

La Ciencia de la IL-6 en Artritis Reumatoide

Revisión del Mecanismo Dual de la Vía de Señalización de la IL-6



Dr. Leonard H. Calabrese
Coeditor

Profesor titular de Medicina
Cleveland Clinic
Cleveland Clinic
Lerner College of Medicine of Case
Western Reserve University



Dr. Ernest Choy
Coeditor

Director de Reumatología
e Investigación Traslacional
Universidad de Cardiff



Estimados/as Compañeros/as:

Nos encontramos en un momento importante en el campo de la artritis reumatoide (AR). Cuanto más sepamos acerca de la patogenia de la AR a partir de la investigación básica y clínica, más preparados estaremos a la hora de ayudar a nuestros pacientes a entender su enfermedad. Actualmente sabemos que las citocinas desempeñan distintas funciones clave en la inflamación que conduce a la AR. Uno de estos ejemplos es la interleucina-6 (IL-6), una citocina multifuncional que está implicada en la inflamación crónica en pacientes con AR.

Teniendo en cuenta estos interesantes avances, nosotros, en colaboración con Regeneron Pharmaceuticals y Sanofi, esperamos describir la inmunología básica y la patología clínica que observamos en nuestros pacientes con AR, a través de una serie de monografías científicas. Este análisis del mecanismo dual de la vía de señalización de la IL-6 es la primera entrega de una serie de monografías científicas titulada *La Ciencia de la IL-6 en Artritis Reumatoide*.

La primera monografía se centrará en los mecanismos únicos de la vía de señalización de la IL-6, que le permiten producir efectos generalizados en la AR.

Esperamos que esta serie de monografías le resulte informativa e interesante.

Atentamente,

Dr. Leonard H. Calabrese

Coeditor

Profesor titular de Medicina
Cleveland Clinic

Cleveland Clinic
Lerner College of Medicine of Case Western
Reserve University

Dr. Ernest Choy

Coeditor

Director de Reumatología e
Investigación Traslacional

Universidad de Cardiff

El Dr. Calabrese y el Dr. Choy percibieron honorarios por sus contribuciones a esta monografía.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, progresiva y crónica que se caracteriza por presentar manifestaciones articulares y sistémicas debilitantes.¹ Las manifestaciones articulares incluyen dolor, articulaciones hipersensibles e inflamadas, y rigidez matutina. Aunque el curso de la enfermedad varía entre los pacientes, la AR conduce a una destrucción progresiva de las articulaciones y a una pérdida funcional en la mayoría de los casos, pudiendo derivar en una discapacidad física.^{1,2} Las manifestaciones sistémicas pueden incluir anemia, fatiga, osteoporosis, enfermedad cardiovascular (ECV), nódulos reumatoides y vasculitis. Dichas manifestaciones pueden influir negativamente en el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con AR.^{1,3}

Se ha comprobado que la AR y otras enfermedades inflamatorias son consecuencia de la actividad de una red compleja de citocinas, incluidos el factor de necrosis tumoral- α (*tumor necrosis factor- α* , TNF- α), las interleucinas (IL)-1, 4, 6, 12, 13 y 17, y los interferones (IFN).^{1,4} La IL-6 es una citocina multifuncional que realiza numerosas y diversas funciones, incluidas las funciones proinflamatorias vitales como respuesta a una infección o lesión.^{1,4} La vía de señalización de la IL-6 a unos niveles permanentemente elevados puede desempeñar un papel clave en la alteración de la homeostasis en distintos procesos fisiológicos, lo que puede contribuir a la aparición de los procesos patológicos que se observan en enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes como la AR.^{5,6} La vía de señalización de la IL-6 a unos niveles elevados desempeña un papel importante en la AR y puede contribuir a las manifestaciones articulares y sistémicas de la enfermedad.^{1,7-10} La IL-6 es una de las citocinas más abundantes en el suero y líquido sinovial de los pacientes que padecen AR, y se asocia a la actividad de la enfermedad y destrucción articular.^{1,11,12}

Las características de la vía de señalización de la IL-6 le permiten interactuar con una amplia variedad de células y tejidos, que incluyen las células inmunitarias, sinoviocitos tipo fibroblasto (STF), células madre hematopoyéticas, hepatocitos, adipocitos, células endoteliales e islotes pancreáticos.^{4,7,13-16} La IL-6 puede transmitir señales a través de un receptor unido a la membrana o a través de un receptor soluble.¹ Este último hace que la vía de señalización de la IL-6 sea diferente a la de otras citocinas, como el TNF- α y la IL-1, las cuales también contribuyen a la inflamación que se produce en la AR.^{17,18} Esta monografía describirá los dos mecanismos distintos de la vía de señalización de la IL-6, explicando las diferencias entre la vía de señalización clásica (*en cis*) y la vía de señalización *en trans*, y las consecuencias finales de estos mecanismos en enfermedades inflamatorias como la AR.

La función de la IL-6 en la respuesta inmunitaria

La vía de señalización de la IL-6 ayuda a promover y coordinar las actividades proinflamatorias de las células de todo el organismo, y contribuye al aumento de la supervivencia y proliferación de las células inmunitarias, la producción de anticuerpos por los linfocitos B, y al cambio de la función metabólica al alterar el uso de los lípidos y la glucosa.^{1,15,19-21} A través de estas y otras funciones, la IL-6 también ayuda a propiciar la inflamación crónica al estimular y facilitar las interacciones entre el sistema inmunitario innato y el adaptativo (**Tabla 1**).^{1,4,19} En los lugares de infección o lesión, primero los neutrófilos y otras células infiltrantes del sistema inmunitario innato liberan la IL-6, así como las células endoteliales adyacentes, la cual estimula a estos tipos de células para que lleven a cabo sus respectivas funciones.²²⁻²⁴

Las células endoteliales también liberan quimiocinas en respuesta a la estimulación con IL-6, que provoca un mayor reclutamiento de

Tabla 1. Funciones de la IL-6 en la respuesta inmunitaria innata y en la adaptativa.

Barreras Físicas	Respuesta Inmunitaria Innata		Respuesta Inmunitaria Adaptativa	
<ul style="list-style-type: none"> • Primera línea de defensa • Respuesta inespecífica 	<ul style="list-style-type: none"> • Segunda línea de defensa • Respuesta específica, selectiva, moderada • Sin memoria inmunitaria • Respuesta inmediata 		<ul style="list-style-type: none"> • Tercera línea de defensa • Respuesta específica (antígeno específico) • Período de latencia desde la exposición hasta la respuesta • Memoria inmunitaria tras la exposición 	
	Humoral	Celular	Humoral	Celular
	<p>Receptores de Reconocimiento de Patrones^{26,27} El aumento de los niveles de IL-6 en respuesta a la estimulación con lipopolisacáridos (LPS) depende del receptor tipo Toll 4</p> <p>Sistema del complemento^{32,35,36} Los componentes del sistema del complemento aumentan los niveles de IL-6 en células humanas. La pérdida de la función de IL-6 afecta a la síntesis de novo del componente C3 del sistema del complemento.</p> <p>Enzimas⁴¹ Los niveles elevados de IL-6 provocan el aumento del nivel de catepsina y de la actividad enzimática</p> <p>Citocinas⁴³ La elevación de las proteínas de fase aguda causada por la IL-6 en respuesta a una infección o lesión</p>	<p>Fagocitos^{23,28,29} Las vías de señalización de IL-6 e IFN-γ en colaboración gobiernan el tráfico y la apoptosis de neutrófilos durante la inflamación aguda La IL-6 fomenta la diferenciación de los monocitos en macrófagos en lugar de en células dendríticas La IL-6 potencia la diferenciación de mastocitos in vitro</p> <p>Células NK (Natural Killer)⁴² La IL-6 aumenta la actividad citotóxica de las células NK</p>	<p>Anticuerpos³⁰⁻³² La pérdida de la función de IL-6 reduce la producción de IgG en respuesta a la exposición al antígeno La IL-6 promueve la producción de inmunoglobulinas en la estirpe celular linfoblastoide B</p> <p>Citocinas³⁷⁻³⁹ La IL-6 aumenta la producción de la IL-17 a partir de los linfocitos Th17</p>	<p>Linfocitos T^{33,34} La IL-6 inhibe la supresión causada por la Treg de la respuesta inmunitaria adaptativa a una infección microbiana La IL-6 es necesaria para la respuesta inmunitaria a una infección vírica dependiente de los linfocitos T</p> <p>Linfocitos B⁴⁰ La inhibición del receptor de la IL-6 afecta a la hipermutación somática en los linfocitos B memoria antes de su diferenciación y a la modulación del objetivo mutacional en los linfocitos B memoria</p>

IFN- γ : interferón γ ; IgG: inmunoglobulina G; LPS: lipopolisacárido; Treg: linfocitos T reguladores.

las células inmunitarias innatas que segregan la IL-6, como los macrófagos.²⁵ La IL-6 favorece la generación de la respuesta inmunitaria adaptativa mediante la estimulación de los linfocitos B y de los linfocitos T, y promueve las interacciones entre estos dos tipos de células. La IL-6 estimula la producción de anticuerpos —y en el caso de la AR, la producción de autoanticuerpos— al provocar que los linfocitos B maduren y se conviertan en células plasmáticas productoras de anticuerpos. También aumenta la producción de la IL-21, que permite que los linfocitos CD4⁺ propicien la maduración de los linfocitos B.^{30,44} Además, la presencia combinada de IL-6 y TGF (*transforming growth factor* [factor de crecimiento y transformación])- β estimula a los linfocitos T vírgenes para diferenciarse en linfocitos T cooperadores 17 (*T helper 17*, Th17).⁴⁵ Los linfocitos Th17 a su vez provocan que los STF liberen IL-6, que propicia aún más la diferenciación en linfocitos Th17.⁴⁶ Los linfocitos Th17 también producen la IL-17, que contribuye a la patogenia de la AR.^{4,47} Los linfocitos B y los linfocitos T, activados en gran parte por la IL-6, a su vez liberan citocinas que estimulan todavía más a las células del sistema innato y del adaptativo.

La IL-6 que se libera en los lugares de inflamación pasa a la circulación, permitiendo que tenga efectos generalizados. Es uno de los principales factores que contribuyen a la respuesta de fase aguda implicada en la cascada proinflamatoria, a través de la estimulación directa del hígado mediante los hepatocitos.^{1,43} La IL-6 también puede causar fiebre al cruzar la barrera hematoencefálica e iniciar la síntesis de la prostaglandina E₂ (PGE₂) en el hipotálamo, regulando de esta forma la temperatura corporal.⁴⁸⁻⁵⁰

Los niveles circulantes de IL-6 aumentan de forma considerable en respuesta a señales fisiológicas, en ausencia de las cuales se mantienen bajos. Según varios informes, los niveles séricos de la IL-6 circulante en pacientes sanos varían entre 1 pg/ml y 16 pg/l.⁵¹⁻⁵⁶ Como respuesta a infecciones graves, los niveles séricos de la IL-6 pueden alcanzar niveles de 10.000 pg/ml, habiéndose notificado aumentos significativos, aunque no tan exagerados, en otras enfermedades inflamatorias e infecciosas.^{54,57,58} En la AR, los niveles séricos de la IL-6 que se han notificado han sido variables, con valores que van desde 5 pg/ml hasta 200 pg/ml,^{52,53,55,59,60} habiéndose observado concentraciones de 100 a 1000 veces superiores en el líquido sinovial.^{12,52,53,55,60,61}

Los mecanismos moleculares de la vía de señalización de la IL-6

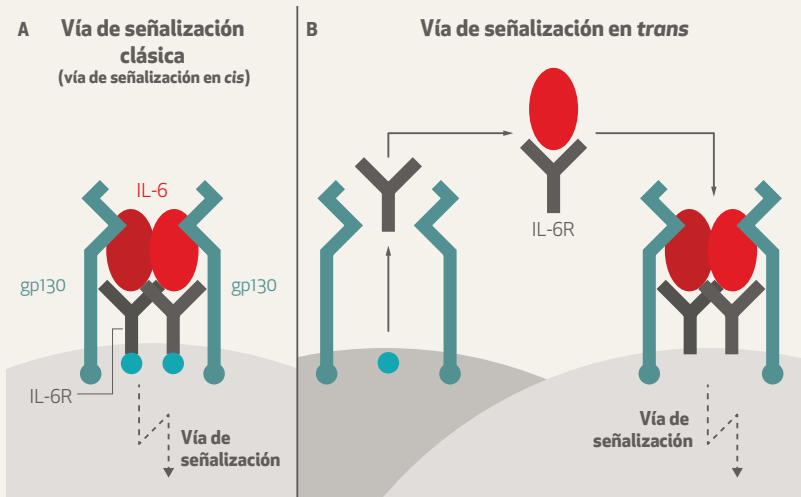


Figura 1A y 1B. La vía de señalización molecular de la IL-6. La IL-6 transmite señales a través de dos mecanismos distintos. (A) La IL-6 se une a su receptor unido a la membrana. (B) La IL-6 se une a su receptor soluble. En cada caso, el receptor de la IL-6 se une a las gp130, que se expresa en todas partes, para activar la vía de señalización. Dayer JM y Choy E. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:15-24.

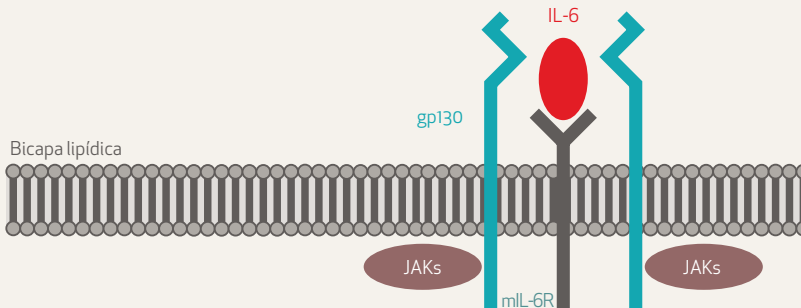


Figura 1C. La vía de señalización molecular de la IL-6. Tras la interacción con el complejo IL-6/IL-6R, las moléculas de glucoproteína 130 (gp130) interactúan entre ellas y las JAK asociadas a las gp130 (JAK1, JAK2 y Tyk2) sufren un cambio en su conformación y se vuelven activas. A continuación, las JAK activadas fosforilan residuos de tirosina específicos de las gp130. Los factores de transcripción STAT1 y STAT3 se unen a las gp130 fosforiladas, y a su vez también se fosforilan. Calabrese LH et al. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:720-727.

El mIL-6R interviene en la vía de señalización en cis

En la vía de señalización clásica, también denominada vía de señalización en cis, la IL-6 se une a su receptor unido a membrana (mIL-6R) que se expresa principalmente en los hepatocitos y células hematopoyéticas —como algunos tipos de linfocitos T, monocitos/macrófagos, linfocitos B activados y neutrófilos.^{25,62} La unión de la IL-6 a mIL-6R no es suficiente para activar la vía de señalización, ya que el complejo debe primero asociarse con la glicoproteína 130 transductora de la señal (gp130) (una proteína de membrana que se expresa en todos los tejidos) que describiremos más adelante (**Figura 1A y B**).^{1,63}

La señal de activación de la IL-6 se transmite desde la membrana de la célula, a través del interior de la célula y dentro del núcleo, a través de una cascada de eventos de fosforilación.

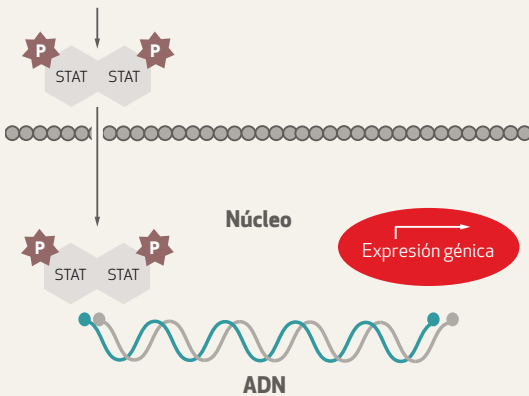


Figura 1D. Vía de señalización molecular de la IL-6. Las STAT fosforiladas entonces se unen entre ellas, permitiendo su translocación dentro del núcleo, donde se unen al ADN y activan directamente la expresión génica. MacFarlane LA y Todd DJ. *Int J Rheum Dis.* 2014;17:359-368.

Tras la interacción con el complejo IL-6/IL-6R, las moléculas gp130 interactúan entre ellas, y las tirosina cinasas de la familia *Janus* asociadas a las gp130 (JAK1, JAK2 y Tyk2) sufren un cambio en su conformación y se vuelven activas (**Figura 1C**).⁶⁴ Una vez que se han activado, las JAK pueden fosforilar residuos de tirosina específicos de las gp130, que son necesarios para la activación de las vías de transmisión de la señal descendentes.⁶³

La activación de las JAK por parte de la vía de señalización de la IL-6 afecta finalmente a la expresión génica a través del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*, STAT3) y STAT1 —factores de transcripción que se unen a los residuos fosforilados de las gp130, y que a su vez también son fosforilados (pSTAT) por las JAK en los residuos de tirosina críticos (**Figura 1C**).⁶³ Los complejos de las proteínas pSTAT entran en el núcleo y se unen a las secuencias de ADN específicas en las regiones reguladoras de sus genes objetivo, donde pueden provocar la expresión génica (**Figure 1D**).^{63,65}

Se ha detectado una actividad elevada de STAT3 en el tejido sinovial de ratones a los

que se les ha provocado artritis, y un estudio reciente ha demostrado que los niveles constitutivos circulantes de pSTAT3 en los linfocitos CD4+ se correlacionaron con los niveles séricos de la IL-6 en una cohorte de pacientes con AR en fase temprana.^{66,67}

Además de la activación de la vía de señalización clásica de JAK (*Janus Kinases*)/STAT (*Signal Transducers and Activators of Transcription* [Transductores de Señal y Activadores de la Transcripción]), la vía de señalización de la IL-6 activa la vía de señalización de las MAPK (*mitogen-activated protein kinase* [proteína-cinasa activada por mitógenos]) activadas por Ras/Raf/Mitógeno a través de los efectos sobre la fosfatasa SHP-2.⁶⁴

La activación de la vía de señalización de JAK/STAT por parte de la IL-6 provoca la expresión de los genes proliferativos, genes antiapoptóticos, genes de proteínas de fase aguda y reguladores de la inflamación.^{25,63}

La expresión de la proteína supresora de la vía de señalización por citocinas-3 (*suppressor of cytokine signaling 3 protein*, SOCS3) aumenta tras la activación de la vía de señalización de JAK/STAT y seguidamente actúa como un regulador negativo de la vía de señalización al inhibir las JAK.⁶³ La activación de las vías de señalización de JAK/STAT y MAPK también propicia la expresión de los genes como las metaloproteinasas de matriz (MPM) y el ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (*receptor activator of nuclear factor κ B ligand*, RANKL), que contribuyen a la degradación del cartílago y la resorción ósea, respectivamente, característicos del daño estructural asociado a la AR.⁶⁴

TNF- α e IL-6 activan vías de señalización intracelulares distintas pero que se solapan (**Figura 2**).³ Cuando está unido a su receptor de membrana (TNF-R1), el TNF- α activa principalmente la vía de señalización del factor nuclear κ B (*nuclear factor κ B*, NF κ B), a diferencia de la IL-6, que activa principalmente la vía de señalización de JAK/STAT a través de su complejo de receptores.³ Sin embargo, tanto TNF- α como IL-6 pueden activar las vías de señalización de MAPK.³ Además, las interacciones entre las vías de señalización de NF κ B y JAK/STAT existen, ya que STAT3 puede unirse directamente a NF κ B y evitar que active sus genes objetivo.⁶⁸ Estas características de las vías de señalización pueden contribuir a explicar el solapamiento y las distintas funciones que TNF- α e IL-6 desempeñan en la patogenia de la AR.

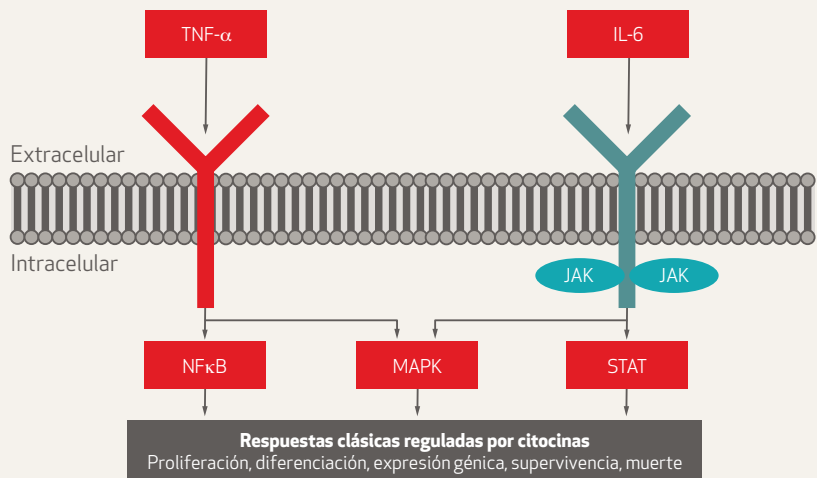
El sIL-6R permite la vía de señalización en *trans* de la IL-6 en todas las células que expresen las gp130

El IL-6R también se expresa como una forma soluble (sIL-6R) en el suero y el líquido sinovial,

que ayuda a aumentar la variedad de células capaces de responder a la IL-6 en un proceso que se conoce como la vía de señalización en *trans* (**Figura 1B**).^{62,69} El sIL-6R carece de componentes transmembranarios y citoplásmicos y puede generarse a través de dos mecanismos distintos: 1) proteólisis limitada del receptor unido a la membrana por parte de la metaloproteínasa ADAM metalopeptidasa dominio 17 (ADAM17), y 2) traducción de un ARN mensajero (ARNm) que se ha unido de manera diferente.⁶⁴ El sIL-6R se une a la IL-6 con la misma afinidad que el mIL-6R, y cuando se une a la IL-6, puede interactuar con cualquier célula que exprese las gp130.⁶³ Una vez que el complejo IL-6/sIL-6R se asocia con las gp130 de membrana, este inicia las mismas vías de señalización descendentes que tienen lugar en la vía de señalización en *cis*.⁶³

Los receptores para TNF- α o IL-1 también se expresan como formas unidas a la membrana o solubles.^{17,18} Sin embargo, a diferencia de la IL-6, los receptores solubles para TNF- α e IL-1 no interactúan con las gp130, ni con una proteína de membrana análoga que se exprese en todas partes (**Figura 3**).^{17,18} Como resultado, estos receptores solubles no son funcionales y

Figura 2. La IL-6 y TNF- α activan vías de señalización intracelulares distintas, pero que se solapan. La IL-6 y TNF- α se unen a receptores de la superficie celular distintos que activan vías de señalización diferentes. TNF- α activa la vía de señalización de NF κ B, mientras que la IL-6 activa la vía de señalización de JAK/STAT. TNF- α e IL-6 también pueden activar la vía de señalización de MAPK en menor medida. Cada una de estas vías de señalización regula la expresión génica que interviene en la proliferación, diferenciación, supervivencia celular y otras funciones. Choy E. *Nat Rev Rheumatology*. 2013;9:154-163.



secuestran a TNF- α o IL-1, bloqueando sus vías de señalización.^{17,18}

La vía de señalización en *trans* de la IL-6 parece desempeñar una función clave en la transición de inflamación aguda a crónica en la AR, que se caracteriza por un cambio de infiltración neutrofílica a monocítica en el líquido sinovial (Figura 4).^{1,70} El IL-6R se propaga a partir de los neutrófilos, que son las primeras células en llegar al lugar de la infección. La

propagación del sIL-6R permite que la IL-6 estimule a las células endoteliales, que no expresan el mL-6R, y que de lo contrario no responden a la citocina.¹

La estimulación de las células endoteliales por parte del complejo IL-6/sIL-6R provoca la liberación de la citocina atrayente de células mononucleares, la proteína 1 quimiotáctica para monocitos (*monocyte chemoattractant protein-1*, MCP-1), que promueve el aumento del reclutamiento de monocitos.^{24,71,72}

La vía de señalización en *trans* de la IL-6 contribuye al daño articular observado en la AR a través de sus efectos sobre los STF

Los STF (las células de la capa íntima o interna de la membrana sinovial) desempeñan un papel fundamental en la inflamación crónica

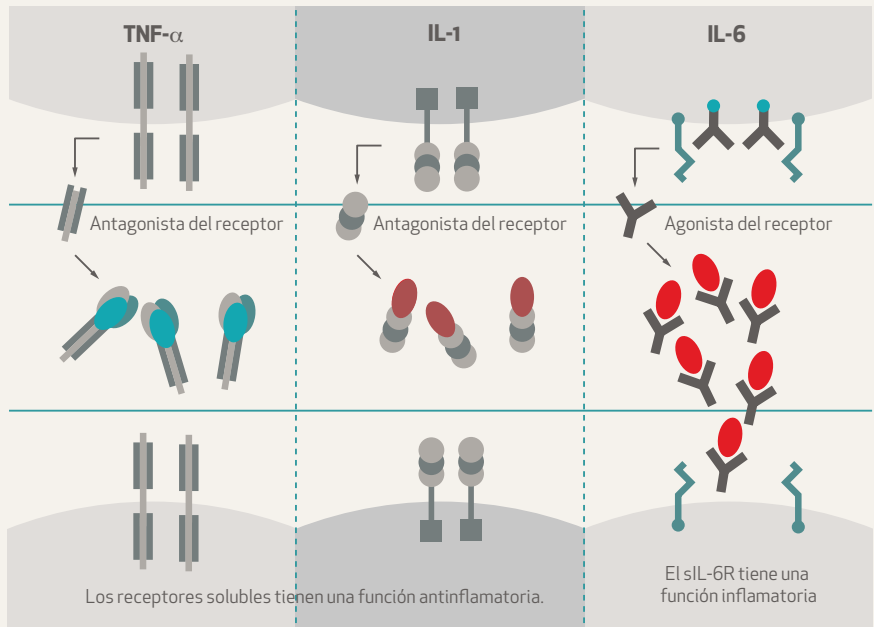
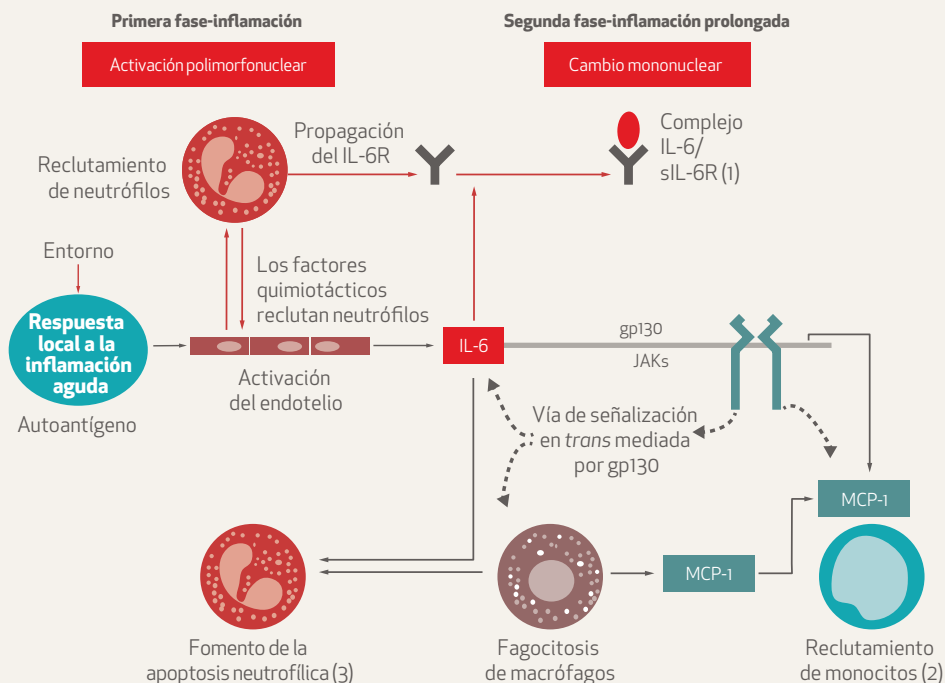


Figura 3. Función única del receptor soluble de la IL-6 (sIL-6R). Cuando se une a la IL-6, el complejo sIL-6R/IL-6 puede transmitir señales en prácticamente cualquier tipo de célula, a través de la asociación con las proteínas de membrana gp130, que se expresan en todas partes. Por el contrario, los receptores solubles para TNF e IL-1 secuestran estas citocinas y bloquean la vía de señalización. Por tanto, el sIL-6R tiene una función inflamatoria al ampliar la variedad de la actividad biológica de la IL-6, mientras que los receptores solubles para TNF- α e IL-1 tienen funciones antiinflamatorias. Colmegna I et al. *Clin Pharmacol.* 2012;91:607-620.

y destrucción articular en la AR.^{14,73,74} Estas células no expresan el mL-6R, aunque son muy sensibles a la vía de señalización en *trans* de la IL-6.¹ La IL-6 activa los STF y estos a la vez la producen, por lo que se establece una retroactivación positiva.^{14,73,74} Los STF en la capa íntima de la membrana sinovial son los principales responsables de la producción de IL-6 en las articulaciones sinoviales, como lo demuestran los estudios de hibridación *in situ* y de inmunohistoquímica.⁷⁵ El aumento de la IL-6 y sIL-6R en el líquido sinovial incrementa el riesgo de destrucción articular en la AR.¹²

Figura 4. IL-6 y la transición de inflamación aguda a crónica.

Se cree que la IL-6 contribuye a la transición de inflamación aguda a crónica. Como respuesta a los estímulos del entorno o autoantígenos, se reclutan los neutrófilos en los lugares locales de la inflamación. La propagación de neutrófilos de mL-6R resulta en un aumento de la vía de señalización en *trans* de la IL-6 y en la producción de factores quimiotácticos MCP-1. Se cree que estos cambios en la vía de señalización local conducen a un cambio en el reclutamiento de neutrófilos a monocitos, que refleja una transición hacia la inflamación crónica. Gabay C. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(suppl 2):S3.



Las concentraciones relativas de los componentes de la vía de señalización de la IL-6 regulan la vía de señalización de la IL-6

Puesto que todas las células del organismo expresan las gp130, en teoría el complejo IL-6/sIL-6R puede activar cualquier célula, por lo que es necesario que exista un mecanismo de control para evitar la activación de la vía de señalización en *trans* de la IL-6 en condiciones de equilibrio. Este control se alcanza en parte mediante las concentraciones relativas de IL-6, sIL-6R y una forma soluble, no funcional y de origen natural de las gp130 (sgp130).⁷⁶ En condiciones de equilibrio, los niveles de sIL-6R y sgp130 son aproximadamente 1.000 veces superiores a los niveles de IL-6.²⁵ A estas concentraciones, la IL-6, una vez que se ha secretado, se unirá al sIL-6R presente en el plasma, y este complejo será neutralizado mediante la asociación con la sgp130, que actúa como amortiguador.²⁵ Cuando los niveles de IL-6 son elevados, la capacidad amortiguadora del sistema puede verse superada, permitiéndose así la activación de la vía de señalización de la IL-6.²⁵

En el ser humano, los estudios de asociación genética han identificado una relación interesante entre los niveles del complejo IL-6R/sIL-6R y la enfermedad.^{77,78} Los investigadores han identificado un polimorfismo de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism*, SNP) en el gen del IL-6R humano que provoca la sustitución de asparagina por alanina en el aminoácido 358 (Asp358Ala) en la proteína IL-6R.⁷⁹ Curiosamente, este aminoácido se encuentra situado en el lugar de división ADAM17 del mL-6R, y los transportadores con la secuencia 358 tienen niveles notablemente elevados de sIL-6R en sangre, lo que sugiere un aumento de la propagación de mL-6R.^{77,79} Estos transportadores presentan una disminución de los niveles de reactantes de fase aguda, proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno.^{77,78} Se ha propuesto que este SNP del IL-6R causa una pérdida de mL-6R, disminuyendo de esta forma la vía de señalización en *cis*.⁸⁰ Otra hipótesis, que no contradice a las hipótesis anteriores, es que el aumento de los niveles de sIL-6R eleva la capacidad amortiguadora de sIL-6R/sgp130 en sangre, lo que conduce a una reducción global de la actividad de la IL-6.²⁵

Cómo puede afectar la vía de señalización de la IL-6 a las manifestaciones clínicas de la AR

A través del mecanismo dual de su vía de señalización, la IL-6 afecta a numerosas manifestaciones clínicas que se presentan en los pacientes con AR. Por ejemplo, el daño estructural contribuye al dolor y a la alteración funcional en los pacientes con AR. La degradación del cartílago es un factor clave del daño estructural y está causado en gran parte por los STF, que, tal como se ha mencionado anteriormente, responden a la IL-6 y a su vez la producen.^{75,81} La erosión ósea y la disminución sistémica de la densidad ósea también se ven afectadas por la vía de señalización de la IL-6.¹ La IL-6 puede aumentar la expresión del RANKL en los osteoblastos y STF, lo que provoca la activación osteoclástica y la resorción ósea por estas células.⁸²⁻⁸⁴ La IL-6 es también la principal inductora de la PCR —un reactante de fase aguda cuya medición se usa en parte para evaluar la actividad de la enfermedad en la AR.^{8,85} La PCR se produce en el hígado por los hepatocitos, que expresan el mL-6R y de este modo puede responder a la IL-6 mediante la vía de señalización en *cis* o en *trans*.¹ La IL-6, en un principio descubierta como un factor de diferenciación de los linfocitos B, también activa los linfocitos B, que son los encargados de producir el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antipéptidos citrulinados (*anti-citrullinated protein antibodies*, ACPA) —autoanticuerpos que se encuentran en la circulación de la mayoría de pacientes con AR.^{30,86} De hecho, muchos pacientes dan positivo en la prueba de ACPA antes de la aparición de los signos y síntomas de la AR.⁸⁷ Estos datos sugieren que la activación provocada por las citocinas de los

sistemas inmunitarios innatos y adaptativos determina la inflamación crónica en la fase temprana de la enfermedad.

Estos ejemplos seleccionados representan algunas de las maneras en que los mecanismos de la vía de señalización de la IL-6, en *cis* o en *trans*, contribuyen a las manifestaciones articulares y sistémicas de la AR.

Conclusiones

Los niveles de IL-6 permanentemente elevados pueden contribuir a la alteración de la homeostasis en distintos tipos de células y procesos fisiológicos de todo el organismo. Los efectos generalizados de la IL-6 son el resultado de su versátil vía de señalización, que le permite interactuar con una gran variedad de células y tejidos.¹ La IL-6 puede transmitir señales a través de las formas unidas a la membrana y solubles de sus receptores, y cuando sus niveles son permanentemente elevados, el mecanismo dual de su vía de señalización le permite contribuir en gran medida a las manifestaciones articulares y sistémicas de la AR.^{1,7-10,88-90} La investigación continua de las distintas funciones de la IL-6 puede definir mejor la patogenia y las bases de la AR.

Bibliografía

1. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:15-24.
2. Fleming A, Benn RT, Corbett M, Wood PH. Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis*. 1976;35:361-364.
3. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 5:v3-11.
4. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:429-442.
5. Janeway CJ, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th ed. New York: Garland Science; 2001.
6. O'Shea J, Sims J, Siegel R, Farber J. Cytokines. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, eds. *Rheumatology (Oxford)*, 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2001.
7. Bode JG, Albrecht U, Haussinger D, Heinrich PC, Schaper F. Hepatic acute phase proteins—regulation by IL-6- and IL-1-type cytokines involving STAT3 and its crosstalk with NF-kappaB-dependent signaling. *Eur J Cell Biol*. 2012;91:496-505.
8. Choy EH, Kavanaugh AF, Jones SA. The problem of choice: current biologic agents and future prospects in RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:154-163.
9. Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1665-1670.
10. Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1580-1585.
11. 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;54:158-168.
12. Kotake S, Sato K, Kim KJ, 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.
13. Campbell IL, Cutri A, Wilson A, Harrison LC. Evidence for IL-6 production by and effects on the pancreatic beta-cell. *J Immunol*. 1989;143:1188-1191.
14. Ito A, Itoh Y, Sasaguri Y, Morimatsu M, Mori Y. Effects of interleukin-6 on the metabolism of connective tissue components in rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 1992;35:1197-1201.
15. Jansen JH, Kluijn-Nelemans JC, Van Damme J, Wientjens GJ, Willemze R, Fibbe WE. Interleukin 6 is a permissive factor for monocytic colony formation by human hematopoietic progenitor cells. *J Exp Med*. 1992;175:1151-1154.
16. Okada A, Yamasaki S, Koga T, et al. Adipogenesis of the mesenchymal stromal cells and bone oedema in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:332-337.
17. Colmegna I, Ohata BR, Menard HA. Current understanding of rheumatoid arthritis therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:607-620.
18. Sha Y, Markovic-Plese S. A role of IL-1R1 signaling in the differentiation of Th17 cells and the development of autoimmune diseases. *Self Nonself*. 2011;2:35-42.
19. Saxena A, Cronstein BN. Acute phase reactants and the concept of inflammation. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Vol 1. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013.
20. Tutuncu Z, Kavanaugh A. Anticytokine therapies. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Vol 1. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013.
21. Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Osada T, Febbraio MA, Pedersen BK. IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283:E1272-1278.
22. Jirik FR, Podor TJ, Hirano T, et al. Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. *J Immunol*. 1989;142:144-147.
23. Chomarat P, Banchereau J, Davoust J, Palucka AK. IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *Nat Immunol*. 2000;1:510-514.
24. Hurst SM, Wilkinson TS, McLoughlin RM, et al. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity*. 2001;14:705-714.
25. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int J Biol Sci*. 2012;8:1237-1247.
26. Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, et al. Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product. *J Immunol*. 1999;162:3749-3752.
27. Schilling D, Thomas K, Nixdorff K, Vogel SN, Fenton MJ. Toll-like receptor 4 and Toll-IL-1 receptor domain-containing adapter protein (TIRAP)/myeloid differentiation protein 88 adapter-like (Mal) contribute to maximal IL-6 expression in macrophages. *J Immunol*. 2002;169:5874-5880.
28. McLoughlin RM, Witowski J, Robson RL, et al. Interplay between IFN-gamma and IL-6 signaling governs neutrophil trafficking and apoptosis during acute inflammation. *J Clin Invest*. 2003;112:598-607.
29. Saito H, Ebisawa M, Tachimoto H, et al. Selective growth of human mast cells induced by Steel factor, IL-6, and prostaglandin E2 from cord blood mononuclear cells. *J Immunol*. 1996;157:343-350.
30. Muraguchi A, Hirano T, Tang B, et al. The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells. *J Exp Med*. 1988;167:332-344.
31. Yoshizaki K, Nakagawa T, Kaieda T, Muraguchi A, Yamamura Y, Kishimoto T. Induction of proliferation and Ig production in human B leukemic cells by anti-immunoglobulins and T cell factors. *J Immunol*. 1982;128:1296-1301.
32. Kopf M, Herren S, Wiles MV, Pepys MB, Kosco-Vilbois MH. Interleukin 6 influences germinal center development and antibody production via a contribution of C3 complement component. *J Exp Med*. 1998;188:1895-1906.
33. Pasare C, Medzhitov R. Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells. *Science*. 2003;299:1033-1036.
34. Kopf M, Baumann H, Freer G, et al. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature*. 1994;368:339-342.
35. van den Berg RH, Faber-Krol MC, Sim RB, Daha MR. The first subcomponent of complement, C1q, triggers the production of IL-8, IL-6, and monocyte chemoattractant peptide-1 by human umbilical vein endothelial cells. *J Immunol*. 1998;161:6924-6930.
36. Viedt C, Hansch GM, Brandes RP, Kubler W, Kreuzer J. The terminal complement complex C5b-9 stimulates interleukin-6 production in human smooth muscle cells through activation of transcription factors NF-kappa B and AP-1. *FASEB J*. 2000;14:2370-2372.
37. Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol*. 2007;8:345-350.
38. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*. 2006;24:179-189.
39. Zhou L, Ivanov II, Spolski R, et al. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol*. 2007;8:967-974.
40. Muhammad K, Roll P, Seibold T, et al. Impact of IL-6 receptor inhibition on human memory B cells in vivo: impaired somatic hypermutation in preswitch memory B cells and modulation of mutational targeting in memory B cells. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1507-1510.

41. Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C, et al. Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *J Clin Invest*. 1996;97:244-249.
42. Luger TA, Krutmann J, Kirnbauer R, et al. IFN-beta 2/IL-6 augments the activity of human natural killer cells. *J Immunol*. 1989;143:1206-1209.
43. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*. 1990;12:1179-1186.
44. Jego G, Bataille R, Pellat-Deceunynck C. Interleukin-6 is a growth factor for nonmalignant human plasmablasts. *Blood*. 2001;97:1817-1822.
45. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010;40:1830-1835.
46. Ogura H, Murakami M, Okuyama Y, et al. Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. *Immunity*. 2008;29:628-636.
47. Ota M, Yanagisawa M, Tachibana H, et al. A significant induction of neutrophilic chemoattractants but not RANKL in synoviocytes stimulated with interleukin 17. *J Bone Miner Metab*. 2015;33:40-47.
48. Sundgren-Andersson AK, Ostlund P, Bartfai T. IL-6 is essential in TNF-alpha-induced fever. *Am J Physiol*. 1998;275:R2028-2034.
49. Dinarello CA, Cannon JG, Mancilla J, Bishai I, Lees J, Coceani F. Interleukin-6 as an endogenous pyrogen: induction of prostaglandin E2 in brain but not in peripheral blood mononuclear cells. *Brain Res*. 1991;562:199-206.
50. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:1690-1694.
51. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev*. 2006;12:6-33.
52. Desgeorges A, Gabay C, Silacci P, et al. Concentrations and origins of soluble interleukin 6 receptor-alpha in serum and synovial fluid. *J Rheumatol*. 1997;24:1510-1516.
53. Sack U, Kinne RW, Marx T, Hepp T, Bender S, Emrich F. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1993;13:45-51.
54. Pujhari SK, Prabhakar S, Ratho R, et al. Thi immune response takeover among patients with severe Japanese encephalitis infection. *J Neuroimmunol*. 2013;263:133-138.
55. Uson J, Balsa A, Pascual-Salcedo D, et al. Soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6 levels in serum and synovial fluid of patients with different arthropathies. *J Rheumatol*. 1997;24:2069-2075.
56. Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR. Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosom Med*. 2005;67:187-194.
57. Wang SM, Liao YT, Hu YS, et al. Immunophenotype expressions and cytokine profiles of influenza A H1N1 virus infection in pediatric patients in 2009. *Dis Markers*. 2014;2014:195453.
58. Friedland JS, Suputtamongkol Y, Remick DG, et al. Prolonged elevation of interleukin-8 and interleukin-6 concentrations in plasma and of leukocyte interleukin-8 mRNA levels during septicemic and localized *Pseudomonas pseudomallei* infection. *Infect Immun*. 1992;60:2402-2408.
59. Hein GE, Kohler M, Oelzner P, Stein G, Franke S. The advanced glycation end product pentosidine correlates to IL-6 and other relevant inflammatory markers in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2005;26:137-141.
60. Sacerdote P, Carrabba M, Galante A, Pisati R, Manfredi B, Panerai AE. Plasma and synovial fluid interleukin-1, interleukin-6 and substance P concentrations in rheumatoid arthritis patients: effect of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs indomethacin, diclofenac and naproxen. *Inflamm Res*. 1995;44:486-490.
61. Abe H, Sakai T, Ando W, et al. Synovial joint fluid cytokine levels in hip disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:165-172.
62. 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;80:227-236.
63. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:720-727.
64. 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;122:134-159.
65. MacFarlane LA, Todd DJ. Kinase inhibitors: the next generation of therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2014;17:359-368.
66. Anderson AE, Pratt AG, Sedhom MA, et al. IL-6-driven STAT signalling in circulating CD4+ lymphocytes is a marker for early anticitrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015.
67. Nowell MA, Williams AS, Carty SA, et al. Therapeutic targeting of IL-6 trans signaling counteracts STAT3 control of experimental inflammatory arthritis. *J Immunol*. 2009;182:613-622.
68. Yu Z, Kone BC. The STAT3 DNA-binding domain mediates interaction with NF-kappaB p65 and inducible nitric oxide synthase transrepression in mesangial cells. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:585-591.
69. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Herrmanns HM, Muller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374:1-20.
70. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2006;8 Suppl 2:S3.
71. Lindemann SW, Yost CC, Denis MM, McIntyre TM, Weyrich AS, Zimmerman GA. Neutrophils alter the inflammatory milieu by signal-dependent translation of constitutive messenger RNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:7076-7081.
72. Modur V, Li Y, Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM. Retrograde inflammatory signaling from neutrophils to endothelial cells by soluble interleukin-6 receptor alpha. *J Clin Invest*. 1997;100:2752-2756.
73. Choe JY, Park KY, Park SH, Lee SI, Kim SK. Regulatory effect of calcineurin inhibitor, tacrolimus, on IL-6/sIL-6R-mediated RANKL expression through JAK2-STAT3-SOCS3 signaling pathway in fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R26.
74. Hashizume M, Hayakawa N, Mihara M. IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF-alpha and IL-17. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1635-1640.
75. Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010;233:233-255.
76. Narazaki M, Yasukawa K, Saito T, et al. Soluble forms of the interleukin-6 signal-transducing receptor component gp130 in human serum possessing a potential to inhibit signals through membrane-anchored gp130. *Blood*. 1993;82:1120-1126.
77. Collaboration IRGGERF, Sarwar N, Butterworth AS, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*. 2012;379:1205-1213.
78. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis C, Hingorani AD, Casas JP. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet*. 2012;379:1214-1224.

79. Rafiq S, Frayling TM, Murray A, et al. A common variant of the interleukin 6 receptor (IL-6r) gene increases IL-6r and IL-6 levels, without other inflammatory effects. *Genes Immun.* 2007;8:552-559.
80. Boekholdt SM, Stroes ES. The interleukin-6 pathway and atherosclerosis. *Lancet.* 2012;379:1176-1178
81. Firestein GS. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? *Arthritis Rheum.* 1996;39:1781-1790.
82. Muller-Ladner U, Kriegsmann J, Franklin BN, et al. Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice. *Am J Pathol.* 1996;149:1607-1615.
83. O'Brien CA, Gubrij I, Lin SC, Saylors RL, Manolagas SC. STAT3 activation in stromal/osteoblastic cells is required for induction of the receptor activator of NF-kappaB ligand and stimulation of osteoclastogenesis by gp130-utilizing cytokines or interleukin-1 but not 1,25-dihydroxyvitamin D3 or parathyroid hormone. *J Biol Chem.* 1999;274:19301-19308.
84. Shigeyama Y, Pap T, Kunzler P, Simmen BR, Gay RE, Gay S. Expression of osteoclast differentiation factor in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2523-2530.
85. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, et al. The link of biocompatibility to cytokine production. *Kidney Int Suppl.* 2000;76:S96-103.
86. Muraguchi A, Kishimoto T, Miki Y, et al. T cell-replacing factor- (TRF) induced IgG secretion in a human B blastoid cell line and demonstration of acceptors for TRF. *J Immunol.* 1981;127:412-416.
87. Deane KD, Norris JM, Holers VM. Preclinical rheumatoid arthritis: identification, evaluation, and future directions for investigation. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36:213-241.
88. Alesci S, Martinez PE, Kelkar S, et al. Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2522-2530.
89. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365:2205-2219.
90. Raison CL, Borisov AS, Majer M, et al. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry.* 2009;65:296-303.



Sanofi Genzyme y Regeneron están comprometidas en proveer recursos para mejorar la comprensión de la patogénesis de la artritis reumatoide, e investigar en las necesidades no cubiertas de los pacientes que sufren esta enfermedad.

SAES.SARI.16.09.0595/sep.2016