

# Genética de la Artritis Reumatoide en Chile

PATRICIA CASTRO-SANTOS <sup>(1)</sup>, MARCO ANTONIO MORO-GARCÍA <sup>(2)</sup>, CRISTIÁN MEDRANO <sup>(1A)</sup>, MIGUEL A. GUTIÉRREZ <sup>(3)</sup>, LILITH STANGE <sup>(4)</sup>, ROBERTO DÍAZ-PEÑA <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Talca, Chile.

<sup>(2)</sup> Depto de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

<sup>(3)</sup> Depto de Inmunología Clínica y Reumatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

<sup>(4)</sup> Clínica Ciudad del Mar, Viña del Mar, Chile.

<sup>(a)</sup> Estudiante

---

## Palabras clave:

Artritis reumatoide  
Factores genéticos  
Poblaciones

## RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica crónica y autoinmune, que afecta principalmente a las articulaciones sinoviales. Al igual que ocurre con muchas enfermedades autoinmunes, la etiología de la AR es multifactorial y desconocida. La susceptibilidad genética es evidente en AR, situando su heredabilidad en aproximadamente el 60%. La importancia del conocimiento de los factores genéticos asociados con la AR se sitúa en la contribución a la comprensión de los mecanismos patogénicos de la enfermedad, así como a su aplicación clínica que nos acerque a un tratamiento más personalizado de los pacientes por medio de marcadores de riesgo, diagnóstico y/o pronóstico. En este artículo se revisan los factores genéticos de la AR, y se hace una aproximación a la situación en poblaciones latinoamericanas en general, y chilena en particular.

## Keywords:

Rheumatoid arthritis  
Genetic factors  
Populations

## SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune inflammatory rheumatic disease that affects many tissues and organs, mainly synovial joints. Like many autoimmune diseases, the etiology of RA is multifactorial and unknown. Genetic susceptibility is evident in RA, with its heritability around the 60%. The relevance of the knowledge of the genetic factors associated with RA relies on its contribution to the understanding of the pathological mechanisms of the disease, and the clinical applicability. This better understanding let us develop a more personalized treatment through genetic markers for risk, diagnostic and prognostic. In this paper, genetic factors of RA are reviewed and a general view of the Latin American populations, and particularly Chilean, is made.

---

## Correspondencia:

Roberto Díaz-Peña, PhD.

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile.

5 Poniente nº 1670 Talca, Chile.

e-mail: roberto.diaz@uautonoma.cl

Teléfono: +56 71 2342756

**Fuente de apoyo financiero: Este trabajo ha sido financiado por el Proyecto Fondecyt nº 11130198**

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, de origen autoinmune, sistémica, por ende afecta a muchos tejidos y órganos, principalmente a las articulaciones sinoviales. La enfermedad destruye progresivamente el cartílago y anquilosa las articulaciones, y la reacción inflamatoria causa la posterior erosión del hueso <sup>(1)</sup>. La AR es diagnosticada principalmente entre los 40 y 60 años, afectando más frecuentemente a mujeres. La prevalencia en la población general en la mayoría de los países es de 0,5%-1%. En Latinoamérica la diferencia en favor del género femenino puede ser aún mayor, mientras que se ha estimado una prevalencia entre 0.2% y 0.5% <sup>(2-5)</sup>. A este respecto, la información en Chile es limitada. El único estudio a nivel poblacional ha situado la prevalencia de la enfermedad en un 0.46% <sup>(5)</sup>.

Al igual que ocurre con muchas enfermedades autoinmunes, la etiología de la AR es multifactorial y desconocida. Se han identificado como fuertes factores de riesgo para la AR el cigarrillo <sup>(6)</sup>, el uso de hormonas sexuales femeninas exógenas (anticonceptivos, terapia de reemplazo hormonal en la menopausia) <sup>(7, 8)</sup>, y factores femeninos asociados a la reproducción <sup>(9)</sup>. Otros factores como la contaminación, exposición al alcohol, sílice, periodontitis, entre otros, necesitan más investigación <sup>(10)</sup>. La enfermedad se desarrolla

en individuos genéticamente predispuestos, sometidos a un conjunto de eventos azarosos y ambientales (Figura 1). Dentro de los factores autoinmunes, la presencia de factor reumatoide (FR), un autoanticuerpo, es un criterio de diagnóstico y severidad según el American College of Rheumatology (ACR) <sup>(11)</sup>. Sin embargo, el FR tiene una especificidad muy baja y se detecta en otras enfermedades autoinmunes e infecciosas, y en adultos mayores sanos. Recientemente han sido descritos autoanticuerpos dirigidos contra péptidos citrulinados (ACPA), los cuales muestran mucha mayor especificidad para AR. Por ello, la determinación de ACPA se ha convertido en una parte importante de los actuales criterios de clasificación de la ACR-European League Against Rheumatism (EULAR) para la AR <sup>(12)</sup>. También se ha descrito que los ACPA podrían estar implicados en la patogénesis de la enfermedad <sup>(13)</sup>. En la mayor parte de los casos, los síntomas de la enfermedad se desarrollan gradualmente y se distinguen varias fases (Figura 1). Al alcanzar la “fase preclínica” existen marcadores biológicos que presentan positividad (FR y ACPA por ejemplo), pero es indudable que se requieren nuevos biomarcadores que mejoren el diagnóstico precoz de la enfermedad <sup>(14)</sup>. En este artículo se revisan los factores genéticos de la AR, y se hace una aproximación a la situación en poblaciones latinoamericanas en general, y chilena en particular.

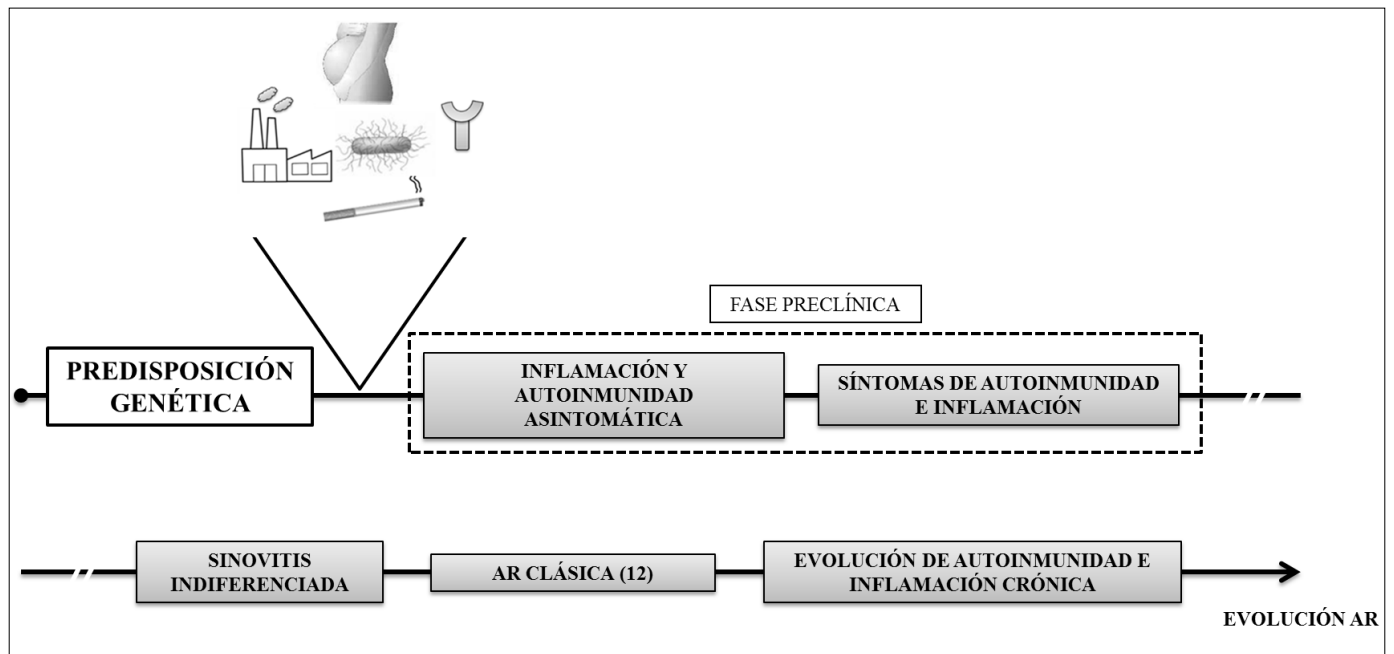


Figura 1. Desarrollo por fases de la AR

## Genética de la Artritis Reumatoide

Para establecer que una determinada enfermedad tiene un componente genético se evalúa la existencia de agrupamiento familiar y se llevan a cabo estudios entre gemelos monocigóticos. En ambos casos, la susceptibilidad genética se ha hecho evidente en AR, estimando la heredabilidad de la enfermedad en aproximadamente el 60%, independientemente de la prevalencia, sexo, edad de inicio o gravedad de la misma <sup>(14)</sup>. Diferentes fenotipos vinculados también han sido asociados con factores genéticos: presencia de ACPA, inicio y progresión de la enfermedad <sup>(15, 16)</sup>. Por esta razón, el conocimiento de la base genética permitirá el desarrollo de un acercamiento más personalizado al tratamiento de los pacientes de AR. Los factores de riesgo genéticos pueden ser clasificados en dos grupos: genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y regiones no MHC.

### Genes MHC

La parte del genoma donde se localiza el MHC humano (HLA) contiene más de 400 loci situados en el cromosoma 6. Entre ellos, los genes HLA de clase I (-A, -B, y -C) y clase II (-DR, -DQ y -DP), codifican proteínas que unen y portan pequeños péptidos a la superficie celular, y que presentan posteriormente al sistema inmune. Por esta razón, la región HLA es crucial para la resistencia o susceptibilidad del individuo frente a diferentes factores patogénicos.

Han pasado más de 35 años desde la publicación de la asociación entre la región HLA y la susceptibilidad a padecer AR, específicamente el alelo HLA-DR4 <sup>(15)</sup>. Desde entonces, se ha demostrado que varios alelos HLA-DRB1 (\*01:01, \*01:02, \*04:01, \*04:04, \*04:05, \*04:08, \*04:09, \*04:10, \*10:01) están asociados a la susceptibilidad o gravedad de la enfermedad <sup>(16)</sup>. Los productos de estos alelos comparten una secuencia de cinco aminoácidos conocida como "epítipo compartido" (EC), que haría que pudiesen presentar el mismo antígeno. Esto nos llevaría a la presentación de péptidos propios artritogénicos o al mimetismo molecular con antígenos no-propios, base de la "hipótesis del EC", según la cual las moléculas DRB1 se unirían al péptido provocando una respuesta inmune que desencadenaría la AR <sup>(16)</sup>. La presencia de estos alelos HLA-DRB1 EC están fuertemente asociados con AR en individuos ACPA-positivos, contribuyendo un 18% a la heredabilidad de la AR seropositiva, y sólo un 2,4% en la seronegativa <sup>(17)</sup>. La relación entre alelos DRB1 EC y ACPA en la patogénesis de la AR ha sido explicada por la unión del péptido citrulinado en la hendidura de las mo-

léculas HLA-DRB1, la consecuente activación de las células CD4+ T y su diferenciación a células Th17, una subpoblación asociada principalmente a procesos autoinmunes <sup>(18)</sup>. Los alelos HLA-DRB1 EC están presentes entre el 64% y el 70% de los pacientes de AR, y en el 55% de sus parientes cercanos; frecuencia significativamente mayor que la observada en las poblaciones control (35,8%) <sup>(19, 20)</sup>. En pacientes de AR ACPA-positivos, el 80% tienen al menos un alelo DRB1 EC, mientras que solo el 49% de los pacientes ACPA-negativos presentan estos alelos. Estas interacciones entre factores de riesgo genéticos y presencia de autoanticuerpos incrementa el riesgo de desarrollar AR en parientes cercanos de pacientes de AR <sup>(20)</sup>.

La hipótesis del EC continúa siendo controvertida, ya que sugiere la existencia de un péptido que no ha sido identificado aún. Así, aunque los alelos HLA-DRB1 que contienen el EC son factores de riesgo de AR generalmente aceptados, las implicaciones inmunológicas de su expresión no están todavía claras. Además, se ha descrito que los EC en el locus HLA-DRB1 no explican totalmente la asociación de la región MHC con la enfermedad <sup>(21-23)</sup>.

### Asociaciones No-HLA

La patogénesis de la AR tiene una base poligénica. Cerca del 50% del riesgo de padecer AR se debe a razones genéticas, y un tercio de este riesgo se debe a los loci HLA <sup>(13)</sup>. Por tanto, parte de la variación genética puede ser explicada por alelos de riesgo no-HLA. Ha habido un aumento exponencial en el número de genes asociados a AR en los últimos años, como se muestra en la Figura 2. Específicamente, además del locus HLA-DRB, unos 46 loci de riesgo no-HLA han sido descritos a partir de estudios de asociación de genoma completo (GWAS), y los consiguientes meta-análisis <sup>(24, 25)</sup>, en su gran mayoría llevados a cabo en poblaciones caucásicas. Los GWAS se consideran una de las principales herramientas para determinar la influencia genética en una enfermedad compleja. Se han realizado un gran número de estudios de este tipo (web). En cada uno, se genotipan al menos 100,000 polimorfismos de nucleótido único (SNPs), en cohortes de más de 1,000 individuos en la mayoría de las ocasiones. Los GWAS aportan una visión objetiva del genoma y una mayor probabilidad de detectar asociaciones con marcadores genéticos específicos.

Recientemente se publicó un estudio donde se descubrieron nuevos loci de riesgo para la AR, elevando el número total a 101 <sup>(26)</sup>. En este trabajo se genotiparon alrededor de 10 millones de SNPs en un total de más de 100,000 indi-

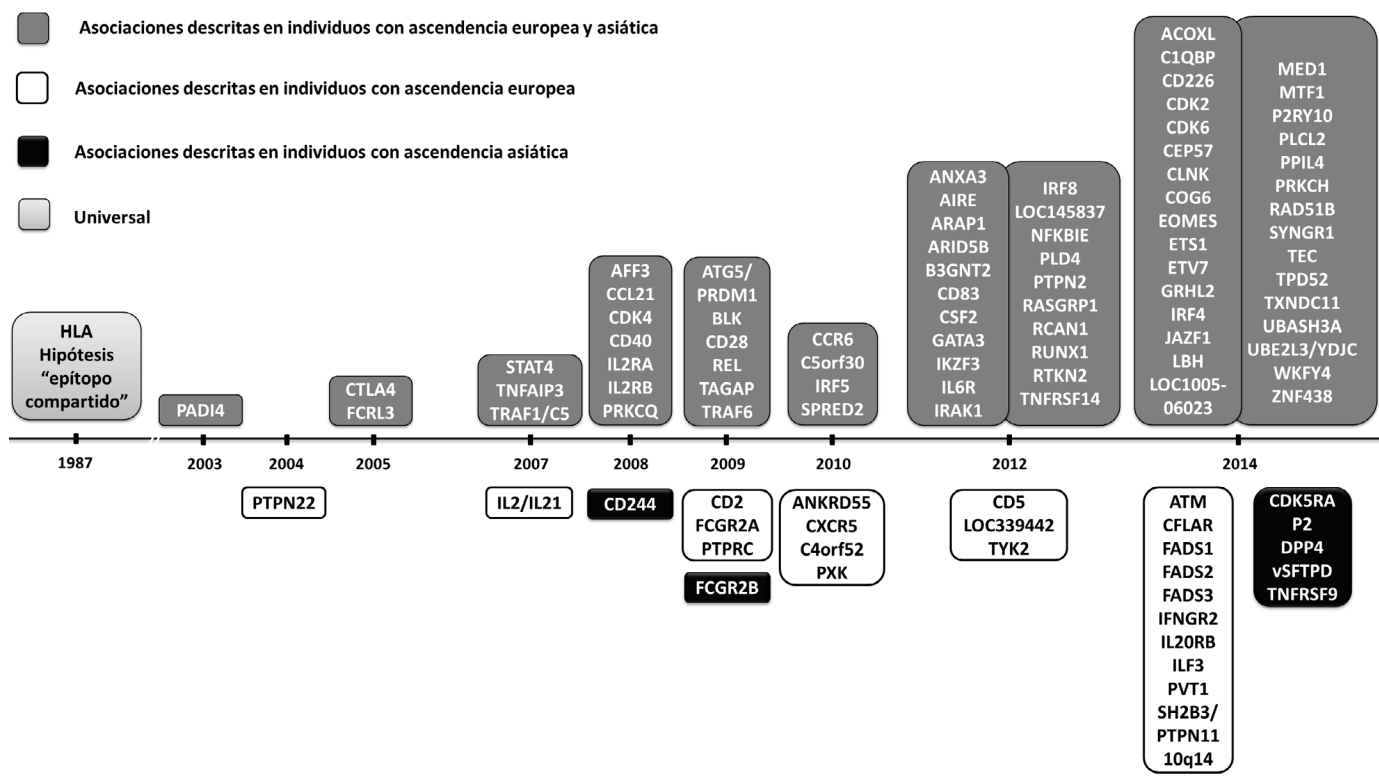


Figura 2. Cronología de la publicación de genes asociados con AR (Adaptada de la publicación de Yamamoto y col. (52))

viduos de procedencia europea y asiática, 29,880 pacientes con AR y 73,758 controles. En resumen, se establecieron 98 genes asociados a la enfermedad. Además, utilizando herramientas bioinformáticas, se evidenció que los descubrimientos acerca de la base genética de las enfermedades complejas podrían contribuir, no sólo al conocimiento de la base biológica, sino también al desarrollo de terapias eficaces.

## Situación en Poblaciones Latinoamericanas en General, y Chile en Particular

La expresión de variantes genéticas es modificada por muchos factores ambientales, y la relevancia del origen étnico en la genética de AR u otras enfermedades es otro factor a tener en cuenta (27). Los latinoamericanos han sido designados erróneamente como “Hispanos” en gran parte de los estudios de asociación genética, considerándose como poblaciones homogéneas. En realidad, el origen y los destinos de las poblaciones no-Amerindias han variado en

el tiempo dependiendo de las migraciones, y el grado de mestizaje varía entre los distintos países latinoamericanos de acuerdo con los componentes de linaje más importantes en cada uno de ellos (28). Aunque se ha hecho un gran progreso en la detección de genes implicados en la susceptibilidad a AR, todavía se conoce poco acerca de la susceptibilidad genética de las poblaciones latinoamericanas. Esto es debido a la dificultad de realizar estudios de asociación en poblaciones con tan alto grado de mestizaje y al hecho de que el poder requerido para identificar asociaciones en estas poblaciones es mayor que el necesario en poblaciones más homogéneas.

Se han publicado varios estudios de asociación en poblaciones amerindias e hispanicas con un alto grado de mestizaje, y la asociación más fuerte fue con la región HLA de clase II. Se han descrito asociaciones genéticas de AR con alelos HLA-DRB1 EC en nativos americanos, mejicanos de linaje americano, población colombiana, población peruana, población brasileña y población mejicana mestiza con una alta proporción de ascendencia europea (29-34). En población chilena, los resultados también han sido publica-

dos en este sentido. En un estudio publicado en 1997, se mostraba cierta heterogeneidad genética, ya que tanto en el desarrollo como en la presentación de formas severas de AR aparecía una cierta independencia de alelos DRB1 EC, en una proporción sustancial de los casos <sup>(35)</sup>. Ya en 2002, otro estudio apoyaba que la presencia de alelos DRB1 EC podía predecir el desarrollo de erosiones, incluso en poblaciones con AR en el los alelos DRB1 EC no son tan frecuente como en las caucasoides <sup>(36)</sup>. En 2001 se publicó un artículo en la Revista Médica de Chile, en el que se daba a conocer 16 años de experiencia en el conocimiento y seguimiento de pacientes de AR mapuches <sup>(37)</sup>. Se analizaron retrospectivamente 308 casos, de los que sólo 106 cumplieron los criterios de inclusión. Desde el punto de vista genético, tan sólo en 60 mapuches se determinó HLA-DR (30 pacientes de AR y 30 controles sanos), observándose cierta tendencia en la asociación de HLA-DR4 en mapuches con la enfermedad (60%) y sanos (40%), aunque lógicamente sin alcanzar una significancia estadística. Volviendo a la perspectiva desde un punto de vista latinoamericano, se ha realizado un meta-análisis en diversas poblaciones estimando la relevancia de los alelos DRB1 en la susceptibilidad a AR <sup>(38)</sup>, confirmando una asociación significativa entre la enfermedad y el gen HLA-DRB1, y validando la hipótesis del EC en poblaciones latinoamericanas.

En un estudio reciente, realizado en individuos latinoamericanos con ascendencia mixta europea y amerindia, se

genotiparon 196.524 SNPs, cubriendo genes previamente asociados con varias enfermedades autoinmunes, en 1.475 pacientes de AR y 1.213 controles sanos <sup>(39)</sup>. Se observó una fuerte asociación genética de AR con la región MHC, con tres efectos independientes, probablemente debido al origen tan diverso de las muestras. También se describieron asociaciones con AR descritas previamente en GWAS realizados en poblaciones asiáticas y europeas, pero con valores de significación moderados. Estas asociaciones incluían a los genes STAT4, IRF5, IL2RA, SPRED2, CCL21 y PTPN22. Además, se identificaron dos nuevas asociaciones, en el gen ENOX1 (cromosoma 13) y en el gen NNA25 (cromosoma 12). Los resultados de este trabajo aportan nuevas perspectivas sobre la base genética de AR en Latinoamérica, y constituyen un empuje para futuros estudios. Desde nuestro grupo de investigación hemos llevado a cabo un estudio de genotipado de alta densidad en genes candidatos (Tabla 1), evaluando su asociación con AR en 313 pacientes con AR y 487 controles sanos, todos de origen chileno. Los criterios de selección de los SNPs fueron: tag-SNPs de genes candidatos, en este caso PTPN22, CTLA4, TNFAIP3, CCR6, STAT4 y PADI4; y SNPs localizados en genes que han sido previamente asociados con artritis reumatoide en estudios de genoma completo (GWAS), llevados a cabo en poblaciones caucasoides y asiáticas <sup>(26)</sup>. En total, analizamos 128 polimorfismos. Aunque estamos en fase de replicación de los resultados, podemos decir qué tal y cómo adelantaba

**Tabla 1.**  
**Número de SNPs incluido y genes a estudiar en el contexto del desarrollo del Proyecto Fondecyt nº 11130198**

tag-SNPs		Polimorfismos identificados en diferentes GWAs en poblaciones caucasoides y asiáticas (Por cada gen especificado se estudiará un SNP concreto)
Gen	Nº SNPs analizados	
PTPN22	7	IRAK1, TLE3, RASGRP1, ARID5B, RUNX1, ANKRD55, RBPJ, CCL21, IL6R, IRF8, IKZF3, POU3F1, RCAN1, CD5, GATA3, CD40, MMEL1, AFF3, IRF5, IL2RB, DDX6, SPRED2, TAGAP, TRAF1, IL2RA, BLK, CD2, CD28, PTPRC, KIF5A, PRKCQ, FCGR2A, PRDM1, IL2-IL21, TRAF6, SYNGR1, COG6, PVT1, PLCL2, LOC100506023, MTF1-INPP5B, JAZF1, CEP57, LBH, ACOXL, TEC, ETV7, CDK6, TDP52, GRHL2, FADS1-FADS2-FADS3, CDK2, SH2B3-PTPN11, RAD51B, TNXNDC11, UBASH3A, EOMES, IRF4, ZNF438, IFNGR2, UBE2L3-YDJC, CLNK, ETS1, C1QBP, MED1, CD226, WDFY4
CTLA4	4	
TNFAIP3	6	
CCR6	9	
STAT4	21	
PADI4	13	

López Herráez D y col. <sup>(39)</sup>, los valores de significación de las asociaciones descritas en GWAS son moderados. En general se acepta que muchas variantes genéticas de riesgo se comparten entre las diferentes poblaciones (Figura 2) <sup>(40)</sup>. Sin embargo, también existen trabajos en los que se evidencian diferencias en la asociación genética a enfermedades en las distintas poblaciones. En el caso de la AR, tanto en el HLA-DRB1 como en regiones no-MHC, existen diferencias de asociación en poblaciones caucásicas y asiáticas (Figura 2) <sup>(41, 42)</sup>. Un buen ejemplo de heterogeneidad genética son las variantes del gen PTPN22. El SNP rs2476601 (Arg620Trp) es uno de los polimorfismos genéticos asociados a AR más estudiados hasta la fecha, pero no es polimórfico en las poblaciones asiáticas <sup>(43)</sup>. Dado que la frecuencia de los alelos de este polimorfismo varía incluso entre poblaciones europeas (siendo mayor en los países del norte), Arg620Trp podría estar bajo presión selectiva de diferentes factores ambientales. Esto sugiere que podría tener gran valor profundizar en la búsqueda de variantes de susceptibilidad en AR características de población chilena, con el objetivo de contribuir a la comprensión de la patogénesis de la enfermedad. El avance en las tecnologías de secuenciación de última generación (NGS) permite abordar este reto.

Una gran parte de la heredabilidad de los caracteres complejos no se ha explicado mediante los GWAS <sup>(44)</sup>. En la AR, los 101 loci de riesgo identificados sólo explican el 5,5% y 4,7% del riesgo total de desarrollar la enfermedad, en europeos y asiáticos respectivamente <sup>(24)</sup>. Se ha sugerido que las variantes raras, o de baja frecuencia, podrían explicar gran parte de la heredabilidad de muchas enfermedades complejas. Estas variantes no estarían siendo capturadas por las tecnologías de genotipado actuales, debido a que la mayoría de los SNPs utilizados en los GWAS son variantes comunes. Recientemente, Diogo D y col. realizaron secuenciación exónica de 25 genes candidatos a ser asociados a AR, extraídos de estudios GWAS <sup>(45)</sup>, en 10 "pools" de ADN de pacientes con AR y 13 "pools" de controles sanos, donde cada "pool" contenía la misma cantidad de ADN perteneciente a 50 individuos. Se identificaron polimorfismos dentro de la región codificante de los genes IL2RA y IL2RB, que demostraron la utilidad de la tecnología NGS en la caracterización de variantes raras que pueden contribuir al riesgo de AR, y ser parte de esa heredabilidad no descrita. La heterogeneidad genética en el caso de la AR es un aspecto clave, porque determinados fenotipos de la enfermedad podrían tener asociada una variante rara particular.

Entre los principales retos en los próximos años está la

identificación de variantes genéticas implicadas en las distintas manifestaciones clínicas de la AR, y con ello predecir la evolución de la enfermedad, pero también establecer los tratamientos farmacológicos basándose en distintos parámetros entre los que se sitúen los datos genéticos, permitiendo así el desarrollo de terapias personalizadas para los pacientes. En este último punto se sitúa la farmacogenética <sup>(46)</sup>, cuyo objetivo en reumatología es definir, desde el punto de vista genético, subgrupos de pacientes que presenten diferentes respuestas a las terapias utilizadas para tratar a los pacientes reumáticos. Aunque es un área de investigación relativamente reciente, existe bibliografía que describe la influencia de la farmacogenética en los tratamientos utilizados en la AR <sup>(46-48)</sup>, si bien no se ha publicado datos relevantes acerca de farmacogenética en AR en poblaciones latinoamericanas. Desde nuestro grupo de investigación estamos estudiando variantes genéticas de interés y evaluando su influencia en la eficacia del tratamiento con metotrexato (MTX) en pacientes con AR chilenos. El MTX es utilizado como tratamiento de primera línea en pacientes de AR en todo el mundo. En cuanto a la farmacogenética, la bibliografía arroja inconsistencia en los resultados <sup>(49)</sup>. La respuesta clínica a MTX y la frecuencia de efectos adversos muestra una gran variabilidad entre pacientes, siendo un área con amplio margen de mejora en sus descubrimientos para lograr el objetivo de optimizar el tratamiento. Aunque el MTX continúa siendo el tratamiento más utilizado en AR, debido a su coste y a la experiencia en su uso, el desarrollo y aplicación de terapias biológicas en la enfermedad han mejorado la calidad de vida de los pacientes de forma relevante (terapias anti-TNF en su mayoría). Sin embargo, la elección del fármaco anti-TNF alimenta otros retos, ya que las terapias tienen un elevado coste y, al igual que ocurre con el MTX, los pacientes con AR muestran gran variabilidad en la respuesta, presentando algunos de ellos efectos adversos. Existen factores demográficos y clínicos que parecen influir en la eficacia terapéutica, pero de manera conjunta contribuyen <20% de la variabilidad en la respuesta anti-TNF <sup>(50)</sup>. Existen estudios que han intentado identificar biomarcadores genéticos que predigan la respuesta ante la administración de anti-TNF, pero aún no se han descrito asociaciones sólidas <sup>(51)</sup>. Sea como fuere, la práctica clínica actual requiere de biomarcadores que permitan llevar a cabo un diagnóstico precoz, así como la correcta estratificación y eficacia en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, y la farmacogenética puede ayudar a ofrecer una terapia farmacológica personalizada.

## Conclusiones

La investigación genómica avanza rápidamente. En los últimos años, diferentes estudios multicéntricos han mostrado los diferentes factores genéticos asociados a la AR, evidenciando gran heterogeneidad entre individuos y poblaciones. Serán necesarios esfuerzos adicionales que permitan buscar factores genéticos que expliquen la heredabilidad de la enfermedad, así como clarificar las diferencias entre los distintos grupos étnicos. Un mejor conocimiento de la base genética de la AR en las poblaciones latinoamericanas, y por ende, de la población chilena, contribuirá a un mayor conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358:903-11.
- Spindler A, Bellomio V, Berman A, *et al.* Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucuman, Argentina. *J Rheumatol* 2002; 29:1166-70.
- Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: A study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004; 31:594-7.
- Cardiel MH, Rojas-Serrano J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:617-24.
- Bennett K, Cardiel MH, Ferraz MB, Riedemann P, *et al.* Community screening for rheumatic disorder: cross cultural adaptation and screening characteristics of the COPCORD Core Questionnaire in Brazil, Chile, and Mexico. The PANLAR-COPCORD Working Group. Pan American League of Associations for Rheumatology. Community Oriented Programme for the Control of Rheumatic Disease. *J Rheumatol.* 1997; 24:160-8.
- Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, *et al*; EIRA Study Group. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:508-511.
- Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a population based study. *J Rheumatol* 2004; 31:207-213.
- Walitt B, Pettinger M, Weinstein A, *et al*; Women's Health Initiative Investigators. Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis: the women's health initiative randomized controlled trials. *Arthritis Rheum* 2008; 59:302-10.
- Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3458-67.
- Karlson EW, Deane K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38:405-26.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, *et al.* 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:1580-8.
- MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, *et al.* Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000; 43:30-7.
- Castro-Santos P, Laborde CM, Díaz-Peña R. Genomics, proteomics and metabolomics: their emerging roles in the discovery and validation of rheumatoid arthritis biomarkers. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33:279-86.
- Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1978; 298:869-71.
- Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30:1205-13.
- van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes RE, *et al.* Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:916-23.
- Arend WP, Firestein GS. Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8:573-86.
- Ärlestig L, Mullazehi M, Kokkonen H, *et al.* Antibodies against cyclic citrullinated peptides of IgG, IgA and IgM isotype and rheumatoid factor of IgM and IgA isotype are increased in unaffected members of multicase rheumatoid arthritis families from northern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:825-9.
- Kolfenbach JR, Deane KD, Derber LA, O'Donnell C, *et al.* A prospective approach to investigating the natural history of pre-clinical rheumatoid arthritis (RA) using first-degree relatives of probands with RA. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1735-42.
- Ding B, Padyukov L, Lundström E, Seielstad M, *et al.* Different patterns of associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in the extended major histocompatibility complex region. *Arthritis Rheum* 2009; 60:30-8.
- Lee HS, Lee AT, Criswell LA, Seldin MF, *et al.* Several regions in the major histocompatibility complex confer risk for anti-CCP-antibody positive rheumatoid arthritis, independent of the DRB1 locus. *Mol Med* 2008; 14:293-300.
- Vignal C, Bansal AT, Balding DJ, *et al.* Genetic association of the major histocompatibility complex with rheumatoid arthritis implicates two non-DRB1 loci. *Arthritis Rheum* 2009; 60:53-62.
- Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, *et al.* Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet* 2010; 42:508-14.
- Eyre S, Bowes J, Diogo D, Lee A, Barton A, Martin P, *et al*; Biologics in Rheumatoid Arthritis Genetics and Genomics Study Syndicate; Wellcome Trust Case Control Consortium, Concannon P, Onengut-Gumuscu S, Rich SS, Deloukas P, Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Rodriguez L, Ärlestig L, Martin J, Rantapää-Dahlqvist S, Plenge RM, Raychaudhuri S, Klareskog L,

- Gregersen PK, Worthington J. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2012; 44:1336-40.
26. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S, Graham RR, Manoharan A, Ortmann W, Bhangale T, Denny JC, Carroll RJ, Eyler AE, Greenberg JD, *et al*; RACI consortium; GARNET consortium, Eyre S, Bowes J, Barton A, de Vries N, Moreland LW, Criswell LA, Karlson EW, Taniguchi A, Yamada R, Kubo M, Liu JS, Bae SC, Worthington J, Padyukov L, Klareskog L, Gregersen PK, Raychaudhuri S, Stranger BE, De Jager PL, Franke L, Visscher PM, Brown MA, *et al*. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 2014; 506:376-81.
  27. Caulfield T, Fullerton SM, Ali-Khan SE, Arbour L, *et al*. Race and ancestry in biomedical research: exploring the challenges. *Genome Med* 2009; 1:8.
  28. Sans M. Admixture studies in Latin America: from the 20th to the 21st century. *Hum Biol* 2000; 72:155-77.
  29. del Rincón I, Escalante A. HLA-DRB1 alleles associated with susceptibility or resistance to rheumatoid arthritis, articular deformities, and disability in Mexican Americans. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1329-38.
  30. El-Gabalawy HS, Robinson DB, Hart D, Elias B, *et al*. Immunogenetic risks of anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in a North American Native population with rheumatoid arthritis and their first-degree relatives. *J Rheumatol* 2009; 36:1130-5.
  31. Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD, Arcos-Burgos M. Rheumatoid arthritis association in Colombian population is restricted to HLA-DRB1\*04 QRRRA alleles. *Genes Immun* 2002; 3:56-8.
  32. Castro F, Acevedo E, Ciusani E, Angulo JA, *et al*. Tumour necrosis factor microsatellites and HLA-DRB1\*, HLA-DQA1\*, and HLA-DQB1\* alleles in Peruvian patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:791-5.
  33. Usnayo MJ, Andrade LE, Alarcon RT, Oliveira JC, *et al*. Study of the frequency of HLA-DRB1 alleles in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51:474-83.
  34. Ruiz-Morales JA, Vargas-Alarcón G, Flores-Villanueva PO, Villarreal-Garza C, *et al*. HLA-DRB1 alleles encoding the "shared epitope" are associated with susceptibility to developing rheumatoid arthritis whereas HLA-DRB1 alleles encoding an aspartic acid at position 70 of the beta-chain are protective in Mexican Mestizos. *Hum Immunol* 2004; 65:262-9.
  35. González A, Nicovani S, Massardo L, Aguirre V, Cervilla V, Lanchbury JS, Jacobelli S. Influence of the HLA-DR beta shared epitope on susceptibility to and clinical expression of rheumatoid arthritis in Chilean patients. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:191-3.
  36. Massardo L, Gareca N, Cartes MA, Cervilla V, González A, Jacobelli S. The presence of the HLA-DRB1 shared epitope correlates with erosive disease in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:153-6.
  37. Kaliski S, Bustos L, Artigas C, Alarcón C, *et al*. Rheumatoid arthritis among mapuche aborigines. A 16 years experience in the IX Region of the Chile. *Rev Med Chil.* 2001;129:253-8.
  38. Delgado-Vega AM, Anaya JM. Meta-analysis of HLA-DRB1 polymorphism in Latin American patients with rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007; 6:402-8.
  39. López Herráez D, Martínez-Bueno M, Riba L, García de la Torre I, *et al*. Rheumatoid arthritis in Latin Americans enriched for Amerindian ancestry is associated with loci in chromosomes 1, 12, and 13, and the HLA class II region. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1457-67.
  40. Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, *et al*. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat Genet* 2012; 44:511-6.
  41. Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, *et al*. A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genet* 2010; 42:515-9.
  42. Danoy P, Wei M, Johanna H, Jiang L, *et al*. Association of variants in MMEL1 and CTLA4 with rheumatoid arthritis in the Han Chinese population. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1793-7.
  43. Mori M, Yamada R, Kobayashi K, Kawaida R, Yamamoto K. Ethnic differences in allele frequency of autoimmune-disease-associated SNPs. *J Hum Genet* 2005; 50:264-6.
  44. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, *et al*. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009; 461:747-53.
  45. Diogo D, Kurreeman F, Stahl EA, Liao KP, Gupta N, Greenberg JD, Rivas MA, Hickey B, Flannick J, Thomson B, Guiducci C, Ripke S, Adzhubey I, Barton A, Kremer JM, Alfredsson L; Consortium of Rheumatology Researchers of North America; Rheumatoid Arthritis Consortium International, Sunyaev S, Martin J, Zhernakova A, Bowes J, Eyre S, Siminovitch KA, Gregersen PK, Worthington J, Klareskog L, Padyukov L, Raychaudhuri S, Plenge RM. Rare, low-frequency, and common variants in the protein-coding sequence of biological candidate genes from GWASs contribute to risk of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2013; 92:15-27.
  46. Davila L, Ranganathan P. Pharmacogenetics: implications for therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7:537-50.
  47. Umičević Mirkov M, Cui J, Vermeulen SH, Stahl EA, *et al*. Genome-wide association analysis of anti-TNF drug response in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1375-81.
  48. Plant D, Bowes J, Potter C, Hyrich KL, Morgan AW, Wilson AG, Isaacs JD; Wellcome Trust Case Control Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register, Barton A. Genome-wide association study of genetic predictors of anti-tumor necrosis factor treatment efficacy in rheumatoid arthritis identifies associations with polymorphisms at seven loci. *Arthritis Rheum* 2011; 63:645-53.
  49. Malik F, Ranganathan P. Methotrexate pharmacogenetics in rheumatoid arthritis: a status report. *Pharmacogenomics* 2013; 14:305-14.
  50. Oliver J, Plant D, Webster AP, Barton A. Genetic and genomic markers of anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis. *Biomark Med* 2015; 9:499-512.
  51. Ranganathan P. Rheumatoid arthritis: Biomarkers of response to TNF inhibition in RA. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11:446-8.
  52. Yamamoto K, Okada Y, Suzuki A, Kochi Y. Genetics of rheumatoid arthritis in Asia--present and future. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11:375-9.