



Revisión

Genética de la artrosis

Cristina Rodríguez-Fontenla* y Antonio Gonzalez



Laboratorio de Investigación 10, Rheumatology Unit, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de marzo de 2014

Aceptado el 13 de mayo de 2014

On-line el 1 de julio de 2014

Palabras clave:

Artrosis

Genética

Enfermedades complejas

Estudios de asociación de genoma

completo (GWAS)

R E S U M E N

La artrosis (OA) es una enfermedad compleja en la que diferentes factores ambientales interactúan con múltiples factores genéticos. Esta revisión se centra en los estudios que han contribuido a descubrir los factores genéticos de susceptibilidad a la OA. También se tratan con detalle los *loci* más relevantes en la actualidad, como *GDF-5*, el *locus* en el cromosoma 7q22, *MCF2L*, *DOT1L*, *NCOA3* y los provenientes del estudio arcOGEN. Además, se discuten las diferentes aproximaciones que pueden servir para minimizar los problemas específicos del estudio de la genética de la OA. Entre ellas se encuentran la estandarización de los fenotipos, el estudio de microsatélites y también el uso de otras estrategias de estudio, como metaanálisis de GWAS y análisis basados en genes. Mediante estos nuevos enfoques se espera contribuir al descubrimiento de nuevos factores genéticos de susceptibilidad a la OA.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Genetics of osteoarthritis

A B S T R A C T

Osteoarthritis (OA) is a complex disease caused by the interaction of multiple genetic and environmental factors. This review focuses on the studies that have contributed to the discovery of genetic susceptibility factors in OA. The most relevant associations discovered until now are discussed in detail: *GDF-5*, 7q22 locus, *MCF2L*, *DOT1L*, *NCOA3* and also some important findings from the arcOGEN study. Moreover, the different approaches that can be used to minimize the specific problems of the study of OA genetics are discussed. These include the study of microsatellites, phenotype standardization and other methods such as meta-analysis of GWAS and gene-based analysis. It is expected that these new approaches contribute to finding new susceptibility genetic factors for OA.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Osteoarthritis

Genetics

Complex diseases

Genome-wide association studies (GWAS)

Abreviaturas: ADNmt, ADN mitocondrial (*mitochondrial DNA*); *ALDH1A2*, retinaldehído deshidrogenasa 2 (*retinaldehyde dehydrogenase 2*); *ASTN2*, astrotactina 2 (*astrotactin-2*); BMI, índice de masa corporal (*body mass index*); BMP, proteína morfogenética ósea (*bone mineral protein*); *CHST11*, condroitin 4-sulfotransferasa 11 (*chondroitin 4-sulfotransferase 11*); *COG5*, subunidad 5 del complejo oligomérico conservado de Golgi (*conserved oligomeric Golgi complex subunit 5*); *DIO-2*, yodotironina deiodinasa de tipo 2 (*type II iodothyronine deiodinase*); *DOT1L*, histona H3 metiltransferasa o similar a *DOT1* (*DOT1-like*); *DUS4L*, dihidrouridina sintasa 4 similar (*dihydrouridine synthase 4-like*); *DVWA*, *double von Willebrand factor A domains*; *ENCODE*, *ENCyclopedia Of DNA Elements*; *FILIP1*, proteína 1 de interacción con filamina A (*filamin-A-interacting protein 1*); *FTO*, gen asociado a la grasa y obesidad (*fat mass and obesity-associated*); GBA, análisis basado en genes (*gene-based analysis*); *GDF-5*, factor de crecimiento y diferenciación 5 (*growth differentiation factor-5*); *GLT8D1*, *glycosyltransferase 8 domain containing 1*; *GNL3*, proteína 3 de unión al nucleótido guanina (*guanine nucleotide-binding protein-like 3*); *GPR22*, *G protein-coupled receptor 22*; GWAS, estudio de asociación de genoma completo (*genome-wide association study*); *HBP1*, *HMG-box transcription factor 1*; *HLA*, antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*); *IL-1*, interleucina 1 (*interleukin 1*); *IL4-R*, receptor de interleucina 4 (*IL-4 receptor*); JSW, anchura del espacio mínimo articular (*joint space width*); LD, desequilibrio de ligamiento (*linkage disequilibrium*); LDH, hernia de disco lumbar (*lumbar disc herniation*); MAF, frecuencia del alelo menor (*minor allele frequency*); *MATN3*, matrilina 3 (*matrilin-3*); *MCF2L*, *MCF.2 cell line derived transforming sequence-like*; *NCOA3*, *nuclear receptor coactivator 3*; OR, odds ratio; *PRKAR2B*, proteína quinasa reguladora 2B dependiente de AMPc (*cAMP-dependent protein kinase type II-beta regulatory subunit*); *PTGS-2*, prostaglandina endoperoxidasa sintasa 2 (*prostaglandin-endoperoxide synthase 2*); *PTH1LH*, hormona similar a la hormona paratiroides (*parathyroid hormone-like hormone*); *SENP6*, *SUMO1/sentrin specific peptidase 6*; SNPs, polimorfismos de un único nucleótido (*single nucleotide polymorphisms*); *SUPT3H*, *suppressor of Ty3 homolog*; *TRPV1*, receptor de potencial transitorio V1 (*transient receptor potential cation channel*); VNTR, número variable de repeticiones en tándem (*variable number of tandem repeats*); 3'UTR, región 3' no traducida (*3' untranslated region*); 5'UTR, región 5' no traducida (*5' untranslated region*).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcgrisrfon@gmail.com (C. Rodríguez-Fontenla).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.05.004>

1699-258X/© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Estudios genéticos en la artrosis

Los primeros estudios que han permitido mostrar el componente genético de la artrosis (OA, *osteoarthritis*) han sido los estudios de gemelos, de riesgo relativo entre hermanos y de agregación familiar. Todos estos trabajos permiten obtener una estimación de la heredabilidad, que cuantifica la importancia de los factores genéticos en la enfermedad. Las estimaciones de heredabilidad en la OA varían en función de los diferentes estudios consultados. Sin embargo, se puede decir que la heredabilidad de la OA de rodilla es del 40%, la de la mano se sitúa en torno al 65% y la de OA de cadera alrededor del 60%. La OA de columna presenta la heredabilidad más elevada, del 70%¹. Estos trabajos han dado paso a otros estudios orientados a descubrir los factores genéticos de susceptibilidad a OA.

Estudios de ligamiento

Los estudios de ligamiento evalúan la cosegregación de marcadores genéticos con la enfermedad en familias con múltiples casos de OA. El ligamiento se observa cuando varios familiares afectos comparten la misma variante alélica para un marcador. Una vez localizada la región genética que segrega con la enfermedad, esta se satura con más marcadores hasta que la región de ligamiento se acorte y los genes se puedan priorizar por su función. Los estudios de ligamiento en OA se llevaron a cabo en diferentes cohortes con distinto fenotipo. En OA de mano se realizaron los estudios de Framingham (EE.UU.), Islandia y Finlandia. En OA de rodilla y/o mano los principales trabajos fueron los de Reino Unido y el estudio GARP (Holanda). De esta forma se identificaron diversas regiones de ligamiento en las que se seleccionaron a posteriori los genes candidatos más probables para realizar estudios de asociación caso-control e identificar los polimorfismos asociados. De esta forma se identificaron como genes posiblemente implicados en OA *MATN3*, *IL4-R* y el cluster de *IL-12-4*. Sin embargo, la mayor parte de estos *loci* no han sido confirmados posteriormente. La dificultad en progresar desde ligamiento a identificación de genes de susceptibilidad se debe a que las regiones de ligamiento son normalmente muy extensas e identificar la variante de susceptibilidad es complicado. Además, los *loci* detectados tienen un efecto débil y el tamaño de las colecciones de muestras utilizadas fue pequeño, por lo que es posible que muchos hallazgos fuesen falsos positivos.

Estudios de genes candidatos

Los estudios de genes candidatos toman como base de partida los conocimientos sobre la patogenia de la OA y seleccionan genes que por su papel funcional podrían ser relevantes en la susceptibilidad a la enfermedad. De esta forma, los genes candidatos estudiados en OA son genes que codifican para componentes de la matriz extracelular, para proteínas reguladoras del anabolismo o catabolismo de la matriz extracelular y para mediadores inflamatorios. Una vez seleccionados los genes, se realizan estudios de asociación caso-control en los que se comparan las frecuencias alélicas de los polimorfismos de interés, en individuos con OA no emparentados y controles libres de la enfermedad. Una de las características de estos estudios es que tienen la capacidad de detectar efectos pequeños con facilidad. Además, es más fácil obtener colecciones de muestras de un tamaño relativamente grande. Los estudios de genes candidatos detectaron mayoritariamente asociaciones que no se confirmaron posteriormente en los GWAS, como: *PTGS-2*, *DIO-2* o *FRZB*⁵⁻⁷. Solo uno de los hallazgos de estos estudios, *GDF-5*, ha sido replicado posteriormente alcanzando el umbral de significación requerido en los GWAS^{8,9}.

Estudios de asociación de genoma completo

Los GWAS permiten estudiar toda la variabilidad genética del genoma sin hipótesis previa gracias a la existencia de desequilibrio de ligamiento (LD). La organización del genoma en bloques de LD permite obtener una representación de una región genómica seleccionando algunos SNPs informativos (tagSNPs). Los tagSNPs característicos de una región se conocen gracias al proyecto HapMap que estudió gran número de SNPs en diferentes poblaciones. Basándose en esta información, los *arrays* de genotipado de alta densidad proporcionan una cobertura casi completa de la variabilidad del genoma. Los *arrays* utilizados en la mayoría de los GWAS de OA contienen 500.000 SNPs y en el caso del estudio arcOGEN, el más potente realizado en OA, se utilizó un *array* que cubre 610.000 SNPs^{10,11}. Una de las características principales de los GWAS es el umbral de significación considerado tras corregir por test múltiples ($p < 5 \times 10^{-8}$). Este umbral viene dado por la estimación de que existen aproximadamente 10^6 SNPs independientes en el genoma humano ($0,05/10^6 = 5 \times 10^{-8}$) y tiene la ventaja de reducir la tasa de falsos positivos. Esta exigencia en el umbral de significación permite obtener resultados sólidos y, por tanto, replicables al precio de no descubrir otros factores genéticos con efecto más modesto. Este nivel de exigencia ha sido un gran estímulo para el desarrollo de estudios colaborativos y de metaanálisis para aumentar la potencia estadística a través del aumento del tamaño de las colecciones de muestras. La potencia de un GWAS depende además de la magnitud del efecto de los SNPs causal y de la frecuencia de sus alelos. Gracias a los GWAS y a los metaanálisis de GWAS se han ido descubriendo genes de susceptibilidad a OA, aunque el número de *loci* es relativamente bajo en comparación con otras enfermedades complejas. Los primeros hallazgos sólidos fueron el gen *GDF-5*, el locus 7q22 y *MCF2L*^{9,12,13}. Más recientemente se han incorporado los *loci* descubiertos en el estudio arcOGEN (*GNL3*, *GLT8D1*, *ASTN2*, *FILIP1-SENPA6*, *KLHDC-5-PTHLH*, *CHST11*, *TP63* y *SUPT3H-CDC5L*) y otros *loci* como *DOT1L*, *NCOA3* y *ALDH1A2*^{11,14-16}. Se sospecha que la heterogeneidad de fenotipos de OA, el insuficiente tamaño de las colecciones de muestras disponibles y el mismo diseño de los GWAS pueden haber contribuido a estos resultados insuficientes. Todos estos factores se tratan en detalle a continuación.

Problemas específicos del estudio de la genética de la artrosis

Uno de los problemas que se plantea en el estudio genético de la OA es la heterogeneidad de fenotipos de la OA y cómo han sido considerados en los diferentes estudios que después se combinan en metaanálisis u otros estudios colaborativos. Esta variabilidad reduce el poder estadístico de los estudios de asociación. Por ello, recientemente se ha recomendado una estandarización de los fenotipos de los pacientes para futuros GWAS. Se recomienda estratificar los análisis por edad, sexo, BMI y presencia de OA radiográfica o sintomática. Dentro de la OA radiográfica (ROA) se deben definir los fenotipos en función de otra serie de características como el número de osteófitos (ROA de rodilla y mano) y la presencia de estrechamiento articular (ROA de cadera)¹⁷. Otra forma de aumentar el poder de detección de nuevas variantes es centrar los GWAS en el estudio de endofenotipos, que son fenotipos más próximos a la etiología biológica de la enfermedad que la enfermedad con su espectro de signos y síntomas. Se considera que los endofenotipos permiten obtener grupos de pacientes más homogéneos y tienen una relación más directa con los factores genéticos. De esta forma la potencia de los estudios puede aumentarse. El problema es la necesidad de obtener colecciones de muestras donde se hayan estudiado. En OA, los endofenotipos son características del cartílago o la forma de la articulación. Un ejemplo de endofenotipo es la anchura

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3382839>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3382839>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)