



Revisión

Polimorfismos genéticos y farmacogenética en la artritis reumatoide

Ignacio Rego-Pérez, Mercedes Fernández-Moreno, Vanessa Carreira-García y Francisco J. Blanco*

Unidad de Investigación del Envejecimiento Osteoarticular, Laboratorio de Investigación, Unidad de Genómica, INIBIC, División de Reumatología, A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de octubre de 2008

Aceptado el 4 de diciembre de 2008

On-line el 21 de marzo de 2009

Palabras clave:

Farmacogenética
Farmacogenómica
Artritis reumatoide
Factor de necrosis tumoral
Interleucina-1
Citocinas
Polimorfismos genéticos

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, sistémica y crónica de etiología desconocida y con predisposición genética. La llegada de los nuevos agentes biológicos, así como los ya conocidos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, condujeron a una eficacia elevada en los tratamientos de la AR. Sin embargo, no todos los sujetos muestran el mismo grado de progresión de la enfermedad como respuesta a estos tratamientos. Estas variaciones demuestran que los sujetos con AR deben tener diferentes mecanismos de regulación génica. Los polimorfismos detectados en las regiones reguladoras no codificantes del sistema inmune y las variaciones genéticas de las enzimas que metabolizan los fármacos demuestran que este tipo de variaciones tiene una importancia funcional y evolutiva elevada, lo que proporciona nuevas pistas para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. La farmacogenética es un campo que avanza rápidamente y promete el desarrollo de tratamientos adaptados al perfil genético del sujeto en un futuro cercano.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Gene polymorphisms and pharmacogenetics in Rheumatoid Arthritis

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, chronic and inflammatory disease of unknown aetiology with a genetic predisposition. The advent of new biological agents, as well as the more traditional disease-modifying anti rheumatic drugs, has resulted in highly efficient therapies for reducing the symptoms and signs of RA; however, not all patients show the same level of response regarding disease progression to these therapies. These variations suggest that RA patients may have different genetic regulatory mechanisms. The extensive polymorphisms revealed in non-coding gene-regulatory regions in the immune system, as well as genetic variations in drug-metabolizing enzymes, suggest that this type of variation is of functional and evolutionary importance and may provide clues for developing new therapeutic strategies. Pharmacogenetics is a rapidly advancing area of research that holds the promise that therapies will soon be tailored to an individual patient's genetic profile.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Pharmacogenetics
Pharmacogenomics
Rheumatoid Arthritis
Tumor necrosis factor
Interleukin-1
Cytokines
Gene polymorphisms

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, sistémica e inflamatoria que lleva a la destrucción del cartílago y tiene una gran variedad de manifestaciones articulares. La membrana sinovial hiperplásica interviene en el proceso invadiendo profundamente el cartílago articular y el resto de la articulación. En este proceso hay una gran variedad de mediadores, tanto inflamatorios como no inflamatorios, incluidas las citocinas proinflamatorias (interleucina [IL]-1 β , TNF [tumor necrosis factor 'factor de necrosis tumoral'] α , metaloproteinasas,

células CD4+, linfocitos B, macrófagos y fibroblastos sinoviales), que contribuyen a la patogénesis de la AR.

Aunque la eficacia de los nuevos fármacos para tratar la AR está comprobada, ésta es variable. Mientras no haya ningún marcador molecular o clínico fiable y útil en respuesta al tratamiento, las concentraciones de varias citocinas u otros mediadores de la inflamación se pueden correlacionar con la eficacia de los tratamientos. La farmacogenética se centra en el estudio de los polimorfismos de aquellos genes que codifican para enzimas que metabolizan los fármacos, aunque en la actualidad también se centra en los polimorfismos de los transportadores de fármacos así como en las dianas de actuación de éstos¹.

En esta revisión se refleja, por una parte, la influencia clínica de algunos polimorfismos presentes en genes que están relacionados con la AR y, por otra parte, los principios de la farmacogenética aplicada a distintos tratamientos, como los clásicos fármacos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fblagar@canalejo.org (F.J. Blanco).

antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) y los nuevos agentes biológicos. En el futuro inminente, los estudios farmacogenéticos podrán ayudar a seleccionar los medicamentos y la dosis adecuada para cada sujeto.

Influencia clínica de los polimorfismos genéticos en la artritis reumatoide

Muchas enfermedades son multifactoriales; en ellas, tanto el ambiente como los factores genéticos contribuyen a la etiología o a la gravedad clínica. La genética de muchas enfermedades multifactoriales es compleja, ya que se ven involucrados varios genes y además no se aplica el modelo de herencia mendeliano. La contribución genética a la susceptibilidad de la AR se ve reflejada tanto en grupos familiares como, sobre todo, en gemelos monocigóticos². Varios autores sugieren que por lo menos 10 regiones genéticas distintas pueden estar relacionadas con la AR³. La variabilidad en la contribución de múltiples factores genéticos involucrados en la AR puede tener relación con la variabilidad que se refleja en las manifestaciones clínicas, que oscila entre una enfermedad leve y una enfermedad grave. Por otra parte, la variabilidad en la respuesta a los medicamentos es más acentuada entre la población que en un mismo donante o entre gemelos monocigóticos. Parte de esta diferencia se atribuye a factores genéticos⁴.

La mayoría de los genes implicados en la predisposición al desarrollo de la AR se localizan en los loci del HLA (*human leukocyte antigen* 'antígeno de histocompatibilidad') DR⁵. Otros genes candidatos son aquellos que codifican para diversas citocinas. Las citocinas son mediadores importantes en la inflamación y desempeñan un papel tanto en la patofisiología de la inflamación articular como en la destrucción que tiene lugar en la progresión de la AR⁶.

El complejo antígeno de histocompatibilidad

El MHC (*major histocompatibility complex* 'complejo principal de histocompatibilidad') es una región genética que se ha asociado constantemente a la AR. La contribución de esta región es de aproximadamente un 30% del efecto genético total⁷. La AR está asociada a alelos específicos de HLA-DRB1 que codifican para una secuencia conservada de aminoácidos (residuos 70-74 en la cadena DRβ1) conocida como epítipo compartido⁸. Esta secuencia se encuentra en el suelo de la hendidura para el antígeno (denominado *peptide-binding groove* 'sitio de unión al péptido'). Los alelos que llevan esta secuencia son DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0405, DRB1*0408, DRB1*0101, DRB1*0102 y DRB1*1001⁹. La presencia y el número de copias de los alelos de HLA-DRB1 que codifican para el epítipo compartido se han asociado a la presencia de nódulos reumáticos, a un mayor y más rápido desgaste de la articulación, al síndrome de Felty, a vasculitis y en muchos casos a la necesidad de cirugía¹⁰. El genotipo DRB1*0401/DRB1*0404 está aparentemente asociado a enfermedades con un inicio prematuro, así como a un fenotipo más grave⁹.

También se han descrito secuencias de tipo microsatélite dentro de la región HLA; así, el transcrito 2 asociado al alelo HLA-B (BAT2) y el D6S273 son microsatélites de la región HLA de clase III, mientras que el D62223 es un microsatélite de la región HLA de clase I¹¹. En esta revisión se describirá cómo algunos de estos marcadores microsatélites están relacionados con la respuesta al tratamiento.

Genes de citocinas en la artritis reumatoide

Si se considera el papel crítico de varias citocinas (como el TNF y la IL-1) en la patogénesis de la AR y se considera la

heterogeneidad de la regulación genética de éstas, así como la presencia de estas moléculas en la articulación, es posible que los polimorfismos que regulan la producción de estas citocinas afecten el curso natural de la enfermedad¹². Recientemente se ha identificado un gran número de polimorfismos con posibles fenotipos funcionales (tabla 1), mayoritariamente en la región promotora de varias citocinas, y se sospecha que son de gran importancia para mantener el equilibrio entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.

Factor de necrosis tumoral

Una de las moléculas que desempeña un papel importante en la patogénesis de la AR es la citocina proinflamatoria TNF. Esta molécula pertenece a una familia de proteínas involucradas en la regulación del sistema inmune y en la programación de la muerte celular. Las concentraciones de TNF en sujetos con AR están elevadas crónicamente en sangre y más específicamente en las articulaciones¹³. Dos receptores intervienen en las funciones de esta molécula: TNFRSF1A y TNFRSF1B, que están presentes como monómeros tanto en la superficie celular como en las formas solubles¹⁴. Se sabe que el TNF está involucrado en la estimulación de la producción de citocinas (incrementa la expresión de moléculas adherentes) y en la activación de neutrófilos.

El TNF es también un coestimulador de la activación de células T y de la producción de anticuerpos por células B¹⁵. Además, contribuye a la regulación de la homeostasis y desempeña un papel importante en la inflamación. Un 60% de la variación en la producción de TNF está determinada genéticamente, lo que indica una influencia genética sobre la producción de citocinas¹⁶. Todas estas características, además de su localización en el cromosoma 6 en la región MHC clase III entre los genes HLA-B y HLA-DR¹⁷, permiten especular con la existencia de polimorfismos funcionales en este gen. Como consecuencia de todo lo descrito, se ha considerado al gen TNF como un gen candidato a estar asociado a la enfermedad.

Dentro del gen TNF se ha descrito la presencia, mayoritariamente en la región promotora, de SNP (*single nucleotide polymorphism* 'polimorfismos mononucleotídicos') (fig. 1). El primer polimorfismo identificado fue una transición entre guanina (G) y adenina (A) en la posición -308. El alelo A, poco común, tiene una fuerte asociación al haplotipo HLA-A1-B8-DR3-DQ2¹⁸ y también se asocia a enfermedades autoinmunes y a fenotipos que ocasionan una mayor producción de TNF¹⁹. Este alelo puede facilitar la desregulación de la red de citocinas y originar la AR¹⁶.

Los estudios del polimorfismo situado en la posición -238 de la región promotora del TNF mostraron una mayor presencia del alelo G frente al alelo A. De los 3 posibles genotipos, GG y GA son los más comunes; el primero de éstos es el que parece estar asociado a erosiones articulares más graves, mientras que los sujetos que portan el genotipo GA presentan un deterioro más lento²⁰. Otros estudios mostraron una asociación similar en la posición +489: los individuos con el genotipo GG en esta posición reflejaban una erosión más grave en el desarrollo de la enfermedad¹⁶.

Los polimorfismos descritos anteriormente, así como otros presentes en este gen, tales como -1031 T/C, -863 C/A, -857 C/T o +1304 G/A, pueden contribuir a la susceptibilidad de la AR debido a un incremento en la producción de TNF-α²¹⁻²⁴, y pueden participar en varios haplotipos debido tanto al gran número de polimorfismos potencialmente relevantes como a los patrones complejos de desequilibrio de ligamiento que tienen lugar en la región del MHC²⁵.

Tabla 1
Polimorfismos genéticos en la artritis reumatoide

Símbolo del gen	Posición del polimorfismo	Alelo	Posible efecto del polimorfismo	Bibliografía
<i>TNF-α</i>	+1304	G	Puede contribuir a la susceptibilidad a AR. Posible desequilibrio de ligamiento	22
	+489	A	Erosión articular más grave	16
		G		
	-238	A	Erosiones articulares más graves	20
		G		
	-308	A	Erosiones articulares menos graves	18,19
		G		
	-857	A	Regulación positiva de la producción de <i>TNF-α</i>	23
		C		
	-863	T	Puede contribuir a la susceptibilidad a AR. Alta producción de <i>TNF-α</i>	21
C				
-1031	A	Puede contribuir a la susceptibilidad a AR. Alta producción de <i>TNF-α</i>	22,24	
	T			
<i>TNFRSF1B</i>	<i>TNFA6</i> ; b5; c1; d3; e3 Codón 196	C	Incremento en la susceptibilidad a AR	29
		T	Aumento más efectivo en la producción de <i>IL-6</i>	26
<i>IL-1</i>	<i>IL-1α</i> -889	G	Producción alterada de <i>IL-1α</i>	42
		C		
	<i>IL-1α</i> +4845 (exón 5)	T	Producción alterada de <i>IL-1α</i> . Incremento en la susceptibilidad a AR	34,38,41
		G		
	<i>IL-1β</i> -511	T	Producción alterada de <i>IL-1α</i>	40
		C		
<i>IL-1β</i> +3953 (exón 5)	T	Producción alterada de <i>IL-1RA</i> . Destrucción grave de la articulación	39,40,41	
	C			
<i>IL-1RA</i> +2018 (exón 2)	T	Posible efecto proinflamatorio	43	
	C			
<i>IL-6</i>	-174	G	Disminuye la producción de <i>IL-6</i>	49
		C		
		G		
<i>IL-10</i>	-1082	A	Disminuye la producción de <i>IL-6</i>	48
		G		
		A		
	-819	T	Regulación positiva de la producción de <i>IL-10</i> en linfocitos	12
		C		
-592	T	Concentraciones bajas de <i>IL-10</i> . Se asocia a AR en mujeres	52,54	
	C			
<i>HLA</i>	Alelos específicos del epítipo compartido (<i>HLA-DR</i>)	A	Concentraciones bajas de <i>IL-10</i> . Manifestaciones autoinmunes	53,52
		C		
		Puede contribuir a la susceptibilidad y gravedad de la AR	8-10	

A: adenina; AR: artritis reumatoide; C; ; G: guanina; *HLA*: antígeno de histocompatibilidad; *IL-1*: interleucina-1; *IL-6*: interleucina-6; *IL-1RA*: antagonista del receptor de *IL-1*; T; ; *TNF-α*: factor de necrosis tumoral alfa; *TNFRSF1B*: receptor de tipo 2 del *TNF-α*.

Se ha descrito un SNP en el exón 6 del receptor de tipo 2 del *TNF-α* (*TNFRSF1B*), que consiste en una sustitución de una única base en el codón 196 (T a G, de ATG a AGG), que implica un cambio aminoacídico no conservado (de metionina a arginina). El alelo 196G parece ser más efectivo en la producción de *IL-6* que el alelo 196T. El alelo 196G puede afectar también a los receptores de membrana²⁶.

En el locus del *TNF*, al igual que en el caso anterior, también se han descrito secuencias de ácido desoxirribonucleico microsatélite. Las repeticiones consisten en secuencias de bases A y T y se localizan en regiones no codificantes. Estas secuencias sirven como marcadores genéticos cuando se encuentran en desequilibrio de ligamiento con un polimorfismo funcional en las proximidades del gen²⁷. El locus del *TNF* tiene 5 microsatélites (de *TNFA* a *TNFE*) que se basan en el número de secuencias repetidas²⁸. Estudios in vitro indican que *TNFD* y *TNFA2* están asociados a concentraciones altas de *TNF-α*, mientras que *TNFA6* está asociado a concentraciones bajas²⁸. Algunos haplotipos microsatélite, como *TNFA6*; *TNFB5*; *TNFC1*; *TNFD3*, y *TNFE3*, se han asociado al aumento de la susceptibilidad a presentar AR²⁹.

Interleucina-1

La *IL-1* es otra citocina que contribuye a la destrucción crónica que tiene lugar en la AR. Se acepta que la artritis puede inducirse en ratones mediante una inyección local de citocinas recombinantes (*TNF* o *IL-1*) en la articulación de la rodilla³⁰. La actividad biológica de la *IL-1* depende del equilibrio entre 2 citocinas proinflamatorias (*IL-1α* y *IL-1β*) y una proteína antiinflamatoria (el antagonista del receptor de *IL-1* [*IL-1RA*]). El *IL-1RA* bloquea la unión de *IL-1α* y *IL-1β* a su receptor y regula la activación de estas 2 citocinas. La *IL-1* es importante ya que induce la supresión de la síntesis de la matriz llevada a cabo por los condrocitos y la liberación de agreganetas, enzimas causantes de la pérdida de proteoglicanos³⁰.

Los genes que codifican estas 3 proteínas (*IL-1α*, *IL-1β* y *IL-1RA*) están localizados en una región de 430 kb en el cromosoma 2³¹. En cada uno de estos genes hay SNP y otros tipos de alteraciones que originan la existencia de haplotipos comunes en la población, dado el elevado desequilibrio de ligamiento que tiene lugar en esta región³². Entre los polimorfismos de interés se encuentran: a) SNP bialélicos en el gen *IL-1α* localizados en la posición -889 C/T³³

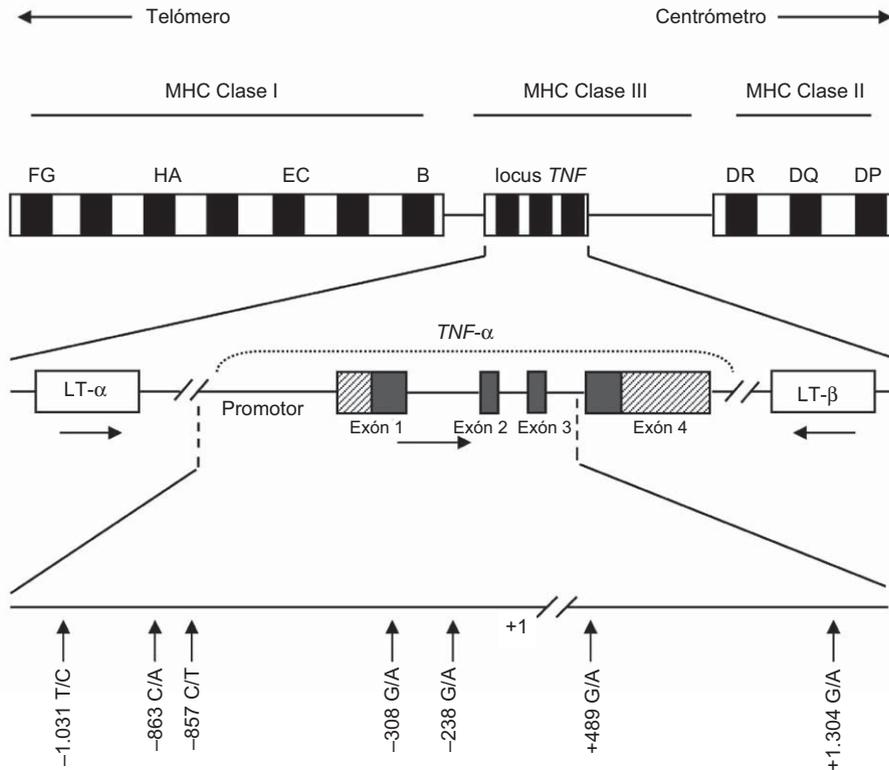


Figura 1. Representación esquemática del gen del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, donde se reflejan los polimorfismos de una sola base más relevantes. Las flechas horizontales indican la orientación transcripcional de los genes del TNF y de la linfotóxina. Las regiones de los exones 1 y 4 resaltadas en diagonal indican la región no traducida.

y en el exón 5 en la posición +4845 G/T³⁴; b) en el gen *IL-1β* en la posición -511 C/T³⁵ y en el exón 5 en la posición +3953 C/T³⁶; c) en el gen *IL-1RA* en la posición +2018 C/T en el exón 2³⁷, y d) un sitio polimorfo pentaalélico en el intrón 2 que contiene un VNTR (*variable number of tandem repeats* 'número variable de repeticiones en tándem') de una secuencia de 86 bp.

Algunos estudios han reflejado la asociación entre la presencia de los alelos menos prevalentes en los genes *IL-1α* (+4845) o *IL-1β* (+3953) y un incremento tanto en la susceptibilidad a la AR³⁸ como en la destrucción de la articulación³⁹. Otros estudios han relacionado algunos de los polimorfismos descritos anteriormente, *IL-1α* (-889), *IL-1α* (+4845), *IL-1β* (+3953) o el VNTR del intrón 2 de *IL-1RA*, con una producción alterada de *IL-1*⁴⁰⁻⁴². También se ha descrito que el genotipo en la *IL-1β* puede influir en las concentraciones de *IL-1RA*⁴⁰. Por otra parte, el polimorfismo *IL-1RA* +2018 C/T parece tener un efecto proinflamatorio⁴³.

Interleucina-6

La *IL-6* es otra citocina pleiotrópica con un gran rango de actividades biológicas, incluidas la regulación de la respuesta inmune, la inflamación, la hematopoyesis y el metabolismo del hueso⁴⁴. La sobreproducción de *IL-6* parece tener un papel en la patogénesis de la AR. En algunos trabajos se ha descrito que las concentraciones de *IL-6* en suero tienen una correlación con la actividad de la enfermedad y con daños en las articulaciones detectados en radiografías⁴⁵. Sin embargo, otros autores proponen que la *IL-6* actúa como un mediador antiinflamatorio⁴⁶. Se ha observado que la *IL-6* aumenta las concentraciones de *IL-1RA* y de receptores solubles de TNF en la circulación, y ambos aspectos podrían provocar un efecto antiinflamatorio, ya que suprimiría la acción de *IL-1* y de TNF⁴⁷.

Se han descrito polimorfismos en la región promotora de la *IL-6*, entre los que se encuentran una transversión de G/C en la posición -174 y una transición de G/A en la posición -622; ambos se encuentran en completo desequilibrio de ligamiento⁴⁸. Se demostró que el polimorfismo de la posición -174 afecta las concentraciones de *IL-6* y se ha asociado a la artritis idiopática juvenil sistémica⁴⁹. Sin embargo, los últimos datos parecen descartar la importancia del papel de estos polimorfismos en la susceptibilidad a la AR^{48,50}.

Interleucina-10

Otra citocina que media en la regulación de la respuesta inflamatoria es la *IL-10*, que actúa como regulador negativo de TNF- α y de otras citocinas proinflamatorias⁵¹. Hay distintos polimorfismos en la *IL-10* (su gen está localizado en el cromosoma 1) que pueden afectar a las concentraciones de las citocinas producidas. Así, las alteraciones puntuales en las posiciones -1082 G/A, -819 T/C y -592 A/C pueden dar como resultado el haplotipo ACC que se asocia a valores bajos de expresión de *IL-10*⁵². Estas variaciones también se correlacionan con manifestaciones autoinmunes⁵³, en particular el genotipo -1082AA se asocia al desarrollo de la AR en mujeres⁵⁴. Por el contrario, el genotipo -1082GG de esta citocina se asocia a una regulación positiva en la producción de *IL-10* por parte de los linfocitos¹².

Farmacogenómica de fármacos antirreumáticos

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en la artritis reumatoide

Estos fármacos tienen la capacidad de reducir o de prevenir los daños en las articulaciones y preservan la integridad y la función

de éstas al afectar al sistema inmune. Sin embargo, las consecuencias del tratamiento con estos fármacos en sujetos diagnosticados de AR son variables e imprevisibles. Una posible causa para explicar las diferencias tanto en la eficacia como en la aparición de reacciones adversas pueden ser las variaciones genéticas que presentan los individuos al metabolizar estos fármacos.

Los FAME que tienen un potencial uso como fármacos personalizados en función del perfil genético del sujeto con AR son el metotrexato (MTX), la sulfasalazina (SSZ) y la azatioprina (AZT).

Metotrexato

Este fármaco es el más utilizado para el tratamiento de la AR, y su principal efecto farmacológico parece ser el antagonismo del folato. El MTX entra en la célula a través del RFC (*reduced folate carrier*, 'transportador de folato reducido') 1 y se convierte intracelularmente en poliglutamatos de MTX, lo que favorece la retención intracelular de MTX al promover la inhibición de la síntesis de purinas así como la formación de adenosina, un potente agente antiinflamatorio.

El MTX inhibe directamente varias enzimas, como la dihidrofolato reductasa, la 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido (AICAR), la transformilasa (ATIC) o la timidilato sintasa (TYMS). El MTX inhibe directamente a otras enzimas, como la metileno tetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*), pero su grado de expresión puede contribuir a incrementar los efectos del MTX.

Una revisión extensa de la farmacogenética del MTX⁵⁵ muestra la existencia de varios polimorfismos genéticos relacionados con los transportadores de MTX a través de la membrana celular y con las enzimas influyentes en su ruta metabólica (tabla 2). Entre los polimorfismos que influyen en el transporte del MTX a través de la membrana celular destacan los polimorfismos G80A en el RFC1 y el C3435T en el gen *ABCB1*, que codifica para un transportador de membrana (glucoproteína P) que es el que realmente está implicado en la biodisponibilidad y disposición de distintos fármacos. Variaciones genéticas en estos transportadores pueden afectar la respuesta frente al MTX en sujetos con AR, ya que ambos incrementan la entrada del fármaco en la célula. Aquellos individuos que presentan el genotipo RFC 80A/A tienen una mejor

respuesta frente a los sujetos portadores del alelo salvaje (80G/G)⁵⁶. Los sujetos con los genotipos *ABCB1* 3435C/C y 3435 C/T tienen un mayor riesgo de presentar AR, comparados con sujetos poseedores del genotipo 3435T/T, ya que tienen una mejor respuesta al tratamiento con MTX⁵⁷.

Entre los polimorfismos que influyen en las enzimas metabólicas implicadas en la ruta celular de este fármaco destacan 2 SNP localizados en el gen que codifica para la enzima *MTHFR*. Esta enzima es muy importante para la regeneración de folato reducido. El polimorfismo C677T en este gen da como resultado una variante termolábil con detrimento de la actividad enzimática⁵⁸. Hay un gran rango de efectos clínicos asociados a estos polimorfismos, como incremento de efectos adversos gastrointestinales⁵⁹, aumento en la toxicidad hepática⁶⁰ y diversos efectos adversos⁶¹. Además, los últimos estudios muestran que los portadores del genotipo *MTHFR* 677TT responden menos al MTX en comparación con otros genotipos⁶²; sin embargo, otros autores no encontraron ningún efecto sobre la toxicidad ni sobre la eficacia^{63,64}. El polimorfismo A1298C confiere una actividad disminuida del *MTHFR* y también muestra discrepancias en sus efectos clínicos. Así, algunos estudios proponen la existencia de una eficacia incrementada de MTX^{60,61}, una mayor susceptibilidad para presentar AR⁶³ y un incremento en la toxicidad^{62,65,66}; sin embargo, en otro estudio no se detectó ningún efecto sobre la eficacia y la toxicidad⁶⁴.

Los genes que codifican para *TYMS* y *ATIC* también están relacionados con la ruta celular del MTX, ya que son dianas de éste. La *TYMS* es una enzima clave en la síntesis de novo de timidilato y convierte deoxiuridina monofosfato en deoxitimidina monofosfato. Poliglutamatos de MTX inhiben a esta enzima. En la región 5'-UTR (*untranslated region* 'región no traducida') del gen *TYMS* se identificó una repetición en tándem polimórfica, con un VNTR de 28 pb⁶⁷; cuanto mayor sea el número de elementos repetidos, mayor será la expresión de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y mayor será la actividad enzimática⁶⁸, de manera que disminuye la eficacia del MTX⁶⁴. En este gen se ha descrito otro polimorfismo que consiste en una deleción de 6-pb (TTAAAG) en la posición 1496 de la región 3'-UTR⁶⁹, que puede asociarse a una disminución en la estabilidad y expresión del ARNm⁷⁰ de este gen, de manera que se incrementa la eficacia del MTX⁶⁴.

Tabla 2

Datos de farmacogenética relacionados con la eficacia o la toxicidad por metotrexato en la artritis reumatoide

Símbolo del gen	Polimorfismo	Efecto del polimorfismo	Farmacogenómica	Bibliografía
<i>RFC1</i>	G80A	Incremento en la entrada de MTX dentro de la célula	Incremento en la respuesta a MTX	56
<i>ABCB1</i>	C3435T	Incremento en la entrada de MTX dentro de la célula	Incremento en la respuesta a MTX	57
<i>MTHFR</i>	C677T	Variantes termolábiles de la enzima <i>MTHFR</i> con una disminución en la actividad de la enzima	Incremento en los efectos adversos gastrointestinales y un incremento en la toxicidad hepática	59,60
	A1298C	Disminución en la actividad de <i>MTHFR</i>	Efectos adversos Ningún efecto tóxico y ninguna eficacia Incremento en la eficacia del MTX Incremento en la susceptibilidad a AR Ningún efecto tóxico y ninguna eficacia Incremento en el riesgo de toxicidad Disminución en la eficacia del MTX	61 63,64 60,61 63 62,64 62,65,66 64
<i>TYMS</i>	5'UTR 28 pb repetición	Incremento en la expresión de ARNm y en la actividad de enzimas	Incremento en la eficacia del MTX	64
	3'UTR 6 pb deleción	Disminución en la estabilidad y expresión de ARNm		
<i>ATIC</i>	C347G	Acumulación de AICAR e incremento de adenosina	En combinación con el SNP <i>RFC1</i> G80A presenta una correlación con una mejor respuesta al tratamiento con MTX	71

ABCB1: adenosin trifosfato-binding cassette B1; AICAR: 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido; AR: artritis reumatoide; ARNm: ácido ribonucleico mensajero; *ATIC*: aminoimidazol carboxamida ribonucleótido transformilasa; *MTHFR*: metileno tetrahidrofolato reductasa; MTX: metotrexato; *RFC1*: transportador del folato reducido; SNP: polimorfismo mononucleotídico; *TYMS*: timidilato sintasa; UTR: región no traducida.

La *ATIC* convierte aminoimidazol carboxamida ribonucleotido en 10-formil AICAR. El MTX inhibe directamente a la *ATIC*, con lo que se origina una acumulación de AICAR y de adenosina, una purina antiinflamatoria. Un estudio previo determinó que la homocigosidad para el polimorfismo C347G en *ATIC* y la presencia del SNP G80A en *RFC1* pueden estar relacionadas con una mejor respuesta al MTX⁷¹.

Sulfasalazina

La SSZ es otro fármaco englobado dentro de los FAME con un uso común para el tratamiento de la AR. Sin embargo, su uso está limitado debido a sus efectos adversos⁷². Después de la ingestión oral, bacterias intestinales en 5-amino ácido salicílico y sulfapiridina escinden la SSZ, y este último compuesto se metaboliza en el hígado por acetilación. El gen *NAT2* localizado en el cromosoma 8p22 codifica la enzima involucrada en la acetilación de sulfapiridina y puede ser polimórfico. Los polimorfismos génicos en *NAT2* (tabla 3) influyen en el estado de acetilación lento frente al estado de acetilación rápido en un individuo. Las acetilaciones lentas son más propensas a toxicidad por SSZ, comparadas con las rápidas⁷³.

El alelo salvaje *NAT2*4* codifica para el mecanismo de acetilación rápida, mientras que sus variantes (*NAT2*5A*, *NAT2*5B*, *NAT2*5C*, *NAT2*6* y *NAT2*7*), que difieren en combinaciones de varios SNP localizados en el exón 2 del gen, codifican para el mecanismo de acetilación lenta, lo que se traduce en un detrimento de la actividad de la enzima *NAT2*. A causa de las acetilaciones lentas, estas variantes están asociadas a concentraciones incrementadas de intermediarios de SSZ^{74,75}.

El estado de acetilación de un individuo, que parece verse influenciado por los polimorfismos del gen *NAT2*, puede ser importante a la hora de determinar el riesgo de toxicidad frente a SSZ. Por tanto, sería útil en la práctica clínica desarrollar estudios para identificar el genotipo *NAT2* en sujetos antes de iniciar el tratamiento con SSZ para prevenir de la toxicidad de este fármaco⁷⁶.

Azatioprina

La AZT es un medicamento utilizado en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, en enfermedades reumáticas y en el rechazo de órganos trasplantados. Pese a esto, la AZT no se emplea con mucha frecuencia en el tratamiento de la AR debido, entre otras causas, al desarrollo de otros FAME. La tiopurina metiltransferasa (*TPMT*) es una de las enzimas involucradas en el metabolismo de este fármaco. Diferentes estudios poblacionales han permitido establecer que la actividad de la *TPMT* en eritrocitos es trimodal: aproximadamente un 90% de la población tiene una

actividad alta, un 10% tiene una actividad intermedia y únicamente el 0,3% tiene muy poca o ninguna actividad⁷⁷.

Hay 3 variantes alélicas del gen *TPMT*: *TPMT*2* (G238C), *TPMT*3A* (G460A y A719G) y *TPMT*3C* (A719G) (tabla 4) presentes en el 60 al 95% de la población que presenta una actividad baja o intermedia de *TPMT*⁷⁸. Clínicamente, estos polimorfismos están asociados a toxicidad hematológica y, en algunos casos, gastrointestinal⁷⁹. El genotipo del gen *TPMT* puede ser útil a la hora de predecir la toxicidad a AZT.

Agentes biológicos en la artritis reumatoide

La introducción de los agentes biológicos ha alterado notablemente el tratamiento de la AR; estos agentes no sólo reducen los síntomas y los signos de la enfermedad, sino que también retrasan la progresión radiológica de ésta⁸⁰. Sin embargo, estos tratamientos son sustancialmente más caros que los FAME tradicionales y además no son efectivos en todos los sujetos⁸¹. Hay estudios que reflejan que entre un 25 y un 30% de los sujetos con AR no responde a estos tratamientos⁸². La identificación temprana de sujetos que respondan positivamente a estos fármacos puede ser de gran ayuda para establecer un tratamiento efectivo con estas moléculas⁸³.

Diversos estudios de los procesos inflamatorios mediados por *TNF* e *IL-1* han conducido al desarrollo de agentes que bloquean las citocinas para el tratamiento de la AR. Tres bloqueadores de *TNF* están aprobados por la FDA para el tratamiento de la AR: etanercept, infliximab y adalimumab. Estos bloqueadores derivan de un receptor recombinante de *TNF* (*TNFRSF1B*) para etanercept o de un anticuerpo monoclonal anti-*TNF-α* en el caso del infliximab y del adalimumab. El mecanismo molecular de estos distintos bloqueadores de *TNF* se basa en el mismo principio, que consiste en impedir la unión del *TNF* a los receptores celulares de superficie para el *TNF*, de este modo se bloquea la vía de transducción de señales inducidas o reguladas por el *TNF*. Aunque el tratamiento neutralizante anti-*TNF-α* puede ser muy efectivo al reducir los síntomas y las indicaciones de AR, no todos los sujetos muestran el mismo grado de respuesta en la progresión de la enfermedad⁸⁴. Se ha propuesto que la variabilidad en las regiones promotora y codificante del gen *TNF-α* pueden modular la magnitud de la respuesta secretora de esta citocina⁸⁵.

El cuarto agente biológico aprobado por la FDA para el tratamiento de la AR es la anakinra, una forma recombinante del *IL-1RA*; su mecanismo molecular ya se ha explicado anteriormente.

Todos los fármacos que tienen el potencial para usarse en un «tratamiento hecho a la medida» dirigido a sujetos con AR, comparten problemas relacionados con la efectividad y la

Tabla 3

Datos de farmacogenética relacionados con la eficacia o la toxicidad por sulfasalazina en la artritis reumatoide

Símbolo del gen	Polimorfismo	Efecto del polimorfismo	Farmacogenómica	Bibliografía
<i>NAT2</i>	<i>NAT2*4</i>	Actividad incrementada de la enzima <i>NAT2</i>	Concentraciones disminuidas de intermediarios de SSZ	73
	Alelo salvaje	Acetilación rápida	Menor predisposición a intoxicación por SSZ	
	<i>NAT2*5A</i>	Actividad disminuida de la enzima <i>NAT2</i>	Concentraciones incrementadas de intermediarios de SSZ	74,75
	T341C, C481T	Acetilación lenta	Mayor predisposición a intoxicación por SSZ	
	<i>NAT2*5B</i>	Actividad disminuida de la enzima <i>NAT2</i>	Concentraciones incrementadas de intermediarios de SSZ	74,75
	T341C, C481T, A803G	Acetilación lenta	Mayor predisposición a intoxicación por SSZ	
	<i>NAT2*5C</i>	Actividad disminuida de la enzima <i>NAT2</i>	Concentraciones incrementadas de intermediarios de SSZ	74,75
	T341C, A803G	Acetilación lenta	Mayor predisposición a intoxicación por SSZ	
	<i>NAT2*6</i>	Actividad disminuida de la enzima <i>NAT2</i>	Concentraciones incrementadas de intermediarios de SSZ	74,75
	C282T, G590A	Acetilación lenta	Mayor predisposición a intoxicación por SSZ	
	<i>NAT2*7</i>	Actividad disminuida de la enzima <i>NAT2</i>	Concentraciones incrementadas de intermediarios de SSZ	74,75
	C282T, G857A	Acetilación lenta	Mayor predisposición a intoxicación por SSZ	

NAT2: N-acetiltransferasa 2; SSZ: sulfasalazina.

Tabla 4
Datos de farmacogenética relacionados con la toxicidad de la azatioprina en la artritis reumatoide

Símbolo del gen	Polimorfismo	Efecto del polimorfismo	Farmacogenómica	Bibliografía
TPMT	TPMT*2	Actividad de baja a intermedia de TPMT	Toxicidad hematológica y gastrointestinal	79
	G238C	Disminución en la metilación de AZT		
	TPMT*3A	Actividad de baja a intermedia de TPMT	Toxicidad hematológica y gastrointestinal	79
	G460A, A719G	Disminución en la metilación de AZT		
	TPMT*3C	Actividad de baja a intermedia de TPMT	Toxicidad hematológica y gastrointestinal	79
A719G	Disminución en la metilación de AZT			

AZT: azatioprina; TPMT: tiopurina metiltransferasa.

toxicidad. En respuesta a la toxicidad de estos fármacos, se ha descrito el riesgo de presentar linfoma, pero hay que tener en cuenta que los sujetos con AR grave presentan de por sí un riesgo 2 veces mayor de tener un linfoma. Sólo algunos de estos linfomas están relacionados con la presencia del virus de Epstein-Barr. Esto puede, a su vez, estar relacionado con la presencia elevada de este tipo de virus en sujetos con AR, lo que refleja una ligera discapacidad de la inmunidad antivírica en estos sujetos⁸⁶.

Etanercept

El etanercept es una proteína de fusión dimérica, que incluye el receptor p75 del TNF humano unido a un dominio del fragmento c de la inmunoglobulina G1 (IgG1) (fig. 2a). Este medicamento se fabrica exclusivamente con secuencias de aminoácidos humanos y consta de 934 aminoácidos.

La eficacia del etanercept para el tratamiento de la AR se ha demostrado tanto en monoterapia como en combinación con MTX. La progresión de la degeneración de la articulación disminuye significativamente cuando este fármaco se suministra durante más de 24 meses. Además, el tratamiento con etanercept es significativamente mejor que la monoterapia con MTX.

Sin embargo, se han descrito infecciones oportunistas, tuberculosis, insuficiencia cardíaca y linfoma en algunos sujetos que recibieron tratamiento con este fármaco. El riesgo de presentar alguna de éstas se ve incrementado si al mismo tiempo de seguir este tratamiento el sujeto ingiere corticoides u otros agentes inmunosupresores. Además, también se ha descrito el riesgo de presentar enfermedades desmielinizantes⁸⁷.

Infliximab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal que se une al TNF- α y neutraliza su actividad. Es una quimera de ratón con humano en la que se unen las regiones variables del anticuerpo del ratón con la región constante de la IgG1 de humanos (fig. 2b). Este fármaco es el primer bloqueador de TNF usado en el tratamiento de la AR y muestra la importancia que desempeña el TNF- α en esta enfermedad.

El tratamiento con infliximab ha proporcionado a los sujetos una mejora en la calidad de vida, la prevención de daños estructurales en la articulación y posiblemente la reparación del hueso. Este medicamento también se ha usado con éxito, solo o combinado con MTX, para el tratamiento de otras enfermedades, como la enfermedad de Crohn, la espondilitis anquilosante o la artritis psoriásica.

Por el contrario, el infliximab presenta los mismos problemas que el etanercept: reacciones locales en el punto de inyección, infecciones oportunistas, tuberculosis y un mayor riesgo de desarrollo de linfoma⁸⁸. Del mismo modo, se han descrito procesos de desmielinización, insuficiencia cardíaca y enfermedades autoinmunes.

Adalimumab

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1. Su mecanismo molecular es parecido al del infliximab: se une tanto al TNF circulante como al TNF de las superficies celulares bloqueando la interacción del TNF- α con sus receptores p55 y p75 localizados en la superficie de las células (fig. 2c). El adalimumab modula la respuesta biológica inducida por el TNF y reduce las concentraciones de IL-6 y metaloproteinasas de la matriz (MPM) 1 y MPM-3⁸⁹.

El adalimumab se utiliza en monoterapia o combinado con MTX. Un beneficio destacado de este fármaco es la inhibición de la progresión de los daños estructurales de la articulación a largo plazo en sujetos con AR que no han respondido satisfactoriamente a otros FAME.

Los efectos tóxicos asociados al uso de adalimumab incluyen los mismos problemas descritos para los 2 tratamientos anteriores: infecciones oportunistas, tuberculosis, procesos de desmielinización, enfermedades autoinmunes e insuficiencia cardíaca.

Anakinra

La anakinra es una forma recombinante de IL-1RA humano que actúa como un antagonista de la actividad biológica de la IL-1 por inhibición competitiva, y se une al receptor de la membrana celular de la IL-1 y bloquea la señalización celular (fig. 2d). Su eficacia en sujetos con AR se ha investigado en monoterapia y también combinado con MTX, etanercept y otros FAME⁹⁰⁻⁹². Asimismo, puesto que la IL-1 desempeña un papel importante en el desarrollo de la enfermedad de Still, este fármaco ha sido empleado con éxito para el tratamiento de esa enfermedad^{93,94}. El tratamiento combinado con etanercept no ha mostrado ventajas clínicas y actualmente está contraindicado, ya que aumenta el desarrollo de infecciones oportunistas.

La inhibición de los daños estructurales es un beneficio importante de este fármaco, mientras que la reacción en el punto de inyección es su mayor desventaja; además, se han descrito neumonías e infecciones cutáneas⁹².

Farmacogenómica de los agentes biológicos

Varios estudios han correlacionado la respuesta a los agentes biológicos con alguno de los polimorfismos genéticos descritos en esta revisión (tabla 5). Así, diversos haplotipos que incluyen tanto la región HLA-DRB1 como la región correspondiente al gen del TNF influyen en la respuesta a etanercept en sujetos caucásicos⁹⁵. En este mismo estudio se pone de manifiesto que aquellos sujetos que presentan 2 copias de alelos HLA-DRB1 del epítipo compartido obtienen una mejor respuesta al etanercept al compararlos con los sujetos que tenían una o ninguna copia de aquel alelo. Dado el gran número de genes localizados en la región HLA que influyen tanto en el funcionamiento como en la regulación del sistema

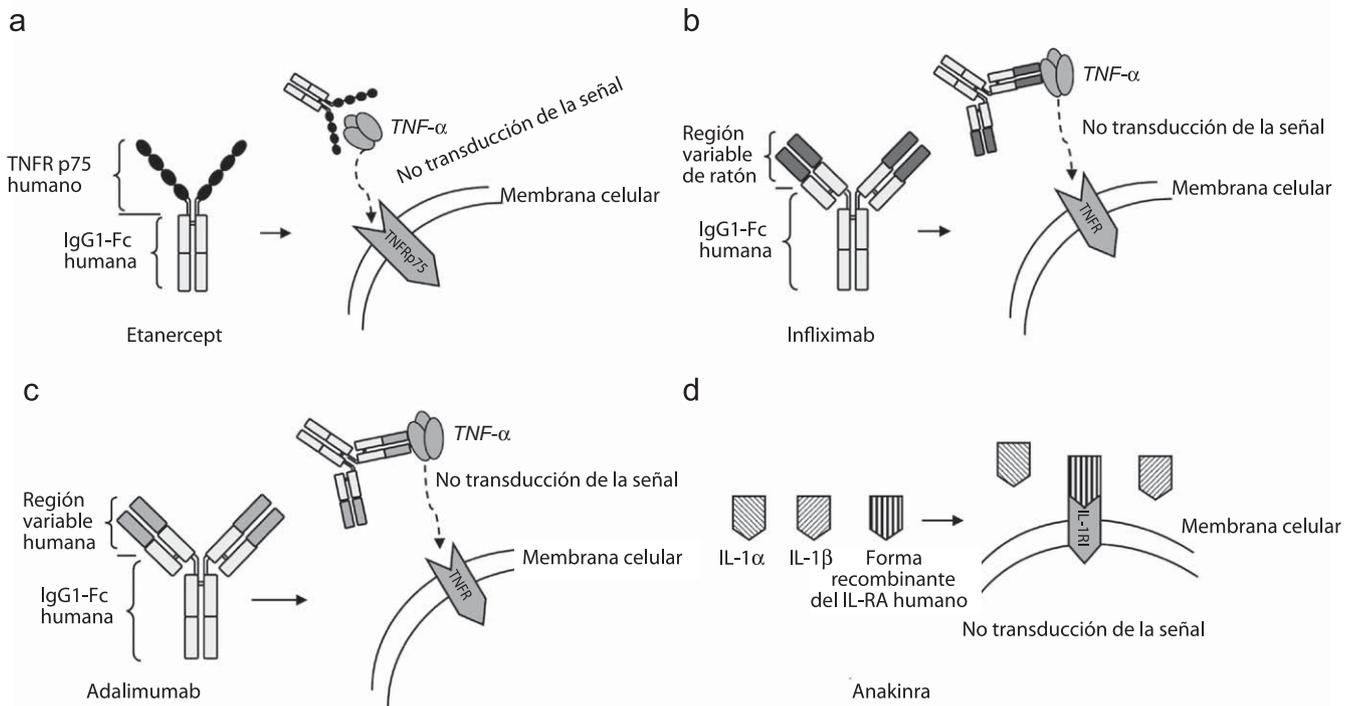


Figura 2. Mecanismos moleculares. a) Bloqueador del factor de necrosis tumoral alfa (*TNF-α*), etanercept. b) Bloqueador del *TNF-α*, infliximab. c) Bloqueador del *TNF-α*, adalimumab. d) Tratamiento con el bloqueador de interleucina-1 (*IL-1*). Anakinra, una forma recombinante del antagonista del receptor de *IL-1* humano *IL-1RA*.

inmune y la existencia de desequilibrio de ligamiento que tiene lugar en esta región son numerosos los genes que pueden influir en la respuesta al tratamiento⁹⁶.

En un extenso estudio, 78 sujetos tratados con infliximab fueron genotipados para los alelos *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* y *HLA-DQB1*, para un polimorfismo repetitivo de trinucleótidos dentro del gen *MICA*, así como para microsatélites del gen del *TNF* desde el a hasta el e, y para microsatélites presentes en otras regiones del complejo *HLA*, como el *D6S273*, *BAT2* (*HLA* clase III) y el *D6S2223* (*HLA* clase I). Al analizar todos los haplotipos, los autores de este estudio concluyeron que el par *D6S273_4* y *BAT2_2* es el más significativo en sujetos que responden al tratamiento. De la misma manera, la frecuencia del haplotipo *TNFA11*; b4, un marcador que normalmente se encuentra en *D6S273_4* y *BAT2_2*, también se vio aumentado, mientras que la del alelo *D6S273_3* se vio disminuida en sujetos que respondieron al tratamiento¹¹. Estos resultados permitieron a los autores especular que estos marcadores pueden localizarse en el mismo haplotipo que incluya al hasta ahora desconocido «gen de respuesta».

Otros estudios han puesto de manifiesto una correlación entre los polimorfismos *TNF-α* -308G¹² y *TNF-α* -857T⁹⁷ y una buena respuesta a etanercept. Otros autores analizaron la respuesta a etanercept o infliximab en sujetos con AR grave, caracterizada por una respuesta negativa a MTX, en combinación con otros FAME. Los sujetos con el genotipo *TNFRSFB* 196TT tratados con tratamiento anti-*TNF* mostraron un mayor grado de respuesta durante 24 semanas cuando fueron comparados con sujetos con el genotipo TG/TG. Sobre la base de estos resultados, el genotipo 196TT estaría correlacionado con una mayor respuesta al tratamiento anti-*TNF* en la AR, mientras que el alelo G lo haría con una peor respuesta⁹⁸.

La combinación del genotipo *TNF* -308 G/G y *IL-10* -1082G/G (sujetos con una respuesta inflamatoria baja) también muestra una mejor respuesta al etanercept. Por tanto, el etanercept parece ser más efectivo en sujetos que portan un genotipo que codifica

para una respuesta inflamatoria baja¹². Otro estudio muestra polimorfismos microsatélites en la región promotora de la *IL-10* asociados a una mejor respuesta al tratamiento a largo plazo con etanercept⁹⁹.

También se han desarrollado diversos estudios farmacogenéticos sobre la eficacia del infliximab. La presencia del SNP -308 G/A en la región promotora del *TNF* influye en la respuesta a infliximab¹⁰⁰⁻¹⁰²; los sujetos que son portadores del genotipo G/G responden mejor al tratamiento. Algunos autores especularon sobre la posibilidad de que el polimorfismo *TNF* -308 podría influir en la respuesta a infliximab debido a los efectos que tiene sobre las concentraciones circulantes de *TNF*¹⁰¹; la presencia del alelo A (alto productor de *TNF*) puede tener relación con una peor respuesta a infliximab^{11,98}. En la misma línea, un estudio llevado a cabo por este grupo de investigación en 113 sujetos con AR mostró que los polimorfismos -308G/A y -238 G/A así como la presencia del epítipo compartido o del alelo *DR3* no se correlacionan con una mejor respuesta a infliximab tras 30 semanas de tratamiento, según la cuantificación en base al índice DAS28¹⁰³.

Hasta la fecha, únicamente hay un estudio farmacogenético en el que se analiza el grado de respuesta a la anakinra. En éste se pone de manifiesto la relación entre el alelo poco frecuente del polimorfismo *IL-1α* +4845 G/T y una respuesta significativa al fármaco¹⁰⁴.

Conclusiones

En resumen, la respuesta al tratamiento está parcialmente determinada por la carga genética de un individuo. Como se ha indicado previamente, la AR es una enfermedad bien definida con un criterio ampliamente aceptado¹⁰⁵, mientras que su aspecto clínico y las vías moleculares involucradas en el proceso son

Tabla 5
Datos de farmacogenética relacionados con la eficacia o la toxicidad de los agentes biológicos en la artritis reumatoide

Símbolo del gen	Posición del polimorfismo	Alelo	Posible efecto del polimorfismo	Farmacogenética	Bibliografía	
<i>TNF-α</i>	+489	G	Erosiones articulares más graves	Ningún efecto en respuesta a etanercept	93	
	-238	A	Erosiones articulares más graves	Ningún efecto en respuesta a etanercept	93	
		G				
	-308	A	Erosiones articulares menos graves	Producción normal de <i>TNF-α</i>	Mejor respuesta a infliximab	98,99
		G				
	-857	A	Regulación positiva de la producción de <i>TNF-α</i>	Susceptibilidad a AR. Alta producción de <i>TNF-α</i>	Mejor respuesta a infliximab	95
C						
	T					
	<i>TNFA11</i> ; b4	Haplotipo	Influye en la producción de <i>TNF-α</i> . Se encuentra con <i>D6S273_4</i> y <i>BAT2_2</i>	Mejor respuesta a infliximab	11	
<i>TNFRSF1B</i>	Codón 196	T	Más efectivo en la regulación positiva de la producción de <i>IL-6</i>	Mejor respuesta a tratamiento anti- <i>TNF</i>	96	
<i>IL-1</i>	<i>IL-1α</i> +4845 (exón 5)	G	Regulación positiva de la producción de <i>IL-1αRA</i> en linfocitos	Mejor respuesta a anakinra	101	
		T				
<i>IL-10</i>	-1082	G	Regulación positiva de la producción de <i>IL-10</i> en linfocitos	Mejor respuesta a etanercept en combinación con <i>TNF-α</i> -308G/G	12	
		A	Concentraciones bajas de <i>IL-10</i> . Se asocia a AR en mujeres			
	-819	T	Concentraciones bajas de <i>IL-10</i> . Manifestaciones autoinmunes	Sujetos con un haplotipo de inflamación baja responden mejor a etanercept		
		C				
<i>HLA</i>	Alelos específicos del epítipo compartido (<i>HLA-DR</i>) <i>HLA</i> microsatélites <i>BAT2</i> , <i>D6S273</i> , <i>D6S2223</i>	Alelos específicos de <i>HLA-DRB1</i> . Ciertos haplotipos responden mejor a etanercept		93		
		El haplotipo <i>D6S273_4</i> y <i>BAT2_2</i> tiene una correlación con una mejor respuesta a infliximab		11		

A: adenina; AR: artritis reumatoide; C ; G; guanina; *HLA*: antígeno de histocompatibilidad; *IL-1*: interleucina-1, *IL-10*: interleucina-10; T; ; *TNF-α*: factor de necrosis tumoral alfa; *TNFRSF1B*: receptor de tipo 2 del *TNF-α*.

heterogéneos¹⁰⁶. Por tanto, la respuesta a distintos tratamientos varía considerablemente entre los sujetos. Debido al desarrollo de una gran variedad de nuevos fármacos, sus precios y la falta de información detallada sobre sus efectos adversos así como la susceptibilidad a infecciones aumentan la necesidad de desarrollar marcadores genéticos que sean pronósticos en la respuesta frente al tratamiento¹⁰⁷. Estos marcadores pueden encontrarse en los genes previamente descritos o también en los que codifican para las proteínas involucradas en la diana de acción del tratamiento, en su metabolismo o en la patogénesis de la enfermedad¹⁰⁸. En este sentido, cabe destacar el artículo de Lequerré et al¹⁰⁹, que obtuvieron a partir de células periféricas de sangre un perfil genético de 41 transcritos de ARNm susceptibles de predecir una respuesta a un tratamiento combinado de infliximab y MTX. De este modo, el entendimiento de la contribución genética en el tratamiento de la AR se convertirá en un hecho cada vez más relevante, en el momento en que las dianas de acción de los tratamientos desarrollados sean los propios mecanismos que desarrollan la enfermedad¹⁰⁷.

Hasta la fecha se han descrito numerosos polimorfismos en diferentes genes, como el *TNF*, *TNFRSF1B*, alelos del MHC y otros genes de citocinas, pero su función es controvertida y algunos estudios ofrecen resultados contradictorios; son varias las causas propuestas para explicarlo, entre las que cabe destacar la estratificación de la población y el desequilibrio de ligamiento¹¹⁰. Además, el análisis de los haplotipos presentes en regiones de genes candidatos parece ser un método más adecuado que la descripción de SNP individuales. Sin embargo, como la farmacogenética es un campo relativamente nuevo, en el que los distintos

trabajos están empezando a publicarse, se puede especular con que, en un futuro tal vez no muy lejano, pueda ser posible aplicar un tratamiento personalizado en función del genotipo de un individuo³⁰. Para conseguir esto se requieren grandes estudios que involucren a múltiples instituciones con el fin de obtener el número adecuado de sujetos para determinar si las variantes génicas descritas en los genes de las citocinas, así como de otras moléculas específicas, contribuyen directamente tanto en la patofisiología como en la respuesta a diversos tratamientos de la AR.

Agradecimientos

Los autores de este artículo agradecen a la Srta. P. Cal Purriños su experta asistencia como secretaria.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*. 1999;286:487-91.
- Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: Results from a nationwide study. *Br J Rheumatol*. 1993;32(10):903-7.

3. Cornelis F, Fauré S, Martínez M. Rheumatoid arthritis genome scan and pre-tiative autoimmunity locus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:5329.
4. Pierik M, Rutgeerts P, Vlietinck R, Vermeire S. Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12(23):3657–67.
5. Nepom GT. Major histocompatibility complex-directed susceptibility to rheumatoid arthritis. *Adv Immunol.* 1998;68:315–32.
6. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* 1996;14:397–440.
7. Deighton CM, Walker DJ, Griffiths ID, Roberts DF. The contribution of HLA to rheumatoid arthritis. *Clin Genet.* 1989;36(3):178–82.
8. 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(11):1205–13.
9. McGregor A, Ollier W, Thomson V, Jawaheer D, Silman A. HLA-DRB1 *0401/0404 genotype and rheumatoid arthritis: Increased association in men, young age at onset, and disease severity. *J Rheumatol.* 1995;22:1032–6.
10. Reveille JD. Genetic studies in the rheumatic diseases: Present status and implications for the future. *J Rheumatol.* 2005;72(Suppl):10–3.
11. Martínez A, Salido M, Bonilla G, Pascual-Salcedo D, Fernández-Arquero M, De Miguel S, et al. Association of the major histocompatibility complex with response to infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1077–82.
12. Padyukov L, Lampa J, Heimbürger M, Ernestam S, Cederholm T, Lundkvist I, et al. Genetic markers for the efficacy of tumour necrosis factor blocking therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(6):526–9.
13. Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. *TNF* alpha -a pivotal role in rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol.* 1992;31(5):293–8.
14. Smith CA, Farrah T, Goodwin RG. The *TNF* receptor superfamily of cellular and viral proteins: Activation, costimulation, and death. *Cell.* 1994;76(6):959–62.
15. Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol.* 1992;10:411–52.
16. Verweij CL. Tumour necrosis factor gene polymorphisms as severity markers in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(Suppl 1):I20–6.
17. Campbell RD, Trowsdale J. Map of the human MHC. *Immunol Today.* 1993;14(7):349–52.
18. Wilson AG, De Vries N, Pociot F, Di Giovine FS, Van der Putte LB, Duff GW. An allelic polymorphism within the human tumour necrosis factor alpha promoter region is strongly associated with HLA A1, B8, and DR3 alleles. *J Exp Med.* 1993;177(2):557–60.
19. Jacob CO, Fronck Z, Lewis GD, Koo M, Hansen JA, McDevitt HO. Heritable major histocompatibility complex class II-associated differences in production of tumor necrosis factor alpha: Relevance to genetic predisposition to systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87(3):1233–7.
20. Brinkman BM, Huizinga TW, Kurban SS, Van der Velde EA, Schreuder GM, Hazes JM, et al. Tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms in rheumatoid arthritis: Association with susceptibility to, or severity of disease? *Br J Rheumatol.* 1997;36(5):516–21.
21. Udalova IA, Richardson A, Denys A, Smith C, Ackerman H, Foxwell B, et al. Functional consequences of a polymorphism affecting NF-kappaB p50-p50 binding to the *TNF* promoter region. *Mol Cell Biol.* 2000;20(24):9113–9.
22. Newton J, Brown MA, Milicic A, Ackerman H, Darke C, Wilson JN, et al. The effect of HLA-DR on susceptibility to rheumatoid arthritis is influenced by the associated lymphotoxin alpha-tumor necrosis factor haplotype. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):90–6.
23. Kuo NW, Lympany PA, Menezo V, Lagan AL, John S, Yeo TK, et al. *TNF*-857T, a genetic risk marker for acute anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(5):1565–71.
24. Akman A, Sallakci N, Coskun M, Bacanli A, Yavuzer U, Alpsoy E, et al. *TNF*-alpha gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease. *Br J Dermatol.* 2006;155(2):350–6.
25. Smerdel A, Lie BA, Ploski R, Koeleman BP, Forre O, Thorsby E, et al. A gene in the telomeric HLA complex distinct from HLA-A is involved in predisposition to juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(6):1614–9.
26. Santee SM, Owen-Schaub LB. Human tumor necrosis factor receptor p75/80 (CD120b) gene structure and promoter characterization. *J Biol Chem.* 1996;271:21151–9.
27. Ranganathan P. Pharmacogenetics of tumor necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics.* 2005;6(5):481–90.
28. Udalova IA, Nedospasov SA, Webb GC, Chaplin DD, Turetskaya RL. Highly informative typing of the human *TNF* locus using six adjacent polymorphic markers. *Genomics.* 1993;16:180–6.
29. Mulcahy B, Waldron-Lynch F, McDermott MF, Adams C, Amos CI, Zhu DK, et al. Genetic variability in the tumor necrosis factor-lymphotoxin region influences susceptibility to rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 1996;59:676–83.
30. Van den Berg WB. Arguments for interleukin 1 as a target in chronic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(Suppl 1):I81–4.
31. Nicklin MJ, Weith A, Duff GW. A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist genes. *Genomics.* 1994;19(2):382–4.
32. Cox A, Camp NJ, Nicklin MJ, Di Giovine FS, Duff GW. An analysis of linkage disequilibrium in the interleukin-1 gene cluster, using a novel grouping method for multiallelic markers. *Am J Hum Genet.* 1998;62(5):1180–8.
33. McDowell TL, Symons JA, Ploski R, Forre O, Duff GW. A genetic association between juvenile rheumatoid arthritis and a novel interleukin-1 alpha polymorphism. *Arthritis Rheum.* 1995;38(2):221–8.
34. Van den Velden PA, Reitsma PH. Amino acid dimorphism in IL1A is detectable by PCR amplification. *Hum Mol Genet.* 1993;2(10):1753.
35. Di Giovine FS, Takhs E, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism at -511 in the human interleukin-1 beta gene (IL1 beta). *Hum Mol Genet.* 1992;1(6):450.
36. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest.* 1992;22(6):396–402.
37. Di Giovine FS, Camp NJ, Cox A. Detection and population analysis of IL-1 and *TNF* gene polymorphisms. In: Balkwill F, editor. *Cytokine Molecular Biology.* Oxford: Oxford University Press; 2000. p. 21–46.
38. Cantagrel A, Navaux F, Loubet-Lescoulie P, Nourhashemi F, Enault G, Abbal M, et al. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, and interleukin-10 gene polymorphisms: Relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42(6):1093–100.
39. Buchs N, Di Giovine FS, Silvestre T, Vannier E, Duff GW, Miossec P. IL-1B and IL-1RA gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis: Interaction with their plasma levels. *Genes Immun.* 2001;2(4):222–8.
40. Santtila S, Savinainen K, Hurme M. Presence of the IL-1RA allele 2 (IL1RN*2) is associated with enhanced IL-1beta production in vitro. *Scand J Immunol.* 1998;47(3):195–8.
41. Hukkonen J, Laippala P, Hurme M. A rare allele combination of the interleukin-1 gene complex is associated with high interleukin-1 beta plasma levels in healthy individuals. *Eur Cytokine Netw.* 2000;11(2):251–5.
42. Dominici R, Cattaneo M, Malferrari G, Archi D, Mariani C, Grimaldi LM, et al. Cloning and functional analysis of the allelic polymorphism in the transcription regulatory region of interleukin-2 alpha. *Immunogenetics.* 2002;54:82–6.
43. Whyte M, Hubbard R, Meliconi R, Whidborne M, Eaton V, Bingle C, et al. Increased risk of fibrosing alveolitis associated with interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2 Pt 1):755–8.
44. Feldmann M, Brennan FM, Foxwell BM, Maini RN. The role of *TNF* alpha and IL-1 in rheumatoid arthritis. *Curr Dir Autoimmun.* 2001;3:188–99.
45. Uson J, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Cabezas JA, González-Tarrio JM, Martín-Mola E, et al. Soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6 levels in serum and synovial fluid of patients with different arthropathies. *J Rheumatol.* 1997;24(11):2069–75.
46. Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF, et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest.* 1998;101(2):311–20.
47. Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: Induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood.* 1994;83(1):113–8.
48. Pascual M, Nieto A, Mataran L, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Martín J. IL-6 promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Genes Immun.* 2000;1(5):338–40.
49. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest.* 1998;102(7):1369–76.
50. Martínez A, Pascual M, Pascual-Salcedo D, Balsa A, Martín J, De la Concha EG. Genetic polymorphisms in Spanish rheumatoid arthritis patients: An association and linkage study. *Genes Immun.* 2003;4(2):117–21.
51. Chernoff AE, Granowitz EV, Shapiro L, Vannier E, Lonnemann G, Angel JB, et al. A randomized, controlled trial of IL-10 in humans. Inhibition of inflammatory cytokine production and immune responses. *J Immunol.* 1995;154(10):5492–9.
52. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet.* 1997;24(1):1–8.
53. Braun N, Michel U, Ernst BP, Metzner R, Bitsch A, Weber F, et al. Gene polymorphism at position -308 of the tumor-necrosis-factor-alpha (*TNF*-alpha) in multiple sclerosis and its influence on the regulation of *TNF*-alpha production. *Neurosci Lett.* 1996;215(2):75–8.
54. Padyukov L, Hytonen AM, Smolnikova M, Hahn-Zoric M, Nilsson N, Hanson LA, et al. Polymorphism in promoter region of IL-10 gene is associated with rheumatoid arthritis in women. *J Rheumatol.* 2004;31(3):422–5.
55. Ranganathan P, McLeod HL. Methotrexate pharmacogenetics: The first step toward individualized therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1366–77.
56. Dervieux T, Lein DO, Park G, Barham R, Smith K, Walsh M. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the folate/purine synthesis pathway predict methotrexate's effect in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(Suppl 9):S438.
57. Pawlik A, Wrzesniewska J, Fiedorowicz-Fabrycy I, Gawronska-Szklarz B. The MDR1 3435 polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004;42:496–503.
58. Kang SS, Zhou J, Wong PW, Kowalysyn J, Strokosch G. Intermediate homocysteinemia: A thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet.* 1988;43:414–21.
59. Haagsma CJ, Blom HJ, Van Riel PL, Van't Hof MA, Giesendorf BA, Van Oppenraaij-Emmerzaal D, et al. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:79–84.

60. Urano W, Taniguchi A, Yamanaka H, Tanaka E, Nakajima H, Matsuda Y, et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene were associated with both the efficacy and the toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis, as evidenced by single locus and haplotype analyses. *Pharmacogenetics*. 2002;12:183–90.
61. Taniguchi A, Urano W, Tanaka E, Furihata S, Kamitsuji S, Inoue E, et al. Validation of the associations between single nucleotide polymorphisms or haplotypes and responses to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: A proposal for prospective pharmacogenomic study in clinical practice. *Pharmacogenet Genom*. 2007;17:383–90.
62. Dervieux T, Greenstein N, Kremer J. Pharmacogenetic and metabolic biomarkers in the folate pathway and their association with methotrexate effects during dosage escalation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3095–103.
63. Berkun DL, Rubinow A, Orbach H, Aamar S, Grenader T, Abou Atta I, et al. Methotrexate related adverse effects in patients with rheumatoid arthritis are associated with the A1298C polymorphism of the MTHFR gene. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1227–31.
64. Kumagai K, Hiyama K, Oyama T, Maeda H, Cono N. Polymorphisms in the thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase genes and sensitivity to the low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Intl J Mol Med*. 2003;11:593–600.
65. Herrlinger KR, Cummings JR, Barnardo MC, Schaw M, Ahmad T, Jewell DP. The pharmacogenetics of methotrexate in inflammatory bowel disease. *Pharmacogenet Genom*. 2005;15:705–11.
66. Wessels JAM, Van der Kooij SM, Le Cessie S, Kievit W, Barerra P, Allaart TWJ, et al. A clinical pharmacogenetic model to predict the efficacy of methotrexate monotherapy in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):1765–75.
67. Horie N, Aiba H, Oguro K, Hojo H, Takeishi K. Functional analysis and DNA polymorphism of the tandemly repeated sequences in the 5'-terminal regulatory region of the human gene for thymidylate synthase. *Cell Struct Funct*. 1995;20:191–7.
68. DiPaolo A, Chu E. The role of thymidylate synthase as a molecular biomarker. *Clin Cancer Res*. 2004;10:411–2.
69. Ulrich CM, Bigler J, Velicer CM, Greene EA, Farin FM, Potter JD. Searching expressed sequence tag databases: Discovery and confirmation of a common polymorphism in the thymidylate synthase gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9:1381–5.
70. Grzybowska EA, Wilczynska A, Siedlecki JA. Regulatory functions of 3UTRs. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;288:291–5.
71. Dervieux T, Furst D, Lein DO, Capps R, Smith K, Walsh M, et al. Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminoimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2766–74.
72. Rains CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 1995;50:137–56.
73. Pullar T, Capell HA. Variables affecting efficacy and toxicity of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. A review. *Drugs*. 1986;32(Suppl.1):54–7.
74. Wadelius M, Stjernberg E, Wiholm BE, Rane A. Polymorphisms of NAT2 in relation to sulphasalazine-induced agranulocytosis. *Pharmacogenetics*. 2000;10:35–41.
75. Tanaka E, Taniguchi A, Urano W, Nakajima H, Matsuda Y, Kitamura Y, et al. Adverse effects of sulfasalazine in patients with rheumatoid arthritis are associated with diplotype configuration at the N-acetyltransferase 2 gene. *J Rheumatol*. 2002;29:2492–9.
76. Ranganathan P. Pharmacogenetics of therapies in rheumatoid arthritis. *Drugs today*. 2005;41(12):799–814.
77. Krynetski EY, Tai HL, Yates CR, Fessing MY, Loennechen T, Schuetz JD, et al. Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase: Clinical importance and molecular mechanisms. *Pharmacogenetics*. 1996;6:279–90.
78. Tai HL, Krynetski EY, Schuetz EG, Yanishevsky Y, Evans WE. Enhanced proteolysis of thiopurine S-methyltransferase (TPMT) encoded by mutant alleles in humans (TPMT*3A, TPMT*2): Mechanisms for the genetic polymorphism of TPMT activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:6444–9.
79. Corominas H, Domenech M, Laiz A, Vich I, Geli C, Diaz C, et al. Is thiopurine methyltransferase genetic polymorphism a major factor for withdrawal of azathioprine in rheumatoid arthritis patients? *Rheumatology*. 2003;42:40–5.
80. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: Two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1443–50.
81. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: A randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1400–11.
82. Greenberg JD, Ostrer H. The promise of pharmacogenetics to TNF antagonists in rheumatoid arthritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*. 2007;65(2):139–42.
83. Ferraccioli G. The possible clinical application of pharmacogenetics in rheumatology. *J Rheumatol*. 2003;30(12):2517–20.
84. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1594–602.
85. Bouma G, Crusius JB, Oudkerk Pool M, Kolkman JJ, Von Blomberg BM, Kostense PJ, et al. Secretion of tumour necrosis factor alpha and lymphotoxin alpha in relation to polymorphisms in the TNF genes and HLA-DR alleles. Relevance for inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol*. 1996;43(4):456–63.
86. Callan MF. Epstein-Barr virus, arthritis, and the development of lymphoma in arthritis patients. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(4):399–405.
87. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2862–9.
88. Baecklund E, Ekblom A, Sparen P, Feltelius N, Klareskog L. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ*. 1998;317:180–1.
89. Emery P, Van de Putte LBA, Van Riel PLCM, Rau R, Schattenkirchner M, Burmester GR. Changes in Pro-MMP-1 in relation to standard measures of disease activity over a 6-month treatment period with adalimumab (D2E7) in rheumatoid arthritis. *Arthritis Reum*. 2001;44(Suppl):215.
90. Bresnihan B, Álvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 1998;41(12):2196–204.
91. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: Results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):614–24.
92. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-methHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):927–34.
93. Guignard S, Dien G, Dougados M. Severe systemic inflammatory response syndrome in a patient with adult onset Still's disease treated with the anti-IL1 drug anakinra: A case report. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(5):758–9.
94. Kalliolias GD, Liossis SN. The future of the IL-1 receptor antagonist anakinra: From rheumatoid arthritis to adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(3):349–59.
95. Criswell LA, Lum RF, Turner KN, Woehl B, Zhu Y, Wang J, et al. The influence of genetic variation in the HLA-DRB1 and LTA-TNF regions on the response to treatment of early rheumatoid arthritis with methotrexate or etanercept. *Arthritis Rheum*. 2004;50(9):2750–6.
96. Walsh EC, Mather KA, Schaffner SF, Farwell L, Daly MJ, Patterson N, et al. An integrated haplotype map of the human major histocompatibility complex. *Am J Hum Genet*. 2003;73:580–90.
97. Kang CP, Lee KW, Yoo DH, Kang C, Bae SC. The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor alpha gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(4):547–52.
98. Fabris M, Tolusso B, Di Pol E, Assaloni R, Sinigaglia L, Ferraccioli G. Tumor necrosis factor-alpha receptor II polymorphism in patients from southern Europe with mild-moderate and severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:1847–50.
99. Schotte H, Schluter B, Drynda S, Willeke P, Tidow N, Assmann G, et al. Interleukin 10 promoter microsatellite polymorphisms are associated with response to long term treatment with etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):575–81.
100. Mugnier B, Balandraud N, Darque A, Roudier C, Roudier J, Reviron D. Polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor alpha gene influences outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(7):1849–52.
101. Cuchacovich M, Ferreira L, Aliste M, Soto L, Cuenca J, Cruzat A, et al. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) levels and influence of -308 TNF-alpha promoter polymorphism on the responsiveness to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):228–32.
102. Fonseca JE, Carvalho T, Cruz M, Nero P, Sobral M, Mourao AF, et al. Polymorphism at position-308 of the tumor necrosis factor alpha gene and rheumatoid arthritis pharmacogenetics. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):793–4.
103. Pinto JA, Rego I, Fernández López C, Freire M, Fernández Sueiro JL, Blanco FJ, et al. Polymorphisms in genes encoding TNF-alpha and HLA-DRB1 are not associated with response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(1):177–8.
104. Camp NJ, Cox A, Di Giovine FS, McCabe D, Rich W, Duff GW. Evidence of a pharmacogenomic response to interleukin-1 receptor antagonist in rheumatoid arthritis. *Genes Immun*. 2005;6(6):467–71.
105. 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*. 1998;31:315–24.
106. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001;344(12):907–16.

107. Bridges Jr SL. The genetics of rheumatoid arthritis: Influences on susceptibility, severity, and treatment response. *Curr Rheumatol Rep.* 1999;1(2):164–71.
108. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N Eng J Med.* 2003;348(6):538–49.
109. Lequerré T, Gauthier-Jauneau AC, Bansard C, Derambure C, Hiron M, Vittecoq O, et al. Gene profiling in white blood cells predicts infliximab responsiveness in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R105.
110. Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, Hirschhorn KA. A comprehensive review of genetic association studies. *Genet Med.* 2002;4(2):45–61.