

Genética en la osteoartritis

Mercedes Fernández-Moreno, Ignacio Rego y Francisco J. Blanco

Laboratorio de Investigación Osteoarticular y del Envejecimiento. Centro de Investigación Biomédica. Unidad de Genómica. Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.

La osteoartritis es una afección articular degenerativa con una compleja patogenia debido a que diversos factores interactúan y originan un proceso de deterioro del cartilago. A pesar de la naturaleza multifactorial de esta enfermedad, desde los años cincuenta se sabe que ciertas formas de osteoartritis están relacionadas con un fuerte componente genético. Las bases genéticas de esta enfermedad no siguen los patrones típicos de herencia mendeliana y probablemente estén relacionadas con alteraciones en múltiples genes. La identificación de un elevado número de genes candidatos a conferir susceptibilidad a la osteoartritis pone de manifiesto la compleja naturaleza de la enfermedad. Actualmente no se conocen los mecanismos genéticos de esta afección; lo que sí parece claro es que el grado de expresión de diferentes genes está alterado y que la herencia se convertirá en un factor sustancial en consideraciones futuras de diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis.

Palabras clave: Osteoartritis. Genética. Condrocito. Citocinas.

Genetics in Osteoarthritis

Osteoarthritis is a degenerative articular pathology with complex pathogeny because diverse factors interact causing a process of deterioration of the cartilage. In spite of the multifactorial nature of this pathology, from years 50 one knows that certain forms of osteoarthritis are related to a strong genetic component. The genetic bases of this disease do not follow the typical patterns of mendelian inheritance and probably they are related to alterations in multiple genes. The identification of a high number of candidate genes to confer susceptibility to the

development of the osteoarthritis shows the complex nature of this disease. At the moment, the genetic mechanisms of this pathology are not known, however, which seems clear is that levels of expression of several genes are altered, and that the inheritance will become a substantial factor in future considerations of diagnosis and treatment of the osteoarthritis.

Key words: Osteoarthritis. Genetics. Chondrocyte. Cytokines.

Introducción

La osteoartritis es una enfermedad articular degenerativa caracterizada por alteraciones en la integridad del cartilago y el hueso subcondral. Puede ser primaria o secundaria a diversas enfermedades, pero tiene manifestaciones clínicas, radiológicas y patológicas comunes. Su patogenia es compleja debido a que factores genéticos, metabólicos y locales interactúan y originan un proceso de deterioro del cartilago, con reacción proliferativa del hueso subcondral e inflamación sinovial. Partiendo del concepto clásico de enfermedad relacionada con la edad, se ha pasado a considerar a la osteoartritis como un grupo heterogéneo de procesos, con aspectos comunes y diferenciales, de pronóstico variable y con posibilidades reales de tratamiento.

La biología del condrocito debe de ser clave en el inicio, la progresión y el desarrollo de la afección¹. Pese a esto, los factores que tienen relevancia en el desarrollo de esta enfermedad son varios, entre los que se encuentran la edad, el sexo, la raza, el estilo de vida, la obesidad, la ocupación profesional o la genética². A pesar de esta naturaleza multifactorial, desde los años cincuenta se sabe que ciertas formas de osteoartritis están relacionadas con un fuerte componente genético.

Los primeros estudios en este sentido fueron llevados a cabo en 1941 por Stecher³, quien demostró que la presencia de nódulos de Heberden en los dedos de las manos con osteoartritis eran 3 veces más comunes en hermanas gemelas que en la población en general, y concluía que estas lesiones eran heredadas de forma autosómica dominante, con una elevada prevalencia en

Correspondencia: Dr. F.J. Blanco.
Laboratorio de Investigación Osteoarticular y del Envejecimiento.
Centro de Investigación Biomédica (edificio Anexo al Materno). Servicio de Reumatología. CHU Juan Canalejo.
As Xubias, s/n. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: fblagar@canalejo.org

mujeres. Del mismo modo, los estudios familiares llevados a cabo en los años sesenta en Reino Unido con individuos que presentaban osteoartritis generalizada indicaron, al igual que en el caso anterior, que debía de haber una relación entre la enfermedad y el hecho de ser hermanas gemelas⁴. Estudios posteriores apoyaron la existencia de evidencias familiares de sufrir nódulos de Heberden y Bouchard⁵⁻⁷.

La genética de esta enfermedad es compleja debido a que, generalmente, no sigue los patrones típicos de herencia mendeliana y probablemente esté asociada a la interacción de múltiples genes. Son numerosos los estudios que apoyan la tesis de una herencia poligénica, frente al defecto en un solo gen^{8,9}. Así, el inicio, la progresión y la severidad de la enfermedad pueden estar influidos por el desarrollo de múltiples factores que interactúan con diversas alteraciones producidas en diferentes genes. La influencia genética en esta enfermedad se estima en un 35-65%^{10,11}. Estudios epidemiológicos estiman la heredabilidad en la osteoartritis de rodilla en un 40%, y en el caso de la mano y la cadera, en torno a un 65%¹².

La identificación de loci relacionados con osteoartritis tanto de articulaciones largas como de las manos indicó que los genes susceptibles a osteoartritis no son específicos de la articulación, lo que es coherente con la hipótesis de “variantes comunes-enfermedades múltiples” (*common variants-multiple disease*) propia de trastornos genéticos complejos¹³.

Identificación de genes candidatos que confieren susceptibilidad a la osteoartritis

Tradicionalmente, se consideran dos aproximaciones para identificar genes que confieren susceptibilidad a enfermedades complejas: exploración amplia del genoma por asociación (*genome wide linkage scan*) y estudio de genes candidatos.

Exploración amplia del genoma por asociación

Este procedimiento no requiere conocimiento previo de la función ni de la naturaleza del gen, ya que está basada en un rastreo del genoma en busca de genes asociados de alguna manera a la enfermedad. Es una técnica cara, que requiere del genotipado de numerosos marcadores polimórficos en un gran número de personas afectadas pertenecientes a la misma familia. Mediante el desarrollo de esta técnica se han detectado las relaciones existentes entre 12 cromosomas (1, 2, 4, 6, 7, 9, 11-13, 16, 19 y X) y la afección, lo cual pone de manifiesto nuevamente la compleja naturaleza de la transmisión de la osteoartritis. En diferentes análisis realizados en los cromosomas 2p, 2q, 7p, 11q y 16p, se detectaron 5 loci;

por lo tanto, esos cromosomas son los que tienen mayor probabilidad de portar genes involucrados en el proceso artrósico¹⁴⁻¹⁹.

Estudio de genes candidatos

El estudio de genes candidatos está más orientado a la búsqueda de alteraciones en un gen, por lo que se requiere un conocimiento tanto de su función como de su posible papel en la enfermedad. Algunos genes relacionados con el proceso artrósico se reflejan en la tabla 1.

Genes que codifican para el colágeno de tipo II

Entre los genes candidatos a participar en el proceso artrósico, los que codifican para las proteínas estructurales de la matriz extracelular del cartílago parecen tener un papel importante, particularmente los que codifican para el colágeno de tipo II (COL2A1). Hay varios indicios de que las alteraciones en este gen podrían ser causa de la degeneración de la articulación en el proceso artrósico, tales como la asociación de diversas mutaciones con distintas osteocondrodisplasias o la propia función de COL2A1, que codifica para las proteínas más abundantes de la matriz extracelular^{10,18,20}. Entre los demás genes que codifican para las proteínas estructurales de la matriz extracelular, hay algunos candidatos a presentar una elevada susceptibilidad a la afección, entre ellos COL9A2, COL11A1, COL11A2²¹⁻²³ o COMP (*cartilage oligomeric matrix protein gene*)²⁴. Por otra parte, diversos estudios apuntan al papel protector que podrían desempeñar las alteraciones en estos genes: así, el estudio desarrollado por Lian et al²⁵ concluye que ciertas mutaciones en el gen COL1A1 están asociadas con una reducción en el riesgo de osteoartritis de cadera en mujeres. Sin embargo, no todos los trabajos publicados apoyan la elevada susceptibilidad de estos genes a la enfermedad^{26,27}.

Interleucinas

Estudios recientes han puesto de relevancia el papel de los procesos inflamatorios en la patogenia de la osteoartritis²⁸⁻³³. Aunque este trastorno no es un proceso autoinmunitario clásico, diversas citocinas están involucradas en el metabolismo del cartílago y las sintetizan tanto las células sinoviales como los condrocitos del cartílago. La interleucina (IL) 1 es la principal citocina catabólica existente en la articulación y puede estimular la síntesis de numerosas proteínas que, a su vez, pueden destruir la matriz extracelular del cartílago. Cuando las actividades anabólicas y catabólicas de las citoci-

TABLA 1. Genes relacionados con el proceso artrósico

Gen	Manifestación fenotípica	Referencia
COL11A1	Artrosis de aparición temprana	21, 23
COL11A2	Artrosis de aparición temprana	22
COL1A1	Reducción de artrosis de cadera en mujeres	25
COL2A1	Artrosis de aparición temprana	20, 26, 59
COL9A1	Artrosis de aparición temprana en rodilla	18, 27
COMP (<i>cartilage oligomeric matrix protein gene</i>)	Artrosis de aparición temprana en cadera	24, 59
Interleucina 1 (IL-1A, IL-1B, IL1RN)	Artrosis de cadera y rodilla	27, 38
Interleucina 6	Artrosis de cadera	40
Interleucina 17 (IL17A, IL17F)	Susceptibilidad de desarrollar artrosis	39
Interleucina 4 (IL4R)	Artrosis de cadera en mujeres	37
Receptor de estrógeno α (Era)	Artrosis en mujeres	43, 44
Receptor de vitamina D (VDR)	Artrosis en varias articulaciones	48, 49, 50
<i>Frizzled related protein</i> (FRZB)	Artrosis de cadera en mujeres	51, 52, 59
Asporina (ASP)	Artrosis de rodillas y cadera	53, 54, 59
Agrecanos (AGC1)	Artrosis de mano	1
<i>Insulin-like growth factor 1</i> (IGF-1)	Aumento del riesgo de artrosis	1, 20, 72
<i>Transforming growth factor b</i> (TGFb1)	Artrosis	1
Inhibidor tisular de la metaloproteasa 3 (TIMP3)	Artrosis de rodillas y cadera	1
Metaloproteasa ADAM12	Artrosis de rodilla	58
Repeticiones ricas en leucina	Artrosis de rodilla	17, 57
<i>Calponin homology domain containing protein 1</i> (LRCH1)	Artrosis de rodilla	17, 57
Calmodulina (CALM1)	Artrosis de cadera en población japonesa	59
Matrilin-3	Artrosis de aparición temprana en rodilla, mano	71
<i>Cartilage intermediate protein</i> (CLIP)	Artrosis de rodilla en varones	58
Tetranectin (TNA)	Artrosis de rodilla	58
<i>Bone morphogenic protein 2</i> (BMP2)	Reducción de artrosis de rodilla en mujeres	58

nas están equilibradas, la integridad del cartílago se mantiene. Si hay algún factor que favorezca el catabolismo, comenzarían los procesos de degeneración del cartílago que dan como resultado final un proceso artrósico³⁴. Por todo esto, parece razonable proponer que una parte de la susceptibilidad genética a la osteoartritis pueda estar influida por variaciones en los genes que codifican para las diferentes IL³⁵. En estudios donde se analizan los genes que codifican para IL-1A, IL-1B, IL-1RN, IL-4R, IL-17A, IL-17F e IL-6, se han descrito varias alteraciones en el ADN de estas regiones, incluidos los *single nucleotide polymorphisms* (SNP), repeticiones microsatélites y *variable number tandem repeats* (VNTR), relacionadas con los procesos artrósicos en diferentes articulaciones³⁶⁻⁴⁰.

Otros genes implicados en el proceso artrósico

El receptor de estrógeno α (ER α), importante mediador en la vía de traducción de señales, se expresa en diferentes células, como los condrocitos articulares humanos^{41,42}. Han sido descritas varias alteraciones en este gen que pueden afectar tanto a la estructura como a la función de la proteína, que en última instancia afectaría al desarrollo de la osteoartritis⁴³. Estudios epidemiológicos en mujeres señalan que la pérdida de estrógenos puede acompañarse de un aumento de la prevalencia de osteoartritis en las rodillas y las caderas⁴⁴, lo cual ayuda a explicar las diferencias de prevalencia de la afección en función del sexo.

La vitamina D y su receptor (VDR) son importantes en el metabolismo del esqueleto, en la respuesta inmunitaria, el cáncer y la osteoartritis⁴⁵. El VDR tiene una importante función en la regulación del metabolismo del calcio y en las funciones celulares en el hueso⁴⁶. Diversos estudios muestran una relación entre los valores de vitamina D en suero y la progresión de la osteoartritis de rodilla⁴⁷, mientras que otros reflejan la relación entre ciertos polimorfismos en el gen que codifica para esta vitamina y la susceptibilidad a desarrollar osteoartritis en diferentes articulaciones⁴⁸⁻⁵⁰.

El gen *Frizzled Related Protein (FRZB)*, que codifica para el FRZB secretado (FRZB3), está involucrado en el desarrollo esquelético y la regulación negativa de la vía de señalización del receptor Wnt, cuya inhibición es importante para mantener la integridad de la unión entre el cartílago y el hueso⁵¹. Diferentes mutaciones en este gen están relacionadas con el desarrollo de la osteoartritis⁵².

Las asporinas (ASP), componentes de la matriz extracelular caracterizadas por primera vez por Lorenzo et al⁵³, se expresan en un elevado porcentaje en el cartílago de pacientes artrósicos. Éstas actúan como reguladores negativos de la condrogénesis e inhiben la acción del factor de crecimiento transformador beta (TGFβ) por contacto directo⁵⁴.

Además de los genes descritos, el aumento de los trabajos realizados en los últimos años ha aportado nuevos genes relacionados con la osteoartritis; entre ellos destacan algunos que codifican para proteínas estructurales y proteínas relacionadas con la pérdida de cartílago o genes relacionados con el aumento de la síntesis de componentes de la matriz extracelular y con la respuesta adaptativa a la degeneración del cartílago. Así, se podría mencionar: agreganos (AGC1), *insulin-like growth factor (IGF-1)*, TGFβ₁, inhibidor tisular de la meta-loproteasa 3 (TIMP3), el gen de la metaloproteasa *ADAM12*, repeticiones ricas en leucina y *calponin homology domain containing protein 1 gene LRCH1*, el gen de la calmodulina (*CALM1*), *Matrilin 3 (MATN-3)*, *CLIP (cartilage intermediate protein)*, *TNA (tetranectin)* y *BMP2 (bone morphogenic protein 2)*^{1,17,55-59}.

El caso de las osteoartritis no primarias

Diversas osteoartritis generalizadas están relacionadas con alteraciones en HLA-A1B⁶⁰, ciertos haplotipos de HLA-B8⁶¹ y diversas isoformas de la α1-antitripsina⁶⁰; sin embargo, no todos los estudios mostraron la misma asociación⁶². Del mismo modo, existen varios tipos de osteoartritis raras cuya presencia se ha relacionado con diversos trastornos, como la enfermedad familiar de depósitos de pirofosfato cálcico (CPDD)^{63,64}, el síndrome de Stickler⁶⁵ y algunas condrodisplasias⁶⁶, las cuales sí tienen una base genética clara.

Librerías de expresión y tecnología *microarray*

Con los estudios llevados a cabo hasta el momento, existen evidencias suficientes como para afirmar que los condrocitos son importantes en la degeneración del cartílago. Por lo tanto, es de esperar, tal y como se ha descrito anteriormente, que existan cambios en la expresión de diferentes genes en los pacientes con esta enfermedad como respuesta a diferentes estímulos, tanto exógenos como endógenos. Según esto, diferentes grupos han realizado estudios de expresión génica y han obtenido respuestas diferentes en función de la región del cartílago analizada. Kumar et al⁶⁷ (2001) llevaron a cabo la primera librería de ADNc de cartílago de pacientes con osteoartritis e individuos normales. Después de analizar 10.000 *expressed sequence tags* (EST), obtuvieron dos nuevos homólogos de proteínas conocidas *-procollagen C-proteinase enhancer protein-2 (PCPE-2)* y *GalNAC transferase-* y también describieron genes cuya expresión no había sido descrita antes en el cartílago. Los estudios en esta línea continuaron y en 2006 el número de EST descritos alcanzaba unos 117.000⁶⁸ y el desarrollo del mapa de transcritos en cartílago se estima ya en torno a 16.000 genes.

Desde mediados de los años noventa, la base de datos de EST y clones de ADNc ha aportado un importante material para la tecnología de los *microarrays*. A principios de 2000 empezaron a desarrollarse investigaciones genómicas funcionales en el cartílago. Así, Aigner et al⁶⁹ (2001) publicaron el primer estudio de *microarrays* en osteoartritis. Sato et al⁷⁰ (2006), utilizando la tecnología Affymetrix GeneChip®, analizaron el perfil de expresión de cartílago de rodilla de pacientes artrósicos, procedente tanto de la zona con lesión como de la zona sana, e identificaron transcritos con diferentes grados de expresión en función de la zona de procedencia de la muestra. En el mismo estudio, también se compararon los grados de expresión diferencial en individuos sanos e individuos con osteoartritis.

Conclusiones

Como se ha descrito, la osteoartritis es una enfermedad compleja que no involucra únicamente al cartílago, ya que se debe de tener en cuenta la articulación completa y la interacción entre todos los integrantes y dentro de ellos. Aunque actualmente no se conocen los mecanismos genéticos de este trastorno; lo que sí parece claro es que el grado de expresión de diferentes genes entre un paciente artrósico y uno sano es diferente y que la herencia se convertirá en un factor sustancial en consideraciones futuras de diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. Por otra parte, también es importante reconocer que la interacción entre factores genéticos y ambientales (p.ej., obesidad, uso excesivo de la articula-

ción o el tipo de trabajo) puede ser esencial en la expresión clínica de la enfermedad. Los avances realizados en los últimos años en el conocimiento de la genética de la osteoartritis permiten ser optimistas para una detección precoz de la enfermedad, así como para identificar posibles subpoblaciones de osteoartritis y predecir la respuesta a diferentes opciones terapéuticas.

Bibliografía

- Aigner T, Dudhia J. Genomics of osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:634-40.
- Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention [revisión]. *Arthritis Rheum*. 1983;41:1343-55.
- Stecher RM. Herberden's nodes. Heredity in hypertrophic arthritis of the finger joints. *Am J Med Sci*. 1941;201:801.
- Kellgren JH, Lawrence JS, Bier F. Genetic factors in generalised osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1963;22:237-55.
- Allison AC, Blumberg BS. Familiar osteoarthropathy of the fingers. *J Bone Joint Surg Br*. 1953;40:538-40.
- Buchana WW, Park WM. Primary generalized osteoarthritis: definition and uniformity. *J Rheumatol*. 1983;10 Suppl 9:4-9.
- Crain DC. Interphalangeal osteoarthritis characterized by painful inflammatory episodes resulting in deformity of the proximal and distal articulations. *JAMA*. 1961;175:1049-51.
- Lawrence JS. Rheumatism in population. London: Heinemann; 1977.
- Lawrence JS, Gelsthorpe K, Morell G. Heberden's nodes and HLA markers in generalised osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1983;9:32-3.
- Cicuttini FM, Spector TD. The genetics of osteoarthritis. *J Clin Pathol*. 1996;49:617-9.
- Cicuttini FM, Spector TD. Genetics of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:665-76.
- Spector TD, McGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12 Suppl:S39-44.
- Greig G, Spreckley K, Aspinwall R, Gillaspie E, Grant M, Ollier W, et al. Linkage to nodal osteoarthritis: quantitative and qualitative analyses of data from a whole-genome screen identify trait-dependent susceptibility loci. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1131-8.
- Demissie S, Cupples LA, Myers R, et al. Genome scan for quantity of hand osteoarthritis: The Framingham study. *Arthritis Rheum*. 2002;46:946-52.
- Loughlin J. Genetic epidemiology of primary osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:111-6.
- Loughlin J, Dowling B, Mustafa Z, Southam L, Chapman K. Refined linkage mapping of a hip osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 2q. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:955-6.
- Loughlin J. Osteoarthritis linkage scan: more loci for the geneticist to investigate. *Ann Rheum Dis*. 2006;5:1265-6.
- Mustafa Z, Chapman K, Irven C, Carr AJ, Clipsham K, Chitnavis J, et al. Linkage analysis of candidate genes as susceptibility loci for osteoarthritis-suggestive linkage of COL9A1 to female hip osteoarthritis. *Rheumatology*. 2000;39:299-306.
- Ingvarsson T, Stefansson SE, Gulcher JR, et al. A large Icelandic family with early osteoarthritis of the hip associated with a susceptibility locus on chromosome 16p. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2548-55.
- Zhai G, Rivadeneira F, Houwing-Duistermaat J, Meulenbelt I, Bijkerk C, Hofman A, et al. Insulin-like growth factor I gene promoter polymorphisms, collagen type II $\alpha 1$ (COL2A1) gene, and the prevalence of radiographic osteoarthritis: the Rotterdam study. *Ann Rheum*. 2004;63:544-8.
- Holden P, Canty EG, Mortier GR, Zabel B, Spranger J, Carr A, et al. Identification of novel pro- $\alpha 2$ (IX) collagen gene mutations in two families with distinctive oligo-epiphyseal forms of multiple epiphyseal dysplasia. *Am J Hum Genet*. 1999;65:31-8.
- Vikkula M, Mariman EC, Lui VC, Zhidkova NI, Tiller GE, Goldring MB, et al. Autosomal dominant and recessive osteochondrodysplasias associated with the COL11A2 locus. *Cell*. 1995;80:431-7.
- Richards AJ, Yates JR, Williams R, Payne SJ, Pope FM, Scott JD, et al. A family with Strickler syndrome type 2 has a mutation in the COL11A1 gene resulting in the substitution of glycine 97 by valine in $\alpha 1$ (XI) collagen. *Hum Mol Genet*. 1996;5:1339-43.
- Loughlin J, Irven C, Mustafa Z, Briggs MD, Carr A, Lynch SA, et al. Identification of five novel mutations in the cartilage oligomeric matrix protein gene in pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia. *Hum Mutat*. 1998;Suppl 1:10-7.
- Lian K, Zmuda JM, Nevitt MC, Lui L, Hochberg MC, Greene D, et al. Type I collagen alpha 1 Sp1 transcription factor binding site polymorphism is associated with reduced risk of hip osteoarthritis defined by severe joint space narrowing in elderly women. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1431-6.
- Loughlin J, Irven C, Fergusson C, Sykes B. Sibling pair analysis shows no linkage of generalized osteoarthritis to the loci encoding type II collagen, cartilage link protein or cartilage matrix protein. *Br J Rheumatol*. 1994;33:1103-6.
- Loughlin J, Mustafa Z, Dowling B, Southam L, Marcelline L, Aina SS, et al. Fine linkage mapping of a primary hip osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 6. *Eur J Hum Genet*. 2002;10:562-8.
- Pelletier JP, Johanne MP, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1237-47.
- Yuan GH, Kayo MH, Kato T, Nishioka K. Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:602-11.
- Sandell LJ, Aigner T. Articular cartilage and changes in arthritis. An introduction cell biology of osteoarthritis. *Arthritis Res*. 2001;3:107-13.
- Lotz M, Blanco F, Von Kempis J, Dudler J, Maier R, Villiger PM, et al. Cytokine regulation of chondrocyte functions. *J Rheumatol*. 1995;22 Suppl 43:104-8.
- Attur MG, Dave M, Akamatsu M, Katoh M, Amin AR. Osteoarthritis or osteoarthrosis: the definition of inflammation becomes a semantic issue in the genomic era of molecular medicine. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10:1-4.
- Sakkas LI, Platsoucas CD. The role of T cells in the pathogenesis of Osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:409-24.
- Blanco FJ. Catabolic events in Osteoarthritic Cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7:308-9.
- Blanco FJ, Lotz M. Citoquinas, condrocitos y osteoartritis. *Rev Esp Reumatol*. 1995;22:27-31.
- Loughlin J, Dowling B, Mustafa Z, Chapman K. Association of the Interleukin-1 gene cluster on chromosome 2q13 with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1519-27.
- Foster T, Chapman K, Loughlin J. Common variants within the interleukin 4 receptor α gene (IL4R) are associated with susceptibility to osteoarthritis. *Hum Genet*. 2004;114:391-5.
- Meulenbelt I, Seymour AB, Nieuwland M, Huizonga TWI, Van Duijn CM, Slagboom PE. Association of the Interleukin-1 gene cluster with radiographic signs of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1179-86.
- Southam L, Heath O, Chapman K, Loughlin J. Association analysis of the interleukin 17 genes IL17A and IL17F as potential osteoarthritis susceptibility loci. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:556-7.
- Pola E, Papaleo P, Pola R, Gaetanis E, Tamburelli FC, Aulisa L, et al. Interleukin-6 gene polymorphism and risk of osteoarthritis of the hip: a case-control study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13:1025-8.
- Tsai CL, Liu TK, Chen TJ. Estrogen and osteoarthritis: a study of synovial estradiol and estradiol receptor binding in human osteoarthritis knees. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;183:1287-91.
- Richmond RS, Carlson CS, Register TC, Shnaker G, Loeser RF. Functional estrogen receptor in adult articular cartilage: estrogen replacement therapy increase chondrocytes synthesis of proteoglycans and insulin-like growth factor binding protein 2. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2081-90.
- Bergink AP, Van Meurs JB, Loughlin J, Arp PP, Fang Y, Hofman A, et al. Estrogen receptor α gene haplotype is associated with radiographic osteoarthritis of the knee in elderly men and woman. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1913-22.
- Richette P, Corvol M, Bardin T. Estrogens, cartilage, and osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2003;70:257-62.
- Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res*. 1998;13:325-49.
- Uitterlinder AG, Fang Y, Van Leeuwen H, Pols HA. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to vitamin D related diseases states. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90:187-93.
- McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis and the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1996;125:353-9.
- Uitterlinder AG, Burger H, Huang Q, Odding E, Van Duijn C, Hofman A, et al. Vitamin D receptor genotype is associated with radiographic osteoarthritis at the knee. *J Clin Invest*. 1997;100:259-63.
- Uitterlinder AG, Burger H, Van Duijn C, Huang Q, Hofman A, Birkenhäger JC, et al. Adjacent genes, for COL2A1 and the vitamin D receptor, are associated with separate features of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1456-64.

50. Solovieva S, Hirvonen A, Siivola P, Vehmas T, Luoma K, Riihimäki H, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility of hand osteoarthritis in Finnish women. *Arthritis Res Ther.* 2005;8:R20.
51. Loughlin J, Dowling B, Chapman K, Marcelline I, Mustafa Z, Southam L, et al. Functional variants within the secreted frizzled-related protein 3 gene are associated with hip osteoarthritis in females. *PNAS.* 2004;101:9757-62.
52. Rodríguez-Lopez J, Pombo-Suarez M, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A. Further evidence of the role of frizzled-related protein gene polymorphisms in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1052-5.
53. Lorenzo P, Aspberg A, Onnerfjord P, Bayliss MT, Neame PJ, Heinegard D. Identification and characterization of asporin, a novel member of the leucine-rich repeat protein family closely related to dEcoRI α and biglycan. *J Biol Chem.* 2001;276:12201-11.
54. Kizawa H, Kou I, Iida A, Sudo A, Miyamoto Y, Fukuda A, et al. An aspartic acid repeat polymorphism in asporin inhibits chondrogenesis and increase susceptibility to osteoarthritis. *Nat Genet.* 2005;37:138-44.
57. Spector TD, Reneland RH, Mah S, Valdes AM, Hart DJ, Kammerer S, et al. Association between a variation in LRCH1 and knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:524-32.
58. Valdes AM, Van Oene M, Hart DJ, Surdulescu GL, Loughlin J, Doherty M, et al. Reproducible genetic associations between candidate genes and clinical knee osteoarthritis in men and women. *Arthritis Rheum.* 2006;54:533-9.
59. Valdes AM, Loughlin J, Van Oene M, Chapman K, Surdulescu GL, Doherty M, et al. Sex and ethnic differences in the association of ASPN, CALM1, COL2A1, COMP, and FRZB with genetic susceptibility to osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 2007;56:137-46.
60. Patrick M, Manhire A, Ward M, Doherty M. HLA-AB antigens and α 1-antitrypsin phenotypes in nodal and generalized osteoarthritis and erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1989;48:470-5.
61. Brodsky T, Appelboom A, Govaerts F, Farnham JP. Antigens HLA et nodosités d'Herbeden. *Acta Rheumatol.* 1979;3:95-103.
62. Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart DJ. Genetic influence on osteoarthritis: a twin study. *BMJ.* 1996;312:940-4.
63. Ryan LM, McCarty DJ. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease: pseudogout; articular chondrocalcinosis. En: McCarty DJ, Koopman WJ, editores. *Arthritis and allied conditions*, 12.^a ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993. p. 1835-55.
64. Zitnam D, Sitaj S. Chondrocalcinosis polyarticularis (familiaris). *Radiol Diagn (Berlin).* 1960;1:498-500.
65. Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ, Hayles AC. Hereditary progressive arthropthalmopathy. *Mayo Clin Proc.* 1965;40:433-5.
66. Zitnam D, Sitaj S. Chondrocalcinosis articularis Section L Clinical and radiological study. *Ann Rheum Dis.* 1963;22:142-52.
67. Kumar S, Connor JR, Dodds RA, Halsey W, Van Horn M, Mao J, et al. Identification and initial characterization of 5000 expressed sequenced tags (ESTs) each from adult human normal and osteoarthritic cartilage cDNA libraries. *Osteoarthritis Cartilage.* 2001;9:641-53.
68. Marshall KW, Zhang H, Nossova N. Chondrocyte genomics: implications for disease modification in osteoarthritis. *Drugs Discovery Today.* 2006;11:825-32.
69. Aigner T, Zien A, Gehrsitz A, Gebhard PM, McKenna L. Anabolic and catabolic gene expression pattern analysis in normal versus osteoarthritic cartilage using complementary DNA-arry technology. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2777-89.
70. Sato T, Konomi K, Yamasaki S, Aratani S, Tsuchimochi K, Yokouchi M, et al. Comparative analysis of gene expression profiles in intact and damaged of human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum.* 2006;54:808-17.
71. Stefánsson SE, Jónsson H, Ingvarsson T, Manolescu I, Jónsson HJ, Olafsdóttir G, et al. Genomewide scan for hand osteoarthritis: a novel mutation in matrilin-3. *Ann J Hum Genet.* 2003;72:1448-59.
72. Tyler JA. Insulin-like growth factor 1 can decrease degradation and promote synthesis of proteoglycan in cartilage exposed to cytokine. *Biochem J.* 1989;260:543-8.