

## Artículo de revisión

# Farmacogenómica de etanercept, infliximab, adalimumab y metotrexato en artritis reumatoide. Revisión estructurada



Yolima Puentes Osorio<sup>a,\*</sup>, Pedro Amariles<sup>a</sup>, Beatriz Helena Aristizábal Bernal<sup>b</sup>, Luis Fernando Pinto Peñaranda<sup>b</sup> y Miguel Ángel Calleja Hernández<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Laboratorio de Biología Molecular, Hospital Universitario Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

<sup>c</sup> Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de febrero de 2017

Aceptado el 8 de agosto de 2017

On-line el 6 de diciembre de 2017

Palabras clave:

Farmacogenómica  
Artritis reumatoide  
Polimorfismo  
Etanercept  
Infliximab  
Adalimumab  
Metotrexato

### R E S U M E N

**Introducción:** La variabilidad genética individual favorece que la capacidad de respuesta y toxicidad a los fármacos sea diferente en cada persona. En la artritis reumatoide se reportan índices de respuesta a los medicamentos etanercept, infliximab, adalimumab y metotrexato cercanos al 60%. Esta variabilidad puede explicarse por polimorfismos genéticos característicos de cada paciente.

**Objetivo:** Identificar polimorfismos genéticos reportados en artículos científicos que pueden afectar la farmacocinética y la farmacodinámica de etanercept, infliximab, adalimumab y metotrexato, y su respuesta en pacientes con artritis reumatoide.

**Materiales y método:** Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed/Medline, con los términos clave: «rheumatoid arthritis» and «pharmacogenomic» and «polymorphisms» and «metotrexato» and «infliximab» and «adalimumab» and «etanercept» obteniendo 164 artículos, 117 no duplicados y 19 artículos que cumplieron los criterios de inclusión.

**Resultados:** De los 19 artículos, 2 reportaron polimorfismos que afectan la farmacocinética de infliximab, adalimumab, etanercept y metotrexato, y 17, la farmacodinámica. En los 19 artículos se identificaron 23 polimorfismos de relevancia clínica en población europea, japonesa, jordana e india.

**Conclusiones:** Se identifican 23 polimorfismos de relevancia clínica, los cuales podrían ser el soporte para el diseño de un test de secuenciación específica en pacientes con artritis reumatoide, en los que se considere la utilización de infliximab, adalimumab, etanercept o metotrexato. La utilidad práctica de este tipo de estrategia requiere ser evidencia en estudios clínicos específicos, relacionados con una prescripción orientada por test genéticos y personalizada, y su efecto sobre la efectividad y seguridad de la farmacoterapia con estos medicamentos.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yolimap16@gmail.com (Y. Puentes Osorio).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.08.004>

0121-8123/© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Pharmacogenomics of etanercept, infliximab, adalimumab and methotrexate in rheumatoid arthritis. A structured review

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Pharmacogenomics  
Rheumatoid arthritis  
Polymorphism  
Etanercept  
Infliximab  
Adalimumab  
Methotrexate

**Introduction:** Individual genetic variability favours the capacity of response and toxicity to the drugs is different in each person. Rheumatoid arthritis reported rates of response to the drugs etanercept, infliximab, adalimumab and methotrexate is close to 60%. This variability can be explained by genetic polymorphisms characteristic of each patient.

**Objective:** To identify genetic polymorphisms reported in scientific articles that may affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of etanercept, infliximab, adalimumab, and methotrexate, and their response in patients with rheumatoid arthritis.

**Materials and method:** A systematic search was performed in PubMed and Medline, with the key terms: "rheumatoid arthritis" and "pharmacogenomic" and "polymorphisms" and "methotrexate" and "infliximab" and "adalimumab" and "etanercept", obtaining 164 articles, 117 non-duplicates, and 19 articles that met the inclusion criteria.

**Results:** Of the 19 articles, 2 reported polymorphisms affecting the pharmacokinetics of infliximab, adalimumab, etanercept, methotrexate, and 17, pharmacodynamics. In the 19 articles, 23 polymorphisms of clinical relevance were identified in European, Japanese, Jordanian, and Indian populations.

**Conclusions:** A total of 23 polymorphisms with clinical relevance were identified, which could be the basis for the design of a specific test sequencing in rheumatoid arthritis patients being considered for treatment with infliximab, adalimumab, etanercept, or methotrexate. The practical usefulness of this strategy requires evidence in specific clinical studies, associated with a targeted and personalised genetic test, and its effect on the effectiveness and safety of drug therapy with these drugs prescription.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Los seres humanos presentan variación genética asociada a diferencias en su secuencia de ADN, lo que conlleva que la capacidad de respuesta a los efectos terapéuticos y tóxicos a los fármacos pueda ser diferente en cada individuo<sup>1,2</sup>. La disciplina que estudia dicha variabilidad genética, a nivel individual, en respuesta a un fármaco es la farmacogenética; por su parte, la que, además, incluye las variables ambientales en la misma es la farmacogenómica<sup>3-5</sup>. Estas disciplinas tienen utilidad en la práctica clínica para predecir la respuesta individual de los pacientes a los diferentes fármacos, en especial para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes<sup>6</sup>. La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, heterogénea, crónica, que produce la inflamación en la membrana sinovial, el cartílago y el hueso; con el tiempo genera deformidad, discapacidad y deterioro de la calidad de vida<sup>7,8</sup>. Entre los medicamentos utilizados en su tratamiento se encuentran los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) etanercept, infliximab, adalimumab, los cuales reportan un índice de respuesta del 40%, y el metotrexato (MTX), del 50%<sup>8</sup>. Esta variabilidad puede presentarse por polimorfismos genéticos de un solo nucleótido que afectan la farmacocinética y la farmacodinámica de estos medicamentos.

Una revisión sistemática del *International Journal of Rheumatology* en 2013 reporta que aproximadamente el 50% de los pacientes con AR en Europa interrumpen su inhibidor de

TNF- $\alpha$  durante los primeros 5 años debido a problemas de efectividad o de seguridad del respectivo medicamento<sup>9</sup>. De forma similar, un estudio en Boston, el *Brigham and Women's Hospital Rheumatoid Arthritis Sequential Study* (BRASS), reporta que el 42% de los pacientes con AR informaron del abandono de su tratamiento anti-TNF- $\alpha$ <sup>10</sup>. En este contexto de un elevado número de pacientes que suspenden el tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ , la generación de información que mejore la capacidad de predecir los pacientes que responderán a las terapias específicas sería una contribución significativa en el manejo adecuado de la AR.

Los problemas de efectividad y seguridad mencionados podrían estar asociados a la variabilidad genética de cada paciente, incluyendo las variables ambientales, las cuales se expresan por polimorfismos genéticos. De forma general, un polimorfismo genético es una variación en una secuencia determinada de ADN presente en más del 1% de los individuos de una población<sup>11</sup>. Según el Instituto Canario de Investigación del Cáncer «se clasifican en: polimorfismos en el número de repeticiones en tándem (VNTR), polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) y polimorfismos de nucleótido simple (SNP, por sus iniciales en inglés)»<sup>12</sup>. En este contexto, la variabilidad genética se asocia en un 90% a los SNP, debido a la actividad de los genes dependientes de enzimas implicadas en la farmacocinética o la farmacodinámica de los fármacos utilizados en el tratamiento de la AR, afectando así su eficacia y su seguridad<sup>13</sup>.

La AR constituye un importante problema de salud pública; en los últimos años se han logrado mejores resultados de salud con la incorporación de medicamentos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos. Sin embargo, se reportan problemas de variabilidad en la respuesta, lo que conlleva inefectividad y reacciones adversas en el 30-40% de los pacientes<sup>14</sup>. En este sentido, la farmacogenómica, a través del estudio de variantes genéticas de proteínas involucradas en la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos, se convierte en una forma de maximizar la eficacia y la seguridad de la farmacoterapia. En este aspecto, la farmacogenómica favorece una comprensión mejor de los mecanismos biológicos y, con ello, el desarrollo de modelos clínicos que predigan el fármaco antirreumático con mayor beneficio en cada paciente.

Se estima que, a los 10 años de evolución de la AR, casi el 80% de los pacientes presentan algún grado de limitación. El pronóstico es incierto y las lesiones, que se producen en los primeros años de enfermedad, pueden continuar a pesar de la mejoría clínica, ya que la patogénesis de estas lesiones puede diferir de la simple inflamación aguda articular<sup>15</sup>.

En Colombia se han encontrado factores de riesgo comunes con respecto al desarrollo de la AR, tales como el tabaquismo, el sexo femenino, la presencia del HLA DRB1 y el nivel educativo<sup>16</sup>.

### Datos epidemiológicos

En Canadá y Estados Unidos la prevalencia oscila entre el 0,8 y el 1,1%<sup>17,18</sup>. De forma similar, en Europa los datos de prevalencia varían entre el 0,5 y el 1%<sup>19,20</sup>. En Latinoamérica se ha reportado en el 0,45 y el 0,9%<sup>21-23</sup>. Por su parte, diversos estudios muestran que la incidencia de la AR tiende a disminuir; así, entre 1955 y 1994 la incidencia se habría reducido en un 50%<sup>24</sup>. En Europa, las tasas de incidencia informadas de AR varían entre 0,009-0,045%; en Norteamérica varían entre 0,024-0,075% en población caucásica y entre 0,09-0,89% en población india americana. Aunque no está claro, se han propuesto varios factores que permitan explicar las diferencias en la incidencia, entre los cuales se encuentran factores genéticos, ambientales y culturales<sup>25</sup>.

### Etiología y patogenia de la artritis reumatoide

La AR se caracteriza por la presencia de factor reumatoide y los anticuerpos anti-péptidos citrulinados. Esto se observa en la fase inicial de la AR e implica la activación de ambas células T y B. Las citoquinas proinflamatorias, tales como TNF, IL-1 e IL-17, estimulan la inflamación y la degradación de hueso y cartilago. Sin embargo, no se produce una disminución en el número de células Treg, lo que podría contribuir a la fisiopatología de la enfermedad<sup>26</sup>.

### Susceptibilidad genética

Se estima que hasta un 66% de los pacientes con AR presentan riesgo genético, el cual se ha asociado con la presencia de ciertos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad, especialmente con el tipo HLA-DR4. En este sentido, se acepta que la enfermedad se asocia a una carga genética

determinada que genera una mayor susceptibilidad a la respuesta inmune frente a un antígeno (Ag) y, con ello, se genera la inflamación de la membrana sinovial y la destrucción osteoarticular<sup>27</sup>.

De forma global, los individuos responden diferente a la farmacoterapia y ningún medicamento es 100% eficaz en todos los pacientes<sup>28</sup>, lo cual puede presentarse por una alteración en la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos asociada a condiciones genético-ambientales<sup>29</sup>. En este contexto, el estudio de genes candidatos farmacogenómicos, comparado con el de genes candidatos de la enfermedad, ha sido más exitoso en la identificación y explicación de la variación de la respuesta farmacológica<sup>30</sup>, lo que ha favorecido la prescripción personalizada<sup>31</sup>. En este marco, es necesario disponer de información sistemática de la farmacogenómica de la AR, identificando polimorfismos de relevancia clínica en la respuesta y la toxicidad de inhibidores del TNF- $\alpha$  y metotrexato. Este tipo de información podía contribuir al desarrollo de herramientas genéticas para apoyar la decisión farmacoterapéutica y mejorar la respuesta al tratamiento de esta enfermedad. Por ello, el objetivo de este trabajo fue identificar los polimorfismos para ser utilizados en el diseño del test de secuenciación específica en pacientes con AR antes de la prescripción de infliximab, adalimumab, etanercept y metotrexato.

### Métodos

Revisión sistemática en PubMed/Medline. Para identificar los estudios se realizó una búsqueda en PubMed/Medline de septiembre de 2011 a septiembre de 2016, sin límite de idioma y tipo de estudio, utilizando los términos: «rheumatoid arthritis» and «pharmacogenomic» and «polymorphisms» and «metotrexato» and «infiximab» and «adalimumab» and «etanercept». De forma específica, se contempló la combinación de palabras clave y filtros: «rheumatoid arthritis» [MeSH Terms] AND «pharmacogenomic» [MeSH Terms] AND «polymorphisms» [MeSH Terms] AND «metotrexate» [MeSH Terms] AND «infiximab» [MeSH Terms] AND «adalimumab» [MeSH Terms] and «etanercept» [MeSH Terms]. Como criterios de inclusión se definieron estudios que reportaran polimorfismos de un solo nucleótido y que afectaran la eficacia y la seguridad de infliximab, adalimumab, etanercept y metotrexato.

### Extracción de datos

Los artículos que cumplieron los criterios de inclusión fueron analizados para la extracción de datos. Se creó un formato de recolección de datos que incluyó: el autor y referencia del artículo que reportaba el polimorfismo, el o los medicamentos estudiados, el tipo de estudio, el año de publicación, la población, el polimorfismo de interés, su manifestación y el reporte o no de variabilidad farmacodinámica o farmacocinética. Finalmente, cada polimorfismo identificado se buscó en Hap Map, con el fin de identificar el gen al que pertenece, junto con sus alias, el organismo, linaje, localización y exón.

**Tabla 1 – Polimorfismos de un solo nucleótido asociados a variabilidad en la farmacocinética y farmacodinamia de metotrexato e inhibidores del factor de necrosis tumoral: infliximab, etanercept, adalimumab**

Autor/referencia	Medicamento	Tipo de estudio	Año	Población	Código SNP	Polimorfismo de interés	Variabilidad farmacocinética	Variabilidad farmacodinámica	Manifestación
Lee YH, Bae SC <sup>32</sup>	Infliximab, Etanercept, Adalimumab	Metaanálisis	2014	Europea	1	rs10919563 PTPRC G	No reportada	Impide el bloqueo de la interacción entre el TNF- $\alpha$ y los sitios de unión (la porción p55 y p75) de los receptores de superficie celular del TNF- $\alpha$	Inefectividad
Sode J <sup>33</sup>	Infliximab, Etanercept, Adalimumab	Casos y controles	2015	Danesa	2	NLRP3 (rs10754558)	No reportada	Impide el bloqueo de la interacción entre el TNF- $\alpha$ y los sitios de unión (la porción p55 y p75) de los receptores de superficie celular del TNF- $\alpha$	Inefectividad
Montes A <sup>34</sup>	Infliximab	Cohortes	2014	Española	3	FCGR2A H131R	No reportada	Impide el bloqueo de la interacción entre el TNF- $\alpha$ y los sitios de unión (la porción p55 y p75) de los receptores de superficie celular del TNF- $\alpha$	Inefectividad
Dávila-Fajardo CL <sup>35</sup>	Infliximab	Cohortes	2014	Española	4	Polimorfismo-174C (rs1800795)	No reportada	Impide el bloqueo de la interacción entre el TNF- $\alpha$ y los sitios de unión (la porción p55 y p75) de los receptores de superficie celular del TNF- $\alpha$	Inefectividad

Tabla 1 – (continuación)

Autor/referencia	Medicamento	Tipo de estudio	Año	Población	Código SNP	Polimorfismo de interés	Variabilidad farmacocinética	Variabilidad farmacodinámica	Manifestación
Morales-Lara <sup>36</sup>	Infliximab	Cohortes	2012	Europea	5	TNFR1A	No reportada	Impide el bloqueo de la interacción entre el TNF- $\alpha$ y los sitios de unión (la porción p55 y p75) de los receptores de superficie celular del TNF- $\alpha$	Inefectividad
Honne K <sup>37</sup>	Etanercept	Cohortes	2016	Japonesa	6	BACH2 (6q15)	No reportada	Impide el bloqueo de la interacción entre el TNF- $\alpha$ y los sitios de unión (la porción p55 y p75) de los receptores de superficie celular del TNF- $\alpha$	Inefectividad
Canhão H <sup>38</sup>	Infliximab, Etanercept, Adalimumab	Cohortes	2015	Sur de Europa	7	rs3761847 SNP en la región TRAF1 / C5	No reportada	Impide el bloqueo de la interacción del TNF- $\alpha$ y receptores	Inefectividad
Montes A <sup>39</sup> , Morales-Lara <sup>40</sup>	Etanercept	Revisión	2014	Europea	8	SNP -308 A / A	No reportada	Impide el bloqueo de la interacción del TNF- $\alpha$ y receptores	Inefectividad
Muralidharan N <sup>41</sup> , Salazar J <sup>42</sup>	Metotrexato	Casos y controles	2016	Sur de la india	9	AT1C 347C> G	No reportada	Asociado con problemas de seguridad gastrointestinal	Presencia reacciones adversas al medicamento
Moya P <sup>43</sup> , Lee YH <sup>44</sup>	Metotrexato	Cohortes	2015	Europea	10, 11, 12	Tres ABCB1 SNPs, rs868755, rs10280623 y rs1858923	No reportada	Asociados con aumento de toxicidad	Presencia reacciones adversas al medicamento

Tabla 1 – (continuación)

Autor/referencia	Medicamento	Tipo de estudio	Año	Población	Código SNP	Polimorfismo de interés	Variabilidad farmacocinética	Variabilidad farmacodinámica	Manifestación
Ghodke-Puranik Y <sup>45</sup>	Metotrexato	Cohortes	2015	India	13,14	GGH, SHMT1 y TS	Los polimorfismos en genes de la vía de folato-MTX contribuyen a la respuesta MTX y afectan a las concentraciones de MTX en pacientes con AR de la India	NA	Presencia reacciones adversas al medicamento
Ghodke-Puranik Y <sup>45</sup>	Metotrexato	Cohortes	2015	India	15	TSS <sup>1</sup> UTR y SHMT1	Aumenta niveles plasmáticos de MTX	NA	Presencia reacciones adversas al medicamento
Uribarri M <sup>46</sup> , Chaabane S <sup>47</sup>	Metotrexato	Cohortes	2015	Europea	16	G67T (rs1801133)	No reportada	Asociado con problemas de efectividad y seguridad	Inefectividad y RAM
Lima A <sup>48</sup>	Metotrexato	Cohortes	2015	Europea	17	SLC22A11	No reportada	Asociado con baja respuesta	Inefectividad
Muralidharan N <sup>49</sup>	Metotrexato	Cohortes	2015	India	18	3435C MDR1> T	No reportada	Asociados con toxicidad	Presencia reacciones adversas al medicamento
Lima A <sup>50</sup>	Metotrexato	Cohortes	2014	Portuguesa	19, 20	SLC19A1, SLC46A1 y genotipos SLCO1B1	No reportada	Asociados con toxicidad	Presencia reacciones adversas al medicamento
Lima A <sup>50</sup>	Metotrexato	Cohortes	2014	Portuguesa	21	SLC19A1 y SLCO1B1 genotipos y haplotipos SLC19A1	No reportada	Asociados con toxicidad	Presencia reacciones adversas al medicamento gastrointestinal
Samara SA <sup>51</sup>	Metotrexato	Cohortes	2014	Jordanos	22,23	G80A RFC1 y C3435T MDR1	No reportada	Asociados con toxicidad	RAM

**Resultados**

Aplicando los criterios de búsqueda definidos se encontraron 164 artículos (25 relacionados con infliximab, 24 con adalimumab, 35 con etanercept y 80 con metotrexato), de los que 47 eran repetidos, quedando 117. De este grupo de 117 artículos, 19 cumplieron con los criterios de inclusión (fig. 1). De los 19 artículos, dos reportaron polimorfismos que afectan la farmacocinética de los medicamentos infliximab, adalimumab, etanercept y metotrexato, los cuales están asociados al aumento de las concentraciones plasmáticas, mientras que 17 artículos identificaron polimorfismos que afectan la farmacodinámica de los mismos, lo que se asocia a bloqueo de receptores y se manifiesta por ineffectividad de los medicamentos (tabla 1).

Los 19 artículos seleccionados corresponden a población europea, japonesa, jordana e india y reportan los siguientes 23 polimorfismos de un solo nucleótido: rs10919563 PTPRC G, NLRP3 (rs10754558), FCGR2A H131R, 174 C (rs1800795), TNFR1A, BACH2 (6q15), rs3761847 SNP en la región TRAF1 / C5, SNP -308 A / A, ATIC 347C> G, ABCB1 rs868755, rs10280623, rs1858923, GGH, SHMT1 y TS, TS5'UTR, C677T (rs1801133), SLC22A11, 3435C MDR1> T, SLC19A1, SLC46A1 y genotipos SLC01B1, G80A RFC1 y C3435T MDR1 (tabla 1). De forma específica, de estos 23 polimorfismos se encontraron 6 asociados a infliximab, 5 a etanercept, 3 a adalimumab y 9 a metotrexato (fig. 1).

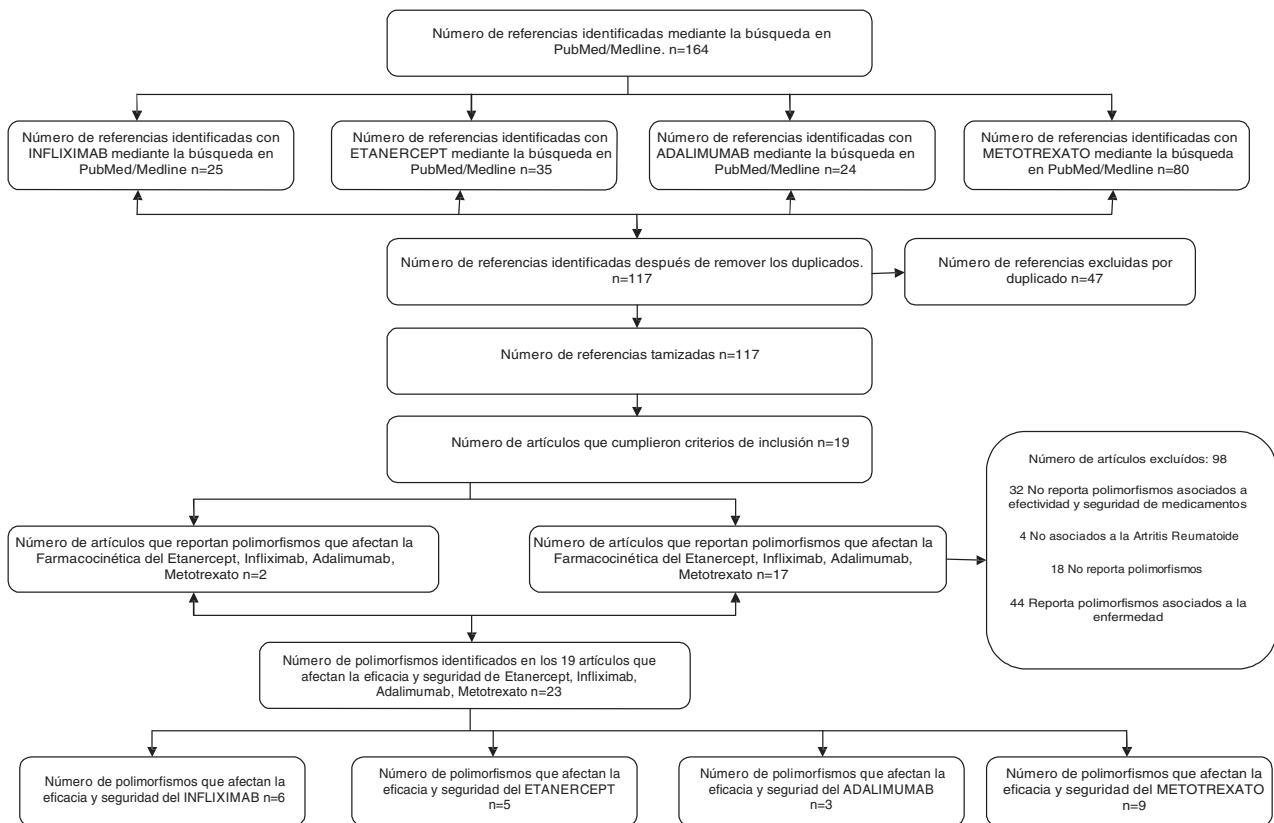
La búsqueda en la base de datos HapMap de los 23 polimorfismos identificados permitió registrar, para cada uno de ellos,

el gen que lo codifica, el organismo en el que se manifiesta, su linaje, su localización o locus y el exón. En este sentido, de los 23 polimorfismos identificados se destacó (tabla 2):

- Diecinueve (82,6%) corresponden a la especie *Homo sapiens*.
- En la secuencia del polipéptido, las regiones que se traducen a aminoácidos provienen principalmente del exón 10 (5 polimorfismos), del exón 29 (3 polimorfismos) y del exón 17 (2 polimorfismos).
- El gen SLC (de diferentes familias genéticas) se encontró asociado a 4 polimorfismos, mientras que el ABCB1 (ATP binding cassette subfamily B member 1) se encontró asociado a 3 de los 23 polimorfismos y el gen MDR1 a 2 polimorfismos.

**Discusión y conclusiones**

En la AR, medicamentos como el metotrexato y los inhibidores del TNF-α como infliximab, adalimumab, etanercept son muy importantes para lograr la remisión de los pacientes; sin embargo, la variabilidad genética de los individuos conlleva que la capacidad de respuesta y toxicidad a estos medicamentos sea diferente y que se reporten índices inferiores al 60%<sup>8</sup>. La farmacogenómica trata las posibles asociaciones de polimorfismos genéticos con respuestas a los fármacos, es una rama de la ciencia médica que está aún en su fase inicial y requiere más tiempo para demostrar resultados positivos, así que depende de una buena articulación entre el sector investigativo, la legislación, las farmacéuticas y las instituciones de salud para que en un futuro las medicinas se desarrollen en



**Figura 1 – Diagrama de flujo para tamización y selección de evidencia.**

**Tabla 2 – Localización y exones de genes identificados con polimorfismo de un solo nucleótido que afectan la efectividad y la seguridad de infliximab, etanercept, adalimumab y metotrexato**

Núm.	Polimorfismo	Autor / Referencia	Gen	Gen también conocido como	Organismo	Lineage	Localización	Exón
1	rs10919563 PTPRC G	Lee YH, Bae SC <sup>32</sup>	PTPRC protein tyrosine phosphatase, receptor type C	LCA; LY5; B220; CD45; L-CA; T200; CD45R; GP180	Homo sapiens	Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Hominiidae	1q31.3-q32.1	34
2	NLRP3 (rs10754558)	Sode J <sup>33</sup>	NLRP3 NLR family pyrin domain containing 3	AVP; FCU; MWS; FCAS; CIAS1; FCAS1; NALP3; Clorf7; CLR1.1; PYPAF1; AGTAVPRL	Homo sapiens	Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Hominiidae	1q44	10
3	FCGR2A H131R	Montes A <sup>34</sup>	FCGR2A Fc fragment of IgG receptor IIA	CD32; FCG2; FcGR; CD32A; CDw32; FCGR2; IGFR2; FCGR2A1	Homo sapiens	Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Hominiidae	1q23.3	11
4	Polimorfismo-174 C (rs1800795)	Dávila-Fajardo CL <sup>35</sup>	IL6 interleukin 6	CDF; HGF; HSF; BSF2; IL-6; BSF-2; IFNB2; IFN-beta-2	Homo sapiens	Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Hominiidae	7p15.3	6



Tabla 2 – (continuación)

Núm.	Polimorfismo	Autor / Referencia	Gen	Gen también conocido como	Organismo	Lineage	Localización	Exón
5	TNFR1A	Morales-Lara <sup>36</sup>	TNFRSF1A TNF receptor superfamily member 1A	FPF; p55; p60; TBPI; TNF-R; TNFAR; TNFR1; p55-R; CD120a; TNFR55; TNFR60; TNF-R-I; TNF-R55	Homo sapiens	Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Hominoidea	12p13.31	10
6	BACH2 (6q15)	Honne K <sup>37</sup>	BACH2 BTB domain and CNC homolog 2	BTBD25	Homo sapiens	Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Hominoidea	6q15	16
7	rs3761847 SNP en la región TRAF1 / C5	Canhão H <sup>38</sup>	TNF receptor associated factor 1	EBI6; MGC:10353	Homo sapiens	Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Hominoidea; Homo	9q33.2	10
8	SNP -308 A / A	Montes A <sup>39</sup> , Morales-Lara <sup>40</sup>	BIVM-ERCC5 readthrough	ERCC5-202	Homo sapiens	Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Hominoidea; Homo	13q33.1	23

Tabla 2 – (continuación)

Núm.	Polimorfismo	Autor / Referencia	Gen	Gen también conocido como	Organismo	Lineage	Localización	Exón
9	AT1C 347C> G	Muralidharan N <sup>41</sup> , Salazar J <sup>42</sup>	AT1C 5-aminoimidazole- 4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase/IMP cyclohydrolase	PURH; AICAR; AICARFT; IMPCHASE; HEL-S-70p	Homo sapiens	Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini;	2q35	17
10	Tres ABCB1 SNPs, rs868755	Moya P <sup>43</sup> , Lee YH <sup>44</sup>	ABCB1 ATP binding cassette subfamily B member 1	CLCS; MDR1; P-GP; PGY1; ABC20; CD243; GPI170	Homo sapiens	Hominiidae; Homo Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini;	7q21.12	29
11	Tres ABCB1 SNPs, rs10280623	Moya P <sup>43</sup> , Lee YH <sup>44</sup>	ABCB1 ATP binding cassette subfamily B member 1	CLCS; MDR1; P-GP; PGY1; ABC20; CD243; GPI170	Homo sapiens	Hominiidae; Homo Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini;	7q21.12	29
12	Tres ABCB1 SNP rs1858923	Moya P <sup>43</sup> , Lee YH <sup>44</sup>	ABCB1 ATP binding cassette subfamily B member 1	CLCS; MDR1; P-GP; PGY1; ABC20; CD243; GPI170	Homo sapiens	Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Hominiidae; Homo	7q21.12	29

Tabla 2 – (continuación)

Núm.	Polimorfismo	Autor / Referencia	Gen	Gen también conocido como	Organismo	Lineage	Localización	Exón
13	GGH	Ghodke-Puranik Y <sup>45</sup>	GGH gamma-glutamyl hydrolase	GH	Homo sapiens	Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini;	8q12.3	10
14	SHMT1	Ghodke-Puranik Y <sup>45</sup>	SHMT1 serine hydroxymethyl- transferase 1	SHMT; CSHMT	Homo sapiens	Hominidae; Homo Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini;	17p11.2	14
15	TSS'UTR	Ghodke-Puranik Y <sup>45</sup>	ADAMTS5	No reporta	Homo sapiens	Hominidae; Homo Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini;	Cromosoma 1	8
16	G677T (rs1801133)	Uribarri M <sup>46</sup> , Chaabane S <sup>47</sup>	MTHFR methylene- tetrahydrofolate reductase	No reporta	Homo sapiens	Hominidae; Homo Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini;	1p36.22	13

Tabla 2 – (continuación)

Núm.	Polimorfismo	Autor / Referencia	Gen	Gen también conocido como	Organismo	Lineage	Localización	Exón
17	SLC22A11	Lima A <sup>48</sup>	SLC22A11 solute carrier family 22 member 11	OAT4; hOAT4	Homo sapiens	Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Homiidae; Homo Eukaryota; Fungi; Dikarya; Ascomycota; Saccharomycotina; Saccharomycetes; Saccharomycetales; Debaryomycetaceae; Scheffersomyces	11q13.1	10
18	3435C MDR1> T	Muralidharan N <sup>49</sup>	MDR1 multidrug-resistance transporte	No reporta	Scheffersomyces stipitis CBS 6054		Chromosome: 6	2
19	SLC19A1	Lima A <sup>50</sup>	SLC19A1 solute carrier family 19 member 1	CHMD; FOLT; IFC1; REFC; RFC1	Homo sapiens	Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Homiidae; Homo Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Homiidae; Homo	21q22.3	17
20	SLC46A1	Lima A <sup>50</sup>	SLC46A1 solute carrier family 46 member 1	G21; HCPI; PCFT	Homo sapiens	Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Homiidae; Homo	17q11.2	6

Tabla 2 – (continuación)

Núm.	Polimorfismo	Autor / Referencia	Gen	Gen también conocido como	Organismo	Lineage	Localización	Exón
21	SLCO1B1	Lima A <sup>50</sup>	SLCO1B1 solute carrier organic anion transporter family member 1B1	LST1; HBLRR; LST-1; OATP2; OATPC; OATP-C; OATP1B1; SLC21A6	Homo sapiens	Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Hominiidae; Homo	12p12.1	15
22	G80A RFC1	Samara SA <sup>51</sup>	RFC1 replication factor C subunit 1	A1; RFC; PO-GA; RECC1; MHCBFB; RFC140	Homo sapiens	Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Hominiidae; Homo	4p14	25
23	C3435T MDR1	Samara SA <sup>51</sup>	MDR1 Major Facilitator Transporter; benomy//methotrexate resistance; aka BMR; closest S. cerevisiae gene is FLR1 (YBR008C) multidrug transporter	No reporta	Candida albicans SC5314 (strain: SC5314)	Eukaryota; Fungi; Dikarya; Ascomycota; Saccharomycotina; Saccharomycetes; Saccharomycetales; mitosporic Saccharomycetales; Candida	Cromosoma 6	1

beneficio de mejorar las condiciones de salud y los costes de tratamientos en pequeños grupos objetivo; de igual manera, no se debe dejar de lado el valor de las variables no-genéticas en el progreso de una enfermedad, como la edad, el género, la dieta y el estilo de vida, que también son claves en la respuesta a una terapia.

La relevancia de este estudio consiste en brindar la posibilidad de aplicar la investigación de genes candidatos seleccionados por su importancia biológica, ya sea en la cinética o por su relación en la acción farmacológica, en la identificación de individuos con riesgo de experimentar efectos adversos o con probabilidad de ser resistentes al tratamiento. Por ello, se espera que la información generada sea susceptible de ser utilizada en el diseño de test de secuenciación específica, contribuyendo a identificar la mejor opción terapéutica (mayor efectividad y seguridad) en pacientes con AR<sup>18</sup>.

En el tratamiento de la AR, la posibilidad de asociar ciertos polimorfismos con la eficiencia del tratamiento, reduciendo los efectos adversos del uso de un medicamento, puede ser de gran valor tanto para el paciente como para la práctica médica y para el aspecto económico de esta<sup>1</sup>. Los resultados obtenidos con la presente revisión sistemática son una base para el diseño del test de secuenciación específica en pacientes con AR antes de la prescripción de infliximab, adalimumab, etanercept y metotrexato; de aquí la importancia de diseñar y validar con estudios multicéntricos test genómicos específicos que contribuyan a una prescripción personalizada para mejorar la efectividad y la seguridad de los tratamientos con estos medicamentos y lograr disminuir costos en la atención en salud. La identificación de los 23 polimorfismos de relevancia clínica obtenidos con la revisión son muy importantes para el diseño de test genómicos; sin embargo, es necesario incluir en los estudios multicéntricos, durante la secuenciación exómic, otros genes antes de validar y estandarizar un test de uso en la práctica clínica.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Universidad de Antioquia, Colciencias, Hospital Universitario Pablo Tobón Uribe.

## BIBLIOGRAFÍA

- Caskey CT. Using genetic diagnosis to determine individual therapeutic utility. *Annu Rev Med.* 2010;61:1-15.
- Broder S, Venter JC. Sequencing the entire genomes of free-living organisms: The foundation of pharmacology in the new millennium. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2000;40:97-132.
- Genetic Alliance; The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. *Understanding Genetics: A New York, Mid-Atlantic Guide for Patients and Health Professionals.* Washington (DC): Genetic Alliance; 2009.
- Jul 8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115563/>
- Howard L McLeod, William E Evans. *Pharmacogenomics: Unlocking the Human Genome for Better Drug Therapy.* Department of Medicine, Division of Oncology, Washington University Medical School, St. Louis, Missouri. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology.* Vol. 41: 101-121 (Volume publication date April 2001) DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.41.1.101.
- Hertz DL, Rae J. Pharmacogenetics of cancer drugs. *Annu Rev Med.* 2015;66:65-81, <https://doi.org/10.1146/annurev-med-053013-053944>.
- Andrade, Luis E.C. Future perspective for diagnosis in autoimmune diseases. *Anais da Academia Brasileira de Ciências.* vol.81 no.3 Rio de Janeiro Sept. 2009. On-line version. Divisão de Reumatologia, Universidade Federal de São Paulo, Escola de Medicina, Rua Botucatu, São Paulo, SP, Brasil. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S0001-37652009000300004>.
- Rielly DD, Rahman P. Pharmacogenetics of rheumatoid arthritis: Potential targets from susceptibility genes and present therapies. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2010;3:15-31.
- Tougaard P, Zervides KA, Skov S, Hansen AK, Pedersen AE. Biologics beyond TNF- $\alpha$  inhibitors and the effect of targeting the homologues TL1A-DR3 pathway in chronic inflammatory disorders. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2016;38:29-38, <https://doi.org/10.3109/08923973.2015.1130721>.
- Arora A, Mahajan A, Spurden D, Boyd H, Porter D. Long-term drug survival of TNF inhibitor therapy in RA patients: A systematic review of european national drug registers. *Int J Rheumatol.* 2013;2013:764518, <https://doi.org/10.1155/2013/764518>.
- Agarwal SK, Glass RJ, Shadick NA, Coblyn JS, Anderson RJ, Maher NE, et al. Predictors of discontinuation of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:1737-44.
- Arribas, Ignacio Andrés. *Farmacogenética y Variabilidad Interindividual.* En: *La Respuesta a los Medicamentos*, 23 de Marzo de 2010. Academia de farmacia «Reino de Aragón» Zaragoza, [consultado 5 Abr 2016]. Disponible en: <http://www.academiadefarmaciadearagon.es/docs/documentos/documento21.pdf>
- Instituto Canario de Investigación del Cáncer. *Research Journal* ISS 1697-6452 [consultado 25 Abr 2016]. Disponible en: <http://www.biocancer.com/journal/272/3-la-variacion-genica>
- Tanaka E, Taniguchi A, Urano W, Yamanaka H, Kamatani N. Pharmacogenetics of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18:33-47.
- Prajapati R, Plant D, Barton A. Genetic and genomic predictors of anti-TNF response. *Pharmacogenomics.* 2011;12:1571-85, <https://doi.org/10.2217/pgs.11.114>.
- Benito Ruiz P, Pros Simón A. ¿Por qué un tratamiento precoz en la artritis reumatoide? *Medifam.* 2001;11.
- Muñeton Gerardo A, Quintana G. La epidemiología de la artritis reumatoide. *Rev Colomb Reumatol.* 2015;22:145-7.
- Prajapati R, Plant D, Barton A. Genetic and genomic predictors of anti-TNF response. *Pharmacogenomics.* 2011;12:1571-85, <https://doi.org/10.2217/pgs.11.114>.
- Zhou S, Di Y, Chan E, Du Y, Chow V, Xue C, et al. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Curr Drug Metab.* 2008;9:738-84.
- Widdifield J, Paterson J, Bernatsky S, Tu K, Tomlinson G, Kuriya B, et al. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Ontario, Canada. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:786-93.
- Malembe J, Mbuyi-Muamba J, Mukaya J, Bossuyt X, Verschueren P, Westhovens R. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Kinshasa, Democratic Republic of

- Congo—A population-based study. *Rheumatology*. 2012;51:1644–7.
21. Neovius M, Simard JF, Askling J. Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:624–9.
  22. Scublinsky D, Venarotti H, Citera G, Messina O, Scheines E, Rillo O, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Argentina: A capture-recapture study in a city of Buenos Aires province. *J Clin Rheumatol*. 2010;16:317–21.
  23. Senna ER, de Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: A study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004;31:594–7.
  24. Silman A. The changing face of rheumatoid arthritis: Why the decline in incidence? *Arthritis Rheum*. 2002;46:579–81.
  25. Gorman JD, Lum RF, Chen JJ. Impact of shared epitope genotype and ethnicity on erosive disease: A meta-analysis of 3240 rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2004;50:400–12.
  26. Mateen S, Zafar A, Moin S, Khan AQ, Zubair S. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta*. 2016;455:161–71.
  27. Uribe L, Gómez L, Amariles P. Guía de actuación farmacéutica en pacientes con artritis reumatoide. Medellín, Colombia: Medicate; 2010.
  28. Wilkinson G. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*. 2005;352:2211–21.
  29. Wijnen P, op den Buijsch R, Drent M, Kuijpers P, Kuipers P, Neef C, et al. The prevalence and clinical relevance of cytochrome P450 polymorphisms. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:211–9.
  30. Johnson J, Cavallari L. Pharmacogenetics and cardiovascular disease-implications for personalized medicine. *Pharmacol Rev*. 2013;65:987–1009.
  31. Duke Medicine. 2011. Personalized medicine. En: USA News, publicado el 20 de enero de 2011. Disponible en: <http://health.usnews.com/health-conditions/cancer/personalized-medicine>
  32. Lee YH, Bae SC. Associations between PTPRC rs10919563 A/G and FCGR2A R131H polymorphisms and responsiveness to TNF blockers in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2016;36:837–44, <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3476-5>. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27074847.
  33. Sode J, Vogel U, Bank S, Andersen PS, Hetland ML, Loch H, et al. Genetic variations in pattern recognition receptor loci are associated with anti-TNF response in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2015;10:e0139781, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139781>.
  34. Montes A, Pérez-Pampin E, Narváez J, Cañete JD, Navarro-Sarabia F, Moreira V, et al. Association of FCGR2A with the response to infliximab treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24:238–45, <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000042>.
  35. Dávila-Fajardo CL, Márquez A, Pascual-Salcedo D, Moreno Ramos MJ, García-Portales R, Magro C, et al. Confirmation of -174G/C interleukin-6 gene promoter polymorphism as a genetic marker predicting antitumor necrosis factor treatment outcome. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24:1–5, <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000013>.
  36. Morales-Lara MJ, Cañete JD, Torres-Moreno D, Hernández MV, Pedrero F, Celis R, et al. Effects of polymorphisms in TRAILR1 and TNFR1A on the response to anti-TNF therapies in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2012;79:591–6, <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.02.003>.
  37. Honne K, Hallgrímssdóttir I, Wu C, Sebro R, Jewell NP, Sakurai T, et al. A longitudinal genome-wide association study of anti-tumor necrosis factor response among Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:12, <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0920-6>.
  38. Canhão H, Rodrigues AM, Santos MJ, Carmona-Fernandes D, Bettencourt BF, Cui J, et al. TRAF1/C5 but not PTPRC variants are potential predictors of rheumatoid arthritis response to anti-tumor necrosis factor therapy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:490295, <https://doi.org/10.1155/2015/490295>.
  39. Montes A, Pérez-Pampin E, Joven B, Carreira P, Fernández-Nebro A, Ordóñez MC, et al. FCGR polymorphisms in the treatment of rheumatoid arthritis with Fc-containing TNF inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2015;16:333–45, <https://doi.org/10.2217/pgs.14.175>.
  40. Morales-Lara MJ, Cañete JD, Torres-Moreno D, Hernández MV, Pedrero F, Celis R, et al. Effects of polymorphisms in TRAILR1 and TNFR1A on the response to anti-TNF therapies in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2012;79:591–6, <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.02.003>.
  41. Muralidharan N, Mariaselvam CM, Jain VK, Gulati R, Negi VS. AT1C 347C>G gene polymorphism may be associated with methotrexate-induced adverse events in south Indian Tamil rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics*. 2016;17:241–8, <https://doi.org/10.2217/pgs.15.170>.
  42. Salazar J, Moya P, Altés A, Díaz-Torné C, Casademont J, Cerdà-Gabaro D, et al. Polymorphisms in genes involved in the mechanism of action of methotrexate: are they associated with outcome in rheumatoid arthritis patients? *Pharmacogenomics*. 2014;15:1079–90, <https://doi.org/10.2217/pgs.14.67>.
  43. Moya P, Salazar J, Arranz MJ, Díaz-Torné C, del Río E, Casademont J, et al. Methotrexate pharmacokinetic genetic variants are associated with outcome in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics*. 2016;17:25–9, <https://doi.org/10.2217/pgs.15.150>.
  44. Lee YH, Bae SC, Song GG. Association of the ABCB1 C3435T polymorphism with responsiveness to and toxicity of DMARDs in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2016;75:707–15, <https://doi.org/10.1007/s00393-015-1618-x>.
  45. Ghodke-Puranik Y, Puranik AS, Shintre P, Joshi K, Patwardhan B, Lamba J, et al. Folate metabolic pathway single nucleotide polymorphisms: A predictive pharmacogenetic marker of methotrexate response in Indian (Asian) patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics*. 2015;16:2019–34, <https://doi.org/10.2217/pgs.15.145>.
  46. Uribarri M, Ruiz-Larrañaga O, Arteta D, Hernández L, Alcaro MC, Martínez A, et al. Influence of MTHFR C677T polymorphism on methotrexate monotherapy discontinuation in rheumatoid arthritis patients: Results from the GAPAD European project. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:699–705.
  47. Chaabane S, Marzouk S, Akrouf R, ben Hamad M, Achour Y, Rebai A, et al. Genetic determinants of methotrexate toxicity in Tunisian patients with rheumatoid arthritis: A study of polymorphisms involved in the MTX metabolic pathway. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2016;41:385–93, <https://doi.org/10.1007/s13318-015-0288-z>.
  48. Lima A, Bernardes M, Azevedo R, Medeiros R, Seabra V. Pharmacogenomics of methotrexate membrane transport pathway: Can clinical response to methotrexate in rheumatoid arthritis be predicted? *Int J Mol Sci*. 2015;16:13760–80, <https://doi.org/10.3390/ijms160613760>.
  49. Muralidharan N, Antony PT, Jain VK, Mariaselvam CM, Negi VS. Multidrug resistance 1 (MDR1) 3435C>T gene polymorphism influences the clinical phenotype and methotrexate-induced adverse events in South Indian Tamil rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:959–65, <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1885-0>.

- 
50. Lima A, Bernardes M, Azevedo R, Monteiro J, Sousa H, Medeiros R, et al. SLC19A1, SLC46A1 and SLCO1B1 polymorphisms as predictors of methotrexate-related toxicity in Portuguese rheumatoid arthritis patients. *Toxicol Sci.* 2014;142:196-209, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu162>.
51. Samara SA, Irshaid YM, Mustafa KN. Association of MDR1 C3435T and RFC1 G80A polymorphisms with methotrexate toxicity and response in Jordanian rheumatoid arthritis patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014;52:746-55, <https://doi.org/10.5414/CP202098>.