

Genética y genómica en artritis reumatoide (AR): una actualización

Ana Karen Rodríguez-Elías^{1,3}, Karina Maldonado-Murillo^{2,3}, Luis Fernando López-Mendoza^{2,3} y Julián Ramírez-Bello^{3*}

¹Posgrado en Biología Experimental, UAM-I; ²Licenciatura en Biología, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM; ³Laboratorio de Medicina Genómica, Unidad de Investigación. Hospital Juárez de México, SSA, Ciudad de México, México

Resumen

La AR, una enfermedad inflamatoria, crónica y autoinmune, afecta aproximadamente al 1% de la población general. Se caracteriza por presentar inflamación, dolor, destrucción del cartílago y erosión del hueso. La AR pertenece al grupo de enfermedades multifactoriales, en cuyo desarrollo influyen diversos factores de riesgo ambientales y genéticos. Los estudios en familias indican que el desarrollo de la AR está fuertemente influenciado por el componente genético. Actualmente, conocemos aproximadamente 100 loci asociados no sólo con la susceptibilidad, sino también con la gravedad, la actividad y la respuesta al tratamiento de la AR; entre ellos se encuentran genes que codifican para el antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II, PTPN22, STAT4, CTLA4, TRAF1, PADI4, FCRL3, TNFIP3, TNF- α y miARN, entre otros. Esta revisión tiene como objetivo describir el papel de diversos genes involucrados en la regulación del sistema inmunológico innata y adaptativa que han mostrado asociación con la susceptibilidad a la AR, en diversas poblaciones, incluida la mexicana.

PALABRAS CLAVE: Gen. Genética. Genómica. Susceptibilidad.

Abstract

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory autoimmune disease that affects approximately 0.5-1% of the general population and leads to chronic synovial inflammation, destruction of cartilage and bone, and disability. The heritability of rheumatoid arthritis has been estimated to be about 60%, while the contribution of HLA to heritability has been estimated to be 11-37%. Other genes, such as PTPN22, STAT4, CTLA4, TRAF1, PADI4, IRF5, FCRL3, TNFIP3, TNF- α , miRNAs, CD28, CD40, TYK2, etc., have been associated with susceptibility, severity, activity, and treatment response of rheumatoid arthritis. The aim of this review is to describe the role of gene variants located in immune system genes associated with susceptibility to rheumatoid arthritis. (Gac Med Mex. 2016;152:218-27)

Corresponding author: Julián Ramírez Bello, dr.julian.ramirez.hjm@gmail.com

KEY WORDS: Gene. Genetics. Genomics. Rheumatoid arthritis. Susceptibility.

Correspondencia:

*Julián Ramírez-Bello
Laboratorio de Medicina Genómica
Unidad de Investigación
Hospital Juárez de México
Av. Politécnico Nacional, 5160
Del. Gustavo A. Madero México,
C.P. 07760, Ciudad de México, México
E-mail: dr.julian.ramirez.hjm@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 26-06-2015

Fecha de aceptación: 06-07-2015

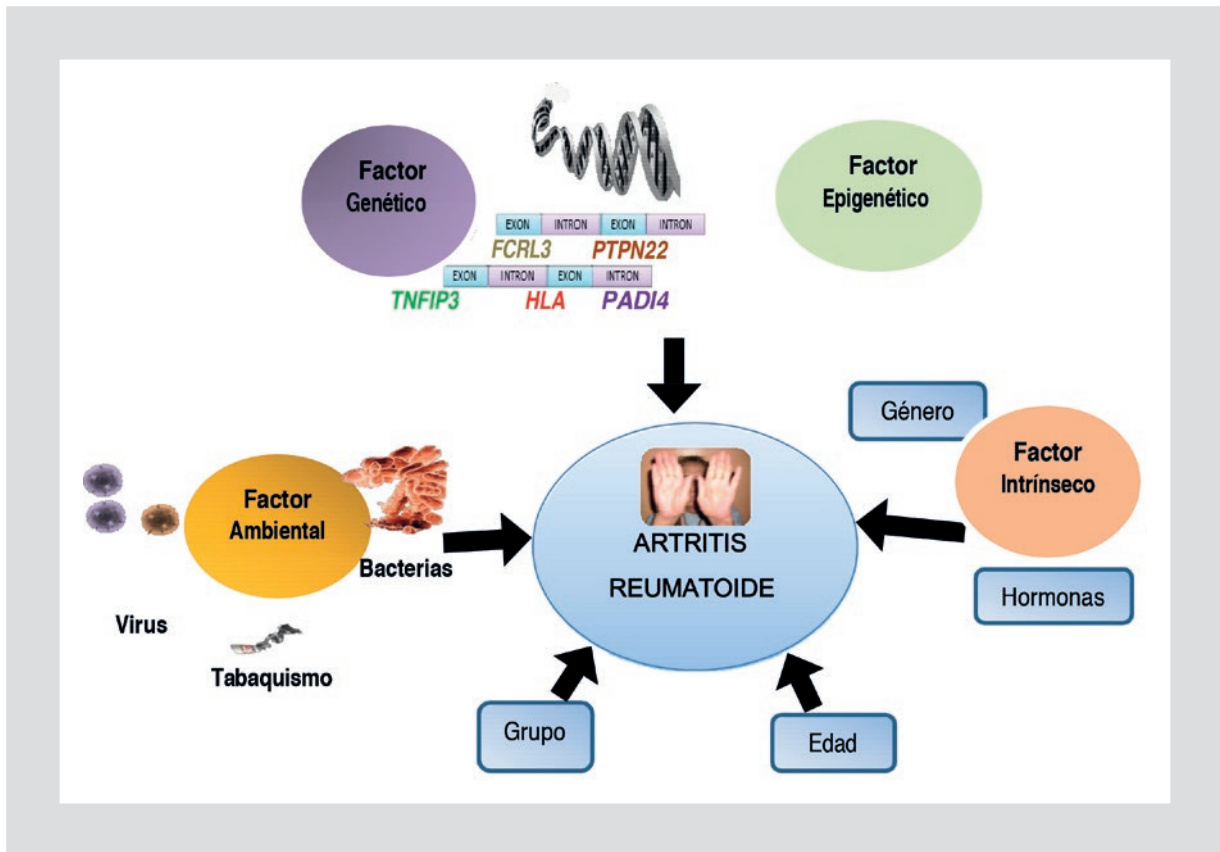


Figura 1. La AR, una enfermedad multifactorial.

Introducción

La AR representa el prototipo de las enfermedades crónicas inflamatorias; se caracteriza por presentar inflamación en la membrana sinovial, destrucción del cartílago, erosión del hueso, deformidad articular e incapacidad funcional del individuo afectado^{1,2}. Está bien documentado que la AR no tratada a tiempo causa pérdida del trabajo, disminuye la calidad de vida y se asocia con una muerte prematura debido a la enfermedad cardiovascular^{2,3}. Diferentes células del sistema inmunológico innato y adaptativo presentan alteraciones en la expresión de diversos genes que codifican para proteínas, como citocinas, quimiocinas, receptores, moléculas de adhesión y genes que sintetizan ARN no codificantes, específicamente micro-ARN (miARN), los cuales tienen una expresión diferencial en esta enfermedad^{4,5}. Aunque la etiología de la AR no se conoce completamente, se ha documentado que la interacción entre diferentes factores genéticos de baja penetrancia y diversos factores ambientales,

como hormonas sexuales y agentes que disparan la respuesta inmunológica, como virus y bacterias, influye en su patogénesis⁶. Diversas evidencias han mostrado que las alteraciones genéticas, principalmente del tipo polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) localizados en genes que producen proteínas y ARN no codificantes (específicamente miARN), y que regulan la respuesta inmunológica innata y adaptativa, son el principal factor de riesgo genético involucrado en la AR⁷. Los estudios de asociación de gen candidato o los del genoma completo (GWAS) han identificado diversos *loci* de riesgo asociados con la etiología de la AR^{7,8}. Actualmente, en AR, se han descrito unos 100 genes asociados con susceptibilidad, protección, gravedad, actividad y respuesta a tratamiento⁹; entre ellos, se encuentran genes que codifican para el HLA de clase II y varios genes no HLA, como *STAT4*, *CTLA4*, *TRAF1*, *PADI4*, *FCRL3*, *TNFIP3* y *TNF-α*, y mi-ARN, principalmente *miR-146a* y *miR-499*⁷⁻¹⁰. Estos genes influyen importantemente en la patogénesis de la AR; en esta revisión se darán detalles de esas asociaciones genéticas con esta enfermedad autoinmune (EA).

Epidemiología

La AR afecta aproximadamente al 1% de la población general¹. Se han reportado diferencias en la prevalencia en los países industrializados: llega a afectar al 0.5-2%, con una incidencia de 12-200 casos por cada 100,000 habitantes. La relación mujer: hombre es de 2-3:1 y la edad pico de aparición, entre los 30 y los 55 años, aunque puede presentarse a cualquier edad¹¹. En México, esta entidad afecta al 1.6% de la población¹².

Etiología

La etiología de la AR no se conoce completamente, pero se sabe que, como en todas las enfermedades multifactoriales, su desarrollo está fuertemente influenciado por factores genéticos (de baja penetrancia), ambientales e intrínsecos, como la edad, el género y el grupo étnico (Fig. 1)¹³. Diferentes factores ambientales han sido involucrados en su patogénesis: virus (Epstein-Barr, parvovirus B19), bacterias (*Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Proteus* y *E. coli*), cigarro, sílice y hormonas, entre otros^{13,14}. Está bien documentado que tanto el cigarro como el sílice contribuyen fuertemente al desarrollo de esta EA¹⁴.

Por otro lado, entre los principales factores genéticos de riesgo para AR se encuentran diversos alelos de *HLA II*, *PTPN22*, *STAT4*, *CTLA4*, *TRAF1*, *PADI4*, *FCRL3*, *TNFAIP3*, *TNF- α* y miARN, entre otros^{5,7,10}.

Fisiopatología

La AR involucra varias cascadas de inflamación que conducen a un daño persistente del tejido sinovial, a la destrucción del cartílago articular y a la erosión del hueso¹⁵. Diversas células, como los linfocitos B y T y los macrófagos, desempeñan un papel regulador del sistema inmunológico innato y adaptativo; también varias citocinas, quimiocinas, receptores de citocinas y quimiocinas, moléculas de adhesión y adaptadoras, entre otros, han sido involucrados en la fisiopatología de la AR¹⁶⁻²⁰. Una de las principales citocinas proinflamatorias involucradas en la patogénesis de la AR es el factor de necrosis tumoral α (TNF- α)²¹. En un modelo murino se demostró que la sobreexpresión de TNF- α es suficiente para inducir AR²². Otro estudio mostró que el TNF- α puede inducir la expresión de otras citocinas proinflamatorias, tales como interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6), las cuales tienen un papel fundamental en la gravedad y actividad de la AR. Por otro

lado, se ha demostrado que tanto el TNF- α como la IL-1B y la IL-6 pueden inducir el desarrollo de AR^{23,24}. El TNF- α además puede inducir la expresión de genes que codifican para moléculas de adhesión intracelular y vascular (ICAM y VCAM, respectivamente), importantes en la comunicación entre células, y metaloproteasas de matriz, fundamentales en la destrucción del cartílago y la erosión del hueso, además de inducir la síntesis de autoanticuerpos, los cuales son un factor de gravedad y mal pronóstico en la AR²¹⁻²⁵. Dada la importancia del TNF- α en la AR, se ha desarrollado un set de anticuerpos dirigidos contra esta TNF- α (terapia biológica)^{20,21,25}. Por otro lado, la interleucina proinflamatoria 17, producida primariamente por las células Th17, ha sido involucrada en todos los estados de desarrollo de la enfermedad; se ha demostrado que es un factor de riesgo importante que contribuye a la cronicidad de la AR, ya que induce la producción de diversas citocinas inflamatorias en el sinovio de los pacientes con AR, tiene una función sinérgica con otras citocinas, las cuales dañan el tejido sinovial, promueve la sobrevivencia de los sinoviocitos y células inflamatorias, y está involucrada en su maduración; de esta manera, esta citocina conlleva un incremento del número de sinoviocitos y células inflamatorias, hiperplasia y la inflamación exacerbada observada en las articulaciones de los pacientes con AR²⁶.

Genética en la AR

Estudios realizados en familias y gemelos han mostrado la importancia que juegan los genes en la AR. La prevalencia de esta enfermedad en familiares de primer grado (donde hay un afectado con AR) es considerablemente mayor que en la población general, aun cuando la AR no se transmite en las familias con alta frecuencia^{27,28}. Aunque la concordancia es relativamente baja en comparación con otras EA (30%), no deja de tener una concordancia de aproximadamente el 12-15%^{27,28}. Los estudios de riesgo relativo para hermanos de individuos afectados (λ) comparado con la población general (individuos no relacionados) es de 2-10 veces mayor²⁷. Se ha estimado que la heredabilidad en la AR es del 60-70%^{26,28,29}.

Se han asociado diversos genes que codifican proteínas, así como ARN no codificantes (específicamente miARN) y que participan en la respuesta inmunológica innata y adaptativa, en la patogénesis de la AR. Entre estos genes se encuentran diversos alelos del HLA de clase I, II y III, citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y adaptadoras, metaloproteasas,

Tabla 1. Genes que han mostrado asociación con susceptibilidad y protección en AR

Gen	Localización	SNP	OR	Valor de p	Referencias
<i>HLA-DRB1</i>	6p21.3	rs6910071	2.88	1.0×10^{-299}	Stahl EA, et al. ³⁴
<i>PTPN22</i>	1p13.3-13.1	R620W	1.91	9.1×10^{-74}	Stahl EA, et al. ³⁴
<i>PADI4</i>	1p36	rs2240340	1.14	7.5×10^{-5}	Hou S, et al. ⁴⁷ ; Too CL, et al. ⁴⁸ ; Iwamoto T, et al. ⁴⁹
		rs10818488	1.28	1.40×10^{-8}	Kurreeman FA, et al. ⁵¹
<i>TRAF1-C5</i>	9q33-34	rs3761847	1.13	0.001	Plenge RM, et al. ⁵²
					Zhang X, et al. ⁵⁴
		rs3087243	0.44	1×10^{-8}	Stahl EA, et al. ³⁴
<i>CTLA4</i>	2q33	rs231775	1.16	0.002	Li X, et al. ⁵⁷ ; Lee YH, et al. ⁵⁸
<i>STAT4</i>	2q32.2	rs7574865	1.32	2.81×10^{-7}	Remmers EF, et al. ⁶¹
		rs13426947	1.15	7.2×10^{-10}	Eyre S, et al. ⁶² ; Gu E, et al. ⁶³ ; Zheng J, et al. ⁶⁴ ; Liang YL, et al. ⁶⁵ ;
		rs2004640	1.14	0.003	Lien C, et al. ⁶⁶
<i>IRF5</i>	7q32	rs10488631	1.19	1.2×10^{-6}	Stahl EA, et al. ³⁴
		rs2004640	1.14	0.003	Jia X, et al. ⁷⁰
<i>FCRL3</i>	1q21-23	rs7528684	1.10	0.002	Song GG, et al. ⁷⁵
<i>TNFAIP3</i>	6q32	rs6920220	1.22	1×10^{-9}	Lee YH, et al. ⁸⁰
		rs10499194	1.25	6.7×10^{-4}	
<i>TNF-α</i>	6p21	-308G/A	1.62	3.6×10^{-5}	Song GG, et al. ⁸⁶
<i>miR-499</i>	20q11.22	rs3746444	1.62	0.001	Li K, et al. ¹⁰⁰
<i>CD28</i>	2q33	rs1980422	1.11	1.3×10^{-9}	Raychaudhuri S, et al. ¹⁰³
<i>CD40</i>	20q12-q13.2	rs4810485	0.87	8.2×10^{-9}	Raychaudhuri S, et al. ¹⁰⁴
<i>FCGR3A</i>	1q23	158V/F	1.25	0.01	Eyre S, et al. ³³
<i>TYK2</i>	19p13.2	rs34536443	0.62	2.3×10^{-14}	Eyre S, et al. ³³
<i>IRAK1</i>	Xq28	rs13397	1.27	1.2×10^{-12}	Eyre S, et al. ³³

receptores de citocinas, quimiocinas, receptores de tipo Fc, integrinas, transductores de señales (quinasas, entre otros), *miR-146a* y *miR-499*, entre otros, de los cuales se darán mayores detalles más adelante (Tabla 1)^{5,7-10,21,28,29}.

Genes asociados a AR

HLA de clase II

El principal factor de riesgo genético asociado a AR se localiza en la citobanda 6p21. Esta región comprende 3.6 Mb y se divide en diversos genes del HLA de clase I, II y III (los genes del HLA de clase III no codifican moléculas presentadoras de antígenos)^{29,30}. Se

ha documentado que el HLA-II contribuye hasta en una tercera parte de componente genético asociado con la susceptibilidad a AR. Los estudios recientes indican que este porcentaje está sobreestimado. Los datos indican que el *HLA-DRB1* contribuye sólo en un 11%²⁸⁻³⁰. Los genes de HLA-I y II son altamente polimórficos, codifican para proteínas de superficie celular heterodiméricas y tienen como función primaria unirse a péptidos propios o extraños cortos y presentarlos a los linfocitos T CD8+ y CD4+, respectivamente³¹. En ambos casos, la unión de los péptidos y su presentación en la superficie celular por medio del HLA son un requerimiento indispensable para la formación del complejo trimolecular péptido-HLA-receptor de células

T (TCR), el cual lleva a la activación de las células T³¹. En 1978, Stastny P. identificó, a través de un estudio de gen candidato, que el 78% de los pacientes con AR fueron positivos al HLA-DRw4 en comparación con el 28% de los controles sanos; posteriormente, se identificaron múltiples alelos dentro del *HLA-DRB1* compartidos en pacientes con AR; a nivel de secuencia de aminoácidos, tuvo como resultado un epítipo compartido³². Esta secuencia de aminoácidos localizada en las posiciones 70-74 de los aminoácidos QKRAA, QRRAA o RRRRAA de la tercera región hipervariable de la cadena DR-β1 se asocia con alto riesgo a AR³². La *odds ratio* (OR) para el este epítipo es de 4.37³². Por otro lado, varios GWAS y metaanálisis han identificado y confirmado, respectivamente, la asociación de varios SNP del *HLA-DRB1* con AR; uno de ellos, el rs6910071A/G confiere un riesgo de 2.88, y una asociación genética de 1×10^{-299} , mientras que el rs17878703, localizado en la posición 11 de la secuencia peptídica del *HLA-DRB1*, muestra una asociación de $p < 10^{-677}$ ^{33,34}.

PTPN22

El gen *PTPN22*, localizado en la citobanda 1p13.3-13.1, representa el segundo *loci* de susceptibilidad de mayor importancia que se asocia con la AR (sólo después del *HLA-II*)³⁵. El *PTPN22* (conocida también como proteína LYP), o proteína tirosina fosfatasa no receptor 22, pertenece a la familia de proteínas tirosinas fosfatasa (PTP), implicadas en la regulación negativa de la señalización mediada por el TCR^{35,36}. Las tirosinas cinasas y las PTP regulan la transducción de señales de un amplio grupo de procesos fisiológicos, incluida la respuesta inmunológica³⁷. Las alteraciones en las PTP provocan anomalías inmunológicas y diversas enfermedades humanas³⁵⁻³⁷.

Un estudio de gen candidato y un GWAS realizados en 2004 identificaron un SNP no sinónimo C1858T en el codón R620W (cambia el aminoácido arginina por triptófano y se localiza en el exón 14) de *PTPN22* que se asociaba con diabetes *mellitus* tipo 1, AR y lupus eritematoso sistémico (LES)³⁸. Estudios posteriores mostraron una asociación entre este SNP y otras EA³⁷. La sustitución de este aminoácido se localiza en el dominio de poliprolina; se localiza en el dominio de poliprolina (involucrado en la unión de Pep-Csk) de LYP, como consecuencia, la variante 620W muestra una reducida interacción con Csk³⁷. Un estudio reciente muestra que el alelo T del SNP 1858 genera una pérdida de función y lleva a una expansión de células T de memoria, efectoras, y a una predisposición a desarrollar autoinmunidad³⁹.

Múltiples estudios en diferentes grupos étnicos han reportado la asociación de esta variante con la AR; los valores de OR van desde 1.3 hasta 2.13. El alelo T se presenta con mayor frecuencia en pacientes con factor reumatoide (RF) positivo que en pacientes con RF negativo. En población europea este alelo presenta valores de OR de 1.423 y un valor de $p = 1.0 \times 10^{-8}$, y los no europeos tienen una OR de 1.902 y un valor de $p = 2.8 \times 10^{-8}$ ^{37,40,41}. Un metaanálisis confirmó rotundamente la asociación del alelo T con susceptibilidad a AR (OR: 1.94; $p = 91 \times 10^{-74}$)³⁴. En la población mexicana, el alelo T se asoció con susceptibilidad a AR: OR: 2.83 y $p = 0.001$; asimismo, se observó que los pacientes cero positivos para anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) tenían un mayor riesgo para AR: OR: 2.5 y $p = 0.008$ ⁴².

PADI4

El gen *PADI4*, localizado en la región 1p36 (región previamente ligada a AR), codifica para la enzima peptidil arginina deaminasa 4, que cataliza la conversión proteica de residuos de arginina a citrulina, generando proteínas citrulinadas⁴³. Este fenómeno puede causar la pérdida de tolerancia inmunológica y originar la síntesis de anti-CCP. La identificación de anti-CCP ha servido para proporcionar un diagnóstico y pronóstico certero en la AR^{44,45}. Esta enzima se ha observado sobreexpresada en el líquido sinovial y el tejido sinovial de pacientes con AR⁴⁴. Un estudio de gen candidato identificó varios SNP (*PADI4_89*, *PADI4_90*, *PADI4_92* y *PADI4_104*) de *PADI4* involucrados con riesgo de AR. Además, se identificó un haplotipo de *PADI4* (se asoció con susceptibilidad) que afectaba a la estabilidad del transcrito y se asoció con altos niveles de anticuerpos contra péptidos citrulinados en el suero de individuos con AR⁴⁶. El SNP de *PADI4* que mostró una fuerte asociación con AR en japoneses fue el rs2240340A/G ($p = 0.000008$). Otros GWAS o metaanálisis han identificado y confirmado la asociación de este gen con AR en asiáticos, pero no en europeos (OR: 1.14; $p = 0.000075$)^{28,33,47-49}. Un estudio en México no mostró asociación entre este gen y AR⁵⁰. De esta manera, este gen confiere riesgo a AR, de una manera dependiente del grupo étnico, y sólo las poblaciones asiáticas muestran una asociación entre este gen y la AR.

TRAF1-C5

Un estudio de gen candidato realizado en 2007 identificó la región genómica donde se encuentra

TRAF1 (factor asociado 1 al receptor del factor de necrosis tumoral)-*C5* (componente del complemento 5) asociado con AR⁵¹. *TRAF1* codifica una proteína intracelular que media la transducción de señal del TNF- α y que está involucrada en la proliferación y activación de células T^{51,52}. *C5* es un miembro clave de la vía del complemento; algunos estudios han mostrado que la inflamación sostenida se correlaciona con niveles aumentados de *C5* en el fluido sinovial de los pacientes con AR⁵¹⁻⁵³.

El primer SNP de la región donde se localiza *TRAF1-C5* en asociación con AR fue el rs10818488G/A. El estudio mostró que el alelo A confería susceptibilidad y se asociaba con la gravedad de la enfermedad (OR: 1.28; $p = 1.40 \times 10^{-8}$). El alelo A crea un sitio de unión para EP300, una proteína que regula la transcripción a través de la remodelación de la cromatina⁵¹. Posteriormente, un GWAS identificó otros SNP localizados en esta región que se asociaban con la AR. El SNP principalmente asociado con la AR fue el rs3761847A/G ($p = 1 \times 10^{-14}$)⁵². La asociación de varios polimorfismos de esta región con la AR ha sido inmensamente replicada en las poblaciones europeas, asiáticas, norteamericanas y africanas. Un metaanálisis reciente, que incluye datos de asiáticos, caucásicos, africanos y suramericanos, ha arrojado una OR de 1.13 y un valor de $p < 0.001$ ⁵⁴.

CTLA4

Otro gen que ha mostrado asociación con AR es *CTLA4*; este *locus* se localiza en la región 2q33 y codifica para el antígeno 4 del linfocito T citotóxico. La función de la proteína CTLA4 es regular negativamente la activación de células T mediante dos mecanismos: la señalización negativa y el antagonismo competitivo de la vía de la coestimulación mediada por CD28/B7; incluso se ha desarrollado una terapia anti-CTLA4 cuyo objetivo es unirse a la B7 (molécula coestimuladora) y evitar la señal de activación de las células T⁵⁵.

Mediante estudios de gen candidato y posteriormente GWAS, se identificaron diferentes SNP asociados con la AR, principalmente en caucásicos^{52,56}. Un metaanálisis de GWAS identificó rotundamente la asociación del SNP rs3087243 (CT60) de *CTLA4* con la AR (OR: 0.44; $p = 1 \times 10^{-8}$)³⁴. Otro SNP de *CTLA4* que ha sido analizado constantemente en diferentes poblaciones es el 49A/G (rs231775). Los datos indican que el SNP 49A/G se asocia con riesgo de AR en asiáticos (OR: 1.16; $p = 0.002$), pero no en europeos^{57,58}. Dos

estudios realizados en pacientes con AR del Occidente de México identificaron que el alelo A del SNP +49A/G confiere riesgo de desarrollar AR (OR: 1.45; $p = 0.01$), mientras que el SNP CT60 se ha asociado con protección (OR: 0.61; $p = 0.024$)^{59,60}.

STAT4

STAT4, localizado en la citobanda genética 2q32.2, codifica para el factor de transcripción denominado transductor de señales y activador de la transcripción 4, el cual transmite señales inducidas por varias citocinas, incluidas la interleucina 12, la interleucina 23 y el interferón 1. *STAT4* está implicado en la diferenciación y proliferación de células Th1 y Th7, cruciales en el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes⁶¹. Un estudio de gen candidato identificó cuatro SNP (todos con un alto desequilibrio de ligamiento) localizados en el intrón 3 de *STAT4* que se asociaban con AR y LES⁶¹. El SNP que mostró mayor evidencia de asociación con AR fue el rs7574865G/T (OR: 1.32; $p = 2.81 \times 10^{-7}$)⁶¹. Éste y otros SNP (por ejemplo, el SNP rs134269947A/G confiere un OR de 1.15, $p=7.2 \times 10^{-10}$) de *STAT4* se han asociado con AR, LES, esclerosis sistémica y síndrome de Sjögren; y, mediante GWAS y metaanálisis, se ha confirmado su asociación con la AR en diversas poblaciones⁶²⁻⁶⁵. Un metaanálisis realizado en 2013 identificó que el SNP rs7574865G/T se asociaba con AR en latinoamericanos (OR: 1.36; $p = 0.008$)⁶⁶.

IRF5

Este gen, localizado en la citobanda genómica 7q32, codifica para el factor regulador del interferón 5 (IRF-5), el cual pertenece a la familia de factores de regulación de interferón. Entre sus funciones se encuentran regular el ciclo celular, la apoptosis y la respuesta inmunológica e inflamatoria mediante la inducción de diferentes citocinas proinflamatorias, que son fundamentales en la fisiopatología de la AR⁶⁷⁻⁶⁹.

IRF5 contiene varios polimorfismos; algunos de ellos son el rs2004640T/G, el rs729302A/C y el rs752637A/G (todos son funcionales). Varios de ellos han sido identificados y asociados, mediante estudios de gen candidato o GWAS, con AR y otras EA, principalmente LES y EM^{28,70,71}.

El genotipo G/G del SNP rs2004640T/G se correlaciona con una isoforma de IRF-5 que incluye los exones 1A y 1C, mientras que los que llevan el alelo T se correlacionan con un transcrito que lleva los exones

1A, 1B y 1C; los transcritos constitutivos son los que llevan los exones 1A y 1B, y se expresan en las células dendríticas plasmacitoides y las células B, mientras que los transcritos que llevan el exón 1C son inducibles por el interferón de tipo 1. Se ha propuesto que las anomalías en los transcritos de *IRF5* debido a estas variantes pueden conferir riesgo de desarrollar AR⁷⁰. Este SNP se ha analizado mediante un metaanálisis cuyos resultados muestran a esta variante con riesgo de AR (OR: 1.14; $p = 0.003$)⁷⁰. Un segundo metaanálisis en AR, donde se evaluaron los SNP rs-2004640T/G, rs729302A/C y rs752637A/G de *IRF5*, mostró una asociación con susceptibilidad de cada uno de ellos en diferentes grupos étnicos, especialmente en europeos y asiáticos⁶⁹. Otro SNP de *IRF5* identificado a través de un metaanálisis de GWAS reportó una asociación entre el rs10488631T/C y la AR (OR: 1.19; $p = 1.2 \times 10^{-6}$)³⁴.

FCRL3

FCRL3 está localizado en la citobanda genómica 1q21-23 y codifica para la proteína 3 parecida al receptor γ de la fracción cristalizante de inmunoglobulinas; su función es regular la activación de las células B a través de dos motivos: la activación o la inhibición basada en tirosinas⁷². Kochi, et al., en 2005, realizaron un mapeo fino de la región 1q21-23, por medio de marcadores genéticos de tipo SNP, en pacientes japoneses con AR, LES y tiroiditis autoinmune. Los resultados mostraron que el SNP -169T/C (rs7528684) se asociaba con susceptibilidad a desarrollar estas tres EA; en AR mostró una OR de 2.15 y un valor de $p = 0.00000085$ ⁷³. A pesar del resultado robusto de la asociación genética en esta población, otras poblaciones no replicaron la asociación entre este SNP funcional que altera la afinidad de unión al factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B) y se asocia con mayores niveles de expresión de *FCRL3* y AR, excepto las poblaciones asiáticas. Dos metaanálisis recientemente publicados muestran que el SNP -169T/C se asocia de manera específica en las poblaciones asiáticas (OR: 1.101; $p = 0.002$)^{74,75}. Un estudio publicado en 2013, en nuestra población, mostró que el alelo C del SNP -169T/C se asociaba con la protección a desarrollar artritis reumatoide juvenil (ARJ), y tal asociación fue dependiente del género (en varones, OR: 0.57; $p = 0.003$)⁷⁶. Es necesario evaluar el papel del alelo C del SNP -169T/C de *FCRL3* en nuestra población, para determinar si está asociado con AR, ya sea con susceptibilidad o protección.

TNFAIP3

El gen *TNFAIP3*, que se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 6, en la banda citogenética q23, codifica para la proteína 3 inducida por el TNF- α (*TNFAIP3*, también conocida como A20); y su función es regular negativamente la señalización de NF- κ B en respuesta a múltiples estímulos, e inhibe la inflamación y apoptosis inducida por TNF- α ⁷⁷. Un estudio mostró la expresión de *TNFAIP3* en la membrana sinovial de humanos y en varios tipos celulares que desempeñan papeles importantes en la fisiopatología de la AR, como los sinoviocitos, los linfocitos y los fibroblastos⁷⁸.

Diversos estudios genéticos han identificado que el gen *TNFAIP3* se asocia con AR y otras EA⁷⁹⁻⁸². Un metaanálisis realizado en pacientes con AR muestra que el SNP rs6920220A/G se asocia con susceptibilidad (OR: 1.22; $p = 1 \times 10^{-9}$). Los datos en población europea muestran a este mismo SNP asociado con susceptibilidad (OR: 1.23; $p = 1 \times 10^{-9}$). Este mismo metaanálisis muestra que el SNP rs10499194C/T se asocia con AR, específicamente en población asiática (OR: 1.25; $p = 6.7 \times 10^{-4}$)⁸⁰.

TNF- α

El TNF- α es probablemente la citocina multifuncional más importante en la AR²¹. Esta proteína es producida por el gen *TNF- α* , el cual se localiza en la banda citogenética 6p21, región ligada a diversas EA²¹. Esta citocina regula diversos efectos biológicos, entre los que se incluyen los siguientes: expresión de diversos genes, como IL-1, IL-6, metaloproteasas y moléculas de adhesión, proliferación, regulación de la apoptosis, activación celular e inducción de anticuerpos, que se asocian con la inflamación, la destrucción del cartílago y la erosión del hueso de los individuos con AR²¹. Los pacientes con AR presentan niveles elevados de esta citocina en las células mononucleares, el líquido sinovial, la membrana sinovial, el plasma y el suero, entre otros fluidos, cuando se comparan con individuos sanos²¹.

Los estudios de gen candidato han identificado que hay variantes genéticas localizadas en la región promotora de este gen que se asocian con la susceptibilidad, la gravedad y la respuesta al tratamiento en pacientes con AR, como el SNP funcional -308G/A^{21,83}. En nuestra población este SNP no se ha asociado con la susceptibilidad a AR, pero sí con la gravedad⁸⁴. Por otro lado, esta variante se asocia con la susceptibilidad a ARJ; la estratificación por género mostró en mujeres una OR mayor a 4 y un valor de $p = 0.0002$ ⁸⁵. Un metaanálisis publicado este año mostró que el

alelo A del rSNP -308G/A de *TNF- α* no se asocia con la susceptibilidad en europeos y asiáticos, pero sí en latinoamericanos (OR: 1.62; $p = 3.6 \times 10^{-5}$)⁸⁶.

miARN

Actualmente, los microARN (miARN) han sido blanco de estudio en diversas enfermedades, como diferentes tipos de cánceres, enfermedades cardiovasculares y EA, incluida la AR⁸⁷⁻⁹². Los miARN se producen del ADN, como ARN no codificantes largos, y se denominan primarios (pri-miARN); posteriormente, diversas ARNsas en el núcleo producen miARN precursores de aproximadamente 70 nucleótidos, y, finalmente, otras ARNsas localizadas en el citoplasma producen las formas maduras de los miARN, de 18-22 nucleótidos de longitud, entre cuyas funciones principales se encuentra regular la represión de la traducción y la degradación de diversos miARN; de esta manera, los miARN regulan importantemente procesos inflamatorios, apoptóticos, de activación del sistema inmunológico y otros eventos biológicos⁸⁷⁻⁹³. Se han reportado alteraciones de tipo SNP en estos genes; dichas variantes pueden afectar a su estructura y al procesamiento de pri-miARN a miARN, alterando, en última instancia, la unión con sus miARN blanco y su función biológica⁹⁴⁻⁹⁶. Algunos SNP localizados en *miR-146a* y *miR-499* se han asociado con AR en diferentes poblaciones⁹⁷⁻⁹⁹. Dos metaanálisis evaluaron la importancia de dos SNP en los miR-146a (rs2910164G/C) y miR-499 (rs3746444G/A) en AR. El primer metaanálisis reportó que el SNP rs2910164G/C no mostró asociación con AR, mientras que el SNP rs3746444G/A del *miR-499* se asoció con susceptibilidad (G vs. A; OR: 1.62; $p = 0.01$). El segundo metaanálisis mostró una asociación entre el SNP rs3746444G/A de *miR-499* y la AR, sobre todo en poblaciones asiáticas^{100,101}. Un estudio realizado en población mexicana con ARJ reportó que el SNP rs2910164G/C del *miR-146a* no se asoció con esta enfermedad, pero sí con asma pediátrico. Es necesario evaluar esta variante genética en pacientes con AR de nuestra población para determinar si es un factor de susceptibilidad importante en la patogénesis de esta EA¹⁰².

Otros genes que han mostrado asociación genética con AR

Otros GWAS han identificado la asociación de diferentes *loci* que regulan el sistema inmunológico innato y adaptativo con AR, pero aún no hay muchos estudios

que evalúen la asociación y la repliquen en otras poblaciones. Entre estos genes se incluyen los siguientes: *CD28* (rs1980422C/T; OR: 1.11; $p = 1.3 \times 10^{-9}$)¹⁰³, *CD40* (rs4810485G/T; OR: 0.87; $p = 8.2 \times 10^{-9}$)¹⁰⁴, *FCGR3A* (el SNP funcional del codón 158V/F, valina por fenilalanina; OR: 1.25; $p = 0.01$)¹⁰⁵, *TYK2* (rs34536443C/G; OR: 0.62; $p = 2.3 \times 10^{-14}$) e *IRAK1* (rs13397A/G; OR: 1.27; $p = 1.2 \times 10^{-12}$), entre otros³³.

Conclusiones

El desarrollo de la AR está fuertemente influenciado por múltiples factores ambientales y genéticos de riesgo. Los avances en genética y genómica de la última década han sido impresionantes; los estudios de gen candidato o GWAS han ayudado a identificar diversos *loci* de susceptibilidad implicados en la patogénesis de esta EA. Diversas variantes genéticas, principalmente de tipo SNP, localizadas en diferentes genes que producen proteínas o ARN no codificantes y que regulan el sistema inmunológico innato y adaptativo, se han asociado con la susceptibilidad de la AR. Entre los genes identificados que causan susceptibilidad a AR se encuentran el *HLA* de clase II, *PTPN22*, *STAT4*, *PADI4*, *FCRL3*, *TNFAIP3*, *CTLA4*, *TRAF1-C5*, *TNF- α* y miARN, entre otros. Por otro lado, los estudios genéticos/genómicos nos han ayudado a comprender mejor la distribución de ciertos alelos, genotipos y haplotipos, y cómo éstos se asocian con la susceptibilidad y/o protección a AR en diversas poblaciones. Finalmente, los estudios funcionales en genes que producen proteínas y ARN no codificantes y que regulan la respuesta inmunológica innata y adaptativa nos han ayudado a comprender mejor el efecto de dichos alelos de diversos SNP en la expresión génica, la traducción, el *splicing* alternativo y la estabilidad y degradación de los miARN o la unión de éstos con sus blancos. Es importante evaluar la distribución alélica y genotípica de los diferentes SNP en los genes que aún no han sido analizados en nuestra población, para determinar su papel en la susceptibilidad de la AR.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Hospital Juárez de México las facilidades proporcionadas para realizar este trabajo.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses respecto a esta revisión.

Bibliografía

1. Holmdahl R, Malmström V, Burkhardt H. Autoimmune priming, tissue attack and chronic inflammation – the three stages of rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2014;44(6):1593-9.
2. De Hair MJ, Landewé RB, van de Sande MG, et al. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1654-8.
3. Bisoendial RJ, Stroes ES, Tak PP. Critical determinants of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):21-6.
4. Gorman CL, Cope AP. Immune-mediated pathways in chronic inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(2):221-38.
5. Ceribelli A, Nahid MA, Satoh M, Chan EK. MicroRNAs in rheumatoid arthritis. *FEBS Lett*. 2011;585(23):3667-74.
6. Cope A. Rheumatoid arthritis. En: Rich R, et al., eds. *Clinical Immunology*. Nueva York: Elsevier; 2007. p. 52.1-52.21.
7. Barton A, Worthington J. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1441-6.
8. Gregersen PK. Susceptibility genes for rheumatoid arthritis—a rapid expanding harvest. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2010;68(3):179-82.
9. Okada Y, Wu D, Trynka G, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014;506(7488):376-81.
10. Hashemi M, Eskandari-Nasab E, Zakeri Z, et al. Association of pr-miRNA-146a rs2910164 and pre-miRNA-499 rs3746444 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Mol Med Rep*. 2013;7(1):287-91.
11. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27(2):269-81.
12. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*. 2011;86:3-8.
13. Karlson EW, Deane K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(2):405-26.
14. Colebatch AN, Edwards CJ. The influence of early life factors on the risk of developing rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2011;163(1):11-6.
15. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(0746):1094-108.
16. Marston B, Palanichamy A, Anolik JH. B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(3):307-15.
17. Wang Q, Ma Y, Liu D, Zhang L, Wei W. The roles of B cells and their interactions with fibroblast-like synoviocytes in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(3):205-11.
18. Lowin T, Straub RH. Integrins and their ligands in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):244.
19. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 5:v3-11.
20. Iwamoto T, Okamoto H, Toyama Y, Momohara S. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: chemokines in the joints of patients. *FEBS J*. 2008;275(18):4448-55.
21. Fragoso JM, Vargas Alarcón G, Jiménez Morales S, Reyes Hernández OD, Ramírez Bello J. [Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune diseases (AIDs): molecular biology and genetics]. *Gac Med Mex*. 2014;150(4):334-44.
22. Keffer J, Probert L, Cazlaris H, et al. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J*. 1991;10(13):4025-31.
23. Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini R, Feldmann M. Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1989;2(8567):244-7.
24. Ferraccioli G, Bracci-Laudiero L, Alivernini S, Gremese E, Tulusso B, De Benedetti F. Interleukin-1 β and interleukin-6 in arthritis animal models: role in the early phase of transition from acute to chronic inflammation and relevance for human rheumatoid arthritis. *Mol Med*. 2010;16(11-12):552-7.
25. Müller-Ladner U, Pap T, Gay RE, Neidhart M, Gay S. Mechanisms of disease: the molecular and cellular basis of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2005;1(2):102-10.
26. Benedetti G, Miossec P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2014;44(2):339-47.
27. Jarvinen P, Aho K. Twin studies in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;24(1):19-28.
28. Kurkó J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of rheumatoid arthritis – a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(2):170-9.
29. Balsa A, Cabezón A, Orozco G, et al. Influence of HLA DRB1 alleles in the susceptibility of rheumatoid arthritis and the regulation of antibodies against citrullinated proteins and rheumatoid factor. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R62.
30. Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetics of RA susceptibility. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(4):399-402.
31. Taylor M, Hussain A, Urayama K, et al. The human major histocompatibility complex and childhood leukemia: an etiological hypothesis based on molecular mimicry. *Blood Cells Mol Dis*. 2009;42(2):129-35.
32. Bax M, van Heemst J, Huizinga TW, Toes RE. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics*. 2011;63(8):459-66.
33. Eyre S, Bowes J, Diogo D, et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012;44(12):1336-40.
34. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet*. 2010;42(6):508-14.
35. Fosteri G, Lioussis SN, Battaglia M. Roles of the protein tyrosine phosphatase PTPN22 in immunity and autoimmunity. *Clin Immunol*. 2013;149(3):556-65.
36. Alonso A, Sasin J, Bottini N, et al. Protein tyrosine phosphatases in the human genome. *Cell*. 2004;117(6):699-711.
37. Burn GL, Svensson L, Sánchez-Blanco C, Saini M, Cope AP. Why is PTPN22 a good candidate susceptibility gene for autoimmune disease? *FEBS Lett*. 2011;585(23):3689-98.
38. Stanford SM, Mustelin TM, Bottini N. Lymphoid tyrosine phosphatase and autoimmunity: human genetics rediscovers tyrosine phosphatases. *Semin Immunopathol*. 2010;32(2):127-36.
39. Salmond RJ, Brownlie RJ, Morrison LV, Zamovska R. The tyrosine phosphatase PTPN22 discriminates weak self peptides from strong agonist TCR signals. *Nat Immunol*. 2014;15(9):875-83.
40. Song GG, Bae SC, Kim JH, Lee YH. The PTPN22 C1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2013;33(8):1991-9.
41. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, Ji JD, Song GG. The association between the PTPN22 C1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis update. *Mol Biol Rep*. 2012;39(4):3453-60.
42. Torres-Carrillo NM, Ruiz-Noa Y, Martínez-Bonilla GE, et al. The +1858C/T PTPN22 gene polymorphism confers genetic susceptibility to rheumatoid arthritis in Mexican population from the Western Mexico. *Immuno Lett*. 2012;147(1-2):41-6.
43. Vossenaar ER, Zendman AJ, van Venrooij, Puijck GJ. PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. *Bioessays*. 2003;25(11):1106-18.
44. Quirke AM, Fisher BA, Kinloch AJ, Venables PJ. Citrullination of autoantigens: upstream of TNF α in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *FEBS Lett*. 2011;585(23):3681-8.
45. Harney SM, Meisel C, Sims AM, Woon PY, Wordsworth BP, Brown MA. Genetic and genomic studies of PADI4 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(7):869-72.
46. Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2003;34(4):395-402.
47. Hou S, Gao GP, Zhang XJ, et al. PADI4 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2013;23(1):50-60.
48. Too CL, Murad S, Dhaliwal JS, et al. Polymorphisms in peptidylarginine deiminase associate with rheumatoid arthritis in diverse Asian populations: evidence from MyEIRA study and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(6):R250.
49. Iwamoto T, Ikari K, Nakamura M, et al. Association between PADI4 and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(7):804-7.
50. Zavala-Cerna MG, Gonzalez-Montoya NG, Nava A, et al. PADI4 haplotypes in association with RA Mexican patients, a new prospect for antigen modulation. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:383681.
51. Kurreeman FA, Padyukov L, Marques RB, et al. A candidate gene approach identifies the TRAF1/C5 region as a risk factor for rheumatoid arthritis. *PLoS Med*. 2007;4(9):e278.
52. Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L, et al. TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis—a genome wide study. *N Engl J Med*. 2007;357(12):1199-209.
53. Arron JR, Pewzner Jung Y, Walsh MC, Kobayashi T, Choi Y. Regulation of the subcellular localization of tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF)2 by TRAF1 reveals mechanisms of TRAF2 signaling. *J Exp Med*. 2002;196(7):923-34.
54. Zhang X, Li W, Zhang X, et al. Association between polymorphism in TRAF1/C5 gene and risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2014;41(1):317-24.
55. Watanabe N, Nakajima H. Coinhibitory molecules in autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:269756.
56. Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(3):141-53.
57. Li X, Zhang C, Zhang J, et al. Polymorphisms in the CTLA-4 gene and rheumatoid arthritis susceptibility: a meta-analysis. *J Clin Immunol*. 2012;32(3):530-9.
58. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Association between the CTLA-4 +49A/G polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2012;39(5):5599-605.

59. Muñoz-Valle JF, Valle Y, Padilla-Gutiérrez JR, et al. The +49A>G CTLA-4 polymorphism is associated with rheumatoid arthritis in Mexican population. *Clin Chim Acta*. 2010;411(9-10):725-8.
60. Torres-Carrillo N, Ontiveros-Mercado H, Torres-Carrillo NM, et al. The -319C/+49G/CT60G haplotype of CTLA-4 gene confers susceptibility to rheumatoid arthritis in Mexican population. *Cell Biochem Biophys*. 2013;67(3):1217-28.
61. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2007;357(10):977-86.
62. Eyre S, Bowes J, Diogo D, et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012;44(12):1336-40.
63. Gu E, Lu J, Xing D, et al. Rs7574865 polymorphism in signal transducers and activators of transcription 4 gene and rheumatoid arthritis: an update meta-analysis of 28 case-control comparisons. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(1):3-16.
64. Zheng J, Yin J, Huang R, Petersen F, Yu X. Meta-analysis reveals an association of STAT4 polymorphisms with systemic autoimmune disorders and anti-dsDNA antibody. *Hum Immunol*. 2013;74(8):986-92.
65. Liang YL, Wu H, Shen X, et al. Association of STAT4 rs7574865 polymorphism with autoimmune diseases: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2012;39(9):8873-82.
66. Lien C, Fang CM, Huso D, Livak F, Lu R, Pitha PM. Critical role of IRF5 in regulation of B-cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(10):4664-8.
67. Krausgruber T, Blazek K, Smallie T, et al. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses. *Nat Immunol*. 2011;12(3):231-8.
68. Barnes BJ, Kellum MJ, Pinder KE, Frisanchio JA, Pitha PM. Interferon regulatory factor 5, a novel mediator of cell cycle arrest and cell death. *Cancer Res*. 2003;63(19):6424-31.
69. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Association between interferon regulatory factor 5 polymorphisms and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2013;40(2):1791-9.
70. Jia X, Hu M, Lin Q, Ren H. Association of the IRF5 rs2004640 polymorphism with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2013;33(11):2757-61.
71. Carmona FD, Martín JE, Beretta L, et al. The systemic lupus erythematosus IRF5 risk haplotype is associated with systemic sclerosis. *PLoS One*. 2013;8(1):e54419.
72. Chistiakov DA, Chistiakov AP. Is FCRL3 a new general autoimmunity gene? *Hum Immunol*. 2007;68(5):375-83.
73. Kochi Y, Yamada R, Suzuki A, et al. A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several other autoimmunities. *Nat Genet*. 2005;37(5):478-85.
74. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Fc receptor-like 3-169C/T polymorphism and RA susceptibility: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2010;30(7):947-53.
75. Song GG, Bae SC, Kim JH, et al. Association between functional Fc receptor-like 3 (FCRL3) -169C/T polymorphism and susceptibility to seropositive rheumatoid arthritis in Asian: a meta-analysis. *Hum Immunol*. 2013;74(9):1206-13.
76. Ramírez Bello J, Jiménez Morales S, Espinosa Rosales F, et al. Juvenile rheumatoid arthritis and asthma, but not childhood-onset systemic lupus erythematosus are associated with FCRL3 polymorphisms in Mexicans. *Mol Immunol*. 2013;53(4):374-8.
77. Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. The ubiquitin-editing enzyme A20 (TNFAIP3) is a central regulator of immunopathology. *Trends Immunol*. 2009;30(8):383-91.
78. Elsby LM, Orozco G, Denton J, Worthington J, Ray DW, Donn RP. Functional evaluation of TNFAIP3 (A20) in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5):708-14.
79. Zhang X, Li W, Zhang X, et al. Single nucleotide polymorphisms in TNFAIP3 were associated with the risks of rheumatoid arthritis in northern Chinese Han population. *BMC Med Genet*. 2014;15:56.
80. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between TNFAIP3 gene polymorphisms and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Inflamm Res*. 2012;61(6):635-41.
81. Lee YH, Song GG. Associations between TNFAIP3 gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16(9):1105-10.
82. Musone SL, Taylor KE, Nititham J, et al. Sequencing of TNFAIP3 and association of variants with multiple autoimmune diseases. *Genes Immun*. 2011;12(3):176-82.
83. Ramírez Bello J, Vargas Alarcón G, Tovilla Zárate C, Fragoso JM. [Single nucleotide polymorphisms (SNPs): functional implications of regulatory-SNP (rSNP) and structural RNA (srSNPs) in complex diseases]. *Gac Med Mex*. 2013;149(2):220-8.
84. Rodríguez Carreón AA, Zúñiga J, Hernández Pacheco G, et al. Tumor necrosis factor-alpha -308 promoter polymorphism contributes independently to HLA alleles in the severity of rheumatoid arthritis in Mexicans. *J Autoimmun*. 2005;24(1):63-8.
85. Jiménez Morales S, Velázquez Cruz R, Ramírez Bello J, et al. Tumor necrosis factor-alpha is a common genetic risk factor for asthma, juvenile rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus in a Mexican pediatric population. *Hum Immunol*. 2009;70(4):251-6.
86. Song GG, Bae SC, Kim JH, Lee YH. Association between TNF- α promoter -308A/G polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2014;34(4):465-71.
87. Velu VK, Ramesh R, Srinivasan AR. Circulating microRNAs as biomarkers in health and disease. *J Clin Diagn Res*. 2012;6(10):1791-5.
88. Chen LJ, Lim SH, Yeh YT, Lien SC, Chiu JJ. Roles of microRNAs in atherosclerosis and restenosis. *J Biomed Sci*. 2012;19(1):79.
89. Zare-Shahabadi A, Renaudineau Y, Rezaei N. MicroRNAs and multiple sclerosis: from physiopathology toward therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2013;17(12):1497-507.
90. Igaz I, Szőnyi M, Varga P, Topa L. [Potential relevance of microRNAs in the diagnostics of inflammatory bowel diseases]. *Orv Hetil*. 2014;155(13):487-91.
91. Yan S, Yim LY, Lu L, Lau CS, Chan VS. MicroRNA regulation in systemic lupus erythematosus pathogenesis. *Immune Netw*. 2014;14(3):138-48.
92. Filková M, Jünger A, Gay RE, Gay S. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: potential role in diagnosis and therapy. *Bio Drugs*. 2012;26(3):131-41.
93. Ul Hussain M. Micro-RNAs (miRNAs): genomic organization, biogenesis and mode of action. *Cell Tissue Res*. 2012;349(2):405-13.
94. Slaby O, Bienertova-Vascul J, Svoboda M, Vyzula R. Genetic polymorphisms and microRNAs: new direction in molecular epidemiology of solid cancer. *J Cell Mol Med*. 2012;16(1):8-21.
95. Song FJ, Chen KX. Single-nucleotide polymorphisms among microRNA: big effects on cancer. *Chin J Cancer*. 2011;30(6):381-91.
96. Georges M, Coppieters W, Charlier C. Polymorphic miRNA-mediates gene regulation: contribution to phenotypic variation and disease. *Curr Opin Genet Dev*. 2007;17(3):166-76.
97. El-Shal AS, Aly NM, Galil SM, Moustafa MA, Kandel WA. Association of microRNAs genes polymorphisms with rheumatoid arthritis in Egyptian female patients. *Joint Bone Spine*. 2013;80(6):626-31.
98. Hashemi M, Eskandari-Nasab E, Zakeri Z, et al. Association of pre-miRNA-146a rs2910164 and pre-miRNA-499 rs376444 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Mol Med Rep*. 2013;7(1):287-91.
99. Chatzikyriakidou A, Voulgari PV, Georgiou I, Drosos AA. miRNAs and related polymorphisms in rheumatoid arthritis susceptibility. *Autoimmun Rev*. 2012;11(9):636-41.
100. Li K, Tie H, Hu N, et al. Association of two polymorphisms rs2910164 in miRNA-146a and rs376444 in miRNA-499 with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Hum Immunol*. 2014;75(7):602-8.
101. Fu L, Jin L, Yan L, et al. Comprehensive review of genetic association studies and meta-analysis on miRNA polymorphisms and rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus susceptibility. *Hum Immunol*. 2016;77(1):1-6.
102. Jiménez-Morales S, Gamboa-Becerra R, Baca V, et al. MiR-146a polymorphism is associated with asthma but not with systemic lupus erythematosus and juvenile rheumatoid arthritis in Mexican patients. *Tissue Antigens*. 2012;80(4):317-21.
103. Raychaudhuri S, Thompson BP, Remmers EF, et al. Genetic variants at CD28, PRDM1 and CD2/CD58 are associated with rheumatoid arthritis risk. *Nat Genet*. 2009;41(12):1313-8.
104. Raychaudhuri S, Remmers EF, Lee AT, et al. Common variants at CD40 and other loci confer risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2008;40(10):1216-23.
105. Lee YH, Ji JD, Song GG. Associations between FCGR3A polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *J Rheumatol*. 2008;35(11):2129-35.