

La Ciencia de la IL-6 en Artritis Reumatoide

# Contribuciones de la IL-6 a la Resorción Ósea en la AR



**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.

Regeneron Pharmaceuticals y Sanofi están encantados de poder ofrecerles material formativo adicional en el que se describe parte de la inmunología básica y la patología clínica que observamos en nuestros pacientes con AR, a través de una serie de monografías científicas titulada *La Ciencia de la IL-6 en la Artritis Reumatoide*. En una primera entrega, hemos repasado los mecanismos de señalización de la IL-6, que le permiten tener efectos generalizados en la AR. En esta segunda entrega, nos centraremos en las contribuciones de la vía de la IL-6 en la resorción ósea en esta patología, tanto a nivel articular como sistémico.

Esperamos que encuentre esta última entrega 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.<sup>1</sup> La resorción ósea representa ambos tipos de manifestaciones; es frecuente encontrar reducción de la densidad mineral ósea y erosiones focales en las articulaciones inflamadas, aunque también se producen da nivel sistémico en localizaciones distales. La resorción ósea articular y la degradación del cartílago que se producen debido a la sinovitis crónica asociada con la AR inducen un daño estructural que finalmente puede afectar a la función.<sup>2,3</sup> La pérdida ósea sistémica contribuye al mayor riesgo de fractura asociado con la AR.<sup>2</sup> Los pacientes con AR de la Base de Datos de Investigación en la Práctica General (>30 000 pacientes con AR) presentaban un aumento de 1,5 veces en el riesgo de fractura clínica en comparación con los pacientes control.<sup>4</sup> Además, la herramienta FRAX<sup>®</sup> (que mide el riesgo de fractura y fue desarrollado por la Organización Mundial de la Salud, OMS, en función de cohortes basadas en la población) asigna un aumento aproximadamente del 30% en el riesgo de fracturas osteoporóticas mayores (cadera, columna vertebral, muñeca, húmero) y un 40% de aumento en el riesgo de fractura de cadera en los pacientes con AR como factor de riesgo clínico.<sup>5,6</sup>

El esqueleto es un órgano dinámico en el que el hueso mineralizado es continuamente resorbido por los osteoclastos y el nuevo hueso es formado por los osteoblastos<sup>7</sup>. Este proceso, conocido como remodelado óseo, normalmente está muy regulado para asegurar la homeostasis ósea. En enfermedades como la AR, esta homeostasis está alterada, lo que tiene como resultado una formación de osteoclastos descoordinada e una inclinación hacia la resorción ósea.<sup>7</sup>

Se ha establecido que la AR, así como otras enfermedades inflamatorias, están dirigidas por una red compleja de citocinas, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (*tumor necrosis factor- $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ), interleucinas (IL)-1, 4, 6, 12, 13 y 17 e interferones.<sup>1,8</sup> La IL-6 es una citocina multifuncional que desarrolla diversas funciones, incluidas funciones vitales proinflamatorias, en respuesta a una infección o lesión.<sup>1,8,9</sup> Una elevación permanente de la vía de señalización de IL-6 puede causar la alteración de la homeostasis en múltiples procesos fisiológicos, lo que puede contribuir a los procesos patológicos observados en los procesos de autoinmunidad y en enfermedades inflamatorias crónicas como la AR.<sup>10,11</sup> La elevación de la vía de señalización de IL-6 tiene una función importante en la AR y puede contribuir tanto a las manifestaciones articulares de la enfermedad como a las sistémicas.<sup>1,12-14</sup> La IL-6 es una de las citocinas más abundantes en el suero y en el líquido sinovial de pacientes con AR, y se correlaciona tanto con la actividad de la enfermedad como con la destrucción articular.<sup>1,15</sup>

Las características de las señales de IL-6 le permiten interactuar con una amplia variedad de células y tejidos como: células inmunitarias, sinoviocitos tipo fibroblastos (STF), células madre hematopoyéticas, hepatocitos, adipocitos, células endoteliales e islotes pancreáticos.<sup>8,16-20</sup> La IL-6 puede transmitir su señal a través de un receptor unido a la membrana y de un receptor soluble.<sup>1</sup> Esto último diferencia las señales de IL-6 de las de otras citocinas como el TNF- $\alpha$  y la IL-1, que también participan en la inflamación de la AR.<sup>21,22</sup>

En esta monografía se describirá cómo la amplia distribución celular y tisular de la vía de señalización de IL-6 permite que sus contribuciones aumenten la resorción ósea articular y sistémica.

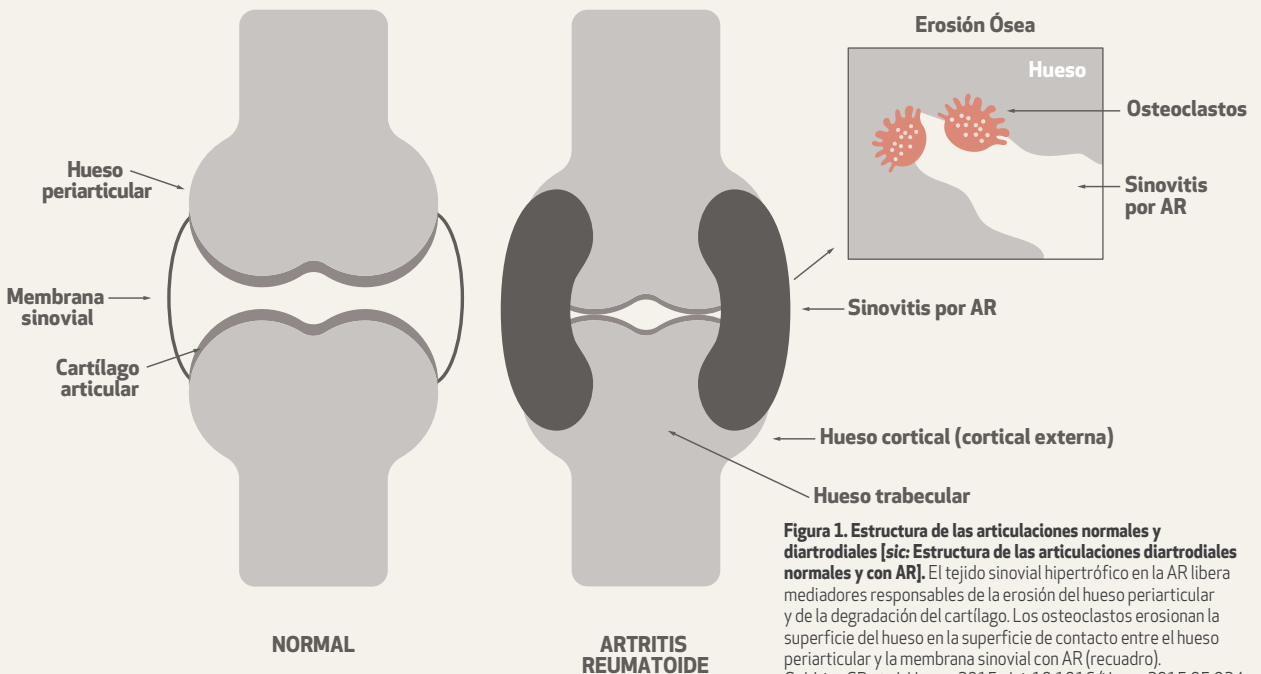
# Patrones de remodelado óseo patológico observados en AR

En la AR se observan diferentes patrones de remodelado óseo, que pueden clasificarse en general como osteopenia periarticular, erosiones articulares focales y osteoporosis sistémica.<sup>2</sup> La **osteopenia periarticular** hace referencia a la reducción de la densidad mineral ósea en la interfase entre hueso y cartílago en articulaciones diartrodiales como la rodilla, la muñeca y pequeñas articulares de manos y pies.<sup>23</sup>

Se ha encontrado que la presencia de pérdida ósea periarticular tiene un alto valor pronóstico con respecto al posterior desarrollo de erosiones articulares marginales de la mano.<sup>23-25</sup>

Las **erosiones articulares** focales se encuentran en sitios donde el revestimiento sinovial inflamado, también conocido como

pañó sinovial, entra en contacto con la superficie ósea (**Figura 1**).<sup>2</sup> Estas erosiones a menudo se localizan en los márgenes de la articulación, donde el hueso presenta la estructura laminar típica de un hueso cortical compacto.<sup>2</sup> No obstante, las protrusiones del pañó sinovial también pueden causar erosión en las regiones subcondrales más profundas, las cuales están compuestas de una red de hueso trabecular o esponjoso.<sup>7</sup> Estas regiones subcondrales de erosión ósea pueden extenderse a través del cartílago calcificado que está en contacto con el hueso.<sup>2</sup> Esto hace posible que el tejido inflamatorio invada el cartílago articular, lo que permite la degradación y contribuye al estrechamiento del espacio articular que se suele observar en los pacientes con AR<sup>26</sup>.



**Figura 1. Estructura de las articulaciones normales y diartrodiales [sic: Estructura de las articulaciones diartrodiales normales y con AR].** El tejido sinovial hipertrófico en la AR libera mediadores responsables de la erosión del hueso periarticular y de la degradación del cartílago. Los osteoclastos erosionan la superficie del hueso en la superficie de contacto entre el hueso periarticular y la membrana sinovial con AR (recuadro). Goldring SR et al. *Hueso*. 2015. doi: 10.1016/j.jbone.2015.05.024 [Publicación electrónica previa a la impresión].

Las alteraciones anatómicas que llevan a interacciones entre la membrana sinovial y la médula ósea pueden facilitar la difusión de la inflamación de la médula ósea (osteítis) normalmente observada por resonancia magnética (RM) en pacientes con AR<sup>27</sup>. La exploración histológica de las biopsias de pacientes con AR y modelos *in vivo* de artritis muestran que tanto en el margen de la articulación como en la zona subcondral, las erosiones están rodeadas de lagunas de resorción, o cavidades, que contienen células mono y multinucleadas con características fenotípicas de osteoclastos.<sup>2,28,29</sup> Curiosamente, es frecuente en la AR la pérdida de hueso yuxtaarticular en sitios eliminados de la membrana sinovial inflamada y, con frecuencia, esta precede al desarrollo de erosiones articulares<sup>2</sup>. El grado de pérdida ósea generalizada que se produce de forma temprana en la evolución de la AR también se asocia con la actividad de la enfermedad.<sup>30</sup>

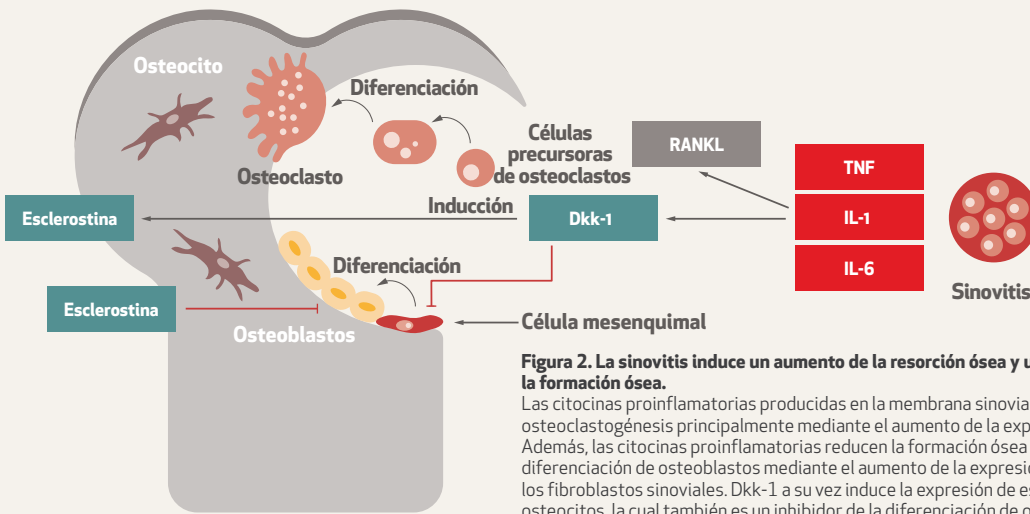
La **osteoporosis sistémica** se refiere a la reducción sistémica de la densidad mineral ósea (DMO) asociada con la AR. Se ha notificado que la prevalencia de pérdida de DMO en la población global de pacientes con AR está entre el 20% y el 56%.<sup>31-35</sup> Los pacientes con AR que presentaban reducción de la DMO tenían un mayor riesgo de fractura.<sup>31</sup>

## Mecanismos de pérdida ósea en la AR

Como se ha mencionado, en la AR existe un notable aumento de la proliferación, o hiperplasia, de las células de la capa íntima

de la membrana sinovial, incluidos los STF, los osteoclastos y los macrófagos (que se conoce como paño sinovial). Como resultado, la membrana aumenta su grosor de 1 a 2 células hasta 10 a 20 células.<sup>36</sup> La membrana sinovial con AR induce la resorción ósea articular local mediante la producción de proteínas/moléculas con la capacidad para reclutar precursores de osteoclastos e inducir su diferenciación y activación en osteoclastos que producen la resorción del hueso.<sup>2,7</sup> Entre estos se incluyen citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- $\alpha$ , quimocinas y mediadores solubles proosteoclastogénicos, como el factor estimulante de colonias de macrófagos (*macrophage colony-stimulating factor*, M-CSF).<sup>7</sup>

La señalización recíproca entre osteoclastos y osteoblastos regula el equilibrio entre la resorción y la formación ósea, y está dirigida en gran parte por dos proteínas diferentes: el ligando del receptor activador del factor nuclear k B (*receptor activator of nuclear factor k B ligand*, RANKL) y osteoprotegerina (OPG).<sup>2</sup> Los osteoclastos se generan a partir de células precursoras que normalmente son de la estirpe monocito-macrófago.<sup>7</sup> Las interacciones entre el receptor activador del factor nuclear k B (*receptor activator of nuclear factor k B*, RANK) y su ligando RANKL son esenciales en la osteoclastogénesis.<sup>2,7</sup> RANK en los monocitos se une a RANKL, iniciando la diferenciación del osteoclasto (**Figura 2**). En condiciones fisiológicas, la fuente principal de RANKL son los osteoblastos.<sup>7</sup> No obstante, las células de la membrana sinovial, como células inmunitarias y STF, son la principal fuente de RANKL en enfermedades como la AR (**Figura 3**).<sup>7</sup> Además, en un estudio reciente se ha encontrado que la proteína C reactiva (PCR) estimula la producción de RANKL en monocitos, y esto induce la diferenciación de osteoclastos a partir de monocitos y la resorción ósea en ausencia de RANKL.<sup>37</sup> OPG inhibe la función



**Figura 2. La sinovitis induce un aumento de la resorción ósea y una disminución de la formación ósea.**

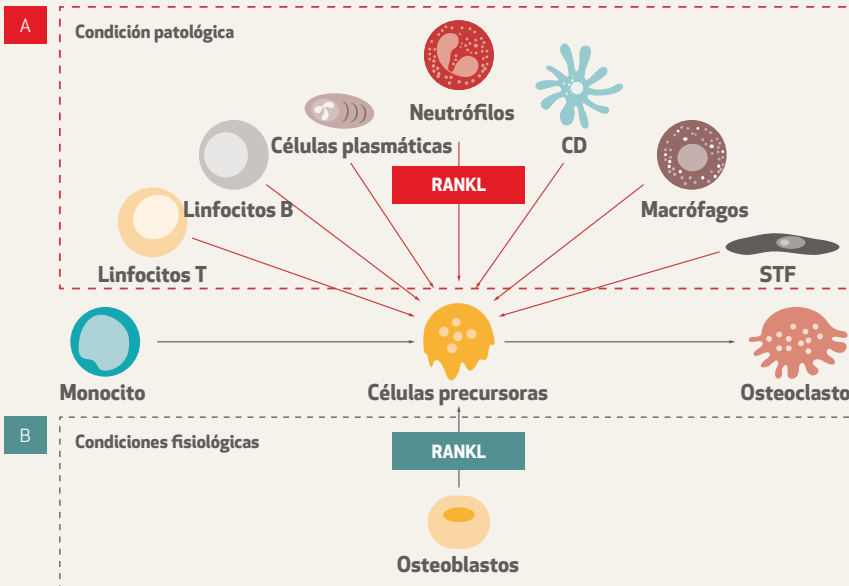
Las citocinas proinflamatorias producidas en la membrana sinovial inducen la osteoclastogénesis principalmente mediante el aumento de la expresión de RANKL. Además, las citocinas proinflamatorias reducen la formación ósea inhibiendo la diferenciación de osteoblastos mediante el aumento de la expresión de Dkk-1 por los fibroblastos sinoviales. Dkk-1 a su vez induce la expresión de esclerostina en los osteocitos, la cual también es un inhibidor de la diferenciación de osteoblastos. Schett G, Gravallese E. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:656-664.

de los osteoclastos uniéndose directamente a RANKL para bloquear la interacción RANKL-RANK. Bloqueando esta interacción, OPG atenúa la diferenciación de los osteoclastos.

Se ha demostrado que los anticuerpos antipeptidos citrulinados (*anti-citrullinated protein antibodies, ACPA*) son un factor pronóstico independiente del desarrollo de erosiones óseas en pacientes con AR.<sup>38-41</sup> Los ACPA pueden detectarse años antes del inicio de la aparición de las manifestaciones

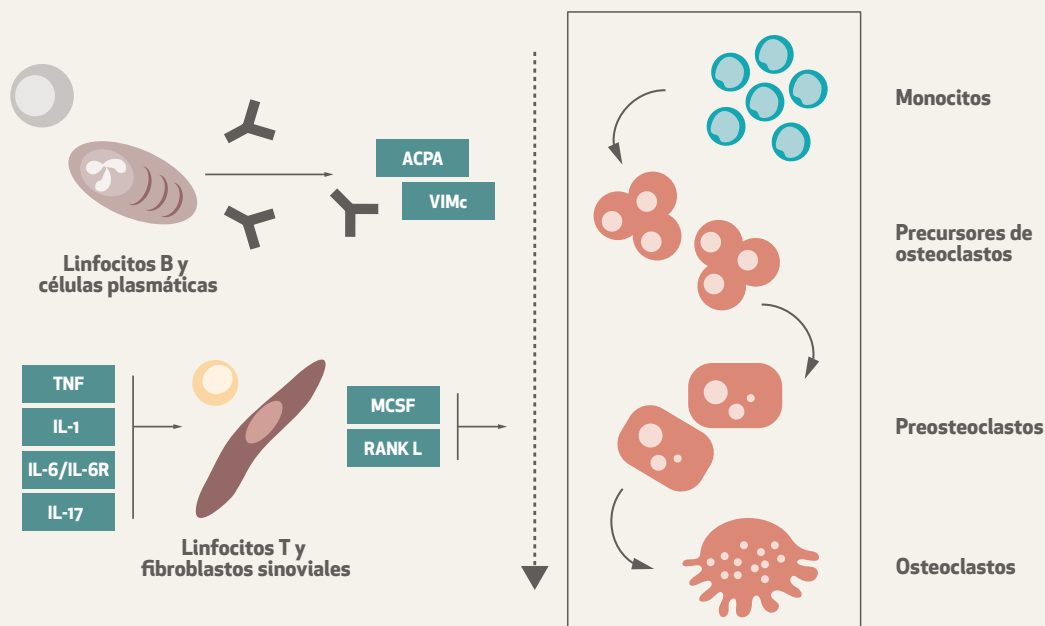
clínicas de AR, lo que sugiere su función en la dirección de la progresión de la enfermedad.<sup>42</sup> Curiosamente, en un estudio reciente se encontró una pérdida ósea significativa en individuos sanos con ACPA en comparación con pacientes negativos para ACPA.<sup>43</sup>

El hecho de que se observe daño óseo en estos pacientes antes de cualquier signo de inflamación sugiere de forma llamativa que los autoanticuerpos pueden estar directamente involucrados en provocar la pérdida ósea.<sup>44</sup>



**Figura 3. RANKL se expresa de forma anómala en la AR.**

Los monocitos se diferencian en gran medida en osteoclastos maduros a través de su unión a RANKL. En condiciones fisiológicas, los osteoblastos son la fuente principal de RANKL. En la AR y en otras enfermedades, RANKL se expresa en muchos tipos de células en las que no suele hacer en condiciones fisiológicas. Jung SM et al. *J Immunol Res.* 2014;2014:263625.



**Figura 4. Los autoanticuerpos pueden afectar directamente a la resorción ósea.**

Los autoanticuerpos producidos por células plasmáticas pueden unirse a vimentina citrulinada (VIMc) en la superficie de los precursores de osteoclastos, lo que estimula su diferenciación. La diferenciación de osteoclastos también está facilitada por las citocinas proinflamatorias que inducen la expresión de RANKL y M-CSF por los linfocitos T y los fibroblastos sinoviales. Kleyer A, Schett G. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:80-84.

La otra implicación de estos resultados es que la pérdida ósea puede ser importante para predisponer a la articulación a ser susceptible a la inflamación crónica.<sup>44</sup> Resulta interesante que la presencia de ACPA en pacientes con AR parece tener poca influencia sobre la actividad de la enfermedad.<sup>45</sup>

Por el contrario, la presencia del autoanticuerpo factor reumatoide (FR) parece estar asociado con una actividad más elevada de la enfermedad, aunque existe desacuerdo sobre su función en la erosión articular.<sup>40,41,46</sup>

Estos resultados llevan a preguntarse sobre cómo los anticuerpos frente a proteínas ACPA desencadenan la pérdida ósea. Se ha propuesto que los ACPA se unen directamente a la vimentina citrulinada (VIMc) expresada sobre la superficie de células de la estirpe celular de osteoclastos (**Figura 4**).<sup>47</sup> A

continuación, estas interacciones pueden estimular la diferenciación de precursores de osteoclastos en osteoclastos activos maduros lo que induce un aumento de la resorción ósea<sup>47</sup>. En un estudio reciente de Hecht et al. se demuestra que el FR puede cooperar con los ACPA para potenciar la erosión ósea.<sup>40</sup>

Otro factor patológico subyacente de resorción ósea en la AR es la ausencia virtual de reparación ósea en erosiones focales articulares.<sup>2</sup> Esto parece originarse mediante la producción de la proteína Dickkopf-1 (DKK-1) (el inhibidor de la ruta de señalización Wnt) que tiene una función crítica en la formación ósea mediada por osteoblastos) por las células del revestimiento sinovial.<sup>48</sup> Los fibroblastos sinoviales, las células endoteliales y los condrocitos expresan DKK-1.<sup>2</sup>



# Contribuciones de la IL-6 al remodelado óseo

Las citocinas proinflamatorias, como TNF- $\alpha$ , interleucina (IL)-1, IL-6 e IL-17, son desencadenantes eficaces de la diferenciación de osteoclastos y de la resorción ósea. Las citocinas inflamatorias desencadenan directamente la diferenciación de osteoclastos o ayudan indirectamente a la misma aumentando la expresión de RANKL.<sup>7,48</sup>

## Estudios en ratones demuestran la participación de IL-6 en la resorción ósea

Varios estudios genéticos en ratones han demostrado la participación de la IL-6 en el metabolismo óseo (**Tabla 1**). Ratones transgénicos genéticamente modificados para sobreexpresar IL-6 mostraron un aumento

en el número y actividad de los osteoclastos, lo que inducía una alteración del crecimiento esquelético en la etapa prepuberal, aunque disminuía la formación de osteoclastos en la etapa adulta.<sup>49,50</sup> También se observó una reducción significativa de la microestructura trabecular tridimensional en estos animales transgénicos.<sup>49</sup> Ratones que no expresaban IL 6 (*knockout*) con artritis experimental mostraron una disminución significativa de la actividad osteoclastogénica y alteración del reclutamiento de osteoclastos a los sitios con inflamación.<sup>51</sup> En condiciones fisiológicas, la deficiencia de IL 6 daba lugar a cambios no detectables en el número de osteoclastos.<sup>52</sup> No obstante, los ratones knockout para IL 6 estaban protegidos frente a la pérdida ósea inducida por ovariectomía.<sup>52</sup>

**Tabla 1. Contribuciones de la IL-6 al metabolismo óseo**

	Efecto sobre el metabolismo óseo	Respaldo por
Resorción ósea	Con sIL-6R, induce la expresión de RANKL en los osteoblastos, lo que lleva a la diferenciación de osteoclastos <sup>53</sup>	Modelo de cultivo celular murino <i>in vitro</i>
	En presencia de sIL-6R, induce la expresión en STF <sup>54</sup>	Modelo de cultivo celular humano <i>in vitro</i>
	Potencia la diferenciación de linfocitos Th17 que secretan IL-17, <sup>55,56</sup> la cual estimula la osteoclastogénesis <sup>57</sup>	Modelo de cultivo celular murino <i>in vitro</i>
	Mantiene la formación de osteoclastos independientes de RANKL <sup>58</sup>	Modelo de cultivo celular murino <i>in vitro</i>
	En ratones prepuberales, potencia la osteoclastogénesis <sup>49</sup>	Ratones transgénicos que sobreexpresan IL-6
	Importante para mantener la microarquitectura trabecular tridimensional <sup>49</sup>	Ratones transgénicos que sobreexpresan IL-6
	Induce la expresión de PCR en hepatocitos, <sup>59</sup> lo que lleva a un aumento de expresión de RANKL y de la diferenciación de osteoclastos <sup>37</sup>	Modelo de cultivo celular humano <i>in vitro</i> Estudios <i>in vivo</i> que correlacionan los niveles de IL-6 y PCR en pacientes con AR
	Induce la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas <sup>60</sup> que secretan DKK-1, que inhibe la formación de osteoblastos <sup>48</sup>	Modelos murinos y modelo de cultivo celular murino <i>in vitro</i>
	Con sIL-6R, inhibe directamente la diferenciación de osteoblastos <sup>61</sup>	Modelo de cultivo celular murino <i>in vitro</i>
Formación ósea	Protege frente a la pérdida ósea inducida por ovariectomía <sup>52</sup>	Modelo de ratón knockout para IL-6
	Potencia la diferenciación de osteoblastos <i>in vitro</i> <sup>62,63</sup>	Modelo de cultivo celular murino y humano <i>in vitro</i>
	En ausencia de otras células de apoyo, IL-6 por sí sola suprime directamente la diferenciación y facilita la proliferación de progenitores de osteoclastos <sup>64</sup>	Modelo de cultivo celular murino <i>in vitro</i>
	Suprime la expresión inducida por TNF- $\alpha$ de Dkk-1 en STF <sup>65</sup>	Modelo de cultivo celular humano <i>in vitro</i>

## Mecanismos moleculares que controlar la resorción ósea mediada por la IL-6

También se han demostrado las funciones de IL-6 en la promoción tanto de la resorción como de la formación ósea en diversos estudios *in vitro* (**Tabla 1**). Estas funciones aparentemente opuestas pueden explicarse a partir de las diferencias en los tipos celulares y en las condiciones experimentales utilizadas en los estudios *in vitro*. *In vivo*, existe una compleja red de citocinas con múltiples vías de señalización interconectadas.<sup>66</sup> La IL-6 afecta a una amplia gama de células y puede alterar la expresión de otros mediadores importantes del metabolismo óseo, como IL-1 y TNF- $\alpha$ . En el contexto de estados de inflamación crónica como los que se encuentran en la AR, los niveles elevados de estas citocinas probablemente se confabulan para aumentar la resorción ósea.

Se ha propuesto que los componentes de señalización de IL-6 determinan si se ponderan más fuertemente las actividades de resorción o las de formación de la IL-6, y cuando sus niveles están elevados, pueden cambiar el equilibrio entre formación y resorción ósea.<sup>64</sup> En condiciones de equilibrio, se postula que la IL-6 suprime la función de los osteoclastos y, por tanto, evita la resorción ósea.<sup>64</sup> No obstante, en condiciones inflamatorias, se piensa que el aumento de la expresión del sIL-6R induce la expresión de RANKL por osteoblastos y fibroblastos, lo que lleva a un aumento de la activación y proliferación de osteoclastos y, finalmente, a una mayor resorción ósea.<sup>64</sup>

## Efectos de la vía de señalización de la IL-6 en unos niveles elevados sobre el metabolismo óseo en la AR

En la evaluación clínica del líquido sinovial de pacientes con AR, se determinó que la relación RANKL/OPG refleja la función osteoclástica, y que un índice mayor de RANKL/OPG se correlaciona con una hiperactividad osteoclástica y una resorción ósea en las articulaciones de pacientes con AR.<sup>67</sup>

### Los niveles de IL-6 elevados se asocian con una pérdida generalizada de DMO.<sup>31,68,69</sup>

Se ha notificado que la prevalencia de pérdida de DMO en la población general de pacientes con AR está entre el 19,6% y el 56%.<sup>31-35</sup> La alteración de la homeostasia causada por el aumento de las señales de IL-6 y el aumento de la resorción ósea resultante, pueden llevar a una pérdida global de DMO, debilitamiento óseo, destrucción del cartílago y aumento de la susceptibilidad a la fractura.<sup>49</sup>

La pérdida de DMO es especialmente prevalente en mujeres posmenopáusicas con AR; la pérdida generalizada de DMO se produce en >50% de esta población en comparación con ~15% de las mujeres posmenopáusicas sin AR.<sup>31,70</sup> Los estudios han mostrado que los estrógenos bloquean la síntesis de IL-6 por los osteoblastos formadores del hueso y también puede interferir con la expresión de los receptores de IL-6. El nivel sérico de sIL-6R se correlaciona con la pérdida de DMO en mujeres posmenopáusicas con AR.<sup>68</sup> También se ha demostrado que los niveles séricos elevados de sIL-6R son el principal factor pronóstico de pérdida de DMO en un estudio en mujeres posmenopáusicas con AR, independiente de factores de riesgo de pérdida ósea generalizada bien conocidos como la edad, la duración de la enfermedad, un índice de masa corporal bajo y la dosis acumulada de glucocorticoides.<sup>68</sup>

# Conclusiones

La sinovitis crónica asociada con la AR puede en último extremo llevar a la pérdida de la integridad y de las propiedades funcionales del tejido articular.<sup>2</sup> También se produce pérdida ósea progresiva sistémica en la AR, y esto se asocia con un aumento del riesgo de fracturas.<sup>2</sup> En la AR, el equilibrio entre la formación y resorción ósea está sesgado en favor de la resorción, debido a un aumento en el número y actividad de los osteoclastos en relación con los osteoblastos.<sup>2,7</sup> La membrana sinovial inflamada actúa como un reservorio en la AR; esto proporciona el entorno para que las células inmunitarias y las citocinas potencien la osteoclastogénesis.<sup>2,7</sup> Estas células y citocinas pueden regular por incremento directamente la expresión de RANKL o, indirectamente, estimulando la liberación de citocinas proinflamatorias que también influyen sobre la expresión de RANKL.<sup>2,7</sup> La IL-6 puede estimular la expresión de RANKL en una amplia variedad de células, como osteoblastos y STF.<sup>53,54</sup> La IL-6 también potencia la actividad de los osteoclastos a través de otros mecanismos indirectos como su efecto sobre la expresión de otras citocinas implicadas en la mediación del daño articular.<sup>37,55,56,58</sup> La investigación continuada sobre las muchas funciones de la IL-6 puede además delinear la patogenia que subyace a la pérdida ósea en la AR.

# Bibliografía

1. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology*. 2010;49(1):15-24.
2. Goldring SR. Inflammatory signaling induced bone loss. *Bone*. 2015. doi:10.1016/j.bone.2015.05.024.
3. Koevoets R, Dirven L, Klarenbeek NB, et al. Insights in the relationship of joint space narrowing versus erosive joint damage and physical functioning of patients with RA. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):870-874.
4. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3104-3112.
5. Deal C. Bone loss in rheumatoid arthritis: systemic, periarticular, and focal. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(3):231-237.
6. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):385-397.
7. Jung SM, Kim KW, Yang CW, Park SH, Ju JH. Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2014;2014:263625.
8. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(6):429-442.
9. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(12):720-727.
10. Janeway CJ, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th ed. New York: Garland Science; 2001.
11. O'Shea J, Sims J, Siegel R, Farber J. Cytokines. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, eds. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2001.
12. Choy EH, Kavanaugh AF, Jones SA. The problem of choice: current biologic agents and future prospects in RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(3):154-163.
13. Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1665-1670.
14. Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(11):1580-1585.
15. 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 Min Res*. 1996;11(1):88-95.
16. 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(6-7):496-505.
17. 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(4):1188-1191.
18. 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(10):1197-1201.
19. 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(4):1151-1154.
20. 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(3):332-337.
21. Colmegna I, Ohata BR, Menard HA. Current understanding of rheumatoid arthritis therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):607-620.
22. 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(1):35-42.
23. Goldring SR. Periarticular bone changes in rheumatoid arthritis: pathophysiological implications and clinical utility. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):297-299.
24. Hoff M, Haugeberg G, Odegard S, et al. Cortical hand bone loss after 1 year in early rheumatoid arthritis predicts radiographic hand joint damage at 5-year and 10-year follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):324-329.
25. Stewart A, Mackenzie LM, Black AJ, Reid DM. Predicting erosive disease in rheumatoid arthritis. A longitudinal study of changes in bone density using digital X-ray radiogrammetry: a pilot study. *Rheumatology*. 2004;43(12):1561-1564.
26. Smolen JS, van der Heijde DM, Aletaha D, et al. Progression of radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: independence of erosions and joint space narrowing. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1535-1540.
27. McQueen FM. Bone marrow edema and osteitis in rheumatoid arthritis: the imaging perspective. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):224.
28. Ohshima S, Saeki Y, Mima T, et al. Interleukin 6 plays a key role in the development of antigen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(14):8222-8226.
29. Pope RM. Apoptosis as a therapeutic tool in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(7):527-535.
30. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994;344(8914):23-27.
31. Forsblad D'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(7):617-623.
32. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(12):1085-1089.
33. Xu S, Wang Y, Lu J, Xu J. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-induced osteoporosis. *Rheumatol Int*. 2012;32(11):3397-3403.
34. Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Vega-Lopez A, et al. Performance of risk indices for identifying low bone mineral density and osteoporosis in Mexican Mestizo women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2012;39(2):247-253.
35. Mobini M, Kashi Z, Ghoobadifar A. Prevalence and associated factors of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Caspian J Intern Med*. 2012;3(3):447-450.
36. Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010;233(1):233-255.
37. Kim KW, Kim BM, Moon HW, Lee SH, Kim HR. Role of C-reactive protein in osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:41.
38. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009;373(9664):659-672.
39. Meyer O, Labarre C, Dougados M, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):120-126.
40. Hecht C, Englbrecht M, Rech J, et al. Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. *Ann Rheum Dis*. 2014.
41. van Steenberg HW, Ajejanova S, Forslund K, Svensson B, van der Helm-van Mil AH. The effects of rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibodies on bone erosions in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):e3.
42. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2741-2749.
43. Kleyer A, Finzel S, Rech J, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):854-860.
44. Kleyer A, Schett G. Arthritis and bone loss: a hen and egg story. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(1):80-84.
45. Aletaha D, Alasti F, Smolen J. Rheumatoid factor, not ACPA, is associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(10):S464-S465.
46. Hecht C, Schett G, Finzel S. The impact of rheumatoid factor and ACPA on bone erosion in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):e4.

47. Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*. 2012;122(5):1791-1802.
48. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*. 2007;13(2):156-163.
49. De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A, et al. Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3551-3563.
50. Kitamura H, Kawata H, Takahashi F, Higuchi Y, Furuichi T, Ohkawa H. Bone marrow neutrophilia and suppressed bone turnover in human interleukin-6 transgenic mice. A cellular relationship among hematopoietic cells, osteoblasts, and osteoclasts mediated by stromal cells in bone marrow. *Am J Pathol*. 1995;147(6):1682-1692.
51. 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(1):158-168.
52. Poli V, Balena R, Fattori E, et al. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *EMBO J*. 1994;13(5):1189-1196.
53. O'Brien CA, Gubrij I, Lin SC, Saylor 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(27):19301-19308.
54. 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*. 2008;47(11):1635-1640.
55. 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(4):628-636.
56. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med*. 2006;203(12):2673-2682.
57. Nakashima T, Kobayashi Y, Yamasaki S, et al. Protein expression and functional difference of membrane-bound and soluble receptor activator of NF-kappaB ligand: modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;275(3):768-775.
58. Kudo O, Sabokbar A, Pocock A, Itonaga I, Fujikawa Y, Athanasou NA. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone*. 2003;32(1):1-7.
59. Gaudie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocystimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(20):7251-7255.
60. 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(2):332-344.
61. Kaneshiro S, Ebina K, Shi K, et al. IL-6 negatively regulates osteoblast differentiation through the SHP2/MEK2 and SHP2/Akt2 pathways in vitro. *J Bone Miner Metab*. 2014;32(4):378-392.
62. Erices A, Conget P, Rojas C, Minguell JJ. Gp130 activation by soluble interleukin-6 receptor/interleukin-6 enhances osteoblastic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Exp Cell Res*. 2002;280(1):24-32.
63. Li Y, Backesjo CM, Haldosen LA, Lindgren U. IL-6 receptor expression and IL-6 effects change during osteoblast differentiation. *Cytokine*. 2008;43(2):165-173.
64. Yoshitake F, Itoh S, Narita H, Ishihara K, Ebisu S. Interleukin-6 directly inhibits osteoclast differentiation by suppressing receptor activator of NF-kappaB signaling pathways. *J Biol Chem*. 2008;283(17):11535-11540.
65. Yeremenko N, Zwerina K, Rigter G, et al. TNF-alpha and IL-6 differentially regulate Dkk-1 in the inflamed arthritic joint. *Arthritis Rheumatol*. 2015; doi:10.1002/art.39183.
66. Schmitz ML, Weber A, Roxlau T, Gaestel M, Kracht M. Signal integration, crosstalk mechanisms and networks in the function of inflammatory cytokines. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813(12):2165-2175.
67. Haynes DR, Crotti TN, Loric M, Bain GI, Atkins GJ, Findlay DM. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclast formation by cells in the human rheumatoid arthritic joint. *Rheumatology*. 2001;40(6):623-630.
68. Oelzner P, Franke S, Lehmann G, Eidner T, Hein G, Wolf G. The balance between soluble receptors regulating IL-6 trans-signaling is predictive for the RANKL/osteoprotegerin ratio in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32(1):199-206.
69. Giuliani N, Sansoni P, Girasole G, et al. Serum interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and soluble gp130 exhibit different patterns of ageand menopause-related changes. *Exp Gerontol*. 2001;36(3):547-557.
70. Ahlborg HG, Rosengren BE, Jarvinen TL, et al. Prevalence of osteoporosis and incidence of hip fracture in women—secular trends over 30 years. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:48.







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.16.09.0590f/sep.2016