

Relación de los alelos HLA-DRB1 con respuesta terapéutica en la artritis reumatoide. Una revisión sistemática

Relation of HLA-DRB1 alleles with therapeutic response in rheumatoid arthritis. A systematic review

Goitybell Martínez Téllez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6679-1410>

¹Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: goity@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La búsqueda de predictores de pronóstico y respuesta al tratamiento en la artritis reumatoide es esencial para personalizar la terapia en estos pacientes. La investigación sobre la contribución del alelo HLA-DRB1 puede abrir nuevas vías para mejorar el diagnóstico y la terapia de esta enfermedad.

Objetivo: Describir los estudios recientes que analizan la relación de los alelos HLA-DRB1 con la respuesta terapéutica de pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos convencionales o biológicos.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática cualitativa de los últimos diez años 2011- 2021 en la base de datos Medline y Cochrane.

Resultados: La búsqueda electrónica en Medline mostró 200 artículos. Se excluyeron 194 artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión, con lo cual quedaron incluidos en el estudio 6 artículos. La búsqueda electrónica en Cochrane mostró 25 artículos y se excluyeron 23, incluyendo solamente 2 artículos coincidentes con la búsqueda de Medline.

Conclusiones: El gen HLA-DRB1 será esencial para el desarrollo de protocolos de diagnóstico y tratamiento personalizado en pacientes con artritis reumatoide. Los estudios incluidos en esta revisión sistemática apoyan la importancia clínico terapéutica de los alelos

del gen HLA-DRB1 en las posiciones 11, 70-74, como biomarcador de la respuesta terapéutica de pacientes con artritis reumatoide.

Palabras clave: artritis reumatoide; antígenos HLA; terapia con fármacos; revisión sistemática.

ABSTRACT

Introduction: The search for predictors of prognosis and therapeutic response in rheumatoid arthritis is essential to personalize therapy in these patients. Research on the contribution of the HLA-DRB1 allele may open up new opportunities to improve the diagnosis and therapy of the disease.

Objective: To describe recent studies that analyse the relationship of HLA-DRB1 alleles with the therapeutic response of rheumatoid arthritis patients treated with conventional or biological drugs.

Methods: A qualitative systematic review of the last ten years 2011-2021 was carried out in the Medline and Cochrane databases.

Results: The electronic search in Medline showed 200 articles. A total of 194 articles did not meet the inclusion criteria and were excluded, thus, 6 articles were included in the study. The electronic Cochrane search showed 25 articles and 23 were excluded, including only 2 articles matching the Medline search.

Conclusions: The HLA-DRB1 gene will be essential for the development of personalized diagnosis and treatment protocols in patients with rheumatoid arthritis. The studies included in this systematic review support the clinical therapeutic importance of the HLA-DRB1 alleles in positions 11, 70-74, as a biomarker of the therapeutic response of patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis; HLA antigens; drug therapy; systematic review.

Recibido: 02/12/2021

Aceptado: 18/03/2022

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad caracterizada por inflamación crónica y presencia de autoanticuerpos.^(1,2)

Aunque no se han determinado los factores primarios que desencadenan la AR, existen evidencias que indican que la inflamación sinovial, ocurre probablemente como resultado de complejas interacciones medioambientales y genéticas (Fig. 1). Se ha postulado que por procesos inflamatorios extra articulares producidos por ejemplo, en el pulmón por el hábito de fumar o en la cavidad oral por las infecciones, se activa la enzima responsable de la citrulinación de proteínas.^(3,4,5,6) En este contexto, los péptidos citrulinados, son presentados al sistema inmune, lo cual conlleva a la ruptura de los procesos de tolerancia inmunológica, a la inflamación sinovial y a la destrucción articular característica de esta enfermedad.^(3,4,5,6)

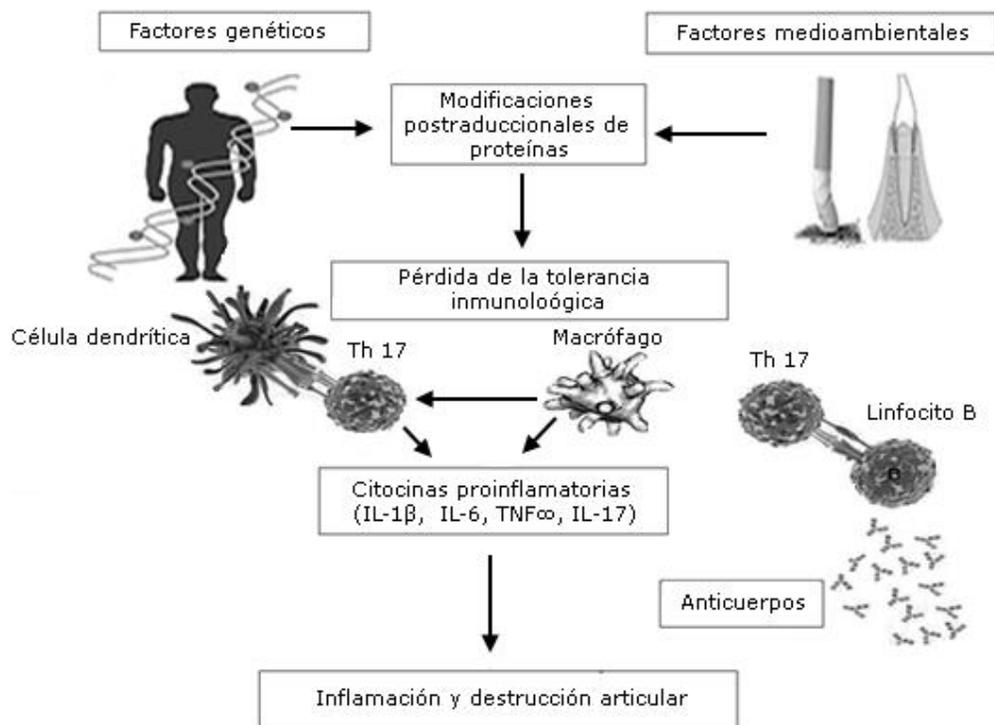


Fig. 1 - Etiología y patogénesis de la AR. Interacción de las principales células implicadas en la fisiopatología de la sinovitis y resorción ósea. Th: Linfocitos T cooperadores, IL: Interleucina, TNF: Factor de necrosis tumoral.

Los efectores de la respuesta inmune, citocinas, quimiocinas y anticuerpos entre otros, son cruciales en la patogenia de la AR (Fig. 1).

La interleucina (IL) 17 participa en la inducción de la inflamación neutrofílica.^(3,4,5,6) También favorece la expresión del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B en neutrófilos y macrófagos sinoviales.^(3,4,5,6) Este ligando al interactuar con el receptor RANK de los osteoblastos, provocan su diferenciación a osteoclastos, la reabsorción y la erosión ósea.^(3,4,5,6) La IL17 también estimula la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL1 β y el factor de necrosis tumoral (TNF) α por macrófagos y neutrófilos, así como de quimiocinas por las células endoteliales.^(3,4,5,6)

En la actualidad, los grandes avances de la tecnología como la secuenciación masiva del genoma, han permitido identificar variantes en más de 100 genes, asociados al desencadenamiento de esta enfermedad hasta en un 50 %.^(5,6,7)

La región más importante del genoma humano asociada a la susceptibilidad a la AR es el complejo principal de histocompatibilidad.⁽⁶⁾

Estudios familiares indican una predisposición genética relacionada con la presencia de diversos alelos de antígenos leucocitarios humanos (HLA). Estos alelos codifican para una secuencia de cinco aminoácidos de la posición 70 a la 74 en la tercera región hipervariable de la cadena beta de la molécula DRB1, conocidos como epítipo compartido (HLA-DRB1 SE).^(5,6,7) Este incluye los alelos HLA-DRB1 *0401, *0409, *0413, *0416, *0421, *1419, *1421 que codifican la secuencia 70QKRAA74, los alelos HLA-DRB1 *0101, *0102, *0105, *0404, *0405, *0408, *0410, *0419, *1402, *1406, *1409, *1413, *1417, *1420 que codifican la secuencia 70QRRRAA74 y el HLA-DRB1 *1001 que codifica la secuencia 70RRRAA74.⁽⁶⁾

Hasta ahora, el genotipaje del HLA-DRB1 no se ha utilizado en la práctica clínica diaria ni se ha incluido en los criterios de clasificación actuales para el diagnóstico de la AR. Sin embargo, se ha demostrado que algunas variantes de este gen pueden predecir el curso desfavorable de la enfermedad, incluido un mayor riesgo de progresión del daño articular evidenciado por radiografía, mayor incidencia de enfermedad pulmonar intersticial o

enfermedades linfoproliferativas. Además, el tratamiento inmunosupresor precoz y agresivo aporta beneficios particulares en pacientes con estos alelos de riesgo.⁽³⁾

El tratamiento de la AR se basa en el uso de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), como metotrexato (MTX), sulfasalazine, leflunamida, antimaláricos (cloroquina, hidroxiclороquina) y fármacos biológicos. Estos medicamentos han demostrado que enlentecen o detienen la progresión de la enfermedad.⁽⁶⁾

En la actualidad, entre las familias disponibles de fármacos biológicos para el tratamiento de la AR se encuentran: inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), bloqueadores del receptor de interleucina 6 (anti-IL-6), inhibidores de CD80 / 86, anti-CD20 y anti quinasas Janus (JAK).⁽⁸⁾

La búsqueda de predictores de pronóstico y respuesta al tratamiento en pacientes con AR sigue siendo un área de desarrollo. La identificación de pacientes de alto riesgo es importante para personalizar la terapia. La investigación adicional sobre la contribución del alelo HLA-DRB1 a la patogénesis de la AR puede abrir nuevas vías para mejorar el diagnóstico y la terapia de esta enfermedad común e invalidante.

El objetivo de esta investigación fue describir los estudios recientes que analizan la relación de los alelos HLA-DRB1 con la respuesta terapéutica de pacientes con AR.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura teniendo en cuenta los criterios establecidos en las guías PRISMA para la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis.⁽⁹⁾

Búsqueda electrónica y fuentes de información

Se realizó una revisión sistemática cualitativa de los últimos diez años (enero 2011-diciembre 2021) en la base de datos Medline y Cochrane sin restricción de idioma con los términos: (“arthritis, rheumatoid” [MeSH Terms] OR (“arthritis” [All Fields] AND “rheumatoid” [All Fields]) OR “rheumatoid arthritis” [All Fields] OR (“rheumatoid” [All

Fields] AND “arthritis” [All Fields])) AND (“HLA” [MeSH Terms] OR “HLA” [All Fields]) AND (“treatment” [MeSH Terms] OR “treatment” [All Fields]).

Criterios de elegibilidad

Para la selección de los estudios, se revisaron los resúmenes identificados y se eliminaron los artículos que no cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

1. Población: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de AR según los criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (CAR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR).⁽¹⁰⁾
2. Intervención: tratamiento de los pacientes con fármacos biológicos y convencionales y genotipaje de los alelos HLA-DRB1.
3. Resultado: mediciones de la respuesta terapéutica según los criterios de la EULAR. (buena, moderada, ninguna), los criterios del CAR 20 50 70 (respuesta terapéutica para 20 %, 50 % y 70 % de mejoría clínica) o la disminución de la actividad mediante el índice de actividad clínica basado en el conteo de 28 articulaciones (DAS 28) o el índice de actividad clínica simplificado (SDAI).⁽¹¹⁾
4. Tipos de estudios: ensayos clínicos, estudios observacionales analíticos de casos y controles o cohortes.

Proceso de recopilación de datos

Los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión se analizaron para la extracción de datos. Los datos fueron extraídos en un formulario que incluyó: autores, año, total de pacientes, tratamiento, genotipaje y respuesta terapéutica.

El diagrama de flujo del estudio se muestra en la Fig. 2.

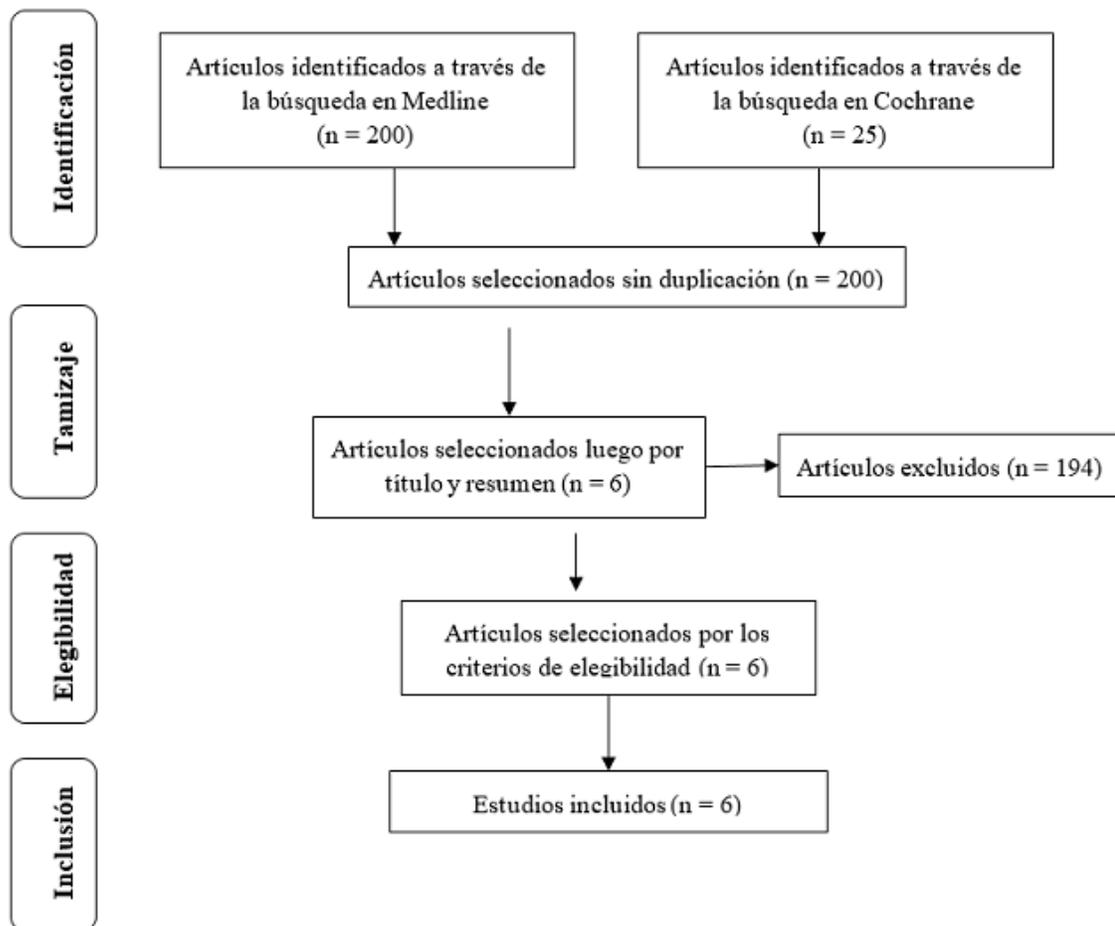


Fig. 2 – Diagrama de flujo del estudio.

Resultados

La búsqueda electrónica en Medline mostró 200 artículos. Se excluyeron 194 artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión, con lo cual quedaron incluidos en el estudio 6 artículos.

La búsqueda electrónica en Cochrane mostró 25 artículos y se excluyeron 23, incluyendo sola En la tabla 1 se muestran los resultados de la mente 2 artículos coincidentes con la búsqueda de Medline.

Tabla 1– Estudios de asociación de los alelos HLA-DRB1 con la respuesta terapéutica de pacientes con artritis reumatoide

Análisis genético	Tratamiento	N	Relación con la respuesta terapéutica	OR (IC);p	Autor, año, país
HLA-DRB1 SE y HLA-DRB1 (pos11 Val)	Anti TNF (infiximab, etanercept, adalimumab)	1846	El alelo HLA-DRB1 (pos11 Val) se asoció con la respuesta terapéutica según la EULAR	1,14 (1,01-1,30); p=0,04	Viatte, 2015 (12)
HLA-DRB1 SE	Anti TNF (etanercept, infiximab, adalimumab, certolizumab, golimumab)	867	No asociación con la respuesta terapéutica según los criterios de la EULAR	NR	Jiang, 2016 (13)
HLA-DRB1 SE y HLA-DRB1 (pos11 Val/Leu)	Anti-IL17 (secukinumab)	101	Los alelos HLA-DRB1 SE se asociaron a una mejoría clínica por disminución del DAS 28	NR; p=0,003	Burmester, 2016 (14)
			Los alelos HLA-DRB1 (pos11 Val/Leu) se asociaron a una mejoría clínica por disminución del DAS 28	NR; p=0,002	
HLADRB1 SE	Proteína de fusión Abatacept	72	La remisión determinada mediante SDAI fue mayor en pacientes con HLA-DRB1 SE	NR; p=0,01	Oryoji, 2018 (15)
HLA-DRB1 SE (cantidad de copias 0, 1, 2)	Anti TNF (adalimumab) y Metotrexato	443	2 copias de HLA-DRB1 SE se asociaron a lograr baja actividad de la enfermedad DAS 28<3,2.	2,08 (1,12-3,88); p=0,02	Skapenko, 2019 (16)
			2 copias de HLA-DRB1 SE se asociaron a lograr la respuesta terapéutica del 50 % según el CAR.	2,00 (1,07-3,72); p=0,03	
	Metotrexato	451	1 copia de HLA-DRB1 SE se asoció a lograr baja actividad de la enfermedad DAS 28<3,2.	0,58 (0,35–0,98); p=0,04	
2 copias de HLA-DRB1 SE se asociaron a lograr la respuesta terapéutica del 50 % según el CAR.			0,58; (0,36-0,92); p=0,02		
			2 copias de HLA-DRB1 SE se asociaron a lograr la respuesta terapéutica del 50 % según el CAR.	0,46 (0,24-0,90); p=0,02	

Análisis genético	Tratamiento	N	Relación con la respuesta terapéutica	OR (IC);p	Autor, año, país
HLA-DRB1 SE	Anti TNF (adalimumab, etanercept, infliximab, certoluzimab,golimumab)	238	El alelo HLA-DRB1 *0404 se asoció a la reducción del DAS 28 pero no a la respuesta terapéutica según la EULAR	NR; p=0,033	Gibson, 2021 (17)

HLA-DRB1 SE: alelos que codifican el epítipo compartido e incluye DRB1 *0401, *0409, *0413, *0416, *0421, *1419, *1421 (codifican la secuencia 70QKRAA74), DRB1 *0101, *0102, *0105 *0404, *0405, *0408, *0410, *0419, *1402, *1406, *1409, *1413, *1417, *1420 (codifican 70QRRAA74) y DRB1 *1001 (codifican 70RRRAA74). HLA-DRB1 (pos11 Val/Leu): alelos con los residuos Val11 and Leu11. N: cantidad de pacientes. OR: magnitud de asociación odd ratio. IC: intervalo de confianza. p: significación estadística. NR: no reportado. TNF: factor de necrosis tumoral. EULAR: Liga Europea Contra el Reumatismo. CAR: Colegio Americano de Reumatología. DAS 28: Índice de actividad clínica basado en el conteo de 28 articulaciones. SDAI: Índice de actividad clínica simplificado.

Discusión

Como parte de la implementación de la medicina personalizada, la elección del fármaco de mayor beneficio para un paciente en particular, permite una terapia individualizada evitando efectos adversos innecesarios y costos elevados.

El diagnóstico temprano, la identificación de factores pronósticos y el tratamiento óptimo representan pasos cruciales para controlar la progresión de enfermedades como la AR.⁽⁸⁾ Las recomendaciones de tratamiento actuales de la EULAR y el CAR sugieren un tratamiento diferencial de los pacientes en función de estos factores.⁽¹⁸⁾

En este sentido la identificación de biomarcadores para orientar los tratamientos correctos aportan un beneficio inmediato para el paciente con AR.

El MTX, FAME de elección para la mayoría de los pacientes con AR, tiene una tasa de respuesta terapéutica CAR 50 % de alrededor del 41 %.⁽¹⁹⁾ Hasta la fecha no ha sido posible predecir la respuesta al tratamiento con MTX. Los resultados de los estudios de asociación de genes candidatos han sido contradictorios y se han realizado pocos estudios.⁽²⁰⁾ En

pacientes con falta de eficacia del metotrexato, se pueden utilizar varias terapias combinadas de FAME convencionales.

En estudios anteriores al período analizado en esta revisión sistemática, ya se han asociado las terapias con FAME convencionales y los alelos HLA-DRB1SE, que a su vez se relacionan con alta actividad de la AR. Estas investigaciones muestran menor probabilidad de remisión cuando no se usa FAME, respuestas insuficientes al metotrexato, mayor eficacia del tratamiento con triple FAME (metotrexato, sulfasalazina e hidroxicloroquina) y si se aplica de forma temprana.⁽⁶⁾

Un estudio reciente realizado por *Skapenko* y otros,⁽¹⁶⁾ demostró asociación de 2 copias de HLA-DRB1 SE y la respuesta terapéutica del 50 % según los criterios del CAR Además 1 copia de HLA-DRB1 SE se asoció a lograr baja actividad de la enfermedad DAS 28<3,2. (Tabla 1).

Los fármacos biológicos son esenciales en las estrategias actuales para el tratamiento de la AR y los inhibidores anti-TNF constituyen un avance importante en el tratamiento de esta enfermedad inflamatoria crónica.^(6,8)

El TNF es una citocina proinflamatoria que desempeña un papel importante en la inflamación de las articulaciones y contribuye a su destrucción. La inhibición del TNF mejora las manifestaciones clínicas de la AR y reduce la progresión en la evaluación radiográfica. Hay 5 agentes biológicos dirigidos al TNF aprobados para el tratamiento de la AR: infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab.⁽⁸⁾

Alrededor del 68 % de pacientes tratados con agentes anti-TNF y metotrexato logran al menos una respuesta moderada, pero aun así, alrededor de un tercio no responde.⁽⁶⁾

La mayor parte de los estudios incluidos en esta investigación están relacionados con la relación de los alelos del gen HLA-DRB1 con la respuesta terapéutica frente a los fármacos anti-TNF (Tabla 1).

Viatte y otros⁽¹²⁾ demostraron que las posiciones de aminoácidos 11, 71 y 74 dentro del HLA-DRB1 son los principales determinantes de una mejor respuesta terapéutica a inhibidores del TNF en la AR y no observaron asociación residual en otras posiciones de aminoácidos del HLA-DRB1. Estas 3 posiciones definen 16 haplotipos HLA-DRB1 que pueden clasificarse

en una jerarquía basada en el riesgo que confieren y constituyen un mejor biomarcador genético predictivo que el epítipo compartido por sí solo.

Por otra parte, los resultados del estudio realizado por *Skapenko* y otros,⁽¹⁶⁾ mostraron que el número de copias de HLA-DRB1 SE se asocia significativamente con la eficacia clínica en pacientes tratados con adalimumab.

Estos resultados son apoyados por otra investigación donde el alelo HLA-DRB1*01 disminuye el riesgo de presentar anticuerpos contra adalimumab, con lo cual aumenta su eficacia como fármaco.⁽²¹⁾ Esta investigación no fue incluida en esta revisión por no presentar los datos de la respuesta terapéutica.

Sin embargo *Jiang* y otros, no observaron asociación entre los alelos del HLA-DRB1 SE y la respuesta terapéutica determinada mediante los criterios de la EULAR.⁽¹³⁾ De manera similar *Gibson* y otros, no observaron asociación con la respuesta terapéutica pero si del alelo HLA-DRB1*0404 con la reducción en el DAS 28.⁽¹⁷⁾

Por otra parte, fuera del grupo de fármacos anti-TNF se encuentra el abatacept, una proteína de fusión del dominio extracelular del linfocito T citotóxico asociado a la proteína 4 (CTLA-4) y la porción Fc de la inmunoglobulina G 1, que actúa por unión a los marcadores de diferenciación CD80/86 en la célula presentadora de antígeno, bloqueando la interacción con el marcador de activación linfocitaria CD28.⁽¹⁵⁾ Se ha demostrado mediante inmunofenotipaje de linfocitos que un aumento de la expresión del receptor de quimiocinas CXCR4 en las células de memoria T CD4+, se correlaciona con una mejor respuesta al tratamiento con abatacept. Además una elevada frecuencia de células T de memoria CXCR4+CD4+ se relaciona con la presencia del HLA-DRB1 SE en pacientes con AR (22). En un estudio desarrollado por Oryoji y colaboradores, se demostró la efectividad del abatacept en el grupo HLA-DRB1 SE-positivo.⁽¹⁵⁾

Otra diana terapéutica, la IL-17A, producida por los linfocitos T cooperadores Th 17 juega un papel importante en la inflamación sinovial y la destrucción articular. El secukinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano de alta afinidad dirigido contra IL-17A que se encuentra en estudio.⁽¹⁴⁾

Los resultados de *Burmester* y otros demuestran la eficacia y seguridad del secukinumab en la AR y sugieren que los portadores de los alelos HLA-DRB1 SE y HLA-DRB1 con los residuos Val o Leu en posición 11 (pos11 Val/Leu), además positivos de factor reumatoide, tienen más probabilidades de obtener beneficios del secukinumab.⁽¹⁴⁾

Aunque los biomarcadores genéticos están siendo cada vez más utilizados en las decisiones de selección de tratamiento, hasta la fecha, no se aplican ni al diagnóstico ni a la selección del tratamiento en esta enfermedad y los estudios genéticos, incluyendo los de HLA no se han asociado de forma sólida con las respuestas a las terapias utilizadas en la AR. Esto está relacionado con el gran polimorfismo de la región HLA, en particular el gen HLA-DRB1.⁽²⁰⁾ También influye el carácter multigenético y multifactorial de la enfermedad.⁽³⁾

En la mayoría de las investigaciones actualizadas sobre el papel de los alelos de riesgo HLA-DRB1 y en los estudios incluidos en esta revisión, la tipificación de HLA a nivel de aminoácidos (cuatro dígitos) se ha realizado con el uso de la reacción en cadena de la polimerasa o mediante la metodología dot-blot.

Sin embargo, en los últimos años, la tipificación de HLA de alta resolución mediante secuenciación acompañada con herramientas de software novedosas, alineando las lecturas de secuencia con alelos registrados en la base de datos y los datos de secuenciación completa del genoma permite una tipificación de HLA a nivel de alelos de alta precisión.^(23,24) Esto contribuirá en estudios futuros, a establecer con mayor veracidad la utilidad de este marcador tanto para el diagnóstico como para el seguimiento clínico terapéutico de pacientes con AR.

Conclusiones

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática, apoyan la importancia clínico terapéutica de las posiciones de aminoácidos codificadas por los alelos 70-74, que constituyen el HLA-DRB1 SE y de la posición 11 de este gen, por su influencia en la respuesta terapéutica de pacientes tratados con fármacos biológicos como anti-TNF y anti IL-17. El gen HLA-DRB1, que ejerce la mayor contribución genética a la AR en humanos, será esencial para el desarrollo de protocolos de diagnóstico y tratamiento personalizado en pacientes con AR.

Referencias bibliográficas

1. Trouw L, Rispens T, Toes R. Beyond citrullination: other post-translational protein modifications in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews/rheumatology*. 2017;13:331-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.15>
2. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity* 2017;46:183-96. DOI: <https://10.1016/j.immuni.2017.02.006>
3. Fox, DA. Etiology of rheumatoid arthritis: A historical and evidence-based perspective. In: Chung KC, Clinical management of the rheumatoid hand, wrist, and elbow. Springer International Publishing: Suiza, 2016.13-9.
4. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *V. Semin Immunopathol*. 2017;39:437-46. DOI: <https://10.1007/s00281-017-0627-z>
5. Bellucci E, Terenzi, La Paglia S, Gentileschi A, Tripoli C, Tani C *et al*. One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 [acceso 29/03/2021];34:793-801. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27716458>
6. Wysocki T, Olesinska M, Paradowska-Gorycka A. Current Understanding of an Emerging Role of HLA-DRB1 Gene in Rheumatoid Arthritis—From Research to Clinical Practice. *Cells*. 2020;9:1127-58. DOI: <https://10.3390/cells9051127>
7. Yarwood A, Huizinga T, Worthington J. The genetics of rheumatoid arthritis: risk and protection in different stages of the evolution of RA. *Rheumatology*. 2016;55:199-209. DOI: <https://10.1093/rheumatology/keu323>
8. Mysler E, Caubet M, Lizarraga A. Current and Emerging DMARDs for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:139-52. DOI: <https://10.2147/OARRR.S282627>
9. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M *et al*. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1). DOI: <https://dx.doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>

10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO III *et al.* Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-8.
11. Elson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C *et al.* Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(6):727-35.
12. Viatte S, Plant D, Han B, Fu B, Yarwood A, Thomson W *et al.* Association of HLA-DRB1 haplotypes with rheumatoid arthritis severity, mortality, and treatment response. *JAMA*. 2015;313(16):1645-56. DOI: <https://10.1001/jama.2015.3435>
13. Jiang X, Askling J, Saevarsdottir S, Padyukov L, Alfredsson L, Viatte S, Frisell T. A genetic risk score composed of rheumatoid arthritis risk alleles, HLA-DRB1 haplotypes, and response to TNFi therapy - results from a Swedish cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2016 18(1):288-98. DOI: <https://10.1186/s13075-016-1174-z>
14. Burmester GR, Durez P, Shestakova G, Genovese MC, Schulze-Koops H, Li Y *et al.* Association of HLA-DRB1 alleles with clinical responses to the anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2016;55(1):49-55. DOI: <https://10.1093/rheumatology/kev258>
15. Oryoji K, Yoshida K, Kashiwado Y, Tanaka K, Mizuki SI, Tsukamoto H *et al.* Shared epitope positivity is related to efficacy of abatacept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1234-6. DOI: <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211430>
16. Skapenko A, Smolen JS, Kavanaugh A, Arora V, Kupper H, Schulze-Koops H. Genetic markers associated with clinical and radiographic response in adalimumab plus methotrexate- or methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients in OPTIMA. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 [acceso 05/02/2021];37(5):783-90. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30963994>
17. Gibson DS, McGeough CM, Watterson S, Blayney J, Wright GD, Pendleton A *et al.* Anti-tumour necrosis factor-alpha response associated with combined CD226 and HLA-DRB1[*]0404 haplotype in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*;39(2):385-92. DOI: <https://10.55563/clinexprheumatol/u1mi30>

18. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77. DOI: <https://10.1136/annrheumdis-2016-210715>
19. Bello AE, Perkins EL, Jay R, Efthimiou P. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol. Res. Rev.* 2017; 9,67–79. DOI: <https://10.2147/OARRR.S131668>
20. Viatte S, Barton A. Genetics of rheumatoid arthritis susceptibility, severity, and treatment response. *Semin Immunopathol.* 2017;39:395-408. DOI: <https://10.1007/s00281-017-0630-4>
21. Liu M, Degner J, Davis JW, Idler KB, Nader A, Mostafa NM *et al.* Identification of HLA-DRB1 association to adalimumab immunogenicity. *PLoS One.* 2018;13(4). DOI: <https://10.1371/journal.pone.0195325>
22. Nagafuchi Y, Shoda H, Sumitomo S, Nakachi S, Kato R, Tsuchida Y *et al.* Immunophenotyping of rheumatoid arthritis reveals a linkage between HLA-DRB1 genotype, CXCR4 expression on memory CD4(+) T cells, and disease activity. *Sci. Rep.* 2016;6:29338. DOI: <https://10.1038/srep29338>
23. Ka S, Lee S, Hong J, Cho Y, Sung J, Kim HN *et al.* HLA scan: Genotyping of the HLA region using next-generation sequencing data. *BMC Bioinform.* 2017;18:258-66. DOI: <https://10.1186/s12859-017-1671-3>
24. Bauer DC, Zadoorian A, Wilson LOW, Melbourne Genomics Health A, Thorne NP. Evaluation of computational programs to predict HLA genotypes from genomic sequencing data. *Brief. Bioinform.* 2018;19:179-87. DOI: <https://10.1093/bib/bbw097>

Conflicto de intereses

La autora declara que no tiene conflicto de intereses.