

Στοχοποίηση της συνοβιακής αγγειογένεσης ως μορφής νεωτερικής θεραπευτικής προσέγγισης κατά την αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας

Μπισχινιώτης Στ. Ιωάννης¹, Γιανναράκης Αλέξανδρος², Σαββίδης Σ. Ματθαίος³

¹Ορθοπαιδικός Χειρουργός

²Γ.Ν. Ημαθίας, Μονάδα Βέροιας, Ορθοπαιδική Κλινική

³424 ΓΣΝΕ, Α' Ορθοπαιδική Κλινική

Περίληψη

Η υμενίτιδα αποτελεί κομβικό χαρακτηριστικό της οστεοαρθρίτιδας και σχετίζεται με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της. Η φλεγμονώδης εξεργασία κατά τον αρθρικό υμένα είναι δευτεροπαθής προς την αποδόμηση του αρθρικού χόνδρου που επισυμβαίνει κατά τα αρχικά στάδια της νόσου και εντοπίζεται στις προσκείμενες βλάβες του αρθρικού χόνδρου. Αυτή η φλεγμονώδης εξεργασία χαρακτηρίζεται από την εισβολή και ενεργοποίηση μακροφάγων και λεμφοκυττάρων, την απελευθέρωση εντός της αρθρικής κοιλότητας μεγάλων ποσών προ φλεγμονωδών και προ καταβολικών διαμεσολαβητών και από την τοπική αύξηση της αγγείωσης του αρθρικού υμένα. Η τελευταία αυτή εξεργασία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μετάπτωση σε χρονιότητα της φλεγμονώδους αντίδρασης διά της διευκόλυνσης της εισβολής στον αρθρικό υμένα ανοσοκυττάρων. Έτσι, οι αγγειοκινητικές εξεργασίες του αρθρικού υμένα εκπροσωπούν έναν κομβικό στόχο για τη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας. Αυτή η μελέτη είναι μία αφηγηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που αναφέρεται στις προσιτές σε μας βάσεις δεδομένων κυρίως κατά την τελευταία πενταετία. Υποβάλλονται τρία ερωτήματα:

Ποιοι είναι οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εισβολή αιμοφόρων αγγείων στον αρθρικό υμένα;

Όροι ευρετηρίου:

Αγγειογένεση

Εκφυλιστική αρθροπάθεια

Αρθρικός υμένας

Αγγείωση

Υπάρχουν σήμερα φάρμακα για τον έλεγχο, το σχηματισμό και την εισβολή νεόπλαστων αγγείων;

Ποιες είναι οι προοπτικές νεότερης εφαρμογής υπαρχουσών φαρμακευτικών ουσιών ή και άλλων που μπορούν να επινοηθούν στο μέλλον, για τον έλεγχο αυτής της διεργασίας;

Targeting the synovial angiogenesis as a novel treatment approach to osteoarthritis

Bischiniotis I. St. Giannarakis A, Savvidis M

Abstract

Synovitis is a key feature in osteoarthritis and is associated with symptom severity. Synovial membrane inflammation is secondary to cartilage degradation which occurs in the early stage and is located adjacent to cartilage damage. This inflammation is characterized by the invasion and activation of macrophages and lymphocytes, the release in the joint cavity of large amounts of pro-inflammatory and procatabolic mediators, and by a local increase of synovial membrane vascularity. This latter process plays an important role in the chronicity of the inflammatory reaction by facilitating the invasion of the synovium by immune cells. Therefore, synovial membrane angiogenesis represents a key target for the treatment of osteoarthritis. This paper is a narrative review of the literature referenced in PubMed during the past 5 years. It addresses in particular three questions. What are the mechanisms involved in synovium blood vessels invasion? Are current medications effective in controlling blood vessels formation and invasion? What are the perspectives of research in this area?

Key words:

Angiogenesis

Arthritis

Synovium

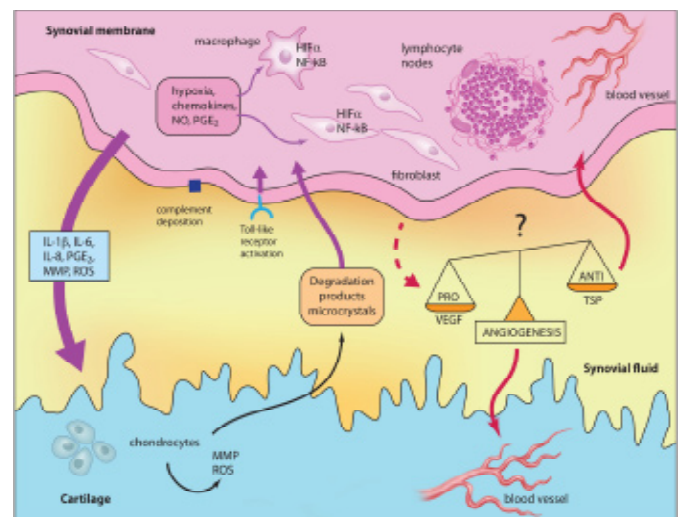
Vascularization

Εισαγωγή

Η οστεοαρθρίτιδα αποτελεί μία νοσηρή κατάσταση η οποία επηρεάζει το σύνολο της άρθρωσης ως όργανο. Αυτή η νόσος χαρακτηρίζεται από εξεσημασμένες αλλοιώσεις του μεταβολισμού, της δομής και της λειτουργικότητας πολλαπλών αρθρώσεων και περιαρθρικών ιστών όπως είναι οι χόνδροι, οι μηνίσκοι ο αρθρικός υμένας και το υποχόνδριο οστόν. Τα συμπτώματα της οστεοαρθρίτιδας κυρίως συνίστανται σε μηχανικό άλγος, παραμόρφωση της άρθρωσης και οίδημα, δυσκαμψία και κριγμό κατά την κίνηση. Η φυσική εξέλιξη της οστεοαρθρίτιδας μπορεί να διακοπεί από φλεγμονώδεις εξάρσεις, οι οποίες γενικώς σχετίζονται με οίδημα, υμενίτιδα, επιδείνωση του άλγους, άλγος κατά την ανάπαυση και επιδείνωση της δυσκαμψίας.

Η φλεγμονώδης εξεργασία στοχοποιεί τον αρθρικό υμένα (υμενίτιδα) κατά τα πρώιμα και τα προχωρημένα στάδια της οστεοαρθρίτιδας. Κατά το πρώιμο στάδιο, η κατανομή της φλεγμονής περιορίζεται σε περιοχές που πρόσκεινται στα σημεία της χονδροπάθειας και σχετίζονται με επιτάχυνση της αποδόμησης του χόνδρου (χονδρόλυση) (Ayrat et al 2005). Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι η φλεγμονώδης εξεργασία διεκπεραιώνεται από την αποδόμηση του χόνδρου. Κατά τα προχωρημένα στάδια της ΟΑ, η υμενίτιδα επινεμείται κατά πλάτος ολόκληρης της άρθρωσης και βαίνει προϊούσα προς ίνωση και λαχνώδη υπερτροφία (Shibakawa et al 2003). Η παθοφυσιολογική αλληλουχία γενικώς περιγράφεται ως ακολούθως: η μηχανική καταπόνηση προκαλεί απευθείας βλάβη του χόνδρου ή ενεργοποιεί τα χονδροκύτταρα προς παραγωγή παθολογικών επιπέδων μεταλλοπρωτεασών της θεμελίου ουσίας (MMPs) και αντιδραστικώς παραγομένων ριζών οξυγόνου (ROS) που είναι υπεύθυνα για την αποδόμηση του χόνδρου και απελευθερώνουν εντός της κοιλότητας της άρθρωσης μικροκρυστάλλους, οστεοχόνδρινα τεμάχια και προϊόντα της αποδόμησης της μεσοκυττάριας ουσίας. Αυτά τα τεμάχια και τα λοιπά προϊόντα προκαλούν την έκκριση από τα κύτταρα του φλεγμαίνοντος αρθρικού υμένα (συνοβιοκύτταρα, μακροφάγα, λεμφοκύτταρα) κυτοκινών, χυμοκινών, λιπιδικών διαμεσολαβητών, ROS και MMPs, τα οποία είναι δυνατό να προκαλούν απευθείας αποδόμηση της μεσοκυττάριας ουσίας του αρθρικού

χόνδρου και να προκαλούν απορρύθμιση του μεταβολισμού των χονδροκυττάρων με αποτέλεσμα μια ανισορροπία μεταξύ της μεσοκυττάριας ουσίας του αρθρικού χόνδρου και της βιοσύνθεσής της. Τα προϊόντα της αποδόμησης του αρθρικού χόνδρου αλλά και οι προφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές που απελευθερώνονται από τα χονδροκύτταρα και από άλλα αρθρικά κύτταρα, με τη σειρά τους ενισχύουν τη φλεγμονώδη αντίδραση του αρθρικού υμένα με αποτέλεσμα την εμφάνιση φαύλου κύκλου (εικόνα 1). Αυτοί οι διαμεσολαβητές μπορεί επίσης να προκαλούν μια συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση με συνακόλουθη αύξηση των φλεγμονωδών δεικτών του ορού όπως της CRP. Στην ΟΑ, η αύξηση των επιπέδων της CRP σχετίζεται με την κλινική βαρύτητα, το βαθμό διήθησης από φλεγμονώδη κύτταρα του αρθρικού υμένα, την ανικανότητα, τον αριθμό των προσβεβλημένων αρθρώσεων κατά επίπεδα του εκλυόμενου άλγους (Stannus et al 2013).



Εικόνα 1.- Σχηματική αναπαράσταση της σχέσης μεταξύ φλεγμονώδους εξεργασίας, αγγειογένεσης και αποδόμησης του αρθρικού χόνδρου επί οστεοαρθρίτιδας.

Ο συσχετισμός μεταξύ της αποδόμησης του χόνδρου και της υμενίτιδας σε μια μελέτη με χρήση διαλυτών βιοχημικών δεικτών Coll2-1NO2 και υπερευαίσθητη CRP. Το Coll2-1NO2 αποτελεί μια νιτροποιημένη μορφή ενός επιτοπίου εξειδικευμένου της βιοσύνθεσης του μορίου του κολλαγόνου τύπου II που εντοπίζεται στην τριπλή έλικα του μορίου του. Το Coll2-1NO2 αντανάκλα στο οξειδωτικό stress που λαμβάνει χώρα στη φλεγμαίνουσα άρθρωση. Είναι άξιο παρατήρησης ότι Coll2-1 και

Coll2-1NO2 ανευρέθηκαν σε αυξημένα επίπεδα του ορού ασθενών με ΟΑ γόνατος αλλά μόνο η αύξηση των επιπέδων Coll2-1NO2 σχετίστηκε με την παρουσία υπερευαίσθητης CRP, παρέχοντας ένδειξη της σχέσης μεταξύ της φλεγμονής και της χονδρόλυσης (Deberg M, et al 2005).

Η παρούσα ανασκόπηση αφορά σε μια ορισμένη πτυχής της υμενίτιδας που προκαλείται στην ΟΑ και συγκεκριμένα στην αγγείωση του αρθρικού υμένα. Οι άλλες πτυχές της υμενίτιδας έχουν περιγραφεί με λεπτομέρειες σε προηγούμενες ανασκοπήσεις (Sallam και Berenbaum, 2010, DeLange-Brokaar et al 2012, Berenbaum 2013). Κατόπιν τούτου συζητούμε τις πρόσφατες προόδους στην κατανόηση:

1. του αγγειογενετικού φαινοτύπου που εκφράζεται από τα οστεοαρθρικά κύτταρα του αρθρικού υμένα.
2. τις μεταβολικές οδούς που προάγουν τις αγγειογενετικές εξεργασίες του αρθρικού υμένα.
3. την επίδραση των υπαρχόντων φαρμάκων σε αυτές τις μεταβολικές οδούς.
4. τις θεραπευτικές προοπτικές που δημιουργούνται.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Πραγματοποιήθηκε έρευνα στις βάσεις δεδομένων PubMed/Medline άρθρων που δημοσιεύτηκαν μεταξύ Ιανουαρίου 2008 και του Ιουλίου 2013 συνδυάζοντας όρους που αναφέρονται στην ΟΑ [«αρθροπάθεια» ή «αρθρίτιδα»] προς συνοβιακά [«αρθρικός υμένας» ή «συνοβία» ή «υμενίτιδα»] και αγγειογένεση [«αγγειογένεση» ή «αιμοφόρα αγγεία» ή «νεοαγγείωση»]. Αναζητήθηκαν άρθρα στα Αγγλικά.

Δομή και λειτουργικότητα του φυσιολογικού αρθρικού υμένα: κάτω από φυσιολογικές συνθήκες η υφή του αρθρικού υμένα συνίσταται από μία λεπτή στιβάδα κυττάρων με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά μακροφάγων ινοβλαστών. Αυτά τα κύτταρα αποτελούν τη μεγαλύτερη πηγή προέλευσης των συστατικών του αρθρικού υγρού, το οποίο ευθύνεται αμέσως για τη διατήρηση της ακεραιότητας του αρθρικού χόνδρου, διαμέσου της λίπανσης της επιφάνειας του αρθρικού χόνδρου καθώς και την προσαρμογή των μεταβολικών αναγκών των

χονδροκυττάρων. Δύο σημαντικά μόρια που παράγονται από τα κύτταρα που υπαλείφουν τον αρθρικό υμένα, η λουμπρικήνη και το υαλουρονικό οξύ, συμβάλλουν στην προστασία της επιφάνειας του αρθρικού χόνδρου της διάρθρωσης. Επιπροσθέτως, η λουμπρικήνη ελαττώνει την παθολογική εναπόθεση πρωτεϊνών στις αρθρικές επιφάνειες των χόνδρων και προστατεύει τις αρθρικές επιφάνειες (Rhee et al 2005, Ludwig et al 2012). Επιπλέον ο αρθρικός υμένας παρέχει τα θρεπτικά εκείνα συστατικά που είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της δραστηριότητας του χονδροκυττάρων και τα οποία συμμετέχουν στην απομάκρυνση των υποπροϊόντων του μεταβολισμού των χονδροκυττάρων και στην μεταβολική εναλλαγή της διάμεσης ουσίας του αρθρικού χόνδρου. Ο φυσιολογικός αρθρικός υμένας επίσης λειτουργεί ως ημιδιαπερατή μεμβράνη που ελέγχει τη μοριακή κυκλοφορία μέσα και έξω από το μεσάρθριο διάστημα και διατηρεί τη σύσταση του αρθρικού υγρού. Εκτός από την ινοβλαστική και την μακροκυτταρική μορφή λειτουργία ο αρθρικός υμένας επίσης περιέχει μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα με πολύ δυναμισμό που είναι ικανά να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα της ώριμης σειράς των εξής ιστών: χόνδρινου, οστίτη, μυϊκού και λιπώδους (Gullo και de Bari, 2013).

Τα χαρακτηριστικά του αρθρικού υμένα στην οστεοαρθρίτιδα

Οι πτυχές της κυτταρικής λειτουργίας των κυττάρων του αρθρικού υμένα

Τα Τ-λεμφοκύτταρα, τα Β-λεμφοκύτταρα και το ζεύγος των σειρών μακροφάγων/μονοκύτταρων αποτελούν τα ανοσοκύτταρα που κυρίως ανευρίσκονται επί φλεγμονωδών εξεργασιών οφειλομένων σε οστεοαρθρίτιδα του αρθρικού υμένα. Τα Τ-λεμφοκύτταρα που διέπουν τον αρθρικό υμένα κυρίως εκπροσωπούνται από κύτταρα των σειρών CD4+ και CD8+. Η οργάνωση των Τ-λεμφοκυττάρων στον αρθρικό υμένα καθίσταται αγγειοκεντρική κυρίως κατά τις αγγειακές περιοχές προς σχηματισμό όζων ορατών κατά την έσω στιβάδα του αρθρικού υμένα (Lambert et al 2012). Τα Τ-λεμφοκύτταρα εμφανίζονται ενεργοποιημένα in situ κατά τον αρθρικό υμένα κατόπιν έκθεσης σε αντιγονικούς παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να προέρχονται από αυτοσωματικά αντιγόνα του ίδιου του χόνδρου. Τα αντισώματα, τα

οποία είναι πιθανόν να απελευθερώνονται από τον αρθρικό χόνδρο είναι η προσομοιάζουσα προς χιτίνωση-3 πρωτεΐνη 2 γνωστή και ως YKL-39 και τα πεπτίδια κολλαγόνου τύπου II (Kim et al 1999). Οι ασθενείς που έχουν οστεοαρθρίτιδα επίσης φαίνεται ότι εκφράζουν κυτταρική ανοσία έναντι πρωτεϊνών που προσομοιάζουν προς πρωτεογλυκάνες. Ο μικρός αριθμός σιτευτικών κυττάρων (mast cells), B-λεμφοκυττάρων, που αποτελούν τα κύτταρα-φονείς και δένδριτικών κυττάρων έχουν καταγραφεί από πολλούς συγγραφείς. Αντίθετα, ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα δεν έχουν ποτέ αναφερθεί. Όλες αυτές οι πτυχές των κυτταρικών αντιδράσεων έχουν τύχει προσφάτως εκτενούς αναφοράς (DeLange-Brokaar et al 2012).

Διαλυτοί καταβολικοί και φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές

Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι μικροκρύσταλλοι, συστατικά του συμπληρώματος, κλάσματα της θεμελίου ουσίας και προϊόντα του κυτταρικού θανάτου και του καταβολισμού μπορούν να ενεργοποιήσουν την ενδογενή δια μέσου αναγνωριστικού προτύπου εν είδει Toll υποδοχείς που εκφράζονται από μακροφάγα και άλλα κύτταρα που υπαλείφουν τον αρθρικό υμένα. Ο συνδέτης για τον υποδοχέα αυτόν είναι για την ενεργοποίηση των εξειδικευμένων παραγόντων μεταγραφής, ενώ ο πυρηνικός παράγοντας κΒ (NF-κΒ) διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην συνολική εξεργασία. Η ενεργοποίηση του NF-κΒ οδηγεί στην παραγωγή από τα κύτταρα του αρθρικού υμένα των κυτοκινών, χυμοκινών, ROS (ελεύθερες ρίζες οξυγόνου) και MMPs (μεταλλοπρωτεασών) που είναι δυνατό να προκαλέσουν τοπική ιστική βλάβη, επιστράτευση και ενεργοποίηση ανοσοκυττάρων (μακροφάγων, λεμφοκυττάρων, κοκκιοκυττάρων) αλλά επίσης και παραγόντων που καθοδηγούν την οστεοφύτωση δηλαδή σχηματισμό οστεοφύτων και την αγγειογένεση. Αυτές οι λεπτομέρειες έχουν τεκμηριωθεί από μια πρόσφατη ανασκόπηση από τους Sokolove και Lepus (Sokolove και Lepus, 2013)

Ένα μεγάλο φάσμα κυτοκινών, χυμοκινών, ROS, λιπιδικών μεσολαβητών, συστατικών των μεταβολικών οδών που εξυπηρετούν και από το συμπλήρωμα και από MMPs, εκκρίνεται από ενεργοποιημένα κύτταρα του αρθρικού υμένα και βρέθηκε ότι αυξάνουν στο αρθρικό υγρό ασθενών με OA (Goldring et al 2011, Kosinska et al 2013, Ritter

et al 2013). Οι κυτοκίνες όπως η ιντερλευκίνη 1β (IL-1β), ο παράγοντας νέκρωσης - α (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) έχουν σε μεγάλο βαθμό διερευνηθεί και παρουσιασθεί ως πρωτεύουσες κυτοκίνες στην παθογένεια της OA (Mc Nulty et al 2013). Παρόλα αυτά, αυτή η συνθήκη έχει αμφισβητηθεί από τότε που δοκιμάστηκε με αναστολείς της IL-1 και του TNF-α και απέτυχαν στο να καταδείξουν σημαντική αποτελεσματικότητα (Chevalier et al 2005, Magnano et al 2009). Ιδιαίτερη προσοχή έχει αποδοθεί έτσι στην έκφραση και στη δραστηριότητα των κυτοκινών που εμπλέκονται στη βιολογική συμπεριφορά των λεμφοκυττάρων σε αρθρικό υμένα πασχόντων από OA. Η IL-15 ήταν σταθερά ανιχνεύσιμη και σε αυξημένα επίπεδα στον ορό των πασχόντων από πρώιμα στάδια OA σε σχέση με εκείνα ασθενών τελικών σταδίων που υποβλήθηκαν σε TKR (Scanzello et al 2009). Τα επίπεδα IL-15 που ανιχνεύθηκαν σε μια πρωτεϊνική προσέγγιση σχετίσθηκε με την παρουσία και επιδείνωση της OA (Gonzalez-Alvaro et al 2011). Η IL-15 μπορεί να προαγάγει την παραγωγή MMPs και επιστράτευση ή επιβίωση των T-λεμφοκυττάρων CD8+ εντός OA αρθρώσεων. Μια άλλη προφλεγμονώδης κυτοκίνη, η IL-17 επάγει τους οστεοαρθριτικούς ινοβλάστες και τα χονδροκύτταρα προς παραγωγή προαγγειογενετικών παραγόντων περιλαμβανομένων του VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) (Honorati et al 2002) καθώς και χυμοκινών, όπως είναι η IL-8 και η ρυθμιζόμενη από την αύξηση α πρωτεΐνη GRO-α (Honorati et al 2007). Οι χυμοκίνες που επίσης εκφράζονται στους αρθρικούς ιστούς ασθενών με OA. Ο οστεοαρθριτικός αρθρικός υμένας επίσης αποτελεί πηγή αδιποκινών και νευροπεπτιδίων, τα οποία μπορεί αμέσως ή εμμέσως να εμπλέκονται στην αποδόμηση και στην φλεγμονή του αρθρικού υμένα (De Boer et al 2012). Μεταξύ των αδιποκινών που έχουν με πιο μεγάλη πληρότητα διερευνηθεί η αδιπονεκτίνη, η βισφατίνη και η λεπτίνη φαίνεται ότι είναι οι πιο ενεργείς. Προσφάτως, έχουν διαπιστωθεί στατιστικά σημαντικές θετικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων ρεζιτίνης του ορού και της ιστολογικής βαρύτητας της φλεγμονής του αρθρικού υμένα, υποδηλώνοντας ότι η αδιποκίνη μπορεί να προκαλέσει τροποποίηση της υμενίτιδας (De Boer et al 2012). Η λεπτίνη του πλάσματος συσχετίστηκε με τη βαρύτητα της OA του γόνατος με βάση τα ακτινολογικά κριτή-

ρια του Ahlback (Staikos et al 2013). Η χρόνια υμενίτιδα συσχετίζεται με τις εξεσημασμένες αλλοιώσεις της αισθητικής νεύρωσης, τη βιοσύνθεση και την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών και νευροτροφικών παραγόντων (Takeshita et al 2012). Επιπροσθέτως, στο ρόλο που διαδραματίζουν στην εξυπηρέτηση του άλγους, τα νευροπεπτίδια αυτά εμπλέκονται στην αγγειοδιαστολή στη διατήρηση φλεγμονωδών εξεργασιών (διαμέσου της ενεργοποίησης φλεγμονωδών διηθητικών κυττάρων και διά της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών), τον σχηματισμό οστεοβλαστών και την ενεργοποίηση της παραγωγής συνοβιακών κυττάρων. Έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην ουσία P και στον νευρικό αυξητικό παράγοντα (Nerve Growth Factor - NGF). Η ουσία P προάγει την αναπαραγωγή συνοβιοκυττάρων και διαμέσου αυτών την παραγωγή προσταγλανδίνης E2 (PGE2) και κολλαγενάσης. Ο νευρικός αυξητικός παράγοντας (NGF) μπορεί επίσης να διεγείρει προς πολλαπλασιασμό τα συνοβιοκύτταρα.

Οι αγγειογενετικές πτυχές της δραστηριότητας του αρθρικού υμένα

Ως αγγειογένεση ορίζεται ο σχηματισμός νεόπλαστων τριχοειδών από προϋπάρχοντα αιμοφόρα αγγεία. Η αντίδραση αυτή έχει συσχετισθεί με τις φλεγμονώδεις νόσους στο σύνολό τους. Τα φλεγμονώδη κύτταρα παράγουν προαγγειογενετικούς παράγοντες και προάγουν το σχηματισμό και την εισβολή νεόπλαστων αιμοφόρων αγγείων, εξεργασία που ευνοεί τη διήθηση μιας περιοχής με φλεγμονώδη κύτταρα (Bonnet και Walsh 2005). Κατά τη επιδείνωση της ΟΑ, η νεοαγγειογένεση ευθύνεται για τη διατήρηση περισσότερο και όχι για την έναρξη της φλεγμονώδους εξεργασίας.

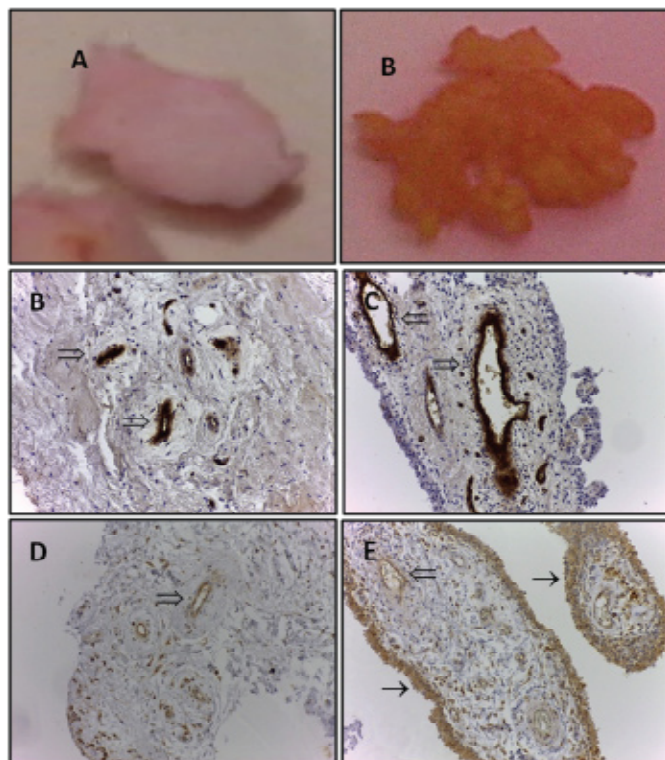
Η νεοαγγειογένεση αποτελεί προϊόν μιας αλληλουχίας γεγονότων. Οι αγγειογενετικοί παράγοντες, οι οποίοι παράγονται από τους διάφορους τύπους κυττάρων του αρθρικού υμένα ενεργούν επιτόπια μέσω ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους απελευθερώνουν πρωτεολυτικά ένζυμα. Αυτά τα ένζυμα αποδομούν τη βασική μεμβράνη του ενδοθηλίου και της περιοδικής εξωκυττάρου θεμελίου ουσίας. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα κατόπιν πολλαπλασιάζονται και μεταναστεύουν στο διάμεσο ιστικό χώρο προς σχηματισμό «πρωτογενών οφθαλμών». Ο σχηματισμός αυλού μετά σε αυτούς τους «οφθαλμούς» οδηγεί στο σχημα-

τισμό τριχοειδών αγγείων που ακολουθούνται με τη σειρά τους από το σχηματισμό νέας θεμελίου μεμβράνης και τελικώς τριχοειδών αιμοφόρων αγγείων.

Λήψη μαθημάτων από την ιστολογία

Στην οστεοαρθρίτιδα η βασική μεμβράνη υπόκειται σε πολλαπλές οργανικές, μεταβολικές και λειτουργικές αλλοιώσεις που είναι δυνατόν να διερευνηθούν απεικονιστικά, με τη βοήθεια βιοχημικών υποδοχέων, μακροσκοπικά ή μικροσκοπικά. Μια τυποποιημένη μακροσκοπική ταξινόμηση που βασίζεται μερικώς στην αγγείωση της θεμελίου ουσίας που τέθηκε από τους Ayrar και συν (Ayrar et al 1996), για την αρθροσκοπική αξιολόγηση της βασικής μεμβράνης. Αυτό το σύστημα βαθμολόγησης διακρίνει τρεις διαφορετικούς βαθμούς: φυσιολογική βασική μεμβράνη, αντιδραστική βασική μεμβράνη και φλεγμαίνουσα βασική μεμβράνη (πίνακας 1).

Πίνακας 1	
Φυσιολογικός αρθρικός υμένας	0
Λίγες ακτινοδιαπερατές λεπτές λάχνες με λεπτό αγγειακό δίκτυο	
Παραγωγή ακτινοσκιερών λαχνών	
Αντιδραστικός αρθρικός υμένας	0,5
Λάχνες με φυσιολογική μορφολογία ελαφρώς παχύτερες τετραγωνισμένες	1
Αγγειακό δίκτυο δεν φαίνεται λόγω απώλεια ακτινοδιαπερατότητας	
Υπεραγγείωση του αρθρικού υμένα ή/και υπερτροφικότητα των υπεραϊμικών βλαβών	



Εικόνα 2. - Αντιπροσωπευτικά μικροφωτογραφήματα που απεικονίζουν τις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις που παρατηρήθηκαν σε φλεγμονώδη (I) σε σύγκριση με τη φυσιολογική/αντιδραστική περιοχή (N/R) επί OA.

Η εικόνα 2 δείχνει αντιπροσωπευτικά μικροφωτογραφήματα που απεικονίζουν τις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις που παρατηρήθηκαν σε φλεγμονώδη (I) σε σύγκριση με τη φυσιολογική/αντιδραστική περιοχή (N/R) επί OA. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις που παρατηρήθηκαν στον αρθρικό υμένα επί οστεοαρθρίτιδας γενικώς περιλαμβάνει ένα εύρος διαταραχών που είναι καταδεικτικό μιας φλεγμονώδους υμενίτιδας, όπως είναι η υπερπλασία των ορίων του αρθρικού υμένα η διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα κυρίως μακροφάγα και T - λεμφοκύτταρα και μία αύξηση της αγγείωσης και της ίνωσης. Η ιστολογική βαρύτητα της υμενίτιδας στην οστεοαρθρίτιδα είναι χαμηλού βαθμού σε σχέση προς την υψηλού βαθμού που παρατηρείται επί ρευματοειδούς αρθρίτιδας, είναι πιο εκτεταμένη σε σχέση με εκείνη και με την εξεργασία να προσεγγίζει τις χόνδρινες ή τις μυστικές βλάβες (Krenn et al 2005, Presser et al 2008, Slansky et al 2010). Έχει διερευνηθεί η πυκνότητα των αιμοφόρων αγγείων στη σχέση N/R και βιοψίες που διενεργήθηκαν στη ζώνη I με αντισώματα έναντι του παράγοντα von Willebrandt. Η ανάλυση έδειξε ότι τα αιμοφόρα αγγεία επί OA κατανέμονταν σε όλο το πάχος του αρθρικού υμένα χωρίς να είναι

επικρατέστερη στα αφοριστικά κύτταρα. Η αγγειακή πυκνότητα και το μέγεθος των αγγείων ήταν μεγαλύτερη στην περιοχή I σε σχέση με εκείνα των βιοψιών στη ζώνη N/R. Μια ειδική χρώση για την ανίχνευση του VEGF κατέστησε δυνατή την παρατήρησή του στα περιαγγειακά και τα υποαφοριστικά κύτταρα τόσο στις βιοψίες από περιοχές N/R, όσο και I. Μια έντονα θετική χρώση παρατηρήθηκε για την αφοριστική στοιβάδα των περιοχών I αλλά όχι σε βιοψίες των περιοχών N/R, καταδεικνύοντας ότι και τα αφοριστικά κύτταρα αποτελούν κρίσιμους πρωταγωνιστές στην εξεργασία της αγγειογένεσης επί OA.

Οι Kennedy και συν διερεύνησαν τη σταθερότητα των αιμοφόρων αγγείων σε συνοβιακό ιστό από ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και OA με τη βοήθεια α-ακτίνης των λείων μυϊκών ινών, έναν περικυτταρικό δείκτη, καταδεικνύοντας την ωριμότητα των αιμοφόρων αγγείων (Kennedy et al 2010). Οι ιστολογικές τομές που έγιναν σε υλικό από ασθενείς με φλεγμονώδη αρθροπάθεια κατέδειξαν ένα μίγμα αώρων αγγείων, αγγείων που περιλαμβάνουν περικύτταρα και σταθερά αγγεία, που έδειχναν στενή σχέση με ενδοθηλιακά κύτταρα και περικύτταρα. Επί οστεοαρθρικού ιστού, όλα τα αγγεία εμφανίζουν πρόσκτηση περικυττάρων και με τον τρόπο αυτό είναι ικανά να εμφανίζουν τέλεια ωρίμανση και σταθεροποίηση. Αυτό το εύρημα εξηγεί μερικώς την παράταση της φλεγμονώδους εξεργασίας στον αρθρικό υμένα.

Μαθήματα που λαμβάνονται από καλλιέργειες κυττάρων

Στον αρθρικό υμένα επί OA, οι αγγειογενετικοί παράγοντες πρωτεϊνών απελευθερώνονται από μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα και τα συνοβιοκύτταρα. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν κυρίως αυξητικούς παράγοντες, προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, χυμοκίνες, εξωκυττάρια θεμέλια πρωτεΐνη, χαμηλή μερική τάση οξυγόνου, πρωτεολυτικά αποδομητικά ένζυμα και κυτταρικοί προκλητικοί παράγοντες (Szekanecz et al 2010).

Προσφάτως, έχει αναπτυχθεί μια πρωτότυπη μεθοδολογία που συγκρίνει τη φλεγμονή και την αγγειογενετική εξεργασία στον αρθρικό υμένα με τους διάφορους βαθμούς υμενίτιδας. Χρησιμοποιείται το μακροσκοπικό σκορ του Ayral προς επιλογή, στον ίδιο OA υμένα, βιοψίες που προέρχονται

από τις περιοχές N/R σε σχέση με την περιοχή I (Lambert et al 2012). Τα συνοβιακά κύτταρα που απομονώθηκαν και καλλιιεργήθηκαν χωριστά και συγκρίθηκε η βιοσύνθεση προφλεγμονωδών κυτοκινών από συνοβιακά κύτταρα από τις περιοχές N/R και I. Κατά ενδιαφέροντα τρόπο, τα κύτταρα από την περιοχή I παρήγαγαν μεγαλύτερες ποσότητες IL-6, IL-8 και VEGF, αλλά λιγότερη θρομβοσποντίνη (TSP-1), που είναι ένας αγγειογενετικός παράγοντας, από όση παρήγαγαν τα κύτταρα από τις περιοχές N/R. Επιπροσθέτως, τα επίπεδα VEGF σχετίζονται ισχυρά με τα επίπεδα IL-6 και IL-8, επιβεβαιώνοντας το συσχετισμό μεταξύ φλεγμονής και αγγειογένεσης στην οστεοαρθρίτιδα. Μια στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση αποκλήθηκε διαμέσου της σύγκρισης επιπέδων και των προφλεγμονωδών παραγόντων IL-6 και IL-8. Αυτά τα γεγονότα υποδηλώνουν μία εκτροπή της ισορροπίας των αγγειογενετικών παραγόντων σε όφελος της ανάπτυξης νέων αιμοφόρων αγγείων. Εξετάστηκε επίσης η επίδραση της IL-13 (1ng/ml) επί της γονιδιακής έκφρασης 5 αγγειογενετικών παραγόντων δηλαδή του VEGF, του βασικού ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα (bFGF), του NGF, της αγγειοποιητίνης-1 (Ang-1), της MMP-2 και τριών αντιαγγειοκινητικών παραγόντων - του αγγειακού ενδοθηλιακού αναστολέα της αύξησης (VEGI), της TSP-1 και της TSP-2. Μετά επώαση 24h, η IL-1β προήγαγε την ευοδωτική γονιδιακή έκφραση της αγγειογένεσης και κατέστειλε ισχυρώς την αντιαγγειογενετική γονιδιακή έκφραση. Αναφορικά προς την αγγειογένεση, ο VEGF είναι από απόψεως σπουδαιότητας ο πιο σημαντικός. Ο VEGF επάγει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, τη μετανάστευσή τους και διεγείρει την αγγειογένεση (Gao et al 2013). Η εντοπισμένη υποξεία είναι το πρωτεύον χαρακτηριστικό του φλεγμονώδους ιστού που επίσης διεγείρει την αγγειογένεση στον αρθρικό υμένα. Η υποξεία διεγείρει την έκφραση των επαγόμενων από αυτή αυξητικών παραγόντων HIF-1α και HIF-2α, οι οποίοι δρουν κύρια διαμέσου της υπερρύθμισης του VEGF. Η απευθείας σύνδεση μεταξύ της συνάθροισης των HIF-α και της υπερέκφρασης του VEGF και ο σημαντικός ρόλος των μεταβολικών οδών του στην αρθρίτιδα, υποδηλώνουν τον κεντρικό ρόλο που διαδραματίζουν οι HIF-α στην παθογένεια της οστεοαρθρίτιδας (Giatromanolaki et al 2003). Μια σημαντική κυτταροπλασματική και πυρηνική υπε-

ρέκφραση των HIF-1α και HIF-2α παρατηρήθηκε στα αφοριστικά και τα διαστρωματικά κύτταρα του αρθρικού υμένα επί OA σε σχέση προς το φυσιολογικό. Η υπερέκφραση του HIF-α σχετίστηκε με υψηλή πυκνότητα μικροαγγείων, με αύξηση της έκφρασης του αιμοπεταλιακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (PD-ECGF) και υψηλά επίπεδα VEGF/κινάσης και αυξάνει το πεδίο ενεργοποίησής της, υποδηλώνοντας τη στενή συσχέτιση μεταξύ του HIF-α και της αγγειογένεσης στην οστεοαρθρίτιδα (Giatromanolaki et al 2003).

Όπως παρατηρήθηκε με την υποξεία και τους HIF, άλλοι αγγειογενετικοί διαμεσολαβητές περιλαμβανομένων του ηπατοκυτταρικού αυξητικού παράγοντα (HGF), προσταγλανδινών και NO επίσης δρουν διαμέσου της διέγερσης της βιοσύνθεσης του VEGF κατά τη νεοαγγειογένεση (Lin et al 2012). Η αλληλεπίδραση μεταξύ του VEGF και της αγγειοποιητίνης-1 (Ang-1/Tie 2) είναι αποφασιστικής σημασίας για τη σταθεροποίηση των νεόπλαστων αιμοφόρων αγγείων (Szekanecz και Koch 2008 και 2008b)

Μερικές χυμοκίνες και υποδοχείς χυμοκινών έχουν επίσης ενοχοποιηθεί στην φλεγμονή του αρθρικού υμένα και την αγγειογένεση (Szekanecz και Koch 2008a). Οι περισσότερες CXC χυμοκίνες περιέχουν την αλληλουχία Glu-Leu-Arg (ELR) αμινοξέων διεγείρουν τη νεοαγγειογένεση ενώ οι χυμοκίνες που στερούνται αυτής της αλληλουχίας καταστέλλουν τη νεοαγγειογένεση. Μεταξύ των ELR+ χυμοκινών, μπορούμε να μνημονεύσουμε την IL-8/ CXC 8 ή την ενεργοποιητική πρωτεΐνη του συνδετικού ιστού III (CTAP-III/ CXCL 6) αγγείων (Szekanecz και Koch 2001). Ο πιο σημαντικός ενδοθηλιακός υποδοχέας για την ELR+ αγγειογενετική CXC χυμοκίνη εκπροσωπείται από τον CXCR2.

Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες μπορεί επίσης να επαγάγουν απευθείας τη νεοαγγείωση ή μπορεί να δρουν διά της ενεργοποίησης της παραγωγής VEGF. Μεταξύ αυτών των κυτοκινών, ο TNF-α, η IL-1, η IL-6, η IL-15, η IL-17, η IL-18, η ογκοστατίνη M, ο ανασταλτικός παράγοντας της μετανάστευσης των μακροφάγων (MIF), των κοκκιοκυττάρων (G-CSF), παράγοντες της συνάθροισης των κοκκιοκυττάρων/μακροφάγων προς σχηματισμό αποικιών (GM-CSF) εμπλέκονται στην αγγειογένεση, καθώς και στην υμενίτιδα της OA (Vergunst et al 2005, De Lange - Brokaar et al 2012).

Τα μαθήματα που λαμβάνονται από πειράματα επί ζώων

Η ενδοαρθρική γονιδιακή μεταφορά της TSP-1 σε επίμυες Wistar με OA που επάχθηκε από διατομή του ACL ελαττώνει την πυκνότητα των αγγείων και τη διήθηση από μακροφάγα στον αρθρικό υμένα και ελαττώνει τη μακροσκοπική και την ιστολογική βλάβη του χόνδρου (Hsieh et al 2010). Εκ παραλλήλου, τα επίπεδα IL-1β σε εκχυλίσματα συννοβιακού ιστού ενώ ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας-β (TGF-β) αυξάνει υποδηλώνοντας έτσι την εμπλοκή αυτών των παραγόντων στην επίδραση της TSP-1. Συνολικά αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η τοπική υπερέκφραση ενός αντιαγγειογενετικού παράγοντα καταστέλλει τη φλεγμονή του αρθρικού υμένα, το σχηματισμό οστεοφύτων και την αποδόμηση του αρθρικού χόνδρου. Αυτά υπογραμμίζουν τον αποφασιστικό ρόλο που διαδραματίζει η αγγειογένεση στην παθογένεια της οστεοαρθρίτιδας και ότι η στοχοποίησή της θα μπορούσε να αποτελεί χρήσιμη στρατηγική για τον έλεγχο της επιδείνωσης της νόσου.

Η ουσία PPI-2458, αποτελεί έναν αντιαγγειογενετικό παράγοντα ανάλογο της φουμαγλίνης, ελαττώνει την ένταση της υμενίτιδας, της βλάβης του οστού και του αρθρικού χόνδρου σε πειραματικά μοντέλα επί ζώων (Bainbridge et al 2007, Lazarus et al 2003). Αυτή ασκεί την επίδρασή της διά της αναστολής της αμινοπεπτιδάσης της μεθιονίνης τύπου 2 (MetAp-2), προκαλώντας τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων στην όψιμη φάση GI του κυτταρικού κύκλου, αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό και την αγγειογένεση χωρίς να επηρεάζουν την απελευθέρωση των φλεγμονωδών κυτοκινών (Griffith et al 1997). Στην OA που επάγεται από διατομή μηνίσκου επί επίμυων Lewis, η PPI-2458 προκάλεσε περιορισμό της υμενικής και οστεοχόνδρινης αγγειογένεσης, της υμενικής φλεγμονής της βλάβης του αρθρικού χόνδρου, του μεγέθους των οστεοφύτων και της συμπεριφοράς τους έναντι του άλγους όπως αξιολογήθηκε από την παρατήρηση της ασυμμετρίας έναντι της φόρτισης (Ashraf et al 2011). Αυτό επίσης υποδηλώνει ότι η επίδρασή της αγγειογένεσης στη διατήρηση της φλεγμονής είναι ανεξάρτητη από τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες. Η παρατήρηση αυτή και πάλι υποδεικνύει τον κεντρικό ρόλο που διαδραματίζει η αγγειογένεση στην υμενίτιδα της OA, στις οργανικές βλάβες

και στο άλγος. Η αναστολή της αγγειογένεσης έτσι παρέχει μια δυνητική στρατηγική νεωτερικής θεραπευτικής αντιμετώπισης της OA.

Μαθήματα που λαμβάνονται από τα ευρήματα της υπερηχογραφίας Doppler

Προσφάτως, οι Gok και συν διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ των υπερηχογραφικών ευρημάτων και των τροποποιητών της αγγειογένεσης σε 13 ασθενείς με νόσο Behçet, σε 15 ασθενείς με σπονδυλαρθροπάθεια, σε 21 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και 15 ασθενείς με OA (Gok et al 2013). Η αγγειοστατίνη του αρθρικού υγρού και τα επίπεδα της bFGF ήταν στατιστικά σημαντικότερα σε ασθενείς με φλεγμονώδη αρθροπάθεια από ότι επί OA, ενώ δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά για τα επίπεδα αγγειοποιητίνης, ενδοστατίνης και TSP-1. Παρατηρήθηκε επίσης ότι οι δείκτες της αγγειογενετικής εξεργασίας δεν φάνηκε να έχουν τη χρησιμότητα για τη διάκριση μεταξύ των διαφόρων τύπων φλεγμονώδους αρθροπάθειας. Η βαθμονόμηση της υπερτροφίας του αρθρικού υμένα σχετίστηκαν θετικά με την αγγειοστατίνη και την bFGF και αρνητικά με την TSP-1. Δεν ανευρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των υπερηχογραφικών κατά Doppler σκορ και τις δράσης των τροποποιητών. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στα μικρά δείγματα που χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη αυτή. Πράγματι, στην OA του γόνατος ένα ισχυρό υπερηχογραφικό εύρημα Doppler είναι δύσκολο να ανιχνευθεί και έχει αναφερθεί ότι το ανάλογο σήμα μπορούσε να ανευρεθεί ενδοαρθρικώς στο 20% του συνόλου των αρθριτίδων (Rienne et al 2010).

Έχουν αντιαγγειογενετικό χαρακτήρα οι σημερινές θεραπευτικές μέθοδοι αντιμετώπισης της OA;

Είναι σαφές ότι η αντιαγγειογενετική εξεργασία αποτελεί κομβική διεργασία στην φλεγμονή του αρθρικού υμένα και ότι η ένταση της φλεγμονώδους εξεργασίας σχετίζεται προς τη δραστηριότητα της νόσου. Έτσι, η στοχοποίηση της φλεγμονής του αρθρικού υμένα αποτελεί σκοπό της τρέχουσας φαρμακολογικής και μη φαρμακολογικής θεραπείας. Οι πιο συχνά συνιστώμενοι και χρησιμοποιούμενοι φαρμακολογικοί παράγοντες είναι η ακεταμινοφαίνη, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs), η γλυκοζαμίνη, η θειϊκή χονδροϊτίνη/HCl, μη σαπωνοποιημένοι εστέρες του αβοκάντο/

σόγιας και η διασερίνη (Zhang et al 2007, 2008, 2010, Hochberg et al 2012). Το υαλουρονικό οξύ και τα γλυκοκοεριοειδή έχουν ένδειξη και ως ενδοαρθρική μορφή θεραπείας. Με την εξαίρεση της ακεταμινοφαίνης, όλοι οι προαναφερθέντες παράγοντες φαίνεται ότι ελαττώνουν την παραγωγή προφλεγμονωδών και καταβολικών διαμεσολαβητών (κυτοκίνες, προστανοειδή, MMPs ή ROS) από τα αρθρικά κύτταρα. Αυτά τα δεδομένα έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς σε κάποιες πρόσφατες μελέτες (Henrotin et al 2010, 2011, 2012). Εκ τούτου, ανασκοποούνται η δυνητικές αντιαγγειογενετικές ιδιότητες αυτών των ουσιών.

Μη στεροειδικά αντιφλεγμονώδη (NSAIDs)

Τα NSAIDs είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα για την περιστολή της φλεγμονώδους εξεργασίας και του άλγους. Παρόλα αυτά, η χρησιμοποίησή τους περιορίζεται λόγω του ότι επάγουν μια σειρά από ανεπιθύμητες δράσεις, πιο συχνά από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Προσφάτως, έχει υποτεθεί ότι οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επάγονται από την επίδραση τουλάχιστον μερικώς, από το ανασταλτικό αποτέλεσμα των NSAIDs επί της παραγωγής πλειοτροφίνης από τα διάμεσα επιθηλιακά κύτταρα (Silver et al 2012). Η πλειοτροφίνη είναι ένας αυξητικός παράγοντας συνδεδεμένος με την ηπαρίνη στην αγγειογένεση. Η πλειοτροφίνη εκφράζεται στον εμβρυϊκό αλλά όχι στον ώριμο αρθρικό χόνδρο υποδηλώνοντας έτσι ύπαρξη κάποιου ρόλου στην ανάπτυξη του αρθρικού χόνδρου. Προσφάτως, η πλειοτροφίνη έχει απομονωθεί σε OA χόνδρο και υποχόνδριο οστού, υποδηλώνοντας έτσι μια στενή επανέκφρασή της σε παθολογικές συνθήκες. Αυτό το εύρημα επίσης αναδεικνύει την πλειοτροφίνη ως έναν πολλά υποσχόμενο θεραπευτικό στόχο προς έλεγχο της αγγειογένεσης στην OA (Kaspiris et al 2013). Τα NSAIDs αποτελούν δυνητικό αναστολέα της αύξησης των ενδοθηλιακών κυττάρων (Kjaer et al 2010). Τα NSAIDs επίσης θεωρούνται αναστολείς της αγγειογένεσης των όγκων ή και του αμφιβληστροειδούς και μάλιστα διαμέσου της αναστολής της ισοενζυμικής δραστηριότητας της κυκλοξυγενάσης (Pakneshan et al 2008, Yanni et al 2010). Σε άρρενες επίμυες Lewis με OA γόνατος που επάχθηκε με διατομή μηνίσκου, η ινδομεθακίνη ελαττώνει την υμενική αγγειογένεση 35 ημέρες μετά την μηνισκική διατομή (Ashraf et al 2011).

Μη σαπωνοποιημένοι εστέρες Αβοκάντο/σόγιας

Οι μη σαπωνοποιημένοι εστέρες ASU προέρχονται από τα αντίστοιχα κατάλοιπα των ελαίων από αυτά τα φυτά και απαντά συνήθως ως μίγμα 1/2. Τα ASU περιέχουν πολλές ενώσεις περιλαμβανομένων λιποδιαλυτών βιταμινών, στερολών, αλκοολών τριτεπρενίου και πιθανότατα λιπαρών οξέων του φουρανίου. Τα κύρια συστατικά εντούτοις είναι οι φυτοστερόλες, η β-σιστερόλη, η καμπτερενόλη και η στιγμοστερόλη. Τα ASU έχουν αποτελέσει αντικείμενο μελέτης για πάνω από 20 έτη και εμφανίζουν αντιοστεοαρθρικές ιδιότητες (Christensen et al 2008, Henrotin et al 2011). Τα ASU έχουν μελετηθεί επί χονδροκυττάρων και επέδειξαν ευεργετικά αποτελέσματα επί της αναστολής της αποδόμησης του αρθρικού χόνδρου διαμέσου της προαγωγής της βιοσύνθεσης αγγρεκάνης και διαμέσου της ελάττωσης της βιοσύνθεσης των καταβολικών διαμεσολαβητών. Μερικές από αυτές τις επιδράσεις έχει υποτεθεί ότι είναι δευτερογενείς λόγω της αύξησης της παραγωγής του TGF-β από τα χονδροκύτταρα (Boumedienne et al 1999, Altinel et al 2007). Αντιθέτως, η επίδραση των ASU επί των συνοβιακών κυττάρων δεν έχουν επαρκώς, δεδομένου του ότι μερικά ευρήματα ακόμη υποδεικνύουν ότι τα ASU μπορεί να έχουν αντιφλεγμονώδη δράση. Τα ASU προκαλούν ελάττωση της γενετικής έκφρασης της IL-1β και του TNFα διαμέσου της διεγερόμενης από την λιποπολυσακχαριδική μιμητική κινάση των μονοκυττάρων/μακροφάγων (THP-1) (Au et al 2007). Αυτή η παρατήρηση είναι πολύ σημαντική επειδή καταδείχθηκε ότι τα ASU προκάλεσαν ελάττωση της κυτταρικής διήθησης του αρθρικού υμένα σε σκύλους με OA που επάχθηκε με διατομή του ACL (Boileau et al 2009). Δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποστηρίζουν μια δυνητική επίδραση επί της αγγειογένεσης του αρθρικού υμένα. Παρόλα αυτά, αυτή η υπόθεση θα πρέπει να διερευνηθεί δεδομένου του ότι μια μελέτη κατέδειξε ότι τα ASU προκάλεσαν αναστολή της παραγωγής MMP2 διαμέσου της διέγερσης των ινοβλαστών των ούλων (Kurt - Lassere et al 2001).

ΔΙΑΣΕΡΕΪΝΗ

Η διασερεΐνη και ο δραστικός μεταβολίτης της ηρεΐνη, είναι ένα παράγωγο της ανθρακινόνης που

ανατροφοδοτεί την επίδραση της IL-1 σε ενεργοποιημένα ανθρώπινα οστεοαρθρικά χονδροκύτταρα με λιποπολυσακχαρίδες (Yaron et al 2003). Κατά εκπληκτικό τρόπο, η διασερεΐνη ανέστειλε την ενεργοποίηση του NF-κΒ που προηγήθηκε από IL-1β, αλλού προκάλεσε αύξηση της πρωτεϊνικής έκφρασης της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) και τη βιοσύνθεση της PGE2 (Pelletier et al 1999, Sanchez et al 2003, Alvarez Soria 2008). Η επίδραση αυτής της υπερέκφρασης της PGE2 που επάγεται από διασερεΐνη χρειάζεται περαιτέρω αποσαφήνιση, ιδιαίτερα επί της νεοαγγείωσης των αρθρικών ιστών. Η απελευθέρωση PGE2 σε υψηλές συγκεντρώσεις στην εστία της φλεγμονώδους εξεργασίας θα πρέπει να συμβάλλει στην αγγειογένεση της επαγόμενης από τη φλεγμονή. Παρόλα αυτά, η ρεΐνη έχει καταδειχθεί ότι αναστέλλει την παραγωγή VEGF από επιθηλιακά κύτταρα της ομφαλικής φλέβας (HUVEC), τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση τόσο σε νορμοξικές όσο και σε υποξικές συνθήκες (Fernand et al 2011).

ΘΕΪΚΗ ΧΟΝΔΡΟΪΤΙΝΗ

Η θειική χονδροϊτίνη (CS) συνιστάται από την EULAR και την OARSI ως βραδείας δράσης συμπτωματικό φάρμακο για την αντιμετώπιση της ΟΑ του γόνατος και του ισχίου. Σε καλλιέργειες χονδροκυττάρων η CS δρα διά του αποκλεισμού της πυρηνικής μετάθεσης του NF-κΒ και συνακόλουθα της παραγωγής προφλεγμονωδών και προκαταβολικών διαμεσολαβητικών, μιμητικών παραγόντων που επάγουν τη συνθετάση του NO (iNOS). Οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της CS έχουν καταγραφεί σε πολλά πειραματικά μοντέλα επί ζώων. Στα πειράματα αυτά, η θειική χονδροϊτίνη (CS) που χορηγήθηκε υπό μορφή μιας προθεραπευτικής αγωγής κατέστη ικανή στο να ελαττώσει σημαντικά την υμενίτιδα, ιδιαίτερα όσον αφορά στην κυτταρική διήθηση και τη βιοσύνθεση προφλεγμονωδών κυτοκινών από τα αρθρικά κύτταρα (Omata et al 2000, Cho et al 2004). Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν πληροφορίες για αγγειακού τύπου αντιδράσεις του αρθρικού υμένα μετά θεραπευτική χορήγηση CS.

Με τη βοήθεια μικροτεχνικών μελετήθηκε η επίδραση της CS στην έκφραση της γονιδιακής κωδικοποίηση για τους παράγοντες που ευοδώνουν και αναστέλλουν την αγγειογένεση. Στην πρώτη ομάδα πειραμάτων, συγκρίθηκε η έκφραση του γονιδιακού προτύπου των πρωτογενών συνοβιοκυττάρων

που προέρχονται από τη ζώνη φλεγμονής (I) οστεοαρθρικού αρθρικού υμένα που καλλιιεργήθηκαν για 7 ημέρες με ή χωρίς κεκαθαρμένη βόεια CS (200 ng/ml) και σε μικρή συγκέντρωση γλυκόζης. Ταυτοποιήθηκε ένα σύνολο 219 διαφοροποιητικής έκφρασης μεταξύ τους των καταστάσεων (I) και I-CS. Μεταξύ αυτών ταυτοποιήθηκε ένας αριθμός γονιδίων που εμπλέκονται στις εξεργασίες της αγγειογένεσης και της μετανάστευσης των κυττάρων. Οι παράγοντες του υπορρυθμίστηκαν από τη χορήγηση CS ήταν ο ESM-1 (Endothelial Specific Molecule -1), η TME SF (transmembrane -4- L-six family -1) η GAS-6 (Growth Assist Specific -6). Στη δεύτερη ομάδα πειραμάτων συγκρίθηκε η επίδραση της CS αρθρικών κυττάρων κατεργασμένων με IL-1β προερχόμενης από ανθρώπινα οστεοαρθρικά αρθρικά κύτταρα. Ταυτοποιήθηκε ένα σύνολο 3308 γονιδίων διαφοροποιητικά της έκφρασης μεταξύ των κυττάρων ελέγχου και εκείνων που καλλιιεργήθηκαν με IL-1. Το πιο αποδοτικό για την αγγειογένεση γονίδιο αποδείχθηκε η stanmiocalcin-1 (STC-1). Κατά ενδιαφέροντα τρόπο η CS έδειξε τάσεις ελάττωσης αυτού του παράγοντα. Με τη βοήθεια της αντίδρασης αλυσίδας της πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο (Real Time Polymerase Chain Reaction - RT-PCR), που αποτελεί πιο ευαίσθητη και πιο στοχευμένη μέθοδο, διερευνήθηκε η επίδραση της CS (200ng/ml) πάνω στην έκφραση επιλεγμένων ευοδωτικών και ανασταλτικών αγγειογενετικών γονιδίων επί αρθρικών κυττάρων του έτυχαν κατεργασίας με IL-1β επί των VEGF, bFGF, NGF, Ang-1 και MMR2. Μετά επίδραση 24 ωρών, η CS αντισταθμίζει την ανασταλτική επίδραση της IL-1β επί των VEGF και TSP-1. Αυτή η επίδραση επιβεβαιώθηκε στο πρωτεϊνικό επίπεδο με ράδιο ανοσολογική ανίχνευση (Lambert et al 2012). Η υπερέκφραση της TSP-1 ως αναστολέα της αγγειογένεσης προκάλεσε ελάττωση των φλεγμονωδών φαινομένων και ελάττωση της πυκνότητας των νεοπλασιών αιμοφόρων αγγείων στον αρθρικό υμένα. Αυτή ελαττώνει τη χόνδρινη βλάβη επί αρουραίων με οστεοαρθρίτιδα που επάχθηκε με διατομή του πρόσθιου χιαστού (Hsich et al 2010).

Προσφάτως οι Calamia και συνεργάτες μελέτησαν την εκκριτικότητα ανθρώπινων αρθρικών χονδροκυττάρων κατεργασμένων με IL-1β με ή χωρίς CS, κατά τη διάρκεια ποσοτικής μελέτης βιοσύνθεσης πρωτεϊνών. Οι ανωτέρω συγγραφείς τακτοποι-

πσαν 75 διαφορετικές πρωτεΐνες το εκκριτικό υλικό των ανθρώπινων αρθρικών χονδροκυττάρων. Από αυτές τις πρωτεΐνες, οι 18 τροποποιήθηκαν με τη βόεια CS (200ng/ml) με στατιστική σημαντικότητα (6 αύξησης και 12 ελάττωσης). Μεταξύ αυτών των πρωτεϊνών, η TSP-1 που αποτελεί έναν αναστολέα της αγγειογένεσης, εμφάνιση έντονη αύξηση στις επιδράσεις της CS (Calamia et al 2012). Η αντι-αγγειογενετική δράση της CS επιβεβαιώθηκε από την ελάττωση της λακταντοχερίνης, που είναι μία πρωτεΐνη που προάγει την εξαρτώμενη από τον VEGF αγγειογένεση και την επαγόμενη από MMP, που αποτελεί μέταλλο πρωτεϊνικό παράγοντα που επάγει την εισβολή νεόπλαστων αιμοφόρων αγγείων στους ιστούς.

Υαλουρονικό οξύ

Αρκετές μελέτες που υπογραμμίζουν την εμπλοκή του υαλουρονικού οξέος (HA) στον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, την κυτταρική μετανάστευση και το σχηματισμό νεόπλαστων αιμοφόρων αγγείων (Gui et al 2009, Maton -Nasri et al 2009). Ο μηχανισμός της επαγόμενης από οξύ αγγειογένεσης εμπλέκει τον υποδοχέα του υαλουρονικού οξέος για την κινητικότητα που επάγεται από αυτόν και τον υποδοχέα 1 του TGF- β (TGFBR1) (Park et al 2012). Έχει καταδειχθεί ότι τα επίπεδα του υαλουρονικού οξέος του πλάσματος σχετίζονται με σημαντική ενίσχυση της παράπλευρης στεφανιαίας κυκλοφορίας, υποδηλώνοντας έτσι ότι το κυκλοφορούμε με υαλουρονικό οξύ θα μπορούσε να παραγάγει την αγγειογένεση (Xi et al 2010). Αυτό πρέπει να συνυπολογιστεί μαζί με την πρόσφατη ανακάλυψη ότι η αποδόμηση του υαλουρονικού οξέος παράγει μικρούς ολιγοσακχαρίτες που είναι ικανοί να προάγουν την παραγωγή προφλεγμονωδών (IL-1, TNF- α) και οδοντικών κυτοκινών της αγγειογένεσης (IL-18) από συνοδικούς ινοβλάστες (RASf) που ελήφθησαν από μυοειδή που έφεραν επαγόμενη από κολλαγόνο οστεοαρθρίτιδα (CIA) (Campo et al 2012a και 2012b), αυτή η επίδραση διαμεσολαβείται τόσο από τον CD44 και τον TLR-4 (toll like receptor - 4). Η διέγερση του CD44 και του TLR-4 με τη σειρά της ενεργοποιεί τον NF- κ B που επάγει την βιοσύνθεση αυτών των κυτοκινών. Αντίστροφα, το υψηλό μοριακό βάρος υαλουρονικό οξύ ελαττώνει την χόνδρινη έκφραση των TLR-2 και TLR-4 στο ίδιο πρότυπο πειραματικής οστεοαρθρίτιδας (Campo et al 2011).

Νέες προοπτικές

Υπάρχουν συσσωρευμένες ενδείξεις σύνδεσμο COX-2, που είναι ένα ένζυμο που εμπλέκεται στην εξεργασία της φλεγμονής και της αρθρίτιδας, με την αγγειογενετική εξεργασία, υποδηλώνοντας έτσι ότι τα φάρμακα που αναστέλλουν την COX-2 και τη σηματοδότηση τη σχετιζόμενη με τα προστανοειδή καταρρακτωδών αντιδράσεων θα μπορούσαν να έχουν επίδραση ως αντιαγγειογενετικοί παράγοντες. Οι σοβαρές ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση των NSAIDs και οι επιλεκτικοί αναστολείς της COX-2 (COXIBs) έχουν περιορισμένη δράση έναντι χρόνιων νόσων όπως είναι η οστεοαρθρίτιδα. Η τρέχουσα εστίαση έτσι γίνεται στην ανάπτυξη μιας νέας γενιάς NSAIDs που στοχεύουν στους ρυθμιστές της βιοσύνθεσης των COX, όπως είναι οι υποδοχείς προστανοειδών (EP, TP, IP) και η πιθανή αξιοποίηση αρκετών υποδοχέων ενεργοποιημένων από την παραγωγή περοξυσωμάτων (PRARs) (Salvado et al 2012). Οι PRARs μπορούν να συνδέονται και να ενεργοποιούνται από μία πλειάδα προστανοειδών. Ο PRARa καλώς αποσαφήνισης μένω Βόλο επί της παραγωγής ενδοθηλιακών κυττάρων, δείχνοντας ανασταλτικοί του πολλαπλασιασμού και των αντιστρατευομένων την αγγειογένεση ιδιοτήτων σε μία πλειάδα πειραματικών μελετών in vivo και in vitro. Πρόσφατες ανασκοπήσεις επιβεβαιώνουν το γεγονός ότι οι δύο συνθετική οδός του PRARγ μπορεί να αποτελέσει ένα δυνητικό θεραπευτικό στόχο για την αντιμετώπιση του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, στα οποία η υπερβολική αγγειογένεση αποτελεί κύριο χαρακτηριστικό γνώρισμα (Merenberg-Gutierrez et al 2012, Amazzalorso et al 2013).

Μερικές, νεωστί ανακαλυφθείσες φυσικώς απαντώσεις, ενώσεις που μελετήθηκαν για την αντιογκογενετική τους δράση, θα μπορούσαν να έχουν αντιαγγειογενετική επίδραση και να συμβάλλουν στον περιορισμό της ιστικής νεοαγγειογένεσης σε οστεοαρθριτικές αρθρώσεις.

Μεταξύ αυτών, η κουρκουμίνη και η ρεσβερατρόλη δείχνουν ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες δράσεις λόγω του ότι έχει αποδειχθεί ότι έχουν επίδραση επί του αρθρικού υμένα και επί των αρθρικών χονδροκυττάρων (Shakibai et al 2007, Lee et al 2009, Henrotin et al 2013). Η κουρκουμίνη και η ρεσβερατρόλη αναστέλλουν την ενεργοποίηση του NF- κ B και τη συνακόλουθη έκφραση των παγω-

μένων από αυτόν φλεγμονωδών και προ αγγείο γενετικών γονιδίων που μιμούνται την COX-2, την IL-8 και τον VEGF (Csaki et al 2009). Άλλα φυσικώς απαντώντα στεροειδή με αποδεδειγμένη αντιαγγειογενετική δράση επί σειρών καρκινικών κυττάρων θα μπορούσαν επίσης να αξιοποιηθούν. Από αυτές, δύο απαιτούν ιδιαίτερη μνημόνευση: Η δελτονίνη που είναι μια στεροειδική σαπωνίνη που απομονώθηκε στην *Dioscorea Zingiberensis* Wright (DZW) και η χανονίνη σε φύτρα πατάτας (Lu et al 2010, Tang et al 2011). Αυτοί οι παράγοντες είναι ιδιαίτερα δραστική στην αναστολή του σχηματισμού νεόπλαστων αιμοφόρων αγγείων. Η σικονίνη που είναι μία ναφθοκινόνη παραγωγό διαφόρων φυτών δεικνύει αναγεννητικές ιδιότητες με χαρακτηριστικό την αναστολή του προσανατολισμού ενδοθηλιακών κυττάρων τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό τους δια μέσου της αναστολής της βιοσύνθεσης VEGF (Lee et al 2008).

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας με ινφλιξιμάβη που είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α παράγοντα σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ελάττωσαν την έκφρασή του VEGF και την Brahn και) (Laimer-Carr και Brahn 2007). Το αντι IL-6 υποδοχέα αντίσωμα τοσιλιζουμάβη αποδείχθηκε ότι ελαττώνει τα επίπεδα VEGF σε ρευματοειδή αρθρίτιδα (Nakobara et al 2003). Η θαλιδομίδη είναι ένας δυνητικός ανταγωνιστής του TNF-α και αναστολέας της αγγειογένεσης που εξαρτάται από τον VEGF επί μυοειδών) (Laimer-Carr και Brahn 2007). Αναφορικά με την ανθρώπινη οστεοαρθρίτιδα, η θαλιδομίδη έδειξε μικρή θεραπευτική επίδραση στην RA (Laimer-Carr και Brahn 2007).

Η βιολογική θεραπεία που στοχεύει στον VEGF έχει Επίσης ελεγχθεί τόσο επί καρκινικών κυττάρων όσο και επί οστεοαρθρίτιδας. Έχουν υπάρξει αρκετές προσπάθειες στοχοποίησης του VEGF με χρήση συνθετικού VEGF, αναστολής του VEGF με αντί VEGF αντισώματα, αναστολής του VEGF και αναστολές της σηματοδότησης των VEGFR, κυρίως σε ορθοκολικό καρκίνο, καρκίνο του πνεύμονα και των νεφρών (Szecanecz et al 2010). Έχουν κάποιοι από αυτούς τους παράγοντες το κύμα στις τον έλεγχο της οστεοαρθρίτιδας. Μία διαλυτή VEGFR1 χιμαιρική πρωτεΐνη απέδειξε δοσοεξαρτώμενη ανασταλτική δράση επί του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων (Manley et al 2002). Μία ανασταλτική πρωτεϊνική κινάση

της βιοσύνθεσης του VEGFR, η βιταλανίνη Επίσης έδειξε ότι αναστέλλει την επιδείνωση της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος σε OA μυοειδή (Grosios et al 2004). Ο διαλυτός FAS συνδέτης CD1178 έδειξε ότι αναστέλλει τη βιοσύνθεση 165 μορφών αμινοξέων του VEGF (VEGF165) με ινοβλάστες RA, όπως και την νεοαγγείωση (Laimer-Carr και Brahn 2007). Η HIF-διαμεσολαβούμενη από την υποξεία νεοαγγειογένεση μπορεί επίσης να στοχοποιηθεί θεραπευτικά. Η παλιταξέλη που είναι αντικαρκινικός παράγοντας που ελαττώνει την έκφραση του HIF-1α και τη δραστηριότητα του, ήταν αρκετά δραστικός και ασφαλής σε κλινικές δοκιμές φάσης I σε ασθενείς πάσχοντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα (Laimer-Carr και Brahn 2007). Η βιταζία που είναι ένα εξανθρωποποιημένο αντιγόνο έναντι της VR3 ιντεγκρίνης, ανέστειλε την αρθρική αγγειογένεση σε ένα πειραματικό μοντέλο επιζών αλλά είχε μικρή θεραπευτική επίδραση σε μελέτες φάσης II (Laimer-Carr και Brahn 2007).

Τελικώς μερικοί αγγειοκινητικοί αναστολείς έχουν επιδείξει ενδιαφέρουσες επιδράσεις σε πειραματικά μοντέλα ζώων. Μεταξύ αυτών των ενώσεων είναι η αγγειοστατίνη και η ενδοστατίνη που αναστέλλουν την εξαρτώμενη αγγειογενετική δραστηριότητα από την VB3 ιντεγκρίνη. Η ενδοστατίνη παρεμβαίνει στη σηματοδότηση των υποδοχέων του VEGF. Η χορήγηση αυτών των δύο παραγόντων ανέστειλε την επιδείνωση της οστεοαρθρίτιδας και πολλά πειραματικά μοντέλα ζώων (Szecanecz et al 2010). Ένα πεπτίδιο προερχόμενο από κατεσταλμένη από TSP-1 αρθριτιδική φλεγμονή και αγγειογένεση επίσης απεδείχθη δραστικό σε οστεοαρθρίτιδα επαγόμενη από ανεπάρκεια μεταβολισμού της πολυσακχαριδικής πεπτιδογλυκάνης σε μυοειδή (Park et al 2004).

Συμπεράσματα

Η αγγειογένεση διαδραματίζει ρόλο κλειδί στην συνοβιακή φλεγμονή και στην καταστροφή του χόνδρου που συνοδεύει την οστεοαρθρίτιδα. Η αγγειογένεση διευκολύνεται από την εισβολή κυττάρων της φλεγμονής και αυξάνει τους υποδοχείς του άλγους τοπικώς. Επί οστεοαρθρίτιδας η εξεργασία της αγγείωσης διαφέρει σε κάποιες πτυχές από εκείνη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, η πυκνότητα των αιμοφόρων αγγείων και η σταθερότητα αλλά και τα επίπεδα των τροποποιεί τον της

συνοβιακής αγγειογένεσης είναι υψηλότερα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα από ότι είναι στην οστεοαρθρίτιδα. Επιπρόσθετες μελέτες απαιτούνται για την ταυτοποίηση των ιδιαίτερων μεταβολικών οδών που εμπλέκονται στην Νέα αγγειογένεση στην οστεοαρθρίτιδα. Με τον τρόπο αυτό η αναστολή της αγγειογένεσης εκπροσωπεί μία πολλά υποσχόμενη Λεωφόρο ελέγχου των φλεγμονωδών αντιδράσεων και του άλγους στην οστεοαρθρίτιδα. Μεταξύ των φαρμακευτικών παραγόντων που έχουν προσφάτως χρησιμοποιηθεί η θειική χονδροϊτίνη δεικνύει *in vitro* αντιαγγειογενετική

δράση, κυρίως διαμέσου του ελέγχου της τροπονίνης μεταξύ των παραγόντων που επάγουν και που αναστέλλουν τη νεοαγγειογένεση. Παρόλα αυτά, αυτή η δυνητική αγγειογενετική επίδραση χρειάζεται να επιβεβαιωθεί *in vitro* σε ένα λειτουργικό πρότυπο αναπαραγωγής ενδοθηλιακών κυττάρων και μετανάστευσής τους και *in vivo* σε πειραματικά μοντέλα επί ζώων. Μερικά νεότερα μόρια τελούν υπό διερεύνηση για τις αντιφλεγμονώδεις και αντιαγγειογενετικές τους ιδιότητες και μπορεί να προσφέρουν μία νέα δυνατότητα ελέγχου του χρόνιου άλγους και της φλεγμονής επί οστεοαρθρίτιδας.

Βιβλιογραφία

1. Altinel, L., Saritas, Z., Kose, K., Pamuk, K., Aksoy, Y. and Serteser, M. (2007) Treatment with unsaponifiable extracts of avocado and soybean increases TGF- β I and TGF 2 levels in canine joint fluid. *Tohoku J Exp Med* 211: 181-186.
2. Alvarez-Soria, M., Herrero-Beaumont, G., Sanchez-Pernaute, O., Bellido, M. and Largo, R. (2008) Diacerein has a weak effect on the catabolic pathway of human osteoarthritis synovial fibroblast-comparison to its effects on osteoarthritic chondrocytes. *Rheumatology* 47: 627-633.
3. Ammazalorso, A., De Filippis, B., Giampietro, L. and Amoroso, R. (2013) Blocking the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR): an overview. *ChemMedChem*. Epub ahead of print 12 August 2013. doi: 10.1002/cmdc.201300250.
4. Ashraf, S., Mapp, P. and Walsh, D. (2011) Contributions of angiogenesis to inflammation, joint damage, and pain in a rat model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 63: 2700-2710.
5. Au, R., Al-Talib, T., Au, A., Phan, P. and Frondoza, C. (2007) Avocado soybean unsaponifiables (ASU) suppress TNF- α , $\text{GE-1}\beta$, COX-2, INOS gene expression, and prostaglandin E2 and nitric oxide production in articular chondrocytes and monocyte/macrophages. *Osteoarthritis Cartilage* 15: 1249-1255.
6. Ayral, X., Mayoux-Benhamou, A. and Dougados, M. (1996) Proposed scoring system for assessing synovial membrane abnormalities at arthroscopy in knee osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 35(Suppl. 3): 14-17.
7. Ayral, X., Pickering, E., Woodworth, T., Mackillop, N. and Dougados, M. (2005) Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis - results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage* 13: 361-367.
8. Bainbridge, J., Madden, L., Essex, D., Binks, M., Malhotra, R. and Paleolog, E. (2007) Methionine aminopeptidase-2 blockade reduces chronic collagen-induced arthritis: potential role for angiogenesis inhibition. *Arthritis Res Ther* 9: R127.
9. Berenbaum, F. (2013) Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage* 21: 16-21.
10. Boileau, C., Martel-Pelletier, J., Caron, J., Msika, P., Guillo, G., Baudouin, C. et al. (2009)
11. Protective effects of total fraction of avocado/ soybean unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-13. *Arthritis Res Ther* 11: R41.
12. Bonnet, C. and Walsh, D. (2005) Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology* 44: 7-16.
13. Boumediene, K., Felisaz, N., Bogdanowicz, P., Galera, P., Guillo, G. and Pujol, J. (1999) Avocado/ soya unsaponifiables enhance

the expression of transforming growth factor β 1 and β 2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 42: 148-156.

14. Calamia, V., Lourido, L., Fernandez-Puente, P., Mateos, J., Rocha, B., Montell, E. et al. (2012) Secretome analysis of chondroitin sulfate-treated chondrocytes reveals anti-angiogenic, antiinflammatory and anti-catabolic properties. *Arthritis Res Ther* 14: R202.
15. Campo, G., Avenoso, A., D'Ascola, A., Scuruchi, M., Prestipino, V., Calatroni, A. et al. (2012a) 6-Mer hyaluronan oligosaccharides increase IL-18 and IL-33 production in mouse synovial fibroblasts subjected to collagen-induced arthritis. *Innate Immun* 18: 675-684.
16. Campo, G., Avenoso, A., D'Aascola, A., Scuruchi, M., Prestipino, V., Nastasi, G. et al. (2012b) The inhibition of hyaluronan degradation reduced pro- inflammatory cytokines in mouse synovial fibroblasts subjected to collagen-induced arthritis. *J Cell Biochem* 113: 1852-1867.
17. Campo, G., Avenoso, A., Nastasi, G., Micali, A., Prestipino, V., Vaccaro, M. et al. (2011) Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochim Biophys Acta* 1812: 1170-1181.
18. Chevalier, X., Giraudeau, B., Conrozier, T., Marliere, J., Kiefer, P. and Goupille, P. (2005) Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study. *J Rheumatol* 32: 1317-1323.
19. Cho, S., Sim, J., Jeong, C., Chang, S., Choi, D., Toida, T. et al. (2004) Effects of low molecular weight chondroitin sulfate on type II collagen-induced arthritis in DBA/1J mice. *Biol Pharm Bull* 27: 47-51.
20. Christensen, R., Bartels, E., Astrup, A. and Bliddal, H. (2008) Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 16: 399-408.
21. Csaki, C., Mobasheri, A. and Shakibaei, M. (2009) Synergistic chondroprotective effects of curcumin and resveratrol in human articular chondrocytes: inhibition of IL- β -induced NF-kappab-mediated inflammation and apoptosis. *Arthritis Res Ther* 11: R16
22. Cui, X., Xu, H., Zhou, S., Zhao, T., Liu, A., Guo, X. et al. (2009) Evaluation of angiogenic activities of hyaluronan oligosaccharides of defined minimum size. *Life Sci* 85: 573-577.
23. Deberg, M., Labasse, A., Christgau, S., Cloos, P., Bang Henriksen, D., Chapelle, J. et al. (2005) New serum biochemical markers (Coll 2-1 and Coll 2-1 NO2) for studying oxidative-related type II collagen network degradation in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 13: 258-265.
24. De Boer, T., Van Spil, W., Huisman, A., Polak, A., Bijlsma, J., Lafeber, F. et al. (2012) Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage* 20: 846-853.
25. De Lange-Brokaar, B., Ioan-Facsinay, A., Van Osch, G., Zuurmond, A., Schoones, J., Toes, R. et al (2012) Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage* 20: 1484-1499.
26. Fernand, V., Losso, J., Truax, R., Villar, E., Bwambok, D., Fakayode, S. et al. (2011) Rhein inhibits angiogenesis and the viability of hormone- dependent and -independent cancer cells under normoxic or hypoxic conditions in vitro. *Chem Biol Interact* 192: 220-232.
27. Gao, W., Sweeney, C., Walsh, C., Rooney, P., McCormick, J., Veale, D. et al. (2013) Notch signaling pathways mediate synovial angiogenesis in response to vascular endothelial growth factor and angiopoietin 2. *Ann Rheum Dis* 72: 1080-1088.
28. Giatromanolaki, A., Sivridis, E., Maltezos, E., Athanassiou, N., Papazoglou, D., Gatter, K. et al. (2003) Upregulated hypoxia inducible factor-1a and -2a pathway in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 5: R193-201.

29. Gok, M., Erdem, H., Gogus, F., Yilmaz, S., Karadag, O., Simsek, I. et al. (2013) Relationship of Ultrasonographic findings with synovial angiogenesis modulators in different forms of knee arthritides. *Rheumatol Int* 33: 879-885.
30. Goldring, M., Otero, M., Plumb, D., Drago-mir, C., Favero, M., El Hachem, K. et al. (2011) Roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism: signals and multiple effectors converge upon MMP-13 regulation in osteoarthritis. *Eur Cell Mater* 21: 202-220.
31. Gonzalez-Alvaro, I., Ortiz, A., Alvaro-Gracia, J., Castaneda, S., Diaz-Sanchez, B., Carvajal, I. et al. (2011) Interleukin 15 levels in serum may predict a severe disease course in patients with early arthritis. *PLoS One* 6: e29492.
32. Griffith, E., Su, Z., Turk, B., Chen, S., Chang, Y., Wu, Z. et al. (1997) Methionine aminopeptidase (type 2) is the common target for angiogenesis inhibitors AGM-1470 and ovalicin. *Chem Biol* 4: 461-471.
33. Grosios, K., Wood, J., Esser, R., Raychaudhuri, A. and Dawson, J. (2004) Angiogenesis inhibition by the novel VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, PTK787/ZK222584, causes significant anti-arthritic effects in models of rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 53: 133-142.
34. Gullo, F. and de Bari, C. (2013) Prospective purification of a subpopulation of human synovial mesenchymal stem cells with enhanced chondro- osteogenic potency. *Rheumatology* 52: 1758-68.
35. Henrotin, Y., Lambert, C., Couchourel, D., Ripoll, C. and Chiotelli, E. (2011) Nutraceuticals: Do they represent a new era in the management of osteoarthritis? A narrative review from the lessons taken with five products. *Osteoarthritis Cartilage* 19: 1-21.
36. Henrotin, Y., Mathy, M., Sanchez, C. and Lambert, C. (2010) Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2: 335-348.
37. Henrotin, Y., Mobasheri, A. and Marty, M. (2012) Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? *Arthritis Res Ther* 14: 201.
38. Henrotin, Y., Priem, F. and Mobasheri, A. (2013) Curcumin: a new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis: curcumin for osteoarthritis management. *Springerplus* 2: 56.
39. Hochberg, M., Altman, R., April, K., Benkhalti, M., Guyatt, G., McGowan, J. et al. (2012) American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 64: 465-474.
40. Honorati, M., Bovera, M., Cattini, L., Piacentini, A. and Facchini, A. (2002) Contribution of interleukin 17 to human cartilage degradation and synovial inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 10: 799-807.
41. Honorati, M., Cattini, L. and Facchini, A. (2007) VEGF production by osteoarthritic chondrocytes cultured in micromass and stimulated by IL-17 and TNF-Alpha. *Connect Tissue Res* 48: 239-245.
42. Hsieh, J., Shen, P., Shiau, A., Jou, I., Lee, C., Wang, C. et al. (2010) Intra-articular gene transfer of thrombospondin-1 suppresses the disease progression of experimental osteoarthritis. *J Orthop Res* 28: 1300-1306.
43. Kaspiris, A., Mikelis, C., Heroult, M., Khaldi, L., Grivas, T., Kouvaras, I. et al. (2013) Expression of the growth factor pleiotrophin and its receptor protein tyrosine phosphatase beta/zeta in the serum, cartilage and subchondral bone of patients with osteoarthritis. *Joint Bone Spine*:
44. Kennedy, A., Ng, C., Biniecka, M., Saber, T., Taylor, C., O'sullivan, J. et al. (2010) Angiogenesis and blood vessel stability in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 62: 711-721.
45. Kim, H., Kim, W., Cho, M., Lee, S., Youn, J., Kim, S. et al. (1999) Enhanced T cell proliferative response to type II collagen and synthetic peptide C II (255274) in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*

- 42: 2085-2093.
46. Kjaer, B., Struve, C., Frijs, T., Engel, A., Beyer, N., Hojrup, P. et al. (2010) Synthesis and anti-angiogenic effect of conjugates between serum albumin and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Protein Pept Lett* 17: 121-130.
 47. Kosinska, M., Liebisch, G., Lochnit, G., Wilhelm, J., Klein, H., Kaesser, U. et al. (2013) A lipidomic study of phospholipid classes and species in human synovial fluid. *Arthritis Rheum*:
 48. Krenn, V., Morawietz, L., Burmester, G., Kinne, R., Mueller-Ladner, U., Muller, B. et al. (2006) Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. *Histopathology* 49: 358-364.
 49. Kut-Lasserre, C., Miller, C., Ejeil, A., Gogly, B., Dridi, M., Piccardi, N. et al. (2001) Effect of Avocado and soybean unsaponifiables on gelatinase A (MMP- 2), stromelysin 1 (MMP-3), and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase (TIMP-1 and TIMP-2) secretion by human fibroblasts in culture. *J Periodontal* 72: 1685-1694.
 50. Lainer-Carr, D. and Brahn, E. (2007) Angiogenesis Inhibition as a therapeutic approach for inflammatory synovitis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 3: 434-442.
 51. Lambert, C., Mathy-Hartert, M., Dubuc, J., Montell, E., Verges, J., Munaut, C. et al. (2012) Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis Res Ther* 14: R58.
 52. Lazarus, D., Doyle, E., Bernier, S., Rogers, A., Labenski, M., Wakefield, J. et al. (2008) An inhibitor of methionine aminopeptidase type-2, PPI-2458, ameliorates the pathophysiological disease processes of rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 57: 18-27.
 53. Lee, J., Huh, J., Jeon, G., Yang, H., Woo, H., Choi, D. et al. (2009) Flavonol-rich RVHxR from *Rhus verniciflua* Stokes and its major compound fisetin inhibits inflammation-related cytokines and angiogenic factor in rheumatoid arthritic fibroblast-like synovial cells and in vivo models. *Int Immunopharmacol* 9: 268-276.
 54. Lee, H., Magesh, V., Nam, D., Lee, E., Ahn, K., Jung, M. et al. (2008) Shikonin, acetylshikonin, and isobutyroylshikonin inhibit VEGF-induced angiogenesis and suppress tumor growth in Lewis lung carcinoma-bearing mice. *Yakugaku Zasshi* 128: 1681-1688.
 55. Lin, Y., Huang, Y., Fong, Y., Tsai, C., Chou, M. and Tang, C. (2012) Hepatocyte growth factor increases vascular endothelial growth factor-A production in human synovial fibroblasts through C-met receptor pathway. *PLoS One* 7: e50924.
 56. Lu, M., Chen, P., Shih, Y., Chang, Y., Huang, E., Liu, C. et al. (2010) Alpha-chaconine inhibits angiogenesis in vitro by reducing matrix metalloproteinase-2. *Biol Pharm Bull* 33: 622-630.
 57. Ludwig, T., Mcallister, J., Lun, V., Wiley, J. and Schmidt, T. (2012) Diminished cartilage-lubricating ability of human osteoarthritic synovial fluid deficient in proteoglycan 4: restoration through proteoglycan 4 supplementation. *Arthritis Rheum* 64: 3963-3971.
 58. Magnano, M., Chakravarty, E., Broudy, C., Chung, L, Kelman, A., Hillygus, J. et al. (2007) A Pilot study of tumor necrosis factor inhibition in erosive/ inflammatory osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol* 34: 1323-1327.
 59. Manley, P., Martiny-Baron, G., Schlaeppli, J. and Wood, J. (2002) Therapies directed at vascular endothelial growth factor. *Expert Opin Invest Drugs* 11: 1715-1736.
 60. Matou-Nasri, S., Gaffney, J., Kumar, S. and Slevin, M. (2009) Oligosaccharides of hyaluronan induce angiogenesis through distinct CD44 and rhamm- mediated signaling pathways involving CDC2 and gamma-adducin. *Int J Oncol* 35: 761-773.
 61. McNulty, A., Rothfus, N., Leddy, H. and Guilak, E. (2013) Synovial fluid concentrations and relative potency of interleukin-1 α and β in cartilage and meniscus degradation. *J Orthop Res* 31: 1039-1045.
 62. Menendez-Gutierrez, M., Roszer, T. and Ricote, M. (2012) Biology and therapeutic

- applications of peroxisome proliferator-activated receptors. *Curr Top Med Chem* 12: 548-584.
63. Nakahara, H., Song, J., Sugimoto, M., Hagi-hara, K., Kishimoto, T., Yoshizaki, K. et al. (2003) Antiinterleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 48: 1521-1529.
 64. Omata, T., Itokazu, Y., Inoue, N. and Segawa, Y. (2000) Effects of chondroitin sulfate-C on articular cartilage destruction in murine collagen-induced arthritis. *Arzneimittelforschung* 50: 148-153.
 65. Pakneshan, P., Birsner, A., Adini, I., Becker, C. and D'Amato, R. (2008) Differential suppression of vascular permeability and corneal angiogenesis by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 3909-3913.
 66. Park, D., Kim, Y., Kim, H., Kim, K., Lee, Y., Choe, J. et al. (2012) Hyaluronic acid promotes angiogenesis by inducing RHAMM-TGF β receptor interaction via CD44-PK-Cdelta. *Mol Cells* 33: 563-574.
 67. Park, Y., Kang, Y., Butterfield, J., Detmar, M., Goronzy, J. and Weyand, C. (2004) Thrombospondin 2 functions as an endogenous regulator of angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis. *Am J Pathol* 165: 2087-2098.
 68. Pelletier, J., Mineau, F., Fernandes, J., Duval, N. and Martel-Pelletier, J. (1998) Diacerhein and rhein reduce the interleukin 1 β stimulated inducible nitric oxide synthesis level and activity while stimulating cyclooxygenase-2 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *J Rheumatol* 25: 2417-2424.
 69. Pessler, F., Dai, L., Diaz-Torne, C., Gomez-Vaquero, C., Paessler, M., Zheng, D. et al. (2008) The synovitis of 'non-inflammatory' orthopaedic arthropathies: a quantitative histological and immunohistochemical analysis. *Ann Rheum Dis* 67: 1184-1187.
 70. Rhee, D., Marcelino, J., Baker, M., Gong, Y., Smits, P., Lefebvre, V. et al. (2005). The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth. *J Clin Invest* 115: 622-631.
 71. Riente, L., Delle Sedie, A., Filippucci, E., Scire, C., Iagnocco, A., Gutierrez, M. et al. (2010) Ultrasound imaging for the rheumatologist XXVII. Sonographic assessment of the knee in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 28: 300-303.
 72. Ritter, S., Subbaiah, R., Bebek, G., Crish, J., Scanzello, C., Krastins, B. et al. (2013) Proteomic analysis of synovial fluid from the osteoarthritic knee: comparison with transcriptome analyses of joint tissues. *Arthritis Rheum* 65: 981-992.
 73. Salvado, M., Alfranca, A., Haeggstrom, J. and Redondo, J. (2012) Prostanoids in tumor angiogenesis: therapeutic intervention beyond COX- 2. *Trends Mol Med* 18: 233-243.
 74. Sanchez, C., Mathy-Hartert, M., Deberg, M., Ficheux, H., Reginster, J. and Henrotin, Y. (2003) Effects of rhein on human articular chondrocytes in alginate beads. *Biochem Pharmacol* 65: 377-388.
 75. Scanzello, C., Umoh, E., Pessler, F., Diaz-Torne, C., Miles, T., Dicarlo, E. et al. (2009) Local Cytokine profiles in knee osteoarthritis: elevated synovial fluid interleukin-15 differentiates early from end-stage disease. *Osteoarthritis Cartilage* 17:1040-1048.
 76. Sellam, J. and Berenbaum, F. (2010) The Role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 6: 625-635.
 77. Shakibaei, M., John, T., Seifarth, C. and Mobasheri, A. (2007) Resveratrol inhibits IL-1 β induced stimulation of caspase-3 and cleavage of PARP in human articular chondrocytes in vitro. *Ann NY Acad Sci* 1095: 554-563.
 78. Shibakawa, A., Aoki, H., Masuko-Hongo, K., Kato, T., Tanaka, M., Nishioka, K. et al. (2003) Presence of pannus-like tissue on osteoarthritic cartilage and its histological character. *Osteoarthritis Cartilage* 11: 133-140.
 79. Silver, K., Desormaux, A., Freeman, L. and Lillich, J. (2012) Expression of pleiotrophin, an important regulator of cell migration, is in-

- hibited in intestinal epithelial cells by treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Growth Factors* 30: 258-266.
80. Slansky, E., Li, J., Haupl, T., Morawietz, L., Krenn, V. and Pessler, F. (2010) Quantitative determination of the diagnostic accuracy of the synovitis score and its components. *Histopathology* 57: 436-443.
 81. Sokolove, J. and Lepus, C. (2013) Role of Inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 5: 77-94.
 82. Staikos, C., Ververidis, A., Drosos, G., Manolopoulos, V., Verettas, D. and Tavidou, A (2013) The association of adipokine levels in plasma and synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis. *Rheumatology* 52: 1077-1083.
 83. Stannus, O., Jones, G., Blizzard, L., Cicuttini, F. and Ding, C. (2013) Associations between serum levels of inflammatory markers and change in knee pain over 5 years in older adults: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 72: 535-540.
 84. Szekanecz, Z., Besenyi, T., Paragh, G. and Koch, A. (2010) New insights in synovial angiogenesis. *Joint Bone Spine* 77: 13-19.
 85. Szekanecz, Z. and Koch, A. (2001) Chemokines and angiogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 13: 202-208.
 86. Szekanecz, Z. and Koch, A. (2008a) Targeting angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rev* 4: 298-303.
 87. Szekanecz, Z. and Koch, A. (2008b) Vascular involvement in rheumatic diseases: 'vascular rheumatology'. *Arthritis Res Ther* 10: 224.
 88. Takeshita, M., Nakamura, J., Ohtori, S., Inoue, G., Orita, S., Miyagi, M. et al. (2012) Sensory innervation and inflammatory cytokines in hypertrophic synovia associated with pain transmission in osteoarthritis of the hip: a case-control study. *Rheumatology* 51: 1790-1795.
 89. Tong, Q., Qing, Y., Shu, D., He, Y., Zhao, Y., Li, Y. et al. (2011) Deltonin, a steroidal saponin, inhibits colon cancer cell growth in vitro and tumor growth in vivo via induction of apoptosis and anti-angiogenesis. *Cell Physiol Biochem* 27: 233-242.
 90. Vergunst, C., van de Sande, M., Lebre, M. and Tak, P. (2005) The role of chemokines in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 34: 415-425.
 91. Xi, W., Zhou, Y., Lu, S., Gao, Q., Bu, G., Wang, Y. et al. (2010) Plasma hyaluronan and collateral development in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 21: 228-232.
 92. Yanni, S., Clark, M., Yang, R., Bingaman, D. and Penn, J. (2010) The effects of nepafenac and amfenac on retinal angiogenesis. *Brain Res Bull* 81: 310-319.
 93. Yaron, M., Shirazi, I. and Yaron, I. (1999) Antiinterleukin-1 effects of diacerein and rehin in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthritis Cartilage* 7: 272-280.
 94. Zhang, W., Doherty, M., Arden, N., Bannwarth, B., Bijlsma, J., Gunther, K. et al. (2005) EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 64: 669-681.
 95. Zhang, W., Doherty, M., Leeb, B., Alekseeva, L., Arden, N., Bijlsma, J. et al. (2007) EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 66: 377-388.
 96. Zhang, W., Doherty, M., Peat, G., Bierma-Zeinstra, M., Arden, N., Bresnihan, B. et al. (2010) EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 69: 483-489.
 97. Zhang, W., Moskowitz, R., Nuki, G., Abramson, S., Altman, R., Arden, N. et al. (2008) OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 16: 137-162.