

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Anticuerpos contra proteínas carbamiladas (anti-CarP) en artritis reumatoide

Valeria Diaz-Rizo,* Alejandra Enriquez-Luna,** Julio Ivan Aguayo-Ruiz,*** María Guadalupe Martínez-Ruiz,† Jesús Alejandro Zúñiga-Mora,† David Chávez-García,† Karla Paulina Farias-Cuevas,++ Ernesto German Cardona-Muñoz,+++ Arnulfo Hernan Nava-Zavala,§ Jorge Ivan Gámez-Nava, §§ Laura Gonzalez-Lopez §§§

RESUMEN. La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por inflamación sinovial persistente, destrucción articular y la presencia de autoanticuerpos que se asocia con disfunción progresiva y complicaciones sistémicas. En México, la prevalencia de AR es del 1.6%. Múltiples autoanticuerpos se han observado en la AR, pero sólo algunos tienen interés diagnóstico o se han asociado con progresión de la enfermedad. Los anticuerpos contra proteínas carbamiladas (anti-CarP) están dirigidos hacia los epítopes carbamilados, que contienen homocitrulina. La presencia de anti-CarP en la AR se ha asociado con mayor daño en las articulaciones y una evolución más severa de la enfermedad. La presente revisión tiene como objetivo mostrar la evidencia acerca de la frecuencia, el valor diagnóstico y el potencial papel de los anti-CarP en las erosiones y otras manifestaciones de severidad en la AR.

Palabras clave: Artritis reumatoide, anticuerpos contra proteínas carbamiladas.

ABSTRACT. *Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by polyarticular symmetrical inflammation, joint damage and the presence of autoantibodies that are associated with progressive incapacity and systemic complications. In Mexico, the prevalence of RA is 1.6%. Although multiple autoantibodies are observed in RA, just some of those have diagnostic interest or have been associated with disease progression. Antibodies against carbamylated proteins (anti-CarP) are directed to the carbamylated epitopes containing homocitrulline. The presence of anti-CarP in RA has been associated*

- * Programa de Postdoctorado en Farmacología, Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.
- ** Médico interno de pregrado, carrera de MCP 9.^º y 10.^º ciclos, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.
- *** Programa de Doctorado en Farmacología, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.
- † Médico pasante de Servicio Social en Investigación, Servicio de Medicina Interna-Reumatología. Hospital General Regional No. 110, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.
- ++ Médico pasante de Servicio Social en Investigación, CIUB, Universidad de Colima, Colima.
- +++ Departamento de Fisiología, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.
- § Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE, HE, CMNO, IMSS; School of Medicine, Universidad Autónoma de Guadalajara; Hospital General de Occidente, SSJ.
- §§ Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE, HE, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.
- §§§ Servicio de Medicina Interna-Reumatología. Hospital General Regional 110, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia:

Laura González-López

Avenida Salto del Agua No. 2192, Col. Jardines del Country, Guadalajara, México.

E-mail: dralauragonzalez@prodigy.net.mx

www.medicgraphic.org.mx

Conflictos de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 14 de septiembre de 2016. Aceptado con modificaciones: 31 de octubre de 2016.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medicgraphic.com/elresidente

with worst joint damage and severe evolution of the disease. The present review aims to report the evidence on the frequency, diagnostic value and potential role of anti-CarP in erosions and other manifestations of RA severity.

Key words: Rheumatoid arthritis, carbamylated protein antibodies.

DEFINICIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por inflamación sinovial persistente, destrucción articular y la presencia de autoanticuerpos.¹⁻³ La AR se asocia con discapacidad progresiva, complicaciones sistémicas y disminución de la expectativa de vida.²⁻⁴

EPIDEMIOLOGÍA

En México, se estima que la prevalencia de AR es de 1.6%.⁵ La incidencia de esta enfermedad en servicios de reumatología se presenta principalmente en mujeres, en una proporción desde 2:1 hasta 3:1 con relación a los hombres.⁶ La edad promedio de inicio de los síntomas de AR puede ser muy variable, pero se presenta con mayor frecuencia alrededor de los 50 años.⁶

CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

La AR se caracteriza por la presencia de inflamación e hiperplasia sinovial, destrucción ósea y cartilaginosa que da lugar a manifestaciones clínicas más frecuentes.² En la AR, el tejido inflamatorio o *pannus* adquiere la capacidad de invadir y destruir el cartílago articular adyacente, por lo que tiene como consecuencia la afectación ósea.⁷

El curso clínico es muy variable, ya que muestra un amplio espectro de manifestaciones clínicas que pueden ir desde un padecimiento leve y autolimitado hasta la inflamación rápidamente progresiva, con destrucción articular y discapacidad física severa. Debido al carácter heterogéneo de la enfermedad, se han desarrollado criterios de clasificación como base para definirla y, de esta forma, poder estandarizar el reclutamiento en los ensayos clínicos y la comparación de los resultados de los estudios multicéntricos.¹

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) elaboró en 1987 unos criterios para la clasificación de la AR (ACR 1987) basados en las manifestaciones articulares, serológicas y radiológicas (*Cuadro I*).⁸

Estos criterios solamente incluyen al factor reumatoide (FR) como biomarcador; éste ha constituido un elemento importante para el pronóstico de AR; sin embargo, su baja especificidad (85%) ha motivado la búsqueda de nuevos anticuerpos biomarcadores para AR, como los anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrullinados (ACPA).⁹ Debido a esta limitación, en el año 2010, el ACR, conjuntamente con la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), desarrollaron unos nuevos criterios para AR (ACR/EULAR 2010),¹⁰ en los cuales se incluye, además del FR, los ACPA, que tienen una mayor especificidad (~95-99%) y sensibilidad (~67-80%) para el diagnóstico de la AR (*Cuadro II*).^{10,11}

Cuadro I. Criterios para la clasificación de la artritis reumatoide del Colegio Americano de Reumatología, 1987 (ACR 1987).

Criterio	Puntuación
a. Rigidez matutina	1
b. Artritis en tres o más grupos de articulaciones	1
c. Afectación articular en articulaciones de las manos	1
d. Artritis simétrica	1
e. Nódulos reumatoideos	1
f. Factor reumatoide (FR) positivo en suero	1
g. Afectaciones radiológicas	1
Puntuación máxima total	7

* Un paciente es clasificado con AR si la suma total es ≥ 4 de los siete criterios.

Si tiene de uno a cuatro criterios, deben tener una duración de seis meses.

Aunado a lo anterior, existen algunas moléculas que se han estudiado como biomarcadores para el diagnóstico de AR; éstas han mostrado diferentes rangos de sensibilidad y especificidad ante esta enfermedad (*Cuadro III*).

A diferencia de los ACPA, en los que existen puntos de corte para identificar la positividad para estos anticuerpos que han sido validados a nivel internacional, existen otros autoanticuerpos dirigidos contra proteínas carbamiladas (anti-CarP); en éstos, los valores de positividad se basan en el estándar de cada laboratorio y son calculados mediante la comparación de controles sanos; se considera la presencia de estos anticuerpos cuando el valor obtenido es mayor a

Cuadro II. Criterios para la clasificación de la artritis reumatoide del Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo, 2010 (ACR/EULAR 2010).

Criterio	Puntuación
h. Afectación articular	
Una articulación grande afectada	0
De dos a 10 articulaciones grandes afectadas	1
De una a tres articulaciones pequeñas afectadas	2
De cuatro a 10 articulaciones pequeñas afectadas	3
Más de 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
i. Serología	
FR negativo y ACPA negativo	0
FR positivo bajo y ACPA positivo bajo (≤ 3 VN)	2
FR positivo alto y ACPA positivo alto (> 3 VN)	3
j. Reactantes de fase aguda	
PCR normal y VSG normal	0
PCR anormal y VSG anormal	1
k. Duración de los síntomas	
< Seis semanas	0
> Seis semanas	1

* Un paciente es clasificado con AR si la suma total es ≥ 6 puntos.
ACPA = anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR = factor reumatoide; PCR = proteína C reactiva; VN = valor normal; VSG = velocidad de sedimentación globular.

\geq dos desviaciones estándar (DE) por arriba del promedio observado en los controles sanos.^{12,13}

ANTICUERPOS ANTI-CARP

Una de las manifestaciones clínicas de la AR es la presencia de autoanticuerpos, los cuales son una entidad importante protectora del sistema inmune.^{14,15} Entre los más estudiados en la AR se encuentran el factor reumatoide (FR) y las proteínas ACPA, que se han relacionado con la destrucción articular y manifestaciones extraarticulares.^{16,17} Sin embargo, junto a los anticuerpos protectores, algunos individuos también producen otros anticuerpos autorreactivos que pueden contribuir al daño en los tejidos.¹⁴ Algunos de estos otros marcadores presentan un potencial interés en la AR, como los anticuerpos anti-CarP, que han sido estudiados recientemente.¹⁵ Estos marcadores pertenecen a una familia novel de autoanticuerpos que tienen como blanco las proteínas o epítopos carbamilados, los cuales contienen homocitrulina,^{13,18} que se sintetiza a partir de un residuo de lisina después de una reacción de cianato, presente en el organismo en equilibrio con la urea.¹⁵ La estructura de la homocitrulina se asemeja a la de la citrulina, blanco de los anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP), pero esta última contiene un grupo metileno más largo.¹⁵ Las proteínas citrulinadas reconocidas por los ACPA surgen debido a la desaminación de un residuo de arginina en citrulina por la

Cuadro III. Sensibilidad y especificidad de anticuerpos para el diagnóstico de artritis reumatoide según diferentes estudios.

Anticuerpo	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Anti-CarP	57	94
ACPA	67-80	95-99
Anti-CCP	70	95-99
FR	65-80	85

Anti-CarP = anticuerpos contra proteínas carbamiladas; ACPA = anticuerpos contra péptidos citrulinados; Anti-CCP = anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados; FR = factor reumatoide.

enzima peptidil arginina desaminasa. Estos anticuerpos son medidos como anti-CCP de inmunoglobulina G, IgA e IgM. La carbamilación es una modificación postraduccional no enzimática, donde el cianato se une a un grupo amino primario o a un grupo tiol para formar grupos carbamil.¹⁸ La presencia de un estado inflamatorio en la AR representa un importante factor de riesgo en la patogenia de la enfermedad,^{14,15} ya que puede estimular el grado de carbamilación al activar el metabolismo del tiocinato en los sitios donde existe un proceso inflamatorio, debido a que las mieloperoxidasas catalizan la oxidación de este compuesto en presencia de peróxido de hidrógeno y, finalmente, se promueve la carbamilación de las proteínas.^{15,19} Las proteínas carbamiladas tienen la capacidad de romper la tolerancia inmunológica e inducir respuestas de autoanticuerpos.¹⁷ Las consecuencias que se producen de la carbamilación tienen lugar a nivel celular, proteico y sistémico, con la consecuente disminución de la actividad de ceruloplasmina, la metaloproteinasa tipo 2, la insulina y la eritropoyetina.¹⁸

Los pacientes con AR que poseen anticuerpos ACPA presentan mayor daño articular que aquéllos que no;¹⁷ sin embargo, estos autoanticuerpos se encuentran en solamente el 60% de los individuos con AR,¹⁸ y un porcentaje de sujetos con AR y ACPA negativo también muestra daño severo articular,¹⁸ lo cual marca la importancia del estudio de otros anticuerpos biomarcadores como los anti-CarP para identificar la relación de estas moléculas con la actividad de la enfermedad, sus características clínicas y parte del diagnóstico temprano para personas con AR.

ANTICUERPOS ANTI-CARP EN ARTRITIS REUMATOIDE

En el suero de pacientes con AR se han identificado varios autoanticuerpos que contribuyen en la patogenia de esta enfermedad, como las proteínas anticarbamiladas anti-CarP.¹⁵ Algunos estudios con modelos animales han formulado hipótesis para comprobar la presencia de estos anticuerpos en la AR.¹⁸ En roedores y conejos, las proteínas

que contienen homocitrulina expresadas en el interior de las articulaciones sinoviales activan células T y, a su vez, éstas estimulan a las células B para la diferenciación a células plasmáticas y ser causa de la formación de autoanticuerpos.^{20,21}

Los anticuerpos anti-CarP se han detectado positivos en aproximadamente 45% de los individuos con AR;¹⁵ incluso, estos anticuerpos han sido detectados en sujetos que son negativos a otros anticuerpos, como los ACPA. En estudios en los que se ha evaluado ACPA negativo en AR, se observa que los anti-CarP son positivos en 20 a 30% de los enfermos. Estos hallazgos son importantes en términos diagnósticos, dado que su presencia se asocia a AR; es decir, estos anticuerpos tienen un valor predictivo relevante en relación con el diagnóstico de pacientes con AR.^{15,17,22} Dicha situación se encuentra vinculada con mayor daño articular y el aumento del riesgo de desarrollar AR en individuos con artralgias, independientemente de los anti-CCP.¹³

ASOCIACIONES CLÍNICAS DE LOS ANTICUERPOS ANTI-CARP EN ARTRITIS REUMATOIDE

La presencia de anti-CarP se ha relacionado con la severidad del daño articular en AR con mayor progresión del mismo.¹⁷ En un estudio, observaron asociación de los anti-CarP con la progresión radiológica severa en sujetos con AR y ACPA negativos.²³ Al igual, la detección de anticuerpos anti-CarP en artritis de diagnóstico temprano con anti-CCP negativos podría predecir un curso más grave de la enfermedad, ya que los anticuerpos anti-CarP se han encontrado en 5.1 a 13.3% de las personas negativas para anti-CCP2 (*Cuadro IV*).²⁴ Estos resultados podrían intervenir en las decisiones terapéuticas y la prevención de complicaciones a través de una terapia temprana.¹⁵

ANTICUERPOS ANTI-CARP Y PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD

Existe evidencia de que en algunos pacientes, los anti-CarP están presentes varios años antes del inicio de las manifestaciones clínicas de

AR, lo cual sugiere su posible contribución en la patogénesis de la enfermedad.¹⁸ Inclusive, se ha observado que la concentración de anti-CarP es significativamente mayor en individuos presintomáticos, con una sensibilidad de 13.9% (IC 95% 11-17.6); después del diagnóstico y desarrollo subsecuente de AR, mostraron una sensibilidad de 42.4% (IC 95% 35.4-49.3), comparados con un grupo control.²⁴ Por lo tanto, la presencia de anti-CarP en el suero de sujetos con AR se asocia de manera significativa con una mayor destrucción radiológica inicial, a los 24 meses y de forma progresiva (la progresión radiológica se define como el incremento de la puntuación de Larsen al comienzo y a los 24 meses del diagnóstico de la enfermedad, con un cambio mínimo detectable).²⁴ Dicha progresión radiológica se observa tanto en personas con anti-CCP negativos como positivos, puntualizando que existe mayor destrucción de la articulación en el segundo grupo en comparación con el primero.¹³ En un estudio, se demostró que en pacientes sin AR pero con anti-CCP2 y/o FR positivos con historia de artralgias, los anti-CarP presentaron una sensibilidad del 57% y una especificidad del 94%, lo que ayuda a la identificación de sujetos con AR.¹² La positividad para anticuerpos anti-CarP tiene relación clínica en individuos con AR que presentan IgG positivo; sin embargo,

aquellos que muestran anti-CCP2 negativo tienen una mayor destrucción articular y actividad de la enfermedad en comparación con las personas con anti-CarP e IgG negativos.¹⁵

La presencia de las proteínas citrulinadas por los ACPA predice un curso más severo de la AR;^{17,24} sin embargo, también pueden observarse años antes del diagnóstico.¹² Pacientes con ACPA positivos tienen mayor daño radiológico y menor posibilidad de alcanzar la remisión de la enfermedad sin los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad que los que tienen ACPA negativos.¹³ Los anti-CCP, particularmente en la AR, son más específicos (95-99%) y sensibles (en 70%) cuando se desarrolla años después de su identificación (*Cuadro III*).¹²

CONCLUSIÓN

La presencia de los anti-CarP en individuos con AR sugiere su posible contribución en la patogénesis de la enfermedad, induciendo la síntesis de osteoclastos, la secreción de TNF- α por los macrófagos o la activación del complemento; ello implica una mayor actividad de la enfermedad y progresión radiológica. Asimismo, estos anticuerpos pueden encontrarse en sujetos con AR y títulos de anti-CCP tanto negativos como positivos, lo que a su vez se relaciona con mayor daño en las articulaciones y manifestaciones extraarticulares, así como con un incremento del riesgo de desarrollar AR en personas con artralgias.¹⁷ Los individuos con la asociación anti-CCP positivos se caracterizan por mayor destrucción articular en comparación con quienes tienen títulos negativos. La presencia de los anti-CarP precede al inicio de la AR, lo que permite una intervención temprana para evitar mayor daño progresivo. Se ha observado que en la formación de estos autoanticuerpos participan dos factores predisponentes importantes: el proceso inflamatorio y el consumo de tabaco; este último es el principal factor de riesgo ambiental en la AR, ya que repercute en el proceso de carbamilación del aminoácido lisina en homocitrulina e incrementa la concentración de cianato.²⁵ El estudio de los anti-CarP en la AR

Cuadro IV. Características y asociaciones clínicas de los anti-CarP en artritis reumatoide.

- Anticuerpos anti-CarP presentes en artralgias en AR¹³
- Se han detectado autoanticuerpos anti-CarP positivos en 45% de los pacientes con AR¹⁵
- Severidad y mayor progresión del daño articular^{13,17,23,24}
- Los anti-CarP tienen relación clínica con IgG de pacientes con AR¹⁵
- Sensibilidad de 57% y especificidad de 94% en AR¹²
- Anti-CarP presentes antes del diagnóstico de AR,¹³ por lo que se asocia con el diagnóstico temprano y la aparición futura de la enfermedad¹²

Anti-CarP = anticuerpos contra proteínas carbamiladas; AR = artritis reumatoide.

muestra interesantes perspectivas acerca de la intervención de estos anticuerpos en el curso de la enfermedad y su actividad, así como sus posi-

bles implicaciones en las nuevas estrategias de tratamiento para el buen control terapéutico de los pacientes con AR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bax M, Huizinga TW, Toes RE. The pathogenic potential of autoreactive antibodies in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2014; 36 (3): 313-325.
2. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011; 365 (23): 2205-2219.
3. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001; 344 (12): 907-916.
4. Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61 (10): 889-894.
5. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Álvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*. 2011; 86: 3-8.
6. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005; 4 (3): 130-136.
7. 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.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988; 31 (3): 315-324.
9. Sanmartí R, Gómez-Puerta JA. Biomarkers in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2011; 6S3: S25-S28.
10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (9): 2569-2581.
11. Shi J, van Steenbergen HW, van Nies JA, Levarht EW, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH et al. The specificity of anti-carbamylated protein antibodies for rheumatoid arthritis in a setting of early arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 339.
12. Gan RW, Trouw LA, Shi J, Toes RE, Huizinga TW, Demourelle MK et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present prior to rheumatoid arthritis and are associated with its future diagnosis. *J Rheumatol*. 2015; 42 (4): 572-579.
13. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, Huizinga TW, Toes RE, Trouw LA et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present in arthralgia patients and predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013; 65 (4): 911-915.
14. Trouw LA, Huizinga TW, Toes RE. Autoimmunity in rheumatoid arthritis: different antigens-common principles. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 Suppl 2: ii132-136.
15. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, van der Linden MP, Janssen GM, van Veelen PA et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108 (42): 17372-17377.
16. Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleukins network in rheumatoid arthritis pathophysiology: beyond proinflammatory cytokines. *Reumatol Clin*. 2011; 6S3: S20-S24.
17. Willemze A, Toes RE, Huizinga TW, Trouw LA. New biomarkers in rheumatoid arthritis. *Neth J Med*. 2012; 70 (9): 392-399.
18. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, Huizinga TW, Haumann D, van Schaardenburg D et al. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (4): 780-783.
19. Jaisson S, Pietrement C, Gillery P. Carbamylation-derived products: bioactive compounds and potential biomarkers in chronic renal failure and atherosclerosis. *Clin Chem*. 2011; 57 (11): 1499-1505.
20. Mydel P, Wang Z, Brisslert M, Hellvard A, Dahlberg LE, Hazen SL et al. Carbamylation-dependent activation of T cells: a novel mechanism in the pathogenesis of autoimmune arthritis. *J Immunol*. 2010; 184 (12): 6882-6890.
21. Muller PC, Anink J, Shi J, Levarht EW, Reinards TH, Otten MH et al. Anticarbamylated protein (anti-CarP) antibodies are present in sera of juvenile idiopathic arthritis (JIA) patients. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (12): 2053-2055.
22. Šenolt L, Grassi W, Szodoray P. Laboratory biomarkers or imaging in the diagnostics of rheumatoid arthritis? *BMC Med*. 2014; 12: 49.
23. Ajeganova S, van Steenbergen HW, Verheul MK, Forslind K, Hafström I, Toes RE et al. The association between anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies and radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a study exploring replication and the added value to ACPA and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis*. 2016; 76 pii: annrheumdis-2015-208870.
24. Brink M, Verheul MK, Rönnelid J, Berglin E, Holmdahl R, Toes RE et al. Anti-carbamylated protein antibodies in the pre-symptomatic phase of rheumatoid arthritis, their relationship with multiple anti-citrulline peptide antibodies and association with radiological damage. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 25.
25. Wang Z, Nicholls SJ, Rodriguez ER, Kummu O, Höökko S, Barnard J et al. Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis. *Nat Med*. 2007; 13 (10): 1176-1184.