stan stawu objętego procesem chorobowym. Ważnym aspektem terapii jest zmiana nawyków żywieniowych w celu zmniejszenia masy ciała. Redukcja masy ciała sprzyja zmniejszeniu obciążenia głównie stawów kolanowych. Pacjent powinien korzystać z pomocy sprzętu rehabilitacyjnego np. balkoniki, kule, wysięgniki, wkładki ortopedyczne, stabilizatory.

Duże znaczenie w terapii odgrywa stan psychiczny pacjenta. Zaleca się, aby tak jak we wszystkich chorobach przewlekłych, na bieżąco informować go o stanie zdrowia, o nowych możliwościach leczenia oraz o szansach powodzenia terapii. Pacjent musi współpracować z lekarzem, regularnie korzystać z konsultacji specjalistycznych oraz stosować się do ich zaleceń. W określonych przypadkach ważna jest współpraca z psychologiem, gdyż często towarzysząca chorobie depresja przyczynia się do negatywnego nastawienia pacjenta wobec terapii.

CHRZĄSTKA STAWOWA - STRUKTURA

Chrząstka stawowa jest smukłą, elastyczną, sprężystą strukturą, odporną na tarcie. Chroni kości przed biomechanicznymi urazami w czasie obciążeń stawów i ma za zadanie zapewnić swobodny, bezbolesny i precyzyjny ruch w stawie, często silnie i wielokrotnie obciążanym. Zbudowana jest z komórek zwanymi chondrocytami oraz z matriks zewnątrzkomórkowego. Matriks zewnątrzkomórkowe tworzą proteoglikany otoczone siecią włókien kolagenowych głównie typu II, ale także III, VI, IX, X, XI, XII oraz XIV. Zapewnia to wytrzymałość na rozciąganie. Kolagen stanowi około 50% suchej masy chrząstki stawowej. Proteoglikany mają bardzo silny ujemny ładunek, co pozwala im przyłączać cząsteczki wody i w rezultacie zapewnia stawom wytrzymałość na siły ścisiskające

[85,93]. W chrząstce stawowej można wyróżnić 4 warstwy: powierzchniową, pośrednią, głęboką oraz warstwę uwapnioną. Każda z nich charakteryzuje się odpowiednim ułożeniem i organizacją sieci włókien kolagenowych oraz liczbą i rodzajem proteoglikanów. Głównym typem proteoglikanu występującym w chrząstce stawowej jest agrekan. Niski poziom tarcia powierzchni stawów zapewnia chrząstka szklista, która stanowi cienką, gładką, sztywną i odporną na ścieranie strukturę. W przebiegu osteoartrozy dochodzi do przewagi procesów rozpadu nad procesami biosyntezy białek, co w konsekwencji prowadzi do nieodwracalnych zmian w strukturze chrząstki. Następuje remodeling matriks zewnątrzkomórkowego, czyli degradacja proteoglikanów oraz rozpad włókien kolagenowych. Dowiedziono, że za zmianami w strukturze chrząstki odpowiedzialna jest pourazowa nadekspresja genów kodujących enzymy proteolityczne: kolagenazy, metaloproteinazy, agrekanazy, a także mediatory stanu zapalnego i czynniki transkrypcyjne [34,88]. Chrząstka stawowa ma bardzo słabą zdolność do regeneracji, co przyczynia się do nieodwracalnego postępu osteoartrozy u chorych pacjentów [7].

BIAŁKA MATRIKS ZEWNĄTRZKOMÓRKOWEGO

Proteoglikany

Główną glikoproteiną tworzącą matriks zewnątrzkomórkowe jest proteoglikan. Cząsteczka proteoglikanu zbudowana jest z białkowego rdzenia, który jest połączony kowalencyjnie z jednym lub kilkoma „miotółkowo” ułożonymi łańcuchami glikozaminoglikanu. Glikozaminoglikany są liniowymi polisacharydami, składającymi się z powtarzających się jednostek disacharydów. Glikozaminoglikany, które występują w proteoglikanach chrząstki stawowej to: kwas hialuronowy, siarczan chondroityny i siarczan keratanu. Kwas hialuronowy jest szczególnym przedstawicielem tej grupy, ponieważ nie zawiera reszt siarczanowych oraz nie jest połączony kowalencyjnie z białkami [41]. Siarczan chondroityny oraz siarczan keratanu dzięki obecności dużej liczby reszt siarczanowych oraz grup hydroksylowych charakteryzują się wysokim ujemnym ładunkiem elektrycznym. Wykazują zdolność do silnego osmotycznego wiązania wody. W wyniku wchłonięcia wody następuje „puchnięcie tkanki”, co nadaje jej właściwości żelu, zwiększającego jej elastyczność. Proteoglikany nadają chrząstce twardość i sprężystość. Dzięki ujemnym ładunkom elektrycznym na cząsteczkach siarczanu chondroityny i keratanu (SO_4^{2-}), następuje odpychanie od siebie łańcuchów proteoglikanów oraz przyciąganie i wiązanie cząsteczek wody. W przypadku zadziałania na chrząstkę czynnika grawitacyjnego, woda zostaje wyciśnięta z sieci proteoglikanowej, a po ustąpieniu nacisku cząsteczki wody ponownie zostają wiązane z łańcuchami proteoglikanów. Mechanizm ten często określan jest „mechanizmem molekularnej gąbki”. Naprężenia wewnątrz sieci powodują, że objętość proteoglikanów w chrząstce jest kilkadzie-

siąt razy mniejsza od tej, którą zajmowałaby w wolnej przestrzeni. Zatem od jakości agregatów i sprawnego migrowania cząsteczek wody zależy prawidłowa wytrzymałość i odporność na obciążanie chrząstki stawowej [33,75].

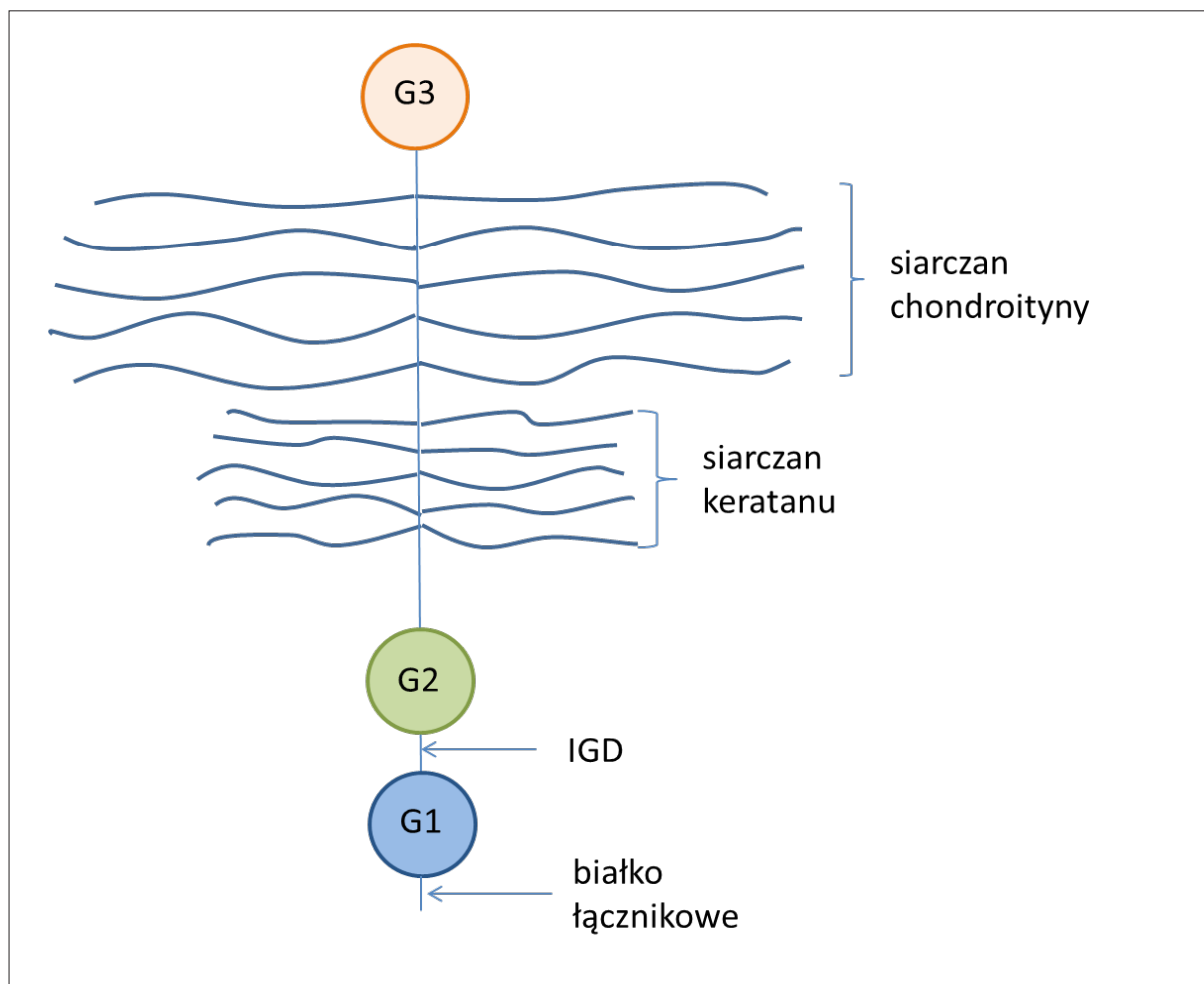
Agrekan

Agrekan to duży, agregujący, najpowszechniej występujący proteoglikan obecny w chrząstce stawowej, którego struktura i funkcje zostały szeroko opisane. Agrekan to proteoglikan o masie ok. 250 kDa zbudowany z wielu domen. Białko rdzeniowe składa się z domen G1, G2, G3 z czego każda zawiera cysteinę, zaangażowaną w tworzenie wiązań disiarczkowych. Domeny G1 oraz G2 są połączone krótkim łańcuchem polipeptydowym zwanym domeną interglobularną (IGD). Natomiast domeny G2 i G3 są przedzielone długim łańcuchem glikozaminoglikanu (GAG), który jest bogaty w siarczan keratanu i siarczan chondroityny. Domena G1 jest aminokońcowym regionem rdzenia białkowego, który może być podzielony na kolejne 3 regiony A, B1, B2, gdzie regiony B są odpowiedzialne za wiązanie się z kwasem hialuronowym. Dzięki obec-

ności białka wiążącego kwas hialuronowy w strukturze agrekanu tworzy charakterystyczne niekonwalencyjne agregaty z agrekanami w matriksie zewnątrzkomórkowym, które przypominają swoim kształtem „szczotki”. Domena G2 również zawiera 2 domeny typu B, ale one nie wchodzi w interakcje z kwasem hialuronowym. Trudno ustalić ich funkcje. Domena G3 znajduje się w C-końcowym regionie rdzenia białkowego agrekanu oraz zawiera wiele poddomen. [75]. Degradacja agrekanów jest typowym objawem osteoartrozy.

Kolagen

Kolageny należą do grupy białek włóknikowych. Podobnie jak proteoglikany stanowią główny składnik matriksu zewnątrzkomórkowego tkanki łącznej. Kolagen charakteryzuje się unikalną strukturą drugorzędową potrójnej helisy utworzonej przez lewoskrętne polipeptydowe łańcuchy kolagenu zwane łańcuchami alfa, które związując się tworzą postać prawoskrętnej superhelisy. Co trzeci aminokwas w łańcuchu polipeptydowym kolagenu stanowi glicyna. Chrząstka stawowa jest zbudowana głównie z włókien kolagenu typu II oraz w mniejszej ilości z kolagenu typu IX i typu XI, które są zakotwiczone



Ryc. 1. Struktura agrekanu

w ujemnie naładowanych białkach matriks zewnątrzkomórkowego. Ubytek oraz spadek syntezy włókien kolagenowych w chrząstce stawowej jest charakterystycznym objawem procesów degeneracyjnych [70].

ENZYMY ZAANGAŻOWANE W PROCES DEGENERACJI CHRZĄSTKI STAWOWEJ

Metaloproteinazy (MMP)

Za remodeling matriks zewnątrzkomórkowego chrząstki odpowiedzialne są enzymy proteolityczne z klasy metaloproteinaz. Poza główną funkcją przebudowy matriks zewnątrzkomórkowego odgrywają one istotną rolę w procesach proliferacji, migracji, apoptozy komórek, morfogenezy komórek kości, cyklu menstruacyjnego, ale także w procesach patologicznych. Ich zwiększona aktywność obserwowana jest w chorobach sercowo-naczyniowych, osteoartrozie, stwardnieniu rozsianym, chorobach nowotworowych [24].

Typowa metaloproteinaza jest enzymem wielodomenowym, zbudowanym z:

- domeny katalitycznej zawierającej centrum aktywne odpowiedzialnym za wiązanie substratu i aktywność enzymatyczną,
- prodomeny, dzięki której enzym pozostaje w postaci nieaktywnego zymogenu,
- domeny hemopeksyny, która nadaje metaloproteinazie swoistość substratową oraz jest miejscem wiązania tkankowego inhibitora metaloproteinaz,
- „elastycznego łącznika” łączącego domenę katalityczną z domeną hemopeksyny.

Budowa niektórych metaloproteinaz odbiega od tego schematu np. w strukturze MMP-7 oraz MMP-26 nie występuje domena podobna do hemopeksyny, a w MMP-23 znajduje się dodatkowa domena podobna do immunoglobuliny [11,24,40].

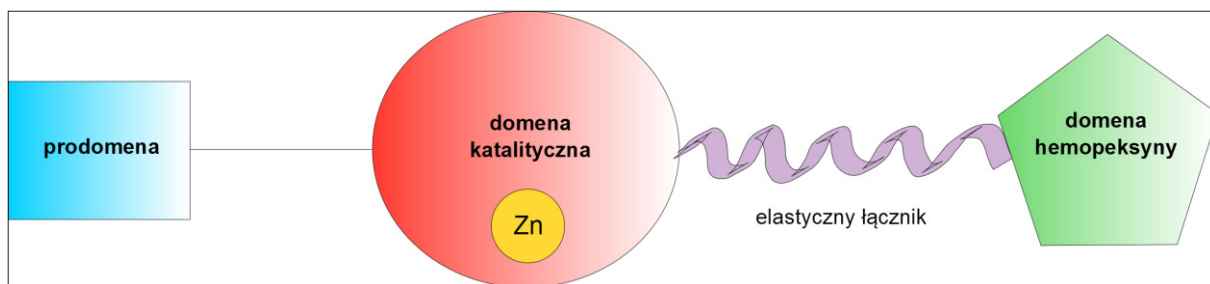
Nie istnieje jeden uniwersalny podział metaloproteinaz, ponieważ wciąż trwają intensywne prace, które dostarczają nowych informacji o funkcjach jaką pełnią w ludzkim organizmie. Najpowszechniej stosowanym

podziałem jest podział ze względu na swoistość substratową. Można wyróżnić 5 głównych grup: kolagenazy właściwe (MMP-1, -8 i -13, -18), stromelizyny (MMP-3 i -10 -11), gelatynazy (MMP-2 i -9), matrylizyny (MMP-7, -26) oraz błonowe MMP (MMP-14, 15, -16 i -17 -24, -25) [51,64].

Większość MMP jest syntetyzowana w postaci nieaktywnego proenzymu. Do aktywacji proMMP wymagane jest usunięcie prodomeny w celu odsłonięcia centrum aktywnego enzymu. W centrum aktywnym znajduje się jon cynku, który jest niezbędny do zachowania funkcji katalitycznej enzymu [102]. Usunięcie prodomeny następuje na skutek zniesienia oddziaływań między cysteiną a jodem cynku w procesie zwanym „cysteine switch” [89]. Grupa tiolowa cysteiny zostaje zastąpiona cząsteczką wody w wyniku tego następuje zmiana konformacji cząsteczki. Oprócz cynku do pełnej aktywacji enzymu konieczny jest udział jonów wapnia [82]. Metaloproteinazy degradują proteoglikany przez zerwanie wiązania w pozycji Asn341-Phe342 [25]. Wzrost aktywności metaloproteinaz jest znaczący po urazach stawów, co może świadczyć o ich dominującej roli w rozwoju osteoartrozy wtórnej. Natomiast stężenie ADAMTS-4 i -5 pozostawało niezmiennie. Dowodzi to, że regulacja ekspresji tych enzymów odbywa się z udziałem innych czynników [9].

ADAMTS

Duży ubytek agrekanów w chrząstce może być przejawem proteolitycznego niszczenia rdzenia białkowego i jest regulowane przez proteiny z rodziny ADAMTS. Są to enzymy należące do grupy dezintegryn oraz metaloproteinaz z motywem trombospondyny. One również należą do grupy cynkozależnych metaloproteinaz. Dotychczas zidentyfikowano na podstawie kodujących je genów ok. 20 rodzajów z grupy ADAMTS [72]. Najlepiej dotychczas poznanymi agrekanazami są: ADAMTS-4 (agrekanaza 1) i ADAMTS-5 (agrekanaza 2) [90]. Podobnie jak pozostałe metaloproteinazy są to enzymy wielodomenowe. Oprócz domeny katalitycznej obecne są również domeny niekatalityczne: domena dezintegryny, domena trombospondyny, domena bogata w cysteiny oraz domena spacer. Domeny nadają im właściwości proteolityczne oraz zdolność do wchodzenia w interakcje z białkami matrix zewnątrzkomórkowej oraz nadają im swoistość substratową. ADAMTS



Ryc. 2. Struktura metaloproteinazy

są zdolne do wchodzenia w interakcje ze strukturami matrix ma być zewnątrzkomórkowym oraz z błonami komórkowymi [45]. Różnica między enzymami z grupy ADAMTS tkwi w obecności różnej liczby motywów trombospondyna np. ADAMTS-4 ma tylko jeden motyw trombospondyny, podczas gdy ADAMTS-5 zawiera 2 motywy [4,80,90]. Podobnie jak MMP są one syntetyzowane w postaci nieaktywnego zymogenu. Dopiero po usunięciu prodomeny ulegają one aktywacji. Enzymy te należą do podgrupy ADAMTS zaangażowanej w procesy degradacji agrekanów we wczesnym stadium remodelingu matriks zewnątrzkomórkowego. Rozpad agrekanów jest jednym z głównych procesów leżących u podstaw rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów. W badaniach wykazano, że w początkowym stadium rozwoju osteoartrozy nie obserwuje się zwiększonej roli metaloproteinaz z rodziny MMP w zrywaniu wiązań w rdzeniu białkowym agrekanów [29,36,50]. Zdecydowanie zwiększoną aktywność wykazują enzymy z rodziny ADAMTS [20]. Enzymy te zrywają wiązanie w rdzeniu białkowym w pozycji glu373-ala374 w domenie IGD [76].

Inhibitory MMP

Inhibitory metaloproteinaz skupiają uwagę wielu badaczy, gdyż mogą się okazać istotnym celem terapii farmakologicznej. Potencjalnym leczeniem osteoartrozy może być oddziaływanie w sposób pośredni przez zwiększenie ekspresji inhibitorów metaloproteinaz [11]. Aktywność metaloproteinaz jest hamowana przez tkankowe inhibitory metaloproteinaz TIMP, wśród których można wyróżnić 4 rodzaje (TIMP-1, -2, -3, -4), a także $\alpha 2$ -makroglobulinę oraz $\alpha 1$ -antytrypsynę [32,92]. Ludzkie TIMP są homologami składającymi się z 184-194 aminokwasów. Są to białka zawierające 2 domeny: N-końcową domenę składającą się z około 125 aminokwasów oraz C-końcową domenę zbudowaną z 65 aminokwasów. Struktura każdej z tych domen jest stabilizowana przez 3 konserwatywne wiązania disiarczkowe. N-końcowa domena jest odpowiedzialna za tworzenie stabilnego nieaktywnego kompleksu z metaloproteinazami. TIMP -1 oraz TIMP-3 są glikoproteinami, natomiast TIMP-2 oraz TIMP-4 nie zawierają łańcucha cukrowego. Wszystkie z nich hamują aktywność metaloproteinaz, lecz wykazują różnice w powinowactwie do metaloproteinaz. TIMP-2 i -3 w przeciwieństwie do TIMP-1 są bardzo efektywnymi inhibitorami metaloproteinaz błonowych. Z kolei TIMP-3 jest dobrym inhibitorem enzymu konwertującego TNF- α (TACE) [3] oraz ADAMTS-4 i -5 [38]. Mechanizm inhibicji metaloproteinaz może przebiegać na dwa sposoby. Podstawowy sposób inaktywacji enzymów polega na odwracalnym przyłączeniu się tkankowego inhibitora metaloproteinaz do centrum aktywnego metaloproteinazy w stosunku stechiometrycznym 1:1. TIMP chelatuje aktywny jon cynku i wydziela cząsteczkę wody [62]. Mogą one także oddziaływać na prometaloproteinazy, nie dopuszczając do przekształcenia proenzymu w postać aktywną [47]. TIMP wykazują wszechstronne działanie biologiczne. Dowiedziono, że poza ich istotną rolą w osteoartrozie,

biorą także udział w regulacji wielu procesów: proliferacji komórek, angiogenezie, w rozwoju nowotworu, apoptozie komórek [15,31]. $\alpha 2$ -makroglobulina jest glikoproteiną osoczną o masie 725 kDa składającą się z 4 identycznych podjednostek i odgrywa bardzo ważną rolę w inhibicji MMP. Ale nie wydaje się istotnym inhibitorem metaloproteinaz w przebiegu osteoartrozy, ponieważ ze względu na swoją dużą masę cząsteczkową nie może penetrować tkanek. Może jedynie inhibować metaloproteinazy uwolnione do krwiobiegu [63,64].

CYTOKINY PROZAPALNE

IL-1, TNF- α

Wykazano, że mediatory stanu zapalnego odgrywają bardzo ważną rolę w regulacji aktywności metaloproteinaz [94]. Interleukiny to grupa cytokin, które są odpowiedzialne za „komunikację” między komórkami. Wytwarzane są przez makrofagi, monocyty, limfocyty T, granulocyty, komórki śródbłonna, komórki mięśni gładkich. IL-1, TNF- α to główne mediatory stanu zapalnego odpowiedzialne za aktywację szlaków sygnałowych zaangażowanych w proces degradacji chrząstki w osteoartrozie. IL-1 oraz TNF- α mogą stymulować chondrocyty do syntetyzowania enzymów (metaloproteinaz, agrekanaz), zmniejszenia wytwarzania inhibitorów IL-1Ra oraz supresji syntezy proteoglikanów oraz kolagenu. IL-1 pośredniczy w aktywacji innych cytokin prozapalnych IL-6, IL-8, enzymów proteolitycznych, tlenku azotu oraz prostaglandyn [42,55,73]. Wydaje się, że zahamowanie wydzielania IL-1 oraz TNF- α może stanowić potencjalną metodę zapobiegania rozwojowi osteoartrozy [13]. Zachwianie balansu między wytwarzaniem cytokin prozapalnych oraz cytokin przeciwzapalnych jest ważnym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój osteoartrozy.

IL-6

IL-1 β reguluje także aktywność IL-6 zwiększając liczbę receptorów IL-6. Wykazano, że IL-6 stymuluje kataboliczne przemiany białek w matriks zewnątrzkomórkowym chrząstki stawowej poprzez wzrost aktywności MMP-1 MMP-13, IL-6. Łącząc się ze swoistym receptorem aktywuje szlak sygnałowy JAK/STAT, w którym to czynnik transkrypcyjny STAT-3, odgrywa najważniejszą rolę. STAT-3 bierze udział w przekazywaniu sygnałów z błony do jądra komórkowego indukując ekspresję metaloproteinaz [1].

IL-17

IL-17 jest cytokiną prozapalną, której wysokie stężenie odnotowuje się w chorobach układu immunologicznego: reumatoidalne zapalenie stawów, astma, toczeń rumieniowaty. Dawniej uważano, że IL-17 jest syntetyzowana przez aktywowane CD4⁺ komórki T [60]. Okazało się, że IL-17 syntetyzowana jest także przez makrofagi, komórki dendrytyczne, komórki NK [67]. IL-17 zbudow-

wana jest z 150-200 aminokwasów. Dotąd odkryto 6 podgrup od A do F. Ich funkcja podobnie jak pozostałych interleukin polega na stymulowaniu wytwarzania IL-1, -6, -8, TNF- α , uruchamianiu różnych szlaków sygnałowych prowadzących do wzrostu ekspresji metaloprotein 1, 3, 13 oraz spadku ekspresji inhibitorów metaloproteinaz TIMP-2, -4 [83].

TGF- β

TGF- β to białko, które reguluje procesy proliferacji, różnicowania komórek. Wyodrębniono 3 izoformy tego białka: TGF- β 1, TGF- β 2 i TGF- β 3. Wydawało się, że jest to proteina, która pełni rolę chrząstkoprotekcyjną, wzmagająca procesy anaboliczne. Niedawne badania naukowe dowiodły, że są one także zaangażowane w procesy degradacji chrząstki stawowej. Podwójna rola jaką pełni TGF- β związana jest ze zdolnością TGF- β do wiązania się z różnymi typami receptorów z rodziny ALK. Aktywacja za pośrednictwem ALK5 (Smad 2/3) prowadzi do aktywacji procesów regeneracyjnych - zwiększonej syntezy proteoglikanów, natomiast aktywacja szlaku ALK1 (Smad 1/5/8) wywołuje zwiększoną ekspresję genu MMP-13. Eksperymenty przeprowadzone na myszach wykazały, że u młodych osobników dominuje aktywacja szlaku za pośrednictwem receptora ALK5. U osobników starszych zaobserwowano przewagę aktywacji szlaku za pośrednictwem receptora ALK1 prowadzącą do nadekspresji genu MMP-13. Wydają się, że z wiekiem następuje zachwianie równowagi między liczbą receptorów ALK1 a ALK5 na korzyść ALK1 [71,77,87].

RECEPTOR DDR-2, AKTYWACJA SZLAKU MAPK

Wykazano, że uruchomienie szlaków sygnałowych zapoczątkowanych przez aktywację receptora DDR-2 ma istotny wpływ na rozwój osteoartrozy. DDR należy do grupy receptorów kinazy tyrozynowej (RTK). Uruchomienie receptora odbywa się poprzez fosforylację domeny zewnątrzkomórkowej zainicjowanej przez kolagen typu II. Wyniki wskazują, że wzrost ekspresji genu MMP-13 jest ściśle związany ze wzrostem liczby receptorów DDR-2 w chondrocytach. MMP-13 jest jednym z głównych enzymów biorących udział w degradacji białek matriksu zewnątrzkomórkowego. Jego nadekspresja w dużym stopniu przyczynia się do pogłębiania zmian zwyrodnieniowych w przebiegu osteoartrozy. Dowiedziono, że trzy symptomy, takie jak nadekspresje DDR-2, MMP-13 i stopień uszkodzenia chrząstki stawowej korelują ze sobą [96,97].

Cytokiny prozapalne odgrywają bardzo ważną rolę w rozwoju różnych chorób np. w chorobie nowotworowej, w reumatoidalnym zapaleniu stawów, a także w osteoartrozie. Wykazano, że cytokiny mogą nasilić rozpad agrekanów, hamować syntezę proteoglikanów i aktywować ekspresję genów MMP. Cytokiny prozapalne inicjują szlaki sygnałowe, które prowadzą do aktywacji kinaz serynowo-treoninowych aktywowanych przez mitogeny (MAPK). Zostały one zidentyfik-

owane i zaklasyfikowane jako silny czynnik mający udział w procesach nadekspresji metaloproteinaz. Wyniki wskazują, że aktywność metaloproteinaz może być zmniejszona w obecności inhibitora p38 MAPK. Natomiast aktywność agrekanaz spada w obecności inhibitora p44/42 MAPK [79].

CZYNNIKI TRANSKRYPCYJNE

ELF-3

Czynnik transkrypcyjny ELF-3 (e74-like factor 3) należy do rodziny czynników transkrypcyjnych ETS, które charakteryzują się obecnością konserwatywnej domeny łączącej się bezpośrednio z DNA. Zawiera w sobie motyw helisa-zwrot-helisa. Jego aktywność jest uzależniona od obecności białka Ras. Czynnik ten może zarówno indukować lub hamować transkrypcję. ELF-3 został odkryty jako nowy aktywator MMP-13. Badania wykazały, że w niedoborze czynnika ELF-3, mimo próby nadekspresji MMP-13 za pomocą IL-1 β i TNF- α ekspresja MMP-13 została silnie zredukowana. W dodatku stymulacja IL-1 β przy obecności ELF-3 wzmocniła jej wiązanie z miejscem promotorowym MMP-13 [68].

NF- κ B

NF- κ B jest ważnym mediatorem odpowiedzi immunologicznej człowieka. W większości typów komórek białko to składa się z dwóch podjednostek p50 i p65. Czynnik transkrypcyjny NF- κ B pozostaje w nieaktywnym kompleksie w połączeniu z podjednostką I- κ B, który odgrywa rolę inhibitora. Różnorodność stanów zapalnych powoduje aktywację czynnika NF- κ B, która przebiega wieloetapowo. W pierwszym etapie następuje fosforylacja inhibitora z udziałem kinazy IKK, w drugim ubikwitynacja, a ostatecznie degradacja inhibitora I- κ B. Aktywowany czynnik NF- κ B dociera do jądra komórkowego, gdzie aktywuje transkrypcję docelowych genów, tj. IL-1, -2, -6, -8, -12, TNF- α [56,66]. Aktywacja NF- κ B powoduje wzrost stężenia cytokin, chemokin, metaloproteinaz, które mają istotny udział w remodelingu matriksu zewnątrzkomórkowego [54,91].

miRNA

miRNA to jednoniciowe cząsteczki niekodującego RNA o długości ok. 21-23 nukleotydów, regulujące ekspresję innych genów. Swoiście hamują translację mRNA, w konsekwencji znosząc ekspresję genów. Najnowsze badania donoszą, że miRNA mają ogromny wpływ na regulację ekspresji genów metaloproteinaz. W czasie badań nad miRNA z rodziny miRNA-27 zauważono, że ekspresja miRNA-27a nie uległa zmianie, mimo indukowania IL-1 β . Natomiast miRNA-27b istotnie wpływa na ekspresję MMP-13. Po indukcji IL-1 β poziom ekspresji genu miRNA-27b zdecydowanie zmalał i zauważono silny wzrost ekspresji MMP-13. Zaobserwowano także, że ekspresja miRNA-27b jest zdecydowanie mniejsza w tkankach objętych procesem osteoartrozy niż w tkankach

nieobjętych procesem chorobowym. Badania dowodzą, że miRNA-27b łączy się z regionem 3'-UTR metaloproteinazy 13 i redukuje ekspresję MMP-13 na poziomie białka [2].

Podobnie jak miRNA-27b, miRNA-140 można przypisać rolę chrząstkoprotekcyjną. Ogranicza ona ekspresję metaloproteinaz, w szczególności hamuje ekspresję ADAMTS-5, a także MMP-13 [58]. Inne badania wykazały, że ekspresja genu miRNA-140 w przebiegu osteoartrozy jest zdecydowanie obniżona u osób zdrowych. Celem działania miRNA-140 jest także IGFBP-5 [5]. IGFBP-5 pełni ważną rolę w metabolizmie komórek chrząstki stawowej. Reguluje procesy anaboliczne inicjowane za pośrednictwem szlaku sygnałowego zapoczątkowanego przez IGF-1. Wyniki badań są niejednoznaczne dlatego też trudno jest określić dokładną rolę jaką pełni miRNA-140 oddziałując na receptor IGFBP-5 [84].

Zauważano, że w chrząstkach objętych procesami degradacji w przebiegu osteoartrozy dochodzi do nadekspresji genów miRNA-9 i -98 oraz do spadku ekspresji genu miRNA-146a. Nadekspresja genów miRNA-9,-98 zwiększa syntezę TNF- α . Dodatkowo zmiana ekspresji miRNA-9 reguluje ekspresję genu MMP-13 oraz COL2A1. Zauważono silną, odwrotnie proporcjonalną korelację między poziomem miRNA-146a, a stężeniem enzymu MMP-13 oraz TNF- α . Najnowsze badania sugerują, że poziom

ekspresji miRNA ma istotny wpływ na regulację ekspresji enzymów degradujących białka matriks zewnątrzkomórkowego, ekspresję białek tworzących matriks zewnątrzkomórkowe oraz ekspresję cytokin prozapalnych w chrząstce stawowej [49,65,98]. Często miRNA nie wpływają bezpośrednio na ekspresję genów metaloproteinaz, ale mogą oddziaływać na enzymy w sposób pośredni, wchodząc w interakcje z cytokinami, chemokunami, mediatorami, inhibitorami aktywacji szlaku metaloproteinaz [37].

PODSUMOWANIE

Choroby związane z wiekiem stanowią wyzwanie dla medycyny XXI wieku. Naukowcy dotychczas zidentyfikowali i opisali wiele różnych czynników ryzyka, mechanizmów molekularnych, procesów patologicznych, które są odpowiedzialne za powstanie i rozwój osteoartrozy. Mimo to choroba zwyrodnieniowa stawów, wciąż pozostaje chorobą nieuleczalną. Ze względu na złożoność procesów patologicznych zachodzących w stawach trudno jest opracować skuteczną terapię leczniczą. Wydają się więc słuszne dalsze poszukiwanie nowych szlaków przemian biochemicznych przyczyniających się do zaburzeń w strukturze chrząstki stawowej. Pozwoli to na stworzenie skuteczniejszych metod leczniczych oraz poszerzenie leków mogących pomóc chorym.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Aida Y., Maeno M., Suzuki N., Namba A., Motohashi M., Matsumoto M., Makimura M., Matsumura H.: The effect of IL-1 β on the expression of inflammatory cytokines and their receptors in human chondrocytes. *Life Sci.*, 2006; 79: 764-771
- [2] Akhtar N., Rasheed Z., Ramamurthy S., Anbazhagan A.N., Voss F.R., Haqqi T.M.: MicroRNA-27b regulates the expression of matrix metalloproteinase 13 in human osteoarthritis chondrocytes. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62: 1361-1371
- [3] Amour A., Slocombe P.M., Webster A., Butler M., Knight C.G., Smith B.J., Stephens P.E., Shelley C., Hutton M., Knäuper V., Docherty A.J., Murphy G.: TNF- α converting enzyme (TACE) is inhibited by TIMP-3. *FEBS Lett.*, 1998; 435: 39-44
- [4] Andreini C., Banci L., Bertini I., Elmi S., Rosato A.: Comparative analysis of the ADAM and ADAMTS families. *J. Proteome Res.*, 2005; 4: 881-888
- [5] Araldi E., Schipani E.: MicroRNA-140 and the silencing of osteoarthritis. *Genes Dev.*, 2010; 24: 1075-1080
- [6] Bao J.P., Chen W.P., Feng J., Hu P.F., Shi Z.L., Wu L.D.: Leptin plays a catabolic role on articular cartilage. *Mol. Biol. Rep.*, 2011; 37: 3265-3272
- [7] Becerra J., Andrades J.A., Guerado E., Zamora-Navas P., López-Puertas J.M., Reddi A.H.: Articular cartilage: structure and regeneration. *Tissue Eng. Part B Rev.*, 2010; 16: 617-627
- [8] Blagojevic M., Jinks C., Jeffery A., Jordan K.P.: Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010; 18: 24-33
- [9] Bluteau G., Conrozier T., Mathieu P., Vignon E., Herbage D., Mallein-Gerin F.: Matrix metalloproteinase-1, -3, -13 and aggrecanase-1 and -2 are differentially expressed in experimental osteoarthritis. *Biochim. Biophys. Acta*, 2001; 1526: 147-158
- [10] Buckwalter J.A., Martin J.A.: Sports and osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2004; 16: 634-639
- [11] Burrage P.S., Brinckerhoff C.E.: Molecular targets in osteoarthritis: metalloproteinases and their inhibitors. *Curr. Drug Targets*, 2007; 8: 293-303
- [12] Busija L., Bridgett L., Williams S.R., Osborne R.H., Buchbinder R., March L., Fransen M.: Osteoarthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2010; 24: 757-768
- [13] Calich A.L., Domiciano D.S., Fuller R.: Osteoarthritis: can anti-cytokine therapy play a role in treatment? *Clin. Rheumatol.* 2010; 29: 451-455
- [14] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of disabilities and associated health conditions among adults--United States, 1999. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2001; 50: 120-125
- [15] Chirco R., Liu X.W., Jung K.K., Kim H.R.: Novel functions of TIMPs in cell signaling. *Cancer Metastasis Rev.*, 2006; 25: 99-113
- [16] Cornelis F.M., Luyten F.P., Lories R.J.: Functional effects of susceptibility genes in osteoarthritis. *Discov. Med.*, 2011; 12: 129-139
- [17] de Klerk B.M., Schiphof D., Groeneveld F.P., Koes B.W., van Osch G.J., van Meurs J.B., Bierma-Zeinstra S.M.: Limited evidence for a protective effect of unopposed oestrogen therapy for osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Rheumatology*, 2009; 48: 104-112
- [18] DeGroot J.: The AGE of the matrix: chemistry, consequence and cure. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2004; 4: 301-305

- [19] Dumond H., Presle N., Terlain B., Mainard D., Loeuille D., Netter P., Pottier P.: Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 2003; 48: 3118-3129
- [20] Durigova M., Nagase H., Mort J.S., Roughley P.J.: MMPs are less efficient than ADAMTS5 in cleaving aggrecan core protein. *Matrix Biol.*, 2011; 30: 145-153
- [21] Elders M.J.: The increasing impact of arthritis on public health. *J. Rheumatol. Suppl.*, 2000; 60: 6-8
- [22] Felson D.T., Zhang Y.: An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum.*, 1998; 41: 1343-1355
- [23] Felson D.T., Zhang Y., Hannan M.T., Naimark A., Weissman B.N., Aliabadi P., Levy D.: The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly: The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum.*, 1995; 38: 1500-1505
- [24] Fic P., Zakrocka I., Kurzepa J., Stepulak A.: Metaloproteinyzy w miażdżycy naczyń krwionośnych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 16-27
- [25] Flannery C.R., Lark M.W., Sandy J.D.: Identification of a stromelysin cleavage site within the interglobular domain of human aggrecan. Evidence for proteolysis at this site in vivo in human articular cartilage. *J. Biol. Chem.*, 1992; 267: 1008-1014
- [26] Foye P.M., Stitik T.P., Chen B., Nadler S.F.: Osteoarthritis and body weight. *Nutrition Res.*, 2000; 20: 899-903
- [27] Garstang S.V., Stitik T.P.: Osteoarthritis: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 2006; 85: S2-S11
- [28] Gelber A.C., Hochberg M.C., Mead L.A., Wang N.Y., Wigley F.M., Klag M.J.: Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis. *Ann. Intern. Med.*, 2000; 133: 321-328
- [29] Gendron C., Kashiwagi M., Lim N.H., Enghild J.J., Thøgersen I.B., Hughes C., Caterson B., Nagase H.: Proteolytic activities of human ADAMTS-5: comparative studies with ADAMTS-4. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 18294-18306
- [30] Goodwin J.L., Kraemer J.J., Bajwa Z.H.: The use of opioids in the treatment of osteoarthritis: when, why, and how? *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2009; 11: 5-14
- [31] Groblewska M., Mroczko B., Szmikowski M.: The role of selected matrix metalloproteinases and their inhibitors in colorectal cancer development. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 22-30
- [32] Han Y.P., Yan C., Garner W.L.: Proteolytic activation of matrix metalloproteinase-9 in skin wound healing is inhibited by alpha-1-antichymotrypsin. *J. Invest. Dermatol.*, 2008; 128: 2334-2342
- [33] Heinegård D.: Proteoglycans and more-from molecules to biology. *Int. J. Exp. Pathol.*, 2009; 90: 575-586
- [34] Hendren L., Beeson P.A.: A review of the differences between normal and osteoarthritis articular cartilage in human knee and ankle joints. *Foot (Edinb.)*, 2009; 19: 171-176
- [35] Hu P.F., Bao J.P., Wu L.D.: The emerging role of adipokines in osteoarthritis: a narrative review. *Mol. Biol. Rep.*, 2011; 38: 873-878
- [36] Huang K., Wu L.D.: Aggrecanase and aggrecan degradation in osteoarthritis: a review. *J. Int. Med. Res.*, 2008; 36: 1149-1160
- [37] Jones S.W., Watkins G., Le Good N., Roberts S., Murphy C.L., Brockbank S.M., Needham M.R., Read S.J., Newham P.: The identification of differentially expressed microRNA in osteoarthritic tissue that modulate the production of TNF-alpha and MMP13. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009; 17: 464-472
- [38] Kashiwagi M., Tortorella M., Nagase H., Brew K.: TIMP-3 is a potent inhibitor of aggrecanase 1 (ADAM-TS4) and aggrecanase 2 (ADAM-TS5). *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 12501-12504
- [39] Kean W.F., Kean R., Buchanan W.W.: Osteoarthritis: symptoms, signs and source of pain. *Inflammopharmacology*, 2004; 12: 3-31
- [40] Klein T., Bischoff R.: Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteinases. *Amino Acids*, 2011; 41: 271-290
- [41] Knudson C.B., Knudson W.: Proteoglycans and glycosaminoglycans. *Semin. Cell. Dev. Biol.*, 2001; 12: 69-78
- [42] Koshy P.J., Lundy C.J., Rowan A.D., Porter S., Edwards D.R., Hogan A., Clark I.M., Cawston T.E.: The modulation of matrix metalloproteinase and ADAM gene expression in human chondrocytes by interleukin-1 and oncostatin M: a time-course study using real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum.*, 2002; 46: 961-967
- [43] Koskinen A., Vuolteenaho K., Nieminen R., Moilanen T., Moilanen E.: Leptin enhances MMP-1, MMP-3 and MMP-13 production in human osteoarthritic cartilage and correlates with MMP-1 and MMP-3 in synovial fluid from OA patients. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2011; 29: 57-64
- [44] Kotani K., Sakane N., Kamimoto M., Taniguchi N.: Levels of reactive oxygen metabolites in patients with knee osteoarthritis. *Australas. J. Ageing*, 2011; 30: 231-233
- [45] Kuno K., Matsushima K.: ADAMTS-1 protein anchors at the extracellular matrix through the thrombospondin type I motifs and its spacing region. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 13912-13917
- [46] Laine L., White W.B., Rostom A., Hochberg M.: COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2008; 38: 165-187
- [47] Lambert E., Dasse E., Haye B., Petitfrere E.: TIMPs as multifacial proteins. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2004; 49: 187-198
- [48] Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G., Arnold L.M., Choi H., Deyo R.A., Gabriel S., Hirsch R., Hochberg M.C., Hunder G.G., Jordan J.M., Katz J.N., Kremers H.M., Wolfe F.: Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.*, 2008; 58: 26-35
- [49] Li X., Gibson G., Kim J.S., Kroin J., Xu S., van Wijnen A.J., Im H.J.: MicroRNA-146a is linked to pain-related pathophysiology of osteoarthritis. *Gene*, 2011; 480: 34-41
- [50] Lin E.A., Liu C.J.: The role of ADAMTSs in arthritis. *Protein Cell*, 2010; 1: 33-47
- [51] Lipka D., Boratyński J.: Metaloproteinyzy MMP. Struktura i funkcja. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 328-336
- [52] Loeser R.F.: Aging and osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2011; 23: 492-496
- [53] Lohmander L.S., Englund P.M., Dahl L.L., Roos E.M.: The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis. *Am. J. Sports Med.*, 2007; 35: 1756-1769
- [54] Marcu K.B., Otero M., Olivetto E., Borzi R.M., Goldring M.B.: NF-kappaB signaling: multiple angles to target OA. *Curr. Drug Targets*, 2010; 11: 599-613
- [55] Martel-Pelletier J.: Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004; 12, Suppl. A: S31-S33
- [56] May M.J., Ghosh S.: Signal transduction through NF-κB. *Immunol. Today*, 1998; 19: 80-88
- [57] Migliore A., Bizzi E., Massafra U., Vacca F., Alimonti A., Iannessi F., Tormenta S.: Viscosupplementation: a suitable option for hip osteoarthritis in young adults. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2009; 13: 465-472
- [58] Miyaki S., Sato T., Inoue A., Otsuki S., Ito Y., Yokoyama S., Kato Y., Takemoto F., Nakasa T., Yamashita S., Takada S., Lotz M.K., Ueno-Kudo H., Asahara H.: MicroRNA-140 plays dual roles in both cartilage development and homeostasis. *Genes Dev.*, 2010; 24: 1173-1185

- [59] Moreland L.W.: Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res. Ther.*, 2003; 5: 54-67
- [60] Moseley T.A., Haudenschild D.R., Rose L., Reddi A.H.: Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2003; 14: 155-174
- [61] Mueller M.B., Tuan R.S.: Anabolic/catabolic balance in pathogenesis of osteoarthritis: identifying molecular targets. *PM R*, 2011; 3: S3-S11
- [62] Murphy G., Willenbrock F.: Tissue inhibitors of matrix metallo-endopeptidases. *Methods Enzymol.*, 1995; 248: 496-510
- [63] Nagase H., Itoh Y., Binner S.: Interaction of alpha 2-macroglobulin with matrix metalloproteinases and its use for identification of their active forms. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1994; 732: 294-302
- [64] Nagase H., Visse R., Murphy G.: Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc. Res.*, 2006; 69: 562-573
- [65] Nakasa T., Shibuya H., Nagata Y., Niimoto T., Ochi M.: The inhibitory effect of microRNA-146a expression on bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2011; 63: 1582-1590
- [66] Oeckinghaus A., Ghosh S.: The NF- κ B family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2009; 1: a000034
- [67] Onishi R.M., Gaffen S.L.: Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*, 2010; 129: 311-321
- [68] Otero M., Plumb D.A., Tsuchimochi K., Dragomir C.L., Hashimoto K., Peng H., Olivetto E., Bevilacqua M., Tan L., Yang Z., Zhan Y., Oettgen P., Li Y., Marcu K.B., Goldring M.B.: E74-like factor 3 (ELF3) impacts on matrix metalloproteinase 13 (MMP13) transcriptional control in articular chondrocytes under pro-inflammatory stress. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287: 3559-3572
- [69] Palotie A., Väisänen P., Ott J., Ryhänen L., Elima K., Vikkula M., Cheah K., Vuorio E., Peltonen L.: Predisposition to familial osteoarthritis linked to type II collagen gene. *Lancet*, 1989; 1: 924-927
- [70] Perumal S., Antipova O., Orgel J.P.: Collagen fibril architecture, domain organization, and triple-helical conformation govern its proteolysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008; 105: 2824-2829
- [71] Plaas A., Velasco J., Gorski D.J., Li J., Cole A., Christopherson K., Sandy J.D.: The relationship between fibrogenic TGF β 1 signaling in the joint and cartilage degradation in post-injury osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011; 19: 1081-1090
- [72] Porter S., Clark I.M., Kevorkian L., Edwards D.R.: The ADAMTS metalloproteinases. *Biochem. J.*, 2005; 386: 15-27
- [73] Pratta M.A., Scherle P.A., Yang G., Liu R.Q., Newton R.C.: Induction of aggrecanase 1 (ADAM-TS4) by interleukin-1 occurs through activation of constitutively produced protein. *Arthritis Rheum.*, 2003; 48: 119-133
- [74] Richmond R.S., Carlson C.S., Register T.C., Shanker G., Loeser R.F.: Functional estrogen receptors in adult articular cartilage: estrogen replacement therapy increases chondrocyte synthesis of proteoglycans and insulin-like growth factor binding protein 2. *Arthritis Rheum.*, 2000; 43: 2081-2090
- [75] Roughley P.J.: The structure and function of cartilage proteoglycans. *Eur. Cell Mater.*, 2006; 12: 92-101
- [76] Sandy J.D., Neame P.J., Boynton R.E., Flannery C.R.: Catabolism of aggrecan in cartilage explants. Identification of a major cleavage site within the interglobular domain. *J. Biol. Chem.*, 1991; 266: 8683-8685
- [77] Schiller M., Javelaud D., Mauviel A.: TGF- β -induced SMAD signaling and gene regulation: consequences for extracellular matrix remodeling and wound healing. *J. Dermatol. Sci.*, 2004; 35: 83-92
- [78] Scott J.L., Gabrielides C., Davidson R.K., Swingle T.E., Clark I.M., Wallis G.A., Boot-Handford R.P., Kirkwood T.B., Taylor R.W., Young D.A.: Superoxide dismutase downregulation in osteoarthritis progression and end-stage disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 1502-1510
- [79] Sondergaard B.C., Schultz N., Madsen S.H., Bay-Jensen A.C., Kassem M., Karsdal M.A.: MAPK are essential upstream signaling pathways in proteolytic cartilage degradation - divergence in pathways leading to aggrecanase and MMP-mediated articular cartilage degradation. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010; 18: 279-288
- [80] Song R.H., Tortorella M.D., Malfait A.M., Alston J.T., Yang Z., Arner E.C., Griggs D.W.: Aggrecan degradation in human articular cartilage explants is mediated by both ADAMTS-4 and ADAMTS-5. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56: 575-585
- [81] Stevens-Lapsley J.E., Kohrt W.M.: Osteoarthritis in women: effects of estrogen, obesity and physical activity. *Womens Health (Lond. Engl.)*, 2010; 6: 601-615
- [82] Tallant C., Marrero A., Gomis-Rüth F.X., Tallant C., Marrero A., Gomis-Rüth F.X.: Matrix metalloproteinases: fold and function of their catalytic domains. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1803: 20-28
- [83] Tanigawa S., Aida Y., Kawato T., Honda K., Nakayama G., Motohashi M., Suzuki N., Ochiai K., Matsumura H., Maeno M.: Interleukin-17F affects cartilage matrix turnover by increasing the expression of collagenases and stromelysin-1 and by decreasing the expression of their inhibitors and extracellular matrix components in chondrocytes. *Cytokine*, 2011; 56: 376-386
- [84] Tardif G., Hum D., Pelletier J.P., Duval N., Martel-Pelletier J.: Regulation of the IGFBP-5 and MMP-13 genes by the microRNAs miR-140 and miR-27a in human osteoarthritic chondrocytes. *BMC Musculoskelet Disord.*, 2009; 10: 148
- [85] Tchétina E.V.: Developmental mechanisms in articular cartilage degradation in osteoarthritis. *Arthritis*, 2011; 2011: 683970
- [86] Tseng C.C., Wolfe M.M.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Med. Clin. North Am.*, 2000; 84: 1329-1344
- [87] Van der Kraan P.M., Blaney Davidson E.N., Van den Berg W.B.: A role for age-related changes in TGF β signaling in aberrant chondrocyte differentiation and osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2010; 12: 201
- [88] Van Lint P., Libert C.: Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J. Leukoc. Biol.*, 2007; 82: 1375-1381
- [89] Van Wart H.E., Birkedal-Hansen H.: The cysteine switch: a principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990; 87: 5578-5582
- [90] Verma P., Dalal K.: ADAMTS-4 and ADAMTS-5: key enzymes in osteoarthritis. *J. Cell. Biochem.*, 2011; 112: 3507-3514
- [91] Vincenti M.P., Brinckerhoff C.E.: Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: integration of complex signaling pathways for the recruitment of gene-specific transcription factors. *Arthritis Res.*, 2002; 4: 157-164
- [92] Visse R., Nagase H.: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ. Res.*, 2003; 92: 827-839
- [93] Wang M., Shen J., Jin H., Im H.J., Sandy J., Chen D.: Recent progress in understanding molecular mechanisms of cartilage degeneration during osteoarthritis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2011; 1240: 61-69
- [94] Wassilew G.I., Lehnigk U., Duda G.N., Taylor W.R., Matziolis G., Dinybil C.: The expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in the synovial membranes of patients with osteoarthritis compared with traumatic knee disorders. *Arthroscopy*, 2010; 26: 1096-1104
- [95] Williams C.J., Jimenez S.A.: Heritable diseases of cartilage caused by mutations in collagen genes. *J. Rheumatol. Suppl.*, 1995; 43: 28-33
- [96] Xu L., Peng H., Glasson S., Lee P.L., Hu K., Ijiri K., Olsen B.R., Goldring M.B., Li Y.: Increased expression of the collagen receptor di-

scoïdin domain receptor 2 in articular cartilage as a key event in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56: 2663-2673

[97] Xu L., Servais J., Polur I., Kim D., Lee P.L., Chung K., Li Y.: Attenuation of osteoarthritis progression by reduction of discoidin domain receptor 2 in mice. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62: 2736-2744

[98] Yamasaki K., Nakasa T., Miyaki S., Ishikawa M., Deie M., Adachi N., Yasunaga Y., Asahara H., Ochi M.: Expression of microRNA-146a in osteoarthritis cartilage. *Arthritis Rheum.*, 2009; 60: 1035-1041

[99] Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G., Abramson S., Altman R.D., Arden N., Bierma-Zeinstra S., Brandt K.D., Croft P., Doherty M., Dougados M., Hochberg M., Hunter D.J., Kwoh K., Lohmander L.S., Tugwell P.: OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008; 16: 137-162

[100] Zhang Y., Jordan J. M.: Epidemiology of osteoarthritis. *Clin. Geriatr. Med.*, 2010; 26: 355-369

[101] Ziskoven C., Jäger M., Zilkens C., Bloch W., Brixius K., Krauspe R.: Oxidative stress in secondary osteoarthritis: from cartilage destruction to clinical presentation? *Orthop. Rev. (Pavia)*, 2010; 2: e23

[102] Zitka O., Kukacka J., Krizkova S., Huska D., Adam V., Masarik M., Prusa R., Kizek R.: Matrix metalloproteinases. *Curr. Med. Chem.*, 2010; 17: 3751-3768

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.