

Peran Gen *TNFRSF11B* sebagai Pemicu Osteoporosis Sekunder pada Pasien Artritis Reumatoid

Nur A. Ali¹, Dika P. Destiani^{2,3}, Riezki Amalia^{2,3}

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ³Pusat Unggulan Iptek-Inovasi Pelayanan Kefarmasian, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

Abstrak

Artritis reumatoid (AR) adalah kelainan autoimun sistemik yang menyebabkan peradangan luas dan persisten pada lapisan sendi sinovial. Pasien dengan AR memiliki risiko lebih besar terkena osteoporosis sekunder. Osteoporosis (OP) sekunder adalah komplikasi umum dari radang sendi seperti AR. Prevalensi OP sekunder pada pasien AR di berbagai belahan dunia dilaporkan antara 22% hingga 36%. Beberapa polimorfisme genetik dapat memengaruhi timbulnya penyakit osteoporosis. Proses *remodeling* tulang erat kaitannya dengan *receptor activator nuclear factor-κB ligand* (RANKL)/RANK dan osteoprotegerin (OPG). RANKL/RANKL/OPG adalah memiliki peran penting dalam osteoklastogenesis, karena OPG mampu menghambat diferensiasi dan aktivasi osteoklas. Kajian pustaka ini membahas mengenai hubungan polimorfisme gen *TNFRSF11B* yang mengkode protein OPG dengan risiko osteoporosis sekunder pada penderita AR. Metode yang digunakan pada kajian pustaka ini adalah dengan penelusuran artikel penelitian dan artikel *review* dari *Pubmed*, *Cochrane Library*, dan *Medline* dengan kata kunci “*TNFRSF11B polymorphism*”, “*osteoprotegerin polymorphism*”, “*rheumatoid arthritis*”, dan “*secondary osteoporosis*”. Sebagai hasil kajian pustaka, didapatkan beberapa simpulan berbeda dari studi pengaruh polimorfisme gen *TNFRSF11B* terhadap OP sekunder pada AR. Gen *TNFRSF11B* memiliki beberapa polimorfisme yang erat kaitannya dengan *remodeling* tulang, di antaranya adalah C950T, G1181C, A163G, T245G dan rs4876869.

Kata kunci: Artritis reumatoid, osteoporosis sekunder, polimorfisme, *TNFRSF11B*

The Roles of *TNFRSF11B* Genes as a Trigger for Secondary Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis Cases

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disorder responsible for widespread and persistent inflammation of the synovial joint lining. Hence, victims are prone to greater risk of developing secondary osteoporosis (OP), a common complication of arthritis. The global prevalence of secondary OP among RA patients is estimated between 22-36%, although certain genetic polymorphisms pose a possible influence. Also, bone remodeling is closely related to the receptor activator nuclear factor-κB ligand (RANKL)/RANK and osteoprotegerin (OPG). The variables play a significant role in osteoclastogenesis, due to the ability of OPG to inhibit osteoclast differentiation and activation. This literature review discusses the relationship of *TNFRSF11B* gene polymorphisms that encode OPG protein with the risk of developing secondary osteoporosis in RA patients. The research method encompassed exploring similar articles from Pubmed, Cochrane Library, and Medline, using particular keywords, such as “*TNFRSF11B polymorphism*”, “*osteoprotegerin polymorphism*”, “*rheumatoid arthritis*” and “*secondary osteoporosis*”. Several distinct conclusions were obtained after analyzing the effects of *TNFRSF11B* gene polymorphisms on secondary OP in RA cases. Furthermore, the *TNFRSF11B* gene showed various polymorphisms closely related to bone remodeling, including C950T, G1181C, A163G, T245G and rs4876869.

Keywords: Polymorphism, rheumatoid arthritis, secondary osteoporosis, *TNFRSF11B*

Korespondensi: apt. Dika P. Destiani, M.Farm., Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik/Pusat Studi Pengembangan Sediaan Farmasi Fakultas Farmasi/Pusat Unggulan Iptek-Inovasi Pelayanan Kefarmasian, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat 45363, Indonesia, email: dika.pramita@unpad.ac.id

Naskah diterima: 17 Mei 2020, Diterima untuk diterbitkan: 8 Junii 2021, Diterbitkan: 30 September 2021

Pendahuluan

Artritis reumatoid (AR) merupakan kelainan autoimun sistemik yang menyebabkan peradangan luas dan persisten pada lapisan sendi sinovial.¹ AR memengaruhi lapisan sendi sinovial dan dapat menyebabkan kecacatan progresif dan kematian dini. Manifestasi klinis AR yaitu artralgia, pembengkakan, kemerahan,² serta pembatasan gerakan dalam melakukan aktivitas seperti kesulitan berjalan dan menggunakan tangan.³ Prevalensi global AR pada tahun 2010 diperkirakan 0,24% dan sekitar dua kali lebih tinggi pada wanita dibandingkan dengan pria. Tidak dilaporkan perubahan prevalensi sejak 1990.⁴ Prevalensi AR memuncak pada usia yang lebih tua dan diperkirakan jumlah orang yang hidup dengan AR akan terus meningkat di masa depan.⁴

Etiologi AR adalah multifaktorial dengan peran faktor lingkungan, gaya hidup, dan genetik.⁵ Ciri khas penyakit ini adalah aktivasi sel imun dan peradangan dengan keterlibatan sel T, sel B, makrofag, dan sel mast.² Sel-sel ini menghasilkan sitokin seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), interferon-gamma (IFN- γ), *granulocyte macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF), interleukin (IL)-1, 6, 13, 15 dan 17, serta berperan penting dalam peradangan sinovium serta kerusakan sendi di sekitarnya dan karenanya dijadikan sebagai target terapi.⁶ Terdapat pula peran sejumlah mediator peradangan lain dalam patogenesis penyakit ini.

Pasien dengan AR memiliki risiko lebih besar terkena osteoporosis sekunder dan fraktur jika dibandingkan populasi umum.⁷ Fraktur dapat berpengaruh pada morbiditas dan mortalitas pasien dengan osteoporosis primer, dan beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa risiko patah tulang belakang atau tulang pinggul lebih tinggi pada pasien dengan AR dibanding mereka dengan osteoporosis primer.⁸

Osteoporosis (OP) sekunder merupakan

komplikasi umum dari radang sendi seperti AR.⁹ Patogenesis pengeroposan tulang pada pasien AR melibatkan status peradangan, pelepasan sitokin dan produksi autoantibodi.¹⁰ Sitokin TNF- α , Interleukin-6 (IL-6), dan Interleukin-1 (IL-1) dapat secara langsung dan tidak langsung mengaktifkan osteoklas yang kemudian menginduksi pengeroposan tulang. Selain itu, sitokin inflamasi dapat menghentikan aktivasi osteoblas. Proses peradangan yang terjadi dapat menyebabkan osteoporosis melalui pelepasan proteinase secara sistemik dan lokal (*metalloproteinases*) yang secara langsung dapat merusak jaringan tulang.¹¹

Beberapa faktor dapat menambah risiko perkembangan osteoporosis pada pasien AR. Selain faktor-faktor risiko osteoporosis yang umum di AR seperti jenis kelamin wanita dan BMI rendah, lansia, gaya hidup, dan riwayat keluarga, risiko lebih meningkat pada pasien yang memiliki penyakit berkepanjangan, imobilitas dan penurunan kapasitas fungsional, serta pengobatan yang sering menggunakan glukokortikoid.^{12,13} Prevalensi OP sekunder pada pasien AR di berbagai belahan dunia dilaporkan antara 22% hingga 36%.¹⁴

Proses permodelan tulang erat kaitannya dengan *nuclear factor- κ B* (RANK)/*receptor activator for nuclear factor- κ B ligand* (RANKL), dan osteoprotegerin (OPG). Berdasarkan patogenesisisnya, tampak bahwa tidak hanya osteoblas tetapi juga T limfosit yang teraktivasi memainkan peran penting dalam patogenesis AR dan OP karena dapat menghasilkan RANKL yang merangsang diferensiasi dan aktivasi osteoklas.¹⁵ Ketiga protein ini termasuk dalam superfamili TNF- α dan memiliki pola ekspresi yang berbeda; RANKL diekspresikan dalam osteoblas yang berperan dalam diferensiasi osteoklas.¹⁶ OPG mampu mengenali dan mengikat RANKL, sehingga menghalangi interaksinya dengan RANK dan akibatnya mampu menghambat diferensiasi dan aktivasi osteoklas.¹⁷

OPG dikode oleh gen *TNFRSF11B* yang merupakan anggota superfamili *receptor tumor necrosis factor 11b*. Perubahan yang terjadi pada *TNFRSF11B* mampu memengaruhi OPG yang dibentuk. Oleh sebab itu, faktor genetik adalah salah satu variabel yang berkontribusi untuk memberikan pengaruh terhadap perkembangan osteoporosis pada AR, dalam konteks ini, beberapa polimorfisme genetik diperkirakan dapat memengaruhi laju presentasi osteoporosis.¹⁸ Dalam artikel *review* ini, akan dibahas bagaimana polimorfisme gen *TNFRSF11B* sebagai pemicu osteoporosis sekunder pada pasien artritis reumatoid.

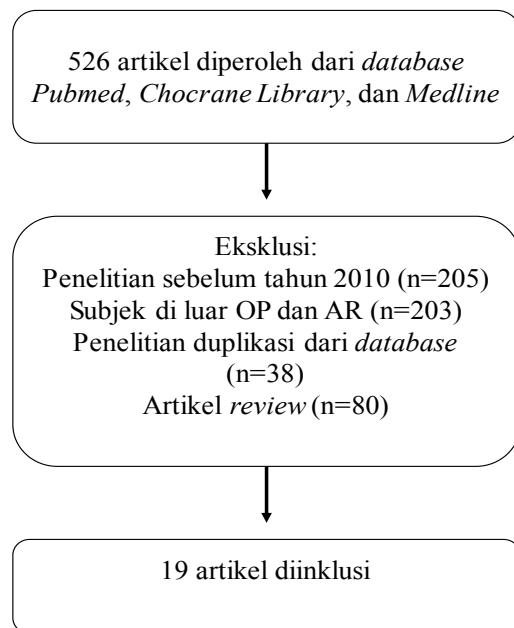
Metode

Penelusuran artikel penelitian dalam artikel *review* ini dilakukan melalui *database Pubmed, Cochrane Library, dan Medline* yang terpublikasi dalam kurun waktu 10 tahun terakhir yaitu dari tahun 2010–2020 dan menggunakan subjek medis. Kata kunci yang digunakan dalam penelusuran literatur ini adalah “*TNFRSF11B polymorphism in rheumatoid arthritis*”, dan “*osteoprotegerin polymorphism in osteoporosis*”. Kriteria

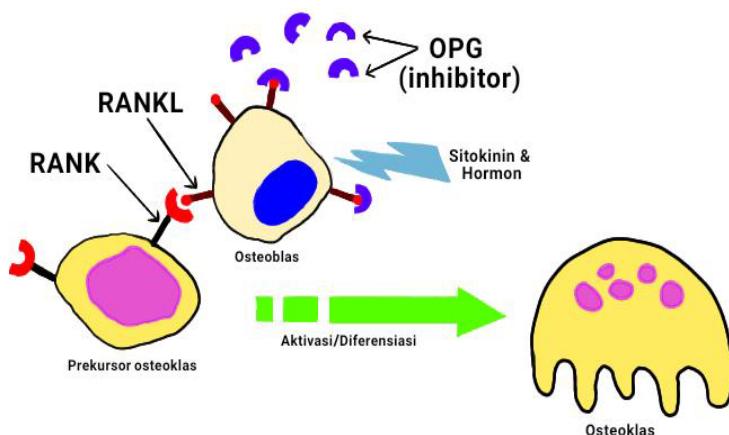
eksklusi dalam penyusunan artikel *review* ini adalah penelitian di bawah tahun 2010, subjek di luar OP dan AR, penelitian duplikasi dari *database* dan sumber dari artikel *review*. Jurnal berhubungan dengan polimorfisme gen *TNFRSF11B* sejumlah 19 jurnal (Gambar 1).

Hasil

Sejumlah penelitian telah dilakukan untuk melakukan identifikasi varian genetik yang bertanggung jawab pada kerentanan terhadap penyakit dan untuk memahami fisiologi tulang pada tingkat molekuler. Studi polimorfisme pada sejumlah gen telah dikaitkan dengan peningkatan jumlah kejadian fraktur dan/atau rendahnya kepadatan mineral tulang (*bone mineral density, BMD*) pada penderita OP.¹⁹ Pada Gambar 2, dijelaskan proses permodelan tulang yang erat kaitannya dengan RANK, RANKL, dan OPG. Pada proses ini, OPG berperan mampu mengenali dan berikatan dengan RANKL sehingga proses maturisasi osteoklas terhambat yang lalu menyebabkan ketidakseimbangan jumlah osteoblast dan osteoklas.^{16,20} Karena perannya yang penting dalam biologi tulang, gen *TNFRSF11B*,



Gambar 1 Bagan Proses Pencarian Literatur



Gambar 2 Proses Permodelan Tulang (Diadaptasi dari Hoes *et al.* (2015))⁶⁴

Kontrol diferensiasi osteoklas oleh jalur sinyal RANK/RANKL/OPG. RANKL dibentuk oleh osteoblas dan sel-sel stroma sumsum tulang dan berikatan dengan reseptor RANK pada sel-sel prekursor osteoklas dan osteoklas dewasa. Interaksi ini mendorong diferensiasi dan aktivasi osteoklas. OPG juga dibentuk oleh sel-sel stroma sumsum tulang serta osteoblas dan menetralkan RANKL. Oleh karena itu, OPG memiliki efek penghambatan pada diferensiasi dan aktivasi osteoklas.

yang mengkode osteoprotegerin (OPG), telah dianggap sebagai kandidat gen untuk osteoporosis.²¹

Polimorfisme gen *TNFRSF11B* yang mengkode OPG telah dipelajari dalam berbagai penyakit tulang. Namun, hubungan antara kadar OPG dan perkembangan lesi tulang terlepas dari RANKL belum diketahui.²² Beberapa studi telah mampu mengidentifikasi polimorfisme nukleotida tunggal (*Single Nucleotida Polymorphism*, SNP), gen *TNFSF11* (RANKL) dan *TNFRSF11B* (OPG) dalam hubungannya dengan osteoporosis atau kepadatan tulang yang rendah.²³ Ekspresi berlebih dari OPG dapat menginduksi peningkatan kepadatan tulang dan mencegah terjadinya pengerosan tulang.^{24,25} Ekspresi OPG berlebih dapat memblokir pematangan osteoklas; sebaliknya, level ekspresi yang menurun dapat menyebabkan peningkatan resorpsi tulang dan osteoporosis. Mutasi pada promotor *TNFRSF11B* dapat berpengaruh pada level transkripsi dan translasi OPG.²³ OPG yang dikodekan pada manusia oleh gen *TNFRSF11B* terletak pada 8q24.12 dan memiliki beberapa polimorfisme, termasuk C950T, G1181C, A163G, T245G, dan rs4876869 seperti terdapat pada Tabel 1.

Polimorfisme C950T (rs2073617)

Polimorfisme C950T (rs2073617) terletak pada daerah promotor, berdekatan dengan area respons *transforming growth factor-beta* (TGF-β), dan berada pada 129bp bagian upstream TATA box.²⁶ TGF-β mampu meningkatkan sekresi protein OPG dalam sel BALC dan memberikan bukti bahwa TGF-β secara langsung mampu menstimulasi aktivitas promotor OPG dalam percobaan menggunakan sel osteosarkoma UMR106.²⁶ Mutasi pada promotor *TNFRSF11B* dapat berpengaruh pada level transkripsi dan translasi OPG,²³ sehingga jika terjadi mutasi pada bagian ini akan memengaruhi jumlah OPG yang di sekresikan. Studi polimorfisme *TNFRSF11B* dengan uji reporter luciferase yang dilakukan oleh Vidal *et al.* (2011) mengungkapkan bahwa ekspresi gen yang dipengaruhi oleh polimorfisme C950T akan menyebabkan ekspresi alel C dengan BMD yang rendah secara signifikan lebih tinggi dari kondisi normal.²⁷

Penelitian *cross-sectional* yang dilakukan oleh Zavala-Cerna *et al.* (2015) menggunakan data genotip dan BMD di tulang belakang lumbar dan leher femoral terhadap wanita Mexico-Mestizo dengan subjek 81 pasien

Tabel 1 Single Nucleotide Polymorphism (SNP) pada Gen *TNFRSF11B*

SNP	Lokasi	Peneliti	Negara (Etnis)	Jumlah	Hasil
C950T rs2073617	Promotor	Zavala-Cerna <i>et al.</i> ²⁸	Mexico (Mestizo)	81 pasien wanita AR dan 52 kontrol sehat	Frekuensi alel C meningkat dan distribusi alel polimorfisme C950T signifikan.
		Wang <i>et al.</i> ²⁹	Cina	541 wanita postmenopause dan 554 kontrol sehat	Terdapat hubungan yang signifikan antara SNP C950T dengan kejadian fraktur radius distal.
		Tang <i>et al.</i> ³⁰	Cina	-	Polimorfisme C950T terdapat hubungan dengan BMD rendah pada penderita OP.
		Park <i>et al.</i> ³¹	Korea Selatan	987 responden	Tidak ada hubungan antara polimorfisme C950T dengan BMD rendah pada populasi di Korea.
G1181C rs2073618	Ekson 1	Navarro-Valdivia <i>et al.</i> ³⁴	Mexico (Mestizo)	176 wanita dan 80 kontrol sehat	Frekuensi genotip GG pada pasien BMD rendah dan normal hampir sama. Tidak ada hubungan antara polimorfisme rs2073618 dengan BMD rendah.
		Xu <i>et al.</i> ³⁵	Cina Han	200 pasien osteoporosis dan 201 kontrol sehat	Ditemukan hubungan signifikan antara polimorfisme ini dengan peningkatan risiko AR pada populasi Cina Han.
		Assman <i>et al.</i> ³⁶	Jerman	534 responden sakit dan 516 kontrol sehat	Tidak ada hubungan antara rs2073618 dan risiko AR pada populasi Kaukasia.
		Ye <i>et al.</i> ³⁷	Cina	574 responden sakit dan 804 kontrol sehat	Terdapat hubungan polimorfisme pada gen <i>TNFRSF11B</i> dengan perubahan osteoporosis
		Sheng <i>et al.</i> ³⁸	Cina	227 wanita postmenopause dengan osteoporosis dan 189 kontrol sehat	Terdapat hubungan yang signifikan antara polimorfisme pada gen <i>TNFRSF11B</i> dengan kejadian osteoporosis.
		Vidal <i>et al.</i> ²⁷	Malta	147 wanita postmenopause	Tidak ditemukan efek polimorfisme G1181C pada OP wanita postmenopause.
		Piedra <i>et al.</i> ⁴⁰	Kaukasian	298 responden sakit dan 328 kontrol sehat	Hasil yang tidak signifikan antara polimorfisme G1181C dengan kejadian OP.

Keterangan: SNP=Single Nucleotide Polymorphism; BMD=Bone mineral density; OP=Osteoporosis ; AR=Arthritis reumatoïd ; LD=Linkage disequilibrium.

Tabel 1 Single Nucleotide Polymorphism (SNP) pada Gen TNFRSF11B (Tabel Lanjutan)

SNP	Lokasi	Peneliti	Negara (Etnis)	Jumlah	Hasil
A163G rs3102735	Promotor	Hussien <i>et al.</i> ⁴⁴	Mesir (Egyptian)	200 painen AR dan 150 kontrol sehat	Genotipe GG homozigot dan alel G secara signifikan meningkatkan risiko AR dan osteoporosis.
		Krajcovicova <i>et al.</i> ⁴¹	Denmark	284 wanita postmenopause	Polimorfisme A163G dapat meningkatkan dan menurunkan risiko OP.
		Jessica <i>et al.</i> ⁴⁵	Meksiko	71 pasien AR	Polimorfisme A163G tidak memiliki hubungan dengan penderita AR dan OP, namun penelitian ini menemukan hubungan homozigot GG lebih terkait dengan BMD rendah.
rs4876869	Ekson 2	Vidal <i>et al.</i> ²⁷	Malta	147 wanita postmenopause	Polimorfisme rs4876869 tidak menunjukkan hasil yang signifikan pada kejadian osteoporosis.
		Zavala-Cerna <i>et al.</i> ²⁸	Mexico (Mestizo)	81 pasien wanita AR dan 52 kontrol sehat	Polimorfisme yang menunjukkan hubungan positif dengan suatu penyakit dapat berfungsi sendiri atau berada dalam LD dengan varian terdekat lainnya (C950T dan rs4876869).
		Panach <i>et al.</i> ⁴⁶	Spanyol	797 wanita	Tidak ada hubungan yang antara SNP dan BMD
T245G rs3134069	Promotor	Boroňová <i>et al.</i> ⁴⁷	Slovakia (Slovak)	200 wanita postmenopause dengan osteoporosis dan 200 kontrol sehat	Distribusi genotip GG signifikan antara pasien dengan osteoporosis dan kontrol normal.
		Krajcovicova <i>et al.</i> ⁴¹	Denmark	284 wanita postmenopause	Polimorfisme T245G gen OPG dikaitkan dengan BMD.
		Wu <i>et al.</i> ⁴⁸	Cina	125 responden sakit dan 138 kontrol sehat	Terdapat hubungan polimorfisme T245G dengan rendahnya BMD.
		Cai <i>et al.</i> ⁴⁹	Cina	205 pasien AR dan 171 kontrol sehat	Tidak menunjukkan hasil yang signifikan polimorfisme T245G dengan kejadian OP.
		Rojano-mejía <i>et al.</i> ⁵⁰	Meksiko	750 wanita postmenopause	Tidak terdapat hubungan antara T245G dengan rendahnya BMD.
		Sheng <i>et al.</i> ³⁸	Cina	227 wanita postmenopause dengan osteoporosis dan 189 kontrol sehat	Terdapat hubungan antara polimorfisme T245G dengan kejadian fraktur osteoporosis.

Keterangan: SNP=Single Nucleotide Polymorphism; BMD=Bone mineral density; OP=Osteoporosis ; AR=Arthritis reumatoid ; LD=Linkage disequilibrium.

AR dan 52 responden sehat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara SNP C950T (rs2073617) pada gen OPG dengan kejadian osteoporosis pada pasien AR. Berdasarkan hasil BMD, didapatkan hasil 33,3% normal dan 66,7% menderita osteopenia/osteoporosis dengan responden penderita AR. Sedangkan hasil penentuan genotip gen *TNFRSF11B* yang dilakukan dengan metode *Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP) menemukan tingginya frekuensi alel C SNP C950T (rs2073617) gen *TNFRSF11B* pada pasien AR dibandingkan dengan responden sehat. Diperoleh perbedaan yang signifikan distribusi alel dari C950T. Dibutuhkan studi lebih lanjut dengan meningkatkan ukuran sampel untuk menjelaskan apakah SNP C950T (rs2073617) dapat dikaitkan dengan osteoporosis pada AR.²⁸

Wang *et al.* (2012) melakukan penelitian terhadap 541 wanita postmenopausal dengan osteoporosis fraktur dan 554 kontrol sehat etnis Cina Han, dan hasilnya, ditemukan hubungan yang signifikan antara SNP C950T dengan kejadian fraktur radius distal.²⁹ Sama dengan penelitian sebelumnya, penelitian Tang *et al.* (2019) menunjukkan bahwa polimorfisme C950T terdapat hubungan dengan BMD rendah pada penderita OP.³⁰ Park *et al.* (2014) melaporkan bahwa tidak ada hubungan antara polimorfisme C950T dengan BMD rendah pada populasi di Korea.³¹

Polimorfisme G1181C (rs2073618)

SNP rs2073618 mengalami transversi basa G menjadi C pada posisi nukleotida 1181 ekson 1 sehingga menghasilkan perubahan Lys3Asn, yaitu perubahan asam amino ketiga, dari lisin (AAG) menjadi asparagin (AAC).³² Ekson 1 gen OPG mengkodekan sinyal peptida OPG, yang diperlukan agar OPG dapat disekresikan dari dalam sel. Lisin adalah asam amino basa, sedangkan asparagin adalah asam amino polar yang tidak bermuatan.³² Mutasi asam amino basa dalam sinyal peptida secara drastis

memengaruhi kinetika sekretori.³³ Individu dengan genotipe Asn-Asn memiliki kadar serum OPG yang lebih rendah. Namun, mekanisme yang tepat pada SNP ini yang memengaruhi kinetika sekretori OPG perlu dijelaskan oleh studi fungsional lebih lanjut.³²

SNP rs2073618 pada gen *TNFRSF11B* berhubungan dengan penderita osteoporosis postmenopausal, polimorfisme ini menjelaskan ketidaknormalan BMD pada penderita AR. Nava-Valdivia *et al.* (2017) melakukan studi *case-control* untuk melihat hubungan antara polimorfisme gen *TNFRSF11B* rs2073618 dan OP pada penderita AR terhadap penduduk wanita Meksiko-Mestizo. Metode PCR-RFLP digunakan untuk menentukan genotip rs2073618, dan didapatkan frekuensi 74,4% dengan BMD rendah. Selain itu, ditemukan frekuensi genotipe yang hampir sama pada AR dengan BMD rendah dan AR dengan BMD normal (genotipe GG 71%:64,4%, GC 26%:33%, dan CC 3%:2,2%), dengan genotipe GG sebagai genotip AR dengan BMD rendah dan CC sebagai genotip AR dengan BMD normal. Hal ini menunjukkan tidak ada hubungan antara polimorfisme rs2073618 dari gen *TNFRSF11B* dengan BMD rendah pada subjek wanita Mexico-Mestizo dengan AR.³⁴ Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang mengamati hubungan antara polimorfisme dan kelainan BMD pada penderita AR.³⁴

Penelusuran pustaka menunjukkan bahwa setelah penelitian Nava-Valdivia *et al.* (2017), penelitian selanjutnya hanya melaporkan hubungan antara rs2073618 dengan AR saja atau dengan OP saja. Xu *et al.* (2014) meneliti hubungan rs2073618 dengan AR, dan ditemukan hubungan signifikan antara polimorfisme ini dengan peningkatan risiko AR pada pasien penderita AR di Cina Han.³⁵ Assmann *et al.* (2010) melaporkan tidak ada hubungan antara rs2073618 dan risiko AR pada populasi Kaukasian.³⁶ Beberapa penelitian lain yang dilakukan oleh Ye *et*

al. dan Sheng *et al.* menemukan hubungan polimorfisme pada gen *TNFRSF11B* dengan kejadian osteoporosis,^{37,38} sedangkan pada studi lain tidak ditemukan efek polimorfisme ini pada OP wanita postmenopause.^{27,39,40}

Polimorfisme A163G (rs3102735)

Polimorfisme A163G pada gen OPG terletak di daerah promotor.⁴¹ Terdapat hubungan polimorfisme A163G pada gen OPG dengan konsentrasi BMD dan CTx (serum *beta-crosslaps*), yang mengindikasikan berkurangnya resorpsi tulang pada kelompok GG. Genotipe GG secara signifikan terdapat hubungan dengan *bone turnover markers*. CTx mampu mengidentifikasi pasien yang berisiko tinggi kehilangan massa tulang dan fraktur. CTx dilepaskan ke sirkulasi sebagai hasil dari degradasi kolagen tipe 1 yang dimediasi osteoklas selama proses resorpsi tulang dan dianggap sangat spesifik pada tulang.⁴¹

Wilayah promotor OPG mewakili urutan target untuk variasi hormon *calcitropic* yang mengatur ekspresi gen OPG. Polimorfisme di daerah ini dan sekitarnya berperan pada regulasi genetik massa tulang.⁴² Polimorfisme yang terjadi di daerah promotor gen OPG telah dikonfirmasi dalam beberapa studi sebagai indikator potensial dari hubungan antara gangguan struktur tulang dan fenotip serta antropometrik dan terkait parameter biokimia.⁴² Meskipun tidak memengaruhi situs faktor transkripsi, ada kemungkinan bahwa polimorfisme OPG berada dalam *linkage disequilibrium* (LD) dengan variasi genetik terdekat yang merupakan penyebab sebenarnya dari asosiasi yang diamati dengan BMD.⁴³

Hussien *et al.* (2013) melakukan penelitian tentang hubungan polimorfisme gen OPG (A163G) dengan BMD dan osteoporosis sekunder pada subjek 200 wanita Mesir penderita AR dengan kontrol 150 responden sehat. Melalui metode PCR-RFLP pada gen OPG, didapatkan hubungan signifikan antara

polimorfisme A163G pada kelompok AR dibandingkan dengan kelompok kontrol. Genotipe GG homozigot dan alel G secara signifikan meningkatkan osteoporosis pada pasien AR. Alel G dapat menjadi *marker* dalam peningkatan aktivitas osteoklas sehingga meningkatkan pengerosan tulang.⁴⁴ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa polimorfisme A163G berkaitan dengan kerentanan AR dan dengan perkembangan osteoporosis sekunder pada penderita AR.⁴⁴

Luo *et al.* (2014) pada studi meta-analisisnya menyatakan bahwa alel G pada polimorfisme A163G mampu meningkatkan risiko terjadinya osteoporosis.³⁹ Hasil serupa juga dilaporkan oleh Krajcovicova *et al.* (2015) bahwa polimorfisme A163G dapat berkontribusi pada regulasi genetik BMD atau *marker* permodelan tulang pada populasi Slovakia sehingga dapat meningkatkan atau menurunkan risiko osteoporosis.⁴¹ Sedangkan penelitian Jessica *et al.* (2012) menemukan bahwa polimorfisme A163G tidak memiliki hubungan dengan penderita AR dan OP, namun penelitian ini menemukan hubungan homozigot GG lebih terkait dengan BMD rendah.⁴⁵

Polimorfisme rs4876869

SNP rs4876869 terletak pada ekson 2 gen *TNFRSF11B* dan diketahui berperan dalam ekspresi gen melalui *splicing* pra-mRNA *in vitro*.²⁷ Analisis *in vitro* pada perubahan T/C pada ekson 2 (rs4876869) menunjukkan bahwa alel C memengaruhi pemrosesan pra-mRNA yang menghasilkan transkripsi dua transkrip, salah satunya tidak memiliki ekson 3. Ekson 3 mengkode sebagian domain III dan seluruh domain IV. Masing-masing memiliki sejumlah residu sistein yang membentuk dua atau tiga jembatan disulfida. Mutasi dalam domain ini dapat memengaruhi pembentukan ikatan disulfida, sehingga mengganggu pelipatan protein OPG, membuat strukturnya tidak stabil dan mungkin memengaruhi

afinitasnya terhadap RANKL.²⁷

Penelitian Vidal *et al.* (2011) terfokus pada dua SNP, C950T dan rs4876869, pada *TNFRSF11B* yang memiliki LD kuat satu sama lain.²⁷ Zevala-Cerna *et al.* (2015) dalam hasil penelitiannya terhadap responden wanita penderita AR menyebutkan bahwa frekuensi genotipe C950T dikaitkan dengan peningkatan risiko BMD rendah.²⁸ Polimorfisme yang menunjukkan hubungan positif dengan suatu penyakit dapat berfungsi sendiri atau berada dalam LD dengan varian terdekat lainnya.²⁷ Artinya, SNP rs4876869 dapat dikaitkan dengan risiko BMD rendah. Berdasarkan penelitian Vidal *et al.* (2011) terhadap 147 wanita postmenopausal di Malta, didapatkan bahwa polimorfisme SNP rs4876869 dari gen *TNFRSF11B* tidak menunjukkan hasil yang signifikan pada kejadian osteoporosis.²⁷ Hasil negatif ini sesuai dengan hasil penelitian lain yang dilakukan oleh Panach *et al.* (2014) pada wanita postmenopaus dan premenopaus Spanyol, dilaporkan tidak ada hubungan yang antara SNP dan BMD ini ketika dianalisis secara terpisah.⁴⁶

Polimorfisme T245G (rs3134069)

Salah satu variasi gen *TNFRSF11B* yang mengkode OPG adalah T245G (rs3134069) pada wilayah promotor.⁴⁷ Mutasi pada daerah promotor gen ini dapat memengaruhi level transkripsi dan translasi OPG.²³ Wilayah promotor gen OPG manusia mengandung berbagai situs pengikatan yang dapat memediasi stimulasi ekspresi gen OPG oleh faktor *calcitropic*. Polimorfisme di wilayah ini dapat berkontribusi pada regulasi genetik massa tulang.⁴⁷ Penelitian yang dilakukan Boroňová *et al.* (2014) terhadap sebanyak 327 wanita postmenopause di Slovakia menunjukkan distribusi genotipe GG yang signifikan antara pasien dengan osteoporosis dan kontrol normal.⁴⁷ Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa selain faktor risiko klinis, polimorfisme T245G (rs3134069) pada

gen *TNFRSF11B* merupakan lokus genetik kerentanan terjadinya osteoporosis pada wanita Slovakia pascamenopause. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi temuan ini pada populasi lain untuk mengidentifikasi mekanisme biologis bagaimana polimorfisme ini berpengaruh pada rendahnya BMD dan osteoporosis.⁴⁷

Beberapa penelitian polimorfisme T245G gen OPG dikaitkan dengan BMD.^{41,48} Frekuensi genotipe dan alel polimorfisme T245G tidak menunjukkan perbedaan signifikan pada beberapa penelitian.^{49,50} Dalam studi Sheng *et al.* (2017), ditunjukkan terdapat hubungan antara polimorfisme T245G dengan kejadian fraktur osteoporosis.³⁸

Pembahasan

Proses autoimun dalam patogenesis AR masih belum tuntas diketahui, dan teorinya masih terus berkembang.² Terdapat berbagai faktor penyebab yang saling terkait, di antaranya genetik, infeksi, autoantibodi, serta peran imunitas selular, humorai, sitokin, dan berbagai mediator peradangan.⁵¹ Semua peran ini terkait satu dengan yang lainnya dan menyebabkan peradangan pada sinovium dan kerusakan sendi di sekitarnya.² Sitokin merupakan mediator protein lokal yang berperan dalam pertumbuhan, diferensiasi, dan aktivitas sel, serta pada proses peradangan.⁵² Berbagai sitokin berperan dalam proses peradangan, di antaranya TNF α, IL-1, dan IL-17 yang dihasilkan oleh monosit atau makrofag.⁵³ Sitokin tersebut menyebabkan stimulasi dari sel mesenzim seperti sel fibroblast sinovium, osteoklas, kondrosit, serta merangsang pengeluaran enzim penghancur jaringan, yaitu enzim matrix metalloproteases (MMPs).⁵⁴ TNF-α dan IL-1 merupakan target dalam terapi awal AR karena jumlah dari sitokin tersebut meningkat pada pasien AR.⁵⁵

AR adalah salah satu contoh hubungan osteoimunologis antara proses inflamasi dan

osteoporosis.⁵⁶ Peningkatan resorpsi tulang adalah mekanisme patogenesis penting dalam AR, dengan ciri-ciri erosi tulang intra-artikular dan kerusakan sendi.⁵⁷ TNF- α , IL-1, dan IL-17 dapat secara langsung menstimulasi osteoklastogenesis dan resorpsi tulang, selain itu juga memiliki efek penting dalam menstimulasi produksi RANKL oleh sel-sel osteoblastik. Penambahan efek ini dapat menjelaskan peningkatan osteoklastogenesis dan resorpsi tulang relatif tinggi yang dihasilkan oleh sitokin ini.⁵⁵

Osteoporosis merupakan salah satu masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Konsekuensi yang paling serius dari osteoporosis adalah patah tulang pinggul sehingga menyebabkan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi ($p=0,002$).⁷ Efek sistemik AR dalam permodelan tulang adalah hilangnya massa tulang aksial dan apendikular, yang kemudian menjadi penyebab peningkatan risiko fraktur.⁵⁸ Pola klinis massa tulang termasuk osteoporosis umum (aksial dan perifer), osteoporosis juxta-artikular yang berdekatan dengan membran sinovial, dan erosi marginal dan subkondral yang berhubungan langsung dengan jaringan sinovial yang meradang.⁵⁹ Sebagian besar pasien akan menderita patah tulang pinggul dan tulang belakang sehingga menyebabkan keterbatasan dalam kemampuan fisik dan kemampuan sosial. Kejadian osteoporosis pada pasien AR melibatkan banyak faktor, di antaranya aktivitas penyakit, penggunaan beberapa obat yang diresepkan, terutama *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs) dan kortikosteroid, jenis kelamin perempuan, lansia, dan menopause.⁶⁰

Perkembangan lesi erosif serta osteoporosis sekunder pada AR terjadi akibat adanya ketidakseimbangan antara pembentukan massa tulang dan proses resorpsi tulang. Pada AR, ketidakstabilan antara pembentukan tulang (osteoblastik) dan resorpsi tulang (osteoklastik) mendorong resorpsi tulang oleh osteoklas, sebagai akibatnya kekuatan tulang

berkurang dan menyebabkan perkembangan osteoporosis dan patah tulang.²⁸

OPG diketahui memiliki peran dalam osteoklastogenesis yang merupakan proses diferensiasi pembentukan osteoklas. Bersama dengan RANKL dan RANK, OPG memainkan peran kunci dalam osteoklastogenesis.²⁰ Tikus transgenik dengan OPG yang rendah menunjukkan penurunan kepadatan tulang total dan menyebabkan osteoporosis yang parah ($p<0,0001$), sedangkan tikus yang mengekspresikan OPG mengalami fenotip osteopetrositik.²¹ OPG merupakan anggota dari TNF dan TNF superfamili reseptor yang dikodekan oleh gen *TNFRSF11B* yang terletak di 8q24.12.³⁴ Beberapa polimorfisme genetik, seperti A163G ($p=0,0001$), T245G ($p=0,51$), C950T ($p=0,01$) dan G1181C ($p=0,018$), A27450T, dan G19074A, telah diselidiki terkait dengan BMD dan osteoporosis.²⁸

Berdasarkan uraian sebelumnya, didapatkan hasil yang berbeda pada tiap polimorfisme. Ada yang berpengaruh secara signifikan terhadap penurunan massa tulang dan ada yang tidak. Hasilnya bisa dipengaruhi oleh efek gender. Pada wanita, menopause adalah langkah penuaan yang penting bagi wanita, ditandai dengan defisiensi estrogen yang menjadi penyebab keroposnya tulang ($p<0,05$), sedangkan pada pria terdapat korelasi yang negatif antara OPG dan steroid sex, yaitu bioavailabilitas testosterone dan estradiol.²⁵

Hasil penelitian yang saling bertentangan dapat disebabkan oleh perbedaan etnis yang dianalisis oleh para peneliti. Efek dari polimorfisme gen *TNFRSF11B* lebih kuat pada beberapa kelompok etnis dibandingkan yang lain. Frekuensi alel gen ini memiliki jumlah yang berbeda di seluruh dunia. Jelas, ada heterozigositas yang lebih tinggi di Eropa dibandingkan di wilayah geografis lainnya.⁶¹

Studi asosiasi genetika berbasis populasi dalam kelompok etnis yang tampaknya homogen dapat dipengaruhi oleh stratifikasi populasi. Studi asosiasi berbasis keluarga,

seperti uji disequilibrium transmisi dapat digunakan untuk menghilangkan bias ini. Kemungkinan lainnya adalah menerapkan metode kontrol genom. Interaksi gen-gen dan lingkungan gen diabaikan dalam sebagian besar penelitian yang diterbitkan sejauh ini. Pemindaian genom lengkap akan cocok untuk identifikasi dasar genetik dari sifat kompleks.⁶²

Besarnya populasi sangat berpengaruh pada penentuan asosiasi polimorfisme suatu gen dengan kejadian penyakit. Dalam beberapa penelitian, dibutuhkan peningkatan ukuran sampel sehingga asosiasi yang diharapkan dapat disimpulkan.⁶³

Simpulan

Berdasarkan kajian terhadap beberapa literatur, dapat disimpulkan bahwa gen *TNFRSF11B* yang mengkode osteoprotegerin (OPG) sebagai *marker* yang berperan terhadap kejadian osteoporosis. Sehingga kejadian polimorfisme gen OPG pada manusia dapat dijadikan sebagai deteksi dini keberadaan penyakit osteoporosis dan pada akhirnya dapat dilakukan tindakan pencegahan lebih cepat. Polimorfisme dari gen *TNFRSF11B*, seperti C950T, G1181C, A163G, T245G dan SNP rs4876869 dapat dikaitkan langsung dengan perkembangan osteoporosis sekunder pada penderita AR walau beberapa kajian lainnya juga menunjukkan tidak adanya hubungan. Hubungan tidak dapat ditetapkan untuk ketersediaan data saat ini. Dibutuhkan cakupan yang lebih luas untuk membuktikan hubungan terjadinya osteoporosis sekunder pada penderita AR. Selain itu, studi mengenai polimorfisme gen lainnya dibutuhkan untuk mengetahui *biomarker* lainnya sebagai risiko osteoporosis sekunder pada pasien AR.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Pusat Unggulan Iptek-Inovasi Pelayanan

Kefarmasian, Universitas Padjadjaran atas dukungan terhadap penulisan artikel ini

Pendanaan

Penulisan artikel *review* ini tidak menerima bantuan dana dari pihak manapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Fidahic M, Kadic AJ, Radic M, Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6): CD012095.
2. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. Bone Res. 2018; 6(1):1–14. doi: 10.1038/s41413-018-0016-9
3. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011;365(23):2205–19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
4. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. Ann Rheum Dis. 2014;73(7):1316–22. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204627
5. Choudhary N, Bhatt LK, Prabhavalkar KS. Experimental animal models for rheumatoid arthritis. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2018;40(3):193–200. doi: 10.1080/08923973.2018.1434793
6. Choy E. Understanding the dynamics: Pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Rheumatol. 2012;51 (5):3–11. doi: 10.1093/rheumatology/kes113

7. Sozen T, Ozisik L, Basaran NC. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(1):46–56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048
8. Nazrun AS, Tzar MN, Mokhtar SA, Mohamed IN. A systematic review of the outcomes of osteoporotic fracture patients after hospital discharge: Morbidity, subsequent fractures, and mortality. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:937–48. doi: 10.2147/TCRM.S72456
9. Xu S, Wang Y, Lu J, Xu J. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-induced osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2012;32(11):3397–403. doi: 10.1007/s00296-011-2175-5
10. Kleyer A, Finzel S, Rech J, Manger B, Krieter M, Faustini F, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):854–60. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202958
11. Black DM, Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;374(3):254–62. doi: 10.1056/NEJMcp1513724
12. Bultink IEM, Vis M, van der Horst-Bruinsma IE, Lems WF. Inflammatory rheumatic disorders and bone. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(3):224–30. doi: 10.1007/s11926-012-0252-8
13. Sugiguchi S, Goto H, Inaba M, Nishizawa Y. Preferential reduction of bone mineral density at the femur reflects impairment of physical activity in patients with low-activity rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2010;20(1):69–73. doi: 10.1007/s10165-009-0242-5
14. Heberlein I, Demary W, Bloching H, Braun J, Buttgereit F, Dreher R, et al. Prophylaxis and treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (ORA study). *Z Rheumatol.* 2011;70(9):793–802. doi: 10.1007/s00393-011-0872-9
15. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond. *Front Immunol.* 2014;5(OCT):511. doi: 10.3389/fimmu.2014.00511
16. Liu C, Walter TS, Huang P, Zhang S, Zhu X, Wu Y, et al. Structural and functional insights of RANKL–RANK interaction and signaling. *J Immunol.* 2010;184(12):6910–9. doi: 10.4049/jimmunol.0904033
17. Nelson CA, Warren JT, Wang MWH, Teitelbaum SL, Fremont DH. RANKL employs distinct binding modes to engage RANK and the osteoprotegerin decoy receptor. *Structure.* 2012;20(11):1971–82. doi: 10.1016/j.str.2012.08.030
18. Özbaş H, Onrat ST, Özdamar K. Genetic and environmental factors in human osteoporosis. *Mol Biol Rep.* 2012;39(12):11289–96. doi: 10.1007/s11033-012-2038-5
19. Horst-Sikorska W, Dytfield J, Wawrzyniak A, Marcinkowska M, Michalak M, Franek E, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Mol Biol Rep.* 2013;40(1):383–90. doi: 10.1007/s11033-012-2072-3
20. Kohli SS, Kohli VS. Role of RANKL-RANK/osteoprotegerin molecular complex in bone remodeling and its immunopathologic implications. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(3):175–81. doi: 10.4103/2230-8210.83401
21. Peng Y, Sheng X, Xue F, Qian Y. The genetic association between osteoprotegerin (OPG) gene polymorphisms and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women: A meta-analysis. *Med (United States).* 2018;97(51):e13507. doi: 10.1097/MD.00000000000013507
22. Sonmez M, Kazaz N, Yucel B, Topbas M, Ucar F. C950T and C1181G osteoprotegerin gene polymorphisms in myeloma bone disease. *Hematology.* 2014;19(4):213–26. doi: 10.1179/160784

5413Y.0000000114

23. González-Mercado A, Sánchez-López JY, Perea-Díaz FJ, Magaña-Torres MT, Salazar-Páramo M, González-López L, et al. Association of polymorphisms of the TNFRSF11B and TNFSF11 genes with bone mineral density in postmenopausal women from western Mexico. *Arch Med Sci.* 2019;15(5):1352–6. doi: 10.5114/ao ms.2019.87410
24. Narducci P, Bareggi R, Nicolin V. Receptor activator for nuclear factor kappa B ligand (RANKL) as an osteoimmune key regulator in bone physiology and pathology. *Acta Histochem.* 2011;113(2): 73–81. doi: 10.1016/j.acthis.2009.10.003
25. Goëb V, Trouvin Anne-Priscille. Receptor activator of nuclear factor-κB ligand and osteoprotegerin: Maintaining the balance to prevent bone loss. *Clin Interv Aging.* 2010;5:345–54. doi: 10.2147/CIA.S10153
26. Thirunavukkarasu K, Miles RR, Halladay DL, Yang X, Galvin RJ, Chandrasekhar S, et al. Stimulation of osteoprotegerin (OPG) gene expression by transforming growth factor- β (TGF- β). Mapping of the OPG promoter region that mediates TGF- β effects. *J Biol Chem.* 2001;276 (39):36241–50. doi: 10.1074/jbc.M104319200
27. Vidal C, Formosa R, Xuereb-Anastasi A. Functional polymorphisms within the TNFRSF11B (osteoprotegerin) gene increase the risk for low bone mineral density. *J Mol Endocrinol.* 2011;47(3): 327–33. doi: 10.1530/JME-11-0067
28. Zavala-Cerna MG, Moran-Moguel MC, Cornejo-Toledo JA, Gonzalez-Montoya NG, Sanchez-Corona J, Salazar-Paramo M, et al. Osteoprotegerin polymorphisms in a Mexican population with rheumatoid arthritis and generalized osteoporosis: A preliminary report. *J Immunol Res.* 2015;2015:376197. doi: 10.1155/2015/376197
29. Wang C, Zhang Z, Zhang H, He JW, Gu JM, Hu WW, et al. Susceptibility genes for osteoporotic fracture in postmenopausal Chinese women. *J Bone Miner Res.* 2012; 27(12):2582–91. doi: 10.1002/jbmr.1711
30. Tang H, Zhu X, Wu L, Mo X, Deng F, Lei S. Integrative analysis confirmed the association between osteoprotegerin and osteoporosis. *Chin Med Sci J.* 2019; 34(2):147–56. doi: 10.24920/003466
31. Park SE, Oh KW, Lee WY, Baek KH, Yoon KH, Son HY, et al. Association of osteoporosis susceptibility genes with bone mineral density and bone metabolism related markers in Koreans: The Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *2014;61(11):1069–78.* doi: 10.1507/endocrj.ej14-0119
32. Zhao HY, Liu JM, Ning G, Zhao YJ, Zhang LZ, Sun LH, et al. The influence of Lys3Asn polymorphism in the osteoprotegerin gene on bone mineral density in Chinese postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1519–24. doi: 10.1007/s00198-005-1865-9
33. Nakajima T, Cheng T, Rohrwasser A, Bloem LJ, Pratt JH, Inoue I, et al. Functional analysis of a mutation occurring between the two in-frame AUG codons of human angiotensinogen. *J Biol Chem.* 1999;274(50):35749–55. doi: 10.1074/jbc.274.50.35749
34. Nava-Valdivia CA, Saldaña-Cruz AM, Corona-Sanchez EG, Murillo-Vazquez, JD, Moran-Moguel MC, Salazar-Paramo M. Polymorphism rs2073618 of the TNFRSF11B (OPG) gene and bone mineral density in Mexican women with rheumatoid arthritis. *J Immunol Res.* 2017; 2017:1–8. doi: 10.1155/2017/7680434
35. Shengqian X, Ma XX, Hu LW, Peng LP, Pan FM, Xu JH. Single nucleotide polymorphism of RANKL and OPG genes may play a role in bone and joint

6197

36. Narducci P, Bareggi R, Nicolin V. Receptor activator for nuclear factor kappa B ligand (RANKL) as an osteoimmune key regulator in bone physiology and pathology. *Acta Histochem.* 2011;113(2): 73–81. doi: 10.1016/j.acthis.2009.10.003
37. Goëb V, Trouvin Anne-Priscille. Receptor activator of nuclear factor-κB ligand and osteoprotegerin: Maintaining the balance to prevent bone loss. *Clin Interv Aging.* 2010;5:345–54. doi: 10.2147/CIA.S10153
38. Thirunavukkarasu K, Miles RR, Halladay DL, Yang X, Galvin RJ, Chandrasekhar S, et al. Stimulation of osteoprotegerin (OPG) gene expression by transforming growth factor- β (TGF- β). Mapping of the OPG promoter region that mediates TGF- β effects. *J Biol Chem.* 2001;276 (39):36241–50. doi: 10.1074/jbc.M104319200
39. Vidal C, Formosa R, Xuereb-Anastasi A. Functional polymorphisms within the TNFRSF11B (osteoprotegerin) gene increase the risk for low bone mineral density. *J Mol Endocrinol.* 2011;47(3): 327–33. doi: 10.1530/JME-11-0067
40. Zavala-Cerna MG, Moran-Moguel MC, Cornejo-Toledo JA, Gonzalez-Montoya NG, Sanchez-Corona J, Salazar-Paramo M, et al. Osteoprotegerin polymorphisms in a Mexican population with rheumatoid arthritis and generalized osteoporosis: A preliminary report. *J Immunol Res.* 2015;2015:376197. doi: 10.1155/2015/376197
41. Wang C, Zhang Z, Zhang H, He JW, Gu JM, Hu WW, et al. Susceptibility genes for osteoporotic fracture in postmenopausal Chinese women. *J Bone Miner Res.* 2012; 27(12):2582–91. doi: 10.1002/jbmr.1711
42. Tang H, Zhu X, Wu L, Mo X, Deng F, Lei S. Integrative analysis confirmed the association between osteoprotegerin and osteoporosis. *Chin Med Sci J.* 2019; 34(2):147–56. doi: 10.24920/003466
43. Park SE, Oh KW, Lee WY, Baek KH, Yoon KH, Son HY, et al. Association of osteoporosis susceptibility genes with bone mineral density and bone metabolism related markers in Koreans: The Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *2014;61(11):1069–78.* doi: 10.1507/endocrj.ej14-0119
44. Zhao HY, Liu JM, Ning G, Zhao YJ, Zhang LZ, Sun LH, et al. The influence of Lys3Asn polymorphism in the osteoprotegerin gene on bone mineral density in Chinese postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1519–24. doi: 10.1007/s00198-005-1865-9
45. Nakajima T, Cheng T, Rohrwasser A, Bloem LJ, Pratt JH, Inoue I, et al. Functional analysis of a mutation occurring between the two in-frame AUG codons of human angiotensinogen. *J Biol Chem.* 1999;274(50):35749–55. doi: 10.1074/jbc.274.50.35749
46. Nava-Valdivia CA, Saldaña-Cruz AM, Corona-Sánchez EG, Murillo-Vazquez, JD, Moran-Moguel MC, Salazar-Paramo M. Polymorphism rs2073618 of the TNFRSF11B (OPG) gene and bone mineral density in Mexican women with rheumatoid arthritis. *J Immunol Res.* 2017; 2017:1–8. doi: 10.1155/2017/7680434
47. Shengqian X, Ma XX, Hu LW, Peng LP, Pan FM, Xu JH. Single nucleotide polymorphism of RANKL and OPG genes may play a role in bone and joint

- injury in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(5):697–704.
36. Assmann G, Koenig J, Pfreundschuh M, Epplen JT, Kekow J, Roemer K, et al. Genetic variations in genes encoding RANK, RANKL, and OPG in rheumatoid arthritis: A case-control study. *J Rheumatol.* 2010;37(5):900–4. doi: 10.3899/jrheum.091110
37. Ye XH, Cheng JL, Liu RP. Osteoprotegerin polymorphisms in Chinese Han patients with rheumatoid arthritis. *Genet Mol Res.* 2015;14(2):6569–77. doi: 10.4238/2015.June.12.11
38. Sheng X, Cai G, Gong X, Yao Z, Zhu Y. Common variants in OPG confer risk to bone mineral density variation and osteoporosis fractures. *Sci Rep.* 2017; (November 2016):1739. doi: 10.1038/s41598-017-01579-6
39. Luo Y, Hu Z, Hao J, Jiang W, Shen J, Zhao J. Significant associations between the A163G and G1181C polymorphisms of the osteoprotegerin gene and risk of osteoporosis, especially in postmenopausal women: A meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014;18(3):211–9.
40. Piedra M, García-Unzueta MT, Berja A, Paule B, Lavín BA, Valero C. Single nucleotide polymorphisms of the OPG / RANKL system genes in primary hyperparathyroidism and their relationship with bone mineral density. *BMC Med Genet.* 2011;12:168. doi: 10.1186/1471-2350-12-168
41. Krajcovicova V, Omelka R, Durisová J, Martiníkova M, Galbavy D, Bauerová M. The effect of A163G polymorphism in the osteoprotegerin gene on osteoporosis related traits in Slovak postmenopausal women. *Anthropol Anz.* 2015;72(3):311–9. doi: 10.1127/anthranz/2015/0494
42. Blaščáková MM, Blaščáková L, Poráčová J, Mydlár J, Vašková J, Bernasovská J, et al. Relationship between A163G osteoprotegerin gene polymorphism and other osteoporosis parameters in Roma and non-Roma postmenopausal women in eastern Slovakia. *J Clin Lab Anal.* 2017; 31(5):e22093. doi: 10.1002/jcla.22093
43. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between osteoprotegerin polymorphisms and bone mineral density: A meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2010;37(1):227–34. doi: 10.1007/s11033-009-9637-9
44. Hussien YM, Shehata A, Karam RA, Alzahrani SS, Magdy H, El-Shafey AM. Polymorphism in vitamin D receptor and osteoprotegerin genes in Egyptian rheumatoid arthritis patients with and without osteoporosis. *Mol Biol Rep.* 2013;40(5):3675–80. doi: 10.1007/s11033-012-2443-9
45. Jessica A, Brambila-tapia L, Dur J, Mena JP, Salazar-p M, Iv J, et al. MTHFR C677T, MTHFR A1298C, and OPG A163G polymorphisms in Mexican patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis. *2012;32:109–14.*
46. Panach L, Mifsut D, Tarín JJ, Cano A, García-Pérez MÁ. Replication study of three functional polymorphisms associated with bone mineral density in a cohort of Spanish women. *J Bone Miner Metab.* 2014;32(6):691–8. doi: 10.1007/s00774-013-0539-5
47. Boroňová I, Bernasovská J, Klčo J, Tomková Z, Petrejčíková E, Mačeková S, et al. Analysis of OPG gene polymorphism T245G (rs3134069) in Slovak postmenopausal women. *2014;8(9):600–13.* doi: 10.5281/zenodo.1096231
48. Wu S, Li Z, Zhang J, Rui Y. The genetic association between osteoprotegerin gene polymorphisms and fracture risk in Chinese Han population. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):20603–7. doi: 10.1002/jcp.28664
49. Cai YM, Wang J, Wang QW, Long X, Wang

- WG, Zhang L, et al. Association of OPG gene polymorphism with susceptibility to rheumatoid arthritis in Chinese Han. *Immunol Lett.* 2015;165(2):102–6. doi: 10.1016/j.imlet.2014.07.011
50. Rojano-Mejía D, Coral-Vázquez RM, Espinosa LC, Romero-Hidalgo S, López-Medina G, García MdCA, et al. TNFRSF11B gene haplotype and its association with bone mineral density variations in postmenopausal Mexican-Mestizo women. *Maturitas.* 2012;71(1): 49–54. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.10.009
51. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity.* 2017;46(2):183–96. doi: 10.1016/j.jimmuni.2017.02.006
52. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):6008. doi: 10.3390/ijms20236008
53. Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M, Kakiuchi T. The role of IL-17 and related cytokines in inflammatory autoimmune diseases. *Mediators Inflamm.* 2017;2017: 3908061. doi: 10.1155/2017/3908061
54. Tokuhara CK, Santesso MR, de Oliveira GSN, Ventura TMdS, Doyama JT, Zambuzzi WF, et al. Updating the role of matrix metalloproteinases in mineralized tissue and related diseases. *J Appl Oral Sci.* 2019;27:e20180596. doi: 10.1590/1678-7757-2018-0596
55. Magyari L, Varszegi D, Kovacs E, Sarlos P, Farago B, Javorhazy A, et al. Interleukins and interleukin receptors in rheumatoid arthritis: Research, diagnostics and clinical implications. *World J Orthop.* 2014;5(4):516–36. doi: 10.5312/wjov5.i4.516
56. Lechner J, Rudi T, von Baehr V. Osteoimmunology of tumor necrosis factor-alpha, IL-6, and RANTES/CCL5: A review of known and poorly understood inflammatory patterns in osteonecrosis. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2018;10:251–62. doi: 10.2147/CCIDE.S184498
57. Karmakar S, Kay J, Gravallese EM. Bone damage in rheumatoid arthritis: Mechanistic insights and approaches to prevention. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(2):385–404. doi: 10.1016/j.rdc.2010.03.003
58. Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, Daniel GW, Chang CL, Garneau K, et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):R154. doi: 10.1186/ar3107
59. Schett G, Gravallese E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: Mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(11):656–64. doi: 10.1038/nrrheum.2012.153
60. Pereira RMR, de Carvalho JF, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(11):1197–205. doi: 10.1590/S1807-59322010001100024
61. Greenbaum G, Templeton AR, Zarmi Y, Bar-David S. Allelic richness following population founding events—A stochastic modeling framework incorporating gene flow and genetic drift. *PLoS One.* 2014; 9(12):1–23. doi: 10.1371/journal.pone.0115203
62. Hellwege JN, Keaton JM, Giri A, Gao X, Edwards DRV, Edwards TL. Population stratification in genetic association studies. *Curr Protoc Hum Genet.* 2017; 95(October):1.22.1–23. doi:10.1002/cphg.48
63. Sukhumsirichart W. Polymorphisms. *Genet Divers Dis Susceptibility.* 2018; 2018:3–24. doi:10.5772/intechopen.76728
64. Hoes JN, Bultink IEM, Lems WF. Management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(4):559–71 doi: 10.1517/14656566.2015.997709