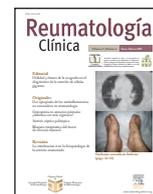




# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



## Revisión

## La interleucina 6 en la fisiopatología de la artritis reumatoide

José Luis Pablos Álvarez

Servicio de Reumatología y Unidad de Investigación, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 17 de septiembre de 2008

Aceptado el 21 de octubre de 2008

#### Palabras clave:

Interleucina 6

Citocinas

Artritis reumatoide

Fisiopatología

Terapia

Tocilizumab

#### Keywords:

Interleukin 6

Cytokines

Rheumatoid arthritis

Physiopathology

Therapy

Tocilizumab

### RESUMEN

La interleucina (IL) 6 fue identificada en 1986 como un factor producido por los linfocitos T, con efectos estimuladores del crecimiento y síntesis de inmunoglobulinas en los linfocitos B. Pertenece a una amplia familia de citocinas que comparten el receptor de membrana gp130, mediador de una señal específica de activación del sistema Jak/STAT3 con amplios efectos en la expresión de genes proinflamatorios e inmunorreguladores.

De forma más prominente que otras citocinas, la IL-6 media potentes acciones sistémicas en órganos distantes de su origen local inflamatorio. Las más específicas afectan a la hematopoyesis y la síntesis hepática de reactantes de fase aguda. Su potencial actividad proinflamatoria y de destrucción articular, junto con su implicación en la inmunorregulación T y B, la convirtió en una diana terapéutica atractiva, confirmada por el éxito de su antagonista tocilizumab en la artritis reumatoide (AR).

Aunque son necesarios estudios más amplios sobre la participación de la IL-6 en la fisiopatología de la AR, numerosos datos indirectos permiten situarla en una posición muy relevante.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Interleukin 6 in the physiopathology of rheumatoid arthritis

#### ABSTRACT

Interleukin (IL) 6 was identified in 1986 as a factor produced by T lymphocytes, that mediates growth and immunoglobulin synthesis on B lymphocytes. IL-6 is a member of a large cytokine family sharing a gp130 membrane receptor. This receptor mediates specific Jak/STAT3 activation, which induces widespread expression of pro-inflammatory and immunoregulatory genes.

IL-6 mediates potent systemic responses, in organs distant from its local inflammatory sources, in a prominent fashion compared to other cytokines. Most specific effects involve hematopoiesis and hepatic acute phase reactants synthesis. IL-6 became a rheumatoid arthritis (RA) target due to its pro-inflammatory and joint destructive potential, as well as its participation in T and B immunoregulation. The therapeutic success of tocilizumab has confirmed IL-6 as an RA target.

Although additional studies on the participation of IL-6 in RA physiopathology are needed, a number of indirect data point to a relevant position in this setting.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

En la década de los años setenta, paralelamente al interés general de los inmunólogos por el estudio del reconocimiento y las respuestas a los antígenos, algunos grupos de investigadores se interesaron por otros factores «no específicos» de regulación, factores solubles que han sido identificados generalmente como citocinas. El estudio

de los factores solubles que, producidos por las células T estimuladas, cooperan con las células B estimulando la síntesis de anticuerpos resultó crítico en la posterior identificación de la interleucina (IL) 6. Ese grupo de factores se denominó entonces genéricamente TRF (factores que reemplazan a las células T). Los primeros en ser identificados, inicialmente como péptidos y poco después como genes, fueron denominados BSF (factores estimuladores de las células B) o BGF (factores de crecimiento de las células B) y son las actuales IL-4 e IL-5<sup>1</sup>. En 1986, el grupo del Dr. Tadmitsu Kishimoto identificó otro de estos factores, inicialmente denominado BSF-2 por sus potentes activida-

Correo electrónico: jlpablos@h12o.es

des como estimulador de la síntesis de inmunoglobulinas (BSF) y como factor de crecimiento de las células B tumorales de plasmocitomas (BGF), y es la actual IL-6<sup>2</sup>.

Algunas observaciones iniciales de ese grupo también contribuyeron a perfilar el amplio espectro de acciones biológicas de esta citocina. Una interesante observación fue la detección de IL-6 en el medio de las células tumorales del mixoma cardíaco en cultivo<sup>3</sup>. Este tumor se acompaña de un cortejo de manifestaciones sistémicas que incluye fiebre, anemia, aumento de reactantes de fase aguda (RFA) y autoanticuerpos, y que desaparece tras su extirpación<sup>4</sup>. También se confirmó la identidad de la IL-6 con una actividad a distancia u «hormonal», denominada entonces HSF (factor estimulador del hepatocito), capaz de inducir la síntesis de proteínas como la C reactiva (PCR) y SAA, implicadas en la respuesta sistémica a la inflamación y denominadas RFA<sup>5</sup>. El propio Dr. Kishimoto describió al final de los años ochenta el exceso de IL-6 en tejido sinovial reumatoide<sup>6</sup> y en otro proceso con importante cortejo «sistémico», la enfermedad de Castleman<sup>7</sup>, y promovió posteriormente los primeros ensayos exitosos de sus antagonistas en ambas enfermedades.

### Biología de la IL-6

Aunque la IL-6 fue identificada como un factor producido por los linfocitos T, no sólo éstas células la producen, sino también una amplia variedad de tipos celulares que incluye macrófagos, endoteliales, células gliales, queratinocitos o fibroblastos. Éstos parecen la fuente celular más abundante de IL-6 en la estroma de la médula ósea y en la membrana sinovial inflamada<sup>8</sup>. La IL-6 es un polipéptido pequeño, con homología con una familia de citocinas más amplia: IL-11, factor ciliar neurotrófico (CNTF), cardiotrofina-1 (CT-1), citocina similar a la cardiotrofina (CLC), factor inhibidor de la leucemia (LIF), neuropoyetina (NPN) y oncostatina M (OSM), recientemente ampliada por IL-27 e IL-31. Todas ellas comparten la utilización de un receptor celular muy común, presente en casi todas las células del organismo: gp130, capaz de transmitir señales intracelulares a través de la fosforilación de proteínas asociadas a su dominio intracelular. Sin embargo, la IL-6 no es capaz de unirse a gp130 en ausencia de un segundo receptor específico denominado IL-6R, de expresión mucho más restringida a hepatocitos, neutrófilos, monocitos/macrófagos y algunos linfocitos.

El receptor IL-6R presenta la interesante peculiaridad de que puede encontrarse en forma soluble en medios inflamatorios, procedente de dos fuentes posibles: una forma de *splicing* alternativo de su ARN mensajero que genera una variante carente del dominio de anclaje a la membrana o mediante proteólisis limitada desde la forma de membrana<sup>9</sup>. Esta proteólisis depende de la proteinasa ADAM17, también conocida como TACE (por su acción similar sobre el factor de necrosis tumoral [TNF] alfa de membrana), que libera al medio la forma previamente anclada a la membrana de neutrófilos o macrófagos. Esta forma soluble de IL-6R es capaz de acoplar la IL-6 a su receptor funcional gp130, induciendo su señalización en células que carecen de IL-6R de membrana, y este mecanismo se denomina transseñalización (fig. 1).

El tipo de señal que transmite gp130 es de fosforilación de una proteína intracelular denominada Jak (Jano cinasa) que a su vez fosforila a STAT-3 (transductor de señal y activador de transcripción), un factor de transcripción capaz de trasladarse al núcleo y activar la expresión de sus genes diana<sup>10</sup>. Uno de ellos es el gen del inhibidor SOCS (supresor de la señalización de citocinas) que actúa como un mecanismo de retroalimentación negativa, interfiriendo con la fosforilación de STAT3, con lo que se cierra esta cascada (fig. 1). Otros muchos son factores de transcripción o proteínas efectoras generalmente relacionadas con la respuesta inmunitaria e inflamatoria local o sistémica.

Además de esta señal específica de STAT3, la activación de gp130 conecta lateralmente con dos importantes cascadas intracelulares y las activa: la vía de las MAPK (cinastas activadas por mitógenos) y la

mediada por lípidos IP3K/Akt (fosfatidil inositol cinasa), ambas de enorme relevancia en la inducción de factores proinflamatorios y de supervivencia celular<sup>10</sup>.

La IL-6 se produce generalmente en respuesta a estímulos no específicos, como factores bacterianos (LPS) u otras citocinas (IL-1, TNF, PDGF o la propia IL-6). La IL-6 induce la expresión del factor de transcripción denominado NF-IL6, que a su vez es un potente inductor de la expresión de IL-6 (fig. 1). Este factor de transcripción también actúa en la inducción de la transcripción de los genes de RFA en hepatocitos.

### Acciones sistémicas de IL-6

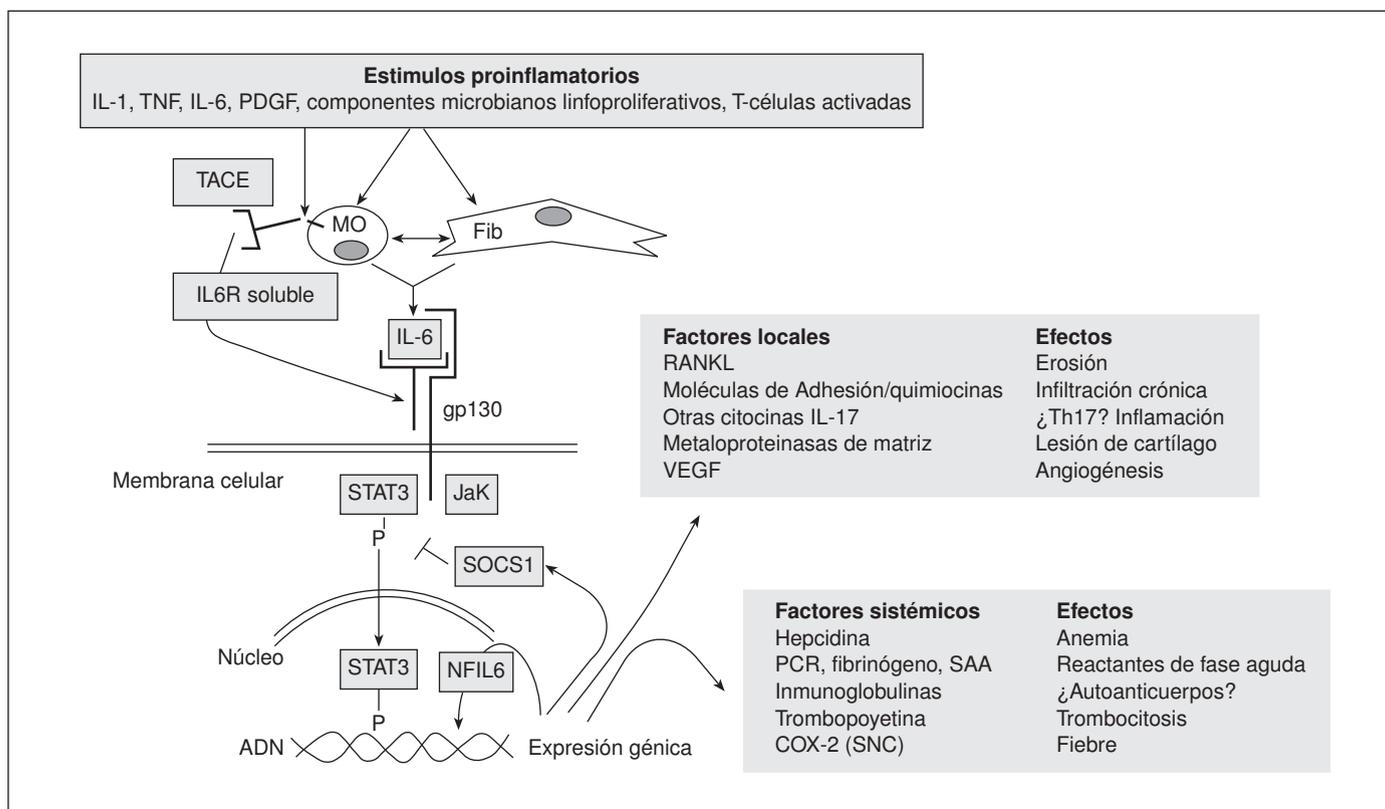
Las citocinas son factores solubles con un alcance de su acción típicamente limitado al medio local donde se producen. Sin embargo, su paso a la circulación puede mediar acciones sistémicas en mayor o menor medida. La IL-6 es la citocina más importante con efectos a distancia u «hormonales». Los tres focos a distancia de mayor interés en la respuesta sistémica a la inflamación mediada por IL-6 son: el sistema nervioso (respuesta febril), el hígado (RFA) y la médula ósea (respuesta hematológica), aunque no son los únicos.

La IL-6 es liberada sistémicamente desde el foco inflamatorio a la circulación y es capaz de alcanzar y actuar sobre los hepatocitos, quizá el tipo celular más relevante en sus acciones sistémicas. El hepatocito expresa los dos receptores IL-6R/gp130 y, por lo tanto, es constitutivamente sensible a los efectos de la IL-6. Los efectos en la expresión génica hepática son mayoritariamente mediados por el factor de transcripción NF-IL6. Estos efectos no son directamente compartidos por otras citocinas como la IL-1 o el TNF $\alpha$ , que por sí solas serían incapaces de inducir los RFA, aunque pueden hacerlo induciendo secundariamente la expresión de IL-6<sup>11</sup>. Los efectos en la expresión génica son de signo variable, bien represores de la expresión de genes de proteínas fisiológicas como la albúmina, bien activadores de la expresión de genes de las proteínas que conocemos como RFA: fibrinógeno, SAA, PCR, etc. (fig. 1).

Otra proteína hepática de gran interés inducida por la IL-6 es la hepcidina, que causa el secuestro de los depósitos macrofágicos de hierro y es capaz de interferir en su absorción intestinal<sup>12</sup>. Esta proteína es el mediador fundamental de la anemia asociada a las enfermedades inflamatorias crónicas. No comparten este efecto el TNF $\alpha$  o la IL-1 $\beta$ , que por sí mismos no inducen esta respuesta en el hepatocito. Además de este mecanismo indirecto de anemia, la IL-6 tiene acciones directas en la hematopoyesis. Los megacariocitos son sensibles a la IL-6, que media trombocitosis, aunque este efecto parece indirecto, mediado por la inducción de trombopoyetina, y es común a otras citocinas relacionadas con la inflamación. En general, la IL-6 estimula directamente la hematopoyesis de las tres series y la linfopoyesis, y los efectos netos detectables en sangre periférica son leucocitosis, neutrofilia y trombocitosis<sup>13</sup>.

Por último, algunos efectos relevantes localmente en las lesiones inflamatorias crónicas articulares, como la erosión ósea y posiblemente la autoinmunidad específica, lo son también de forma sistémica. La IL-6 es uno de los factores fisiopatológicos más importantes de resorción ósea, participando no sólo en la osteoporosis sistémica asociada a la enfermedad inflamatoria, sino también de forma relevante en las formas primarias. La síntesis de IL-6 en la estroma ósea se modula tanto por variantes genéticas como por cambios hormonales (déficit estrogénico) asociados a osteoporosis, y participa directamente en su patogenia potenciando la resorción osteoclástica<sup>14</sup>.

Sus efectos en el crecimiento y la función de las células B se asocian a hipergammaglobulinemia sistémica y contribuyen de manera no específica de enfermedad a la síntesis de autoanticuerpos como factor reumatoide (FR) o ANA, tal y como se ha observado en el mixoma cardíaco<sup>4</sup>. Su potencial participación en la autoinmunidad específica ha sido menos estudiada en el hombre, aunque los datos en modelos animales indican que determinadas respuestas T y B auto-



**Figura 1.** Mecanismos implicados en la biología de la interleucina (IL) 6 y sus efectos finales en la fisiopatología de la artritis reumatoide. Cascada de efectos y moléculas implicadas en la producción, la señalización intracelular y los efectos finales de la IL-6 en relación con la artritis reumatoide. Fib: fibroblasto; MO: macrófago; RFA: reactantes de fase aguda.

inmunitarias asociadas a enfermedades como la artritis, el lupus o la encefalomielitis autoinmunitaria pueden depender de la IL-6<sup>15-17</sup>.

Otros efectos interesantes de la IL-6 son los que tiene en el metabolismo de los lípidos o de la glucosa. Esto, junto con su potencial participación directa en las lesiones inflamatorias y la disfunción endotelial asociadas a la arteriosclerosis, ha colocado a la IL-6 en el punto de mira de la enfermedad metabólica y vascular, y a la PCR como un buen marcador del proceso. Sin embargo, los datos procedentes de la fisiología y la patología humanas, de modelos animales con exceso o defecto de IL-6 y de la terapia con IL-6 o con sus antagonistas son difíciles de integrar, si no discordantes, y las relaciones causa-efecto son difíciles de establecer. Por una parte, es importante distinguir los efectos fisiológicos de la IL-6 de los efectos derivados de su exceso en las enfermedades inflamatorias. Por otra, dependiendo del modelo de depleción o exceso de IL-6 en animales o del modelo humano de utilización terapéutica de la IL-6 o sus antagonistas (cáncer o inflamación), los efectos pueden ser variables e incluso opuestos.

La IL-6 procedente de tejidos grasos parece uno de los mediadores implicados en la patogenia de la morbilidad vascular asociada a la obesidad o al denominado síndrome metabólico, y tal vez junto con otras citocinas como el TNF $\alpha$  en la asociada a las enfermedades inflamatorias crónicas como la AR<sup>18</sup>. En cambio, la supresión de la IL-6 «fisiológica» por anulación genética en animales induce obesidad y resistencia a la insulina<sup>19</sup>. Durante el ejercicio se libera IL-6 muscular, y la administración aguda de IL-6 mejora la utilización de la insulina y la oxidación de ácidos grasos<sup>20</sup>. Por otra parte, el tratamiento con IL-6 en pacientes con cáncer reduce la concentración total de colesterol en todas sus fracciones lipoproteínicas, mientras que sus antagonistas los aumentan en pacientes con AR<sup>21,22</sup>. Actualmente, las cuestiones relativas al posible impacto del uso crónico de los antagonistas de la IL-6 directamente en la lesión vascular, indirectamente en los factores metabólicos de riesgo y en el exceso de morbimorta-

lidad vascular asociado a la inflamación crónica (AR) representan un importante desafío para la investigación.

### IL-6 en la patogenia de la AR

La AR fue una de las primeras enfermedades inflamatorias en que se describió un importante aumento de la expresión de la IL-6, detectable tanto en el plasma como en el tejido sinovial<sup>7</sup>. El aumento en el plasma fluctúa rápidamente en sentido concordante con la actividad, la severidad y la respuesta positiva a las terapias, del mismo modo que su marcador indirecto, la PCR<sup>23,24</sup>. Los principales efectos del aumento sistémico de IL-6 en la AR son el aumento de los RFA y, por lo tanto, la amiloidosis secundaria (o SAA), la anemia de enfermedad crónica y posiblemente la osteoporosis sistémica y el incremento del riesgo vascular.

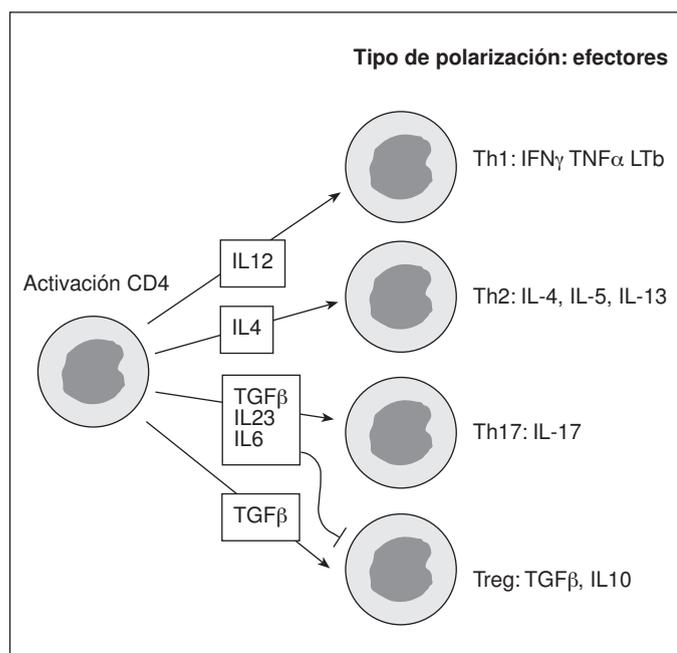
En el tejido sinovial, tanto las células mononucleares del infiltrado como los fibroblastos sinoviales o sinoviocitos parecen contribuir a la síntesis excesiva de IL-6<sup>8</sup>. La hiperplasia de los sinoviocitos, los efectos de las citocinas TNF o IL-1 en ellos y finalmente una alteración fenotípica estable contribuyen a la sobreproducción de IL-6 por estas células, una propiedad que mantienen incluso cultivados *ex vivo*<sup>25</sup>. Muchas de las células implicadas en la sinovitis (condrocitos, sinoviocitos, fibroblastos, endoteliales) no tienen el receptor IL-6R y, sin embargo, son sensibles a los efectos de la IL-6 mediante el mecanismo de transeñalización. Hay abundante IL-6R soluble en el medio articular procedente de los leucocitos infiltrantes, lo que garantiza la acción de la IL-6 sobre todos estos elementos celulares<sup>26</sup>.

Los efectos locales o sistémicos de la IL-6 en las células del sistema inmunitario, las células B autoinmunitarias o diferentes poblaciones de células T son desconocidos en el contexto de la AR. Sin embargo, sus funciones en estas células y su participación en los modelos animales de artritis son bien conocidos de manera general, de modo que es posible predecir teóricamente qué puede hacer la IL-6 en los

linfocitos T o B participantes en la patogenia de la AR. Como se ha señalado en el origen histórico de la IL-6, ésta es capaz de inducir el crecimiento y la supervivencia de las células plasmáticas e inducir la síntesis de anticuerpos, dos efectos que pueden contribuir local o sistémicamente al mantenimiento de la respuesta autoinmunitaria reumatoide.

Más reciente es el conocimiento de una forma de diferenciación o polarización de las células T efectoras proinflamatorias denominada Th17 por su producción de IL-17. La diferenciación T depende del *cocktail* de citocinas presentes en su medio durante su activación por células presentadoras de antígeno<sup>27</sup>. Así, la forma Th1 depende fundamentalmente de IL-12; la Th2, de IL-4 y la diferenciación Th17 y Treg (reguladoras), del factor de crecimiento transformador beta (TGF $\beta$ ) (fig. 2). En presencia de TGF $\beta$ , el destino de la célula T hacia proinflamatoria (Th17) o antiinflamatoria (Treg) depende de que en el medio haya o no citocinas proinflamatorias, fundamentalmente IL-6. La IL-6 no sólo favorece la generación de células Th17, sino que bloquea la diferenciación de células Treg, de efectos antiinflamatorios e inmunosupresores<sup>28,29</sup>. Actualmente, algunos datos apuntan a la polarización Th17 como el mecanismo central que explicaría la participación de las células T en la AR. La IL-17 es una citocina abundante en el medio reumatoide con importantes acciones proinflamatorias de amplio espectro sobre múltiples tipos celulares. Esto, junto con la escasa presencia en la AR de los fenotipos Th1 y Th2, subraya la potencial importancia de este mecanismo efector T. Sin embargo, la importancia de las células Th17 como de la IL-6 en su diferenciación en la AR deben ser confirmadas. El bloqueo paralelo de la diferenciación Treg inducido por la IL-6 puede ser también un factor importante, ya que estas células son deficitarias o disfuncionales en la AR y su recuperación se ha observado durante la respuesta terapéutica a agentes anti-TNF $\alpha$ <sup>30</sup>.

El efecto de los antagonistas de la IL-6 en la inmunorregulación T y B requiere estudios inmunopatológicos específicos en la AR. Actualmente disponemos sólo de los estudios en modelos animales de artritis, en los que la IL-6 contribuye a las respuestas T y B que la causan y posiblemente a las respuestas Th17 también implicadas en estos modelos<sup>15,31</sup>. Llama la atención que, aunque en estos animales



**Figura 2.** Mediadores implicados en los distintos tipos de polarización de las células T y sus citocinas efectoras. Participación de la interleucina (IL) 6 como promotor de la diferenciación de células Th17, proinflamatorias o represor de la diferenciación Treg, antiinflamatorias e inmunosupresoras, en presencia de TGF $\beta$ .

el TNF $\alpha$  y la IL-1 son citocinas relevantes que además inducen la expresión de IL-6, el déficit de IL-6 tiene un mayor efecto protector de la artritis que el del TNF $\alpha$  o la IL-1<sup>32</sup>.

### Efectos locales de la IL-6 en la AR

Los mecanismos efectores de la IL-6 en diferentes modelos de inflamación son bien conocidos. Los modelos animales permiten asegurar que la IL-6 no sólo es importante en los mecanismos de inmunorregulación que originan diferentes enfermedades autoinmunitarias, sino que es un importante efector de la inflamación crónica y destrucción tisular, de manera independiente de sus efectos en la autoinmunidad específica<sup>15,31-33</sup>. Una interesante teoría con base experimental asocia la aparición de la IL-6 en el foco inflamatorio con la inducción de quimiocinas como MCP-1 y otras moléculas de adhesión que cambian el ingreso de neutrófilos por el de células mononucleares, lo que los autores denominan la transición de la inflamación aguda a crónica<sup>34</sup>. Además de sus amplios efectos en el reclutamiento celular, actuando sobre la adhesión endotelial e induciendo la síntesis de diferentes quimiocinas, la IL-6 modifica la respuesta de las diferentes células que infiltran la sinovial como se describe a continuación.

Ya se han mencionado los posibles efectos generales de la IL-6 en los linfocitos T y B. Estos efectos también pueden ser operativos localmente, modulando la actividad de los linfocitos infiltrantes del tejido sinovial. Otra célula importante del infiltrado local son los macrófagos. La actividad de la IL-6 sobre los macrófagos incluye el reclutamiento de sus precursores, monocitos, y contribuye a su diferenciación y activación. En este proceso se produce también una activación de su capacidad de fagocitar bacterias, lo cual tiene implicaciones generales similares a las de TNF $\alpha$  en relación con la defensa contra la infección<sup>35</sup>.

Los efectos de la IL-6 en los fibroblastos sinoviales incluyen potenciales efectos en su crecimiento, aumentando su supervivencia, y efectos moduladores de la síntesis de otros factores fibroblásticos como quimiocinas, VEGF o RANKL (fig. 1). De esta manera, puede contribuir a la inflamación crónica (reclutamiento celular y angiogénesis) y a la erosión ósea. Sus efectos directos en el cartílago son inciertos. Si bien la IL-6 actúa sobre los condrocitos bloqueando la síntesis de proteínas de la matriz del cartílago<sup>36</sup>, tiene efectos de signo no siempre concordante en las diferentes metaloproteinasas o sus inhibidores, aumentando por ejemplo la síntesis del inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP).

Uno de los aspectos más estudiados de la biología ósea es el efecto osteoclastogénico de la IL-6, a través fundamentalmente de la inducción de RANKL en células de la estroma y los osteoblastos<sup>14</sup>. Además, la IL-6 puede modular directamente la diferenciación y la supervivencia de los osteoblastos. Por lo tanto, de forma similar a otras citocinas, la IL-6 tiene potentes efectos en el remodelado óseo, con capacidad para inducir osteoclastogénesis y erosiones locales<sup>16,31</sup>.

La mayoría de estos efectos han sido confirmados en modelos animales de artritis y en células humanas en cultivo. La complejidad de acciones de las citocinas en su conjunto, sinergias, antagonismos, inducción recíproca, etc., tal y como funcionan in vivo, son particularmente difíciles de interpretar en el caso de la IL-6. La necesidad del receptor IL-6R para su función, en ocasiones procedente de otros tipos celulares, dificulta la traslación directa de los conocimientos procedentes de modelos ex vivo a la realidad de la fisiopatología humana. Por ello el mejor modelo de estudio será el tratamiento de los pacientes con el antagonista de la IL-6 tocilizumab, próximamente disponible.

### Efectos del antagonista de IL-6 tocilizumab en la AR

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal para uso humano, capaz de neutralizar el efecto biológico de la IL-6 a través del bloqueo

de su receptor específico IL-6R, que se ha demostrado eficaz en la terapia de la AR. El impacto de este antagonista en los efectos sistémicos de la inflamación y la clínica y el daño articular nos permite aventurar que algunos de los mecanismos aquí invocados para explicar la participación de la IL-6 en la patogenia de la AR ocurren en realidad en mayor o menor medida.

Los datos disponibles de ensayos clínicos con tocilizumab indican una reducción muy rápida y potente de la respuesta de fase aguda, la fiebre y la anemia en la AR o en diferentes afecciones como la enfermedad de Castleman o la artritis crónica juvenil sistémica, en las que estas manifestaciones son muy relevantes<sup>37,38</sup>. Independientemente de la causa de la inflamación, tocilizumab puede bloquear estas respuestas sistémicas, por ejemplo tras la cirugía<sup>39</sup>, y este efecto tiene implicaciones importantes en el uso diagnóstico de estas manifestaciones como alarma infecciosa.

En la AR, los datos disponibles muestran que tras la administración de tocilizumab se produce un rápido y profundo descenso de la PCR y variaciones en otros parámetros biológicos dependientes de la IL-6, como un aumento del colesterol y reducción de las plaquetas y los neutrófilos circulantes<sup>22,40</sup>.

La mejoría clínica de los pacientes con AR tratados con tocilizumab ha sido ampliamente confirmada en varios ensayos en fase III, pero desde el punto de vista fisiopatológico hay pocos datos sobre la modificación de parámetros inmunológicos y mediadores tras la administración de tocilizumab, y no existen estudios en tejido sinovial. Únicamente podemos reseñar una significativa reducción del FR tras la terapia, similar a la que ocurre con otras tras la mejoría de la enfermedad<sup>40</sup>. Un dato interesante es un descenso de los valores basalmente elevados de VEGF tras la administración de tocilizumab en la AR<sup>41</sup>, un efecto también observado tras la terapia con antagonistas de TNF $\alpha$ <sup>42</sup>. El VEGF es un mediador importante en el reclutamiento celular y la angiogénesis sinovial, y es inducido de forma sinérgica en los sinoviocitos por el TNF $\alpha$  y la IL-6.

Por último, aunque no hay datos directos sobre los efectos de tocilizumab en los mecanismos de destrucción articular, los primeros datos disponibles muestran un efecto preventivo de la progresión del daño radiológico en pacientes tratados<sup>43</sup>. Será interesante evaluar más profundamente los efectos en marcadores locales y sistémicos del metabolismo de hueso y cartílago en estos pacientes para confirmar las actuales hipótesis sobre la participación de la IL-6 en la homeostasis de estos tejidos.

## Bibliografía

- Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine. 40 years in immunology. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:1-21.
- Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, et al. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature*. 1986;324:73-6.
- Hirano T, Taga T, Nakano N, Yasukawa K, Kashiwamura S, Shimizu K, et al. Purification of homogeneity and characterization of human B-cell differentiation factor (BCDF or BSFp-2). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;2:5490-4.
- Jourdan M, Bataille R, Seguin J, Zhang XG, Chaptal PA, Klein B. Constitutive production of interleukin-6 and immunologic features in cardiac myxomas. *Arthritis Rheum*. 1990;33:398-402.
- Gauldie J, Richards C, Northemann W, Fey G, Baumann H. IFN beta 2/BSF2/IL-6 is the monocyte-derived HSF that regulates receptor-specific acute phase gene regulation in hepatocytes. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;557:46-58.
- Hirano T, Matsuda T, Turner M, Miyasaka N, Buchan G, Tang B, et al. Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 1988;18:1797-801.
- Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood*. 1989;74:1360-7.
- Firestein GS, Alvaro-Gracia JM, Maki R. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 1990;144:3347-53.
- Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol*. 2006;80:227-36.
- Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Herrmanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374:1-20.
- Castell JV, Andus T, Kunz D, Heinrich PC. Interleukin-6. The major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;557:87-99.
- Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest*. 2004;113:1251-3.
- Peters M, Muller AM, Rose-John S. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor: direct stimulation of gp130 and hematopoiesis. *Blood*. 1998;92:3495-504.
- Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995;332:305-11.
- Ohshima S, Saeki Y, Mima T, Sasai M, Nishioka K, Nomura S, et al. Interleukin 6 plays a key role in the development of antigen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:8222-6.
- Finck BK, Chan B, Wofsy D. Interleukin 6 promotes murine lupus in NZB/NZW F1 mice. *J Clin Invest*. 1994;94:585-91.
- Serada S, Fujimoto M, Mihara M, Koike N, Ohsugi Y, Nomura S, et al. IL-6 blockade inhibits the induction of myelin antigen-specific Th17 cells and Th1 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:9041-6.
- Glund S, Krook A. Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism. *Acta Physiol*. 2008;192:37-48.
- Wallenius V, Wallenius K, Ahrén B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med*. 2002;8:75-9.
- Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2005;5:70-5.
- Veldhuis GJ, Willems PH, Sleijfer DT, Van der Graaf WT, Groen HJ, Limburg PC, et al. Toxicity and efficacy of escalating dosages of recombinant human interleukin-6 after chemotherapy in patients with breast cancer or non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13:2585-93.
- Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al; CHARISMA Study Group. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2817-29.
- Knudsen LS, Klarlund M, Skjødt H, Jensen T, Ostergaard M, Jensen KE, et al. Biomarkers of inflammation in patients with unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis. Relationship to disease activity and radiographic outcome. *J Rheumatol*. 2008;35:1277-87.
- Straub RH, Müller-Ladner U, Lichtinger T, Schölmerich J, Menninger H, Lang B. Decrease of interleukin 6 during the first 12 months is a prognostic marker for clinical outcome during 36 months treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Br J Rheumatol*. 1997;36:1298-303.
- Miyazawa K, Mori A, Okudaira H. IL-6 synthesis by rheumatoid synoviocytes is autonomously upregulated at the transcriptional level. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:S437-44.
- Kotake S, Sato K, Kim KJ, Takahashi N, Udagawa N, Nakamura I, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res*. 1996;11:88-95.
- Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M, Murphy KM. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*. 2006;24:677-88.
- Zhou L, Lopes JE, Chong MM, Ivanov II, Min R, Victora GD, et al. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgamma function. *Nature*. 2008;453:236-40.
- Dominitzki S, Fantini MC, Neufert C, Nikolaev A, Galle PR, Scheller J, et al. Trans-signaling via the soluble IL-6R abrogates the induction of FoxP3 in naive CD4+CD25 T cells. *J Immunol*. 2007;179:2041-5.
- Nadkarni S, Mauri C, Ehrenstein MR. Anti-TNF-alpha therapy induces a distinct regulatory T cell population in patients with rheumatoid arthritis via TGF-beta. *J Exp Med*. 2007;204:33-9.
- Wong PK, Quinn JM, Sims NA, Van Nieuwenhuijze A, Campbell IK, Wicks IP. Interleukin-6 modulates production of T lymphocyte-derived cytokines in antigen-induced arthritis and drives inflammation-induced osteoclastogenesis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:158-68.
- Hata H, Sakaguchi N, Yoshitomi H, Iwakura Y, Sekikawa K, Azuma Y, et al. Distinct contribution of IL-6, TNF-alpha, IL-1, and IL-10 to T cell-mediated spontaneous autoimmune arthritis in mice. *J Clin Invest*. 2004;114:582-8.
- Iwanami K, Matsumoto I, Tanaka-Watanabe Y, Inoue A, Mihara M, Ohsugi Y, et al. Crucial role of the interleukin-6/interleukin-17 cytokine axis in the induction of arthritis by glucose-6-phosphate isomerase. *Arthritis Rheum*. 2008;58:754-63.
- Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2006;8 Suppl 2:S3.
- Kopf M, Baumann H, Freer G, Freudenberg M, Lamers M, Kishimoto T, et al. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature*. 1994;368:339-42.
- Legendre F, Dudhia J, Pujol JP, Bogdanowicz P. JAK/STAT but not ERK1/ERK2 pathway mediates interleukin (IL)-6/soluble IL-6R down-regulation of type II collagen, aggrecan core, and link protein transcription in articular chondrocytes. Association with a down-regulation of SOX9 expression. *J Biol Chem*. 2003;278:2903-12.
- Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, Johkoh T, Nakamura M, Nakano S, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood*. 2005;106:2627-32.
- Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:818-25.

39. Hirao M, Hashimoto J, Tsuboi H, Nampei A, Nakahara H, Yoshio N, et al. Laboratory and febrile features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jun 2. [Epub ahead of print]. doi:10.1136/ard.2008.090068
40. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008;371:987-97.
41. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, Hagihara K, Kishimoto T, Yoshizaki K, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1521-9.
42. Paleolog EM, Young S, Stark AC, McCloskey RV, Feldmann M, Maini RN. Modulation of angiogenic vascular endothelial growth factor by tumor necrosis factor and interleukin-1 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1258-65.
43. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1162-7.