



OPEN ACCESS

CIÊNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Uma meta-análise da osteoartrite erosiva das mãos identifica quatro variantes comuns que estão associadas a um efeito relativamente grande

Dottir do governador de Unnur ^{1,2}, Lilja Stefansdottir, ² Goodmar Thorleifsson, ² Olafur A Stephenson, ¹ Saedis Saevarsdottir ^{1,2}, Sigrun H Lund, ² Thorunn Rafnar, ¹ Kazuyuki Hoshijima, ⁴ Kendra Novak, ⁵ Natividade Oreiro, ⁶ Inácio Rego-Perez ⁶, Channing Hansen, ⁷ Nicholas Kazmers, ⁵ Lambertus A Kiemeny, ⁸ Francisco J Branco ^{1,2}, Tyler Barker, ^{5,10,11} Margret Kloppenburg, ¹² Michael J Juryne, ^{1,2} Daniel F. Goodhartsson, ^{2,13} Helgi Jonsson, ^{3,14} Unnur Thorsteinfilha, ^{1,3} Kari Stefansson ^{3,15}

Editor de ação Joseph S. Smolen

► Material suplementar adicional é publicado apenas online. <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2022-223468> <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2022-2>

Para afiliações numeradas, consulte o final do artigo.

Correspondência para Dr Unnur Styrkarsdottir, Genômica Populacional, genética deCODE / Amgen Inc, Reykjavik, Islândia;

e Kari Stefansson, deCODE Genetics, Reykjavik, Islândia; kstefans@decode.is

Recebido em 11 de outubro de 2022
Aceito em 25 de fevereiro de 2023
Publicado on-line primeiro
17 de março



© O(s) autor(es) (ou seu empregador) 2023. Reutilização permitida sob CC BY-NC. Sem reutilização comercial. Consulte direitos e permissões. Publicado por BMJ.

Para citar: Styrkarsdottir U, Stefansdottir L, Thorleifsson G, e outros. Ann Rheum Dis 2023;82:873-880.

RESUMO

Objetivos A osteoartrite erosiva das mãos (EHOA) é um subconjunto grave da osteoartrite das mãos (OA). Não está claro se a EHOA é geneticamente diferente de outras formas de OA. Variantes de sequência em dez loci foram associadas à OA das mãos, mas nenhuma à EHOA.

Métodos Realizamos uma meta-análise de EHOA em 1.484 casos e 550.680 controles, de 5 populações. Para identificar genes causais, realizamos análises de eQTL e pQTL plasmático e desenvolvemos um mutante de peixe-zebra. Analisamos associações de variantes com outras características e estimamos a genética compartilhada entre EHOA e outras características.

Resultados Quatro variantes de sequências comuns foram associadas ao EHOA, todas com efeito relativamente alto. Rs17013495 (SPP1/MEPE, OR=1,40, p=8,4×10⁻¹⁴) e rs11243284 (6p24.3, OR=1,35, p=4,2×10⁻¹¹) OA não está associada à OA, enquanto rs11631127 (ALDH1A2, OR=1,46, p=7,1×10⁻¹⁸) e rs1800801 (POP, OR=1,37, p=3,6×10⁻¹³) já foram associados à OA de mão. A associação de rs1800801 (POP) foi consistente com um modo de herança recessivo em contraste com sua associação aditiva com OA de mão (OR homozigotos vs não portadores = 2,01, IC 95% 1,71 a 2,37). Todas as quatro variantes foram nominalmente associadas à OA de dedo, embora com efeito substancialmente menor. Encontramos componentes genéticos compartilhados entre EHOA e outras medidas de OA, força de preensão, níveis de urato e gota, mas não artrite reumatóide. Nós identificamos ALDH1A2, MGP e BMP6 como genes causais para EHOA, com perda de função Bmp6 mutantes de peixe-zebra exibindo fenótipos semelhantes a EHOA.

Conclusões Nós relatamos associações genéticas significativas com EHOA. Os resultados apoiam a visão da EHOA como uma forma grave de OA das mãos e a separam parcialmente da OA em articulações maiores.

INTRODUÇÃO

A osteoartrite erosiva das mãos (EHOA) é uma forma grave de osteoartrite das mãos (OA), uma das formas mais prevalentes de OA.¹⁻³ A carga clínica da EHOA é maior do que para outros tipos de OA da mão (OA nodal da mão ou OA na base do polegar). É caracterizado

O QUE JÁ SE SABE SOBRE ESTE TEMA

Nenhuma associação genética foi relatada para osteoartrite erosiva das mãos (EHOA).

O QUE ESTE ESTUDO ADICIONA

Este estudo encontra a primeira associação genética com EHOA em quatro loci que conferem um risco relativamente alto da doença, identifica genes causais candidatos em três loci: *ALDH1A2*, *MGP* e *BMP6*, e candidatos fortes em um locus: *SPP1*, 1999. *IBS* e *MEPE*.

COMO ESTE ESTUDO PODE AFETAR A PESQUISA, A PRÁTICA OU A POLÍTICA

Este estudo destaca a EHOA como algo separado da osteoartrite nas articulações maiores e aponta para potenciais alvos de medicamentos para a doença.

por início abrupto com inflamação, características radiográficas de erosões centrais e colapso do osso subcondral e rápida progressão. Os marcadores de inflamação e reabsorção óssea são mais elevados em pacientes com EHOA do que em outras formas de OA das mãos. Isto pode tornar difícil diferenciar clinicamente da artrite reumatóide (AR) erosiva e da gota erosiva nas pequenas articulações da mão, duas entidades patológicas que têm terapias específicas eficazes no mercado, embora ainda não estejam disponíveis medicamentos modificadores da doença para a EHOA. Entre 5% e 20% dos pacientes com OA sintomática das mãos apresentam EHOA que, como outros tipos de OA, afeta predominantemente mulheres (revisado na referência 3).³

Embora a EHOA seja fenotipicamente diferente da OA nodal da mão nas articulações interfalângicas distais e proximais, não está claro se a EHOA representa uma forma geneticamente distinta de OA da mão. Vários estudos identificaram um componente genético ou familiar para EHOA⁴ e alguns genes e loci candidatos, como alelos HLA e o *IL1B* genes, foram sugeridos.⁶⁻⁸

Não há, no entanto, nenhum estudo de associação genômica ampla (GWAS) de EHOA que tenha sido relatado, mas dez loci foram descritos para mão/dedo/polegar

OA.⁹⁻¹²A primeira e única meta-análise de OA de mão que incluiu 20.901 indivíduos com OA de mão de 9 populações¹² encontraram associações no relatado anteriormente^{ALDH1A2}, 1999.⁹ *POP10*¹¹e *WNT9A*¹¹loci, bem como em sete loci adicionais. Nenhum dos estudos anteriores separou a EHOA da OA de dedos ou mãos, ou seja, pacientes com EHOA foram incluídos nessas análises.

Aqui, com base em cinco populações independentes de estudos de EHOA, identificamos quatro loci genéticos associados ao EHOA. Dois desses loci foram previamente associados à OA das mãos em geral, em *ALDH1A2*e *POP*. Também descobrimos dois novos loci com candidatos a genes causais envolvidos na biologia óssea, *BMP6*e *SPP1/MEPE/IBSP*. Nossos dados indicam que a EHOA tem sobreposição genética substancial com a OA dos dedos, mas apresenta alelos de risco que estão associados à suscetibilidade da EHOA em relação à OA dos dedos ou das mãos e da OA em outras articulações.

MÉTODOS

Detalhes sobre as populações de estudo e os métodos utilizados são fornecidos em material suplementar on-line desta publicação.

Populações de estudo

Islândia: A EHOA (918 casos) foi diagnosticada a partir de radiografias dorsopalmar convencionais tiradas de indivíduos com diagnóstico provisório de OA da mão e comparadas com 109 249 controles. As articulações interfalângicas proximais e distais foram pontuadas de acordo com Verbruggen-Veys (VV);¹³e pacientes com pelo menos uma articulação na fase E (erosiva) ou fase R (remodelada) foram classificados como portadores de EHOA. Foram excluídos indivíduos com diagnóstico de AR.

Os casos EHOA (N = 145) foram derivados do Hand OSTeoArthritis in Secondary Care Study,¹⁴e os controles (N=5102) do Nijmegen Biomedical Study.¹⁵

Os casos de EHOA foram classificados de acordo com VV,¹³excluindo AR.

Reino Unido: O recurso UK Biobank (<http://www.ukbiobank.ac.uk>) inclui dados de 500.000 voluntários recrutados com idades entre 40 e 69 anos em 2006–2010 em todo o Reino Unido. A EHOA incluiu aqueles com código M15.4 da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, Décima Revisão (CID10), excluindo AR (63 casos de EHOA/430.875 controles).

EUA: Os casos de EHOA (N=145) incluíram aqueles com código M15.4 da CID-10, excluindo AR, no Banco de Dados Populacionais de Utah¹⁶ e o Intermountain Healthcare HerediGene: Population Study (Utah, EUA), comparado com 5.308 controles.

Os casos EHOA (N = 218) foram derivados da coorte PROspective COort da Corunha,⁵17e os controles (N = 164) eram de outros projetos do Hospital Universitário da Corunha que não haviam sido diagnosticados com OA de mão nas radiografias. Os casos de EHOA foram pontuados de acordo com VV.¹³

Todos os participantes deste estudo foram geneticamente determinados como descendentes de europeus.

Genotipagem e análise de associação

Todas as amostras, exceto o UK Biobank, foram genotipadas na genética deCODE, usando vários chips Illumina, enquanto a genotipagem do UK Biobank usou um chip Affymetrix feito sob medida. A imputação de todos os conjuntos de dados foi realizada na genética deCODE. A análise de associação foi realizada por meio de regressão logística, com ajuste para idade, sexo e componentes principais.

Meta-análise EHOA

Meta-analisamos os resultados resumidos do GWAS do modelo aditivo usando um método de variância inversa de efeitos fixos,¹⁸incluindo variantes com informações >0,8 e presentes em pelo menos dois conjuntos de dados

(N=46 milhões). Para os limites do GWS, usamos o método ponderado de Holm-Bonferroni para alocar uma taxa de erro familiar de 0,05 igualmente entre cinco classes de variantes de sequência baseadas em anotações.¹⁹ Para as variantes associadas ao EHOA, também testamos o modelo recessivo e o modelo genotípico completo.

Pontuação de Risco Poligênico e Análise de Correlação de Fenótipo

Usamos a análise do Polygenic Risk Score (PRS) com base em uma meta-análise EHOA de GWASs da Islândia, Holanda, Espanha e EUA para investigar sua correlação com aproximadamente 5.000 características quantitativas e de caso/controle no conjunto de dados do UK Biobank. Os PRSs foram calculados usando genótipos para aproximadamente 600.000 marcadores autossômicos incluídos nos chips Illumina SNP para evitar incertezas devido à qualidade da imputação.²⁰

Correlações genéticas

Usando o método de regressão de pontuação de desequilíbrio de ligação entre características (LD),²¹estimamos a correlação genética entre EHOA e outros subtipos de OA no conjunto de dados do consórcio Genetics of Osteoarthritis (GO),¹²e com outras características identificadas como correlacionadas com EHOA na análise PRS em dados do UK Biobank, ou associadas a variantes de EHOA e AR (ver material suplementar online para descrição destes fenótipos). Nesta análise, utilizamos resultados para cerca de 1,2 milhões de variantes bem imputadas e, para informações de LD, utilizamos pontuações de LD pré-computadas para populações europeias .bz2.

Phenoscan de conjuntos de dados públicos

Associações de variantes de EHOA com outros fenótipos foram avaliadas usando o site Open Targets Genetics (<http://genetics.opentargets.org/>). Associações com as variantes principais do EHOA e variantes em LD com as variantes do EHOA ($r^2>0,8$) e $p<1\times10^{-6}$ foram avaliadas.

Anotação funcional de variantes de sequência e enriquecimento de sinais de associação

Determinamos se a variante da sequência líder ou variantes correlacionadas ($r^2>0,80$) estavam localizados dentro de elementos reguladores cis candidatos (cCRE).²²ou regiões reguladoras específicas de tecidos²³e procurou sinais de associação em elementos intensificadores definidos no EpiMap. Também determinamos sua localização dentro de regiões reguladoras específicas de tecidos.²³

Co-localização de sinais GWA com sinais de loci de características quantitativas de expressão (eQTL) e loci de características quantitativas de proteínas (pQTL) Analisamos a co-localização das associações EHOA com variação na transcrição gênica (eQTL) ou variações nos níveis de proteína no plasma (plasma pQTL).²⁴Para a análise de eQTLs, usamos dados do projeto Genotype-Tissue Expression (GTEx) disponível publicamente (<http://www.gtexportal.org/>) e dados de sequência de RNA genético deCODE de sangue total de 13.175 islandeses e tecido adiposo subcutâneo de 700 islandeses.²⁵Para análise plasmática de pQTL, usamos o conjunto de dados descrito em Ferkingstad e outros, 1999.²⁶que testou a associação de 27,2 milhões de variantes com níveis de 4.719 proteínas (níveis ajustados e padronizados) em amostras de plasma de 35.559 islandeses.

Níveis de proteína plasmática

O conjunto de dados utilizado para análise dos níveis de proteína plasmática é o mesmo da proteômica plasmática, restrito aos pacientes com EHOA que tiveram sua amostra coletada dentro de um ano (± 1 ano);

Tabela 1 Características dos sujeitos do estudo

		N (% feminino)	Idade, média (±DP)	IMC, média (±DP)
Islândia	EHOA	918 (79)	75,0 (11,2)	27,3 (4,9)
	Controles	109 249 (46)	66,5 (14,0)	26,8 (5,3)
Bióbanco do Reino Unido	EHOA	63 (79)	61,3 (6,6)	28,6 (6,4)
	Controles	430 875 (54)	57,4 (8,0)	27,4 (4,8)
EUA	EHOA	145 (82)	68,9 (12,1)	27,5 (6,1)
	Controles	5308 (60)	56,3 (18,2)	29,6 (6,9)
Espanha	EHOA	218 (84)	61,1 (8,7)	28,1 (5,3)
	Controles	164 (32)	58,9 (12,6)	27,5 (4,6)
Holanda	EHOA	139 (82)	64,3 (8,4)	27,5 (4,7)
	Controles	5102 (53)	54,9 (18,2)	25,2 (4,0)

IMC, índice de massa corporal; EHOA, osteoartrite erosiva das mãos.

da radiografia que foi usada para diagnosticar EHOA. A associação entre os níveis de proteína e a EHOA foi testada por meio de regressão logística (R V.3.6.3), com ajuste para idade, sexo e índice de massa corporal. Os resultados são representados como OR de aumento de EHOA por DP nos níveis padronizados de proteína plasmática.

Experimentos com peixe-zebra

O peixe-zebra (*Rindo de danos*) Duas cepas foram usadas em todos os experimentos. Falta a geração de peixe-zebra F0 e linhagem germinativa *bmp6A* função do gene é descrita em detalhes no material suplementar on-line e mostrada esquematicamente na figura suplementar on-line S1. A coloração da cartilagem e do osso foi realizada 14 dias após a fertilização (dpf) das larvas.

Declaração de envolvimento do paciente e do público

Esta pesquisa foi conduzida sem envolvimento direto do paciente.

RESULTADOS

GWAS e meta-análise

Para procurar variantes de sequência que contribuam para o EHOA, realizamos GWAS em amostras da Islândia, Holanda, Espanha, Reino Unido e EUA (mesa) e posteriormente meta-analisou os resultados de 1.484 indivíduos com EHOA e 550.680 controles.

Encontramos quatro associações independentes que satisfizeram os nossos critérios GWS (mesa, tabela suplementar on-line S1, figura 1 rs17013495 (4q22.1, entre). *SPP1eMEPE*, rs11243284 (6p24.3), rs1800801 em 5'UTR de *POP* (12p12.3) e rs11631127 (15q21.3, pol.). *ALDH1A2*).

As associações em *POP* e *ALDH1A2* foram relatados anteriormente para OA de mão, 9-11 enquanto rs17013495 (*SPP1/MEPE*) e rs11243284 (6p24.3) não têm outras formas de OA. A associação de rs11243284 em 6p24.3 com OA de coluna não está correlacionada com a associação recentemente identificada de rs12190551 com OA de coluna^{2=0,002}).²⁷

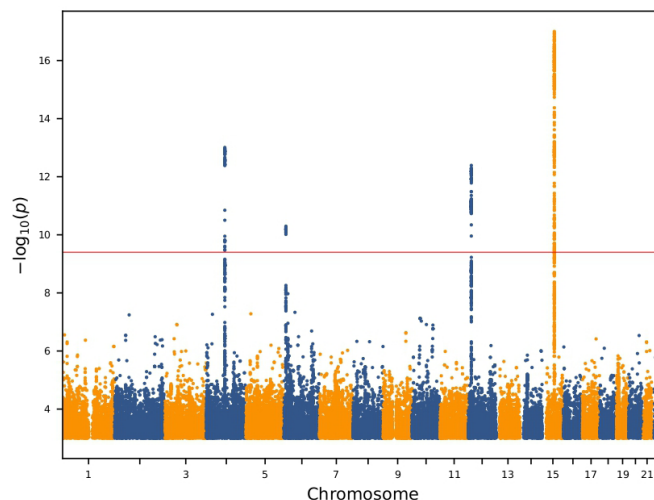


Figura 1 Gráfico de Manhattan da análise genômica da osteoartrite erosiva das mãos. Os valores de p ($-\log_{10}$) são plotados em relação às suas respectivas posições em cada cromossomo. Os resultados são apresentados para todas as variantes com nível de significância $p < 0,001$ e informação de imputação superior a 0,8.

Rs1800801 no 5' UTR em *POP* associou-se mais fortemente à EHOA sob um modelo recessivo (OR = 1,85 (IC 95% 1,59 a 2,14), $p = 3,7 \times 10^{-16}$), do que sob um modelo aditivo/multiplicativo (OR = 1,37 (1,26, 1,49), $p = 3,6 \times 10^{-13}$) (tabela suplementar online S2). No modelo de genótipo completo, que avalia o risco de genótipos heterozigotos e homozigotos em comparação com o tipo selvagem homozigoto, o OR para os heterozigotos (TC) foi menor do que o esperado para o modelo aditivo, $OR_{het} = 1,15$ (1,00, 1,32), $p = 0,047$, enquanto o OR para homozigotos (TT) foi maior, $OR = 2,01$ (1,71, 2,37), $p = 1,1 \times 10^{-16}$. O modelo completo ajusta-se significativamente melhor que o modelo aditivo para rs1800801 ($p = 0,0011$) (tabela suplementar online S2), demonstrando a natureza recessiva desta associação. Em contraste com a associação de rs1800801 com EHOA, a associação de rs1800801 com OA de mão, dedo e polegar foi consistente com o modelo aditivo e não com o modelo recessivo (tabela suplementar online S3).

Para as outras três variantes associadas ao EHOA, não observamos desvio do modelo aditivo/multiplicativo para o risco genotípico (tabela suplementar online S2).

Anotação funcional das variantes associadas ao EHOA

Anotamos as variantes EHOA de acordo com a localização na Enciclopédia de cCRE da ENCODE,²² sua especificidade tecidual,²³ co-localização com expressão de mRNA (eQTL) em vários tecidos e co-localização com expressão proteica (pQTL) no plasma. Observamos especificamente que osso, cartilagem ou outros tecidos articulares não estão disponíveis para análise de eQTL/pQTL em nenhum conjunto de dados público.

Tabela 2 Associações significativas em todo o genoma com osteoartrite erosiva das mãos

Variante	Chr:posição	EA/O	Freq%	Gene mais próximo	VA	Valor P	OU
rs17013495	4:87.885.460	T/C	59,6	<i>SPP1/MEPE</i>	Intergênico	8.40E-1	1,40 (1,28, 1,53)
rs11243284	6:8 945 086	C/T	28,9		Intergênico	4.20E-11	1,35 (1,23, 1,48)
rs1800801	12:14 885 854	T/C	37,2	<i>POP</i>	5'UTR	3.60E-13	1,37 (1,26, 1,49)
rs11631127	15:57 977 811	C/G	57,6	<i>ALDH1A2</i>	Intron	7.10E-18	1,46 (1,34, 1,59)

Os resultados são apresentados a partir da meta-análise dos conjuntos islandês, holandês, espanhol, do Reino Unido e dos EUA. Os resultados para conjuntos de amostras individuais são mostrados na tabela suplementar online S1. Chr é o cromossomo, Pos é a posição na construção GRCh38, EA designa o alelo de efeito (EA) e NEA o outro alelo (alelo sem efeito). Frequência é a frequência alélica do alelo de efeito.

Gene refere-se ao gene mais próximo e VA é a anotação de variante. A 5'UTR é a 5ª região não traduzida. Os valores de P são bilaterais e derivados de um teste de razão de verossimilhança.

As variantes associadas ao EHOA (a variante principal ou variantes altamente correlacionadas, $r^2 > 0,8$) em todos os quatro loci residentes em sequências semelhantes a intensificadores (tabela suplementar online S4), e as variantes em *POPeALDH1A2* também se sobrepõem a sequências semelhantes a promotores, sugerindo um papel regulador destas variantes na expressão de genes próximos. O 12p12.3 (*POP*), 15q21.3 (*ALDH1A2*) e 4q22.1 (*SPP1/MEPE*) os sinais estão em cREs encontrados em muitos tecidos diferentes, enquanto o sinal 6p24.3 é restrito a alguns tipos de tecidos (tabela suplementar online S5), possivelmente sugerindo atividade específica do tecido. Consistente com esta observação, encontramos co-localização das variantes de EHOA e/ou expressão de mRNA ou níveis de proteína no plasma, em três dos loci: *SPP1* em 4q22.1, *POPe* em 12p12.3 e *ALDH1A2* em 15q21.3 (tabelas suplementares online S6 e S7). *POPeALDH1A2* também são genes alvo previstos no recurso EpiMap²⁸ (tabela suplementar online S8). Além disso, todos os quatro loci EHOA estão dentro de regiões regulatórias específicas de tecido para células vasculares/endoteliais que estimamos ser 2,8 vezes maior do que o esperado apenas pelo acaso (sobreposição esperada = 35%; IC 95% 0% a 75%), no entanto; como testamos o enriquecimento em 16 grupos específicos de tecidos diferentes,²³⁰ enriquecimento foi apenas nominalmente significativo ($p = 0,011$, tabela suplementar online S9).

O alelo de risco EHOA de rs11631127 co-localizado com expressão reduzida de *ALDH1A2* em fibroblastos cultivados (tabela suplementar online S6), consistente com resultados anteriores em cartilagem e outros tecidos articulares,^{9,29} rs1800801[T] em *POP* co-localizado com ambos reduzidos *POPe* QTL (tabela suplementar online S6) em diversos tecidos e com proteína Gla de matriz reduzida (codificada pelo *POP* gene) pQTL no plasma (tabela suplementar online S7), também consistente com resultados anteriores.^{10 12 28 30} Desde o *POP* gene é expresso em um nível muito baixo nas células sanguíneas, a proteína no plasma vem principalmente de outros tecidos. Além disso, em nossos dados, um nível plasmático aumentado de proteína Gla da matriz foi associado a menores chances de EHOA (OR = 0,75 por DP, $p = 0,028$, $N = 55$, $N = 27.083$, figura suplementar online S2).

Rs17013495[T] no locus 4q22.1 co-localizado com expressão reduzida de mRNA do *SPP1* gene no baço (Tabela Suplementar Online S6) e associado à diminuição do nível de osteopontina (codificada pelo *SPP1* gene) no plasma (tabela suplementar online S7), embora não seja o cis-pQTL mais forte para esta proteína no plasma. Níveis aumentados de sialoproteína óssea 2, codificada pelo *IBSP* gene no locus 4q22.1, foi associado a chances reduzidas de EHOA (OR = 0,74 por SD, $p = 0,023$, figura suplementar online S2), embora pQTL ou eQTL para este gene não tenham co-localizado com as variantes de EHOA. Contudo, notamos que a expressão do *IBSP* gene está restrito principalmente a ossos e cartilagens, tecidos sem conjuntos de dados públicos eQTL/pQTL.

Não detectamos eQTLs ou pQTLs no locus 6p24.3. No entanto, dos nove genes dentro de 1,5 MB de rs11243284, *BMP6* é o gene candidato mais provável devido ao papel conhecido da via de sinalização da BMP na formação do esqueleto e na homeostase.³¹⁻³³ Para descobrir funções biológicas de *BMP6* in vivo, examinamos as consequências da perda completa de *bmp6* função no peixe-zebra. Usamos métodos CRISPR-Cas9 para gerar deleções de F0 e linha germinativa de *bmp6* (figura suplementar online S1). WT e *bmp6*^{-/-} têm uma coluna vertebral normalmente segmentada, indicando que o *Bmp6* não afeta o desenvolvimento geral ou a padronização do esqueleto larval (figura 2e figura suplementar online S3). Em contraste com WT ou larvas de controle, *bmp6*^{-/-} têm múltiplos defeitos que lembram EHOA, incluindo erosões ósseas, defeitos estruturais nos precursores vertebrais e formação de cartilagem ectópica. Esses dados sustentam que *BMP6* é um forte gene candidato em EHOA.

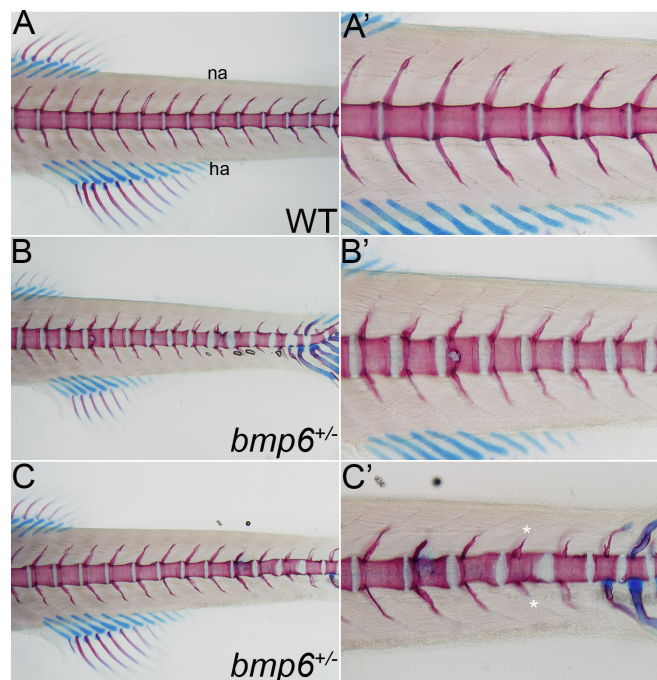


Figura 2 Perda de *bmp6* causa fenótipos erosivos no peixe-zebra precursores vertebrais. (A-C'). Análise de cartilagem (azul) e osso (vermelho) na coluna vertebral de 14 dias após a fertilização tipo selvagem (WT) e *bmp6*^{-/-} larvas de peixe-zebra. (A, A') As larvas WT possuem um centro normalmente segmentado e ossificado (precursores vertebrais) e arcos neurais (na) e hemais (ha), enquanto (B, C'); *bmp6*^{-/-} têm múltiplos defeitos, incluindo erosões ósseas (seta em B e B'), defeitos estruturais no centro (ponta de seta em B, C e C'), formação de cartilagem ectópica (seta em C') e rupturas nos arcos neurais e hemais (asteriscos em C'). Não são observados defeitos nas estruturas cartilaginosas das nadadeiras. Todas as imagens são vistas laterais com anterior para a esquerda.

Todos os genes acima (*ALDH1A2*, 1999.*POP*, 1999.*BMP6*, 1999.*SPP1* e *IBSP*) são expressos em cartilagem humana,³⁴ com expressão relativa de 0,01st percentil (*POP*) para o percentil 12 (*BMP6*).

Associação de variantes de EHOA com outros subtipos de OA e doenças ou características relevantes

Para abordar a associação das quatro variantes do EHOA com outros subtipos de OA e outras doenças ou características, utilizamos dados do consórcio GO¹² e conjuntos de dados públicos (dados Open Targets Genetics e UK Biobank). Além disso, geramos EHOA PRS para executar uma varredura não baseada em hipóteses para sobreposição genética com outras doenças/características no Biobanco do Reino Unido.

Todas as quatro variantes de EHOA foram associadas à OA de dedo nos dados do consórcio GO ($P.S.$ Bonferroni $< 0,0025$), mas com consideravelmente menor estimativa OR do que para EHOA (mesa). Todas as variantes do EHOA, exceto rs11243284 em 6p24.3, também foram nominalmente associadas à OA do polegar. Digno de nota é o efeito oposto de rs1800801 (*POP*) e rs11631127 (*ALDH1A2*) na OA de joelho em comparação com a EHOA, ou seja, os alelos de risco da EHOA foram associados à redução do risco de OA de joelho, consistente com o que também foi observado na meta-análise do consórcio GO.¹² Nenhuma das variantes do EHOA associadas à OA da coluna vertebral.

Três dos sinais EHOA, rs17013495 (*SPP1*), rs1800801 (*POP*) e rs11631127 (*ALDH1A2*), mostraram algumas associações multicaracterísticas, embora principalmente com medidas musculoesqueléticas; Força de preensão manual e densidade óssea (tabela suplementar online).

Tabela 3 Associação das quatro variantes do EHOA com outras osteoartrites na meta-análise do consórcio GO

Variante (alelo.)	Chr:posição	OA de dedo (N=10.804 casos/255.814 controles)		Polegar OA (N=10.536 casos/236.919 controles)		Quadril OA (N=36.520 casos/317.590 controles)		Joelho OA (N=63.498 casos/335.777 controles)		OA da coluna (N=28.731 casos/307.798 controles)	
		OU	Valor P	OU	Valor P	OU	Valor P	OU	Valor P	OU	Valor P
rs17013495(T)	cr4: 87 885 460	1.08	2.3E-05*	1.05	7.9E-03*	0,99	0,16	1,00	0,58	1.01	0,32
rs11243284(C)	cr6: 8 945 086	1.10	1.3E-06*	1,00	0,85	1,00	0,84	1,00	0,59	0,99	0,25
rs1800801(T)	cr12:14 885 854	1.16	8.6E-16*	1.06	2.5E-04*	0,97	5.5E-03	0,98	2.3E-03*	1.01	0,27
rs11631127(C)	cr15:57 977 811	1.09	3.7E-07*	1.10	1.3E-08*	1.02	0,079	0,97	1.3E-06*	1,00	0,64

Os resultados são mostrados para fenótipos de subconjuntos de OA na meta-análise do Genetics of Osteoarthritis Consortium.¹² Chr é o cromossomo, Pos é a posição na construção GRCh38.

* Denota associações significativas após correção para múltiplos testes.

EHOA, osteoartrite erosiva das mãos; GO, genética da osteoartrite; OA, osteoartrite.

S10). Nenhuma doença ou característica, exceto OA, foi compartilhada por dois ou mais loci EHOA. Digno de nota é a associação de rs17013495[C] com níveis aumentados de urato e risco de gota, outra forma de artrite causada pela deposição de cristais de ácido úrico, mas a gota grave também pode resultar em erosões ósseas. O acompanhamento dessas observações para todas as quatro variantes de EHOA nos dados do UK Biobank e em nossa meta-análise de densidade óssea mostra uma associação de todos os quatro alelos de risco de EHOA com força de preensão reduzida (figura suplementar online S4), mas apenas rs17013495 (4) .*SPP1/MEPE* associado ao urato (tabela suplementar online S11). Todas as quatro variantes do EHOA também foram nominalmente associadas à densidade mineral óssea da coluna lombar (LS-DMO), mas a direção dos efeitos não foi consistente entre as quatro variantes. Somente rs1800801 (*POP*) associada à DMO estimada com ultrassonografia do calcânhar (eBMD).

Consistente com as observações descritas acima, a varredura EHOA PRS foi apenas significativa ($p < 1,0 \times 10^{-5}$, representando 5.000 fenótipos principais) para medidas de OA de mão, diagnóstico de outras artroses (CID10:M19), poliartrose (CID10:M15), dor devido a OA e força de preensão manual (tabela suplementar online S12).

Estimamos a extensão da genética compartilhada entre o EHOA e os outros subtipos de OA e as características identificadas nos fenoscans através da análise de correlação genética. Embora não tenha sido identificado na análise de associações multicaracterísticas nem no exame PRS, também incluímos a AR nesta análise.

Observamos a maior correlação genética entre a EHOA e os tipos de OA dos quais a EHOA é um subconjunto, ou seja, OA de dedo e OA de mão, seguida por OA de polegar, OA de joelho, OA de quadril e a mais fraca com OA de coluna (figura 3). A redução da força de preensão, o aumento dos níveis de urato e a gota também foram nominalmente correlacionados geneticamente com a EHOA, enquanto as medidas de densidade óssea e AR não foram.

A extensão da correlação genética entre EHOA e outros tipos de OA também é refletida pelas associações de variantes do consórcio GO com EHOA¹² (tabela suplementar online S13). Oito das 10 associações independentes de GO com OA de mão, dedo ou polegar, associadas à EHOA sob uma taxa de descoberta falsa de 5% em nossos dados, enquanto apenas 3 das 68 variantes independentes restantes de joelho, quadril, coluna ou qualquer variante de OA o fizeram. O pequeno tamanho da amostra do nosso conjunto de dados EHOA pode não ser capaz de detectar associações com essas variantes, no entanto, resultados semelhantes também foram observados para comparação direta dos ORs do EHOA e dos outros subconjuntos OA, independentemente da significância da associação (suplementar online). Observamos que, quanto às variantes de EHOA relatadas aqui, a maioria das variantes de OA de dedo/mão associadas à EHOA tiveram ORs maiores do que com OA de dedo/mão nos dados GO, indicando que a EHOA é um subconjunto grave de OA de dedo.

DISCUSSÃO

Aqui, descrevemos o primeiro GWAS da EHOA. Apesar de um tamanho modesto de amostra de 1.484 casos, encontramos quatro loci EHOA significativos, todos os quais conferem efeito relativamente alto no risco de EHOA.

Dois dos loci associados, rs1800801 (*POP*) e rs11631127 (*ALDH1A2*), já foram associados à OA das mãos em geral.^{9 10 12} Ambos os loci também foram associados à OA de joelho com efeitos opostos aos da EHOA, ou seja, os alelos de risco da EHOA foram associados à proteção contra OA de joelho.¹² Os alelos de risco EHOA nestes loci co-localizam com menor expressão de mRNA de *ALDH1A2* e *POP* na cartilagem, outros tecidos articulares, bem como alguns outros tecidos,^{9 10 12 29 30 35} e o rs1800801 (*POP*) o alelo de risco também co-localiza com níveis mais baixos de proteína Gla da matriz no plasma, indicando que *ALDH1A2* e *POP* genes são provavelmente genes causais candidatos a EHOA nesses loci.^{9 10 12 29 30 35}

Mostramos também que a proteína Gla da matriz no plasma é menor em pacientes com EHOA do que em controles, apoiando ainda mais um papel causal

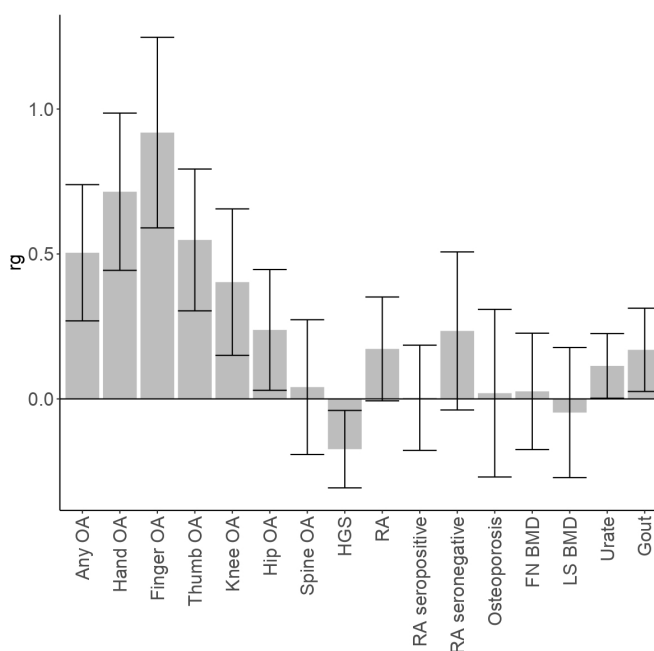


Figura 3 São mostrados o coeficiente de correlação (r) e SE, de correlação genética entre EHOA e outros subtipos de OA, qualquer OA (que inclui todos os tipos de OA). HGS é a força de preensão manual, FN_BMD é a densidade mineral óssea do colo femoral, LS_BMD é a densidade mineral óssea da coluna lombar e AR é a artrite reumatóide. DMO, densidade mineral óssea; EHOA, osteoartrite erosiva das mãos; LS-DMO, DMO da coluna lombar; OA, osteoartrite.

do *POP* gene na OA, com níveis mais baixos de proteína predispondo à doença. rs1800801 (*POP*) foram associados à EHOA sob um modelo recessivo, enquanto a associação com OA de dedo é consistente com um modelo aditivo. A proteína Gla da matriz é um inibidor dependente da vitamina K da calcificação do tecido ectópico, particularmente da calcificação vascular e cartilaginosa.^{36,37} A função da proteína depende do Ca pós-tradição. A ligação de resíduos de ácido γ-carboxiglutâmico (Gla), mediada pela vitamina K, mas a forma totalmente carboxilada da proteína Gla da matriz demonstrou ser menor na cartilagem OA do que na cartilagem normal.³⁸

Encontramos dois sinais de associação para EHOA que não foram previamente associados à OA, rs17013495 (rs17013495) (*SPP1/MEPE*) e rs11243284 (*BMP6*). Ambas as variantes foram nominalmente associadas à OA de dedo em nossos dados, embora com menor efeito. O *SPP1/MEPE* locus é um locus bem conhecido para DMO³⁹⁻⁴¹ e a variante de risco EHOA também foi associada ao aumento da DMO-LS em nossos dados. Também observamos uma associação com níveis aumentados de urato e risco de gota.

Existem fortes genes candidatos no *SPP1/MEPE* locus, que abriga um agrupamento de cinco genes que codificam a família SIBLING (pequena glicoproteína ligada a N do ligante de ligação à integrina) de proteínas da matriz extracelular, três das quais são expressas nos tecidos relevantes do osso e/ou cartilagem: *IBSP* (sialoproteína óssea 2); *MEPE* (fosfoglicoproteína da matriz extracelular) e *SPP1* (osteopontina). *SPP1* é expresso em muitos tecidos e tipos de células, enquanto a expressão de *IBSP* e *MEPE* é principalmente restrito a ossos, cartilagens e dentes.⁴²⁻⁴⁴ Encontramos co-localização da variante de risco rs17013495 EHOA e menor expressão de *SPP1* no baço e associação com um pQTL secundário para níveis plasmáticos de osteopontina. Também observamos níveis mais baixos de sialoproteína óssea 2 no plasma de pacientes com EHOA. A origem desta proteína no plasma é provavelmente do osso, uma vez que constitui aproximadamente 12% das proteínas não colágenas do osso humano e não é expressa em outros tecidos além do osso e/ou cartilagem. No entanto, uma vez que nenhum conjunto de dados está atualmente disponível para conduzir estudos bem desenvolvidos de eQTL ou pQTL em tecidos articulares, o possível efeito causal destes genes no EHOA não pode ser diferenciado nesta fase. Todos eles desempenham papéis biológicos fundamentais na mineralização óssea, formam parte integrante da matriz mineralizada e estão envolvidos na diferenciação dos condrócitos, na formação e remodelação óssea.⁴⁵

As semelhanças nos fenótipos ósseos observados no peixe-zebra *bmp6*Os mutantes que criamos com as características clínicas do EHOA sugerem que *BMP6* O gene candidato a causa está no locus 6p24.3, que tem um papel na manutenção da homeostase óssea e articular. Embora vários estudos tenham examinado a função do *BMP6* na formação óssea, seu papel preciso permanece obscuro, possivelmente devido à redundância funcional de outras BMPs ou à compensação genética.^{32,46-48} Recentemente, um GWAS descobriu que uma variante intrônica em *BMP6*, rs12190551[C], não correlacionado com sinal EHOA, associado à OA da coluna vertebral. O alelo de risco de OA da coluna correlacionou-se com a expressão reduzida de *BMP6* mRNA no nervo tibial no portal GTEx.²⁷ Análise transcriptômica prévia do tecido musculoesquelético de *bmp* mutantes demonstrou que a perda de *bmp6* ativou a via NF-κB, que inibiu o desenvolvimento de osteoblastos e promoveu a formação de osteoclastos.⁴⁶ Além disso, são necessários estudos de ganho e perda de função em modelos animais para delinear o papel preciso e o mecanismo de *BMP6* função em OA.⁴⁹

Nosso fenoscopia de mais de 5.000 doenças e características diferentes no Biobanco do Reino Unido usando o EHOA PRS, bem como a análise de correlação genética usando regressão de pontuação LD, indicou que o EHOA, sem surpresa, compartilha a genética com diferentes medidas de concentrações de OA

e gota, mas não AR. A correlação genética com outros subtipos de OA mostra, como esperado, a genética mais compartilhada entre EHOA e OA de dedos e mãos, da qual EHOA é um subconjunto. EHOA, gota e AR compartilham as características clínicas de inflamação articular e erosões nos casos mais graves de gota e AR. Deve-se notar também que pode ser difícil diferenciar entre EHOA e gota, tanto clínica quanto radiograficamente. Em contraste com a EHOA, existem várias terapias anti-reumáticas eficazes modificadoras da doença disponíveis para a AR que impedem a progressão para doença erosiva, mas estas não se mostraram eficazes contra a EHOA, indicando também uma patogênese subjacente diferente.

Aqui, descrevemos os primeiros loci robustos para EHOA. Todos os quatro loci conferiram risco relativamente alto da doença, com um locus, rs1800801 em *POP*, associando EHOA sob modo de herança recessiva com OR = 2,0, em comparação com associação aditiva com OA de dedo, diferenciando assim EHOA de OA de dedo. Todas as quatro variantes de risco foram associadas à diminuição da força de preensão manual. Duas das variantes EHOA, rs17013495 (*SPP1/MEPE*) e rs11243284 (*BMP6*), associada apenas à EHOA e/ou OA de mão, e nenhum outro tipo de OA. Digno de nota especial é o efeito oposto de rs1800801 em *POP* e rs11631127 em *ALDH1A2* na OA de joelho em comparação com EHOA, ou seja, o alelo de risco EHOA dessas variantes confere proteção à OA de joelho. Os prováveis genes candidatos a EHOA nestes loci implicam papéis na calcificação da cartilagem (*POP*), vitamina A (*ALDH1A2*) e mineralização/remodelação óssea/cartilaginosa (*BMP6*, *SPP1/IBSP/MEPE*) caminhos no EHOA. Além disso, nossos resultados apoiam a noção de que a EHOA é uma forma grave de OA de mão, como é evidente pelo maior risco de EHOA e variantes relatadas de OA de mão na EHOA do que na OA de dedos/polegares, bem como pela alta correlação genética. Nossos resultados também indicam alguma distinção genética, funcional ou biológica, entre EHOA e OA nas articulações maiores, uma vez que os alelos de risco de EHOA não conferem risco, ou conferem proteção, de OA nessas articulações, e a menor correlação genética.

Afiliações do autor

¹Genômica Populacional, genética deCODE / Amgen Inc, Reykjavik, Islândia

²Estatísticas, genética deCODE / Amgen Inc, Reykjavik, Islândia

³Faculdade de Medicina, Escola de Ciências da Saúde, Universidade da Islândia, Reykjavik, Islândia

⁴Departamento de Genética Humana, Universidade de Utah, Salt Lake City, Utah, EUA

⁵Departamento de Ortopedia, Universidade de Utah, Salt Lake City, Utah, EUA

⁶Divisão de Reumatologia, Hospital Universitário da Corunha, A Corunha, Espanha

⁷Análise Empresarial, Intermountain Healthcare, Salt Lake City, Utah, EUA

⁸Centro Médico da Universidade Radboud, Instituto Radboud de Ciências da Saúde,

Universidade Radboud, Nijmegen, Holanda

⁹Departamento de Fisioterapia, Medicina e Ciências Biomédicas, Hospital

Universitário da Corunha, A Corunha, Espanha

¹⁰Genômica de Precisão, Intermountain Healthcare, Salt Lake City, Utah, EUA

¹¹Nutrição e Fisiologia Integrativa, Universidade de Utah, Salt Lake City, Utah, EUA

¹²Departamento de Reumatologia, Departamento de Epidemiologia Clínica, Centro

Médico da Universidade de Leiden, Leiden, Holanda

¹³Escola de Engenharia e Ciências Naturais, Universidade da Islândia, Reykjavik, Islândia

¹⁴Departamento de Medicina, Hospital Universitário Landspítal, Reykjavik, Islândia

¹⁵genética deCODE / Amgen Inc, Reykjavik, Capital, Islândia

Twitter Inácio Rego-Perez @nacho_rego

Agradecimentos Agradecemos aos sujeitos do estudo pela valiosa participação. Esta pesquisa foi conduzida usando o UK Biobank Recourse sob os números de inscrição 23359 e

Colaboradores US, UT, GT, SS, HJ, SS, MJJ e KS conceberam o estudo e interpretaram os resultados. DGF, LS, GT, SHL e US coordenaram ou realizaram as análises estatísticas e de bioinformática. A OEA realizou análises de regiões regulatórias. MJJ, NK e KH coordenaram, analisaram ou realizaram experimentos com peixes-zebra. HJ, US, TR, SS, LAK, MK, TB, CH, FJB, NO, IR-P, MJJ, NK e KN realizaram recrutamento de sujeitos, averiguação ou dados de fenótipo gerenciados. US, UT, GT, SS e MJJ redigiram o manuscrito. MK, TB e FJB redigiram o manuscrito quanto ao conteúdo intelectual. Todos os autores contribuíram para a versão final do manuscrito. US e KS são responsáveis pelo conteúdo geral como fiadores.

Financiamento O estudo é patrocinado pela deCODE Genetics/Amgen. O estudo Hostas é apoiado financeiramente pela Sociedade Holandesa de Artrite.

Interesses conflitantes Os autores US, LS, GT, OAS, SS, SHL, DFG, UT e KS são afiliados à deCODE Genetics/Amgen e declaram interesses concorrentes como funcionários. O autor MK relata honorários de consultoria/palestras fora do trabalho submetido da Pfizer, Novartis, UCB, Galapagos, Flexion, Kiniksa, Jansen, Abbvie, CHDR, todos pagos à instituição. Royalties da Wolters Kluwer e da Springer Publishing House, pagos à instituição.

Envolvimento do paciente e do público Os pacientes e/ou o público não estiveram envolvidos na concepção, condução, notificação ou planos de divulgação desta pesquisa.

Consentimento do paciente para publicação Não aplicável.

Aprovação de ética Este estudo envolve participantes humanos. Todos os participantes islandeses que doaram amostras deram consentimento informado e o Comitê Nacional de Bioética da Islândia aprovou o estudo (VSN_14-148, VSN_14-015 v8). Os sujeitos holandeses deram consentimento informado por escrito e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Centro Médico da Universidade de Leiden (referência CCMO NL26201.058.08). Todos os participantes do Reino Unido deram consentimento informado e o protocolo científico e os procedimentos operacionais do Biobank do Reino Unido foram revisados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Noroeste. Os indivíduos dos EUA foram informados do protocolo e procedimentos do estudo antes de fornecerem consentimento e o estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional da Universidade de Utah (IRB#: 79442) e da Intermountain Healthcare (IRB#: 1051071). As amostras do PROCOAC estão listadas no Cadastro Nacional de Biobancos – Seção de Coleções (Cód. C.0000424). Os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes da coleta

Proveniência e revisão por pares Não comissionado; revisado externamente por pares.

Declaração de disponibilidade de dados Os resultados resumidos da meta-análise EHOA estão disponíveis em <https://www.decode.com/summarydata>. Outros dados estão disponíveis mediante solicitação razoável.

Material suplementar Este conteúdo foi fornecido pelo(s) autor(es). Não foi examinado pelo BMJ Publishing Group Limited e pode não ter sido revisado por pares. Quaisquer opiniões ou recomendações discutidas são de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es) e não são endossadas pelo BMJ. O BMJ isenta-se de qualquer responsabilidade decorrente de qualquer confiança depositada no conteúdo. Quando o conteúdo incluir qualquer material traduzido, o BMJ não garante a precisão e a confiabilidade das traduções (incluindo, entre outras, regulamentações locais, terminologia, nomes de medicamentos e dosagens de medicamentos) e não é responsável por quaisquer erros e/ou omissões decorrentes de tradução e adaptação ou não.

Acesso aberto Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob a licença Creative Commons Attribution Non-Commercial (CCBY-NC4.0), que permite que outros distribuam, remixem, adaptem, desenvolvam este trabalho de forma não comercial e licenciem seus trabalhos derivados em vários termos, desde que o trabalho original seja devidamente citado, o devido crédito seja dado, quaisquer alterações feitas sejam indicadas e o uso seja feito não comercial. Consulte: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

IDs ORCID

Dottir do governador de Unnur <http://orcid.org/0000-0001-8146-8278>
Saedis Saevarsdottir <http://orcid.org/0000-0001-9392-6184> Inácio
Rego-Perez <http://orcid.org/0000-0003-1754-1164> Francisco J Branco
<http://orcid.org/0000-0001-9821-7635> Margaret Kloppenburgh <http://orcid.org/0000-0002-9294-2307> Michael J Jurynec <http://orcid.org/0000-0003-2702-9164>

REFERÊNCIAS

- [PubMed] Kloppenburgh M, Kwok WY. Osteoartrite das mãos – um distúrbio heterogêneo. *Nat Rev Rheumatol* 2011;8:22–31.
- [Artigo gratuito do PMC] [PubMed] [Cruz Ref] Marshall M, Watt FE, Vincent TL e outros. Osteoartrite das mãos: fenótipos clínicos, mecanismos moleculares e manejo da doença. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:641–56.
- Favero M, Belluzzi E, Ortolan A e outros. Osteoartrite erosiva das mãos: últimas descobertas e perspectivas. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18:171–8
- Bijsterbosch J, van Bommel JM, Watt I e outros. Fatores sistêmicos e locais estão envolvidos na evolução das erosões na osteoartrite das mãos. *Ann Rheum Dis* 2011;70:326–30. Oreiro-Villar N, Raga AC, Rego-Perez I. PROCOAC (coorte prospectiva de A coruña) descrição: Coorte prospectiva espanhola para estudar osteoartrite. *Clínica Reumatol (Engl Ed)* 2020;18:100–4
- Patrick M, Manhire A, Distrito AM e outros. Antígenos Hla-A, B e fenótipos alfa 1-antitripsina na osteoartrite nodal generalizada e na osteoartrite erosiva. *Ann Rheum Dis* 1989;48:470–5.
- Ramonda R, Musacchio E, Bell C e outros. Aspectos imunogenéticos da osteoartrite erosiva da mão em pacientes do norte da Itália. *Scand J Rheumatol* 2011;40:139–44.
- Stern AG, de Carvalho MRC, Buck GA e outros. Associação de osteoartrite erosiva das mãos com um polimorfismo de nucleotídeo único no gene que codifica a interleucina-1 beta. *Cartilagem de Osteoartrite* 2003;11:394–402.
- Styrkarsdottir U, Thorleifsson G, Helgadóttir HT e outros. A osteoartrite grave da mão está associada a variantes comuns no gene *aldh1a2* e a variantes raras em *1p31*. *Noite Geneta* 2014;46:498–502.
- Hollander W, Boer CG, Hart DJ e outros. A associação genômica ampla e estudos funcionais identificam um papel para a proteína Gla da matriz na osteoartrite da mão. *Ann Rheum Dis* 2017;76:2046–53.
- Boer CG, Young MS, Rice SJ e outros. Associação de fenótipos em todo o genoma com base em padrões de agrupamento de osteoartrite das mãos identificada *awnt9a* como novo gene da osteoartrite. *Ann Rheum Dis* 2021;80:367–7
- Boer CG, Hatzikotoulas K, Southam L e outros. Decifrando a genética da osteoartrite em 826.690 indivíduos de 9 populações. *Célula* 2021;184:6003–5. Verbruggen G, Veys EM.
- Sistemas de pontuação numérica para a evolução anatômica da osteoartrite das articulações dos dedos. *Artrite Reum* 1996;39:308–20.
- Damman W, Liu R, Kroon FPB e outros. As comorbidades desempenham um papel na carga da doença da osteoartrite das mãos? dados da Coorte de Osteoartrite da Mão na Atenção Secundária. *J Rheumatol* 2017;44:1659–66.
- [PubMed] Wetzels JFM, Kiemeny LALM, Swinkels DW e outros. Valores de referência específicos para idade e sexo da TFG estimada em caucasianos: o estudo biomédico de Nijmegen. *Rim Int* 2007;72:632–7.
- Kazmers NH, Meeks HD, Novak KA e outros. Agrupamento familiar de osteoartrite erosiva das mãos em uma grande coorte estadual. *Artrite Reumatol* 2021;73:440–7 Oreiro-Villar N, Raga AC,
- Rego-Perez I e outros. Descrição do PROCOAC (coorte prospectiva de uma coruña): Coorte prospectiva espanhola para estudar osteoartrite. *Clínica Reumatol (Engl Ed)* 2020;51699-258X(20)30231-X.
- MANTEL N, HAENSZEL W. Aspectos estatísticos da análise de dados de estudos retrospectivos de doenças. *J Natl Cancer Inst* 1959;22:719–48.
- Sveinbjornsson G, Albrechtsen A, Zink F e outros. A ponderação de variantes de sequência com base em sua anotação aumenta o poder dos estudos de associação do genoma completo. *Noite Geneta* 2016;48:314–7.
- [Artigo gratuito do PMC] [PubMed] [Cruz Ref] 42. Kong A, Frigge ML, Thorleifsson G e outros. Seleção contra variantes no genoma associadas ao nível educacional. *Proc Natl Acad Sci EUA* 2017;114:E727–32.
- Bulik-Sullivan BK, Loh PR, Finucane HK e outros. A regressão do escore Ld distingue confusão de poligenicidade em estudos de associação genômica ampla. *Noite Geneta* 2015;47:291–5.
- Consórcio do Projeto ENCODE, Moore JE, Purcari MJ, 2005 e outros. Enciclopédias Expandidas de Elementos de DNA nos Genomas Humanos e de Ratos. *Natureza* 2020;583:699–7 Meuleman W,
- Muratov A, Rynes E e outros. Índice e espectro biológico de locais de hipersensibilidade à DNase I humana. *Natureza* 2020;584:244–5
- Giambartolomei C, Vukcevic D, Schadt EE e outros. Teste bayesiano para colocação entre pares de estudos de associação genética usando estatísticas resumidas. *Geneta PLoS* 2014;10:e1004383.
- Styrkarsdottir U, Lund SH, Thorleifsson G e outros. A meta-análise de conjuntos de dados da Islândia e do Reino Unido identifica variantes *missense* em *SMO*, *IL11*, *COL11A1* e mais 13 novos loci associados à osteoartrite. *Noite Geneta* 2018;50:1681–7.
- Ferkingstad E, Sulem P, Atlason BA e outros. Integração em larga escala do proteoma plasmático com genética e doenças. *Noite Geneta* 2021;53:1712–2
- Zhang Y, Grant RA, Shivakumar MK e outros. A análise de associação genômica ampla em 16.956 pacientes identifica uma nova associação genética entre *BMP6*, *NIPAL1*, *CNGA1* e espondilose. *Coluna (Living Pa 1976)* 2021;46:E625–31.
- Box CA, James BT, Park YP e outros. Circuitos genômicos regulatórios de loci de doenças humanas por epigenômica integrativa. *Natureza* 2021;590:300–7.
- Pastor C, Zhu D, Skelton AJ e outros. A caracterização funcional do risco genético de osteoartrite residente em *aldh1a2* identifica *rs12915901* como uma variante alvo chave. *Artrite Reumatol* 2018;70:1577–87.
- Pastor C, Reese AE, Reynard LN, 2005 e outros. Análise de expressão do mapeamento de suscetibilidade do gene da osteoartrite ao gene da proteína Gla da matriz *MGP*. *Artrite Res Ther* 2019;21:1
- Canalis E, Economides AN, Gazzerri E. Proteínas morfogenéticas ósseas, seus antagonistas e o esqueleto. *Rev* 2003;24:218–35.
- Gitelman SE, Kobrin MS, Ye JQ e outros. Tumores recombinantes que expressam *vgr-1* / *BMP-6* induzem fibrose e formação óssea endocondral in vivo. *J Cell Biol* 1994;126:1595–609.
- Wu M, Chen G, Li YP. Sinalização de Tgf-β e BMP em osteoblastos, desenvolvimento esquelético e formação óssea, homeostase e doenças. *Res. Ossos* 2016;4:16009.
- Ramos YFM, Hollander W, Bovée JMVG e outros. Genes envolvidos no processo osteoartrítico identificados através de análise de expressão genômica ampla na cartilagem articular; o estudo *raak*. *PLoS OM* 2014;9:e103056.
- Houtman E, Coutinho de Almeida R, Tuerlings M e outros. Caracterização de mudanças dinâmicas na expressão do gene da proteína gla da matriz (*MGP*) em função de alelos de risco genético, estímulos relevantes para osteoartrite e do inibidor da vitamina K varfarina. *Cartilagem de Osteoartrite* 2021;29:1193–202.

- 36 Schurgers LJ, Uitto J, Reutlingsperger CP. Carboxilação dependente de vitamina K de proteínas gla da matriz: uma mudança crucial para controlar a mineralização ectópica.[Tendências Mol Med](#) 2013;19:217–26.
- 37 Newman B, Gigout LI, Sudre L, e outros. A expressão coordenada da proteína Gla da matriz é necessária para a sobrevivência dos condrócitos durante a ossificação endocondral.[J Cell Biol](#) 2001;154:659–66.
- 38 [PubMed] Wallin R, Schurgers LJ, Loeser RF. Biossíntese da proteína Gla da matriz dependente de vitamina K (MGP) em condrócitos: um complexo de proteína fetuina-MGP é montado em vesículas liberadas de condrócitos normais, mas não de condrócitos osteoartíticos.[Cartilagem de Osteoartrite](#) 2010;18:1096–103.
- 39 Estrada K, Styrkarsdottir U, Evangelou E, e outros. A meta-análise do genoma identifica 56 loci de densidade mineral óssea e revela 14 loci associados ao risco de fratura.[Noite Geneta](#) 2012;44:491–501.
- 40 Medina-Gomez C, Kemp JP, Trajanoska K, e outros. Estudo de associação genômica ao longo da vida, meta-análise da DMO corporal total e avaliação dos efeitos específicos da idade.[Sou J Hum Genet](#) 2018;102:88–102.
- 41 Morris JA, Kemp JP, Youten SE, e outros. Um atlas de influências genéticas na osteoporose em humanos e camundongos.[Noite Geneta](#) 2019;51:258–6
- 42 Petersen DN, Tkalecic GT, Mansolf AL, 2010, e outros. Identificação do fator 45 de osteoblastos/osteócitos (OF45), um cDNA específico do osso que codifica um gene contendo RGD proteína que é altamente expressa em osteoblastos e osteócitos.[J Biol Química](#) 2000;275:36172–80.
- 43 Fisher LW, Federal NS. Seis genes expressos em ossos e dentes codificam membros atuais da família irmã de proteínas.[Conectar resolução de tecido](#) 2003;44 Suplemento 1:33–40.
- 44 Gullard A, Gluhak-Heinrich J, Papagerakis S, e outros. Localização MEPE no complexo craniofacial e função na formação da dentina dentária.[J Histochem Citoquímica](#) 2016;64:224–36.
- 45 Malaval L, Aubin JE, Vico L. Papel da pequena glicoproteína ligada a N do ligante de ligação à integrina (irmão), sialoproteína óssea (BSP) no desenvolvimento e remodelação óssea.[Osteoporose Internacional](#) 2009;20:1077–80.
- 46 Xu H, Tong G, Yan T, e outros. A análise transcriptômica fornece insights para revelar obmp6 função relacionada ao desenvolvimento de ossos intermusculares em peixe-zebra.[Front Cell Dev Biol](#) 2022;10:821471.
- 47 Beederman M, Lamplot JD, Nan G, e outros. Sinalização Bmp na diferenciação de células-tronco mesenquimais e formação óssea.[J Biomédico Sci Eng](#) 2013;6:32–52. [Artigo gratuito do PMC] [PubMed]
- 48 Solloway MJ, Dudley AT, Bikoff EK, e outros. Ratos sem função BMP6.[Desenvolvedor Genet](#) 1998;22:321–39.
- 49 Jurynek MJ, Gavile CM, Honegger M, e outros. A via de sinalização NOD/RIPK2 contribui para a suscetibilidade à osteoartrite.[Genética \[Pré-impressão\]](#) 2022 .