

Artículo de revisión

doi: 10.35366/97998

Importancia de la genética en la osteoartritis

Importance of genetics in osteoarthritis

Arellano-Pérez-Vertti RD,* Aguilar-Muñoz LS,† González-Galarza FF,§
Prieto-Honjosa AI,‡ Argüello-Astorga R§

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila.

RESUMEN. Introducción: El estudio de nuestro genoma ha jugado un papel importante en el campo de la medicina personalizada y la práctica clínica, lo que la convierte en una herramienta útil para ayudar a la comunidad médica en el diagnóstico y tratamiento temprano de innumerables enfermedades. La osteoartritis (OA) es una enfermedad articular degenerativa crónica compleja; a pesar de su alta prevalencia y gran impacto en la salud pública, actualmente se sabe poco sobre su etiología y riesgo de progresión. El objeto de la presente revisión es mostrar los avances de la genética en el estudio de la osteoartritis. **Métodos:** Revisión de la literatura sobre los diferentes aspectos en donde la genética se ha desarrollado en el estudio de la osteoartritis, sus alcances y sus posibles repercusiones en la prevención y tratamiento. **Conclusión:** La identificación de un elevado número de genes candidatos nos confirma la compleja naturaleza de la enfermedad, parece claro que el grado de expresión de diferentes genes está alterado entre un paciente artrótico y uno sano. Una comprensión más profunda del vínculo entre la secuencia de todo el genoma y la asociación con fenotipos bien caracterizados de la OA, permitirá el desarrollo de biomarcadores, informar el riesgo de progresión de la enfermedad y permitir una mejor orientación de los tratamientos.

Palabras clave: Osteoartritis, genética, prevención, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT. Introduction: The study of our genome has played an important role in the field of personalized medicine and clinical practice becoming a useful tool to assist the medical community in the early diagnosis and treatment of countless diseases; osteoarthritis (OA) is a complex chronic degenerative joint disease, despite the high prevalence of this disease and its great impact on public health, little is currently known about its etiology and risk of progression. The purpose of this review is to show the advances in genetics in the study of osteoarthritis. **Methods:** The present is a review of the literature of the different aspects in which genetics has developed in the study of osteoarthritis, its scopes and its possible impact on prevention and treatment. **Conclusion:** The identification of a high number of candidate genes confirms the complex nature of the disease, it seems clear that the degree of expression of different genes is altered between an arthrotic patient and a healthy one. A deeper understanding of the link between the entire genome sequence and the association with well-characterized OA phenotypes will enable the development of biomarkers, report the risk of disease progression and allow better guidance of treatments.

Keywords: Osteoarthritis, genetics, prevention, diagnosis, treatment.

* Departamento de Ortopedia y Traumatología.

† Facultad de Medicina Torreón.

§ Departamento de Inmunología y Biología Molecular.

Facultad de Medicina Unidad Torreón, Universidad Autónoma de Coahuila.

Correspondencia:

Rubén Daniel Arellano Pérez Vertti

Departamento de Ortopedia y Traumatología, Facultad de Medicina Unidad Torreón, Universidad Autónoma de Coahuila.
Avenida Morelos Núm. 900, Oriente, C.P. 27000, México.

E-mail: arellanidaniel1969@gmail.com

Citar como: Arellano-Pérez-Vertti RD, Aguilar-Muñoz LS, González-Galarza FF, Prieto-Honjosa AI, Argüello-Astorga R. Importancia de la genética en la osteoartritis. Acta Ortop Mex. 2020; 34(5): 329-335. <https://dx.doi.org/10.35366/97998>



Introducción

En los últimos años, el estudio de nuestro genoma ha jugado un papel importante en el campo de la medicina personalizada y la práctica clínica, se ha convertido así en una herramienta útil para ayudar a la comunidad médica en el diagnóstico y tratamiento temprano de innumerables enfermedades.¹ Una de las herramientas más populares (y rentables) para el estudio del genoma humano ha sido el uso de los estudios de asociación amplia del genoma (GWAS: *Genome wide association studies*, por sus siglas en inglés), lo que ha permitido el descubrimiento de genes asociados con diferentes patologías, entre las que se encuentra la osteoartritis.²

La osteoartritis (OA) es una enfermedad articular degenerativa crónica compleja,³ que afecta a cualquier articulación sinovial.^{4,5,6} Su aparición es tardía^{7,8} y la progresión es lenta durante décadas.^{7,9,10,11} Recientemente, en México, la prevalencia de OA se estimó alrededor de 17.6%, la rodilla es la más prevalente.^{12,13}

A pesar de la alta prevalencia de esta enfermedad y su gran impacto en la salud pública, en la actualidad se sabe poco sobre su etiología, riesgo de progresión y no existe un tratamiento definitivo. Además, aunque la OA se considera una enfermedad asociada a la edad, diversos estudios han demostrado que en la etiología existe un claro componente genético; por lo cual se ha estimado que los factores genéticos contribuyen en 65% para la OA de rodilla, 60% para cadera y 39% para la mano.^{14,15}

Influencia del factor genético en la osteoartritis

La OA se desarrolla como resultado de la interacción de múltiples factores de riesgo, involucrando numerosos trastornos moleculares seguidos de alteraciones anatómicas y fisiológicas.⁷ Por esto, es necesario la identificación de los factores de riesgo involucrados para comprender la etio-

logía y patogénesis de la OA.¹⁶ Dentro de los factores de riesgo los genéticos siguen siendo desconocidos e incomprendidos;^{17,18,19,20} por tanto, es un desafío la identificación de genes o alelos de riesgo que contribuyen en la patogénesis de la OA.²¹

Probablemente el origen genético de la OA se debe a la interacción de múltiples genes que codifican proteínas con funciones significativas o a la interacción de éstos con factores ambientales.²²

Un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) es una variación de ADN genómico común dentro de una población.²¹ Recientemente se han descrito más de 80 SNP's implicados en la fisiopatología de la OA;⁹ 56 SNPs asociados con el riesgo a la susceptibilidad a OA,²¹ 19 SNPs asociados con la osteoartritis de rodilla (OAR) y cadera para la población europea y asiática, los cuales representan 11% de heredabilidad.⁶ Mientras que estudios realizados en familiares y en gemelos han estimado que el componente genético implica para la OA es entre 40 y 80%.^{20,23}

Estudios de asociación del genoma completo (GWAS)

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) exploran cientos de miles de SNPs en todo el genoma buscando establecer asociaciones con el riesgo de desarrollar enfermedades.⁶

Determinados GWAS han identificado SNPs asociados y no asociados con la OA. Los hallazgos de estos GWAS se muestran en la [Tabla 1](#), en donde se puede observar que algunos SNPs se asocian con la disminución del grosor del cartílago articular,²⁴ OA de cadera,²⁴ riesgo de reemplazo total de cadera²⁵ y osteoartritis de rodilla.^{26,27} También se ha reportado la falta de asociación,²⁸ lo que infiere que la arquitectura genética de la OA puede ser distinta entre las distintas poblaciones,²⁸ por tanto, se considera que en un futuro se realicen más estudios genéticos.²⁸

Tabla 1: Estudios de asociación del genoma completo que han identificado polimorfismos de un solo nucleótido asociados a la osteoartritis.

SNP	Gen	Estudio (referencia)	Asociación
rs2862851 rs10471753 rs2236995 rs496547 rs11880992 rs10948155	<i>TGFA</i> <i>PIK3R1</i> <i>SLBP/FGFR3</i> <i>TREH/DDX6</i> <i>DOTIL</i> <i>SUPT3H/RUNX2</i>	24	Disminución del grosor del cartílago articular
rs2862851 rs10948155 rs11880992 rs2236995	<i>TGFA</i> <i>SUPT3H/RUNX2</i> <i>DOTIL</i> <i>SLBP/FGFR3</i>	24	Osteoartritis de cadera
rs76121101 rs532464664	<i>COMP</i> <i>CHADL</i>	25	Reemplazo total de cadera
rs10116772 rs143383	<i>GLIS3</i> <i>GDF5</i>	27 26	Osteoartritis de rodilla
rs143383	<i>GDF5</i>	28	Sin asociación

Tabla 2: Estudios de casos y controles que han identificado polimorfismos de un solo nucleótido asociados a la susceptibilidad, progresión y protección a osteoartritis de rodilla.

Lugar/población	SNP	Gen	Estudio (referencia)	Asociación
China/chinos han	rs3917225	<i>IL1R1</i>	29	Susceptibilidad
	rs1137101	<i>LEPR</i>	12	Susceptibilidad
	rs1871054	<i>ADAM12</i>	4	Susceptibilidad
	rs1871054	<i>ADAM12</i>	4	Progresión
	rs370199	<i>ADAM12</i>	4	Sin asociación
	rs20417	<i>COX2</i>	37	Protección
	rs12901499	<i>SMAD3</i>	36	Protección
	rs2289263	<i>SMAD3</i>	19	Susceptibilidad
	rs12102171	<i>SMAD3</i>	19	Susceptibilidad
	rs1800469	<i>TGFB1</i>	20	Sin asociación
	rs715572	<i>TIMP3</i>	20	Susceptibilidad
	rs6494629	<i>SMAD3</i>	20	Susceptibilidad
China/asiáticos	rs1590	<i>TGFBRI</i>	20	Sin asociación
	rs4238326	<i>ALDH1A2</i>	38	Protección
	rs4730153	<i>PBEF1</i>	32	Protección
Países bajos/población abierta	rs16872158	<i>PBEF1</i>	32	Susceptibilidad
	rs143383	<i>GDF5</i>	33	Susceptibilidad
	rs225014	<i>DIO2</i>	33	Susceptibilidad
Turquía/turcos	rs143383	<i>GDF5</i>	34	Susceptibilidad
Egipto/egipcios	rs143383	<i>GDF5</i>	5	Progresión
Grecia/griegos	rs143383	<i>GDF5</i>	54	Sin asociación
Tailandia/tailandeses	rs3740199	<i>ADAM12</i>	10	Susceptibilidad
Estonia/estonios	rs1871054	<i>ADAM12</i>	30	Susceptibilidad
	rs3740199	<i>ADAM12</i>	30	Sin asociación
	rs1044122	<i>ADAM12</i>	30	Susceptibilidad
India/hindús	rs143383	<i>GDF5</i>	55	Susceptibilidad
	rs12901499	<i>SMAD3</i>	31	Susceptibilidad
	rs921126	<i>BMP5</i>	31	Susceptibilidad
México/mexicanos	rs143383	<i>GDF5</i>	35	Susceptibilidad
	rs11549465	<i>HIF1A</i>	49	Protección

Estudios de casos y controles

Algunos estudios de casos y controles han identificado SNPs asociados con la susceptibilidad de OAR para las distintas poblaciones (Tabla 2), estos SNPs están presentes en los siguientes genes: *IL1R1* (OMIM: 147810),²⁹ *LEPR* (OMIM: 601007),¹² *ADAM12* (OMIM: 602714),^{4,10,30} *SMAD3* (OMIM: 603109),^{19,31} *PBEF1* (OMIM: 608764),³² *GDF5* (OMIM: 601146),^{33,34,35} *BMP5* (OMIM: 112265)³¹ y *DIO2* (OMIM: 601413).³³ Adicionalmente, algunos SNPs en *ADAM12*⁴ y *GDF5*⁵ se han asociado a la progresión de la OAR, mientras que otros SNPs en *SMAD3*,³⁶ *PBEF1*,³² *COX2* (OMIM:600262)³⁷ y *ALDH1A2* (OMIM: 603687)³⁸ se han asociado con la disminución de la susceptibilidad a OAR, siendo éstos de protección.

Estudio de cohorte

En un estudio de cohorte se describió la contribución de las variables genéticas y clínicas, así como el poder pre-

dictivo para la progresión de la OAR, en donde ocho SNPs en distintos genes mostraron la mayor contribución al poder predictivo para la progresión radiográfica de la OAR³⁹ (Tabla 3).

Estudios de metaanálisis

Distintos estudios de metaanálisis han identificado varios SNPs en distintos genes asociados con la susceptibilidad^{8,17,18,40,41,42,43} y con la disminución de la susceptibilidad a OAR,³⁷ los cuales se muestran en la Tabla 4. Sin embargo, otros estudios muestran una falta de asociación de distintos SNPs con la OA.^{17,42,43,44}

Estudios de asociación en México

Pocos estudios en población mestiza mexicana han sido reportados, respecto a la asociación de polimorfismos genéticos con la osteoartritis. Los hallazgos han sido variables, influidos probablemente por la elevada heterogeneidad

genética en las diferentes regiones del país. Gálvez-Rosas y colaboradores⁴⁵ encontraron una asociación significativa entre un polimorfismo del gen *COL2A1* con los estadios avanzados de la OA en rodilla (OR 4.1; IC 1.2-14.6); Magana y colaboradores⁴⁶ mostraron en su estudio sobre el gen de calcitonina, una asociación significativa para incremento de riesgo del alelo A y el genotipo AG con la OA de rodilla (OR 2.62; IC 95% 1.30-5.27 y OR, 1.93; IC 95%, 1.04-3.58, respectivamente) y el genotipo GG con una disminución significativa de riesgo para los portadores (OR, 0.40; IC 95%, 0.16-0.98). En 2013, en un estudio de Arellano y su grupo,⁴⁷ los hallazgos sugirieron que los polimorfismos dentro del gen asporina (*ASPN*) podrían influir en la susceptibilidad a la artrosis de rodilla en mujeres (OR, IC 95% 2.324 1.068-5.058, $p = 0.034$). Los resultados del estudio por González-Huerta y equipo⁴⁸ fueron similares; en su artículo, mostraron que el alelo D14 del gen *ASPN* podría ejercer influencia para el desarrollo de OA primaria de rodilla (OR 1.5 IC 95% 1.0-2.2, $p = 0.04$). Fernández Torres⁴⁹ evaluó la influencia que los polimorfismos del gen *HIF1A* y *WISP1* podrían tener en el riesgo de desarrollar OA de rodilla. Sus hallazgos sugirieron que la presencia del polimorfismo rs11549465 (*HIF1A*) podría jugar un papel protector en el desarrollo de OA en rodilla.

Finalmente, García Alvarado y equipo,³⁵ en 2018, reportaron la asociación del genotipo TT en el polimorfismo rs143383 + 104T/C del gen *GDF5* con el riesgo de desarrollo de OA en rodilla (OR = 1.7, 95% IC = 1.12-2.8, $p = 0.014$).⁵⁰

¿Cuál es el objetivo de estudiar las bases genéticas de la OA?

Hasta ahora, los factores de riesgo genético identificados no explican completamente la probabilidad de un individuo de desarrollar OA y la progresión de la enfermedad. Ciertamente, la influencia del factor ambiental es, sin duda, trascendente y parece que la interacción genético-ambiental se significa en el riesgo de desarrollar la enfermedad. Sin duda, una de las críticas hacia los estudios genéticos es que están muy alejados de la práctica clínica. Sin embargo, la comprensión de la patogenia de la OA está siendo clarificada por los resultados de los estudios genéticos.

Por tal motivo, el estudio de factores genéticos es necesario, puesto que permitiría: a) identificar cuáles son las variantes genéticas que influyen en el riesgo de la enfermedad y en qué lugar están ubicadas en nuestro genoma; b) dar una explicación fisiopatológica para conocer los mecanismos que están presentes en el inicio y la progresión de la enfermedad, identificar poblaciones en riesgo de progresión acelerada y c) muy importante, proveer evidencia para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. A este respecto, cabría preguntarnos: ¿podemos los médicos predecir quién debe tomar ciertos medicamentos, quién responderá y quién sufrirá los efectos secundarios? El estudio de la variación genética entre individuos que afecta su respuesta a medicamentos/productos farmacéuticos y otros xenobióticos, tanto terapéuticamente como en términos de efectos adversos (farmacogenética) es un área de oportunidad que permitiría, a través de la medicina personalizada, responder a esta pregunta. Así, se ha descrito que el gen *CYP2D6* (P450) tiene al menos 70 variaciones que se han asociado a variaciones en el metabolismo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), conduciendo a una concentración sérica anormalmente aumentada (con riesgo de toxicidad). De igual manera, el gen *CYP2C9* en su variante 3 (P450) tiene un papel clave en el metabolismo del diclofenaco, piroxicam y celecoxib. Se ha asociado a un metabolismo lento, lo que genera altas concentraciones plasmáticas del fármaco en las primeras cuatro horas, lo que incrementa el riesgo de eventos adversos, así como de sangrado de tubo digestivo en los individuos portadores de esta variación.⁵¹ Recientemente, Perkins y colaboradores describieron que los portadores del gen *CEP68* tenían mayor riesgo de presentar reacciones inmediatas a los AINE's (angioedema, anafilaxia, urticaria).^{51,52}

Conclusiones

La identificación de un elevado número de genes candidatos nos confirma la compleja naturaleza de la enfermedad. Aunque en la actualidad no se conocen totalmente los mecanismos genéticos en la OA, parece claro que el grado de expresión de diferentes genes está alterado entre un paciente artrósico y uno sano. Además, la interacción entre factores genéticos y ambientales (p. ej. obesidad, uso excesivo de

Tabla 3: Estudio de cohorte que identificó distintos polimorfismos de un solo nucleótido asociados con la progresión a osteoartritis de rodilla.

Lugar/población	SNP	Gen	Estudio (referencia)	Asociación
España/caucásicos	rs2073508	<i>TGFB1</i>	39	Progresión
	rs10845493	<i>LRP6</i>		Progresión
	rs10519263	<i>SLC27A2</i>		Progresión
	rs874692	<i>CHST3</i>		Progresión
	rs7342880	<i>TIMP2</i>		Progresión
	rs780094	<i>GCKR2</i>		Progresión
	rs12009	<i>HSPA5</i>		Progresión
	rs2206593	<i>COX2</i>		Progresión

Tabla 4: Estudios de metaanálisis que identifican distintos polimorfismos de un solo nucleótido asociados con la progresión a osteoartritis de rodilla.

SNP	Gen	Estudio (referencia)	Asociación
rs143383	<i>GDF5</i>	40	Susceptibilidad
rs3740199	<i>ADAM12</i>	42	Sin asociación
		44	Sin asociación
		43	Sin asociación
		17	Sin asociación
		18	Susceptibilidad
		8	Susceptibilidad
rs1871054	<i>ADAM12</i>	41	Susceptibilidad
		18	Susceptibilidad
		8	Susceptibilidad
		42	Susceptibilidad
		17	Susceptibilidad
rs1044122	<i>ADAM12</i>	43	Susceptibilidad
		18	Susceptibilidad
rs20417	<i>COX2</i>	37	Protección

la articulación o el tipo de trabajo) puede ser esencial en la expresión clínica de la enfermedad.

La genómica traslacional tiene como objetivo mejorar la salud humana a partir de los descubrimientos realizados a través de la investigación genética y su aplicación en el entorno clínico. Este progreso ha sido posible gracias a los avances tecnológicos en genómica y la revolución digital. Dichos avances deberían permitir el desarrollo de marcadores pronósticos, intervenciones personalizadas y el diseño de enfoques preventivos profilácticos.

Es indudable que estamos en la cúspide de predecir el riesgo de enfermedad mediante puntajes de riesgo poligénicos, integrados con factores de riesgo epidemiológicos clásicos.

Hay que mencionar además que es necesaria la medición de la calidad de la atención de la salud para poner en práctica estrategias de mejora,⁵³ que puedan ayudar a reducir la incidencia y progresión de esta afección que continúa incrementándose en la población mundial, así como ampliar la perspectiva de los médicos sobre la importancia de la prescripción del tratamiento farmacológico apropiado, otorgar información sobre la práctica de hábitos saludables y que se registre la información de manera adecuada para proporcionar una mejor atención a los pacientes con OA.⁵³

Todo este conocimiento deberá conducir a una mejor estratificación de riesgos y toma de decisiones clínicas. Una comprensión más profunda del vínculo entre la secuencia de todo el genoma y la asociación con fenotipos bien caracterizados de la OA, permitirá el desarrollo de biomarcadores para ayudar a establecer diagnóstico temprano, informar el riesgo de progresión de la enfermedad y permitir una mejor orientación de los tratamientos para aquellos pacientes con más probabilidades de responder a los mismos.

Esperamos que en un futuro cercano se logren estandarizar los criterios de selección para los estudios genéticos específicos para la OA, esto con la finalidad de limitar la heterogeneidad fenotípica y mejorar la potencia para detectar asociaciones genéticas.²⁶

Referencias

1. Topol EJ, Murray SS, Frazer KA. The genomics gold rush. *JAMA*. 2007; 298(2): 218-21.
2. Valdes AM, Spector TD. *The genetic predisposition to osteoarthritis*. IBMS BoneKEy. 2009. 181-9.
3. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. *Osteoarthritis*. *Lancet*. 2019; 393(10182): 1745-59.
4. Wang L, Guo L, Tian F, Hao R, Yang T. Analysis of single nucleotide polymorphisms within ADAM12 and risk of knee osteoarthritis in a Chinese Han population. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 518643.
5. Abd Elazeem MI, Abdelaleem EA, Mohamed RA. Genetic influence of growth and differentiation factor 5 gene polymorphism (+104T/C) on the development of knee osteoarthritis and its association with disease severity. *Eur J Rheumatol*. 2017; 4(2): 98-103.
6. Zengini E, Finan C, Wilkinson JM. The genetic epidemiological landscape of hip and knee osteoarthritis: where are we now and where are we going? *J Rheumatol*. 2016; 43(2): 260-6.
7. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23(8): 1233-41.
8. Ren K, Ruan Y, Tang J, Jiang X, Sun H, Nong L, et al. Association of ADAM12 gene polymorphisms with knee osteoarthritis susceptibility. *Oncotarget*. 2017; 8(44): 77710-21.
9. Chen D, Shen J, Zhao W, Wang T, Han L, Hamilton JL, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Res*. 2017; 5: 16044.
10. Poonpet T, Tammachote R, Tammachote N, Kanitnate S, Honsawek S. Association between ADAM12 polymorphism and knee osteoarthritis in Thai population. *Knee*. 2016; 23(3): 357-61.
11. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16072.

12. Yang J, Du H, Lv J, Zhang L. Association of rs1137101 polymorphism in LEPR and susceptibility to knee osteoarthritis in a Northwest Chinese Han population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016; 17: 311.
13. Macías-Hernández SI, Zepeda-Borbón ER, Lara-Vázquez BI, Cuevas-Quintero NM, Morones-Alba JD, Cruz-Medina E, et al. Prevalence of clinical and radiological osteoarthritis in knee, hip, and hand in an urban adult population of Mexico City. *Reumatol Clin*. 2020; 16(2 Pt 2): 156-60.
14. Bijkerk C, Houwing-Duistermaat JJ, Valkenburg HA, Meulenbelt I, Hofman A, Breedveld FC, et al. Heritabilities of radiologic osteoarthritis in peripheral joints and of disc degeneration of the spine. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(8): 1729-35.
15. Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004; 12 (Suppl A): S39-44.
16. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. *Osteoarthritis*. *Lancet*. 2015; 386(9991): 376-87.
17. Chen W, Wang Y, Jiang X. Association of two polymorphisms rs3740199 and rs1871054 at ADAM12 with susceptibility of knee osteoarthritis : a systematic review and meta-analysis. *Ann Joint*. 2018; 3(29): 1-9.
18. Hu X, Sun G, Wang W. Association of ADAM 12 polymorphisms with the risk of knee osteoarthritis: meta-analysis of 5,048 cases and 6848 controls. *Rheumatol Int*. 2017; 37(10): 1659-66.
19. Kang B, Zhao F, Zhang X, Deng X, He X. Association between the interaction of SMAD3 polymorphisms with body mass index and osteoarthritis susceptibility. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(6): 7364-70.
20. Su SL, Yang HY, Lee HS, Huang GS, Lee CH, Liu WS, et al. Gene-gene interactions between TGF-beta/Smad3 signalling pathway polymorphisms affect susceptibility to knee osteoarthritis. *BMJ Open*. 2015; 5(6): e007931.
21. Wang T, Liang Y, Li H, Li H, He Q, Xue Y, et al. Single nucleotide polymorphisms and osteoarthritis: an overview and a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(7): e2811.
22. Jiang D, Hao Z, Fan D, Guo W, Xu P, Yin C, et al. Association between GDF5 +104T/C polymorphism and knee osteoarthritis in Caucasian and Asian populations: a meta-analysis based on case-control studies. *J Orthop Surg Res*. 2016; 11(1): 104.
23. Van Meurs JB. Osteoarthritis year in review 2016: genetics, genomics and epigenetics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 25(2): 181-9.
24. Castaño-Betancourt MC, Evans DS, Ramos YF, Boer CG, Metrustry S, Liu Y, et al. Novel genetic variants for cartilage thickness and hip osteoarthritis. *PLoS Genet*. 2016; 12(10): e1006260.
25. Styrkarsdóttir U, Helgason H, Sigurdsson A, Norddahl GL, Agustsdóttir AB, Reynard LN, et al. Whole-genome sequencing identifies rare genotypes in COMP and CHADL associated with high risk of hip osteoarthritis. *Nat Genet*. 2017; 49(5): 801-5.
26. Yau MS, Yerges-Armstrong LM, Liu Y, Lewis CE, Duggan DJ, Renner JB, et al. Genome-wide association study of radiographic knee osteoarthritis in North American Caucasians. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(2): 343-51.
27. Casalone E, Tachmazidou I, Zengini E, Hatzikotoulas K, Hackinger S, Suveges D, et al. A novel variant in GLIS3 is associated with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(4): 620-3.
28. Liu Y, Yau MS, Yerges-Armstrong LM, Duggan DJ, Renner JB, Hochberg MC, et al. Genetic determinants of radiographic knee osteoarthritis in African Americans. *J Rheumatol*. 2017; 44(11): 1652-8.
29. Na Y, Bai R, Zhao Z, Wei Y, Li D, Wang Y, et al. IL1R1 gene polymorphisms are associated with knee osteoarthritis risk in the Chinese Han population. *Oncotarget*. 2017; 8(3): 4228-33.
30. Kerna I, Kisand K, Tamm AE, Kumm J, Tamm AO. Two single-nucleotide polymorphisms in ADAM12 gene are associated with early and late radiographic knee osteoarthritis in Estonian population. *Arthritis*. 2013; 2013: 878126.
31. Sharma AC, Srivastava RN, Srivastava SR, Parmar D, Singh A, Raj S. Association between single nucleotide polymorphisms of SMAD3 and BMP5 with the risk of knee osteoarthritis. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(6): GC01-4.
32. Chu M, Rong J, Wang Y, Zhu L, Xing B, Tao Y, et al. Strong association of the polymorphisms in PBEF1 and knee OA risk: a two-stage population-based study in China. *Sci Rep*. 2016; 6: 19094.
33. Huetink K, van der Voort P, Bloem JL, Nelissen RG, Meulenbelt I. Genetic contribution to the development of radiographic knee osteoarthritis in a population presenting with nonacute knee symptoms a decade earlier. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2016; 9: 57-63.
34. Ozcan SS, Korkmaz M, Balbaloglu O, Percin F, Yilmaz N, Erdogan Y, et al. Polymorphisms in the growth differentiation factor 5 (GDF 5) gene in knee osteoarthritis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017; 27(10): 602-5.
35. Garcia-Alvarado F, Rosales-Gonzalez M, Arellano-Perez-Vertti D, Espino-Silva P, Meza-Velazquez M, Ruiz-Flores P. Association between the SNP rs143383 + 104T/C in the GDF5 gene and the risk of knee osteoarthritis in a population from Northern Mexico: a case-control study. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018; 22(8): 503-6.
36. Zhang L, Zhang L, Zhang H, Wang W, Zhao Y. Association between SMAD3 gene rs12901499 polymorphism and knee osteoarthritis in a Chinese population. *J Clin Lab Anal*. 2018; 32(5): e22383.
37. Huang W, Deng C, Tian F, Gao W, Ding Z, Rao X, et al. A case-control study and meta-analysis reveal the association between COX-2 G-765C polymorphism and primary end-stage hip and knee osteoarthritis. *J Clin Lab Anal*. 2018; 32(6): e22412.
38. Chu M, Zhu X, Wang C, Rong J, Wang Y, Wang S, et al. The rs4238326 polymorphism in ALDH1A2 gene potentially associated with non-post traumatic knee osteoarthritis susceptibility: a two-stage population-based study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 25(7): 1062-7.
39. Blanco FJ, Moller I, Romera M, Rozadilla A, Sanchez-Lazaro JA, Rodriguez A, et al. Improved prediction of knee osteoarthritis progression by genetic polymorphisms: the Arthrotest study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54(7): 1236-43.
40. Zhang R, Yao J, Xu P, Ji B, Luck JV, Chin B, et al. A comprehensive meta-analysis of association between genetic variants of GDF5 and osteoarthritis of the knee, hip and hand. *Inflammation research*. 2015; 64(6): 405-14.
41. Wu Z, Xu XW, Zhang XW. The association of ADAM12 polymorphism with osteoarthritis susceptibility: a meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 13: 821-30.
42. Lou S, Zhao Z, Qian J, Zhao K, Wang R. Association of single nucleotide polymorphisms in ADAM12 gene with susceptibility to knee osteoarthritis: a case-control study in a Chinese Han population. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(8): 5154-9.
43. Lv ZT, Liang S, Huang XJ, Cheng P, Zhu WT, Chen AM. Association between ADAM12 single-nucleotide polymorphisms and knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 5398181.
44. Hao Z, Li X, Dai J, Zhao B, Jiang Q. Genetic effects of rs3740199 polymorphism in ADAM12 gene on knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2017; 12(1): 94.
45. Gálvez-Rosas A, González-Huerta C, Boronio-Cuadra VM, Duarte-Salazar C, Lara-Alvarado L, de los Angeles Soria-Bastida M, et al. A COL2A1 gene polymorphism is related with advanced stages of osteoarthritis of the knee in Mexican Mestizo population. *Rheumatol Int*. 2010; 30(8): 1035-9.
46. Magana J, Galvez-Rosas A, Gonzalez-Huerta C, Duarte-Salazar C, Lara-Alvarado L, Soria-Bastida M, et al. Association of the calcitonin gene (CA) polymorphism with osteoarthritis of the knee in a Mexican mestizo population. *Knee*. 2010; 17(2): 157-60.
47. Arellano R, Hernandez F, Garcia-Sepulveda C, Velasco V, Loera C, Arguello J. The D-repeat polymorphism in the ASPN gene and primary knee osteoarthritis in a Mexican mestizo population: a case-control study. *J Orthop Sci*. 2013; 18(5): 826-31.
48. González-Huerta NC, Boronio-Cuadra VM, Zenteno JC, Cortés-González S, Duarte-Salazar C, Miranda-Duarte A. D14 repeat polymorphism of the asporin gene is associated with primary osteoarthritis of the knee in a Mexican Mestizo population. *Int J Rheum Dis*. 2017; 20(12): 1935-41.
49. Fernandez-Torres J, Hernandez-Diaz C, Espinosa-Morales R, Camacho-Galindo J, Galindo-Sevilla NC, Lopez-Macay A, et al.

- Polymorphic variation of hypoxia inducible factor-1 A (HIF1A) gene might contribute to the development of knee osteoarthritis: a pilot study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015; 16: 218.
50. Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, Scarcelli C, Colaizzo D, Grandone E, et al. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology.* 2007; 133(2): 465-71.
 51. Perkins JR, Acosta-Herrera M, Plaza-Serón MC, Jurado-Escobar R, Doña I, García-Martín E, et al. Polymorphisms in CEP68 gene associated with risk of immediate selective reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacogenomics J.* 2019; 19(2): 191-9.
 52. Doubova SV, Perez-Cuevas R. Quality of care for hip and knee osteoarthritis at family medicine clinics: lessons from Mexico. *Int J Quality Health Care.* 2015; 27(2): 125-31.
 53. Nelson AE. Osteoarthritis year in review 2017: clinical. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018; 26(3): 319-25.
 54. Tsezou A, Satra M, Oikonomou P, Bargiotas K, Malizos KN. The growth differentiation factor 5 (GDF5) core promoter polymorphism is not associated with knee osteoarthritis in the Greek population. *J Orthop Res.* 2008; 26(1): 136-40.
 55. Mishra A, Srivastava RN, Awasthi S, Parmar D, Mishra P. Expression of genes and their polymorphism influences the risk of knee osteoarthritis. *J Nucleic Acids.* 2017; 2017: 3138254.