



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá

**Efectos de la terapia con rituximab sobre las citocinas y quimiocinas circulantes de los
pacientes con artritis reumatoide**

Angie Katherine Segura González
Estudiante de bacteriología

Directora:

Luz Stella Rodríguez Camacho, Qca. MSc., Ph.D.
Instituto de Genética Humana
Pontificia Universidad Javeriana

Codirector:

Manuel Antonio Franco Cortés, MD. MSc., Ph.D.
Instituto de genética humana
Pontificia Universidad Javeriana

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para obtener el título de:
Bacterióloga**

**Pontificia Universidad Javeriana
Facultad de Ciencias
Carrera de bacteriología
Bogotá D.C.**



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá

**Efectos de la terapia con rituximab sobre las citocinas y quimiocinas circulantes de los
pacientes con artritis reumatoide**

Aprobado por:

Luz Stella Rodríguez Camacho, MSc.,
Franco Cortés, MSc.,

Ph.D.
Directora

Manuel Antonio

Ph.D.
Codirector

Adriana Cuellar Ávila MSc., Ph.D. **Par
evaluador**

Nota de advertencia

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Sólo velará porque no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y porque las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vean en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.

Artículo 23 de la Resolución No 13 de julio de 1946

Agradecimientos

A la Dra. Luces y el Dr. Franco por ser mis guías, por su inmensa paciencia y dedicación, por hacer posible este trabajo y por motivarme a ver más allá.

A Catherin por su apoyo y paciencia.

Al semillero de inmunología por acogerme y hacerme enamorar de la inmunología.

A mi familia por ser el motor de mi vida y mi razón de ser.

A mis amigos por todo el apoyo, la paciencia, el cariño y la confianza que me han brindado durante años. Por darme las fuerzas para no rendirme y terminar este trabajo. A Titos por existir.

Tabla de contenido

	Página
1. Resumen	8
2. Introducción.....	9
3. Justificación y planteamiento del problema.....	10
4. Marco teórico de referentes conceptuales.....	12
4.1 Generalidades de la Artritis Reumatoide.....	12
4.2 Epidemiología	12
4.3 Factores de riesgo.....	12
4.4 Fisiopatología.....	14
4.4.1 Papel de las células B en la fisiopatología de la AR	16
4.4.2 Papel de las citocinas y quimiocinas en la fisiopatología de la AR.....	17
4.5 Manifestaciones clínicas.....	18
4.6 Diagnóstico clínico y escalas de medición de la actividad de la enfermedad.....	18
4.7 Tratamiento.....	19
4.7.1 Rituximab.....	19
5. Objetivos.....	22
5.1 Objetivo general.....	22
5.2 Objetivos específicos.....	22
6. Metodología.....	23
6.1 Fuentes de datos.....	23
6.2 Estrategia de búsqueda.....	23
6.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	23
7. Resultados/discusión	24
7.1 Identificación y selección de artículos.....	24
7.2 Características de los artículos incluidos.....	25
7.3 Citocinas y quimiocinas moduladas por el RTX y producidas por las células B.....	27
7.4 Citocinas y quimiocinas moduladas por el RTX y producidas por otros linajes celulares.....	32
8. Conclusiones y recomendaciones.....	38
9. Referencias.....	40

Abreviaturas

ACPA anticuerpos anti-proteínas citrulinadas
ACR American College of Rheumatology
AINE fármacos antiinflamatorios no esteroideos
AR Artritis Reumatoide
Breg Células B reguladoras
CCL2 ligando 2 de quimiocina
CMH Complejo Mayor de Histocompatibilidad
CPA Célula Presentadora de Antígenos
DAS/DAS28 disease activity score
DR antígeno D de HLA
EGF factor de crecimiento epidérmico
EULAR European League Against Rheumatism
FARME fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
FLS sinoviocitos similares a fibroblastos
FR factor reumatoideo
FS Fibroblastos sinoviales
HAQ-DI Health Assessment Questionnaire-Disability Index
HLA antígeno leucocitario humano IL
interleucina
IL-18 BP proteína de unión a IL-18
ILC células linfoides innatas
IFN- γ interferón gamma
MCP-1 proteína quimioatrayente de monocitos 1
MMP Metaloproteinasa de Matriz
OMS Organización Mundial de la Salud
PCR proteína C reactiva
RTX Rituximab
SDAI Simplified Disease Activity Index
TDBC Terapia de Depleción de Células B
TGF- β Factor de crecimiento transformante beta
TNF Factor de necrosis tumoral
Treg Células T reguladoras
VSG velocidad de sedimentación globular

Índice de figuras

Figura 1. Mecanismos de reducción de las células B por acción del rituximab

Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de los artículos incluidos

Índice de tablas

Tabla 1. Características generales de los artículos incluidos

Tabla 2. Citocinas y quimiocinas moduladas por el RTX y producidas por las células B

Tabla 3. Citocinas y quimiocinas moduladas por el RTX y producidas por otros linajes celulares

Efectos de la terapia con rituximab sobre las citocinas y quimiocinas circulantes de los pacientes con Artritis Reumatoide

1. Resumen

La Artritis Reumatoide (AR) es una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes caracterizada por provocar inflamación crónica en las articulaciones que puede progresar a la destrucción ósea. Pese a que fisiopatología de la AR aún no es clara, la evidencia disponible ha demostrado la implicación de las células T y las células B en el desarrollo, establecimiento y perpetuación de la enfermedad. Singularmente, el rituximab (RTX), un fármaco que actúa por medio de la depleción de las células B CD20+, ha contribuido a esclarecer la participación de las células B en la AR, suscitando un interés especial sobre las mismas.

Las células B pueden contribuir a la autoinmunidad de manera dependiente de la producción de los anticuerpos, ya que se ha mostrado que luego de la terapia con RTX se puede mejorar el curso de la AR al reducir los niveles de autoanticuerpos patógenos, sin embargo, se demostró que la reducción de los autoanticuerpos no siempre se correlaciona con la eficacia del tratamiento con RTX, lo que implica que la mejora de la enfermedad después de la terapia de depleción de células B (TDCB) supone además la eliminación de funciones patogénicas independientes de anticuerpos de las células B. Tales funciones pueden tratarse de su actuación como células presentadoras de antígeno (CPA) eficaces para las células T y células productoras de citocinas y quimiocinas. En esta monografía se analizó este último mecanismo con base a la evidencia reportada en la literatura científica de los efectos de la terapia con RTX sobre la citocinas y quimiocinas circulantes en pacientes con artritis reumatoide. Adicionalmente, se discutieron las posibles citocinas y quimiocinas candidatas a ser marcadores predictivos de la respuesta al rituximab o marcadores de actividad de la enfermedad tras el tratamiento

Los artículos científicos evaluados mostraron que la mayoría de las citocinas proinflamatorias y con funciones duales, es decir, con funciones tanto pro como anti-inflamatorias, disminuyeron sus niveles en circulación luego de la terapia con RTX, a excepción de la IL-8, CCL19, MCP-1 y EGF, cuyas concentraciones no cambiaron o fueron contradictorias a lo largo de los estudios revisados. Curiosamente, la IL-10, una citocina clásicamente descrita como antiinflamatoria, también disminuyó. De esta forma se realizó un acercamiento a entender la contribución de las células B productoras de citocinas y quimiocinas en la fisiopatología de la enfermedad. La IL-10 y la IL-6 presentaron resultados consistentes y pueden posiblemente ser considerados a futuro como potenciales marcadores predictivos del tratamiento con rituximab.

2. Introducción

La Artritis Reumatoide es un trastorno autoinmune crónico caracterizado por una inflamación de las articulaciones que provoca daños en los cartílagos y los huesos y, si no se trata, puede provocar malestar, discapacidad y reducción de la esperanza de vida del paciente (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa una afectación por esta enfermedad de aproximadamente el 1% de la población en todo el mundo y se asocia con una morbilidad y mortalidad importantes (2). La inflamación crónica representada en la membrana sinovial de la AR se debe a la generación de células B y células T autorreactivas y la liberación de una variedad de mediadores, que incluyen quimiocinas, citocinas, metaloproteinasas de matriz (MMP), factores de crecimiento y autoanticuerpos, lo que provoca la activación continua de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo (3).

El rituximab es un medicamento aprobado para pacientes con AR que no responden adecuadamente a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Actúa por medio de la depleción de las células B CD20 + y su uso ha permitido demostrar la participación de las células B en la fisiopatología de la AR (4). En este trabajo se contribuye al entendimiento de la participación de estas células en la enfermedad al revisar en la literatura científica el impacto que el tratamiento con RTX tiene en las citocinas y quimiocinas circulantes de pacientes con AR. Además se discuten a las citocinas y quimiocinas circulantes como potenciales marcadores predictivos de la eficacia de dicha respuesta y de la actividad de la enfermedad.

3. Justificación y planteamiento del problema

La AR es una enfermedad inflamatoria, crónica, autoinmune y sistémica, originada por la interacción de múltiples factores de carácter genético y ambiental, que afecta aproximadamente entre el 0,5 y el 1% de la población mundial y se relaciona con importantes tasas de morbilidad y mortalidad (2). Se caracteriza por un deterioro progresivo e incapacitante de las articulaciones cuyas manifestaciones son diversas incluyendo tumefacción y dolor articular, rigidez matutina, fatiga y reducción de la movilidad, las cuales afectan la funcionalidad física y social del individuo, incrementan el estrés psicológico y las incapacidades laborales, lo que en conjunto deteriora la calidad de vida (5). Como consecuencia de esto, se ha reportado que en los 10 primeros años de la enfermedad, la AR genera una pérdida completa del empleo en el 50% de las personas que la padecen e incluso este porcentaje puede llegar a ser del 59% (6). Adicionalmente, se ha demostrado que la enfermedad tiene una importante repercusión económica y provoca un considerable consumo de recursos sanitarios y sociales. Por lo anterior, el impacto de la enfermedad no solo se refleja en el individuo que la padece, sino también conlleva repercusiones a nivel colectivo, por tal razón se considera un problema importante de salud pública (7).

Aunque se han visto implicados varios inmunomoduladores y vías de señalización en el desarrollo de la AR, el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad es heterogéneo y no se ha dilucidado completamente. Se sabe que la participación de las células T, las células B y la interacción directa de ciertas citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina (IL) -6, IL-10, IL-8 e IL-17 desempeñan un papel clave en la fisiopatología de la AR (8). Las células B pueden contribuir a la autoinmunidad de manera dependiente de los anticuerpos y también independiente de estos, actuando como células presentadoras de antígeno (CPA) para las células T y células productoras de citocinas y quimiocinas. En este último mecanismo las células B pueden facilitar la enfermedad al desequilibrar la red de citocinas y quimiocinas. La contribución patogénica de las células B en la AR fue demostrada cuando se utilizó el anticuerpo quimérico anti-CD20 rituximab para agotar las células B en pacientes con esta enfermedad, lo cual condujo a una mejora considerable de los síntomas (4).

Si bien se han investigado los efectos del rituximab sobre diferentes mediadores inmunes involucrados en la fisiopatología de la AR, como los anticuerpos (9,10), recientemente no se ha realizado una revisión, análisis y discusión del panorama de las consecuencias de la terapia con rituximab sobre las citocinas y quimiocinas en circulación de los pacientes con AR, además de las implicaciones clínicas y fisiopatológicas de estos resultados, teniendo a las células B participando, además de otras células del sistema inmune, como productoras de dichos mediadores inmunológicos (4). Por esta razón, en esta monografía se realizó una revisión sistemática de artículos de investigación donde se evaluaron los niveles séricos de citocinas y quimiocinas antes y después de la terapia con RTX en los individuos con AR con el fin de analizar

posibles marcadores predictores de efectividad del tratamiento con RTX y contribuir al entendimiento del papel de las células B productoras de citocinas y quimiocinas en la fisiopatología de la enfermedad.

4. Marco teórico de referentes conceptuales

4.1 Generalidades de la Artritis Reumatoide

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica inmunomediada que afecta principalmente las articulaciones, cuya patología es compleja e involucra factores ambientales que desencadenan la enfermedad en individuos genéticamente susceptibles. Se caracteriza por la inflamación crónica de la membrana sinovial que genera la destrucción progresiva del cartílago seguido del tejido óseo, así como manifestaciones extraarticulares que involucran múltiples sistemas de órganos adicionales, incluidos el pulmonar, cardiovascular, 1

ocular y cutáneo (8). Los pacientes con AR experimentan afectación de la función física del cuerpo ya que la enfermedad conduce a déficits musculoesqueléticos, acompañados de dolor como su principal síntoma, que persiste con frecuencia incluso después de controlar la enfermedad, lo que dificulta la calidad de vida de los afectados (1).

4.2 Epidemiología

A nivel epidemiológico esta enfermedad presenta una extensa distribución geográfica y una prevalencia estimada entre 0,5 y el 1% de la población adulta mundial, variando ampliamente según factores como la raza, la etnia y condiciones ambientales y, como en la mayoría de las otras enfermedades autoinmunes, además, la AR es más común entre las mujeres que entre los hombres en una proporción de 2-3 a 1. La máxima incidencia de la AR ha sido observada en personas con edades comprendidas entre los 65 y los 74 años (2). En Colombia la prevalencia en mayores de 18 años es del 0,52%, de los cuales el 80,7% son mujeres, para una relación mujer: hombre de 4,2: 1, con una mayor prevalencia (1,97%) en el grupo etario de 70 a 74 años. El mayor número de casos de pacientes con AR se sitúan en Bogotá D.C. y el departamento de Antioquia (11).

4.3 Factores de riesgo

Aun cuando la etiología de la AR es desconocida, varios factores de riesgo se han visto envueltos en el desarrollo de la enfermedad, incluyendo factores genéticos, epigenéticos, ambientales y hormonales.

- Genéticos: los factores genéticos tienen una contribución sustancial a la AR. Se ha estimado que su heredabilidad general (una medida cuantitativa de la cantidad de variación en la susceptibilidad a la enfermedad que puede explicarse por factores genéticos) alcanza 60%, sin embargo, la concordancia de la enfermedad es solo del 15% en gemelos idénticos lo que indica

que los factores no codificadores, tales como los ambientales, juegan un papel importante en la susceptibilidad (12).

Los estudios genéticos han sugerido más de 100 polimorfismos genéticos que están asociados con el desarrollo de AR. En particular, la magnitud de la mayoría de cada una de estas asociaciones es relativamente débil. La asociación genética más fuerte se encuentra en el locus específico del antígeno leucocitario humano de clase II (HLA (siglas en inglés)), también conocido como el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH)), cuyos genes codifican moléculas del CMH que pueden contener el “epítipo compartido”. Este último es un motivo de aminoácidos específico comúnmente codificado por algunos alelos del locus relacionado con el antígeno D (DR) de HLA, especialmente HLA-DRB1*01 y HLA-DRB1*04, que están significativamente asociados con el riesgo de desarrollar AR (1).

- Epigenéticos: estudios demuestran que la epigenética está significativamente involucrada en la patogénesis de la AR, especialmente la metilación del ADN y la modificación de histonas. Estos reguladores epigenéticos proporcionan un mecanismo a través del cual los factores genéticos y ambientales se conectan para contribuir a la susceptibilidad y patogenia de esta enfermedad (13). Se ha confirmado hipometilación global del ADN en células T y monocitos de pacientes con AR, así como alteraciones en la metilación del ADN del genoma de las células B y los fibroblastos sinoviales (FS), relacionadas con las vías reguladoras involucradas en la patogénesis de la AR(14). Asimismo, la histona H3 trimetilada en lisina 4 (H3K4me3) en los FS se asocia con la apertura de cromatina activada por artritis, lo que hace que los promotores de genes patógenos sean altamente activos para impulsar la transcripción(15). Por consiguiente, el estudio de marcas epigenéticas propone nuevos biomarcadores prometedores y dianas farmacológicas para el tratamiento personalizado de los afectados por esta patología autoinmune (13).

- Sexo: la AR es tres veces más común en las mujeres que en los hombres, lo que sugiere que el sexo puede desempeñar un papel importante en la modificación de las asociaciones genéticas con la AR (16). Las posibles razones de esta disparidad sexual en esta enfermedad pueden deberse a factores genéticos y cambios hormonales, como la participación de los estrógenos, no obstante, el estudio de los factores hormonales femeninos es un desafío porque varían a lo largo de la vida de una mujer e interactúan con factores ambientales, genéticos y otros factores endocrinos que afectan el sistema inmunológico(1). Aun así, se han asociado los factores relacionados con la disminución de la función ovárica y la biodisponibilidad de los estrógenos al desarrollo de la AR, influyendo diferencialmente en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas (17).

- Fumar: numerosos estudios han establecido una relación clara entre el tabaquismo y la aparición de AR. Se ha demostrado que fumar por sí mismo puede inducir la citrulinación de las proteínas expuestas en el pulmón, en individuos con al menos una copia del epítipo compartido, generando una ruptura inicial de la tolerancia que conlleva a desarrollar autoanticuerpos contra estas proteínas citrulinadas (9). Además, el tabaquismo se asocia con un aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias y una mayor actividad de la enfermedad de AR. En general, el aumento del riesgo asociado con fumar podría estar mediado por modificaciones epigenéticas, ya que fumar se asoció significativamente con cambios generalizados a escala del genoma en la metilación del ADN (18).
- Inhalación de polvo de sílice: diversos estudios indican una asociación significativa entre la exposición a la sílice y el riesgo de desarrollar AR (19,20). Sin embargo, el mecanismo exacto de la sílice que puede conducir al desarrollo de esta patología no está claro. El posible mecanismo sugerido por varios estudios es la estimulación del sistema inmunológico ya que la sílice es una toxina selectiva para los macrófagos que se une a su membrana celular y causa alteraciones en la regulación inmunitaria de los linfocitos T y los macrófagos y puede conducir a la secreción de factores inflamatorios que son responsables de estimular la síntesis de ADN en las células sinoviales. Asimismo, se ha demostrado que la exposición combinada a fumar cigarrillo y la sílice está asociada con una forma más grave de artritis reumatoide (21).
- Microbioma: las superficies mucosas, incluidos los microbiomas orales, intestinales y pulmonares, pueden desempeñar un papel importante en el inicio y la perpetuación de la inflamación (22). Incluso estos microbiomas pueden estar actuando en conjunto creando un efecto multiplicativo sistémico (23). Se ha identificado disbiosis y disminución de la diversidad bacteriana general del microbioma intestinal en pacientes con AR, siendo de particular interés la expansión de *Prevotella copri* (24,25). Bacterias específicas dentro de la mucosa oral, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, se han asociado con la patogénesis de la AR a través de mecanismos de producción de proteínas citrulinadas (23).

4.4 Fisiopatología

El desarrollo de la AR es un proceso de casi toda la vida, en el que los individuos genéticamente predispuestos pierden la tolerancia a sí mismos y comienzan a producir autoanticuerpos. Principalmente se ha reportado que los factores ambientales, epigenéticos y genéticos pueden influir en el proceso de citrulinación, en donde la inducción de la peptidil arginina deaminasa dirige la conversión postraducciona del aminoácido arginina en citrulina, afectando potencialmente a sitios de proteínas que no se habrían convertido en citrulinadas en condiciones saludables y, por lo tanto, genera neoepítopos en moléculas anormalmente hipercitrulinadas(26). Estos neoepítopos se unen a los heterodímeros de las proteínas del CMH, especialmente a los que

contienen el "epítopo compartido", lo que lleva a la presentación de antígenos a las células T, que a su vez estimulan a las células B a sintetizar un gama de anticuerpos que reconocen autoantígenos, incluyendo ACPA (anticuerpos anti-proteínas citrulinadas; dirigidos a proteínas citrulinadas) y FR (factor reumatoideo; dirigidos a IgG), aunque este último es una consecuencia general de la activación inmune en el contexto de la formación de complejos inmunes(27). De igual manera, estos autoanticuerpos aparecen años o décadas antes de la enfermedad articular evidente e incluso pueden nunca aparecer; de allí que la AR se subdivida en dos categorías principales: AR seropositiva y seronegativa (1,10). Sin embargo, la etiología de la enfermedad seronegativa y sus etapas de desarrollo todavía está poco estudiada y menos entendida (8).

Típicamente, se necesita hasta la sexta década de la vida antes de que un segundo defecto de tolerancia, la ruptura de la tolerancia tisular permita la entrada de células inmunitarias innatas y adaptativas en el espacio del tejido sinovial. Este punto de la enfermedad probablemente se alcanza debido a la remodelación del sistema inmunológico de por vida, además de permitir deficiencias estructurales en el entorno sinovial. Estudios han identificado macrófagos sinoviales autorrenovables residentes en los tejidos que constituyen una barrera protectora articular. La pérdida de estos macrófagos sinoviales endógenos es un elemento crítico para exponer la membrana sinovial a la inmunidad patógena (28). En este punto se desarrolla una inflamación sinovial basada en la infiltración de células mononucleares, dominada por células TCD4+ y macrófagos, junto con una activación temprana de las células del estroma, conduciendo el establecimiento de la AR (1).

Durante la inflamación sinovial el revestimiento íntimo de la membrana sinovial se expande enormemente debido al aumento y la activación de ambos tipos de sinoviocitos (sinoviocitos similares a fibroblastos (FLS) y sinoviocitos similares a macrófagos), productores de una gran variedad de citocinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6, IL-8 y el TNF que de forma paracrina o autocrina pueden potenciar y perpetuar la inflamación. Los FLS también producen grandes cantidades de metaloproteinasas de matriz y mediadores de moléculas pequeñas como prostaglandinas y leucotrienos, además asumen un fenotipo invasivo que es responsable del daño del cartílago y que potencialmente puede migrar de una articulación a otra para propagar la enfermedad. Igualmente, la infiltración de células inmunitarias adaptativas, principalmente células T de memoria CD4+, pueden infiltrarse de manera difusa en el tejido y formar centros germinales ectópicos en los que proliferan las células B maduras que se diferencian y producen anticuerpos (1,8). A continuación, se lleva a cabo la transición de la inflamación sinovial aguda a la inflamación sinovial crónica y un proceso de remodelación tisular desadaptativo impulsado en gran medida por las células estromales del entorno del tejido sinovial. La excesiva destrucción de la matriz del cartílago, seguida de la erosión y destrucción ósea por parte de la excesiva activación y maduración de los osteoclastos, finalmente puede resultar en daño articular severo

(28).

4.4.1 Papel de las células B en la fisiopatología de la AR

Diferentes tipos de células desempeñan importantes funciones patógenas en la AR, sin embargo, los macrófagos y las células T dominaron la escena durante décadas, ya que, aunque se haya dado el atractivo descubrimiento del FR, a falta de especificidad de este anticuerpo para la AR desvió la atención de las células B. No obstante, a raíz de la terapia de depleción de células B con el anticuerpo quimérico anti-CD20 Rituximab, se demostró un papel potencial de las células B (autorreactivas) en la patogenia de la enfermedad (4).

En individuos sanos la mayoría de las células B autorreactivas se eliminan por selección negativa a través de puntos de control centrales y periféricos (29) La delección clonal y la edición de receptores como puntos de control centrales principales eliminan la mayoría de estos clones de células B autorreactivas (30). Las células B que emergen a la periferia tienen que superar puntos de control adicionales que incluyen la exclusión folicular de las células B, la presentación de antígenos por las células dendríticas foliculares, la coestimulación, por ejemplo, de antígenos recubiertos del complemento C3d y la ayuda de las células T. En la AR tanto los puntos de control de tolerancia de células B centrales como periféricos a menudo fallan o son eludidos por las células B autorreactivas, resultando en la acumulación de un gran número de estas células en la sangre, lo que puede promover la autoinmunidad a través de la presentación de autoantígeno a las células T (31–33). Las células B pueden contribuir a la AR de manera dependiente de anticuerpos, ya que luego del BCDT con RTX se mejora el curso de la AR al reducir los niveles de autoanticuerpos patógenos, evidenciándose que los pacientes con AR seropositiva muestran un beneficio más sustancial del BCDT con RTX que los pacientes seronegativos (34,35). Adicionalmente los pacientes con AR que muestran una mejoría de la enfermedad después del tratamiento con RTX a menudo muestran una reducción en los niveles de autoanticuerpos (36). Sin embargo, la reducción de autoanticuerpos no siempre se correlaciona con la eficacia del tratamiento, por tanto, se ha descrito que las células B pueden contribuir a la inmunidad de manera independiente de los anticuerpos actuando como CPA eficaces para estimular las células T y permitir el desarrollo óptimo de la memoria en la población de células T CD4+ y actuando como secretoras de citocinas (37). La alteración del equilibrio entre las citocinas pro y antiinflamatorias juega un papel importante en el progreso patológico típico de la AR, donde la producción de citocinas se ve alterada hacia un escenario anormalmente proinflamatorio (9).

Por otro lado, las células B reguladoras (Breg) hacen parte del conjunto de células B con propiedades inmunorreguladoras por medio de la capacidad de síntesis de IL-10, factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) e IL-35, la de reducción la secreción de interferón gamma (IFN- γ), TNF- α e IL-17 por parte de linfocitos T CD4+, y la inducción de los marcadores IL-10 y

Foxp3 asociados con células T reguladoras (Treg), los cuales tienen un papel protector en el contexto de la autoinmunidad (38).

Estudios demostraron que las Breg tienen la capacidad de regular las manifestaciones autoinmunes en diferentes modelos murinos principalmente mediante la producción de IL-10 (39). Se han identificado diferentes subconjuntos de Breg en humanos: CD19+ CD25+ CD71 alto, CD19+ CD24 alto CD38 alto, CD19+ CD24 alto CD27+. En los pacientes con AR con enfermedad activa se ha observado un número menor de células Breg CD19 + CD24 alto CD38 alto que en individuos sanos, demostrando una pérdida de la regulación de la inflamación en esta patología (40).

4.4.2 Papel de las citocinas y quimiocinas en la fisiopatología de la AR

Las citocinas son un grupo diverso de polipéptidos secretados por leucocitos y otras células, que juegan un papel fundamental en el control del desarrollo y las funciones de una variedad de células inmunológicas y no inmunológicas. Dentro del grupo de las citocinas se incluyen las interleucinas, los factores de necrosis tumoral, los interferones, los factores estimuladores de colonias y las quimiocinas.

En general, las citocinas cumplen una amplia gama de funciones en el sistema inmune innato y adaptativo, donde regulan la activación e inhibición de la respuesta inmune. Las citocinas pueden actuar a través de mecanismos autocrinos (sobre la propia célula), paracrinos (sobre una célula vecina), yuxtacrinos (implicando interacciones intercelulares) o retrocrinos (a través de formas solubles de ciertos receptores de membrana). En cualquier caso, la actuación biológica de las citocinas se produce a través de su interacción con receptores de membrana específicos que desencadenan una cascada de reacciones bioquímicas en el interior de la célula diana que determina su acción biológica (41).

Cualesquiera que sean los eventos que predisponen a la autoinmunidad asociada a la AR, así como a los procesos inmunes adaptativos que median la iniciación de la inflamación asociada a esta enfermedad, las citocinas y quimiocinas son los mediadores comunes finales que inducen inflamación sinovial y extraarticular y, en última instancia, daño y destrucción de los órganos. Por consiguiente, las citocinas regulan una amplia gama de procesos inflamatorios que están crucialmente implicados en la patogénesis de la AR, conociéndose que un desequilibrio entre la actividad de las citocinas pro y antiinflamatorias favorece la inducción de autoinmunidad, inflamación crónica y, por lo tanto, las manifestaciones clínicas que se mencionan adelante (1,3). Entre las principales citocinas comprendidas en la AR se destacan: interleucina IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 β , TNF- α .

4.5 Manifestaciones clínicas

- Manifestaciones articulares: La tumefacción blanda de la articulación sinovial es la característica clínica clave de la AR y suele ir acompañada de rigidez simétrica matutina, hinchazón y dolor a la palpación. La AR temprana se caracteriza por una inflamación leve, apenas perceptible, de las segundas y terceras articulaciones metacarpofalángicas en ambas manos y varias articulaciones interfalángicas proximales. En la AR establecida se pueden presentar diversas deformidades, incluida la subluxación (es decir, una dislocación parcial o incompleta de la articulación) en las articulaciones metacarpofalángicas, deformidades en cuello de cisne de varios dedos, que se ven más prominentes en el dedo meñique y una deformidad en Z del pulgar en la mano derecha. En la AR tardía y grave es común encontrar afectación mutilante de las articulaciones del tobillo y del pie, daños graves que incluyen erosiones y estrechamiento del espacio articular que corresponde a la pérdida de cartílago (1).
- Manifestaciones extraarticulares: los mediadores inflamatorios, que incluyen citocinas, complejos inmunes y metabolismo lipídico alterado, circulan para promover varias afecciones coexistentes en pacientes con artritis reumatoide. Se incluyen afecciones cardíacas (enfermedad cardiovascular), en el cerebro (fatiga y función cognitiva reducida), en el hígado (aumento de la respuesta de la fase aguda y anemia de enfermedad crónica), en los pulmones (enfermedad inflamatoria y fibrótica), en las glándulas exocrinas (síndrome de Sjögren secundario), en los músculos (sarcopenia) y en los huesos (osteoporosis) (42).

4.6 Diagnóstico clínico y escalas de medición de la actividad de la enfermedad

El diagnóstico de la AR es un proceso altamente individualizado dirigido por el reumatólogo, se requiere de un conjunto de criterios clínicos y no existe un marcador específico. En 2010, el American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) establecieron los criterios más actuales que incluyen manifestaciones clínicas (explicadas anteriormente) y ensayos serológicos (niveles de autoanticuerpos y reactivos de fase aguda), sin embargo, son criterios de clasificación y no de diagnóstico que además permiten diferenciar la AR de otras enfermedades reumáticas (43). También es fundamental evaluar la actividad de la enfermedad ya que permite la toma de decisiones terapéuticas y el establecimiento del pronóstico en pacientes; entre los instrumentos validados para esta evaluación se destacan el Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) de Stanford, las puntuaciones ACR20-50-70, el Índice simplificado de actividad de la enfermedad (SDAI, Simplified Disease Activity Index) y el índice combinado de actividad de enfermedad (DAS/DAS28, Disease Activity Score). El DAS/DAS28 es considerado el índice de referencia y se usa mayoritariamente en ensayos clínicos y diversas guías clínicas, siendo adicionalmente necesario para aplicar los criterios de mejoría o respuesta de la EULAR. Para realizar el cálculo del índice de actividad de la

enfermedad el DAS28 tiene en cuenta 28 articulaciones y existen modificaciones como el DAS28-PCR que utiliza los niveles de proteína C reactiva, y el DAS28-VSG que utiliza la velocidad de sedimentación globular (VSG) (44).

4.7 Tratamiento

El objetivo general del tratamiento para la AR es alcanzar la remisión completa o reducir significativamente la actividad de la enfermedad en un lapso de aproximadamente 6 meses para prevenir el daño articular, la discapacidad y las manifestaciones sistémicas con el fin de preservar la buena calidad de vida para el paciente. El tratamiento farmacológico implica el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y también puede requerir fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticosteroides para el tratamiento a corto plazo. Los tratamientos no farmacológicos incluyen una combinación de fisioterapia, asesoramiento al paciente sobre factores de estilo de vida y procedimientos quirúrgicos para extirpar y/o reemplazar las articulaciones y las áreas óseas afectadas (43).

Los FARME son fármacos que se dirigen a la inflamación reumatoide y, por lo tanto, previenen un mayor daño articular. Se subdividen en 1) FARME sintéticos convencionales (metotrexato, hidroxicloroquina y sulfadiazina), 2) FARME sintéticos dirigidos (inhibidores de pan-JAK y JAK1 / 2) y 3) FARME biológicos (inhibidores de TNF- α , inhibidores del receptor de TNF®, inhibidores de IL-6, inhibidores de IL-6R, anticuerpos reductores de células B e inhibidores de moléculas estimuladoras) (43). Los FARME sintéticos convencionales se consideran la terapia de primera línea para pacientes con un diagnóstico reciente de artritis reumatoide, y el metotrexato se utiliza como tratamiento más común (34).

4.7.1 Rituximab

Dentro del grupo de FARME biológicos se encuentra el rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico que agota las células B al unirse a la molécula CD20 ubicada en su superficie. Está indicado para pacientes con artritis reumatoide activa grave que tienen una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del TNF. Sin embargo, el rituximab también se administra como FARME biológico de primera línea a pacientes con contraindicaciones para los inhibidores del TNF (45). El 5% de las células B no se ven afectadas por rituximab, incluidas las células madre, las células pro-B, las células plasmáticas diferenciadas terminalmente y los plasmablastos, debido a que no expresan CD20 en la superficie celular. Por lo que las células B pueden regenerarse y las células plasmáticas, en particular el subtipo de vida larga, pueden seguir produciendo inmunoglobulina (46).

A pesar de que CD20 se expresa fuertemente en la superficie celular de las células del linaje B y es ampliamente considerada como un marcador específico de células B, también se expresa a un nivel bajo en un pequeño subconjunto de células T CD3+ que representan una subpoblación altamente activada con una producción de citocinas considerable pero de baja frecuencia en la sangre periférica (47). Aun así, el objetivo del tratamiento con rituximab se centra en la depleción de las células B CD20+.

En pacientes tratados, la administración repetida de RTX reduce eficazmente las células B CD20 positivas a través de los siguientes mecanismos (figura 1.):

- 1) Apoptosis. La unión del RTX a células B que expresan CD20 inicia vías de señalización descendentes que dan como resultado apoptosis.
- 2) Citotoxicidad dependiente del complemento. El RTX se une al antígeno CD20 en la superficie de las células B, C1q se une a la región Fc del RTX, iniciando la vía clásica del complemento, lo que provoca la activación del complejo de ataque a la membrana. La estructura del complejo funciona como un canal que permite la entrada de agua y de iones, lo que resulta en una inflamación coloide-osmótica letal.
- 3) Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Los receptores FC γ en las células NK reconocen la unión de rituximab a las células B e inducen la degranulación celular, lo que da como resultado la liberación de moléculas líticas como la perforina y la granzima B, y la posterior lisis.
- 4) Fagocitosis celular dependiente de anticuerpos. El conjunto de receptores FC γ de macrófagos reconoce la unión del RTX-CD20, iniciando las vías de señalización que conducen a la fagocitosis de células B (4).

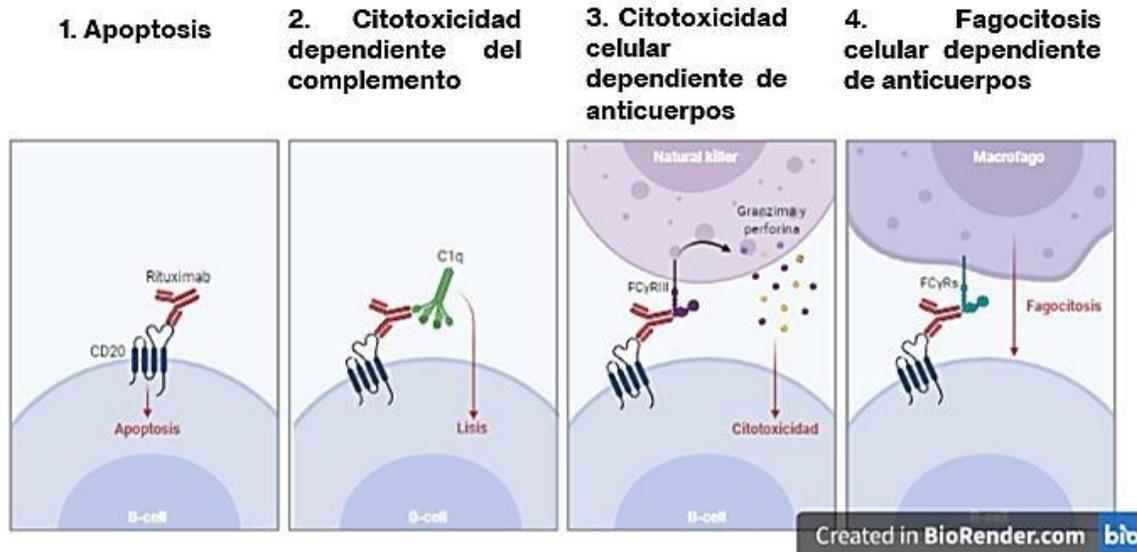


Figura 1. Mecanismos de reducción de las células B por acción del rituximab
Fuente: Modificado de BioRender, Daniela Rothschild Rodriguez

Se han indicado potenciales predictores de la depleción completa de células B y la respuesta al tratamiento con RTX. Los plasmablastos, células negativas para el antígeno CD20, se reponen con células CD20 +, por lo cual, estudios han sugerido que niveles basales bajos de plasmablastos podrían significar un posible biomarcador de la depleción células B después del tratamiento con rituximab (48). De igual manera, la presencia de autoanticuerpos se ha relacionado con la predicción de una respuesta eficaz a la terapia con RTX y la reducción de los niveles de autoanticuerpos en dicho tratamiento mejoran el curso de la AR (9). Los niveles altos de interferón tipo I se han asociado con una mala respuesta al rituximab, seguramente a su relación con el favorecimiento de la supervivencia de las células B patológicas en los órganos linfoides (49).

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Revisar los efectos de la terapia con rituximab en los pacientes con AR sobre los niveles circulantes de las citocinas y quimiocinas producidas o no por las células B que permitan analizar posibles biomarcadores del tratamiento con RTX y contribuyan con el entendimiento del papel de las células B como productoras de citocinas y quimiocinas en la fisiopatología de esta enfermedad.

5.2 Objetivos específicos

- Revisar en las publicaciones científicas disponibles los niveles circulantes de citocinas y quimiocinas antes y después de la terapia con RTX en individuos con AR.
- Analizar a las citocinas y quimiocinas circulantes como posibles biomarcadores de la terapia con RTX en pacientes con AR.
- Analizar el papel de las células B como productoras de citocinas y quimiocinas en la fisiopatología de la AR a la luz de los efectos de la terapia con RTX sobre las citocinas y quimiocinas circulantes en pacientes con la enfermedad.

6. Metodología

6.1 Fuentes de datos

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura científica para investigar los efectos de la BCDT con rituximab en los niveles circulantes de citocinas y quimiocinas en pacientes con AR. Para seleccionar los estudios relevantes, se realizó una búsqueda en las bases de datos de PubMed, ScienceDirect (Elsevier) y el buscador integrado de la Pontificia Universidad Javeriana, restringiendo la búsqueda a investigaciones realizadas en un rango máximo de 11 años (2009-2021).

6.2 Estrategia de búsqueda

La búsqueda electrónica se realizó utilizando la siguiente ecuación para PubMed: (("rituximab"[MeSH Terms]) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms]) AND ("cytokines"[MeSH Terms] OR "chemokines"[MeSH Terms] OR "interleukins"[MeSH Terms])). Para las otras bases de datos se utilizaron los siguientes términos clave: "rituximab", "rheumatoid arthritis", "cytokines", "chemokines", "interleukins". Los filtros que se utilizaron: lenguaje inglés-español, artículos originales, años 2009-2021.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron únicamente artículos originales en inglés con ensayos en humanos. Se identificaron los documentos relevantes y se revisaron completamente los textos. También se evaluaron las referencias de los estudios buscados para encontrar investigaciones con información adicional. Se excluyeron los artículos de revisión, los informes de caso, cartas a los editores, resúmenes de pósteres y artículos duplicados.

7. Resultados/discusión

7.1 Identificación y selección de artículos

El siguiente diagrama de flujo PRISMA (figura 2.) indica el proceso realizado para identificar y cribar los artículos de investigación para su inclusión en los resultados. Inicialmente la búsqueda en PubMed, ScienceDirect y el buscador integrado de la Pontificia Universidad Javeriana arrojó 365 resultados luego de eliminar los artículos duplicados. A continuación, por el título y el resumen se cribaron 56 artículos y se excluyeron 309 que no cumplieron con los criterios de inclusión y no se consideraron de interés para el cumplimiento de los objetivos de esta revisión. Luego se obtuvieron y se examinaron los textos completos de 19 artículos. Finalmente, tras la lectura detallada de los textos completos, se incluyeron 11 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión, apoyaban el cumplimiento de los objetivos de la monografía y se excluyeron 8 artículos que no cumplían con la metodología requerida.

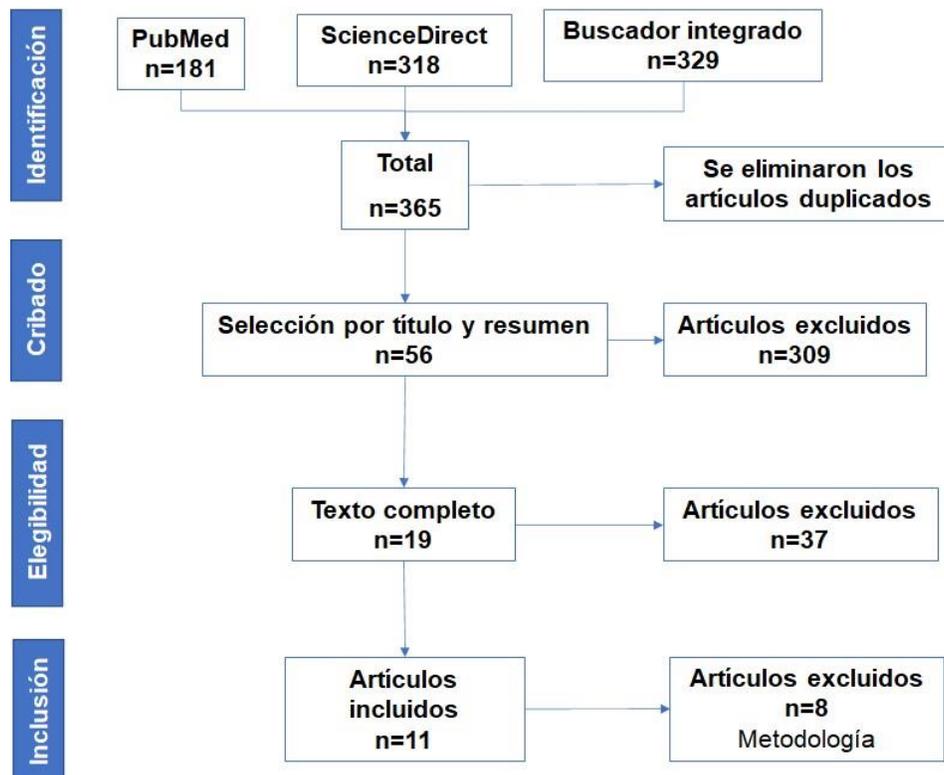


Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de los artículos incluidos

7.2 Características de los artículos incluidos

A continuación, en la tabla 1 se muestran las características generales de los 11 artículos de investigación que se incluyeron en el presente trabajo.

Tabla 1. Características generales de los artículos incluidos

N°	Año de publicación	Título del artículo	Revista	Objetivo	Referencia
1	2009	Protein biochip array technology to monitor rituximab in rheumatoid arthritis	Clinical and Experimental Immunology	Monitorear y determinar el papel del perfil de citocinas en sangre periférica para diferenciar entre una buena respuesta o una mala respuesta al rituximab en la AR.	(50)
2	2009	Depletion of B lymphocytes in rheumatoid arthritis patients modifies IL-8 anti-IL-8 autoantibody network	Clinical Immunology	Evaluar la regulación de la quimiocina proinflamatoria IL-8 en pacientes con AR activa y su modificación tras el tratamiento con RTX	(51)
3	2011	CXCL13: a novel biomarker of B-cell return following rituximab treatment and synovitis in patients with rheumatoid arthritis	Rheumatology (Oxford)	Estudiar el comportamiento de la quimiocina de células B, CXCL13, en el contexto de la terapia de depleción y reconstitución de células B durante el tratamiento de la AR con rituximab.	(52)
4	2012	Effects of rituximab treatment on the serum concentrations of vitamin D and interleukins 2, 6, 7, and 10 in patients with rheumatoid arthritis	Biologics: Targets and Therapy	Investigar los efectos del tratamiento con rituximab sobre las concentraciones séricas de vitamina D, IL-2, IL-6, IL-7 e IL-10 en pacientes con artritis reumatoide	(53)
5	2013	CCL19, a B Cell Chemokine, Is Related to the Decrease of Blood Memory B Cells and Predicts the Clinical Response to Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis	Arthritis & Rheumatism	Investigar si los niveles séricos de quimiocinas involucradas en el tráfico de células B están correlacionados con los niveles sanguíneos de células B de memoria o los niveles séricos de biomarcadores de activación de células B antes del agotamiento de las células B y si los niveles de quimiocinas predicen la respuesta RTX.	(54)
6	2014	Abatacept or tocilizumab after rituximab in rheumatoid arthritis? An exploratory study suggests non-response to rituximab is associated with persistently high IL-6 and better clinical response to IL-6 blocking therapy	Annals of the Rheumatic Diseases	Evaluar la eficacia y seguridad de dos enfoques dirigidos diferentes, abatacept o tocilizumab, después del tratamiento con rituximab en la AR, y explicar la diferencia observada en la eficacia utilizando estudios sanguíneos y sinoviales de interleucina 6 (IL-6) y células B en pacientes recibiendo terapia con rituximab	(55)

7	2014	Rituximab-induced interleukin-15 reduction associated with clinical improvement in rheumatoid arthritis	Immunology	Examinar si el agotamiento de las células B afecta el compartimento de las células T mediante el análisis de los cambios en los subconjuntos de células T después del tratamiento con rituximab. Además, determinar los niveles de citocinas implicadas en la función de las células T.	(56)
8	2016	Serum IL-33, a new marker predicting response to rituximab in rheumatoid arthritis	Arthritis Research & Therapy	Estudiar la posible asociación entre la detección de IL-33 en suero y la respuesta a rituximab (RTX) en pacientes con artritis reumatoide (AR) en diferentes cohortes con un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) preciso.	(57)
9	2018	Serum IL-33 level is associated with autoantibodies but not with clinical response to biologic agents in rheumatoid arthritis	Arthritis Research & Therapy	Investigar si la predicción de la respuesta terapéutica utilizando el nivel de IL-33 en suero es generalizable a todos los agentes biológicos, incluidos los inhibidores de TNF (TNFi) y no TNFi en la AR.	(58)
10	2018	Comparison of Plasma Cytokine levels before and after Treatment with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus-Associated Polyautoimmunity	Universitas Medica	probar la hipótesis de que las citocinas plasmáticas en pacientes con AR y poliautoinmunidad asociado a LES difieren antes y después del tratamiento con RTX.	(59)
11	2020	Going Further Comprehensive Disease Control of Rheumatoid Arthritis, Targeting Cytokines and Chemokines	Journal of Clinical Rheumatology	Dilucidar las citocinas y quimiocinas inhibidas por diferentes tratamientos (FARME sintéticos convencionales, FARME sintéticos biológicos y dirigidos) en la artritis reumatoide	(60)

Consideraciones para sugerir a las citocinas o quimiocinas como potenciales biomarcadores de la terapia con rituximab.

Para sugerir a las citocinas o quimiocinas evaluadas como posibles biomarcadores de la terapia con rituximab se tuvo en cuenta:

1. Que los resultados respecto al cambio de la citocina o quimiocina reportados fueran consistentes.
2. Que los resultados fueran al menos reportados en dos estudios independientes.

3. Que la citocina o quimiocina se encontrara involucrada en la fisiopatología de la artritis reumatoide.
4. Que los valores de la citocina o quimiocina sean precisos y reproducibles.

7.3 Citocinas y quimiocinas moduladas por el RTX y producidas por las células B

- **TNF- α**

TNF- α es una citocina proinflamatoria reguladora de la proliferación, supervivencia, diferenciación y apoptosis celular (61). Es producida principalmente por monocitos y macrófagos activados y muchas otras células, incluidas las células B, las células T y los fibroblastos (62). Esta citocina es una de las principales involucradas en la patogénesis de la AR, demostrándose un nivel alto de TNF- α en el líquido sinovial y el suero de los pacientes con esta enfermedad (63).

El TNF- α disminuyó en el suero de pacientes tratados con RTX con baja actividad de la enfermedad o remisión (60). Se ha propuesto que el TNF- α promueve la diferenciación y activación de los osteoclastos promotores de la AR (64,65), y por consiguiente, al eliminarse las células B productoras de esta citocina, podría conllevar a un mejoramiento clínico. Sumado a esto, las células B y las células T se coestimulan, conduciendo a la activación de las células T efectoras, y estas a su vez estimulan la producción de citocinas proinflamatorias incluido el TNF α por parte de monocitos, macrófagos y fibroblastos sinoviales (66). Posiblemente asociado a la eliminación de las células B autorreactivas, se interfiere en este proceso de activación de las células T efectoras, y como consecuencia disminuye el TNF- α , acompañado de la disminución de la actividad de la enfermedad (67). En conjunto, estos estudios evidencian la importancia de las células B secretoras de esta citocina en el desarrollo y mantenimiento del estado inflamatorio en la AR. Sin embargo, por las características de la investigación primaria, al ser un único ensayo de corte transversal, no se considera suficiente evidencia para proponer al TNF- α como marcador de actividad de la enfermedad o predictor de la respuesta clínica al RTX.

- **IL-8**

La IL-8 fue la primera quimiocina identificada como un factor quimiotáctico de neutrófilos y es secretada por monocitos, macrófagos, neutrófilos, células T, células B, fibroblastos, queratinocitos, condrocitos, células sinoviales, entre otras (68). Los niveles de IL-8 están elevados en el suero y el líquido sinovial de los pacientes con AR en algunos estudios; y estos niveles están relacionados con la gravedad de la inflamación (69–71). En un grupo de pacientes

con AR activa y FR positivo con una concentración basal baja de IL-8, inesperadamente se vio que la concentración sérica de IL-8 aumentó hasta 100 veces después de 8 semanas de la administración de RTX, a pesar de la mejoría clínica según criterios de EULAR (51). Los autores propusieron un posible mecanismo para este aumento, al mostrar que el tratamiento con RTX redujo el nivel de autoanticuerpos anti-IL-8, (seguramente por la depleción de las células B). Además, sugirieron que los complejos anticuerpo- anti-IL-8/IL-8, se depositan en la membrana del tejido sinovial pudiendo propiciar la respuesta inflamatoria. Finalmente hay que anotar que, en este mismo estudio, la IL-8 regresó a sus niveles basales en la semana 24 después del inicio de RTX, posiblemente reflejando la mejora de las condiciones clínicas y el establecimiento de una nueva homeostasis en los niveles de citocinas proinflamatorias (51). Fabre et al. reportaron disminución en los niveles de IL-8 sérica solamente en los pacientes con AR sin mejoría clínica a la terapia con RTX, mientras que los pacientes con mejoría clínica, a pesar de mostrar una tendencia hacia la disminución de la concentración de esta interleucina, no resultó ser significativa (50). De igual manera, Barahona et al no observaron diferencia significativa entre los niveles plasmáticos de IL-8 antes y después de la TDCB en un grupo pequeño de pacientes colombianos con AR, aunque los niveles se encontraron elevados en ambos momentos en comparación con los individuos sanos (59). Los resultados inconsistentes de las anteriores investigaciones sugieren que la disminución de la IL-8 no implica necesariamente la mejoría de la actividad de la enfermedad, aunque se encuentre involucrada en la osteoclastogénesis. Las fluctuaciones importantes los valores circulantes de la IL-8 a lo largo de la terapia con Rituximab no permiten establecer a la IL-8 como un marcador de respuesta clínica al tratamiento con RTX. Sin embargo, justifican el continuar estudiando esta citocina y particularmente las células B que secretan a la IL-8 en esta enfermedad.

- **IFN- γ**

El IFN- γ es una citocina secretada por las células NK, células Th1, células T citotóxicas, células B y macrófagos (72). Actúa en la activación de macrófagos, la promoción de la actividad citotóxica y la diferenciación de las células Th1, siendo además un mediador de la respuesta antiviral (73). En la AR, el IFN- γ juega un papel importante en la progresión de la enfermedad y se ha detectado en líquidos sinoviales y células T de tejidos sinoviales de pacientes con AR (74). El tratamiento con RTX que habían recibido individuos con AR con baja actividad de la enfermedad o remisión, mostró niveles séricos disminuidos del IFN- γ (60). Estos resultados son consecuentes con la depleción de las células B y la actividad proinflamatoria en la AR, indicando un papel importante

en la producción de IFN- γ por parte de las células B. Asimismo, apoyan la contribución de las células B en la regulación de la diferenciación de las células TCD4+, en particular las células Th1, productoras de IFN- γ en modelos animales (75). Al igual que el TNF- α , un único estudio de corte transversal no representa evidencia suficiente para proponer a esta citocina como un potencial marcador de la respuesta al tratamiento con rituximab.

- **IL-7**

La IL-7 es una citoquina pleiotrópica con funciones centrales en la modulación del desarrollo de las células T y B y la homeostasis de las células T (76). Es producida por las células B, los monocitos, las células dendríticas, células epiteliales y queratinocitos (62). La IL-7 se expresa en gran medida en el tejido sinovial de pacientes con artritis reumatoide y su nivel de expresión se correlaciona con la actividad de la enfermedad (77). Los niveles séricos de IL-7 y otras citocinas proinflamatorias disminuyeron significativamente junto con la actividad de la enfermedad posterior al tratamiento con RTX en un grupo de pacientes con AR activa (53). Los autores señalan que la mejoría clínica puede deberse a la reducción de la producción de esta interleucina junto con otras citocinas proinflamatorias evaluadas en este mismo estudio. De esta manera, se apoya la hipótesis del papel de las células B en el establecimiento y perpetuación de la inflamación y la autoinmunidad. Además, para proponer a la IL-7 como un potencial marcador de la actividad de la enfermedad o predictor de la respuesta clínica tras el RTX es necesario continuar estudiándola para confirmar y apoyar la evidencia aquí mencionada.

- **CCL19**

CCL19 es una quimiocina producida por células dendríticas foliculares y actúa en el tráfico y posicionamiento de células T, células B y células dendríticas dentro de los órganos linfoides secundarios (78). Se han encontrado aumentados los niveles de esta quimiocina en plasma y tejido sinovial de pacientes con AR en comparación con controles sanos (79,80). En un grupo de 208 pacientes, todos con enfermedad activa, al nivel elevado de CCL19 en suero basal se asoció con una mayor respuesta clínica al tratamiento con RTX, se correlacionó positivamente con los niveles de numerosos biomarcadores de activación de células B pero no se hallaron cambios significativos entre los valores de CCL19 antes y después de la TDCB (54). Sin embargo, los niveles en sangre de esta quimiocina se correlacionaron inversamente con los niveles de células B de memoria en sangre periférica (54). En otro estudio de los autores, los niveles de estas células están disminuidos y se correlacionan inversamente con los niveles de marcadores de

activación de células B en suero en la AR (81). En conjunto los resultados sugieren que hay una migración o secuestro de células B de memoria activadas patógenas hacia la sinovia en la AR. Los autores especulan que cuanto más elevada esté el CCL19 en la sangre, más células B de memoria (activadas) son atraídas al sitio de inflamación y más disminuyen las células B de memoria en sangre (54). Por lo anterior, aunque los autores proponen al CCL19 como un predictor de la respuesta a la TDBC con RTX en pacientes con AR, además de un indicador de los niveles circulantes de células B, pero es necesario clarificar con más investigaciones su potencial.

- **IL-10**

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria clave que mantiene el equilibrio de la respuesta inmunitaria, inhibiendo la producción de citocinas proinflamatorias y la activación de las células Th1, Th2, monocitos y macrófagos (82). Es producida por varios tipos de células, incluidas las células T, células B, monocitos, macrófagos y células dendríticas (62). Las concentraciones de esta citocina aumentan en el suero y en el líquido sinovial de pacientes con AR (83). El RTX disminuyó los niveles circulantes de IL-10 en individuos con AR activa acompañado de la disminución de la inflamación y la actividad de la enfermedad (53,60). Esta citocina aumenta en respuesta a la inflamación como un intento de mantenerla bajo control, pero no logra mitigar la inflamación articular, así que los hallazgos por efecto del RTX podrían explicarse no solo a la depleción de las células B, especialmente los diferentes subconjuntos de células Breg productoras de IL-10 (38), sino también a un mecanismo de retroalimentación negativa como consecuencia de la disminución en gran medida de las citocinas proinflamatorias (84), en este caso, posiblemente relacionado a las células Treg productoras de IL-10 (85). De igual manera, los estudios son sugerentes para plantear a la IL-10 como un eficaz marcador de la actividad de la enfermedad tras la respuesta clínica al rituximab.

- **TGF- β 1**

El TGF- β 1 es una citocina implicada en procesos celulares como hematopoyesis, proliferación, angiogénesis, diferenciación, migración y apoptosis celular (86). Es secretado por una variedad de células, incluidas las células epiteliales, fibroblastos y células inmunitarias, como eosinófilos, macrófagos, células T reguladoras y células B (62). A pesar de que es una citocina conocida como antiinflamatoria, en la artritis reumatoide los niveles elevados de TGF- β 1 se han asociado con el daño articular (87,88). En pacientes colombianos con AR se encontró una tendencia hacia el aumento de las concentraciones plasmáticas de TGF- β 1 después de la terapia con RTX,

sugiriendo un cambio de citocinas hacia la antiinflamación, no obstante, no hubo significancia estadística (59). Aunque no es claro que el TGF- β 1 pueda ser usado como predictor de la respuesta al rituximab, por ser una citocina clave en la fisiopatología de la AR, se sugiere su evaluación en futuros estudios de pacientes depletados de células B.

- **IL-6**

La IL-6 es una citocina con actividad pleiotrópica, secretada por diferentes células como las células endoteliales, fibroblastos, monocitos, células T, células B, granulocitos, células del músculo liso, eosinófilos, condrocitos, osteoblastos y mastocitos (62). Induce la producción de proteínas de fase aguda en hepatocitos y el tráfico y activación de leucocitos. Los pacientes con AR presentan niveles circulantes de IL-6 aumentados y su elevación se ha relacionado con las manifestaciones extraarticulares (89). En múltiples estudios los niveles séricos y plasmáticos de IL-6 disminuyeron en pacientes con respuesta clínica luego del tratamiento con RTX (50,53,55,59,60). En los pacientes no respondedores a la terapia los niveles de IL-6 aumentaron significativamente sugiriendo que la relación entre las células B y la IL-6 varía entre los diferentes grupos de pacientes (55). Los anteriores resultados corroboran la importancia de las células B como productoras de IL-6 y también como potenciadores de su producción en la artritis reumatoide y proponen a esta citocina como marcador eficaz de la actividad de la enfermedad en respuesta a la terapia con RTX.

- **IFN- α**

El IFN- α es una citocina con importantes efectos antivirales y participación en la modulación de la respuesta inmune innata y adaptativa las células dendríticas plasmocitoides (CDp) son las principales productoras de IFN- α , aunque todas las células nucleadas pueden producirla en respuesta a una infección viral (62). En pacientes con AR se han observado niveles incrementados de esta citocina en el suero y el líquido sinovial (90). En el tratamiento con RTX, en un grupo de pacientes con baja actividad de AR o remisión, los niveles séricos de IFN- α se encontraron disminuidos en un estudio de corte transversal (60). Se ha planteado que esta citocina podría aumentar el riesgo cardiovascular en la AR, ya que se ha asociado con un desequilibrio de las células progenitoras endoteliales en pacientes con AR, junto con daño endotelial y aterosclerosis acelerada. De este modo, al disminuirse los niveles de IFN- α luego de la TDCB, podría relacionarse a las células B con un papel en el incremento del riesgo de

desarrollar afecciones cardiovasculares de la artritis reumatoide (91). Debido a las características del estudio, se carece de suficiente evidencia para proponer a esta citocina como un biomarcador de la respuesta o predictor de la respuesta al rituximab, pero no se rechaza la hipótesis de su funcionalidad, por lo tanto, se recomendaría continuar investigando los efectos de la TDCB sobre el IFN- α .

7.4 Citocinas y quimiocinas moduladas por el RTX y producidas por otros linajes celulares diferentes a células B

- IL-18

La IL-18 es una citocina proinflamatoria potente, producida por monocitos macrófagos, células dendríticas mieloides, queratinocitos y sinoviocitos (62). Actúa estimulando la producción de IFN γ e induciendo la activación de las células NK y las células T en presencia de IL-12 (92). Los niveles de IL-18 se encuentran incrementados en el suero, líquido sinovial y tejido sinovial de pacientes con AR y se han asociado con la positividad a autoanticuerpos (93). En un estudio transversal, se reportó disminución de la IL-18 en el suero de pacientes con baja actividad de la AR o remisión, tratados con rituximab (60). Aún no es claro los mecanismos por los cuales disminuye la IL-18, sin embargo, podría deberse al aumento en los niveles de proteína de unión a IL-18 (IL-18 BP) libre, ya que, en una cohorte de 19 pacientes con linfoma se evidenció un aumento en los niveles plasmáticos de esta proteína luego de la primera dosis de RTX (94). La IL-18 BP actúa como un receptor señuelo que bloquea la actividad de IL-18. Esta proteína se une a IL18, evita la unión de IL-18 a su receptor y, por lo tanto, inhibe la producción de IFN- γ e inducida por IL-18 (95). Así pues, su incremento podría disminuir la inflamación y explicar en parte la mejoría clínica de los pacientes posterior a la aplicación de RTX. A pesar de su significativa disminución, se debe investigar más los efectos del rituximab sobre esta citocina antes de plantearla como un marcador.

- CXCL13

CXCL13 es una quimiocina clave involucrada en el posicionamiento y activación de células en sitios linfoides y extra-linfoides (96). Se une a su receptor afín CXCR5 y atrae células B que expresan CXCR5 y células T auxiliares foliculares. También permite la maduración de las células B en células plasmáticas y la producción de anticuerpos. CXCL13 es un atrayente de células B y

es crucial para la formación del centro germinal. Las células Th foliculares también exhiben respuestas quimiotácticas hacia CXCL13 (97). Los niveles elevados de CXCL13 sinovial en la AR se asocian con la presencia de agregados linfoides sinoviales que se asemejan a los centros germinales. CXCL13 se eleva en la AR, tanto en la enfermedad temprana como en la establecida y en la seropositiva como seronegativa (98,99). S. Rosengren et al. observaron la disminución significativa de los niveles séricos de CXCL13 en todos los pacientes con AR tratados con RTX coincidiendo con la depleción de células B independientemente del estado de respuesta (52). Los niveles basales no predijeron la respuesta a la terapia, sin embargo, los niveles bajos predijeron un menor retorno de células B a los 6 meses en comparación con el nivel basal alto. Sellam et al. no hallaron cambios en la concentración sérica de CXCL13 antes y después del RTX y tampoco se asoció esta citocina con un valor predictivo de la respuesta a este fármaco en pacientes con AR activa. Sin embargo, observaron una correlación positiva significativa entre CXCL13 y escalas de severidad, lo que sugiere que CXCL13 puede ser un marcador de actividad de la enfermedad, ya que está asociada con la inflamación sinovial observada en el examen clínico (54). Los diferentes efectos del RTX sobre CXCL13 sugieren que esta citocina no puede proponerse como predictor de la respuesta, mas no se descarta continuar investigándola.

- **CCL2/MCP-1**

El ligando 2 de quimiocina (CCL2) también conocido como proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) por sus siglas en inglés, es una quimiocina implicada en la regulación de la migración e infiltración de monocitos, macrófagos, células NK, basófilos y células T de memoria durante la inflamación (100–102). MCP-1 se expresa en gran medida en el suero, el líquido sinovial y el tejido sinovial de pacientes con AR y se ha asociado con la osteoclastogénesis, la migración de las células T efectoras al tejido sinovial de la AR y angiogénesis (103). Fabre et al. evaluaron los niveles de MCP-1 antes y después de 90 días de la terapia con RTX en un grupo de 46 pacientes con AR activa, encontrando que, tanto en el grupo de pacientes que respondieron a la TDCB como lo que no respondieron, los niveles de MCP-1 no cambiaron postratamiento, sin embargo, al comparar a los respondedores con los no respondedores en el día 90, se encontró que los niveles de esta quimiocina eran más altos (50). Estos resultados sugieren que la MCP-1/CCL2 no es un buen predictor de la respuesta al RTX, no obstante, sugieren que la MCP-1 podría contribuir a la patogenia de la AR de una forma dependiente de las células B.

- **EGF**

El factor de crecimiento epidérmico (EGF por sus siglas en inglés) es una citocina clave en la regulación del crecimiento, la supervivencia, la migración, la apoptosis, la proliferación y la diferenciación celular (104,105). Los niveles séricos y en el líquido sinovial de EGF en pacientes con AR se encuentran elevados, especialmente en pacientes con erosión ósea (106). Fabre et al. midieron los niveles séricos de EGF basales y post tratamiento con RTX en pacientes con AR activa. Los sujetos que no respondieron al RTX aumentaron sus niveles de EGF luego de la terapia, mientras que en los respondedores no hubo diferencia significativa. Al igual que con la MCP-1, los niveles de EGF fueron significativamente más altos en el grupo que respondió en el día 90 en comparación con los que no respondieron, de esta manera, pudiendo identificar un perfil de citocinas, EGF y MCP-1, que diferencia a los respondedores y no respondedores (50). Estos resultados confirman el papel clave de estas dos citocinas en la AR y confirman su importancia en la comprensión de la acción y la eficiencia de la bioterapia.

- IL-33

La IL-33 es una citocina proinflamatoria inductora de respuestas tipo 2 en células T e ILC a través de su receptor ST2 (107,108). Se expresa abundantemente en células epiteliales, células endoteliales, células similares a fibroblastos y oligodendrocitos (109). En los pacientes con AR, los niveles séricos de IL-33 aumentan en comparación con los controles normales y de la enfermedad (osteoartritis y artritis psoriásica) y sus niveles basales se han asociado con factores de riesgo cardiovascular (110,111). En un estudio de 185 pacientes con AR activa definida por DAS-28, posterior a la administración de RTX, la mayoría de ellos (76%) presentaban niveles indetectables de IL-33 (57). La detección de la IL-33 en suero basal se asoció con la predicción de la respuesta al RTX en pacientes con AR activa y la probabilidad de respuesta aumenta si la detección se da en sinergia con positividad a autoanticuerpos. Otro estudio no encontró asociación con la predicción de la respuesta clínica al RTX, aunque no se mostraron los cambios en los valores de la IL-33 (58). Los datos actualmente disponibles sobre el eje de la IL-33 en la AR son contradictorios y no permiten sacar una conclusión definitiva sobre su papel real en la patogénesis de la AR y, en consecuencia, sobre su posible relación con las células B (112). A pesar de ello, Susanne S. et al. (113) propusieron un papel protector especial de la IL-33 al inducir células Breg productoras de IL-10 en modelos murinos, por esta razón, la disminución de la IL33 por efecto del RTX podría ir de la mano con la disminución de los niveles circulantes de IL-10 como consecuencia del mecanismo de retroalimentación negativa frente a la disminución de

varias citocinas proinflamatorias. Si bien se menciona un posible papel predictor de la respuesta al RTX en un estudio bastante sólido, la evidencia continúa siendo contradictoria.

- **IL-15**

La IL-15 es una citocina secretada por diversas células como los monocitos, macrófagos, células dendríticas, células T CD4+ activadas, queratinocitos, fibroblastos y células del estroma de la médula ósea (62). Induce la diferenciación y proliferación de las células NK, T y B (114). La IL15 ha sido detectada en niveles aumentados en el suero y el líquido sinovial de pacientes con AR (115,116). Los niveles en suero de IL-15 disminuyeron progresivamente luego de tres ciclos de tratamiento con RTX en individuos con enfermedad activa, y se acompañó del aumento de las células Treg circulantes (56). La reducción de IL-15, como desencadenante de IL-17, podría estar involucrada en la disminución de la respuesta Th17 inducida por rituximab en pacientes con AR (115,117) y corregiría el equilibrio periférico Th17 / Treg alterado descrito en pacientes con AR (118). Así la mejoría clínica después del tratamiento con RTX en pacientes con AR se asocia con mecanismos relacionados con las células T de memoria/IL-15 más allá de las células B circulantes. Aunque este estudio demuestra la posibilidad de proponer a esta citocina como biomarcador de la actividad de la enfermedad luego de la terapia con RTX, es necesario obtener más evidencia similar a la reportada.

- **IL-2**

La IL-2 es secretada por las células T activadas, células dendríticas, células NK y célula T asesina natural, células linfoides innatas (ILC) y mastocitos (62). Es una citocina con funciones pleiotrópicas crucial para el mantenimiento de la homeostasis inmune, activa la proliferación de las células T y B efectoras y las células NK, induce el desarrollo de las células T reguladoras y actúa como factor de crecimiento para las células B, estimulando además la síntesis de anticuerpos (119). En la AR los niveles de IL-2 se han correlacionado con la actividad de la enfermedad y los niveles de autoanticuerpos (120). Se reportó que la disminución de los niveles séricos de IL-2 en pacientes con AR activa luego de 6 meses de tratamiento con RTX, podría explicar la disminución de la actividad de la enfermedad DAS-28 y la disminución de la discapacidad funcional (53). Siendo evidencia útil para sugerir a la IL-2 como biomarcador de la actividad de la enfermedad tras la respuesta clínica al RTX, sin embargo, carece de suficientes investigaciones para que sea válido proponerla. Por otra parte, se ha sugerido que la IL-2 es una

citocina que juega un papel clave en el control del equilibrio entre las células Treg y Th17 en la periferia y promueve fuertemente la diferenciación y/o función de las células Treg Foxp3 + (120,121). Además, se ha observado que hay un aumento compensatorio en la producción de IL-2 por las células T CD4+ cuando el número de células Treg disminuye (122). En los pacientes con AR activa muchos estudios han demostrado que, en comparación con los individuos sanos, el porcentaje de células Treg circulantes se reduce (123), mientras que en los pacientes en remisión el número de células Treg periféricas es significativamente mayor (120). Así, el RTX podría estar aumentando el número de células Treg en los pacientes con AR (56,124,125), lo que supondría la disminución de los niveles de la IL-2 y la mejoría clínica; indicando, además, un papel de las células B en la supresión de mecanismos reguladores.

Tabla 2. Citocinas y quimiocinas moduladas por el RTX y producidas por las células B

Citocinas Quimiocinas	Otras células productoras	Modulación posterior RTX	Referencia
PRO-INFLAMATORIAS			
TNF- α	CT, Mac, Fib	Disminuye	(60)
IL-8	Mac, N, CT, Cs	Contradictorio	(50,51,59)
IFN- γ	Mac, NK, CT	Disminuye	(60)
IL-7	Mac, M, CE	Disminuye	(53)
CCL19	CD	Igual	(54)
ANTI-INFLAMATORIAS			
IL-10	CT, Mac, M, CDs	Disminuye	(53,60)
TGF- β	CE, Fib, Mac, CT	Igual	(59)
DUAL			
IL-6	CE, Fib, Mac, CT, G, SMC, Eos, Cs, OB, M, Q	Disminuye	(50,53,55,59,60)
INF- α	CD	Disminuye	(60)

Tabla 3. Citocinas y quimiocinas moduladas por el RTX y producidas por otros linajes celulares

Citocinas Quimiocinas	Otras células productoras	Modulación posterior RTX	Referencia
PRO-INFLAMATORIAS			
IL-18	M, Mac, CD, Q, CE	Disminuye	(60)

CXCL13	CD	Disminuye	(52,54)
MCP-1	Mac, CE, Fib, SMC	Igual	(50)
EGF	Mac, CE	Igual	(50)
IL-33	CE, Fib	Disminuye	(57)
DUAL			
IL-15	M, Mac, CD, CT, Fib	Disminuye	(56)
IL-2	CT, CD, NK, M	Disminuye	(53)

Abreviaturas: CE: Células endoteliales, Fib: fibroblastos, Mac: macrófagos, CT: células T, CB: células B, G: granulocitos, SMC: células del músculo liso, Eos: eosinófilos, Cs: condrocitos, OB: osteoblastos, M: mastocitos, Q: queratinocitos, CD: Células dendríticas, N: neutrófilos, NK: células naturales asesinas

8. Conclusiones y recomendaciones

Luego de retirar a las células B CD20+ se observó la disminución de la mayoría de las citocinas proinflamatorias, y en consecuencia la mejoría clínica de los pacientes, por lo cual, las células B autorreactivas al producir citocinas y quimiocinas estarían condicionando y propiciando el ambiente proinflamatorio clave para el desarrollo no solo de la enfermedad articular sino las manifestaciones a nivel sistémico. En ese sentido, los efectos del tratamiento con RTX sobre las citocinas y quimiocinas circulantes en pacientes con artritis reumatoide apoyan y sustentan la hipótesis del papel patogénico de las células B en el desarrollo y potenciación de la inflamación en esta enfermedad por medio de la secreción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Por otro lado, la evidencia aportada por los ensayos con RTX sobre las citocinas antiinflamatorias, típicamente producidas por las células Breg, sugiere que este subconjunto de células podría actuar de forma activa en la AR al secretar IL-10, seguramente tratando de contrarrestar la elevada producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, siendo que al disminuir las últimas también lo hace la IL-10. No obstante, las afirmaciones sobre las células Breg en esta revisión son inconclusas, ya que la otra citocina importante producida por las Breg, el TGF- β , no presentó evidencia significativa.

Los biomarcadores, también conocidos como marcadores biológicos, son moléculas que se asocian con la presencia de la enfermedad, su actividad y o pronóstico (126). Un biomarcador con valor predictivo da información sobre el efecto de una intervención terapéutica en un paciente, como por ejemplo el RTX, y puede ser un objetivo para la terapia. Esto proporciona beneficios como el de enfoque individualizado que permitirá a los pacientes recibir o no el tratamiento sin una exposición innecesaria a efectos secundarios potencialmente negativos. Aunque es difícil comparar datos entre estudios heterogéneos, está claro que, las respuestas a los agentes biológicos como el RTX, varían mucho entre las diferentes poblaciones de pacientes, con diferencias particulares según la duración y la reversibilidad de la enfermedad (34). Un biomarcador debe poder medirse con precisión y exactitud y debe ser reproducible, de tal manera que debe tener poder predictivo similar en otras poblaciones o en otros estudios de tratamiento relacionados (126). Cuando no se muestra una respuesta clara al tratamiento en pacientes con un marcador potencial, esos marcadores no pueden considerarse predictivos de la respuesta, por esta razón, la IL-8, CXCL13, TGF- β 1, el MCP-1 y el EGF no parecen ser buenos biomarcadores que predicen la respuesta al RTX, pues los resultados fueron contradictorios e inconclusos, pero no se descarta la necesidad de continuar evaluando los efectos de este fármaco en este grupo de citocinas (50,51,59). Otras citocinas como el TNF- α , IL-7, IL-2, IL-15, IFN- γ , INF- α e IL-18 aunque tuvieron una disminución clara en los pacientes respondedores, solo

se reportaron en un artículo en solitario, incluso en estudios de corte transversal, por tal motivo tampoco parecen predecir la respuesta al RTX (50,53,60,115). En el caso de la CCL19 e IL-33, lo autores asocian a estas citocinas con un valor predictivo de la respuesta al RTX, sin embargo, al igual que el grupo anterior, han sido estudios únicos, por lo que se recomendaría continuar estudiando este par de citocinas (54,57,58). La IL10 y la IL-6 podrían proponerse como marcadores de la actividad de la enfermedad tras la administración de RTX, en especial la IL-6, ya que en los diversos estudios donde se evaluó mostró una respuesta clara y uniforme en los pacientes con repuesta clínica luego del tratamiento con rituximab (53,59).

Actualmente se administran a los pacientes con AR terapias dirigidas al TNF- α , la IL-6 y la IL-1 como el Adalimumab y Infliximab (anticuerpos monoclonales dirigidos al TNF- α), el Tocilizumab (anticuerpo monoclonal dirigido al receptor de la IL-6) y el Anakinra (forma humana recombinante recombinante del IL-1R α), medicamentos situados dentro del grupo de los FARME biológicos (34). Algunas citocinas estudiadas en esta revisión se han evaluado como blancos terapéuticos, como la IL-15 y la IL-7, las cuales ya presentan fármacos dirigidos con pruebas de fase completadas, mientras que otros fármacos dirigidos a la IL-18 y la IL-33 se encuentran en proceso de planificación (127). Los hallazgos de esta revisión recalcan también la necesidad de desarrollar blancos terapéuticos hacia estas citocinas, pues se reafirmó que cumplen funciones proinflamatorias en la AR y además se corroboró su papel clave en la patogenia de la enfermedad dependiente de las células B, al encontrarse la mejoría clínica de la artritis reumatoide en los pacientes gracias a la reducción de sus niveles circulantes luego de la TDCB con RTX.

9. Referencias

1. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018;4(1):18001. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
2. Mathers CD, Stein C, Fat DM, Rao C, Inoue M, Tomijima N, et al. Global burden of disease 2000: version 2 methods and results. *Glob Program Evid Heal Policy Discuss* [Internet]. 2002;(50):108. Available from: <http://www.who.int/entity/healthinfo/paper50.pdf>
3. Fang Q, Zhou C, Nandakumar KS. Molecular and Cellular Pathways Contributing to Joint Damage in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2020 Mar 17;2020:3830212. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32256192>
4. Garcia-Montoya L, Villota-Eraso C, Yusof MYM, Vital EM, Emery P. Lessons for rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(8):e497–509.
5. Franco-Aguirre JQ, Cardona-Arias JA. Impacto de la Artritis Reumatoide sobre la funcionalidad física y la calidad de vida relacionada con la salud: Metaanálisis 2003-2013. *Biomed Vol 1 (2015)DO - 103823/5002* [Internet]. 2015 Sep 26; Available from: <http://imed.pub/ojs/index.php/biomed/article/view/1338>
6. MCINTOSH E. THE COST OF RHEUMATOID ARTHRITIS. *Rheumatology* [Internet]. 1996 Aug 1;35(8):781–90. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/35.8.781>
7. Fazal S, Khan M, Nishi S, Alam F, Zarin N, Tariful B, et al. A Clinical Update and Global Economic Burden of Rheumatoid Arthritis. *Endocr Metab Immune Disord - Drug Targets(Formerly Curr Drug Targets - Immune Endocr Metab Disord*. 2018 Feb 16;18:98–109.
8. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* [Internet]. 2020;110(January):102400. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102400>
9. Lino AC, Dörner T, Bar-Or A, Fillatreau S. Cytokine-producing B cells: a translational view on their roles in human and mouse autoimmune diseases. *Immunol Rev*. 2016;
10. Volkov M, van Schie KA, van der Woude D. Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunol Rev*. 2020;294(1):148–63.
11. Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-Macías S, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D. Prevalence of rheumatoid arthritis in Colombia based on information from the Ministry of Health registry. *Rev Colomb Reumatol*. 2019;26(2):83–7.
12. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2000 Jan 1;43(1):30–7. Available from: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200001\)43:1%3C30::AID-ANR5%3E3.0.CO](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200001)43:1%3C30::AID-ANR5%3E3.0.CO)
13. Guo S, Xu L, Chang C, Zhang R, Jin Y, He D. Epigenetic Regulation Mediated by Methylation in the Pathogenesis and Precision Medicine of Rheumatoid Arthritis. *Front Genet*. 2020;11.
14. Nemtsova M V, Zaletaev D V, Bure I V, Mikhaylenko DS, Kuznetsova EB, Alekseeva EA, et al. Epigenetic Changes in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis [Internet]. Vol. 10, *Frontiers in Genetics*. 2019. p. 570. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2019.00570>
15. Ntougkos E, Chouvardas P, Roumelioti F, Ospelt C, Frank-Bertoncelj M, Filer A, et al. Genomic Responses of Mouse Synovial Fibroblasts During Tumor Necrosis Factor–Driven

- Arthritogenesis Greatly Mimic Those in Human Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2017 Aug 1;69(8):1588–600. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.40128>
16. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol* [Internet]. 2014;35(3):347–69. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091302214000466>
 17. Alpizar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Aug;56(8):1254–63.
 18. Ishikawa Y, Terao C. The Impact of Cigarette Smoking on Risk of Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Cells*. 2020;9.
 19. Webber MP, Moir W, Glaser MS, Hall C, Berman J, Qayyum B, et al. Nested Case–Control Study of Selected Systemic Autoimmune Diseases in World Trade Center Rescue/Recovery Workers. *Arthritis Rheumatol*. 2017;67(5):1369–76.
 20. Stolt P, Källberg H, Lundberg I, Sjögren B, Klareskog L, Alfredsson L. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):582–6.
 21. Mehri F, Jenabi E, Bashirian S, Shahna FG, Khazaei S. The association Between Occupational Exposure to silica and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: A MetaAnalysis. *Saf Health Work* [Internet]. 2020;11(2):136–42. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2093791119308741>
 22. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* [Internet]. 2020;110(January):102400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31980337>
 23. Rooney CM, Mankia K, Emery P. The Role of the Microbiome in Driving RA-Related Autoimmunity. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8(September).
 24. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013 Nov;2:e01202.
 25. Alpizar-Rodríguez D, Lesker TR, Gronow A, Gilbert B, Raemy E, Lamacchia C, et al. *Prevotella copri* in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2019 May 1;78(5):590 LP – 593. Available from: <http://ard.bmj.com/content/78/5/590.abstract>
 26. Darrah E, Andrade F. Rheumatoid arthritis and citrullination. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2018;30(1). Available from: https://journals.lww.com/co-rheumatology/Fulltext/2018/01000/Rheumatoid_arthritis_and_citrullination.13.aspx
 27. Holers VM. Autoimmunity to citrullinated proteins and the initiation of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2013;25(6):728–35. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0952791513001957>
 28. Weyand CM, Goronzy JJ. The immunology of rheumatoid arthritis. *Nat Immunol* [Internet]. 2021;22(1):10–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00816-x>
 29. Reijm S, Kissel T, Toes REM. Checkpoints controlling the induction of B cell mediated autoimmunity in human autoimmune diseases. *Eur J Immunol* [Internet]. 2020 Dec 1;50(12):1885–94. Available from: <https://doi.org/10.1002/eji.202048820>
 30. Halverson R, Torres RM, Pelanda R. Receptor editing is the main mechanism of B cell tolerance toward membrane antigens. *Nat Immunol* [Internet]. 2004;5(6):645–50. Available from: <https://doi.org/10.1038/ni1076>

31. Samuels J, Ng Y-S, Paget D, Meffre E. Impaired early B-cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2005;7(1):P78. Available from: <https://doi.org/10.1186/ar1599>
32. Menard L, Samuels J, Ng Y-S, Meffre E. Inflammation-independent defective early B cell tolerance checkpoints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011 May 1;63(5):1237–45. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.30164>
33. Rapetti L, Chavele K-M, Evans CM, Ehrenstein MR. B cell resistance to Fas-mediated apoptosis contributes to their ineffective control by regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Jan 1;74(1):294 LP – 302. Available from: <http://ard.bmj.com/content/74/1/294.abstract>
34. Emery P, Dörner T. Optimising treatment in rheumatoid arthritis: a review of potential biological markers of response. *Ann Rheum Dis*. 2011 Dec;70(12):2063–70.
35. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006 May;54(5):1390–400.
36. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JCW, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman-Smith M, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2003 Aug 1;48(8):2146–54. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.11181>
37. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JJ, Weyand CM. T Cell Activation in Rheumatoid Synovium Is B Cell Dependent. *J Immunol* [Internet]. 2001 Oct 15;167(8):4710 LP – 4718. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/167/8/4710.abstract>
38. Jansen K, Cevhertas L, Ma S, Satitsuksanoa P, Akdis M, van de Veen W. Regulatory B cells, A to Z. *Allergy*. 2021 Feb;n/a(n/a).
39. Mauri C, Menon M. Human regulatory B cells in health and disease: therapeutic potential. *J Clin Invest* [Internet]. 2017 Mar 1;127(3):772–9. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI85113>
40. Flores-Borja F, Bosma A, Ng D, Reddy V, Ehrenstein MR, Isenberg DA, et al. CD19+CD24hiCD38hi B Cells Maintain Regulatory T Cells While Limiting TH1 and TH17 Differentiation. *Sci Transl Med* [Internet]. 2013 Feb 20;5(173):173ra23. Available from: <http://stm.sciencemag.org/content/5/173/173ra23.abstract>
41. Filella X, Molina R, Ballesta AM. Estructura y función de las citocinas. *Med Integr* [Internet]. 2002;39(2):63–71. Available from: file:///02109433/0000003900000002/v0_201306031103/13026682/v0_201306031103/es/main.assets
42. Giles JT. Extra-articular Manifestations and Comorbidity in Rheumatoid Arthritis: Potential Impact of Pre-Rheumatoid Arthritis Prevention. *Clin Ther* [Internet]. 2019 Jul 1;41(7):1246–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.04.018>
43. Minsalud. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. Guía completa. 2014.
44. Belmonte Serrano MÁ. ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideraciones clínicas y escenarios de simulación. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2008;4(5):183–90. Available from: file:///1699258X/0000004000000005/v1_201305061804/S1699258X08724628/v1_201305061804/es/main.assets

45. Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells* [Internet]. 2020 Apr 3;9(4):880. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32260219>
46. Bugatti S, Vitolo B, Caporali R, Montecuccio C, Manzo A. B cells in rheumatoid arthritis: from pathogenic players to disease biomarkers. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014/04/29. 2014;2014:681678. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24877127>
47. Gingele S, Skripuletz T, Jacobs R. Role of CD20(+) T cells in multiple sclerosis: implications for treatment with ocrelizumab. *Neural Regen Res* [Internet]. 2020 Apr;15(4):663–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31638088>
48. Romão VC, Vital EM, Fonseca JE, Buch MH. Right drug, right patient, right time: aspiration or future promise for biologics in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2017 Oct 24;19(1):239. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29065909>
49. Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, van Roon JA, Vos K, van Westing DM, et al. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Dec 1;62(12):3607–14. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.27702>
50. Fabre S, Guisset C, Tatem L, Dossat N, Dupuy AM, Cohen JD, et al. Protein biochip array technology to monitor rituximab in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(3):395–402.
51. Keren Z, Braun-Moscovici Y, Markovits D, Rozin A, Nahir M, Balbir-Gurman A, et al. Depletion of B lymphocytes in rheumatoid arthritis patients modifies IL-8-anti-IL-8 autoantibody network. *Clin Immunol*. 2009;133(1):108–16.
52. Rosengren S, Wei N, Kalunian KC, Kavanaugh A, Boyle DL. CXCL13: A novel biomarker of B-cell return following rituximab treatment and synovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011;50(3):603–10.
53. Hasan E, Olusi S, Al-Awadhi A, Mokaddem K, Sharma P, George S. Effects of rituximab treatment on the serum concentrations of vitamin D and interleukins 2, 6, 7, and 10 in patients with rheumatoid arthritis. *Biol Targets Ther*. 2012;6:31–5.
54. Sellam J, Rouanet S, Hendel-Chavez H, Miceli-Richard C, Combe B, Sibilia J, et al. CCL19, a B cell chemokine, is related to the decrease of blood memory B cells and predicts the clinical response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013 Sep;65(9):2253–61.
55. Das S, Vital EM, Horton S, Bryer D, El-Sherbiny Y, Rawstron AC, et al. Abatacept or tocilizumab after rituximab in rheumatoid arthritis? An exploratory study suggests nonresponse to rituximab is associated with persistently high IL-6 and better clinical response to IL-6 blocking therapy. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):909–12.
56. Díaz-Torné C, Ortiz de Juana MA, Geli C, Cantó E, Laiz A, Corominas H, et al. Rituximab-induced interleukin-15 reduction associated with clinical improvement in rheumatoid arthritis. *Immunology*. 2014;142(3):354–62.
57. Sellam J, Rivière E, Courties A, Rouzairé PO, Toluoso B, Vital EM, et al. Serum IL-33, a new marker predicting response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):1–8.
58. Rivière E, Sellam J, Pascaud J, Ravnaud P, Gottenberg JE, Mariette X. Serum IL-33 level is associated with auto-antibodies but not with clinical response to biologic agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):18–20.
59. Barahona Correa JE, Franco Cortés MA, Ángel Uribe J, Rodríguez Camacho LS. Comparison of Plasma Cytokine Levels before and after Treatment with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus-Associated Polyautoimmunity. *Univ Médica*. 2018;59(3):1–16.

60. Chavarria-Avila E, Vazquez-Del Mercado M, Pizano-Martínez O, Roman-Lugo G, ArronaRios K, Perez-Vazquez F, et al. Going Further Comprehensive Disease Control of Rheumatoid Arthritis, Targeting Cytokines and Chemokines. *JCR J Clin Rheumatol*. 2020;Publish Ah(00):1–8.
61. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008 Jan;214(2):149–60.
62. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, et al. Interleukins (from IL1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138 4:984–1010.
63. Tetta C, Camussi G, Modena V, Di Vittorio C, Baglioni C. Tumour necrosis factor in serum and synovial fluid of patients with active and severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1990 Sep;49(9):665–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1700672>
64. Luo G, Li F, Li X, Wang Z, Zhang B. TNF- α and RANKL promote osteoclastogenesis by upregulating RANK via the NF- κ B pathway. *Mol Med Rep*. 2018;17:6605–11.
65. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S, et al. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med* [Internet]. 2000 Jan 17;191(2):275–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10637272>
66. Weyand CM, Goronzy JJ, Takemura S, Kurtin PJ. Cell-cell interactions in synovitis: Interactions between T cells and B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2000;2(6):457. Available from: <https://doi.org/10.1186/ar128>
67. Farrugia M, Baron B. The role of TNF- α in rheumatoid arthritis: a focus on regulatory T cells. *J Clin Transl Res* [Internet]. 2016 Sep 15;2(3):84–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30873466>
68. Brennan K, Zheng J. Interleukin 8. In: Enna SJ, Bylund DBBTTCP, editors. New York: Elsevier; 2007. p. 1–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080552323619166>
69. Al-hassan AA, Hamzah MO, Al-ghurabei BH. Effect of Methotrexate on Serum Levels of IL-1 α and IL -8 in Rheumatoid Arthritis. 2013;12(3):404–8.
70. Morita T, Shima Y, Fujimoto K, Tsuboi H, Saeki Y, Narazaki M, et al. Anti-receptor activator of nuclear factor κ B ligand antibody treatment increases osteoclastogenesis-promoting IL8 in patients with rheumatoid arthritis. *Int Immunol*. 2019 Apr;31(5):277–85.
71. Gorlino C V, Dave MN, Blas R, Crespo MI, Lavanchy A, Tamashiro H, et al. Association between levels of synovial anti-citrullinated peptide antibodies and neutrophil response in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* [Internet]. 2018 Sep 1;48(9):1563–72. Available from: <https://doi.org/10.1002/eji.201847477>
72. Burke JD, Young HA. IFN- γ : A cytokine at the right time, is in the right place. *Semin Immunol* [Internet]. 2019/06/17. 2019 Jun;43:101280. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31221552>
73. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol*. 2004 Feb;75(2):163–89.
74. Yu X, Song Z, Rao L, Tu Q, Zhou J, Yin Y, et al. Synergistic induction of CCL5, CXCL9 and CXCL10 by IFN- γ and NLRs ligands on human fibroblast-like synoviocytes-A potential immunopathological mechanism for joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2020 Mar;82:106356.
75. Bouaziz J-D, Yanaba K, Venturi GM, Wang Y, Tisch RM, Poe JC, et al. Therapeutic B cell depletion impairs adaptive and autoreactive CD4+ T cell activation in mice. *Proc Natl Acad*

- Sci U S A [Internet]. 2007/12/19. 2007 Dec 26;104(52):20878–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18093919>
76. Fry TJ, Mackall CL. Interleukin-7: from bench to clinic. *Blood* [Internet]. 2002 Jun 1;99(11):3892–904. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.V99.11.3892>
 77. Churchman S, El-Jawhari J, Burska A, Parmar R, Goëb V, Conaghan P, et al. Modulation of peripheral T-cell function by interleukin-7 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16.
 78. Yan Y, Chen R, Wang X, Hu K, Huang L, Lu M, et al. CCL19 and CCR7 Expression, Signaling Pathways, and Adjuvant Functions in Viral Infection and Prevention . Vol. 7, *Frontiers in Cell and Developmental Biology* . 2019. p. 212.
 79. Pickens SR, Chamberlain ND, Volin M V, Pope RM, Mandelin 2nd AM, Shahrara S. Characterization of CCL19 and CCL21 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011 Apr;63(4):914–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21225692>
 80. Ellingsen T, Hansen I, Thorsen J, Møller BK, Tarp U, Lottenburger T, et al. Upregulated baseline plasma CCL19 and CCR7 cell-surface expression on monocytes in early rheumatoid arthritis normalized during treatment and CCL19 correlated with radiographic progression. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2014 Mar 1;43(2):91–100. Available from: <https://doi.org/10.3109/03009742.2013.803149>
 81. Sellam J, Rouanet S, Hendel-Chavez H, Abbed K, Sibilia J, Tebib J, et al. Blood memory B cells are disturbed and predict the response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011 Dec 1;63(12):3692–701. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.30599>
 82. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med* [Internet]. 2020 Jan 6;217(1):e20190418. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31611251>
 83. Cush JJ, Splawski JB, Thomas R, Mcfarlin JE, Schulze-Koops H, Davis LS, et al. Elevated interleukin-10 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1995 Jan 1;38(1):96–104. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.1780380115>
 84. Alexander AF, Forbes H, Miller-Jensen K. Single-cell secretion analysis reveals a dual role for IL-10 in restraining and resolving the TLR4-induced inflammatory response. *bioRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.10.22.351254. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2020/10/23/2020.10.22.351254.abstract>
 85. Bedke T, Muscate F, Soukou S, Gagliani N, Huber S. IL-10-producing T cells and their dual functions. *Semin Immunol* [Internet]. 2019;44:101335. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104453231930017X>
 86. Kubiczкова L, Sedlarikova L, Hajek R, Sevcikova S. TGF- β – an excellent servant but a bad master. *J Transl Med* [Internet]. 2012;10(1):183. Available from: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-183>
 87. Yamanishi Y, Boyle DL, Clark M, Maki RA, Tortorella MD, Arner EC, et al. Expression and Regulation of Aggrecanase in Arthritis: The Role of TGF- β . *J Immunol* [Internet]. 2002 Feb 1;168(3):1405 LP – 1412. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/168/3/1405.abstract>
 88. Mieliauskaite D, Venalis P, Dumalakiene I, Venalis A, Distler J. Relationship between serum levels of TGF- β 1 and clinical parameters in patients with rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome secondary to rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* [Internet]. 2009 Jan 1;42(4):356–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/08916930902831977>

89. Wang J, Devenport J, Low J, Yu D, Hitraya E. Relationship Between Baseline and Early Changes in C-Reactive Protein and Interleukin-6 Levels and Clinical Response to Tocilizumab in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68:882–5.
90. Rodríguez-Carrio J, Alperi-López M, López P, Ballina-García FJ, Suárez A. Heterogeneity of the Type I Interferon Signature in Rheumatoid Arthritis: A Potential Limitation for Its Use As a Clinical Biomarker. *Front Immunol*. 2018;8.
91. Rodríguez-Carrio J, de Paz B, López P, Prado C, Alperi-López M, Ballina-García FJ, et al. IFN α Serum Levels Are Associated with Endothelial Progenitor Cells Imbalance and Disease Features in Rheumatoid Arthritis Patients. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan 21;9(1):e86069. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086069>
92. Samarani S, Allam O, Sagala P, Aldabah Z, Jenabian M-A, Mehraj V, et al. Imbalanced production of IL-18 and its antagonist in human diseases, and its implications for HIV-1 infection. *Cytokine*. 2016;82:38–51.
93. Volin M V, Koch AE. Interleukin-18: A Mediator of Inflammation and Angiogenesis in Rheumatoid Arthritis. *J Interf Cytokine Res*. 2011 Aug;31(10):745–51.
94. Robertson MJ, Kline J, Struemper H, Koch KM, Bauman JW, Gardner OS, et al. A dose-escalation study of recombinant human interleukin-18 in combination with rituximab in patients with non-hodgkin Lymphoma. *J Immunother* [Internet]. 2013 Jul [cited 2021 Apr 26];36(6):331–41. Available from: [/pmc/articles/PMC3770482/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24444482/)
95. O'Shea JJ, Gadina M, Siegel RM, Farber J. Cytokines. In: *Rheumatology: Sixth Edition*. Elsevier Inc.; 2015. p. 99–112.
96. Cosgrove J, Novkovic M, Albrecht S, Pikor NB, Zhou Z, Onder L, et al. B cell zone reticular cell microenvironments shape CXCL13 gradient formation. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 May 8];11(1):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-02017135-2>
97. Rubio AJ, Porter T, Zhong X. Duality of B Cell-CXCL13 Axis in Tumor Immunology. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Oct 21;11:521110. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33193299>
98. Bechman K, Dalrymple A, Southey-Bassols C, Cope AP, Galloway JB. A systematic review of CXCL13 as a biomarker of disease and treatment response in rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol*. 2020 Nov;4(1):70.
99. Bao Y-Q, Wang J-P, Dai Z-W, Mao Y-M, Wu J, Guo H-S, et al. Increased circulating CXCL13 levels in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2020;39(1):281–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04775-z>
100. Bischoff SC, Krieger M, Brunner T, Dahinden CA. Monocyte chemotactic protein 1 is a potent activator of human basophils. *J Exp Med* [Internet]. 1992 May 1;175(5):1271–5. Available from: <https://doi.org/10.1084/jem.175.5.1271>
101. Conti P, Boucher W, Letourneau R, Feliciani C, Reale M, Barbacane RC, et al. Monocyte chemotactic protein-1 provokes mast cell aggregation and [3H]5HT release. *Immunology* [Internet]. 1995 Nov;86(3):434–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8550082>
102. Carr MW, Roth SJ, Luther E, Rose SS, Springer TA. Monocyte chemoattractant protein 1 acts as a T-lymphocyte chemoattractant. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1994 Apr 26;91(9):3652 LP – 3656. Available from: <http://www.pnas.org/content/91/9/3652.abstract>
103. Moadab F, Khorramdelazad H, Abbasifard M. Role of CCL2/CCR2 axis in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis: Latest evidence and therapeutic approaches. *Life Sci*. 2021 Mar;269:119034.

104. Lindsey S, Langhans SA. Epidermal growth factor signaling in transformed cells. *Int Rev Cell Mol Biol* [Internet]. 2015 [cited 2021 May 8];314:1–41. Available from: [/pmc/articles/PMC4888053/](#)
105. Wee P, Wang Z. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2017 May 17 [cited 2021 May 8];9(5). Available from: [/pmc/articles/PMC5447962/](#)
106. Nah S-S, Won H-J, Ha E, Kang I, Cho HY, Hur S-J, et al. Epidermal growth factor increases prostaglandin E2 production via ERK1/2 MAPK and NF-kB pathway in fibroblast like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2009;30:443–9.
107. Moulin D, Donzé O, Talabot-Ayer D, Mézin F, Palmer G, Gabay C. Interleukin (IL)-33 induces the release of pro-inflammatory mediators by mast cells. *Cytokine* [Internet]. 2007 Dec [cited 2021 May 8];40(3):216–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18023358/>
108. Louten J, Rankin AL, Li Y, Murphy EE, Beaumont M, Moon C, et al. Endogenous IL-33 enhances Th2 cytokine production and T-cell responses during allergic airway inflammation. *Int Immunol*. 2011 May;23(5):307–15.
109. Cayrol C, Girard J-P. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunol Rev*. 2018 Jan;281(1):154–68.
110. Matsuyama Y, Okazaki H, Tamemoto H, Kimura H, Kamata Y, Nagatani K, et al. Increased levels of interleukin 33 in sera and synovial fluid from patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(1):18–25.
111. Talabot-Ayer D, McKee T, Gindre P, Bas S, Baeten DL, Gabay C, et al. Distinct serum and synovial fluid interleukin (IL)-33 levels in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2012;79(1):32–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X11000261>
112. Alunno A, Carubbi F, Giacomelli R, Gerli R. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: New players and therapeutic targets. *BMC Rheumatol*. 2017;1(1):1–13.
113. Sattler S, Ling G-S, Xu D, Hussaarts L, Romaine A, Zhao H, et al. IL-10-producing regulatory B cells induced by IL-33 (BregIL-33) effectively attenuate mucosal inflammatory responses in the gut. *J Autoimmun* [Internet]. 2014;50:107–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841114000377>
114. Patidar M, Yadav N, Dalai SK. Interleukin 15: A key cytokine for immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016;31:49–59.
115. Baslund B, Tvede N, Danneskiold-Samsoe B, Larsson P, Panayi G, Petersen J, et al. Targeting interleukin-15 in patients with rheumatoid arthritis: A proof-of-concept study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Sep [cited 2021 May 8];52(9):2686–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16142748/>
116. McInnes IB, Al-Mughales J, Field M, Leung BP, Huang FP, Dixon R, et al. The role of interleukin-15 in T-cell migration and activation in rheumatoid arthritis. *Nat Med* [Internet]. 1996 [cited 2021 May 8];2(2):175–82. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm0296-175>
117. van de Veerdonk FL, Lauwerys B, Marijnissen RJ, Timmermans K, Di Padova F, Koenders MI, et al. The anti-CD20 antibody rituximab reduces the Th17 cell response. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011 Jun 1;63(6):1507–16. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.30314>
118. Benito-Miguel M, García-Carmona Y, Balsa A, Pérez de Ayala C, Cobo-Ibáñez T, Martín-

- Mola E, et al. A Dual Action of Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblast IL-15 Expression on the Equilibrium between CD4+CD25+ Regulatory T Cells and CD4+CD25- Responder T Cells. *J Immunol* [Internet]. 2009 Dec 15;183(12):8268 LP – 8279. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/183/12/8268.abstract>
119. Gaffen SL, Liu KD. Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications. *Cytokine* [Internet]. 2004;28(3):109–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466604002200>
 120. Li B, Guo Q, Wang Y, Su R, Gao C, Zhao J, et al. Increased Serum Interleukin-2 Levels Are Associated with Abnormal Peripheral Blood Natural Killer Cell Levels in Patients with Active Rheumatoid Arthritis. Guan Q, editor. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:6108342.
 121. Kosmaczewska A, Ciszak L, Swierkot J, Szteblich A, Kosciow K, Frydecka I. Exogenous IL-2 Controls the Balance in Th1, Th17, and Treg Cell Distribution in Patients with Progressive Rheumatoid Arthritis Treated with TNF-Alpha Inhibitors. *Inflammation* [Internet]. 2015;38(2):765–74. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10753-014-9987-x>
 122. Amado IF, Berges J, Luther RJ, Mailhé M-P, Garcia S, Bandeira A, et al. IL-2 coordinates IL-2-producing and regulatory T cell interplay. *J Exp Med* [Internet]. 2013 Nov 18;210(12):2707–20. Available from: <https://doi.org/10.1084/jem.20122759>
 123. Alunno A, Manetti M, Caterbi S, Ibba-Manneschi L, Bistoni O, Bartoloni E, et al. Altered Immunoregulation in Rheumatoid Arthritis: The Role of Regulatory T Cells and Proinflammatory Th17 Cells and Therapeutic Implications. Girard D, editor. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2015;2015:751793. Available from: <https://doi.org/10.1155/2015/751793>
 124. Sfrikakis PP, Souliotis VL, Fragiadaki KG, Moutsopoulos HM, Boletis JN, Theofilopoulos AN. Increased expression of the FoxP3 functional marker of regulatory T cells following B cell depletion with rituximab in patients with lupus nephritis. *Clin Immunol* [Internet]. 2007;123(1):66–73. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661606009946>
 125. Hamel KM, Cao Y, Ashaye S, Wang Y, Dunn R, Kehry MR, et al. B cell depletion enhances T regulatory cell activity essential in the suppression of arthritis. *J Immunol* [Internet]. 2011/09/23. 2011 Nov 1;187(9):4900–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21948985>
 126. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2010 Nov;5(6):463–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20978388>
 127. Alam J, Jantan I, Bukhari SNA. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2017;92:615–33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332217311319>