

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 21/01/2028.

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

**ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE BIOMARCADORES
INFLAMATÓRIOS EM VESÍCULAS EXTRACELULARES DO
LÍQUIDO SINOVIAL DE EQUINOS COM OSTEOARTRITE
EXPERIMENTAL**

LORENA CARDOZO FERRARI

Botucatu, SP
Janeiro – 2026

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

**ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE BIOMARCADORES
INFLAMATÓRIOS EM VESÍCULAS EXTRACELULARES DO
LÍQUIDO SINOVIAL DE EQUINOS COM OSTEOARTRITE
EXPERIMENTAL**

Dissertação apresentada junto ao
Programa de Pós-graduação em
Biotecnologia Animal para obtenção do
título de MESTRE

Lorena Cardozo Ferrari
Orientadora: Profa. Dra. Ana Liz Garcia
Alves

Botucatu, SP
Janeiro – 2026

F375a Ferrari, Lorena Cardozo

ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE BIOMARCADORES
INFLAMATÓRIOS EM VESÍCULAS EXTRACELULARES DO
LÍQUIDO SINOVIAL DE EQUINOS COM OSTEOARTRITE
EXPERIMENTAL / Lorena Cardozo Ferrari. -- Botucatu, 2026
62 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu
Orientadora: Ana Liz Garcia Alves

1. Medicina regenerativa. 2. Ortobiológicos. 3. Exossomos. 4.
Cirurgia veterinária. I. Título.

Nome da autora: Lorena Cardozo Ferrari

Título: ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS EM VESÍCULAS EXTRACELULARES DO LÍQUIDO SINOVIAL DE EQUINOS COM OSTEOARTRITE EXPERIMENTAL

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Ana Liz Garcia Alves

Presidente e Orientadora

Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal, FMVZ - UNESP - Botucatu/SP

Dr. João Pedro Hubbe Pfeifer Membro

Membro Titular

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas Instituição: Faculdade São Leopoldo Mandic, Campinas/SP

Prof. Dr. Willian Fernando Zambuzzi

Membro Titular

Departamento de Química e Bioquímica

Instituição: Instituto de Biociências- Campus Botucatu

Data da defesa: 21 de janeiro de 2026.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu Senhor meu Deus, por ouvir todas as minhas orações e me abençoar com perseverança e me guiar a superar obstáculos que eu imaginava serem imbatíveis. Agradeço também à Virgem Maria por me cobrir com seu manto protetor e interceder por mim.

Agradeço à minha mãe, Rosilene Cardozo Ferrari, meu exemplo, por ter me dado a vida e por me acompanhar com força e garra em toda caminhada. Agradeço, junto dela, ao meu pai, Alessandro Gomes Ferrari, meu anjo da guarda que me protege e me incentiva lá do mais lindo céu. Agradeço à minha irmã, Stella Cardozo Ferrari, por confiar mais em mim do que eu. Agradeço ao meu padrinho, Aloirson Jasinto Pereira, por todo o apoio na minha vida pessoal e profissional. Vocês sempre serão a minha base.

Agradeço aos familiares e amigos que estão sempre comigo, em especial: Laína, Lais, Denise, Clara, Camila, Amanda, Fernanda, Marcela, Vittoria. Vocês me mantêm firme e me mostram a luz quando eu não consigo sozinha.

Agradeço aos colegas de equipe por todo o trabalho desenvolvido em conjunto. Agradeço em especial à minha orientadora, prof. Dra. Ana Liz Garcia Alves, por toda a confiança neste projeto e pelos anos de estudo e pesquisa juntas.

Agradeço à instituição (FMVZ/Unesp Botucatu) pela disponibilidade de recursos e pela elevada qualidade do ensino oferecido. Igualmente agradeço aos professores, aos técnicos e aos residentes da Cirurgia de Grandes Animais pela cooperação diária e pela ajuda em todos os momentos.

As agências de Fomento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

"Na vida, não existe nada a temer, mas a entender."

-Marie Curie

RESUMO

FERRARI, L.C. ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E DE DEGRADAÇÃO EM VESÍCULAS EXTRACELULARES DO LÍQUIDO SINOVIAL DE EQUINOS COM OSTEOARTRITE EXPERIMENTAL.

Botucatu – SP. 2025. 65p. Defesa (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

A osteoartrite (OA) é uma enfermidade articular crônica caracterizada pela degradação progressiva da cartilagem e representa uma das principais causas de afastamento das atividades esportivas. Nos últimos anos, as vesículas extracelulares (VEs) têm se destacado como importantes mediadores da comunicação intercelular no ambiente articular, além de potenciais biomarcadores para diagnóstico precoce e monitoramento da doença. O objetivo deste trabalho foi avaliar a expressão de biomarcadores inflamatórios em VEs isoladas do líquido sinovial de equinos com OA experimentalmente induzida. O líquido sinovial de 13 animais foi coletado nos momentos D-7, D0 (indução com monoiodoacetato), D7, D14 e D35. As VEs foram isoladas pelo método de ultracentrifugação, caracterizadas por citometria de fluxo (CD9, CD63 e CD81, Alix e calnexina) e pela NTA. A expressão dos genes IL-6 e MMP-13 foi avaliada por meio de RT-qPCR. Os resultados demonstraram um aumento significativo da expressão de IL-6 em VEs nos momentos D7 e D14, indicando uma sinalização pró-inflamatória detectável nas vesículas do ambiente articular. Por sua vez, a MMP-13 apresentou elevação marcante no D7 e D14, sugerindo o envolvimento das VEs no transporte de mediadores catabólicos relacionados à degradação da cartilagem. As alterações temporais observadas no perfil e na carga molecular das VEs demonstram que essas partículas refletem dinamicamente o microambiente articular ao longo da progressão da doença. Em conclusão, este estudo evidencia o potencial das VEs do líquido sinovial como fonte de biomarcadores inflamatórios e catabólicos em equinos com OA experimental em diferentes estágios da enfermidade, tornando o diagnóstico precoce, além de reforçar suas possíveis implicações translacionais para modelos humanos de doenças articulares degenerativas.

Palavras-chave: ortobiológicos, exossomos, diagnóstico

ABSTRACT

FERRARI, L.C. ANALYSIS OF THE EXPRESSION OF INFLAMMATORY AND DEGRADATION BIOMARKERS IN EXTRACELLULAR VESICLES OF SYNOVIAL FLUID FROM HORSES WITH EXPERIMENTAL OSTEOARTHRITIS.

Botucatu – SP.2025. 65p Defesa (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Osteoarthritis (OA) is a chronic joint disease characterized by progressive cartilage degradation and represents one of the main causes of withdrawal from sports activities. In recent years, extracellular vesicles (EVs) have emerged as important mediators of intercellular communication in the joint environment, as well as potential biomarkers for early diagnosis and disease monitoring. The aim of this study was to evaluate the expression of inflammatory biomarkers in EVs isolated from the synovial fluid of horses with experimentally induced OA. Synovial fluid from 13 animals was collected at time points D-7, D0 (induction with moniodoacetate), D7, D14, and D35. EVs were isolated by ultracentrifugation, characterized by flow cytometry (CD9, CD63, and CD81, Alix, and calnexin), and by NTA. The expression of IL-6 and MMP-13 genes was evaluated by RT-qPCR. The results showed a significant increase in IL-6 expression in EVs at D7 and D14, indicating detectable proinflammatory signaling in the vesicles of the joint environment. In turn, MMP-13 showed a marked increase at D7 and D14, suggesting the involvement of EVs in the transport of catabolic mediators related to cartilage degradation. The temporal changes observed in the profile and molecular load of EVs demonstrate that these particles dynamically reflect the joint microenvironment throughout the progression of the disease. In conclusion, this study highlights the potential of synovial fluid EVs as a source of inflammatory and catabolic biomarkers in horses with experimental OA at different stages of the disease, enabling early diagnosis and reinforcing their possible translational implications for human models of degenerative joint diseases.

Keywords: orthobiologics, exosomes, diagnosis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.A <i>Lâmina histológica da cartilagem articular equina.....</i>	5
Figura 1.B. <i>Representação esquemática da organização estrutural das zonas da cartilagem articular.....</i>	5
Figura 2. <i>Arranjo arqueado das fibras colágenas distinguida pelas zonas da cartilagem articular.....</i>	6
Figura 3. <i>Alteração fenotípica de células e bioquímicas de uma articulação saudável para uma acometida pela osteoartrite.....</i>	10
Figura 4. <i>Esquematização das rotas de biogênese das VEs e comunicação com célula-alvo (receptora)</i>	14

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS e SÍMBOLOS

ABREVIATURAS (em ordem alfabética)

AAOS: Academia Americana de Cirurgiões Ortopédicos

AO: osteoartrite

bFGF: fator de crescimento fibroblástico básico

CTMs: células-tronco mesenquimais

IGF-1: fator de crescimento insulínico 1

IL-6: interleucina 6

ILVS: vesículas intraluminais

LPS: lipopolissacarídeo

MEC: matriz extracelular

MMP-13: metaloproteinase 13

MVEs: microvesículas

NTA: análise de rastreamento de nanopartículas

OCD: osteocondrite dissecante

PRP: plasma rico em plaquetas

PSGAG: glicosaminoglicano polissulfatado

RT-qPCR: PCR de transcrição reversa quantitativa

VEs: Vesículas extracelulares

SÍMBOLOS

β: beta

°C: graus Celsius

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	2
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1. Anatomia articular	3
2.2. Osteoartrite	7
2.3. Microambiente articular	10
2.4. Vesículas extracelulares	13
2.5. Vesículas extracelulares como fonte de biomarcadores	16
2.6. Glicosaminoglicano polissulfatado	17
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
4. HIPÓTESE E OBJETIVOS	19
4.1. Hipótese(s)	19
4.2. Objetivo(s) geral(s)	20
4.3. Objetivo(s) específico(s)	20
5. REFERÊNCIAS	21
CAPÍTULO 2	30
ARTIGO CIENTÍFICO	31
Resumo	31
1. Introdução	31
2. Materiais e Métodos	33
3. Resultados	37
4. Discussão	42
Conflito de interesses	44
Contribuição dos autores	44
Funding	44
Acknowledgments	44
Referências	44
CAPÍTULO 3	53
Considerações Finais	54

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O cavalo, atualmente, é utilizado para trabalho rural, atividades de lazer e esporte, trazendo benefícios para a saúde humana mental e física, além de gerar significativo impacto econômico (Campbell, 2021). As doenças articulares são as causas comuns de claudicação nas populações de equinos (Reed, 2022; Ribitsch; Oreff; Jenner, 2021; Todhunter et al., 1993; Van Weeren; Brama, 2001). O tipo e a localização anatômica destas lesões diferem entre modalidades, níveis de competição e idade (Ribitsch; Oreff; Jenner, 2021). O exercício desempenha um papel importante na maturação articular fisiológica em animais jovens, além de manter a homeostase articular em todas as idades. Contudo, a execução de uma alta performance dentre as diversas modalidades esportivas, pode frequentemente exceder o limite fisiológico e assim, gerar lesões no aparelho locomotor de cavalos atletas (Baccarin et al., 2022; Ribitsch; Oreff; Jenner, 2021).

O tratamento para lesões em tecidos com limitada capacidade regenerativa, como: cartilagens, tendões, ligamentos e meniscos, tem-se direcionado para a medicina regenerativa. Esta é definida como o processo de reparação, substituição ou regeneração de células, tecidos e órgãos com restabelecimento da função normal (Boone; Peroni, 2023). Dentro da medicina regenerativa, o termo ortobiológico, segundo a Academia Americana de Cirurgiões Ortopédicos (AAOS), se torna mais adequado no uso de substâncias que são naturalmente encontradas no organismo, aproveitando seu potencial de cura para aplicação clínica em tempo mínimo. A linha dos ortobiológicos tem se desenvolvido rapidamente (Sutton et al., 2023), dentre eles: o plasma rico em plaquetas (PRP), as células tronco mesenquimais (CTMs), e soro autólogo condicionado. Um dos produtos que se destaca, por induzir uma menor resposta imune, são as vesículas extracelulares (Amirsaadat et al., 2023).

Nos últimos anos, as vesículas extracelulares (VEs) têm emergido como importantes mediadoras da comunicação intercelular no microambiente sinovial, refletindo o estado funcional e patológico das células de origem. Apesar do crescente interesse nas VEs em modelos humanos de osteoartrite, há escassez de estudos voltados para sua caracterização funcional e molecular em equinos especialmente no contexto temporal da doença.

5. REFERÊNCIAS¹

- ABDELHALEEM, Salma W. et al. Synovial fluid analysis of MMP-2, MMP-9, and COX-2 as diagnostic markers for naturally occurring septic and aseptic arthritis in horses. *Comparative Clinical Pathology*, v. 30, n. 4, p. 577–583, 1 ago. 2021.
- AMIEL, David et al. Synovial fluid nutrient delivery in the diarthral joint: An analysis of rabbit knee ligaments. *Journal of Orthopaedic Research*, v. 4, n. 1, p. 90–95, 1986.
- AMIRSAADAT, Soumayeh et al. An update on the effect of intra-articular intervention strategies using nanomaterials in osteoarthritis: Possible clinical application. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* Frontiers Media S.A., v. 11, n. 1128856, 2023.
- ANDERSON, James R. et al. Synovial Fluid Metabolites Differentiate between Septic and Nonseptic Joint Pathologies. *Journal of Proteome Research*, v. 17, n. 8, p. 2735–2743, 3 ago. 2018.
- BACCARIN, Raquel Y. A. et al. Osteoarthritis: A common disease that should be avoided in the athletic horse's life. *Animal Frontiers*, v. 12, n. 3, p. 25–36, 1 jun. 2022.
- BERTONE, Alicia L.; PALMER, J. L.; JONES, J. Synovial fluid cytokines and eicosanoids as markers of joint disease in horses. *Veterinary Surgery*, v. 30, n. 6, p. 528–538, 2001.
- BOERE, J. et al. Extracellular vesicles in synovial fluid from juvenile horses: No age-related changes in the quantitative profile. *Veterinary Journal*, v. 244, p. 91–93, 1 fev. 2019.
- BOERE, Janneke et al. Extracellular vesicles in joint disease and therapy. *Frontiers in Immunology*, Frontiers Media S.A., v. 9, n. 2575, 12 nov. 2018. doi:10.3389/fimmu.2018.02575.
- BOFFA, Angelo et al. Synovial Fluid Biomarkers in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Quantitative Evaluation Using BIPEDs Criteria. *Cartilage*, Cartilage Publications Inc., v. 13, n. 1_suppl, p. 82S-203S, 1 dez. 2021. doi:10.1177/1947603520942941
- BOONE, Lindsey; PERONI, John. Introduction to Equine Biologic and Regenerative Therapies. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice*, Practice.W.B. Saunders, v. 39, n. 3, p. 419- 427, 1 dez. 2023.
- Blevins HM, Xu Y, Biby S, Zhang S. The NLRP3 Inflammasome Pathway: A Review of Mechanisms and Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 14, n. 879021, 10 jun. 2022.

¹ Referências organizadas de acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) NBR 6023 informação e documentação – Referências – Elaboração. Rio de Janeiro, 2018. 74p.

- 1 doi:10.3389/fnagi.2022.879021
- 2
- 3 BRAATEN J.A, et al. Biomarkers for Osteoarthritis Diseases. *Life* (Basel). v. 12,
4 n. 11, p. 1799. 7 nov. 2022. doi: 10.3390/life12111799.
- 5
- 6 BRENNAN, J. J.; AHERNE, F. X.; NAKANO, T. Effects of Glycosaminoglycan
7 Polysulfate Treatment on Soundness, Hyaluronic Acid Content of Synovial Fluid
8 and Proteoglycan Aggregate in Articular Cartilage of Lambe Boars. *Canadian*
9 *Journal of Veterinary Research*, v. 51, p. 394–398, 1987.
- 10
- 11 BUZAS, Edit I. et al. Emerging role of extracellular vesicles in inflammatory
12 diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 10, n. 6, p. 356-364, 2014.
13 doi:10.1038/nrrheum.2014.19.
- 14
- 15 CAMPBELL, Madeleine L. H. An ethical framework for the use of horses in
16 competitive sport: Theory and function. *Animals*, v. 11, n. 6, 1 jun. 2021.
- 17
- 18 CRAWFORD, Kylie L.; AHERN, Benjamin J. Investigations into Thoroughbred
19 racehorse welfare in Queensland Australia focused on musculoskeletal injuries
20 and retirement. *Animal Frontiers*, v. 12, n. 3, p. 59–62, 1 jun. 2022.
- 21
- 22 ELASHRY, Mohamed I. et al. Extracellular Vesicles: A Novel Diagnostic Tool and
23 Potential Therapeutic Approach for Equine Osteoarthritis. *Current Issues in*
24 *Molecular Biology*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), v. 46, n.
25 11, p. 13078-13104, 1 nov. 2024.
- 26
- 27 EYRE, D. R.; WU, J. J. Collagen structure and cartilage matrix integrity. *The*
28 *Journal of rheumatology*. Supplement, v. 43, p. 82—85, fev. 1995.
- 29
- 30 FAN, Wen Jin et al. Exosomes in osteoarthritis: Updated insights on
31 pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Frontiers in Cell and Developmental*
32 *Biology*. Frontiers Media S.A., v. 10, n. 949690, 26 jul. 2022.
- 33
- 34 FERRACCIOLI, Gianfranco et al. Interleukin-1 β and interleukin-6 in arthritis
35 animal models: Roles in the early phase of transition from acute to chronic
36 inflammation and relevance for human rheumatoid arthritis. *Molecular Medicine*,
37 v. 11, n. 12, p. 552-557, nov. 2010.

- 1
2 FREAN, Stephen P.; LEES, Peter. Effects of polysulfated glycosaminoglycan and
3 hyaluronan on prostaglandin E2 production by cultured equine synoviocytes.
4 American Journal of Veterinary Research, v. 61, mai. 2000.
5
- 6 GAO, Kun et al. Association between cytokines and exosomes in synovial fluid
7 of individuals with knee osteoarthritis. Modern Rheumatology, v. 30, n. 4, p. 758–
8 764, 3 jul. 2020.
9
- 10 Gharavi, A.T., Hanjani, N.A., Movahed, E. et al. The role of macrophage subtypes
11 and exosomes in immunomodulation. Cellular and Molecular Biology Letters, v.
12 27, n. 83.3 oct. 2022. <https://doi.org/10.1186/s11658-022-00384-y>
13
- 14 GLADE, Michael J. Polysulfated glycosaminoglycan accelerates net synthesis
15 Polysulfated glycosaminoglycan accelerates net synthesis of collagen and
16 glycosaminoglycans by arthritic equine of collagen and glycosaminoglycans by
17 arthritic equine cartilage tissues and chondrocytes cartilage tissues and
18 chondrocytes. American Journal of Veterinary Research, v. 51, maio 1990.
19
- 20 GOLDRING, Mary B.; GOLDRING, Steven R. Osteoarthritis. Journal of Cellular
21 Physiology, v. 213, n. 3, p. 626-634. dez. 2007. doi:10.1002/jcp.21258.
22
- 23 GOWEN, Austin et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles:
24 Challenges in Clinical Applications. Frontiers in Cell and Developmental Biology.
25 Frontiers Media S.A., v. 8, n. 149, 12 mar. 2020. doi:10.3389/fcell.2020.00149.
26
- 27 GURUNATHAN, Sangiliyandi et al. Review of the isolation, characterization,
28 biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes. Cells.
29 MDPI, v. 8, n. 4, 3 abr. 2019. doi:10.3390/cells8040307.
30
- 31 HAMM, Doyne; WYNN Jones, E. Intra-articular (IA) and intramuscular treatment
32 of noninfectious equine arthritis (DJD) with polysulfated glycosaminoglycan
33 (PSGAG). Journal of Equine Veterinary Science, v. 8, 1987.
34
- 35 HEDBOM, E.; HÄUSELMANN, H. J. Molecular aspects of pathogenesis in
36 osteoarthritis: the role of inflammation. CMLS, Cellular and Molecular. Life
37 Science, v. 59, n. 1, p. 45- 53, jan. 2002.

- 1
- 2 HU, Qichan; ECKER, Melanie. Overview of MMP-13 as a promising target for the
3 treatment of osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI
4 AG, v. 22, n. 4 , 9 fev. 2021.
- 5
- 6 HU Y, et al. Subchondral bone microenvironment in osteoarthritis and pain. *Bone*
7 *Research*. v. 9, n. 1, 17 mar. 2021. doi:10.1038/s41413-021-00147-z.
- 8
- 9 HYTTINEN, Mika M. et al. Changes in collagen fibril network organization and
10 proteoglycan distribution in equine articular cartilage during maturation and
11 growth. *Journal of Anatomy*, v. 215, n. 5, p. 584–591, nov. 2009.
- 12
- 13 KATSUDA, Takeshi et al. The therapeutic potential of mesenchymal stem cell-
14 derived extracellular vesicles. *Proteomics*, v. 13, n. 10–11, p. 1637–1653, maio.
15 2013.
- 16
- 17 KLYMIUK, Michele Christian et al. Exosomes isolation and identification from
18 equine mesenchymal stem cells 06 Biological Sciences 0601 Biochemistry and
19 Cell Biology. *BMC Veterinary Research*, v. 15, n. 1, 28 jan. 2019.
- 20
- 21 KOLENC, Ana; MALIČEV, Elvira. Current Methods for Analysing Mesenchymal
22 Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles. *International Journal of Molecular*
23 *Sciences*. MDPI, v. 25, n. 6, 1 mar. 2024.
- 24
- 25 CONSOLE, L., Scalise, M., & Indiveri, C. Exosomes in inflammation and role as
26 biomarkers. In *Clinica Chimica Acta*. *International journal of clinical chemistry*.
27 Elsevier B.V., v. 488, p. 165–171. 2019.
28 <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.11.009>
- 29
- 30 LI F, et al. Nomenclature clarification: synovial fibroblasts and synovial
31 mesenchymal stem cells. *Stem Cell Research and Therapy*, v. 10, n. 1 19 ago.
32 2019. doi: 10.1186/s13287-019-1359-x.
- 33
- 34 LI, Pin et al. Progress in exosome isolation techniques. *Theranostics* Ivyspring
35 International Publisher, v. 7, n. 3, p. 789-804, 2017.
- 36

- 1 LÖFGREN, Maria et al. Time-dependent changes in gene expression induced in
2 vitro by interleukin-1 β in equine articular cartilage. Research in Veterinary
3 Science, v. 118, p. 466–476, 1 jun. 2018.
- 4
- 5 MAJOR, G.; ZILVERSMIT, D. B. Isotopic Tracers in Biochemistry and Physiology.
6 Academic Press Inc, New York, 1955.
- 7
- 8 MALDA, Jos et al. Extracellular vesicles - New tool for joint repair and
9 regeneration. Nature Reviews Rheumatology Nature Publishing Group, , 1 abr.
10 2016.
- 11
- 12 MARTINS, J. F. R. Osteoartrite em equinos. 2008. Universidade Técnica de
13 Lisboa, 2008.
- 14
- 15 MCCARTY, M. F.; RUSSELL, A. L.; SEED, M. P. Sulfated glycosaminoglycan
16 and glucosamine may synergize in promoting synovial hyaluronic acid synthesis.
17 Medical Hypotheses, v. 54, n. 5, p. 798–802, 2000.
- 18
- 19 MCILWRAITH, C. W.; VACHON, A. Review of pathogenesis and treatment of
20 degenerative joint disease. Equine veterinary journal. Supplement, 1988.
- 21
- 22 MCILWRAITH, C. Wayne; GAYLE W TROTTER. Anatomy and physiology of
23 synovial joints. In: Joint disease in the horse. 1. ed. Saunders, 1996. p. 1–28.
- 24
- 25 MCLLWRAITH, C. Wayne et al. Joint Disease In the Horse. In: Joint Disease in
26 the Horse. Elsevier, 2016.
- 27
- 28 MCLLWRAITH, Wayne; FRISBIE, David D.; KAWCAK, Christopher E. Evaluation
29 of intramuscularly administered sodium pentosan polysulfate for treatment of
30 experimentally induced osteoarthritis in horses. American Journal of Veterinary
31 Research, v. 73, 27 out. 2010.
- 32
- 33 MENARIM B.C, et al. Macrophage Activation in the Synovium of Healthy and
34 Osteoarthritic Equine Joints. Frontiers Veterinary Science, v. 7, n, 568756, 26
35 nov. 2020. doi:10.3389/fvets.2020.568756
- 36

- 1 Michelacci Y. M, Baccarin R. Y. A, Rodrigues N. N. P. Chondrocyte Homeostasis
2 and Differentiation: Transcriptional Control and Signaling in Healthy and
3 Osteoarthritic Conditions. *Life (Basel)*, v. 13, n. 7, 28 jun. 2023. doi:
4 10.3390/life13071460.
- 5
- 6 Ni, Z., Kuang, L., Chen, H. et al. The exosome-like vesicles from osteoarthritic
7 chondrocyte enhanced mature IL-1 β production of macrophages and aggravated
8 synovitis in osteoarthritis. *Cell Death and Disease*, v. 10, n. 7, 8 jul. 2019.
9 <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1739-2>
- 10
- 11 NISHIKAWA, H et al. Glycosaminoglycan polysulfate-induced stimulation of
12 hyaluronic acid synthesis in rabbit knee synovial membrane: involvement of
13 binding protein and calcium ion. *Archives of biochemistry and biophysics*, v. 266,
14 n. 1, p. 201-209. 1988. doi:10.1016/0003-9861(88)90251-2
- 15
- 16 ORLIŃSKA, Kinga et al. Glycosaminoglycans – types, structure, functions, and
17 the role in wound healing processes. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*, v.
18 77, p. 204–216, 7 nov. 2023.
- 19
- 20 PAULSSON, M et al. Extended and globular protein domains in cartilage
21 proteoglycans. *The Biochemical journal*, v. 245, n. 3, p. 763-772, 1987.
22 doi:10.1042/bj2450763
- 23
- 24 QUISTER, Giovana Filartiga; KAESEMODEL, Luiza; ANGHEBEM, Mauren Isfer.
25 Biomarcadores de osteoartrite no líquido sinovial. *Revista Brasileira de Análises*
26 *Clínicas*, v. 56, n. 1, p. 71–82, 2024.
- 27
- 28 RADIN, Eric L. et al. Effects of mechanical loading on the tissues of the rabbit
29 knee. *Journal of Orthopaedic Research*, v. 2, n. 3, p. 221–234, 1984.
- 30
- 31 RAMIREZ-PEREZ S, et al. Targeting inflammasome-dependent mechanisms as
32 an emerging pharmacological approach for osteoarthritis therapy. *iScience*, v. 25,
33 n. 12, 11 nov. 2022. doi:10.1016/j.isci.2022.105548.
- 34
- 35 REED, Sarah A. Horses as athletes: the road to success. *Animal Frontiers*, v. 12,
36 n. 3, p. 3-4, jun. 2022.
- 37

- 1 RIBITSCH, Iris et al. Regenerative Medicine for Equine Musculoskeletal
2 Diseases. *Animals : an open access journal from MDPI*, v. 11, n. 1, 19 jan. 2021.
3 doi:10.3390/ani11010234.
- 4
- 5 SADOWSKI, Thorsten; STEINMEYER, Ju Èrgen. Effects of polysulfated
6 glycosaminoglycan and triamcinolone acetonid on the production of proteinases
7 and their inhibitors by IL-1a treated articular chondrocytes. *Biochemical*
8 *Pharmacology*, v. 64, p. 217–227, 2002.
- 9
- 10 SHIMODA, Masayuki; KHOKHA, Rama. Proteolytic factors in exosomes.
11 *Proteomics*, v. 13, n. 10-11, p. 1624-1636, maio 2013.
12 doi:10.1002/pmic.201200458.
- 13
- 14 SHIMODA, Masayuki; KHOKHA, Rama. Metalloproteinases in extracellular
15 vesicles. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. Elsevier B.V.,
16 v. 1864, n. 11, 1 nov. 2017. doi:10.1016/j.bbamcr.2017.05.027
- 17
- 18 SONG, Hong et al. Extracellular Vesicles in chondrogenesis and Cartilage
19 regeneration. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, v. 25, n. 11, p. 4883-
20 4892, 1 jun. 2021.
- 21
- 22 SONG, Ji Eun et al. Role of Synovial Exosomes in Osteoclast Differentiation in
23 Inflammatory Arthritis. *Cells*, v. 10, n. 1, 10 jan. 2021, doi:10.3390/cells10010120
- 24
- 25 SOUKUP, Robert et al. Characterisation of Extracellular Vesicles from Equine
26 Mesenchymal Stem Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n.
27 10, 1 maio 2022.
- 28
- 29 STOJANOVIC, Sonja K. et al. Matrix Metalloproteinase-9 Level in Synovial
30 Fluid—Association with Joint Destruction in Early Rheumatoid Arthritis. *Medicina*
31 *(Lithuania)*, v. 59, n. 1, 1 jan. 2023.
- 32
- 33 SUTTON, Jacob S. et al. Orthobiologics: An Updated Definition. *Open Journal of*
34 *Regenerative Medicine*, v. 12, n. 02, p. 36–48, 2023.
- 35
- 36 TODHUNTER, P. G. et al. Immunohistochemical analysis of an equine model of
37 synovitis- induced arthritis 1. *American Journal of Veterinary Research*, v. 57, p.

- 1 1080–1093, 1996.
- 2
- 3 TODHUNTER, R. J. et al. Effects of Exercise and Polysulfated
4 Glycosaminoglycan on the Development of Osteoarthritis in Equine Carpal Joints
5 With Osteochondral Defects. *Veterinary Surgery*, v. 22, n. 5, p. 330-342.
- 6
- 7 TODHUNTER, Rory J.; LUST, George. Polysulfated glycosaminoglycan in the
8 treatment of osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical*
9 *Association*, v. 204, n. 8, p. 1245-1251, abr. 1994.
- 10
- 11 VAN NIEL, Guillaume; D'ANGELO, Gisela; RAPOSO, Graça. Shedding light on
12 the cell biology of extracellular vesicles. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*.
13 *Nature Publishing Group*, v. 19, p. 213-228, 1 abr. 2018.
- 14
- 15 VAN WEEREN, P. R.; BRAMA, P. A. J. Physiology and pathology of the equine
16 joint. *Pferdeheilkunde*, v. 17, n. 4, p. 307–318, 2001.
- 17
- 18 VERDE, C. et al. Efficacy of intramuscular polysulfated glycosaminoglycan in a
19 controlled study of equine carpalitis. *Journal of Veterinary Pharmacology and*
20 *Therapeutics*, v. 33, n. 4, p. 357–362, ago. 2010.
- 21
- 22 WARMINK, K. et al. Macrophage-Driven inflammation in metabolic osteoarthritis:
23 Implications for Biomarker and Therapy Development. *International Journal of*
24 *Molecular Sciences*, v. 24, n. 7, 2023. <https://doi.org/10.3390/ijms24076112>.
- 25
- 26 WANG, Y. et al. The Increasing Diagnostic Role of Exosomes in Inflammatory
27 Diseases to Leverage the Therapeutic Biomarkers. In *Journal of Inflammation*
28 *Research*, v. 17, p. 5005–5024. *Dove Medical Press Ltd.* 2024.
29 <https://doi.org/10.2147/JIR.S475102>
- 30
- 31 WELSH, Joshua A. et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles
32 (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *Journal of Extracellular*
33 *Vesicles*, v. 13, n. 2, 1 fev. 2024. 14
- 34
- 35 YUAN, Zimu et al. Emerging Roles of Macrophage Polarization in Osteoarthritis:
36 Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Orthopaedic Surgery*, v. 16, n. 3, 1 mar.
37 2024.

1

2 YUNNA, Chen et al. Macrophage M1/M2 polarization. European Journal of
3 Pharmacology. Elsevier B.V., v. 877, 15 jun. 2020.

4

5 ZRIMŠEK, P. et al. Diagnostic value of matrix metalloproteinases MMP-2 and
6 MMP-9 in synovial fluid for identifying osteoarthritis in the distal interphalangeal
7 joint in horses. Acta Veterinaria Brno, v. 76, n. 1, p. 87–95, mar. 2007.