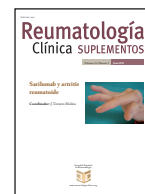




Sociedad Española
de Reumatología

Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



IL-6: su papel en la patogenia de la artritis reumatoide. Consecuencias clínicas

Diana Hernández-Flórez^{a,b} y Lara Valor^{a,b,*}

^aServicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^bInstituto de Investigación Biomédica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Interleucina (IL) 6
Artritis reumatoide
Manifestaciones articulares
Manifestaciones sistémicas
Anemia
Osteoporosis
Fatiga

La interleucina (IL) 6 es una citocina pleiotrópica que regula múltiples procesos biológicos y tiene un papel cardinal en la fisiopatología de la artritis reumatoide. La IL-6 participa no solo en el proceso inflamatorio y las respuestas inmune innata y adaptativa, sino también en la hematopoyesis, la estimulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, la regulación de las respuestas de fase aguda y el metabolismo óseo y lipídico. A diferencia de otras citocinas, la IL-6 puede activar la señalización celular a través de receptores de membrana y receptores solubles. A nivel local, valores elevados de IL-6 en el líquido sinovial en pacientes con artritis reumatoide favorecen el desarrollo del *pannus* y la resorción ósea como resultado de la osteoclastogénesis, lo que aumenta el riesgo de destrucción articular. En esta revisión se describe el papel que desempeña la IL-6 a nivel articular y a nivel sistémico, para destacar la importancia que tiene como diana terapéutica en la artritis reumatoide.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Keywords:

Interleukin (IL)-6
Rheumatoid arthritis
Joint manifestations
Systemic manifestations
Anaemia
Osteoporosis
Fatigue

IL-6: Its role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Clinical repercussions

ABSTRACT

Interleukin (IL)-6 is a pleiotropic cytokine that regulates multiple biological processes and plays a cardinal role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). IL-6 participates not only in the inflammatory process and innate and adaptive immune responses, but also in hematopoiesis, stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, acute-phase responses and bone and lipid metabolism. Unlike other cytokines, IL-6 can activate cell signalling through membrane receptors and soluble receptors. At a local level, high IL-6 levels in the synovial fluid of patients with RA promote the development of *pannus* and bone resorption as a result of osteoclastogenesis, thus increasing the risk of bone destruction. This review discusses the central role of IL-6 in RA at both the articular and systemic levels to highlight its role as an important therapeutic target in this disease.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

IL-6: una citocina pleiotrópica y redundante

En las 2 últimas décadas se ha descrito una gran pléyade de citocinas, como las interleucinas (IL) 1, IL-7, IL-15, IL-17A, IL-17F, IL-18, IL-21, IL-23, IL-32 e IL-33, y factores solubles, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y el interferón (IFN), los cuales se han implicado en la patogénesis de la artritis reumatoide (AR)¹⁻³. Estos hallazgos

han favorecido el diseño de nuevas estrategias farmacológicas, que han proporcionado resultados clínicos considerables en los pacientes diagnosticados de AR.

La IL-6 es una citocina de 22-29 kDa que participa en numerosas funciones biológicas como la inmunorregulación, la inflamación y la hematopoyesis. Esta IL, que inicialmente se identificó como un factor de diferenciación y maduración del linfocito B, es secretada por los linfocitos T, linfocitos B, monocitos, queratinocitos, células endoteliales, fibroblastos, sinoviocitos y algunas células tumorales. La IL-6, paradójicamente, exhibe funciones efectoras de tipo antiinflamatorio y/o proinflamatorio sobre múltiples sistemas dependiendo del microambiente circulante. Diversos estímulos como otras citocinas

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lvalor.hgugm@salud.madrid.org (L. Valor).

proinflamatorias (TNF, IFN- γ e IL-1), la IL-32 (citocina que está incrementada en los pacientes con AR), infecciones virales o traumatismos desencadenan la producción de IL-6³⁻⁶.

Se han observado valores elevados de IL-6 en una variedad de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, como la AR, la artritis idiopática juvenil sistémica, el lupus eritematoso sistémico, ciertas formas de vasculitis, la enfermedad de Castleman, la enfermedad de Still del adulto y la enfermedad de Crohn, además de patologías tumorales como el mieloma múltiple y el mesotelioma. Se la considera una citocina fundamental en la transición de la inmunidad innata hacia la inmunidad adaptativa, y esencial en el proceso de diferenciación del linfocito T *naïve* hacia el linfocito proinflamatorio Th17 o hacia el linfocito T regulador (Treg). Por lo tanto, la IL-6 tiene un papel determinante en la regulación celular, tanto en las fases tempranas de la AR como en el desarrollo de las manifestaciones sistémicas²⁻⁵.

La unión de la IL-6 soluble a su receptor induce la homodimerización de la glucoproteína (gp) 130, lo que da lugar a la fosforilación de tirosinas de tipo Janus (JAK) y la posterior activación de los transductores y activadores de señales de la transcripción (STAT) 1 y STAT-3. La expresión del receptor de la IL-6 (IL-6R) unido a la membrana celular está restringida a los hepatocitos, leucocitos y megacariocitos, y el IL-6R soluble está presente en la circulación periférica y en los sitios de inflamación. En consecuencia, existen 2 mecanismos a través de los cuales la IL-6 ejerce sus funciones efectoras: *a*) a través de la señalización intracelular mediante la unión con el IL-6R de membrana o vía clásica, y *b*) mediante la señalización de tipo *trans*, o la unión con el IL-6R soluble, el cual, además de favorecer la unión de esta citocina a la gp130 de la membrana celular, prolonga la vida media y la biodisponibilidad de la IL-6.

La señalización clásica de la IL-6 regula los procesos relacionados con el sistema inmunológico, las respuestas de fase aguda, el metabolismo de la glucosa, la hematopoyesis y el sistema neuroendocrino. La señalización *trans* es importante para el reclutamiento celular, la apoptosis leucocitaria y el mantenimiento de las funciones efectoras del linfocito T a nivel local^{1,2,4}. Asimismo, debido a que la expresión de la gp130 es ubicua, las células que carecen de IL-6R de membrana podrían ser estimuladas por la IL-6 a través de la señalización *trans*, lo que, en parte, explicaría el comportamiento pleiotrópico de la IL-6^{1,4-6}.

Artritis reumatoide e IL-6 a nivel articular

La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica de etiología autoinmune. Desde el punto de vista histopatológico se caracteriza por la formación del *pannus*, un tejido inflamatorio crónico que se localiza en la interfase óseo-cartilaginosa y que se considera como la causa principal del deterioro del cartílago y de la erosión ósea. El *pannus* es el resultado de los procesos de hipertrofia, hiperplasia, infiltrado de células proinflamatorias (linfocitos T/B, neutrófilos, monocitos/macrófagos y fibroblastos sinoviales), neoangiogénesis y el aumento de la permeabilidad en el tejido sinovial. La neoangiogénesis es un evento clave en el establecimiento y mantenimiento del *pannus*, ya que el incremento del riego sanguíneo y, por ende, la formación de nuevos vasos favorecen el aumento de la migración celular de leucocitos proinflamatorios hacia el tejido inflamado^{5,7-9}. A pesar de que las citocinas TNF, IL-1 e IL-6 incrementan la migración celular en el tejido sinovial inflamado de la AR, se ha demostrado que citocinas como la IL-17, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y otros factores proangiogénicos, también participan activamente en este proceso^{1,9-11}.

Respecto a la IL-6 en la AR, se observan valores elevados tanto en el líquido sinovial como en el suero de estos pacientes, que se correlacionan de manera directa con la actividad clínica de la enfermedad y con la destrucción articular. En diversos estudios se ha descrito que la IL-6 es responsable de la transición de la inflamación aguda a la inflamación crónica, que activa la expresión de moléculas de adhesión y la migración celular en las articulaciones afectadas. Por otro

lado, la IL-6 promueve la maduración del linfocito B hacia la célula plasmática de vida media larga, y por tanto la producción de autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR) y los antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-PCC) característicos de la AR^{1,5,7-9}. La elevación de la proteína C reactiva (PCR) junto a los niveles de IL-6 activan el sistema del complemento y, por lo tanto, la formación y depósito de inmunocomplejos dependientes de FR y anti-PCC en la membrana sinovial^{5,7,9}. En el modelo murino de artritis inducida por colágeno se ha evidenciado que ratones deficientes de IL-6 son resistentes a la inducción de artritis, y que el bloqueo del IL-6R reduce la incidencia del proceso inflamatorio a niveles articular y sistémico⁹.

La membrana sinovial inflamada induce la resorción ósea local a través del reclutamiento de precursores de osteoclastos, células multinucleadas formadas por la fusión de progenitores mononucleares de monocitos/macrófagos, junto con la presencia de determinados factores solubles como el factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos. La interacción del receptor activador del factor nuclear κ B (RANK) con su ligando (RANKL) participa en la diferenciación de los osteoclastos maduros, considerados los principales mediadores de la destrucción ósea. Diversas citocinas como TNF, IL-1, IL-6 e IL-17 inducen la expresión de RANKL^{2,9}. La expresión de otras proteínas a nivel articular, como las metaloproteinasas de la matriz (MMP) —particularmente MMP-1, 3, 8, 13, 14 y 16— y las prostaglandinas en pacientes con AR también está mediada por la diferenciación y maduración del osteoclasto^{1,9,10}. Tanto las MMP como las prostaglandinas estimulan a una subpoblación celular muy importante en la membrana sinovial: los sinoviocitos de tipo fibroblasto, que son capaces de destruir el cartílago y el hueso por invasión directa y, además, son productores de IL-6, RANKL y MMP en las articulaciones afectadas¹¹⁻¹³. Se ha observado que la capacidad invasiva de los sinoviocitos de tipo fibroblasto se relaciona de manera directa con los cambios histológicos y radiográficos en pacientes con AR. Por su parte, la IL-6 puede alterar los valores fisiológicos de RANKL/osteoprotegerina, que favorece la hiperactivación de los osteoclastos y la erosión ósea^{9,14-18}.

IL-6 a nivel sistémico en la artritis reumatoide

IL-6, dislipemia, cambios endoteliales y riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide

La evidencia científica ha demostrado que la AR está asociada con un amplio espectro de consecuencias cardiometabólicas y con un aumento de la mortalidad cardiovascular^{2,8,19}. Esto se relaciona con el proceso inflamatorio crónico mediado por TNF, IL-1 e IL-6, cuya producción proviene mayoritariamente de la membrana sinovial persistentemente afectada; esto favorece la activación/disfunción del endotelio, el aumento global de la actividad oxidativa y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, los lípidos y la coagulación, lo que favorece la adhesión de partículas lipídicas, la formación de placas de ateroma, la resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular^{2,9,11-13}.

La IL-6 tiene una mayor asociación con trastornos del metabolismo lipídico en comparación con el TNF en pacientes con AR. Se ha descrito que el aumento de IL-6 se asocia con una mayor probabilidad de infarto de miocardio y, a su vez, los valores elevados de reactivantes de fase aguda, como la PCR, se han descrito como un factor de riesgo independiente en AR que incrementa notablemente el riesgo cardiovascular. Una observación interesante es que las citocinas proinflamatorias hacen a los tejidos muscular y adiposo resistentes a la insulina, lo que favorece el establecimiento de un síndrome metabólico inflamatorio en este grupo de pacientes^{1,2,20-22}.

Osteoporosis

La prevalencia de osteoporosis o pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) es de un 20-56% en la población de pacientes con AR y se

incrementa en mujeres posmenopáusicas. Se considera que la osteoporosis es la manifestación clínica sistémica más común en pacientes con AR, asociada en parte al uso de esteroides, lo cual se traduce en un riesgo elevado de fractura de esqueleto axial o periférico. Este riesgo se ve incrementado incluso solo por el aumento de reactantes de fase aguda o en la fase de inflamación subclínica y, muy probablemente, antes del inicio de la afectación articular^{2,7,11,18}. En ratones transgénicos con altos valores séricos de IL-6, se ha observado el aumento de la osteopenia, una reabsorción ósea acelerada por el aumento de la osteoclastogénesis, la reducción de la neoformación ósea causada por la disminución de la actividad osteoblástica y una osificación defectuosa²³. Los valores elevados de IL-6 se asocian a una pérdida generalizada de DMO por aumento de la función osteoclástica y por un desequilibrio entre la resorción/formación ósea a favor de la resorción en pacientes con AR. Los mecanismos de regeneración ósea también se ven inhibidos debido a la retroalimentación persistente de valores elevados de IL-6 que afectan de manera global la osteogénesis^{5,11,23-25}.

IL-6 y reactantes de fase aguda en la artritis reumatoide

Un efecto relevante de la IL-6 en la patogénesis de la AR como desencadenante de eventos sistémicos proinflamatorios es el aumento de reactantes de fase aguda, principalmente por activación del metabolismo hepático: el fibrinógeno, la hepcidina, la haptoglobina, la PCR y la proteína amiloide sérica A. La síntesis de estas proteínas se ve incrementada como respuesta a lesiones tisulares, el crecimiento neoplásico hepático o infecciones^{1,2,5,19,26}. La proteína amiloide sérica A está implicada en el desarrollo de amiloidosis, que con frecuencia se encuentra elevada en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, y en particular en la AR.

Valores elevados y persistentes de la PCR estarían relacionados con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares. El incremento en la producción de hepcidina, una hormona peptídica reguladora del metabolismo del hierro, que ejerce su efecto sobre su absorción intestinal y el proceso de reciclado mediado por macrófa-

gos a nivel esplénico, resulta en hipoferrremia y, posteriormente, en anemia de las enfermedades inflamatorias crónicas, y es un factor muy importante asociado con la fatiga^{2,6,26}. Otras citocinas involucradas en la fisiopatología de la AR, como la IL-1, el TNF α y el IFN- γ , también pueden promover el incremento de los reactantes de fase aguda que, junto con la IL-6, contribuyen al desarrollo y mantenimiento de las manifestaciones sistémicas en la AR y a la aparición de signos y síntomas como la fiebre, la astenia y la anemia^{12,5,7}.

El eje hipotálamo-hipofisario en la artritis reumatoide

En la AR se describe con mucha frecuencia la presencia de fatiga, descrita por los pacientes como disminución de la energía y cansancio constante. La fatiga es un estado fisiológico causado por la interacción de citocinas proinflamatorias, en particular la interacción de IL-6 e IL-1 con sus receptores en el endotelio del sistema nervioso central, las cuales a su vez utilizan las vías de señalización de la prostaglandina, lo que afecta a partes centrales del cerebro^{11,19,27-29}. La fatiga es, por lo tanto, un síntoma que se debería evaluar en el contexto de la enfermedad y su mejoría debería ser uno de los beneficios más tempranos y prominentes del uso de anticuerpos monoclonales antagonistas de citocinas. Otros eventos sistémicos asociados a la elevación de la IL-6 en AR incluyen cambios en la nocicepción, los trastornos del sueño y la rigidez articular matutina, así como la discapacidad funcional, asociados con el ritmo circadiano de los valores de IL-6 y la reducción de los valores de cortisol en pacientes con AR en comparación con individuos aparentemente sanos^{28,29}. Otros trastornos psiquiátricos como la depresión se han descrito como parte de las comorbilidades asociadas con la AR²⁹⁻³¹.

En resumen, la patogénesis de la AR está determinada por una compleja red inflamatoria sistémica, en la cual participan múltiples componentes celulares y mediadores inflamatorios. Uno de estos es la IL-6, una citocina pleiotrópica con acción proinflamatoria y, paradójicamente, también antiinflamatoria, que participa activamente en el desarrollo y establecimiento de la patología articular y sistémica (fig. 1).

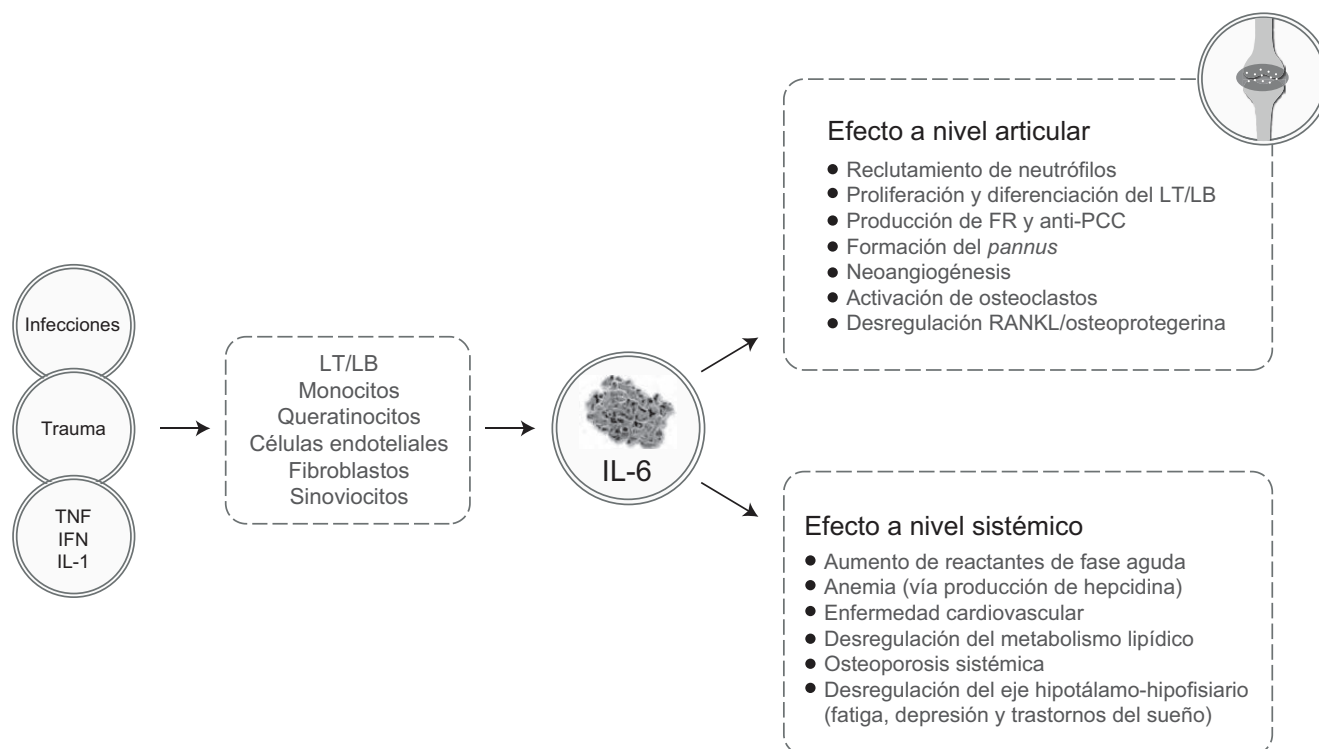


Figura 1. En la artritis reumatoide, la señalización de la interleucina (IL) 6 desencadena procesos inflamatorios a nivel local (articular) y a nivel sistémico. Anti-PCC: anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados; FR: factor reumatoide; IFN: interferón; LB: linfocito B; LT: linfocito T; RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear κ B; TNF: factor de necrosis tumoral; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

Conflicto de intereses

D.H.F. declara no tener ningún conflicto de intereses.

L.V. declara haber recibido financiación como colaboradora en charlas científicas y paneles de asesoría de Abbvie, Celgene, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, GSK, MSD, Novartis, Roche Farma, Sanofi Genzyme y UCB.

Bibliografía

- Dayer J-M, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology*. 2010;49:15-24.
- Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2012;51 Suppl 5:v3-11.
- Tayal V, Kalra BS. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics – An update. *Eur J Pharmacol*. 2008;579:1-12.
- Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, Suzuki M, Shiina M. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122:143-59.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205-19.
- Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813:878-88.
- McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Rheumatoid arthritis. Cytokines in rheumatoid arthritis - shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:349-5.
- Chizzolini C, Dayer JM, Miossec P. Cytokines in chronic rheumatic diseases: is everything lack of homeostatic balance? *Arthritis Res Ther*. 2009;11:246.
- Schett G, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:14-24.
- Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009;373:659-72.
- Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:720-7.
- Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:25-36.
- Szekanecz Z, Koch AE. Successes and failures of chemokine-pathway targeting in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:5-13.
- Dennis G Jr, Holweg CT, Kummerfeld SK, Choy DF, Setiadi AF, Hackney JA, et al. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R90.
- Buckley CD. Why does chronic inflammation persist: an unexpected role for fibroblasts. *Immunol Lett*. 2011;138:12-4.
- Komatsu N, Takayanagi H. Arthritogenic T cells in autoimmune arthritis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015;58:92-6.
- Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2011;233:233-55.
- Rossi J-F, Lu Z-Y, Jourdan M, Klein B. Interleukin-6 as a Therapeutic Target. *Clin Cancer Res*. 2015;21:1248-57.
- Hochberg MC, Johnston SS, John AK. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:469-80.
- Buttgereit F, Smolen JS, Coogan AN, Cajochen C. Clocking in: chronobiology in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:63-8.
- Khovidhunkit W, Kim M-S, Memon R, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res*. 2004;45:1169-96.
- Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Mædica*. 2012;7:148-52.
- Edwards CJ, Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21:1287-93.
- Fardellone P, Séjourné A, Paccou J, Goëb V. Bone remodelling markers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:484280.
- Brzustewicz E, Bryl E. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Practical and potential application of cytokines as biomarkers and targets of personalized therapy. *Cytokine*. 2015;76:527-36.
- Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102:783-8.
- Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, et al. Activation of Central Nervous System Inflammatory Pathways by Interferon-Alpha: Relationship to Monoamines and Depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65:296-303.
- Gibbs JE, Ray DW. The role of the circadian clock in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:205.
- Ruderman EM. Rheumatoid arthritis: IL-6 inhibition in RA-déjà vu all over again? *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:321-2.
- Westhovens R, Van der Elst K, Matthys A, Tran M, Gilloteau I. Sleep problems in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41:31-40.
- Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:2136-48.