

**Rytuzeq**[®]
Rituximab

ROL PATOGENICO DE LOS **LINFOCITOS B** **Y OTRAS CÉLULAS** **INMUNES** EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

FASCÍCULO 1

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide hace parte de las enfermedades reumáticas autoinmunes. Esta entidad inflamatoria, de curso crónico, es una poliartritis simétrica de pequeñas articulaciones, que se caracteriza principalmente por la destrucción del cartílago articular, la erosión ósea y la producción de autoanticuerpos, tales como el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPAs).¹⁻⁹

Desde el punto de vista etiológico, la artritis reumatoide es una entidad multifactorial, en cuya génesis participan factores genéticos, epigenéticos, ambientales y estocásticos, siendo especialmente relevantes los de índole genética, ya que la heredabilidad estimada de la artritis reumatoide seropositiva para autoanticuerpos es de 40% a 65% y es de 20% para la enfermedad seronegativa. Aunque la fisiopatogenia exacta de la artritis reumatoide no se conoce por completo, durante los últimos años han tenido importantes avances en esta área; así, la evidencia acumulada acerca de la artritis reumatoide seropositiva indica que existe una relevante interacción entre los componentes del sistema inmune, de modo que las alteraciones en la respuesta inmune humoral y celular llevan a la generación de múltiples autoanticuerpos, así como a la migración de linfocitos B y T hacia las membranas sinoviales.^{1,4-12}

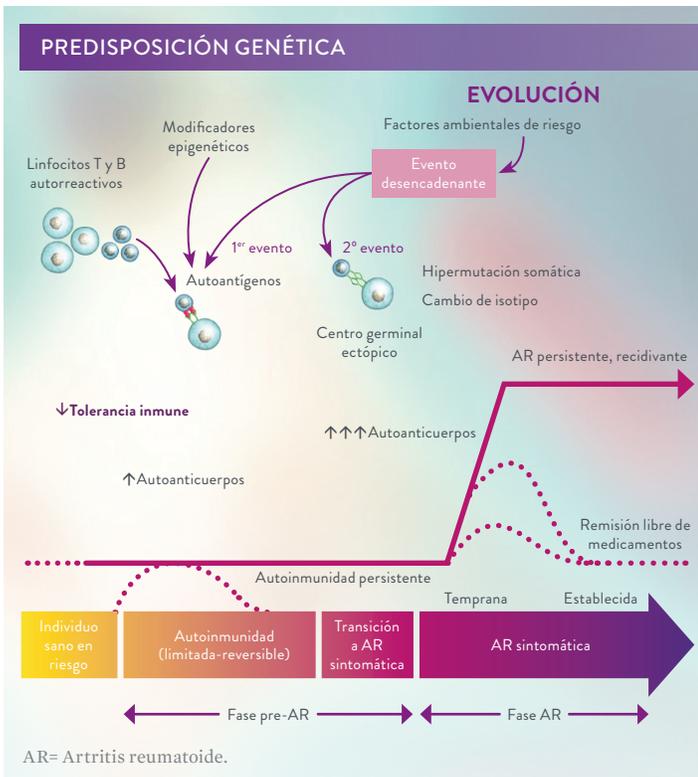
El reconocimiento del importante papel fisiopatológico que cumplen los linfocitos B CD20+, como productores de autoanticuerpos, ha llevado al desarrollo e implementación de estrategias terapéuticas dirigidas a la depleción de tales células mediante agentes biológicos, entre ellos los anticuerpos monoclonales contra el antígeno CD20 (como rituximab), con capacidad de modificar el curso de la enfermedad. De hecho, la terapia con estos revolucionó el tratamiento de la artritis reumatoide, sobre todo en los pacientes con una pobre respuesta al tratamiento con los agentes convencionales modificadores de la enfermedad.^{1-5,8,9-17}

CONCEPTOS FISIOPATOLÓGICOS VIGENTES Y PAPEL DE LOS LINFOCITOS B EN LA GÉNESIS Y PROGRESIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Actualmente se reconoce que para el desarrollo de la artritis reumatoide son imprescindibles dos factores determinantes: la predisposición genética, que lleva a la generación de linfocitos B y T autorreactivos, y un evento desencadenante estocástico, que puede ser una lesión tisular o una infección (viral o bacteriana). Cuando dicho evento ocurre tempranamente (1er evento) hace que las células presentadoras de antígenos activen a los linfocitos autorreactivos previamente generados y tenga lugar una disminución de la tolerancia inmune, acompañada de la producción de autoanticuerpos y el subsiguiente desarrollo de autoinmunidad, la cual puede ser limitada y reversible, o bien hacerse persistente e irreversible, de modo que con el tiempo aumentan las concentraciones séricas de autoanticuerpos; así, al ocurrir un segundo evento desencadenante (segundo hit), este provoca una acentuada alteración de la tolerancia inmune, ya comprometida, e induce la progresión hacia artritis reumatoide sintomática (Figura 1). En este orden de ideas, los individuos con susceptibilidad genética llegan a desarrollar autoinmunidad pero muchos no evolucionan a enfermedad sintomática, en tanto que otros sí lo hacen.^{1,4,7-13}

La alteración de la tolerancia inmune inducida por el evento desencadenante no solo implica que algunos linfocitos B autorreactivos escapan a los procesos de eliminación (mediante delección clonal, anergia, edición de los receptores B y otros mecanismos) en los puntos de control de tolerancia, tanto centrales como periféricos (médula ósea, bazo, centros germinales, etc.), sino que promueve las respuestas autoinmunes y la generación en cascada de neoepí-

Figura 1. Principales eventos involucrados en el desarrollo de la artritis reumatoide, según el modelo conceptual vigente.^{4,7,8,10,13}

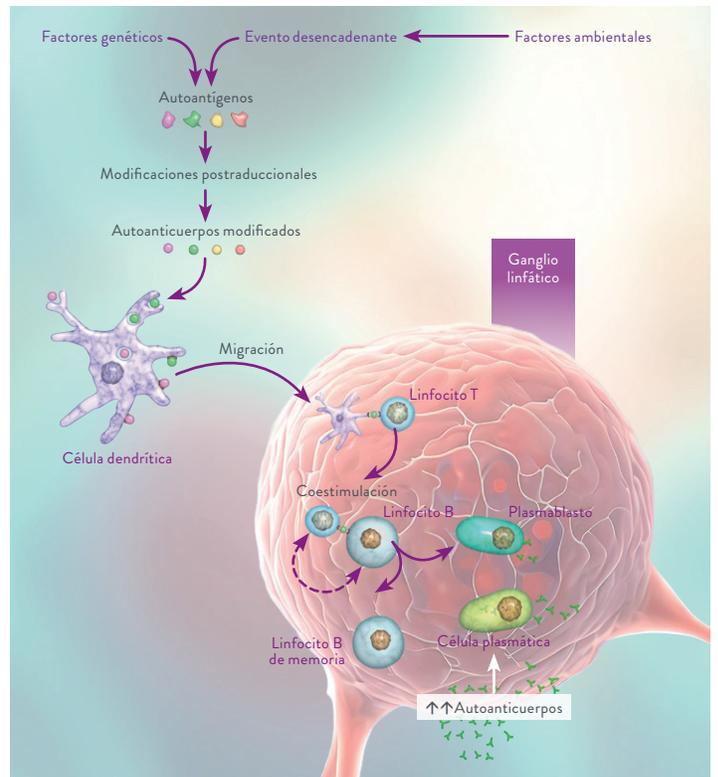


topes (segmentos reconocibles de autoantígenos modificados) a partir de ciertas proteínas que pueden experimentar diversos procesos de modificación postraduccional como la citrulinación, la carbamilación y la acetilación, entre otros.^{1,4,5,7-11,13,14}

Debido a la existencia de polimorfismos de susceptibilidad en los genes *HLA-DRB1* y *HLA-DRB4*, el sistema inmune es incapaz de reconocer como propias a las proteínas citrulinadas (colágeno tipo II, fibrinógeno, filagrina, inmunoglobulina G tipo 2, α -enolasa, fibronectina o vimentina) y otros péptidos modificados postraduccionalmente, de tal manera que se generan numerosos autoanticuerpos, los cuales incluyen, sobre todo, a los anticuerpos antiproteína citrulinada y a los anticuerpos antiproteína carbamilada.^{1,4,5,7-10}

La fase pre-artritis reumatoide suele prolongarse por una década o más antes de la aparición de la enfermedad clínicamente manifiesta (artritis reumatoide sintomática); en esta fase, los autoantígenos son captados por las células dendríticas, que una vez activadas migran a los ganglios linfáticos y allí presentan dichos antígenos a los linfocitos T autorreactivos, con la subsiguiente activación de los mismos y su polarización en linfocitos T ayudadores CD4⁺; estos, a su vez, interactúan con los linfocitos B maduros CD20⁺ y debido a la coestimulación entre dichas células inmunes, los linfocitos B experimentan hipermutación somática y cambio de isotipo, transformándose en células B de memoria, plasmablastos o células plasmáticas productoras de autoanticuerpos (Figura 2).^{1,4-10,13,14,16,17}

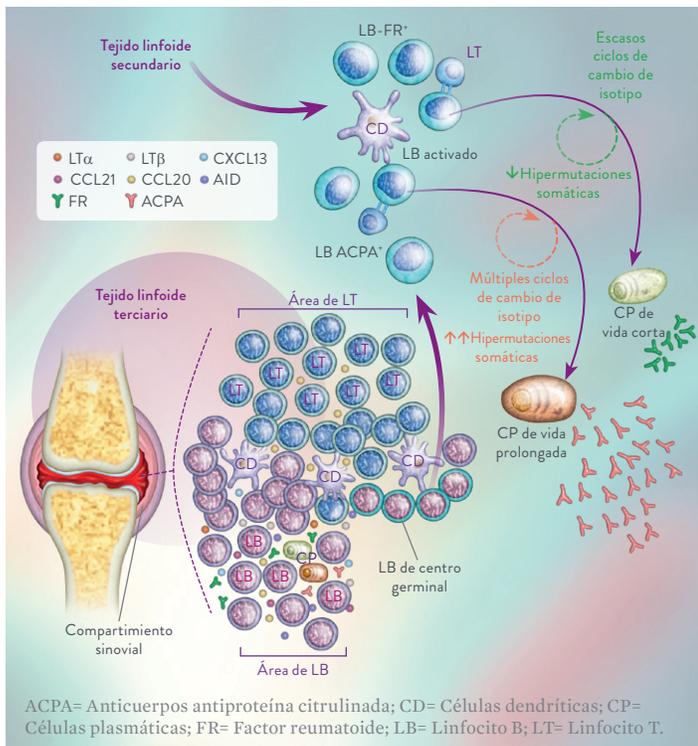
Figura 2. Principales procesos inmunológicos que tienen lugar durante la fase pre-artritis reumatoide.^{1,4,5,10,14}



Durante la evolución a artritis reumatoide sintomática, a medida que la autoinmunidad se hace persistente los niveles séricos de autoanticuerpos antiproteína citrulinada aumentan progresivamente y un drástico incremento de los mismos precede a la aparición de la artritis inflamatoria; además, dichos anticuerpos exhiben cambios fenotípicos distintivos (incluyendo la glicosilación de las regiones Fc y Fab de la inmunoglobulina G) que les confieren mayor patogenicidad. Otro fenómeno estrechamente asociado a la progresión hacia la enfermedad sintomática consiste en la presencia de clones circulantes de linfocitos B (potencialmente plasmablastos), los cuales ingresan al tejido sinovial y desaparecen de la circulación al comenzar la fase de artritis reumatoide; ello sugiere firmemente que la migración temprana de estos plasmablastos hacia las estructuras sinoviales constituye un importante elemento iniciador de la inflamación articular.^{1,4,5,7-10,13}

En las etapas iniciales de la artritis reumatoide sintomática, los macrófagos, las células dendríticas, los linfocitos T (LT) CD4⁺ y CD8⁺, los linfocitos B, las células plasmáticas, los neutrófilos y otras células inflamatorias ingresan en grandes cantidades al compartimiento sinovial, el cual es considerado como un tejido linfóide terciario o una estructura linfóide ectópica, ya que allí también tiene lugar la diferenciación y maduración de los linfocitos T y B; de hecho, en los pacientes con artritis reumatoide los linfocitos B acumulados en la membrana sinovial experimentan hipermutación somática y cambio de isotipo, a la vez que en esta estructura se producen grandes cantidades de autoanticuerpos y complejos inmunes. Al respecto, es preciso señalar que en los centros germinales de los órganos linfoides secundarios y terciarios los linfocitos B secretores de anticuerpos antiproteína citrulinada experimentan múltiples hipermutaciones somáticas, promovidas principalmente por las

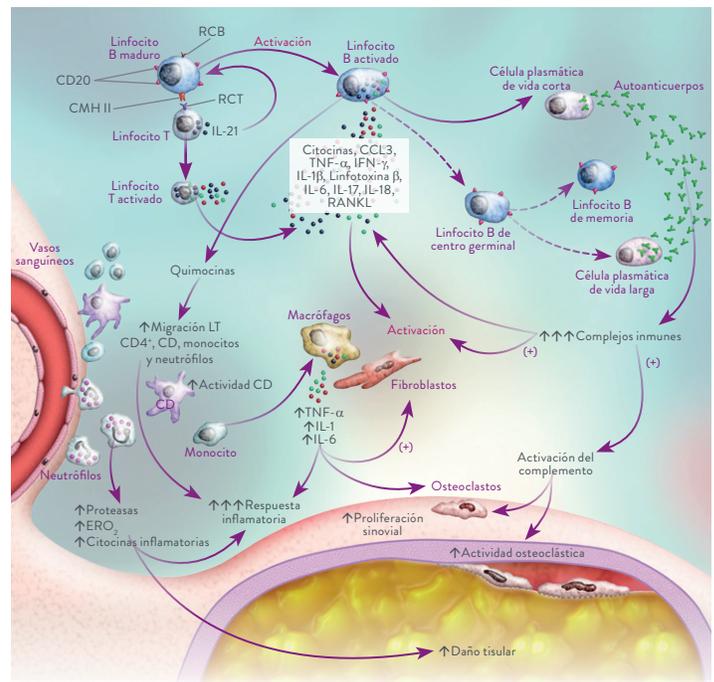
Figura 3. Diferencias entre los linfocitos B positivos para anticuerpos antiproteína citrulinada y los linfocitos B positivos para factor reumatoide, en los centros germinales de los tejidos linfoides secundarios y terciarios.^{5,6,14}



altas concentraciones locales de la citidina deaminasa inducida por activación (AID), y cambios de isotipo mientras que, comparativamente, los linfocitos B productores de factor reumatoide presentan un número escaso de mutaciones somáticas; así, los primeros generan células plasmáticas de vida prolongada, relativamente estables y que liberan grandes cantidades de autoanticuerpos antiproteína citrulinada, en tanto que los segundos dan origen a células plasmáticas de vida corta, cuya producción de factor reumatoide es fluctuante (**Figura 3**). Además, en el tejido linfóide terciario sinovial de los pacientes con artritis reumatoide predominan ciertos subtipos de linfocitos B (LB), como son los LB CD27⁺IgD⁻, los LB CD27⁺IgD⁺ y los LB FcRL4⁺, que tras el cambio de isotipo y luego de ser activados liberan grandes cantidades del ligando del receptor activador de factor nuclear κB (RANKL) un potente promotor de la diferenciación de monocitos/macrófagos en osteoclastos.^{1,4-10,13,14,16,17}

A partir de esta fase de la enfermedad, la inflamación articular es iniciada y mantenida por complejas interacciones entre los distintos subtipos de células dendríticas, los linfocitos T, los macrófagos, los linfocitos B, los neutrófilos, los fibroblastos, los sinoviocitos similares a fibroblastos (FLS) y los osteoclastos. Los linfocitos B CD20⁺, ya sean autorreactivos o no, desempeñan un papel relevante en la iniciación, ampliación y mantenimiento tanto de la reacción inflamatoria sinovial como del daño óseo y cartilaginosa, ya que en el compartimiento sinovial intervienen en múltiples procesos por sus funciones de producción de autoanticuerpos (una vez diferenciados en células plasmáticas), presentación de antígenos y secreción de citocinas proinflamatorias, en particular interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y linfotóxina-β, así como de quimocinas moduladoras de la migración y activación de las células dendríticas, los linfocitos T y los neutrófilos (**Figura 4**).^{1,4,5,7,9,11,12,14,16-18}

Figura 4. Principales mecanismos fisiopatológicos de la artritis reumatoide, en los que participan los linfocitos B.^{1,4,5,9,14,16}



CD= Células dendríticas; CMH= Complejo mayor de histocompatibilidad; ERO₂= Especies reactivas de oxígeno; IL= Interleucina; LT= Linfocito T; RANKL= Ligando del receptor activador de factor nuclear κB (Receptor Activador of Nuclear factor κB Ligand); RCB= Receptor células B; RCT= Receptor células T.

Como células presentadoras de antígenos, los linfocitos B son altamente eficientes al interactuar con las distintas variedades de linfocitos CD4⁺ presentes en el tejido sinovial, en particular los subtipos Th1 y Th17, induciendo la activación de tales células y la subsiguiente liberación por parte de estas de CXCL13 e IL-21; esta última interleucina reviste especial importancia porque promueve la activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos B y, por ende, la producción de autoanticuerpos.^{4,5,10,11,14,17}

En cuanto a la secreción de citocinas por los linfocitos B activados, es de destacar, entre otras funciones, que TNF- α no solo estimula la secreción de RANKL en los linfocitos B (sobre todo en los linfocitos B de memoria FcRL4⁺) y, por consiguiente, la formación de osteoclastos a partir de osteoblastos, macrófagos y sinoviocitos similares a fibroblastos (también denominados sinoviocitos tipo B), sino que amplifica la inflamación, al activar a diversos tipos de células inflamatorias y estimular la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 β e IL-6; es más, estudios recientes han demostrado que TNF- α puede inducir directamente la diferenciación de monocitos/macrófagos en osteoclastos, mediante mecanismos independientes de RANKL. Por su parte, la citocina

quimiotáctica de ligando 3 (CCL3), también denominada proteína inflamatoria de macrófago tipo 1- α (MAP-1 α), exhibe similares acciones osteoclastogénicas e inhibitorias de la génesis de osteoblastos, en tanto que las interleucinas IL-6, IL-17 e IL-18 contribuyen sustancialmente a incrementar la respuesta inflamatoria. Además, mientras que la IL-8 estimula la migración de monocitos hacia el compartimiento sinovial, la IL-6 promueve la activación de estas células y su diferenciación en osteoclastos y la IL-17 induce, junto con las distintas quimiocinas secretadas por los linfocitos B activados, la migración hacia el compartimiento sinovial de linfocitos T CD4⁺, células dendríticas, monocitos y neutrófilos, a la vez que promueve tanto la síntesis y secreción de metaloproteinasas de matriz en los sinoviocitos como la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) por parte de los fibroblastos sinoviales. Ahora bien, los linfocitos B activados también secretan amfíregulina (AREG), la cual favorece la migración de fibroblastos y su transformación en osteoclastos. Finalmente, el interferón gamma (IFN- γ) promueve la presentación de antígenos, la activación de monocitos y macrófagos, la diferenciación (mediada por RANKL) de estas células en osteoclastos y la secreción de TNF- α por parte de los linfocitos T CD4⁺.^{1,4-7,9,11,12,14-17}

CONCLUSIÓN

Los progresos ocurridos en los últimos años acerca de la comprensión de la fisiopatología de la artritis reumatoide y el importante papel de los linfocitos B han llevado al desarrollo de novedosas estrategias terapéuticas, tales como la depleción de células B mediante la administración de rituximab.^{1-5,8,9,17}

Referencias: 1. Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells* 2021; 10: 2857-90. 2. Pisetsky DS. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis: costs and challenges. *N C Med J* 2017; 78: 337-40. 3. Gigliucci G, Massafrà U, Frediani B, et al. A review of network meta-analysis comparing biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 1624-44. 4. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells* 2020; 9: 880-922. 5. Jang S, Kwon EJ, Lee JJ. Rheumatoid arthritis: pathogenic roles of diverse immune cells. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 905-19. 6. Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, et al. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38: 387-97. 7. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2020; 110: 102400. 8. Van Delft MAM, Huijzinga TWJ. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2020; 110: 102392. 9. Chauhan K, Jandu JS, Brendt LH, Al-Dhahir MA. Rheumatoid arthritis. *StatPearls* (Internet); Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023; 28723028. 10. Karmakar U, Vermeten S. Crosstalk between B cells and neutrophils in rheumatoid arthritis. *Immunology* 2021; 164: 689-700. 11. Korhonen R, Moilanen E. Anti-CD20 antibody rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 106: 13-21. 12. Mok CC. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 87-100. 13. Volkov M, van Schie KA, van der Woude D. Autoantibodies and B cells: the ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunol Rev* 2020; 294: 148-63. 14. Wu F, Gao J, Kang J, et al. B cells in rheumatoid arthritis: pathogenic mechanisms and treatment prospects. *Front Immunol* 2021; 12: 750753. 15. Boumans MJH, Tak PP. Rituximab treatment in rheumatoid arthritis: how does it work? *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 134-5. 16. Takeuchi T. Treatment of rheumatoid arthritis with biological agents – as a typical and common immune-mediated inflammatory disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017; 93: 600-8. 17. Hofmann K, Clauder AK, Manz RA. Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases. *Front Immunol* 2018; 9: 835-51. 18. Greenwald M, Tesser J, Sewell KL. Biosimilars have arrived: rituximab. *Arthritis* 2018; 2018: 3762864.

El laboratorio titular del registro sanitario ha revisado la totalidad del contenido y verificado su contundencia con el registro sanitario aprobado.
ISSN 2011-5210

Rytuzeq[®]
Rituximab



ESCANEA EL CÓDIGO QR
O VISITA EL SIGUIENTE LINK

WWW.EPDSERVICIOS.COM/PDFLEGALESCO/ONCOLOGY/LEGALES%20RYTUZEQ.PDF

PARA VER LA INFORMACIÓN COMPLETA DEL REGISTRO SANITARIO Y LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR DE RYTUZEQ[®]

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO

 **Abbott**