

NEUROINMUNOLOGÍA DEL DOLOR Y OTROS ASPECTOS ESENCIALES EN SU TERAPÉUTICA

Neuroimmunology of pain and other essential aspects of its therapy

Lianne Dunán-Cala* <https://orcid.org/0009-0000-4072-348X>

Estudiante de Medicina. Alumna ayudante de Inmunología. Universidad Médica de Santiago de Cuba. Facultad de Medicina No.1. Teléfono: 54256139. Santiago de Cuba. Cuba.

*Autor para la correspondencia: liannedunancala@gmail.com

Resumen

Introducción: El dolor trasciende modelos neurocéntricos, involucrando interacciones neuroinmunes bidireccionales. La inmunocepción (monitoreo cerebral de la inmunidad) explica cómo el sistema inmune modula la nocicepción, siendo crucial en la transición a dolor crónico. **Objetivos:** Revisar los mecanismos neuroinmunes del dolor, el rol de células inmunes en la sensibilización y las implicaciones terapéuticas de nuevas dianas farmacológicas. **Materiales y métodos:** se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva en bases de datos indexadas, con análisis crítico de estudios. Estrategias de búsqueda incluyeron términos controlados. **Resultados y discusión:** Citocinas, microglía y astrocitos sensibilizan nociceptores periféricos y centrales mediante canales iónicos y plasticidad sináptica. Autoanticuerpos inducen dolor sin inflamación. Anticuerpos monoclonales y moduladores microgliales muestran eficacia, pero con desafíos de selectividad. El dolor crónico coexiste con ansiedad/depresión, vinculado a neuroinflamación hipocampal. **Conclusiones:** El sistema inmune es fundamental en la cronificación del dolor. El manejo requiere: diagnóstico fisiopatológico, terapia multimodal (farmacogenómica, inmunomoduladores) y abordaje de comorbilidades. Futuras investigaciones deben enfocarse en biomarcadores y fármacos selectivos.

Palabras clave: Neuroinmunología, dolor crónico, citocinas, sensibilización central, inmunomodulación.

Abstract

Introduction: Pain transcends neurocentric models, involving bidirectional neuroimmune interactions. Immunoception (brain monitoring of immunity) explains how the immune system modulates nociception, being crucial in the transition to chronic pain. **Objectives:** To review the neuroimmune mechanisms of pain, the role of immune cells in sensitization, and the therapeutic implications of new pharmacological targets. **Materials and methods:** A comprehensive literature review was conducted in indexed databases, with a critical analysis of studies. Search strategies included controlled terms. Results and discussion: Cytokines, microglia, and astrocytes sensitize peripheral and central nociceptors through ion channels and synaptic plasticity. Autoantibodies induce pain without inflammation. Monoclonal antibodies and microglial modulators show efficacy, but with selectivity challenges. Chronic pain coexists with anxiety/depression, linked to hippocampal neuroinflammation. **Conclusions:** The immune system is fundamental in the chronicization of pain. Management requires pathophysiological diagnosis, multimodal therapy (pharmacogenomics, immunomodulators), and addressing comorbidities. Future research should focus on biomarkers and selective drugs.

Keywords: neuroimmunology, chronic pain, cytokines, central sensitization, immunomodulation.

INTRODUCCIÓN

Las conexiones entre los sistemas nervioso e inmunitario se reconocen cada vez más como fundamentales para la fisiología cerebro-corporal. La nocicepción trasciende el modelo lineal de transmisión neural, involucrando una compleja interacción neuroinmune. El paradigma clásico del dolor como un proceso puramente neurofisiológico de estímulo-transmisión-percepción, resulta insuficiente para explicar cuadros complejos como el dolor crónico o la hiperalgesia. Las conexiones entre los sistemas nervioso e inmunitario se

reconocen cada vez más como fundamentales para la fisiología cerebro-corporal. ^(1,3)

En lugar de operar de forma aislada, los sistemas nervioso e inmunitario forman una red integrada que es más que la suma de sus partes. Comparten una arquitectura y un vocabulario comunes, lo que permite la conexión y la comunicación bidireccional que modula las características de las células inmunitarias en todo el cuerpo. Las interacciones inmunitarias-nerviosas desde dos marcos complementarios: primero, un marco espacial que distingue la comunicación en el cerebro, la comunicación dentro de los órganos periféricos y la comunicación a distancia; y segundo, un marco temporal que mapea la influencia del sistema nervioso a lo largo de su ciclo vital, centrándonos específicamente en cómo el sistema nervioso impacta el desarrollo, la distribución y la ejecución de funciones de las células inmunitarias. ^(1,3)

El sistema inmunitario ha sido reconocido desde hace tiempo como importante en la regulación del dolor a través de la modulación de las citocinas inflamatorias de las fibras nociceptivas periféricas. La neuroinmunología es uno de los campos de mayor crecimiento en las ciencias de la vida, y con razón: cubre la brecha entre dos sistemas principales del organismo: el sistema nervioso y el sistema inmunitario. Ambos sistemas se influyen mutuamente mediante interacciones bidireccionales. ⁽²⁾ En esta revisión, examinamos cómo estos sistemas colaboran para detectar y responder a estímulos internos y externos. Finalmente, destacamos futuras investigaciones sobre cómo ambos sistemas se coordinan para responder a estresores somáticos y ambientales

METODOLOGÍA

La presente investigación se elaboró mediante una metodología de revisión bibliográfica que incluyó una exhaustiva búsqueda de literatura a través de bases de datos indexadas y repositorios académicos pertinentes, utilizando términos controlados y estrategias de búsqueda específicas. Posteriormente, se realizó un análisis crítico de los resultados y conclusiones de los estudios

incluidos, identificando posibles sesgos y limitaciones metodológicas. Finalmente, se sintetizaron los hallazgos para elaborar las conclusiones.

DESARROLLO

Para definir las interacciones neuroinmunes sistémicas en la salud y la enfermedad, recientemente se propuso el término inmunocepción, que se refiere a la existencia de circuitos funcionales bidireccionales entre el cerebro y el sistema inmunitario. Este concepto sugiere que el cerebro monitoriza constantemente los cambios en la actividad inmunitaria y, a su vez, puede regular el sistema inmunitario para generar una respuesta fisiológicamente sincronizada. Las interacciones entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso se han descrito principalmente en el contexto de las enfermedades.

(4)

Replantando la fisiopatología del dolor: fundamentos neuroinmunológicos

La nocicepción trasciende el modelo lineal de transmisión neural, involucrando una compleja interacción neuroinmune. Mientras las vías espinotalámicas (rápidas) y espinorreticulotalámicas (lentas) transmiten señales, mediadores inmunes periféricos, como citocinas (interleucinas proinflamatorias), prostaglandinas derivadas de ciclooxygenasa-2 (COX-2), y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), sensibilizan nociceptores mediante regulación de canales iónicos (TRPV1, NaV1.8). Centralmente, el glutamato actúa sobre receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato (AMPA), potenciados por el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) microglial, perpetuando la sensibilización central base de la cronificación del dolor. Este paradigma explica la transición de dolor agudo a crónico en condiciones como artritis o neuropatías. ^(1,2)

El paradigma clásico del dolor como un proceso puramente neurofisiológico (estímulo-transmisión-percepción) resulta insuficiente para explicar cuadros complejos como el dolor crónico o la hiperalgesia. Evidencia acumulada demuestra que el sistema inmune actúa como un modulador central en la nocicepción, trascendiendo su rol tradicional de defensa. ⁽⁴⁾ Citoquinas,

quimiocinas y células inmunitarias no solo responden al daño tisular, sino que generan señales pro-nociceptivas que reconfiguran redes neuronales. Esta interacción neuroinmune bidireccional sustenta fenómenos como la sensibilización periférica y central, marcando un cambio epistemológico en la medicina del dolor. ⁽³⁾

Estudios más recientes han comenzado a revelar cómo ciertos efectores solubles derivados de las células inmunitarias, las citocinas, pueden influir en el comportamiento del huésped incluso en ausencia de infección. El sistema inmunitario configura la función del sistema nervioso y controla la manifestación del comportamiento del huésped. Las interacciones entre estos dos sistemas altamente complejos se discuten también en el contexto de la evolución, ya que ambos podrían haber evolucionado para maximizar la capacidad de un organismo de responder a las amenazas ambientales para sobrevivir. ^(5,6)

El sistema inmunitario transmite información al sistema nervioso y se produce la señalización de las citocinas en las neuronas. El cerebro podría estar programado para recibir y procesar información del sistema inmunitario. Salvador et al. ⁽⁶⁾ proponen una teoría unificada que describe una coevolución del sistema inmunitario y el comportamiento del huésped en respuesta a la presión evolutiva de los patógenos. ⁽⁶⁾

Schiller y col, ⁽⁷⁾ describen los efectos del sistema nervioso sobre la inmunidad. Evalúan los posibles beneficios para el sistema inmunitario que surgen al aprovechar algunas de las características únicas del cerebro, como su capacidad para integrar y sincronizar funciones fisiológicas, su capacidad predictiva y su velocidad de respuesta. Exploran cómo se comunica el cerebro con el sistema inmunitario periférico, centrándonos en los sistemas endocrino, simpático, parasimpático, sensorial y linfático meníngeo y en qué parte del cerebro se procesa y regula esta información inmunitaria. ⁽⁸⁾

Académicos como Feldman y col, ⁽⁸⁾ han argumentado durante siglos que los estados afectivos implican la interocepción, o representaciones del estado corporal. Sin embargo, carecemos de una comprensión mecanicista de cómo las señales corporales son transducidas, transmitidas, comprimidas e

integradas por el cerebro humano para producir estados afectivos. Para comprender cómo el cuerpo contribuye al afecto, primero debemos comprender el flujo de información a través de las vías interoceptivas del sistema nervioso. Aspectos anatómicos y fisiológicos únicos de las vías interoceptivas pueden dar lugar a las cualidades de las experiencias afectivas en general, las emociones y las experiencias mentales humanas.^(9,10)

Células inmunes como arquitectos de la sensibilización nociceptiva

Recientemente, las interacciones de las citocinas en la glía del cerebro y la médula espinal, así como en la glía satélite de los ganglios de la raíz dorsal, han sido identificadas como importantes en la modulación del dolor. El resultado de estas interacciones es la sensibilización central y periférica del procesamiento nociceptivo. Además, han surgido nuevos conocimientos y el término dolor autoinmune a través del descubrimiento de IgG específicas que se dirigen a los dominios extracelulares de los antígenos en las estructuras nodales y sinápticas, causando dolor directamente sin inflamación al mejorar la excitabilidad neuronal.⁽¹¹⁾

Otras IgG descubiertas aumentan el dolor indirectamente por la inflamación mediada por células T o la destrucción de objetivos dentro de las vías nociceptivas. Las IgG notables identificadas en el dolor incluyen aquellas contra los componentes de los canales y receptores involucrados en las sinapsis somatosensoriales inhibitorias o excitatorias o sus vías: proteínas nodales y paranodales (LGI1, CASPR1, CASPR2); detección de glutamato; regulación y liberación de GABA (GAD65, anfifisina); receptores de glicina (GLY-R); canales de agua (AQP4).^(6,7) El trastorno doloroso regional complejo, se ha asociado con IgG contra el receptor β 2-adrenérgico, los receptores muscarínicos-2, los receptores ganglionares nicotínicos α -3 AChR y los canales de calcio (tipos N y P/Q), pero de forma menos consistente con la respuesta al tratamiento inmunitario.^(7,8)

La contribución inmune al dolor se articula mediante poblaciones celulares específicas. Microglía y astrocitos, activados por patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), liberan IL-1 β , TNF- α y BDNF en el SNC, potenciando la transmisión sináptica glutamatérgica y suprimiendo vías

inhibitorias. Periféricamente, mastocitos, neutrófilos y macrófagos secretan histamina, NGF y IL-17, que reducen el umbral de activación de nociceptores mediante regulación de canales iónicos (TRPV1, NaV1.8). Linfocitos Th17 y células B amplifican este proceso mediante autoanticuerpos e inflamación esteril, evidenciando un sistema inmune como generador activo de señales dolorosas, no mero espectador. ⁽⁸⁾

El dolor neuropático surge de una lesión o enfermedad del sistema nervioso sensorial y se caracteriza por un dolor intenso y desproporcionado al estímulo. Sin embargo, los tratamientos efectivos siguen siendo limitados, lo que pone de relieve la urgente necesidad de nuevos enfoques terapéuticos. En las últimas dos décadas, estudios han revelado que la microglía (macrófagos residentes en el sistema nervioso central) desempeña un papel esencial su desarrollo. En el asta dorsal de la médula espinal, la microglía responde a la lesión nerviosa alterando la función celular e interactuando con las células circundantes para aumentar la excitabilidad neuronal que subyace a la hipersensibilidad al dolor. ⁽¹²⁾ Cada vez hay más evidencia que demuestra que los astrocitos espinales desempeñan un papel indispensable en su aparición y desarrollo.⁽¹¹⁾ La mayoría de los estudios han sugerido que los astrocitos activados pueden interactuar con otras células gliales y neuronas mediante cambios morfológicos y funcionales, sin embargo, los astrocitos reactivos tienen una doble función. ⁽¹²⁾

Como mecanismo de defensa, los astrocitos reactivos desempeñan un papel en el aumento de la neuroprotección y la estimulación de la neurogénesis. Diversos estudios han demostrado un papel potencialmente beneficioso para la activación de los astrocitos en el dolor neuropático. Además, se cree que los mecanismos terapéuticos de múltiples fármacos y técnicas neuromoduladoras están relacionados con los astrocitos. ^(11,12)

El dolor crónico frecuentemente coexiste con emociones adversas, como la ansiedad y la depresión, lo que afecta significativamente la salud física y psicológica de los pacientes, así como su calidad de vida. Los cambios en la arquitectura sináptica del hipocampo, la lesión neuronal y la disminución de la neurogénesis contribuyen significativamente a las emociones relacionadas con el dolor. ^(12,13) La microglía hipocampal está implicada en estas patologías.

La estimulación o lesión provoca la activación microglial, que causa dolor; el dolor prolongado provoca que la microglía libere continuamente factores proinflamatorios que inducen la activación de los astrocitos, lo que media la apoptosis de las neuronas hipocampales y la neurogénesis anormal. ^(14,15)

De la inflamación al dolor patológico. Mecanismos moleculares.

La transducción inmunodolor opera mediante mecanismos jerarquizados. En la periferia, citoquinas (TNF- α , IL-6) y NGF inducen fosforilación de canales iónicos en nociceptores, facilitando la despolarización neuronal y la liberación de péptidos (CGRP, sustancia P) que retroalimentan la inflamación. Centralmente, BDNF y quimiocinas alteran la plasticidad sináptica en el asta dorsal medular, promoviendo potenciación a largo plazo y fallas en la inhibición descendente. Este estado de neuroinflamación sostenida constituye el sustrato biológico del dolor crónico, donde la glía activada perpetúa la hipersensibilidad independientemente del estímulo inicial. ⁽⁸⁾

Las implicaciones clínicas de la interacción neuroinmune son categóricas. En artritis reumatoide, el infiltrado sinovial de macrófagos y linfocitos genera una tormenta de citoquinas que sensibiliza terminales nerviosas, explicando el dolor desproporcionado a la destrucción articular. El dolor neuropático post-lesión nerviosa depende de la activación microglial por ATP y fractalkina, iniciando cascadas proinflamatorias medulares. Trastornos como fibromialgia o migraña muestran perfiles elevados de IL-8 e IL-17 en LCR, respaldando modelos etiopatogénicos centrados en neuroinflamación. Estos hallazgos validan que la desregulación inmune es un denominador común en múltiples síndromes álgicos. ^(9,11)

Elección analgésica

La elección analgésica debe considerar indicaciones y riesgos específicos, por ejemplo, los inhibidores selectivos de COX-2 (COXIBs) están contraindicados en enfermedad arterial coronaria o accidente cerebrovascular y los opioides están prohibidos en depresión respiratoria aguda o íleo paralítico. La farmacogenómica (CYP2D6, CYP3A4) es clave para la personalización. Los analgésicos se categorizan según blancos moleculares específicos.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) inhiben ciclooxygenasas COX-1 (constitutiva) y/o COX-2 (inducible), reduciendo prostaglandinas y la inflamación periférica. La inhibición de COX-2 (ciclooxygenasa-2) reduce prostaglandinas inflamatorias, pero aumenta riesgo trombótico cardiovascular en pacientes con enfermedad arterial coronaria. Los opioides, agonistas de receptores μ , δ y κ , suprimen la transmisión nociceptiva en el sistema nervioso central (SNC). Los gabapentinoides (gabapentina, pregabalina) bloquean la subunidad $\alpha 2\delta$ de canales de calcio voltaje-dependientes, disminuyendo la liberación de glutamato. Los antidepresivos como los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) potencian vías inhibitorias descendentes. Esta diversidad farmacológica exige selección basada en la fisiopatología del dolor (nociceptivo vs. neuropático) y conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinámica, lo cual determina la eficacia y seguridad analgésica. Por otro lado, la toxicidad es un limitante terapéutico clave. ⁽¹⁶⁾

Farmacología dirigida a dianas neuroinmunes

La comprensión del eje inmune-dolor ha catalizado el desarrollo de terapias innovadoras. Anticuerpos anti-TNF- α (adalimumab) y anti-IL-6 (tocilizumab) reducen significativamente el dolor en espondiloartritis, demostrando que la supresión de citoquinas periféricas tiene impacto central. Fármacos como tanezumab (anti-NGF) confirman el rol del NGF en la sensibilización nociceptiva, aunque sus efectos adversos subrayan la complejidad de modular vías compartidas con procesos regenerativos. Los antagonistas de CGRP (erenumab) en migraña ejemplifican el éxito de bloquear moléculas neuroinmunes específicas, mientras moduladores de microglía (minociclina) plantean desafíos por la dificultad de alcanzar blancos CNS con selectividad. Este panorama refleja un cambio de paradigma terapéutico hacia la inmunomodulación. ^(17,18)

La evidencia consolida al sistema inmune como pilar fisiopatológico en la transición de dolor agudo a crónico. Futuras investigaciones deben abordar retos hacia una medicina del dolor personalizada en identificar biomarcadores inmunes que permitan estratificar pacientes; desarrollar fármacos con acción CNS-selectiva que eviten inmunosupresión sistémica y explorar estrategias

que restauren la comunicación neuroinmune homeostática, no solo bloquear señales. ^(19,20)

La integración de inmunología, neurociencia y farmacogenómica será crucial para terapias personalizadas que transformen el manejo de síndromes de dolor refractario. Nuevas dianas ofrecen alternativas promisorias. Los anticuerpos monoclonales anti-CGRP (erenumab, fremanezumab) reducen días de migraña en ensayos clínicos aleatorizados. Los anti-NGF (factor de crecimiento nervioso) como tanezumab muestran eficacia en osteoartritis, aunque con riesgo de artropatía rápidamente progresiva. Los agonistas μ sesgados (oliceridina) buscan dissociar analgesia de efectos adversos. La neuromodulación (estimulación de médula espinal, SCS) y antagonistas de receptores sigma-1 (ej. S1RA) amplían el arsenal para dolor refractario. ^(21,22)

Una limitación relevante de este estudio reside en su metodología de elaboración, que incorporó el uso de herramientas de Inteligencia Artificial Generativa (IA-Gen) como apoyo en fases de redacción y síntesis documental. Específicamente, se emplearon las plataformas Perplexity (para exploración inicial de literatura y fuentes) y DeepSeek (como asistente en la estructuración de contenidos y formulación de argumentos auxiliares). Si bien estas herramientas optimizaron procesos de búsqueda y organización conceptual, su uso implica riesgos inherentes como la posible reproducción de sesgos algorítmicos, la generación de contenido factualmente inconsistente o la homogenización estilística. Por ello, todas las salidas generadas por IA fueron sometidas a verificación crítica exhaustiva, edición sustancial y validación contextual por parte de los investigadores humanos, quienes asumen plena responsabilidad intelectual por el trabajo final. Se recomienda cautela al interpretar los hallazgos considerando esta aproximación metodológica híbrida.

CONCLUSIONES

El manejo moderno del dolor exige diagnóstico fisiopatológico (nociceptivo/neuropático), Terapia multimodal (combinación sinérgica), Conocimiento de la farmacología del analgésico y Consideración de comorbilidades en el paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alotiby A. (2024). Immunology of Stress: A Review Article. *Journal of clinical medicine*, 13(21), 6394. <https://doi.org/10.3390/jcm13216394>
2. Koren, T., & Rolls, A. (2022). Immunoception: Defining brain-regulated immunity. *Neuron*, 110(21), 3425–3428. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.016>
3. Sepúlveda Schuler T, Contreras-Domínguez V, Carbonell-Bellolio P. Actualización en analgesia preventiva y analgesia multimodal. *Rev El Dolor*.2023;(76):24–8.
4. Rolls, A. Immunoception: the insular cortex perspective. *Cell Mol Immunol* 20, 1270–1276 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01051-8>
5. Leunig, A., Ganeselli, M., Russo, S.J. Swirski FK. Connection and communication between the nervous and immune systems. *Nat Rev Immunol* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41577-025-01199-6>
6. Salvador, A.F., de Lima, K.A. & Kipnis, J. Neuromodulation by the immune system: a focus on cytokines. *Nat Rev Immunol* 21, 526–541 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00508-z>
7. Schiller, M., Ben-Shaanan, T. L., & Rolls, A. (2021). Neuronal regulation of immunity: why, how and where?. *Nature reviews. Immunology*, 21(1), 20–36. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0387-1>
8. Feldman, M. J., Bliss-Moreau, E., & Lindquist, K. A. (2024). The neurobiology of interoception and affect. *Trends in cognitive sciences*, 28(7), 643–661. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2024.01.009>
9. Changaei, M., Azimzadeh Tabrizi, Z., Karimi, M. et al. From powerhouse to modulator: regulating immune system responses through intracellular mitochondrial transfer. *Cell Commun Signal* 23, 232 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02237-5>

10. Xu M, Bennett DL, Querol LA, Wu LJ, Irani SR, Watson JC, et al. Pain and the immune system: emerging concepts of IgG-mediated autoimmune pain and immunotherapies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2020;91:177-188. <https://jnnp.bmj.com/content/91/2/177>
11. Keita Kohno, Makoto Tsuda, Neuron–microglia interactions modulating neuropathic pain, *International Immunology*, 2025;; dxaf022, <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaf022>
12. X Li, Y Huang, J Bai. Spinal astrocytes involved in the pathogenesis and treatment of neuropathic pain. *Front. Cell. Neurosci.*, 2025;19. <https://doi.org/10.3389/fncel.2025.154752>
13. Li, Y., Zhang, Y., Zhou, Z., Yi, L., Ji, F., Zhang, K., et al. (2023). JMJD8 regulates neuropathic pain by affecting spinal cord astrocyte differentiation. *Neurosci. Lett.* 809:137307. doi: 10.1016/j.neulet.2023.137307
14. Liu, L., Xia, L., and Cui, Y. (2023). Loss of astrocytic A1 adenosine receptor is involved in a chemotherapeutic agent–induced rodent model of neuropathic pain. *Muscle Nerve* 67, 417–426. doi: 10.1002/mus.27812
15. Chen L, Zeng L, Li W, Li JS. The Activation of Hippocampal Microglial Cells and Their Role in the Regulation of Pain. *J. Integr. Neurosci.* 2025, 24(6), 27730; <https://doi.org/10.31083/JIN27730>
16. Findeisen, K., Guymer, E., & Littlejohn, G. (2025). Neuroinflammatory and Immunological Aspects of Fibromyalgia. *Brain sciences*, 15(2), 206. <https://doi.org/10.3390/brainsci15020206>
17. Wang J , Kong X , Ma L , Ding Z, Chen H , Chen R , et al. Treatment efficacy and safety of adalimumab versus tocilizumab in patients with active and severe Takayasu arteritis: an open-label study. *Rheumatology*, Volume 63, Issue 5, May 2024, Pages 1359–1367, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead387>
18. Choy, E.H., De Benedetti, F., Takeuchi, T. et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol* 16, 335–345 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0419-z>

19. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 receptor in rheumatoid arthritis: what have we learned? *BioDrugs*. (2024) 38:61–71. doi: 10.1007/s40259-023-00634-1
20. Aliyu M, Zohora FT, Anka AU, Ali K, Maleknia S, Saffarioun M, et al. Interleukin-6 cytokine: an overview of the immune regulation, immune dysregulation, and therapeutic approach. *Int Immunopharmacol*. (2022) 111:109130. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109130
21. Humby F, Durez P, Buch MH, Lewis MJ, Rizvi H, Rivellese F, et al. R4RA collaborative group. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet*. (2021) 397:305–17. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32341-2
22. Xu C, Rafique A, Potocky T, Paccaly A, Nolain P, Lu Q, et al. Differential binding of sarilumab and tocilizumab to IL-6R α and effects of receptor occupancy on clinical parameters. *J Clin Pharmacol*. (2021) 61:714–24. doi: 10.1002/jcph.1795