

# Aspectos genéticos nas afecções do ombro\*

## *Genetic Aspects in Shoulder Disorders*

Carina Cohen<sup>1</sup> Eduardo A. Figueiredo<sup>1</sup> Paulo S. Belangero<sup>1</sup> Carlos Vicente Andreoli<sup>1</sup>  
 Mariana Ferreira Leal<sup>2</sup> Benno Ejnisman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Disciplina de Medicina do Esporte e Atividade Física, Centro de Traumatologia do Esporte, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Morfologia e Genética, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência: Carina Cohen, PhD, Avenida Lineu de Paula Machado, 660, Jd Everest, São Paulo, SP, 05601-000, Brasil (e-mail: cacohen18@gmail.com).

Rev Bras Ortop 2020;55(5):537–542.

### Resumo

A influência da herança genética tem sido cada vez mais investigada nas afecções do ombro, como a lesão do manguito rotador, instabilidade e ombro congelado. Ainda que os achados iniciais sejam pouco esclarecedores, é necessário construir progressivamente um banco de marcadores genéticos para catalogar perfis genômicos que, mais adiante, poderão contribuir para a previsão do risco da doença, desenvolvimento de melhores ferramentas de diagnóstico e tratamento. O presente artigo busca atualizar o que há de evidências de estudos genéticos na literatura para essas doenças, desde análises de polimorfismos, expressão de genes candidatos em tecidos e estudos de associação genômica ampla (GWAS, na sigla em inglês). Porém, é necessário apontar que existe grande dificuldade na replicação e utilização dos achados, principalmente em razão da falta de poder estatístico, da alta taxa de resultados falso-positivos e da grande quantidade de variáveis envolvidas.

### Palavras-chave

- ▶ ombro
- ▶ polimorfismo genético
- ▶ expressão gênica

### Abstract

The influence of genetic inheritance has been increasingly investigated in shoulder disorders, such as rotator cuff injury, instability and frozen shoulder. Although the initial findings are enlightening, it is necessary to progressively build a database of genetic markers to catalog genomic profiles that, later, may contribute for predicting the risk of the disease, as well as to the development of better diagnostic and treatment tools. The present article seeks to update what is evidence of genetic studies in the literature for these diseases, from polymorphism analyses, expression of candidate genes in tissues and broad genomic association studies (GWAS). However, it is necessary to point out that there is great difficulty in replicating and using the findings, mainly due to the lack of statistical power, the high rate of false-positive results and the large number of variables involved.

### Keywords

- ▶ shoulder
- ▶ genetic polymorphism
- ▶ gene expression

\* Trabalho desenvolvido na Disciplina de Medicina do Esporte e Atividade Física, Centro de Traumatologia do Esporte (CETE), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.

## Introdução

A influência da genética tem sido cada vez mais investigada nas afecções do ombro, como a lesão do manguito rotador (LMR), instabilidade e ombro congelado (OC). Por se tratarem de doenças complexas ou multifatoriais, essas lesões são determinadas pela interação de fatores genéticos e ambientais. Uma característica das doenças complexas é que elas podem apresentar agregação familiar, pois é mais provável que os parentes de uma pessoa afetada compartilhem com ela mais alelos de predisposição à doença do que pessoas não aparentadas.

O genoma de quaisquer 2 indivíduos da espécie humana são idênticos em 99,9% de sua sequência.<sup>1</sup> Assim, a diferença entre indivíduos representa 0,1% do genoma. Dentre as variações, quando a frequência de uma variante alélica atinge mais do que 1% da população, essa variante passa a ser chamada “polimorfismo”. O tipo mais frequentemente estudado são os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP). Existem vários desenhos de estudos apropriados para a investigação genética das doenças multifatoriais, como os estudos de gêmeos, estudos de adoção, estudos de famílias, estudos de trios (propósito, mãe e pai) e estudos de caso-controle.<sup>2</sup>

Para lesões do sistema musculoesquelético, grande parte dos estudos publicados investiga a frequência de polimorfismo de “genes candidatos” em casos e controles com base nas publicações da literatura. Os estudos caso-controle podem também ser realizados em larga escala, como os estudos de associação genômica ampla (GWAS, na sigla em inglês), que utilizam técnicas robustas de sequenciamento ou *microarray* (*chips* de oligonucleotídeos) para fazer uma varredura das variantes genéticas (geralmente centenas de milhares de SNPs) em um genoma humano. Os estudos de associação genômica ampla são, essencialmente, uma abordagem livre de hipótese, porque não faz suposições sobre a localização ou o significado funcional de locos associados ou seus produtos.<sup>2</sup> Convém ressaltar que, além dos estudos baseados nas análises de DNA, os estudos de expressão gênica e proteica podem fornecer pistas de genes envolvidos, e o conhecimento da função biológica desses genes pode auxiliar na compreensão da fisiopatologia molecular da doença.

A maior parte dos estudos que avaliaram se variantes genéticas estão associadas ao risco de lesões do ombro investigou polimorfismos em genes que codificam proteínas presentes na matriz extracelular (MEC) ou que estão envolvidos direta ou indiretamente na homeostase e no processo de reparo dos tecidos envolvidos (ligamentos, tendões, e cápsula) cuja estrutura básica é a fibrila de colágeno. Variantes nos genes do colágeno podem alterar a estrutura primária do mesmo, gerando cadeias menos estáveis do que o normal, de forma afetar a estrutura capsular. As fibrilas dos tecidos articulares são compostas predominantemente pelo colágeno tipo I, que é responsável primariamente pela resistência fisiológica à tensão. Durante o processo de reparo de tendões e ligamentos, é postulado que colágeno III forma uma arquitetura primária que, posteriormente, é

infiltrada e substituída por colágeno I.<sup>3</sup> O colágeno tipo V é um regulador da fibrilogenese e se intercala nas fibras de colágeno tipo I, de forma que sua alteração pode gerar danos estruturais na cápsula, como foi sugerido em indivíduos com síndrome de Ehlers Danlos, cuja expressão do *COL5* se mostrou diminuída em entre 25 e 30% dos pacientes com mutação desse gene.<sup>4</sup>

Adicionalmente, foram estudados outros colágenos, genes de moduladores da síntese de colágeno (*TGFB*, *TGFB1*), metaloproteínases, proteoglicanos que podem estar associados às fibrilas e glicoproteínas – por exemplo, fibronectina (*FN*) e tenascina C (*TNC*), que atuam na modulação do *TGFB* e no processo de reparo dos tendões por promover migração e adesão de fibroblastos às fibrilas.<sup>5,6</sup> As citocinas, como o *TGFB1* e seus receptores, podem desempenhar um papel fundamental nos processos inflamatórios e fibróticos, regulando várias proteínas da MEC, incluindo colágenos, *FN1* e *TNC*.<sup>7</sup> É, sem dúvida, uma das citocinas mais intimamente envolvidas no processo de fibrose, e está presente em grandes quantidades em locais de inflamação crônica.<sup>8</sup>

As metaloproteínases da matriz (MMPs) são proteases dependentes do zinco responsáveis pela remodelação tecidual e pela degradação da MEC durante processos fisiológicos normais como proliferação celular, remodelação de tecidos, reprodução, diferenciação, angiogênese e apoptose, mas também participam em doenças como artrite, invasão tumoral, câncer e inflamação, podendo prejudicar a organização e o suporte estrutural dos tecidos.<sup>9</sup> Essas enzimas são classificadas com base em sua preferência de substrato, incluindo collagenases (por exemplo, *MMP1* e *MMP13*), estromelizinas (por exemplo, *MMP3*) e gelatinases (por exemplo, *MMP2* e *MMP9*). As metaloproteínases da matriz são inibidas por uma classe de proteínas chamada TIMP.

## Lesão do Manguito Rotador

Apesar das teorias de causas intrínsecas e extrínsecas para origem das lesões do manguito rotador (LMR), existem evidências preliminares da contribuição genética que levam à degeneração tendínea e à consequente ruptura dos tendões.<sup>10</sup>

Estudos da literatura demonstram que irmãos de indivíduos com LMR apresentam maior propensão a desenvolver lesão completa e risco de serem sintomáticos.<sup>11-14</sup> Recentemente, em um estudo com 33 pares de gêmeos idosos (17 monozigóticos e 16 dizigóticos) Gumina et al.<sup>15</sup> calcularam o índice de herdabilidade de 18%, e a contribuição de 44% para o ambiente compartilhado e de 38% para o ambiente único. Estudos de expressão gênica demonstram diferentes comportamentos dos genes em relação à lesão do manguito rotador. Riley et al.<sup>16</sup> avaliaram 10 pacientes e 24 controles e encontraram diminuição da expressão dos genes *MMP2*, *MMP9*, *MMP13*.

Lo et al.<sup>17,18</sup> em estudo com tecido de 10 pacientes e 6 cadáveres, encontraram o aumento da expressão de *MMP13* e inibição da expressão de *MMP3*, *TIMP2*, *TIMP3* e *TIMP4*. Em 2005, o mesmo autor encontrou aumento da expressão de *MMP13*, *COL1A1*, *COL3A1* e agregano, além da inibição da expressão de decorina.

Shindle et al.<sup>19</sup> encontraram aumento da expressão de *MMP9*, *MMP13*, *COX2* e *COL1A1* bem como a diminuição da expressão de *iNOS*, *VEGF*, *COL3A1* e *biglican*. Shirachi et al.<sup>20</sup> analisaram a expressão de *COL1A1* e *COL3A1* na borda da lesão do tendão do supraespal em 12 pacientes, tendo como controle cinco cadáveres frescos. Os autores correlacionaram a expressão desses genes com a integridade do reparo após o período de um ano de pós-operatório. Além disso, a expressão de *COL1A1* foi associada com o tempo de início dos sintomas, sugerindo que o tratamento conservador não deva ser prolongado se os pacientes não apresentarem melhora após determinado período.

Robertson et al.<sup>21</sup> avaliaram a expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias, genes de remodelação tecidual e fatores de angiogênese em 35 pacientes com LMR completa. Houve correlação do aumento da expressão de *MMP1* e *MMP9* e falha da cicatrização do reparo. Gotoh et al.<sup>22</sup> realizaram estudo com 24 pacientes e encontraram aumento da expressão de *MMP3* e *TIMP1* nos pacientes que tiveram ruptura após um ano do reparo da LMR. A expressão dos genes de colágeno não apresentou relação.

O primeiro estudo genético realizado por autores nacionais observou correlação entre a LMR e polimorfismos nos genes *DEFB1*, *ESRRB*, *FGF3*, *FGF10* e *FGFR1*. Os autores também concluíram que sexo feminino e cor branca são os principais preditores deste tipo de lesão.<sup>23</sup> Confirmando estes achados, mutações do gene *ESRRB* foram correlacionados à lesão em um estudo com 175 pacientes com LMR comparados a um grupo controle de 3.293 indivíduos de um banco de dados genético de acesso aberto para consulta (*Illumina iControls database*).<sup>24</sup> Vale ressaltar que esta série de casos não distinguiu pacientes com lesões traumáticas e degenerativas.

Tashjian et al.<sup>25</sup> utilizaram informação proveniente de um banco de dados genético populacional contendo uma amostra de 311 casos, compararam-na com 2641 indivíduos saudáveis e encontraram relação entre mutações nos genes *SAP30BP* e *SASH1* em LMR. Ambos os genes apresentam relação direta com mecanismo de apoptose.

Em outra publicação realizada em população brasileira, foram avaliados 64 pacientes com LMR e foi apontada a associação com polimorfismos genéticos de metaloproteínas *MMP-1* e *MMP-3*.<sup>26</sup>

Sejersen et al.<sup>27</sup> em revisão sistemática, identificaram 2.199 estudos de análise de proteínas em tendinopatias e verificaram uma tendência de aumento da expressão de *COL1*, *COL3*, *MMP1*, *MMP9*, *MMP13*, *TIMP1*, *VEGF* e diminuição de *MMP3*. Chung et al.<sup>28</sup> encontraram o aumento da expressão dos genes *MMP9* e *IL6* em diabéticos. Os autores sugeriram que essa diferença pode ser uma das explicações para o aumento da falha do reparo em pacientes diabéticos.

Nosso grupo, em 2017, descreveu por meio de estudo de Reação em cadeia da polimerase quantitativo em tempo real (qRT-qPCR), com amostra normalizada por meio dos genes *HPRT1*, *TBP* e *ACTB*, a diminuição da expressão de *MMP1*, *MMP9* e *MMP13* e o aumento de *TIMP3* em indivíduos portadores de lesão em relação a controles.<sup>29</sup> Em outro estudo, a presença de polimorfismos relacionados

aos genes *MMP-1*, *MMP-2*, *MMP-3*, *MMP-9*, *MMP-13*, *TIMP-1*, *TNC* e *COL5A1* em pacientes com LMR também foi observada. Estes autores encontraram 15 SNPs do gene *TNC* e os mesmos estavam significativamente associados a lesões degenerativas.<sup>30</sup>

Ahn et al.<sup>31</sup> avaliaram 14 pacientes que foram submetidos ao reparo e concluíram que a regulação negativa de genes de resposta inflamatória e a regulação positiva de genes de diferenciação celular no momento da cirurgia estão relacionados à cicatrização do manguito rotador.

Treviño et al.<sup>32</sup> avaliaram a expressão de proteases (catepsinas e *MMP*) de tecidos do tendão e músculo do supraespal, além da cartilagem umeral de 30 ratos após LMR em 3 momentos distintos: 1, 3 e 12 semanas. Os autores concluíram que há um aumento significativo das proteases nos três tecidos, cada um com diferentes perfis, havendo inicialmente o aumento da expressão nos tendões e posteriormente na cartilagem umeral.

Lee et al.<sup>33</sup> em estudo com ratos, analisaram 39.429 genes e acompanharam as alterações na expressão dos mesmos após 1 e 4 semanas de lesão e identificaram que a ruptura do manguito rotador induz a expressão de genes específicos relacionados ao envelhecimento, apoptose, atrofia e transporte de ácidos graxos. Os autores associaram que muitos genes que estão alterados possam ter um papel no processo de degeneração do tendão após a lesão. Em 2018, nosso grupo descreveu que a expressão alterada dos genes *COL1A1*, *COL1A2*, *COL3A1*, *COL5A1*, *FN1*, *TNC*, *TGFB1*, e *TGFB1* está envolvida no processo de degeneração nas rupturas do manguito rotador.<sup>34</sup>

Em estudo de revisão sistemática, Dabija et al. concluíram que apesar dos estudos anteriores fornecerem evidências preliminares de predisposição genética e familiar das LMR, há uma falta de grandes estudos genômicos que possam fornecer informações mais definitivas e orientar a detecção precoce de indivíduos em risco, reabilitação profilática e potenciais terapias gênicas e intervenções em medicina regenerativa.<sup>10</sup>

Um estudo mais recente realizou análise ampla usando perfil de expressão gênica GSE93661 do banco de dados Gene Expression Omnibus (GEO) e análises de bioinformática para investigar genes diferencialmente expressos (DEGs) em células satélites entre amostras de casos de lesão do supraespal e controles do tendão subescapular. No total, 551 DEGs foram identificados, incluindo 272 DEGs hiper-regulados e 279 DEGs hiporregulados apontando uma série de genes (*GNG13*, *GCG*, *NOTCH1*, *BCL2*, *NMUR2*, *PMCH*, *FFAR1*, *AVPR2*, *GNA14* e *KALRN*) e fornecendo assim pistas para especular que a via de sinalização GNG13/cálcio é altamente correlacionada com a atrofia por denervação no processo patológico das LMR.<sup>35</sup>

Há uma linha de pesquisa de nosso grupo em que analisamos a diferença de expressão gênica entre lesões parciais bursais e articulares, utilizando sistema de ontologia genética e a plataforma Sequenciamento de Nova Geração (NGS). A lesão parcial bursal mostrou-se geneticamente mais complexa por apresentar maior número de genes identificados pelo NGS, sendo que a maioria dos genes que apresentaram

aumento de expressão estavam associados a fusão, adesão ou interação da célula com a matriz extracelular, enquanto na face articular foram identificados hiperexpressão do gene *EGLN3*, um sensor da saturação do oxigênio tecidual e supressão do gene *ID1*, um importante regulador de processos biológicos incluindo crescimento celular, senescência, diferenciação, apoptose, angiogênese e transformação neoplásica. (Tese de mestrado profissional de André Godinho, dados não publicados).

Por fim, em uma outra linha de investigação, que busca compreender se a infiltração gordurosa (IG) e inflamação retardam a cicatrização nas LMR, Thankam et al. avaliaram miRNAs de pacientes com LMR com e sem IG e inflamação e detectaram 13 miRNAs e 216 genes-alvos que interconectam o ponto de verificação metabólico 5' monofosfato-adenosina proteína quinase ativada (AMP-Q) e a via da molécula inflamatória TREM-1.<sup>36</sup>

## Instabilidade do ombro

A instabilidade de ombro, como outras afecções ortopédicas, possui um possível componente genético. Foëx reportou a presença de deslocamentos recorrentes de ombro em três gerações de uma família do Reino Unido.<sup>37</sup> Imazato<sup>38</sup> demonstrou que em pacientes com instabilidade multidirecional do ombro, as fibras colágenas da cápsula, músculos e pele são relativamente imaturas, mais solúveis e com menos *crosslink* que controles.

Em uma população da Suécia, foi observado que os homocigotos para o alelo raro no polimorfismo rs1800012 (no sítio de ligação Sp1) do gene que codifica a cadeia  $\alpha 1$  do colágeno tipo 1 (*COL1A1*) era um fator protetor para instabilidade de ombro (N = 126).<sup>39</sup> Collins et al.<sup>40</sup> reunindo os resultados de indivíduos caucasoides da Suécia e da África do Sul, investigaram se esse polimorfismo de *COL1A1* estava associado ao risco de lesão do ligamento cruzado anterior do joelho, de instabilidade de ombro e de rupturas do tendão de Aquiles. Os autores descreveram que o genótipo TT era um fator protetor contra a lesão, quando todas as lesões foram combinadas e comparadas com indivíduos controles.

Inicialmente, Belangero et al.<sup>41</sup> investigaram a expressão dos genes *COL1A1*, *COL1A2*, *COL3A1* e *COL5A1* na região anteroinferior (macroscopicamente alterada) e compararam com a região anterosuperior da cápsula glenoumeral de 18 pacientes com instabilidade anterior traumática do ombro (IATO). Identificaram expressão reduzida de *COL5A1* na região superior. Os mesmos autores demonstraram em 2014 que expressão de *COL1A1* e a razão *COL1A1/COL1A2* estavam aumentadas em todas as regiões (anterossuperior, anteroinferior e posterior) da cápsula em pacientes com IATO quando comparados aos controles, e que essa razão parece reduzir na região anteroinferior quanto maior o tempo de sintomas. A razão entre *COL1A1/COL5A1* também estava aumentada na região anteroinferior e posterior da cápsula.<sup>42</sup> Em 2016, avaliaram genes relacionados ao processo de *crosslink* do colágeno e sugeriram que alterações de expressão nos genes do *TGFBI*, *TGFBR1*, *LOX* e *PLOD2* podem

desempenhar um papel na instabilidade do ombro.<sup>43</sup> Por fim, ao avaliarem a expressão de genes que codificam proteínas da matriz extracelular (*COMP*, *FN1*, *TNC* e *TNXB*) encontraram maior expressão de *TNC* e *FN1* na parte anteroinferior da cápsula, estando a *FN1* diretamente correlacionada com a duração dos sintomas e com deslocamentos recorrentes em relação aos controles.<sup>44</sup> Já a expressão de *COMP* estava reduzida, podendo estar associada com a integridade da cápsula após luxação do ombro, particularmente na porção macroscopicamente afetada.

## Ombro Congelado

O histórico familiar positivo de ombro congelado (OC) é descrito em 9,5 até 20% dos casos,<sup>45,46</sup> a prevalência calculada em estudo de gêmeos é de 11,6% e a estimativa de herdabilidade de 42%.<sup>47</sup> O aspecto idiopático da lesão e estudos como o que relata o caso de irmãos monozigóticos com ombro congelado bilateral desenvolvido ao mesmo tempo<sup>48</sup> favorecem a teoria da propensão genética dos indivíduos acometidos. Além disso, outros dados que reforçam a provável influência genética de padrões complexos (interação gene-ambiente) do OC é a curiosa associação com a doença de Dupuytren (DD) que é uma doença complexa, multifatorial com forte componente genético conhecido.<sup>49</sup>

Existe grande semelhança histológica entre os processos fibroproliferativos das duas doenças,<sup>50</sup> e foi relatada a associação entre condições fibróticas (ombro congelado e doença de Dupuytren), rigidez articular e artroplastias totais. Condições fibróticas apresentaram herdabilidade de 28%. Esses achados são sugestivos de uma influência genética em um processo comum de doença subjacente que afeta os tecidos conjuntivos.<sup>51</sup> Foi demonstrado o aumento da expressão de *TGFBI* e *TGFBR1* e diminuição dos níveis de *MMP2* no tecido capsular de ombros acometidos.<sup>52</sup> Em acordo, Bunker et al.<sup>53</sup> também demonstraram diminuição da expressão de mRNA de *MMP1* e *MMP2*, semelhante à doença de Dupuytren.

Nosso grupo detectou na cápsula de oito pacientes operados de OC, em comparação com indivíduos controles, que essa hiperregulação de *TGFBR1* se mostrou diretamente relacionada à duração dos sintomas de OC, sugerindo que a sinalização de TGFBI deve estar envolvida no desenvolvimento da doença. Além disso, foi demonstrado aumento da expressão de mRNA de *FN1* e de mRNA de *TNC* nos fragmentos de cápsula acometidos que pode estar envolvido no processo de inflamação e migração dos fibroblastos.<sup>54</sup> Lubis et al.<sup>52</sup> investigaram níveis séricos de MMPs, TIMPs e TGFBI em OC e indivíduos normais usando método de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA, na sigla em inglês). Os níveis basais de *MMP1* e *MMP2* foram significativamente menores, enquanto os níveis *TIMP1*, *TIMP2* e *TGFBI* foram significativamente maiores no grupo OC, achados semelhantes aos distúrbios fibroproliferativos na DD.<sup>9</sup> Essas deficiências na produção de *MMP1* podem refletir uma capacidade alterada para a remodelação local do tecido.<sup>55</sup>

Kabbabe et al.<sup>56</sup> utilizaram a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR, na sigla em inglês) quantitativa para mostrar

níveis de expressão aumentados de *MMP3* e seu papel como mediador fibrogênico no OC em comparação com grupo controle, achados que estão de acordo com Xu et al.<sup>57</sup> que concluíram que o aumento da expressão da variante de *MMP3* rs650108 estava significativamente associada à susceptibilidade de OC em uma população Han chinesa.

Em 2017, Chen et al.<sup>58</sup> estudaram SNPs da IL-1 $\beta$ , *MMP3*, TGF- $\beta$ 1, e *GDF5* em uma pequena população chinesa e encontraram que o genótipo CC do polimorfismo rs1143627 da IL-1 $\beta$  foi associado com menor risco de OC comparado ao genótipo TT ( $p = 0.022$ ) e que a IL-1 $\beta$  sérica foi expressa em um nível significativamente mais alto quando comparado ao grupo controle ( $p < 0,001$ ).

Além disso, nosso grupo analisou 18 polimorfismos em genes que codificam proteínas envolvidas na homeostase da matriz extracelular da cápsula e da via de sinalização de TGF $\beta$ 1. Foram selecionados genes que codificam colágenos (*COL1A1*, *COL5A1*), glicoproteínas (*FN1*, *TNC*) genes envolvidos na sinalização do fator de crescimento transformador  $\beta$ 1 e seu receptor (*TGFB1*, *TGFB1R1*), metaloproteinases (*MMP2*, *MMP3*, *MMP9*, *MMP13*) e inibidor tecidual da *MMP2* (*TIMP2* rs2277598). Enquanto nos homens foi apontada associação de polimorfismos de *TGFB1* e *TGFB1R1*, nas mulheres as metaloproteinases *MMP2* e *MMP9* foram apontadas como fatores de risco para desenvolvimento de OC. Apenas a *MMP13* esteve relacionada com ambos os sexos.<sup>59</sup> A *MMP13*, metaloproteinase do tipo collagenase, cliva o principal componente estrutural da cartilagem, o colágeno tipo II, efetuando, assim, a perda irreversível da arquitetura e função da Matriz extracelular (MEC). A expressão da collagenase *MMP13* se mostrou significativamente elevada, na amostra de tecido de nódulos dos pacientes operados para a doença de Dupuytren, onde ocorre elevado *turnover* do colágeno; entretanto, elevados níveis de *TIMP1* bloqueando a ação da *MMP13*, na quebra do colágeno, foi apontado como possível responsável pelo processo de contratura e fibrose nesses indivíduos.<sup>60</sup>

## Perspectivas

A era da genética individual tem crescido exponencialmente nos últimos anos. Junto ao crescente número de publicações, existe uma grande frustração devido a resultados conflitantes, à expectativa de aplicação clínica dos resultados e à falta de replicação dos achados, principalmente em razão do baixo poder estatístico e da alta taxa de falso-positivos. Além disso, as doenças são controladas pela somatória de expressão de vários genes, porém cada um deles com efeito pequeno. Ainda se faz necessário catalogar diferentes polimorfismos relacionados ao ombro, uma vez que o perfil genômico permitirá definir um banco de marcadores genéticos que poderão contribuir para a previsão do risco das doenças. Dessa forma, o conhecimento das bases moleculares poderá ajudar no desenvolvimento de melhores ferramentas de prevenção, diagnóstico e tratamento.

### Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Referências

- Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409(6822):860-921
- Leal MF, Belangero SI. Variantes genéticas nas lesões do sistema musculoesquelético em atletas. In: Cohen M, Abdalla RJ. Lesões nos Esportes: Diagnóstico, Prevenção e Tratamento. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2015:5-56
- Frank CB. Ligament structure, physiology and function. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004;4(02):199-201
- Mitchell AL, Schwarze U, Jennings JF, Byers PH. Molecular mechanisms of classical Ehlers-Danlos syndrome (EDS). *Hum Mutat* 2009;30(06):995-1002
- Chiquet-Ehrismann R, Tucker RP. Tenascins and the importance of adhesion modulation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011;3(05):a004960
- Dallas SL, Sivakumar P, Jones CJ, et al. Fibronectin regulates latent transforming growth factor-beta (TGF beta) by controlling matrix assembly of latent TGF beta-binding protein-1. *J Biol Chem* 2005; 280(19):18871-18880
- Badalamenti MA, Sampson SP, Hurst LC, Dowd A, Miyasaka K. The role of TGF-beta in Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am* 1996;21(02):210-215
- Wahl SM, Costa GL, Mizel DE, Allen JB, Skaleric U, Mangan DF. Role of transforming growth factor beta in the pathophysiology of chronic inflammation. *J Periodontol* 1993;64(5, Suppl) 450-455
- Ulrich D, Hrynyschyn K, Pallua N. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in sera and tissue of patients with Dupuytren's disease. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112(05):1279-1286
- Dabija DI, Gao C, Edwards TL, Kuhn JE, Jain NB. Genetic and familial predisposition to rotator cuff disease: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg* 2017;26(06):1103-1112
- Harvie P, Ostlere SJ, Teh J, et al. Genetic influences in the aetiology of tears of the rotator cuff. Sibling risk of a full-thickness tear. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86(05):696-700
- Gwilym SE, Watkins B, Cooper CD, et al. Genetic influences in the progression of tears of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91(07):915-917
- Tashjian RZ, Farnham JM, Albright FS, Teerlink CC, Cannon-Albright LA. Evidence for an inherited predisposition contributing to the risk for rotator cuff disease. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91(05):1136-1142
- Tashjian RZ, Saltzman EG, Granger EK, Hung M. Incidence of familial tendon dysfunction in patients with full-thickness rotator cuff tears. *Open Access J Sports Med* 2014;5:137-141
- Gumina S, Villani C, Arceri V, et al. Rotator Cuff Degeneration: The Role of Genetics. *J Bone Joint Surg Am* 2019;101(07):600-605
- Riley GP, Curry V, DeGroot J, et al. Matrix metalloproteinase activities and their relationship with collagen remodelling in tendon pathology. *Matrix Biol* 2002;21(02):185-195
- Lo IK, Boorman R, Marchuk L, Hollinshead R, Hart DA, Frank CB. Matrix molecule mRNA levels in the bursa and rotator cuff of patients with full-thickness rotator cuff tears. *Arthroscopy* 2005; 21(06):645-651
- Lo IK, Marchuk LL, Hollinshead R, Hart DA, Frank CB. Matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase mRNA levels are specifically altered in torn rotator cuff tendons. *Am J Sports Med* 2004;32(05):1223-1229
- Shindle MK, Chen CC, Robertson C, et al. Full-thickness supraspinatus tears are associated with more synovial inflammation and tissue degeneration than partial-thickness tears. *J Shoulder Elbow Surg* 2011;20(06):917-927
- Shirachi I, Gotoh M, Mitsui Y, et al. Collagen production at the edge of ruptured rotator cuff tendon is correlated with postoperative cuff integrity. *Arthroscopy* 2011;27(09):1173-1179

- 21 Robertson CM, Chen CT, Shindle MK, Cordasco FA, Rodeo SA, Warren RF. Failed healing of rotator cuff repair correlates with altered collagenase and gelatinase in supraspinatus and subscapularis tendons. *Am J Sports Med* 2012;40(09):1993–2001
- 22 Gotoh M, Mitsui Y, Shibata H, et al. Increased matrix metalloprotease-3 gene expression in ruptured rotator cuff tendons is associated with postoperative tendon re-tear. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013;21(08):1807–1812
- 23 Motta GdaR, Amaral MV, Rezende E, et al. Evidence of genetic variations associated with rotator cuff disease. *J Shoulder Elbow Surg* 2014;23(02):227–235
- 24 Teerlink CC, Cannon-Albright LA, Tashjian RZ. Significant association of full-thickness rotator cuff tears and estrogen-related receptor- $\beta$  (ESRRB). *J Shoulder Elbow Surg* 2015;24(02):e31–e35 Erratum in: *J Shoulder Elbow Surg* 2016;25(5):864
- 25 Tashjian RZ, Granger EK, Farnham JM, Cannon-Albright LA, Teerlink CC. Genome-wide association study for rotator cuff tears identifies two significant single-nucleotide polymorphisms. *J Shoulder Elbow Surg* 2016;25(02):174–179
- 26 Assunção JH, Godoy-Santos AL, Dos Santos MCLG, Malavolta EA, Gracitelli MEC, Ferreira Neto AA. Matrix Metalloproteinases 1 and 3 Promoter Gene Polymorphism Is Associated With Rotator Cuff Tear. *Clin Orthop Relat Res* 2017;475(07):1904–1910
- 27 Sejersen MH, Frost P, Hansen TB, Deutch SR, Svendsen SW. Proteomics perspectives in rotator cuff research: a systematic review of gene expression and protein composition in human tendinopathy. *PLoS One* 2015;10(04):e0119974
- 28 Chung SW, Choi BM, Kim JY, et al. Altered Gene and Protein Expressions in Torn Rotator Cuff Tendon Tissues in Diabetic Patients. *Arthroscopy* 2017;33(03):518–526.e1
- 29 Leal MF, Caires Dos Santos L, Martins de Oliveira A, et al. Epigenetic regulation of metalloproteinases and their inhibitors in rotator cuff tears. *PLoS One* 2017;12(09):e0184141
- 30 Kluger R, Burgstaller J, Vogl C, Brem G, Skultety M, Mueller S. Candidate gene approach identifies six SNPs in tenascin-C (TNC) associated with degenerative rotator cuff tears. *J Orthop Res* 2017;35(04):894–901
- 31 Ahn JO, Chung JY, Kim DH, Im W, Kim SH. Differences of RNA Expression in the Tendon According to Anatomic Outcomes in Rotator Cuff Repair. *Am J Sports Med* 2017;45(13):2995–3003
- 32 Treviño EA, McFaline-Figueroa J, Guldberg RE, Platt MO, Temenoff JS. Full-thickness rotator cuff tear in rat results in distinct temporal expression of multiple proteases in tendon, muscle, and cartilage. *J Orthop Res* 2019;37(02):490–502
- 33 Lee YS, Kim JY, Kim HN, Lee DW, Chung SW. Gene Expression Patterns Analysis in the Supraspinatus Muscle after a Rotator Cuff Tear in a Mouse Model. *BioMed Res Int* 2018;2018:5859013
- 34 Santoro Belangero P, Antônio Figueiredo E, Cohen C, et al. Changes in the expression of matrix extracellular genes and TGFB family members in rotator cuff tears. *J Orthop Res* 2018;36(09):2542–2553
- 35 Ren YM, Duan YH, Sun YB, Yang T, Tian MQ. Bioinformatics analysis of differentially expressed genes in rotator cuff tear patients using microarray data. *J Orthop Surg Res* 2018;13(01):284
- 36 Thankam FG, Boosani CS, Dilisio MF, Gross RM, Agrawal DK. Genes interconnecting AMPK and TREM-1 and associated microRNAs in rotator cuff tendon injury. *Mol Cell Biochem* 2019;454(1-2):97–109
- 37 Foëx BA. Three generations of recurrent dislocated shoulders. *Emerg Med J* 2001;18(02):148–149
- 38 Imazato Y. [Etiological considerations of the loose shoulder from a biochemical point of view—biochemical studies on collagen from deltoid and pectoral muscles and skin]. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1992;66(10):1006–1015
- 39 Khoschnau S, Melhus H, Jacobson A, et al. Type I collagen alpha1 Sp1 polymorphism and the risk of cruciate ligament ruptures or shoulder dislocations. *Am J Sports Med* 2008;36(12):2432–2436
- 40 Collins M, Posthumus M, Schweltnus MP. The COL1A1 gene and acute soft tissue ruptures. *Br J Sports Med* 2010;44(14):1063–1064
- 41 Belangero PS, Leal MF, de Castro Pochini A, Andreoli CV, Ejnisman B, Cohen M. Profile of collagen gene expression in the glenohumeral capsule of patients with traumatic anterior instability of the shoulder. *Rev Bras Ortop* 2014;49(06):642–646
- 42 Belangero PS, Leal MF, Figueiredo EA, et al. Gene expression analysis in patients with traumatic anterior shoulder instability suggests deregulation of collagen genes. *J Orthop Res* 2014;32(10):1311–1316
- 43 Belangero PS, Leal MF, Cohen C, et al. Expression analysis of genes involved in collagen cross-linking and its regulation in traumatic anterior shoulder instability. *J Orthop Res* 2016;34(03):510–517
- 44 Belangero PS, Leal MF, Figueiredo EA, et al. Differential expression of extracellular matrix genes in glenohumeral capsule of shoulder instability patients. *Connect Tissue Res* 2016;57(04):290–298
- 45 Cohen C, Ejnisman B. Epidemiology of frozen shoulder. In: Itoi E, Arce G, Bain GI, Diercks RL, Guttman D, Imhoff AB, et al. *Shoulder stiffness*. Berlin: Springer Verlag; 2015:21–30
- 46 Hand GC, Athanasou NA, Matthews T, Carr AJ. The pathology of frozen shoulder. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89(07):928–932
- 47 Hakim AJ, Cherkas LF, Spector TD, MacGregor AJ. Genetic associations between frozen shoulder and tennis elbow: a female twin study. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(06):739–742
- 48 Hirschhorn P, Schmidt JM. Frozen shoulder in identical twins. *Joint Bone Spine* 2000;67(01):75–76
- 49 Larsen S, Krogsgaard DG, Aagaard Larsen L, Iachina M, Skytthe A, Frederiksen H. Genetic and environmental influences in Dupuytren's disease: a study of 30,330 Danish twin pairs. *J Hand Surg Eur Vol* 2015;40(02):171–176
- 50 Bunker TD, Anthony PP. The pathology of frozen shoulder. A Dupuytren-like disease. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77(05):677–683
- 51 Williams FM, Kalson NS, Fabiane SM, Mann DA, Deehan DJ. Joint Stiffness Is Heritable and Associated with Fibrotic Conditions and Joint Replacement. *PLoS One* 2015;10(07):e0133629
- 52 Lubis AM, Lubis VK. Matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinase and transforming growth factor-beta 1 in frozen shoulder, and their changes as response to intensive stretching and supervised neglect exercise. *J Orthop Sci* 2013;18(04):519–527
- 53 Bunker TD, Reilly J, Baird KS, Hamblen DL. Expression of growth factors, cytokines and matrix metalloproteinases in frozen shoulder. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82(05):768–773
- 54 Cohen C, Leal MF, Belangero PS, et al. The roles of Tenascin C and Fibronectin 1 in adhesive capsulitis: a pilot gene expression study. *Clinics (São Paulo)* 2016;71(06):325–331
- 55 Brown ID, Kelly IG, McInnes IB. Detection of matrix metalloproteinases in primary frozen shoulders. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90(Suppl 2):364
- 56 Kabbabe B, Ramkumar S, Richardson M. Cytogenetic analysis of the pathology of frozen shoulder. *Int J Shoulder Surg* 2010;4(03):75–78
- 57 Xu Q, Gai PY, Lv HL, Li GR, Liu XY. Association of MMP3 genotype with susceptibility to frozen shoulder: a case-control study in a Chinese Han population. *Genet Mol Res* 2016;15(01):. Doi: 10.4238/gmr.15017228
- 58 Chen W, Meng J, Qian H, et al. A Study of *IL-1 $\beta$* , *MMP-3*, *TGF- $\beta$ 1*, and *GDF5* Polymorphisms and Their Association with Primary Frozen Shoulder in a Chinese Han Population. *BioMed Res Int* 2017;2017:3681645
- 59 Cohen C, Leal MF, Loyola LC, et al. Genetic variants involved in extracellular matrix homeostasis play a role in the susceptibility to frozen shoulder: A case-control study. *J Orthop Res* 2019;37(04):948–956
- 60 Johnston P, Chojnowski AJ, Davidson RK, Riley GP, Donnell ST, Clark IM. A complete expression profile of matrix-degrading metalloproteinases in Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am* 2007;32(03):343–351