



ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Efecto del Rituximab sobre los niveles circulantes de citocinas y quimiocinas producidas o no por los linfocitos B en pacientes con Artritis Reumatoide

Angie Katherine Segura-González¹, Catherin Tovar-Sánchez², Manuel A. Franco-Cortés³, Luz Stella Rodríguez-Camacho⁴¹ Estudiante de Bacteriología, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.² Joven Investigadora, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia.³ Profesor Titular, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia.⁴ Profesora Asociada, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

RESUMEN

PALABRAS CLAVE*Artritis Reumatoide;**Citocinas;**Linfocitos B;**Quimiocinas;**Rituximab***KEYWORDS***Rheumatoid Arthritis;**B-Lymphocytes;**Chemokines;**Cytokines;**Rituximab***Recibido:** Agosto 3 2021**Aceptado:** octubre 26 2021**Disponible en línea:**

Enero 14 2022

Correspondencia:Luz Stella Rodríguez-Camacho,
luz-rodriuez@javeriana.edu.co**Cómo citar:** Segura-González AK, Tovar-Sánchez C, Franco-Cortés MA, Rodríguez-Camacho LS. Efecto del Rituximab sobre los niveles circulantes de citocinas y quimiocinas producidas o no por los linfocitos B en pacientes con Artritis Reumatoide. *Iatreia*. 2022 Jul-Sep;35(3):297-309. DOI 10.17533/udea.iatreia.156.

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune frecuente, caracterizada por inflamación crónica en las articulaciones que puede progresar a la destrucción ósea. Aunque la fisiopatología de la AR no es clara, se ha visto que las células T y las células B desempeñan un importante papel en la misma. Estudios con Rituximab (RTX), un fármaco que elimina las células B CD20+, han contribuido a esclarecer y destacar la participación de las células B en la AR. Las células B pueden contribuir a la autoinmunidad de manera dependiente de la producción de los anticuerpos e independiente de esta producción. Esta última función puede ser debida al papel de las células B como presentadoras de antígeno para las células T y productoras de citocinas y quimiocinas. Para contribuir a entender este último mecanismo, se revisaron los artículos donde se evidenciaron los efectos del tratamiento con RTX sobre la citocinas y quimiocinas circulantes en pacientes con AR. Se encontró que la mayoría de las citocinas estudiadas disminuyeron sus niveles en circulación luego del tratamiento con RTX. La IL-10 y la IL-6 se vieron consistentemente disminuidas en los pacientes que respondieron al tratamiento y podrían ser marcadores del tratamiento con Rituximab.

SUMMARY**Effect of Rituximab on the circulating levels of cytokines produced or not produced by B lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis**

Rheumatoid Arthritis (RA) is a common autoimmune disease characterized by chronic inflammation in the joints that can progress to bone destruction. Although the pathophysiology of RA is unclear, T cells and B cells are thought to be involved. Rituximab (RTX), a drug that eliminates CD20 + B cells, has helped to clarify and highlight the role of B cells in RA. B cells can contribute to autoimmunity by mechanisms dependent on the production of antibodies and independent of this

production. The latter may depend on the role of B cells as antigen-presenting cells for T cells and their capacity to produce cytokines and chemokines. To contribute to our understanding of this mechanism, studies that evaluated levels of circulating cytokines and chemokines in patients with RA after treatment with RTX were reviewed. Most cytokines studied decreased their levels in circulation after treatment with RTX. IL-10 and IL-6 consistently were decreased in patients responding to treatment and maybe markers of Rituximab treatment.

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica y crónica, con una patogénesis compleja que involucra múltiples tipos de células, caracterizada por inflamación y rigidez de las articulaciones que conduce a sinovitis con destrucción ósea y cartilaginosa, así como a manifestaciones extraarticulares (1). La prevalencia de AR varía ampliamente, con una media mundial de 0,56 % (2) y en nuestro país de 0,52 % (3).

La etiología de la AR es desconocida; sin embargo, incluye componentes genéticos, siendo las asociaciones más importantes los polimorfismos en el locus del antígeno leucocitario humano (HLA), especialmente el alelo de mayor riesgo es el locus HLA-DR4 con el "epítipo compartido" (4) y componentes epigenéticos, principalmente la metilación del ADN y la modificación de histonas (5). Las superficies mucosas, incluidos los microbiomas intestinales, pueden desempeñar también un papel importante en el inicio y perpetuación de la inflamación (6).

Varios tipos de células desempeñan funciones patogénicas en la AR y se ha apreciado una participación muy destacada de las células B (4), especialmente por su papel como productoras de autoanticuerpos incluyendo el Factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-proteínas citrulinadas (AAPC). El FR muestra signos de maduración de afinidad, que no se observa en individuos sanos y se cree que los complejos inmunes con el FR promueven la inflamación al estimular la producción de citocinas proinflamatorias, como el TNF- α (7).

Se sabe que los autoanticuerpos contribuyen de manera importante a la fisiopatología de la AR pero que no son el único mecanismo, ya que varias observaciones indican que la mejoría en la AR con terapia

de depleción de células B (TDCB) no puede explicarse por completo por una reducción en los títulos de autoanticuerpos (4). Los niveles de autoanticuerpos permanecen por encima de los valores normales en pacientes con AR que entran en remisión después del tratamiento con Rituximab (RTX), un anticuerpo quimérico anti-CD20 indicado para pacientes con AR activa que elimina los Linfocitos B que expresan el CD20 como marcador de superficie. 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 (8). Los mecanismos propuestos para la reducción eficaz de las células B por parte del rituximab son inducción de apoptosis, citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (9).

Por lo tanto, luego del uso del Rituximab, la reducción de autoanticuerpos no siempre se correlaciona con la eficacia del tratamiento, lo que implica que la mejora de la enfermedad después de TDCB supone además la eliminación de funciones patogénicas independientes de anticuerpos de las células B. El papel de las células B como productoras de autoanticuerpos ha sido revisado ampliamente por múltiples autores (1,7,10).

En este artículo revisaremos brevemente el papel independiente de anticuerpos que pueden estar desempeñando las células B, como secretoras de citocinas y quimiocinas a través de las cuales cumplen diversas funciones como la activación de células T, presentación de antígenos y actuando como células reguladoras que controlan las respuestas inmunitarias tanto celulares como humorales (11).

Se revisaron trabajos donde se evalúan los niveles de citocinas producidas o no por células B tanto proinflamatorias, como antiinflamatorias y con rol dual (citocinas que cumplen papel como pro y antiinflamatorias, dependiendo del contexto en el que se encuentren) en pacientes con AR tratados con Rituximab. Aunque la interpretación de estos resultados no puede realizarse de forma directa ya que muchas de las citocinas son producidas por diversas células simultáneamente y hay varias citocinas moduladas por el RTX producidas por células diferentes a las B, sí aproximan a la comprensión de la posible contribución de las células B como productoras de citocinas y quimiocinas en la AR y en forma práctica postular

la medición de estas citocinas como marcadores de respuesta a la terapia.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda estructurada de la literatura científica para investigar los efectos de la TDCB con rituximab en los niveles circulantes de citocinas y quimiocinas en pacientes con AR. Para seleccionar los estudios relevantes, se realizó una búsqueda sistemática 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). 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.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras la identificación, selección y lectura completa de los artículos de investigación, se incluyeron un total de 11 documentos.

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

Proinflamatorias

IL-6

La IL-6 es una citocina con actividad pleiotrópica. Los pacientes con AR presentan niveles circulantes de IL-6 aumentados y su elevación se ha relacionado con las manifestaciones extraarticulares (12). En múltiples estudios los niveles séricos y plasmáticos de IL-6 disminuyeron en pacientes con respuesta clínica luego del tratamiento con RTX (13-17). 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 (13). Los anteriores resultados corroboran la importancia de las células B como productoras y promotoras de la producción de IL-6 en la AR y la proponen como marcador de la actividad de la enfermedad en respuesta a la terapia con RTX.

TNF- α

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 (18). El TNF- α disminuyó en el suero de pacientes tratados con RTX (14). Se ha propuesto que el TNF- α promueve la diferenciación y activación de los osteoclastos promotores de la AR (19,20); por tanto, al eliminarse las células B productoras de esta citocina hay mejoría clínica. Adicionalmente, las células B y las células T se coestimulan, conduciendo a la activación de las células T efectoras, quienes a su vez estimulan la producción de citocinas proinflamatorias, incluido el TNF- α , por parte de monocitos, macrófagos y fibroblastos sinoviales (21,22). Así, la eliminación de las células B autorreactivas podría interferir en la activación de las células T efectoras, dirigiendo a la disminución del TNF- α (22). En conjunto se evidencia la importancia de las células B secretoras de esta citocina en el desarrollo y mantenimiento del estado inflamatorio en la AR.

IL-8

La IL-8 fue la primera quimiocina identificada como un factor quimiotáctico de neutrófilos. Sus niveles están elevados en el suero y el líquido sinovial de los pacientes con AR en algunos estudios y están relacionados con la gravedad de la inflamación (23-25). En un grupo de pacientes con AR 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 (la Liga Europea Contra el Reumatismo por sus siglas en inglés) (26). 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 al eliminarse las células B. Sin embargo, la IL-8 regresó a sus niveles basales en la semana 24 después del inicio del tratamiento (26). Fabre S. et al.

reportaron disminución en los niveles de IL-8 en los pacientes sin mejoría clínica a la TDCB (16). Barahona J. et al no observaron diferencia significativa entre los niveles de IL-8 posterior a RTX (17). Los resultados inconsistentes, sugieren que la disminución de la IL-8 no implica necesariamente la mejoría de la actividad de la enfermedad. Aun así, las fluctuaciones importantes de los valores de la IL-8 a lo largo de la terapia con RTX justifican el continuar estudiando esta citocina y particularmente las células B secretoras de IL-8 en la AR.

IL-7

La IL-7 es una citocina pleiotrópica que se expresa en gran medida en el tejido sinovial de pacientes con AR y su nivel de expresión se correlaciona positivamente con la actividad de la enfermedad (27). Los niveles séricos de IL-7 disminuyeron significativamente posterior al tratamiento con RTX en AR (15). 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. Así, se apoya la hipótesis del papel proinflamatorio de las células B autorreactivas en la AR.

CCL19

CCL19 es una quimiocina específica de células B que se ha encontrado en niveles aumentados en plasma y tejido sinovial de pacientes con AR en comparación con controles sanos (28,29). En un grupo de 208 pacientes, el 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 marcadores de activación de células B pero no se hallaron cambios significativos entre los valores de CCL19 antes y después de la TDCB (30). Sin embargo, los niveles en sangre de esta quimiocina se correlacionaron inversamente con los niveles de células B de memoria circulantes, sugiriendo que hay una migración o secuestro de células B de memoria activadas patógenas hacia la sinovia en la AR. Se especula 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 en sangre (30). Además, los autores proponen al CCL19 como un predictor de la respuesta al RTX en la AR.

Antiinflamatorias

IL-10

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria clave en el mantenimiento del equilibrio de la respuesta inmunitaria. Las concentraciones de esta citocina aumentan en el suero y en el líquido sinovial de pacientes con AR (31). 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 (14,15). 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 podrían explicarse no solo a la depleción de las células B, especialmente los diferentes subconjuntos de células Breg productoras de IL-10 (11), sino también a un mecanismo de retroalimentación negativa como consecuencia de la disminución en gran medida de las citocinas proinflamatorias (32), en este caso, posiblemente relacionado a las células Treg productoras de IL-10 (33).

TGF-β1

El TGF-β1, a pesar de ser una citocina conocida como antiinflamatoria, en la AR sus niveles elevados se han asociado con el daño articular (34,35). En pacientes colombianos con AR se encontró una tendencia hacia el aumento de las concentraciones plasmáticas de TGF-β1 después de la terapia con RTX, sugiriendo un cambio del perfil de citocinas; no obstante, no hubo significancia estadística (17). Aunque no es claro que el TGF-β1 pueda ser usado como predictor de la respuesta al RTX, por ser una citocina clave en la fisiopatología de la AR, se sugiere su evaluación en futuros estudios de pacientes con TDCB.

Dual

IFN-α

En pacientes con AR se han observado niveles incrementados de IFN-α en el suero y el líquido sinovial (36). En un estudio de corte transversal, Chavarria et al. encontraron disminuidos los niveles séricos de IFN-α tras el tratamiento con RTX en un grupo de pacientes con baja actividad de AR o remisión (14). Se ha planteado que esta citocina podría aumentar el riesgo

cardiovascular (RCV) 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. Así al disminuir los niveles

de IFN- α posterior a la TDCB, podría relacionarse a las células B con un papel importante en el RCV (37). En la tabla 1 se resumen los hallazgos encontrados para cada citocina y quimiocina mencionada.

Tabla 1. Citocinas y quimiocinas moduladas por el RTX y producidas por las células B

Citocina/ quimiocina	Función principal	Otras células productoras	Modulación posterior RTX	Tipo de población (n=número de pa- cientes)	Referencias
Pro-inflamatorias					
TNF- α	Regulación de la proliferación, supervivencia, diferenciación y apoptosis celular.	CT, Mac, Fib	Disminuye	AR inactiva o en remisión (n=11)	(Chavarria E, 2020)
IL-6	Inducción de la producción de proteínas de fase aguda en hepatocitos y el tráfico y activación de leucocitos	CE, Fib, Mac, CT, G, SMC, Eos, Cs, OB, Ma, Q.	Disminuye	AR activa, AR inactiva o en remisión (n=46) (n=57) (n=5) (n=11)	(Fabre S, 2009) (Hasan E, 2012) (Das S, 2014) (Barahona C, 2018) (Chavarria E, 2020)
IL-8	Quimiotaxis de neutrófilos	Mac, N, L	Contradictorio	AR activa (n=46) (n=6) (n=5)	(Fabre S, 2009) (Keren Z, 2009) (Barahona C, 2018)
IL-7	La modulación del desarrollo de las células T y B y la homeostasis de las células T (38)	Mac, M, CE	Disminuye	AR activa (n=45)	(Hasan E, 2012)
CCL19	actúa en el tráfico y posicionamiento de células T, células B y células dendríticas dentro de los órganos linfoides secundarios	CD	Igual	AR activa (n=74)	(Sellam J, 2013)
Anti-inflamatorias					
IL-10	Mantenimiento del equilibrio de la respuesta inmunitaria, inhibiendo la producción de citocinas proinflamatorias y la activación de las células Th1, Th2, monocitos y macrófagos	CT, Mac, M, CDs	Disminuye	AR activa, AR inactiva o en remisión (n=45) (n=11)	(Hasan E, 2012) (Chavarria E, 2020)
TGF- β	Implicación en procesos celulares como hematopoyesis, proliferación, angiogénesis, diferenciación, migración y apoptosis celular (39)	CE, Fib, Mac, CT,	Igual	AR activa (n=5)	(Barahona C, 2018)
Dual					
IFN- α	Participación en la modulación de la respuesta inmune innata y adaptativa, principalmente en la respuesta antiviral (40)	CDs (principalmente, aunque casi cualquier célula nucleada puede producirla)	Disminuye	AR inactiva o en remisión (n=11)	(Chavarria E, 2020)

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. Fuente: propia

Citocinas y quimiocinas moduladas por el RTX y no producidas por las células B

Proinflamatorias

IL-18

La IL-18 es una citocina proinflamatoria potente, producida por múltiples células (41). 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 (42). Chavarría et al. reportó disminución de la IL-18 en el suero de pacientes con baja actividad de la AR o remisión tratados con RTX (14). Esto podría explicarse por el 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 (43). La IL-18 BP actúa como un receptor señuelo que bloquea la actividad de IL-18. Esta proteína se une a IL-18, evita la unión de IL-18 a su receptor y, por lo tanto, inhibe la producción de IFN- γ inducida por IL-18 (44), pudiendo disminuir la inflamación y explicar en parte la mejoría clínica de los pacientes.

CXCL13

CXCL13 es una quimiocina involucrada en el posicionamiento y activación de células en sitios linfoides y extra-linfoides (45). Los niveles de CXCL13 se elevan en la AR (46,47). 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 (48). Sellam et al. no hallaron cambios en los niveles de CXCL13 tras el RTX, pero observaron una correlación significativa entre CXCL13 y escalas de gravedad, 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 (30).

CCL2/MCP-1

El ligando 2 de quimiocina (CCL2) también conocido como proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1 por sus siglas en inglés) (49), 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 (50). 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 (16). Este hallazgo sugiere que la MCP-1 podría contribuir a la patogenia de la AR de una forma dependiente de las células B.

EGF

Factor de crecimiento epidérmico (EGF por sus siglas en inglés) (51,52) en pacientes con AR se encuentra elevado, especialmente en pacientes con erosión ósea (53). 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 (16). EGF y MCP-1 son probablemente citocinas clave en la comprensión de la acción y eficiencia de la terapia con RTX; sin embargo, se requieren más estudios para entender su efecto.

IL-33

La IL-33 es una citocina proinflamatoria inductora de respuestas tipo 2 en células T (54,55). En los pacientes con AR, los niveles séricos de IL-33 son elevados en comparación con los controles sanos (56,57). En un estudio de 185 pacientes con AR, posterior a la administración de RTX, la mayoría de ellos (76 %) presentaban niveles indetectables de IL-33 (58). 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. No obstante, otro estudio no encontró asociación con la predicción de la respuesta clínica al RTX (59). 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 (60). A pesar de esto, Susanne S. et al. (61) 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 IL-33 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.

Dual

IL-15

La IL-15 es una citocina secretada por diversas células (62). La IL-15 ha sido detectada en niveles aumentados en el suero y el líquido sinovial de pacientes con AR (63,64). 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 (65). 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 (63,66) y corregiría el equilibrio periférico Th17 / Treg alterado descrito en pacientes con AR

(67). Así, la mejoría clínica después del tratamiento con RTX en pacientes con AR se asocia con mecanismos relacionados con las células T de memoria, más allá de las células B circulantes. (65).

IL-2

La IL-2 es una citocina con funciones pleiotrópicas cuyos niveles circulantes se han correlacionado con la actividad de la enfermedad y los niveles de autoanticuerpos en la AR (68). Se reportó disminución de los niveles séricos de IL-2 en pacientes con AR activa posterior a 6 meses de tratamiento con RTX, lo que podría explicar la disminución de la actividad de la enfermedad (15). 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 + (68,69). 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 (70). 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 (71) mientras que en los pacientes en remisión el número de células Treg periféricas es significativamente mayor. Así, el RTX podría estar aumentando el número de células Treg en los pacientes con AR (72,73), 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. En la tabla 2 se resumen los hallazgos mencionados.

Tabla 2. Citocinas y quimiocinas moduladas por el RTX y producidas por otros linajes celulares

Citocina/ quimiocina	Función principal	Células productoras	Modulación posterior RTX	Tipo de po- blación (n= número de pacientes)	Referencias
Pro-inflamatorias					
IL-18	Estimula la producción de IFN- γ Induce la activación de las células NK y las células T en presencia de IL-12	M, Mac, CD, Q, CE	Disminuye	AR inactiva o en remisión (n= 11)	(Chavarria E, 2020)
CXCL13	Atrayente de células B y formación del centro germinal Respuestas quimiotácticas de Th foliculares	CDf	Contradictorio	AR activa (n=24) (n=74)	(Rosengren S, 2011) (Sellam J, 2013)
MCP-1	Regulación de la migración e infiltración de monocitos, macrófagos, células NK, basófilos y células T de memoria durante la inflamación Osteoclastogénesis Migración de las células T efectoras al tejido sinovial de la AR y angiogénesis	Mac, CE, Fib, SMC	Igual	AR activa (n=46)	(Fabre S, 2009)
EGF	Regulación del crecimiento, supervivencia, migración, apoptosis, proliferación y la diferenciación celular (51,52)	Mac, CE	Igual	AR activa (n=46)	(Fabre S, 2009)
IL-33	Induce producción de citocinas Th2 y eosinofilia Puede activar los mastocitos y liberar citocinas proinflamatorias	CE, Fib, Oligo- dendrocito, cel. endoteliales	Disminuye	AR activa (n=267)	(Riviere E, 2016)
Dual					
IL-15	Induce la diferenciación y proliferación de las células NK, T y B Estimula la síntesis de interferón, induce la liberación de IL-1, TNF- α y TNF- β .	M, Mac, CD, CT, Fib	Disminuye	AR activa (n=33)	(Díaz C, 2014)
IL-2	Activa la proliferación de las células T y B efectoras y las células NK Induce el desarrollo de las células T reguladoras. Actúa como factor de crecimiento para las células B Estimula la síntesis de anticuerpos	CT, CD, NK, M	Disminuye	AR activa (n=45)	(Hasan E, 2012)

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. Fuente: creación propia

Conclusiones y perspectivas

Luego de eliminar las células B CD20+ con RTX, la mayoría de las citocinas proinflamatorias disminuyeron, generando 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 y mantenimiento de la enfermedad articular y sus manifestaciones sistémicas. Por otro lado, es escasa e insuficiente la evidencia aportada por los ensayos con RTX sobre las citocinas antiinflamatorias,

típicamente producidas por las células Breg, pero sugiere que este subconjunto de células podría actuar de forma activa en la AR al secretar IL-10, tratando de contrarrestar la elevada producción de citocinas proinflamatorias, siendo que al disminuir las últimas también lo hace la IL-10. No obstante, el papel de las células Breg en artritis no parece claro, y estudios sobre los niveles de TGF- β en pacientes tratados con RTX podrían ser útiles.

Muchos esfuerzos se han realizado para utilizar a las citocinas como biomarcadores predictivos del efecto del RTX o como objetivos terapéuticos. La IL-10 y la IL-6 prometen como biomarcadores de la actividad de la enfermedad tras la administración de RTX, ya que en los diversos estudios donde se evaluaron mostraron una clara disminución en los pacientes con respuesta clínica (13–17). Citocinas como el TNF- α , IL-7, IL-2, IL-15, IFN- γ , INF- α , CCL19 e IL-33 e IL-18, también tuvieron una disminución clara en los pacientes respondedores, pero solo en un reducido número de artículos por lo que se requieren más trabajos sobre las mismas y se recomendaría continuar estudiando estas citocinas (14,15,30). 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 en los estudios disponibles (16,17,26,30,48,74). Finalmente, la evidencia reportada hasta el momento de los efectos del RTX en todos estos mediadores es limitada, siendo difícil interpretar y correlacionar los resultados con la fisiopatología de la AR. Así, se demuestra la importancia de estudiar las citocinas y quimiocinas en poblaciones más amplias, y reduciendo al máximo la heterogeneidad en los grupos de pacientes con el fin de evitar la variabilidad en los resultados.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaramos que no presentamos conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al programa de jóvenes investigadores de Minciencias por la financiación de Catharin Tovar-Sanchez, convocatoria 850-2019 y 886-2019

y a la Pontificia Universidad Javeriana por la gestión administrativa del proyecto ID PRY 120389666081 financiado por Minciencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020 Jun;110:102400. DOI 10.1016/j.jaut.2019.102400.
2. Almutairi KB, Nossent JC, Preen DB, Keen HI, Inderjeeth CA. The Prevalence of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Population-based Studies. *J Rheumatol.* 2021 May;48(5):669-676. DOI 10.3899/jrheum.200367.
3. 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. DOI 10.1016/j.rcreue.2019.01.009.
4. 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 Jan;269(1):130-44. DOI 10.1111/imr.12374.
5. 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 Aug 4;11:811. DOI 10.3389/fgene.2020.00811.
6. Rooney CM, Mankia K, Emery P. The Role of the Microbiome in Driving RA-Related Autoimmunity. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Sep 29;8:538130. DOI 10.3389/fcell.2020.538130.
7. Volkov M, van Schie KA, van der Woude D. Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunol Rev.* 2020 Mar;294(1):148-163. DOI 10.1111/imr.12829.
8. Bugatti S, Vitolo B, Caporali R, Montecucco C, Manzo A. B cells in rheumatoid arthritis: from pathogenic players to disease biomarkers. *Biomed Res Int.* 2014;2014:681678. DOI 10.1155/2014/681678.
9. 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. DOI 10.1016/S2665-9913(20)30033-3.
10. Volkov M, van Schie KA, van der Woude D. Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunol Rev.* 2020 Mar;294(1):148-163. DOI 10.1111/imr.12829.
 11. Jansen K, Cevhertas L, Ma S, Satitsuksanoa P, Akdis M, van de Veen W. Regulatory B cells, A to Z. *Allergy.* 2021 Sep;76(9):2699-2715. DOI 10.1111/all.14763.
 12. Wang J, Devenport J, Low JM, 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 Jun;68(6):882-5. DOI 10.1002/acr.22765
 13. Das S, Vital EM, Horton S, Bryer D, El-Sherbiny Y, Rawstron AC, Ponchel F, Emery P, Buch MH. 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. *Ann Rheum Dis.* 2014 May;73(5):909-12. DOI 10.1136/annrheumdis-2013-204417.
 14. Chavarria-Avila E, Vazquez-Del Mercado M, Pizano-Martínez O, Roman-Lugo G, Arrona-Rios K, Perez-Vazquez F, Et al. Going Further Comprehensive Disease Control of Rheumatoid Arthritis, Targeting Cytokines and Chemokines. *J Clin Rheumatol.* 2020 Jul 17. DOI 10.1097/RHU.0000000000001515.
 15. 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. *Biologics.* 2012;6:31-5. DOI 10.2147/BTT.S27840.
 16. 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 Mar;155(3):395-402. DOI 10.1111/j.1365-2249.2008.03804.x.
 17. 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. DOI 10.1114/Javeriana.umed59-3.cyto.
 18. Tetta C, Camussi G, Modena V, Di Vittorio C, Bagliolini C. Tumour necrosis factor in serum and synovial fluid of patients with active and severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1990 Sep;49(9):665-7. DOI 10.1136/ard.49.9.665.
 19. Luo G, Li F, Li X, Wang ZG, Zhang B. TNF- α and RANKL promote osteoclastogenesis by upregulating RANK via the NF- κ B pathway. *Mol Med Rep.* 2018 May;17(5):6605-6611. DOI 10.3892/mmr.2018.8698.
 20. 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.* 2000 Jan 17;191(2):275-86. DOI 10.1084/jem.191.2.275.
 21. 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.* 2000;2(6):457-63. DOI 10.1186/ar128.
 22. Farrugia M, Baron B. The role of TNF- α in rheumatoid arthritis: a focus on regulatory T cells. *J Clin Transl Res [Internet].* el 15 de septiembre de 2016;2(3):84–90. DOI 10.18053/jctres.02.201603.005.
 23. 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 IL-8 in patients with rheumatoid arthritis. *Int Immunol.* 2019 Apr 26;31(5):277-285. DOI 10.1093/intimm/dxz009.
 24. Gorlino CV, 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.* 2018 Sep;48(9):1563-1572. DOI 10.1002/eji.201847477.
 25. 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.
 26. 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 Oct;133(1):108-16. DOI 10.1016/j.clim.2009.07.001.
 27. Churchman SM, El-Jawhari JJ, Burska AN, Parmar R, Goëb V, Conaghan PG, Et al. Modulation of peripheral

- T-cell function by interleukin-7 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014 Dec 23;16(6):511. DOI 10.1186/s13075-014-0511-3.
28. Pickens SR, Chamberlain ND, Volin MV, Pope RM, Mandelin AM 2nd, Shahrara S. Characterization of CCL19 and CCL21 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011 Apr;63(4):914-22. DOI 10.1002/art.30232.
 29. 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.* 2014;43(2):91-100. DOI 10.3109/03009742.2013.803149.
 30. 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. DOI 10.1002/art.38023.
 31. Chen Z, Bozec A, Ramming A, Schett G. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Jan;15(1):9-17. DOI 10.1038/s41584-018-0109-2.
 32. Alexander AF, Kelsey I, 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. *Cell Rep.* 2021 Sep 21;36(12):109728. DOI 10.1016/j.celrep.2021.109728.
 33. Bedke T, Muscate F, Soukou S, Gagliani N, Huber S. Title: IL-10-producing T cells and their dual functions. *Semin Immunol.* 2019 Aug;44:101335. DOI 10.1016/j.smim.2019.101335.
 34. 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-beta. *J Immunol.* 2002 Feb 1;168(3):1405-12. DOI 10.4049/jimmunol.168.3.1405.
 35. Mieliauskaitė D, Venalis P, Dumalakiene I, Venalis A, Distler J. Relationship between serum levels of TGF-beta1 and clinical parameters in patients with rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome secondary to rheumatoid arthritis. *Autoimmunity.* 2009 May;42(4):356-8. DOI 10.1080/08916930902831977.
 36. 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 Jan 16;8:2007. DOI 10.3389/fimmu.2017.02007.
 37. 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.* 2014 Jan 21;9(1):e86069. DOI 10.1371/journal.pone.0086069.
 38. Fry TJ, Mackall CL. Interleukin-7: from bench to clinic. *Blood.* 2002 Jun 1;99(11):3892-904. DOI 10.1182/blood.v99.11.3892. PMID: 12010786.
 39. Kubiczková L, Sedlarikova L, Hajek R, Sevcikova S. TGF- β - an excellent servant but a bad master. *J Transl Med.* 2012 Sep 3;10:183. DOI 10.1186/1479-5876-10-183.
 40. Aronson JKBT-MSE of D Sixteenth E, editor. Tumor necrosis factor alfa. In Oxford: Elsevier; 2016. p. 230-2..
 41. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, Et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Oct;138(4):984-1010. DOI 10.1016/j.jaci.2016.06.033.
 42. Volin MV, Koch AE. Interleukin-18: a mediator of inflammation and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *J Interferon Cytokine Res.* 2011 Oct;31(10):745-51. DOI 10.1089/jir.2011.0050.
 43. 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.* 2013 Jul-Aug;36(6):331-41. DOI 10.1097/CJI.0b013e31829d7e2e.
 44. Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front Immunol.* 2013 Oct 8;4:289. DOI 10.3389/fimmu.2013.00289.
 45. Cosgrove J, Novkovic M, Albrecht S, Piskor NB, Zhou Z, Onder L, Et al. B cell zone reticular cell microenvironments shape CXCL13 gradient formation. *Nat Commun.* 2020 Jul 22;11(1):3677. DOI 10.1038/s41467-020-17135-2.
 46. 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 2;4(1):70. DOI 10.1186/s41927-020-00154-3.

47. Bao YQ, Wang JP, Dai ZW, Mao YM, Wu J, Guo HS, Et al. Increased circulating CXCL13 levels in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2020 Jan;39(1):281-290. DOI 10.1007/s10067-019-04775-z.
48. 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 (Oxford)*. 2011 Mar;50(3):603-10. DOI 10.1093/rheumatology/req337.
49. Bischoff SC, Krieger M, Brunner T, Dahinden CA. Monocyte chemoattractant protein 1 is a potent activator of human basophils. *J Exp Med*. 1992 May 1;175(5):1271-5. DOI 10.1084/jem.175.5.1271.
50. 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 15;269:119034. DOI 10.1016/j.lfs.2021.119034.
51. Lindsey S, Langhans SA. Epidermal growth factor signaling in transformed cells. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2015;314:1-41. DOI 10.1016/bs.ircmb.2014.10.001.
52. Wee P, Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers (Basel)*. 2017 May 17;9(5):52. DOI 10.3390/cancers9050052.
53. Nah SS, Won HJ, Ha E, Kang I, Cho HY, Hur SJ, Et al. Epidermal growth factor increases prostaglandin E2 production via ERK1/2 MAPK and NF-kappaB pathway in fibroblast like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2010 Feb;30(4):443-9. DOI 10.1007/s00296-009-0976-6.
54. 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*. 2007 Dec;40(3):216-25. DOI 10.1016/j.cyto.2007.09.013.
55. 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. DOI 10.1093/intimm/dxr006.
56. 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 Jan;37(1):18-25. DOI 10.3899/jrheum.090492.
57. 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. *Joint Bone Spine*. 2012 Jan;79(1):32-7. DOI 10.1016/j.jbspin.2011.02.011.
58. Sellam J, Rivière E, Courties A, Rouzairé PO, Tolusso B, Vital EM, Et al. Serum IL-33, a new marker predicting response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016 Dec 13;18(1):294. DOI 10.1186/s13075-016-1190-z.
59. Rivière E, Sellam J, Pascaud J, Ravaud 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 Jun 8;20(1):122. DOI 10.1186/s13075-018-1628-6.
60. Alunno A, Carubbi F, Giacomelli R, Gerli R. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new players and therapeutic targets. *BMC Rheumatol*. 2017 Nov 28;1:3. DOI 10.1186/s41927-017-0001-8.
61. Sattler S, Ling GS, Xu D, Hussaarts L, Romaine A, Zhao H, Et al. IL-10-producing regulatory B cells induced by IL-33 (Breg(IL-33)) effectively attenuate mucosal inflammatory responses in the gut. *J Autoimmun*. 2014 May;50(100):107-22. DOI 10.1016/j.jaut.2014.01.032.
62. Patidar M, Yadav N, Dalai SK. Interleukin 15: A key cytokine for immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016 Oct;31:49-59. DOI 10.1016/j.cytogfr.2016.06.001.
63. Baslund B, Tvede N, Danneskiold-Samsøe B, Larsson P, Panayi G, Petersen J, Et al. Targeting interleukin-15 in patients with rheumatoid arthritis: a proof-of-concept study. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2686-92. DOI 10.1002/art.21249.
64. 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*. 1996 Feb;2(2):175-82. DOI 10.1038/nm0296-175.
65. 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 Jul;142(3):354-62. DOI 10.1111/imm.12212.
66. van de Veerdonk FL, Lauwerys B, Marijnissen RJ, Timmermans K, Di Padova F, Koenders MI,

- Gutierrez-Roelens I, Durez P, Netea MG, van der Meer JW, van den Berg WB, Joosten LA. The anti-CD20 antibody rituximab reduces the Th17 cell response. *Arthritis Rheum.* 2011 Jun;63(6):1507-16. DOI 10.1002/art.30314.
67. 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.* 2009 Dec 15;183(12):8268-79. DOI 10.4049/jimmunol.0900007.
68. 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. *Mediators Inflamm.* 2020 Sep 15;2020:6108342. DOI 10.1155/2020/6108342.
69. 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.* 2015 Apr;38(2):765-74. DOI 10.1007/s10753-014-9987-x.
70. Amado IF, Berges J, Luther RJ, Mailhé MP, Garcia S, Bandeira A, Weaver C, Liston A, Freitas AA. IL-2 coordinates IL-2-producing and regulatory T cell interplay. *J Exp Med.* 2013 Nov 18;210(12):2707-20. DOI 10.1084/jem.20122759.
71. Alunno A, Manetti M, Caterbi S, Iba-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. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:751793. DOI 10.1155/2015/751793.
72. 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.* 2007 Apr;123(1):66-73. DOI 10.1016/j.clim.2006.12.006.
73. 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.* 2011 Nov 1;187(9):4900-6. DOI 10.4049/jimmunol.1101844.
74. Carlsen HS, Baekkevold ES, Johansen FE, Haraldsen G, Brandtzaeg P. B cell attracting chemokine 1 (CXCL13) and its receptor CXCR5 are expressed in normal and aberrant gut associated lymphoid tissue. *Gut.* 2002 Sep;51(3):364-71. DOI 10.1136/gut.51.3.364.

