

La Ciencia de la IL-6 en Artritis Reumatoide

Impacto de la IL-6 en la inmunidad innata y adaptativa 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 Genzyme 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 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 la segunda entrega, hemos evaluado las contribuciones de la vía de la IL-6 a la resorción ósea. En la tercera entrega, hemos tratado en profundidad la forma en que la vía de señalización de la IL-6 en unos niveles permanentemente elevados puede contribuir a las manifestaciones articulares y sistémicas. Aquí analizamos el papel de la IL-6 en la inmunidad tanto innata como adaptativa en esta patología.

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) se caracteriza por la activación de procesos innatos y adaptativos del sistema inmunitario, que median los procesos que conducen a la autoinmunidad, la inflamación crónica, la destrucción articular y las manifestaciones sistémicas.¹ La activación del sistema inmunitario en la AR está dirigida por una red compleja de citocinas, incluidas el factor de necrosis tumoral- α (*tumor necrosis factor- α*), las interleucinas (IL)-1, 4, 6, 7, 12, 13, 15, 17, 18 y 23, y los interferones (IFN).¹⁻⁴ En general, cada una de estas citocinas ejerce efectos en un subconjunto de células inmunitarias, con roles diferenciales en la activación de respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Por ejemplo, las células del sistema inmunitario innato son muy sensibles al TNF- α ; por eso, el TNF- α tiene un papel destacado en la puesta en marcha de la inmunidad innata.¹ La IL-6 influye prácticamente en todas las células de la inmunidad innata y de la adaptativa gracias a su versátil mecanismo de señalización.⁵ De hecho, la persistencia de una vía de señalización de la IL-6 en unos niveles elevados desempeña una función clave en el desencadenamiento de la inflamación crónica al estimular la inmunidad y al orquestar las continuas interacciones entre los sistemas inmunitarios innato y adaptativo.^{3,5}

Las contribuciones cuantitativas de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo a la AR pueden variar según el paciente. Durante el curso de la AR, existe una considerable

variación entre un paciente y otro respecto al número de articulaciones afectadas, a los niveles del título de autoanticuerpos y de citocinas en suero, a la velocidad de destrucción articular y a la respuesta al tratamiento.^{2,6} De acuerdo con esto, los mecanismos patológicos subyacentes a la AR son heterogéneos y dicha existencia de diferentes subgrupos dentro de la enfermedad se ha hecho evidente mediante el análisis histológico de los tejidos sinoviales.⁷ Se ha desvelado un espectro de composiciones celulares en esas muestras, que van desde la infiltración difusa de leucocitos hasta linfocitos bien organizados, con estructuras similares a las de los folículos.⁷ Otro estudio reciente describe cuatro fenotipos principales de la membrana sinovial en la AR —linfoide, mieloide, de baja inflamación y fibroide—, cada uno asociado con una firma de expresión génica subyacente distintiva.⁶ La expresión de los componentes de la vía de señalización de la IL-6 (IL-6, receptor de IL-6 [IL-6 receptor, IL-6R] y glicoproteína 130 [gp130]) se observó en todos los fenotipos y resultó indicativa de una importante contribución de la IL-6 a la inflamación crónica en procesos patológicos heterogéneos subyacentes a la AR. Esto concuerda con el hecho de que la IL-6 desempeña una función tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa.^{5,6} La función de la IL-6 en los sistemas inmunitarios innatos y adaptativos es el objetivo principal de esta monografía, por lo que se discutirá con más detalle a continuación.

Descripción de la inmunidad innata y adaptativa

La respuesta innata y adaptativa del sistema inmunitario han evolucionado hasta aportar funciones integradas y complementarias para la puesta en marcha de una respuesta inmunitaria efectiva (**Figura 1**). El daño tisular producido por amenazas biológicas, químicas o físicas se “detecta” en primer lugar por las células del sistema inmunitario innato: macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, otras células mieloides (por ejemplo, eosinófilos, basófilos y mastocitos) y células NK (*natural killer* [asesina natural]).⁸ La respuesta innata es particularmente capaz de reconocer características conservadas de patógenos microbianos, gracias al empleo de receptores de reconocimiento de patrones (RRP), como los receptores de tipo toll (*toll-like receptor*, TLR), que detectan patrones moleculares asociados a patógenos (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMP) conservados, incluidos los componentes de las paredes celulares de bacterias y hongos, y el ARN vírico.⁹ La detección de los PAMP por parte de los RRP provoca la inducción de respuestas inflamatorias y de las defensas del huésped innatas, que incluyen la fagocitosis y la degradación de los agentes patógenos por parte de las células presentadoras de antígenos (CPA, por ejemplo, macrófagos y células dendríticas), así como la liberación de citocinas proinflamatorias en el espacio extracelular.^{8,10} La respuesta innata se considera no específica, pero está presente siempre y es capaz de proporcionar una protección inmediata contra los patógenos.⁸

En los organismos multicelulares, la limitación intrínseca conferida por la naturaleza no específica de la respuesta innata inicial ha llevado a la evolución e integración de

células adicionales inmunocompetentes especializadas, lo que ha dado lugar a la inmunidad adaptativa. La respuesta inmunitaria adaptativa permite la generación de células efectoras con especificidad hacia un patógeno o antígeno en particular.⁸ Sin embargo, la inducción de la respuesta adaptativa es dependiente del sistema innato, ya que los antígenos que se procesan de objetivos fagocitados se transportan a la superficie de las APC innatas y se presentan a los linfocitos T en cayado, los efectores primarios del sistema inmunitario adaptativo.⁸ Tras la vinculación de antígenos específicos presentados por las células innatas, los linfocitos T se diferencian hacia linfocitos T auxiliares (Th) o linfocitos T citotóxicos (Tc).⁸ Los linfocitos Th orquestan y regulan las respuestas inmunitarias al contribuir al medio extracelular de citocinas/quimiocinas, y al atraer a los efectores innatos y adaptativos adicionales.⁸ Los linfocitos Tc destruyen las células huésped infectadas mediante la liberación de citotoxinas y su contribución a la apoptosis de las células objetivo.⁸

Los linfocitos B, tras el reconocimiento del antígeno y tras la recepción de señales coestimuladoras de los linfocitos Th, se diferencian en células plasmáticas y producen anticuerpos específicos para los antígenos presentados.⁸ Los linfocitos B también determinan la maduración de los linfocitos T y las respuestas del efector de linfocitos T mediante la producción de citocinas, incluida la IL-6.¹ Además, después de que desaparezca un patógeno, un pequeño número de linfocitos T y B con especificidad para ciertos antígenos sobreviven y permanecen en circulación. Estos, también conocidos como linfocitos de memoria, experimentan una rápida

Respuesta adaptativa

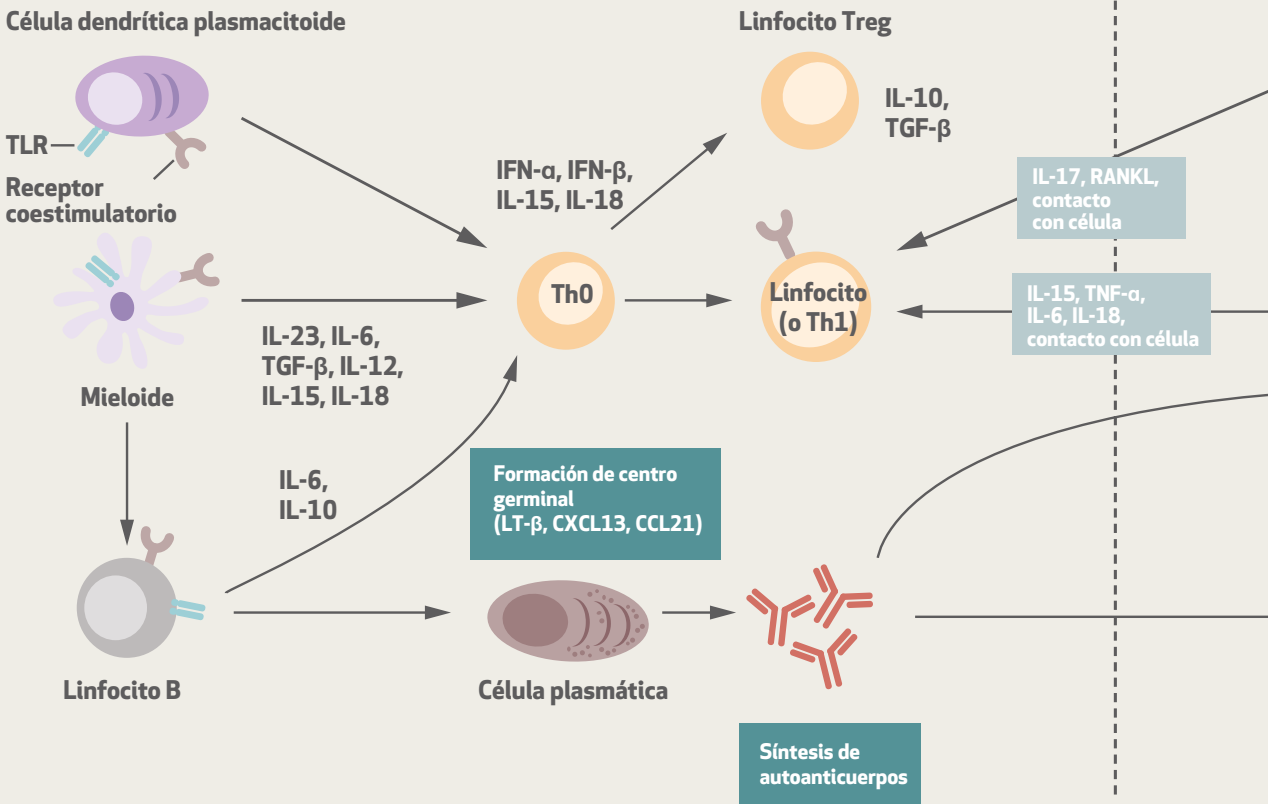
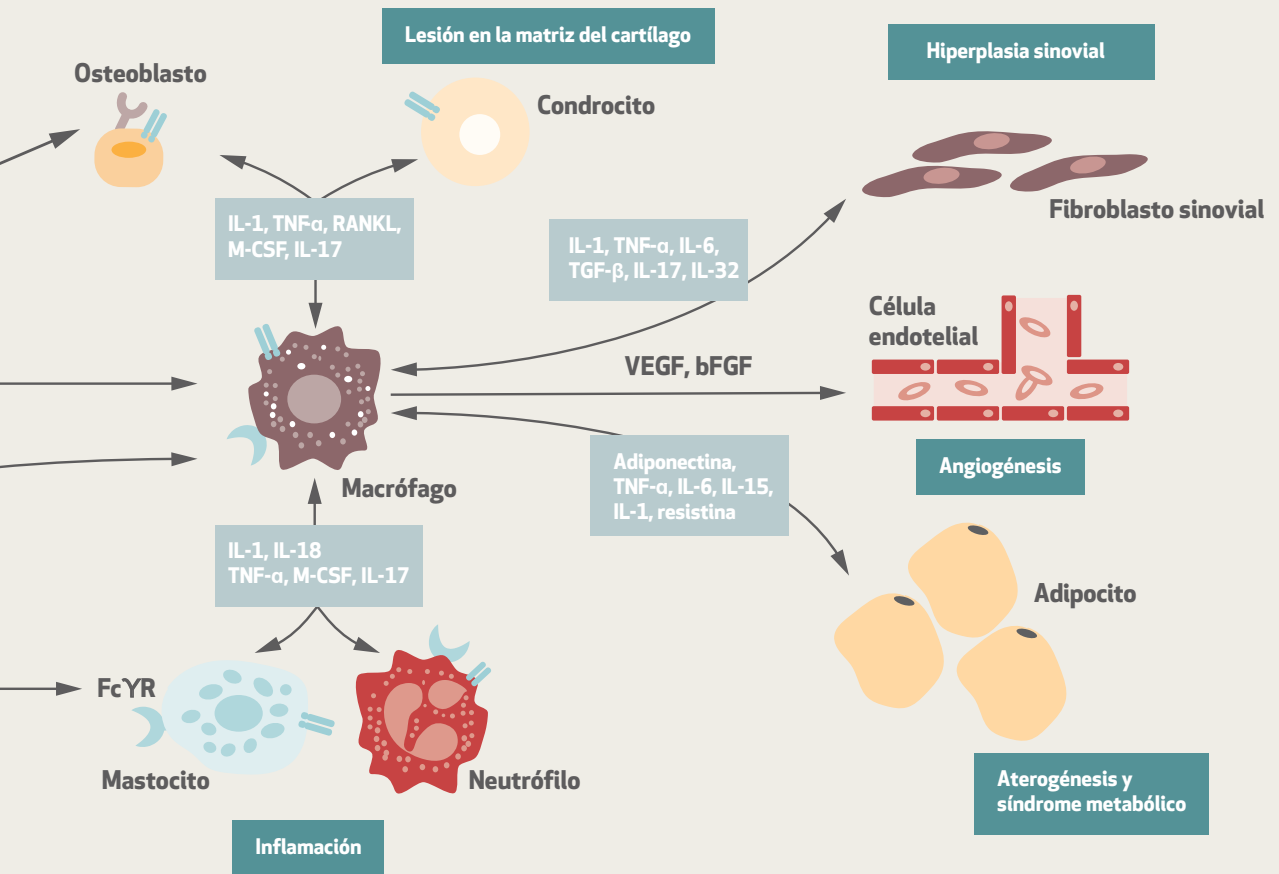


Figura 1. Procesos inmunitarios innatos y adaptativos en las articulaciones en la AR. La expresión desregulada de citocinas activa las células efectoras, lo que lleva a las manifestaciones clínicas de AR. bFGF, factor de crecimiento de fibroblastos básico; CCL21, ligando de quimiocina (tipo CC) 21 (*chemokine [C-C motif] ligand 21*); DC, célula dendrítica (*dendritic cell*); receptor de tipo Fc γ , Fc γ R; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos (*macrophage colony stimulating factor*); LT- β , linfotoxina- β ; RANKL, ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (*receptor activator of nuclear factor κ B ligand*); VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*). McInnes et al. 2007.⁴

Respuesta innata



diferenciación cuando se vuelven a exponer a su antígeno objetivo, lo que permite una respuesta inmunitaria más eficiente en caso de una segunda infección.⁸

En la AR, los sistemas inmunitarios innatos y adaptativos activados en la membrana sinovial y en la médula ósea adyacente se integran para promover la inflamación y la lesión tisular.¹¹ El desencadenante inicial para la patogenia de la AR es desconocido; sin embargo, se cree que se requiere la pérdida de tolerancia a los antígenos propios para la fase de inducción de la AR.¹ Se ha señalado que las APC toman muestras de su entorno de manera indiscriminada y presentan antígenos endógenos (“auto”) a los linfocitos T en los ganglios linfáticos, que se reconocen incorrectamente como extraños y, de este modo, se inicia la respuesta inmunitaria adaptativa.¹ La presentación de los autoantígenos por parte de las APC provoca que los linfocitos T proliferen y que los linfocitos B se diferencien y produzcan autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR) o las antiproteínas citrulinadas (*anti-citrullinated protein antibodies*, ACPA).¹ Los linfocitos B y T activados también liberan citocinas, incluida la IL-6, el TNF- α y la IL-1, que activan a su vez a las células innatas y adaptativas, y que también estimulan a las células del estroma sinovial (por ejemplo, sinoviocitos de tipo fibroblasto [*fibroblast-like synoviocytes*, FLS] y condrocitos) para sintetizar citocinas y otros mediadores solubles que propicien un medio inflamatorio.¹ Estas moléculas de señalización reclutan a otros tipos de células en la articulación inflamada, estimulan la proliferación celular y ayudan a entrenar las células inmunitarias adaptativas (es decir, los linfocitos B y T) para aprender y memorizar el antígeno objetivo.^{1,3} A través del establecimiento de bucles de señalización por retroalimentación positiva y de la continua presencia de autoantígenos, los sistemas innato y adaptativo siempre

están preparados y la respuesta inflamatoria sigue incesante en la AR.^{4,12} En el centro de este proceso está la IL-6, dado que la vía de señalización de la IL-6 en unos niveles permanentemente elevados induce la inflamación crónica mediante la estimulación de la inmunidad innata y de la adaptativa, así como mediante la facilitación de su interacción.^{3,5}

La IL-6 y la inmunidad innata

Las citocinas modulan muchos aspectos de la respuesta inmunitaria innata, incluidos los efectos locales y sistémicos, en parte mediante su capacidad para actuar en las células efectoras.⁵ Muchas de estas células —incluidos macrófagos, mastocitos y células NK— se encuentran en la membrana sinovial, mientras que otras —como los neutrófilos— residen principalmente en el líquido sinovial.¹ Los macrófagos son efectores centrales de la sinovitis en la AR, ya que favorecen la inflamación a través de la producción y liberación de citocinas, oxígeno reactivo y productos intermedios de nitrógeno, prostanoideos, y enzimas de degradación de la matriz.¹ Mediante la señalización de citocinas, los macrófagos pueden reclutar y activar neutrófilos y mastocitos, que contribuyen directamente a la inflamación articular mediante la síntesis de mediadores químicos.^{1,4} Las células efectoras activadas del sistema inmunitario innato también sintetizan citocinas adicionales que estimulan los tipos celulares responsables de las lesiones estructurales locales en la AR (**Figura 1**).^{1,4} Por ejemplo, las citocinas estimulan la actividad de los osteoclastos, lo que conlleva un aumento de la resorción ósea, y también activan los condrocitos y los FLS que liberan metaloproteinasas de la matriz (*matrix*

metalloproteinases, MMP), que son enzimas responsables de la degeneración del cartílago.¹ Los FLS activados en la AR también median la hiperplasia sinovial, lo que ocasiona la formación del *pannus*.¹

Como se describió anteriormente, las citoquinas regulan muchas de las funciones fisiológicas y patológicas mediadas por el sistema innato. Entre ellas, destaca la IL-6 que, junto con el TNF- α y la IL-1, desempeña una función principal en la respuesta inmunitaria innata.⁵ De hecho, prácticamente todas las células inmunitarias innatas secretan y son sensibles a la IL-6.^{5,13,14} Mientras que la IL-6 es un factor clave de efectos locales como la inflamación, también entra en la circulación para mediar en los aspectos más sistémicos de la respuesta innata, incluida la inducción de la fase aguda y de las respuestas febriles.^{9,13}

La IL-6 también influye en la respuesta inmunitaria innata a través de la orquestación de las interacciones entre las células estromales y efectoras del sistema inmunitario innato, que pueden conducir a un aumento de reclutamiento de las células inmunitarias en sitios de infección o de lesión

o, en el caso de la AR, en las articulaciones inflamadas.¹⁵ Durante la fase inflamatoria aguda, la IL-6 se libera inicialmente por los monocitos, macrófagos y células endoteliales; la vía de señalización de la IL-6 media entonces el reclutamiento de neutrófilos a través de la activación de un subconjunto de quimiocinas y de moléculas de adhesión expresadas por células endoteliales, células del músculo liso, células epiteliales, células mesoteliales y FLS.¹³ Por ejemplo, en presencia de su receptor soluble (sIL-6R), la IL-6 induce la secreción del ligando de quimiocina (tipo C-X-C) 8 (CXCL8) del FLS.¹⁵ En cambio, el CXCL8 induce la quimiotaxis de neutrófilos y su activación, y puede que contribuya a la neoangiogénesis que se suele encontrar en la membrana sinovial inflamada.¹⁵⁻¹⁷ También se ha demostrado que la IL-6 prolonga la supervivencia de los neutrófilos a través de efectos reguladores sobre la apoptosis de los neutrófilos, lo que permite que continúen contribuyendo a la inflamación articular.¹⁸

De forma importante, la IL-6 desempeña una función principal en la cronificación de la inflamación aguda, mediante la regulación de

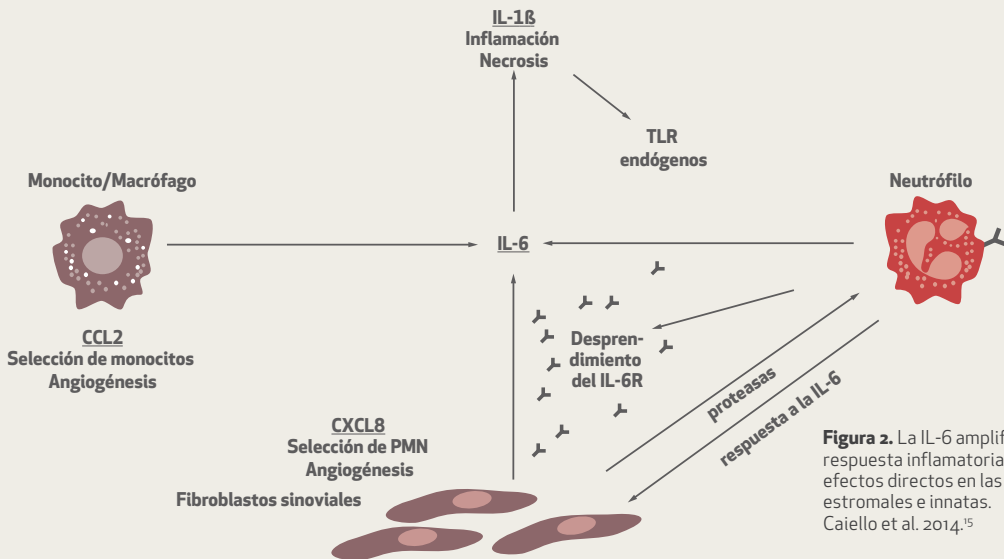


Figura 2. La IL-6 amplifica la respuesta inflamatoria mediante efectos directos en las células estromales e innatas. Caiello et al. 2014.¹⁵

la quimiotaxis de monocitos.^{3,19} Las proteasas presentes en el líquido sinovial mejoran el desprendimiento del IL-6R ligado a la membrana de los neutrófilos, lo que permite que las células estromales que no expresan IL-6R respondan a la IL-6 y que comiencen a producir quimioatrayentes específicos de monocitos.²⁰⁻²² Otra consecuencia de la vía de señalización de la IL-6 activada por el desprendimiento del IL-6R es un refuerzo de las interacciones entre las células innatas y estromales, que establece un bucle de retroalimentación positiva, como han demostrado estudios celulares in vitro (**Figura 2**).¹⁵ En el líquido sinovial de los pacientes con AR con inflamación crónica, este bucle de retroalimentación positiva conduce a, y es causado al mismo tiempo por, la vía de señalización de la IL-6 en una concentración elevada de manera constante.¹⁵

En condiciones normales, la IL-6 se mantiene en niveles bajos en el torrente sanguíneo. Según varios informes, los niveles séricos de la IL-6 circulante en sujetos sanos se sitúan en un rango que va de 1 pg/ml a 16 pg/ml.²³⁻²⁸ En cambio, en la AR se ha notificado que los niveles séricos de IL-6 se sitúan en el rango de 5 pg/ml a 200 pg/ml,^{24,25,27,29,30} con niveles 100 a 1000 veces más altos en el líquido sinovial.^{24,25,27,30-32} Conforme a esto, 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.^{3,31,33-35} Además, se ha reflejado que la actividad elevada del transductor de señal y activador de transcripción 3 (STAT3), uno de los factores de transcripción activado durante la señalización de la IL-6, en el tejido sinovial de los ratones inducidos con artritis; en los estudios in vitro e in vivo, STAT3 se vincula a la progresión de la enfermedad crónica a través de la regulación de la hiperplasia sinovial y los mediadores proinflamatorios.^{13,36,37}

La IL-6 y la inmunidad adaptativa

De forma similar al sistema innato, las citocinas también modulan las distintas funciones de la inmunidad celular y humoral (es decir, mediante anticuerpos) que constituyen la respuesta inmunitaria adaptativa.¹ Los linfocitos T y B activados, y sus respectivos subtipos, son cruciales para el desarrollo de la autoinmunidad y provocan la progresión de la enfermedad de la AR mediante mecanismos que incluyen la generación de anticuerpos autorreactivos y la diferenciación de linfocitos de memoria hacia poblaciones de linfocitos efectores con firmas de citocina proinflamatoria definidas (**Figura 1**).² En la inmunidad celular, los linfocitos T sinoviales activados contribuyen a la sinovitis directamente a través de la producción de citocinas inflamatorias y mediante las interacciones con macrófagos, FLS y linfocitos B próximos que promueven su activación.^{1,5,8,38} En la inmunidad humoral, los linfocitos B activados sintetizan autoanticuerpos, que incluyen ACPA y factores reumatoides del tipo IgG e IgM, en el suero y en las articulaciones de pacientes con AR.³ Además de servir como marcadores de diagnóstico de la AR, estos anticuerpos han sido implicados en la patogenia la enfermedad: los pacientes con ACPA presentan una AR más erosiva y es menos probable que permanezcan en fase de remisión, mientras que la presencia de FR se asocia con una mayor actividad de la enfermedad.³⁹⁻⁴³

Como se comentó anteriormente, los macrófagos y las células dendríticas pueden tener influencia en las respuestas

inmunitarias adaptativas a través de su función como APC. Las células innatas pueden ejercer efectos en el sistema adaptativo mediante la señalización de citocina. De hecho, aunque el TNF- α desempeña un papel central en la reacción innata, puede estimular indirectamente el sistema adaptativo al inducir a que las células innatas liberen citocinas, como la IL-6, que pueden afectar directamente a las células inmunitarias innatas y adaptativas.¹ De acuerdo con esto, los ratones knockout para IL-6 son resistentes a la aparición de la artritis inducida por antígenos, incluso aunque manifiesten cantidades normales de TNF- α e IL-1.^{44,45} Los efectos diferenciales del TNF- α y de la IL-6 en los sistemas innatos y adaptativos se alinean con las funciones asignadas a los sistemas de señalización derivados que activan.² Cuando se encuentra unido a su receptor ligado a la membrana (*membrane-bound receptor* (TNF-R1), el TNF- α activa principalmente la vía del factor nuclear (nuclear factor, NF)- κ B, que está activada también por la unión de los PAMP a células del sistema innato.^{2,46} La IL-6 activa fundamentalmente la vía de la quinasa de Janus (JAK)/STAT a través de su complejo de receptor que, en contraste con la vía NF- κ B, prevalece tanto en los sistemas innatos como en los adaptativos.^{2,47}

Inmunidad humoral

Como se mencionó anteriormente, los linfocitos B, después del reconocimiento de antígenos, se diferencian hacia células plasmáticas y producen anticuerpos específicos para el antígeno concreto, lo que en el caso de la AR incluye autoanticuerpos (por ej., FR y ACPA).¹ La implicación de la IL-6 en el desarrollo de anticuerpos ha sido demostrado firmemente, dado que la IL-6 fue identificada originalmente como un factor derivado de linfocito T que inducía la maduración de linfocitos B en células secretoras de anticuerpos y promovía la supervivencia y el mantenimiento de células plasmáticas longevas (**Figura 3**).^{13,48} Además de inducir la maduración, la IL-6 también estimula indirectamente la producción de linfocitos B al favorecer las propiedades como linfocito B auxiliar de los linfocitos T CD4⁺ mediante la producción de IL-21.^{38,49,50} De acuerdo con estas propiedades, los modelos animales han mostrado que la carencia de IL-6 está asociada con una reacción mermada de los anticuerpos y con una predisposición a la infección.⁵¹ Algunos estudios más recientes han demostrado que la IL-6 tiene un papel en la inducción de otro tipo de linfocito B denominado linfocito B regulador (Breg),

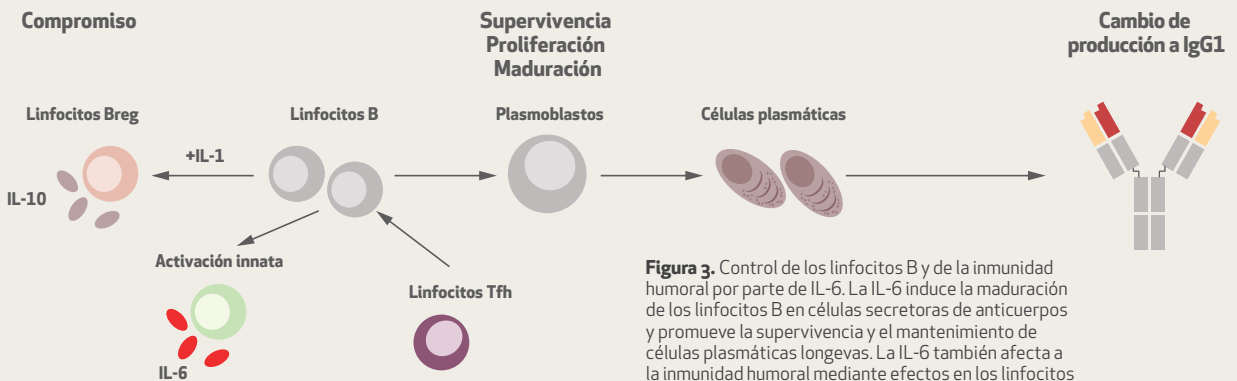


Figura 3. Control de los linfocitos B y de la inmunidad humoral por parte de IL-6. La IL-6 induce la maduración de los linfocitos B en células secretoras de anticuerpos y promueve la supervivencia y el mantenimiento de células plasmáticas longevas. La IL-6 también afecta a la inmunidad humoral mediante efectos en los linfocitos Tfh y los linfocitos Breg. También está producido, a su vez, por los linfocitos B, que pueden afectar a los linfocitos efectores de la respuesta innata. Hunter et al. 2015.⁵

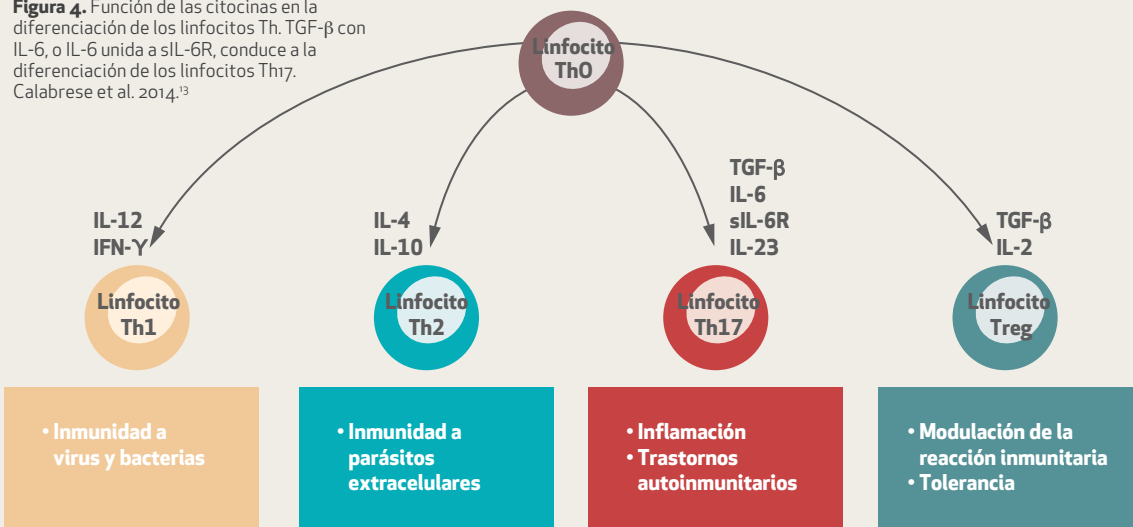
que —de forma análoga a la función de los linfocitos Th— regula los linfocitos B a través de la vía de señalización de la citocina.⁵²⁻⁵⁵ Además, otra forma en la que la IL-6 contribuye a la inmunidad humoral es a través de los efectos en los linfocitos T auxiliares foliculares (follicular helper T cells, linfocitos Tfh), un subgrupo especializado de los linfocitos T CD4⁺ que expresa el receptor de quimiocina CXCR5 y que se localiza en los folículos de los linfocitos B, donde promueven la proliferación de linfocitos B y el cambio de clase de las inmunoglobinas.^{52,56} La IL-6 además permite a la reacción adaptativa afectar recíprocamente en la respuesta innata, mientras los linfocitos B maduros y los linfocitos B reguladores producen IL-6, que entonces desencadena que las células inmunitarias innatas y las células estromales produzcan citocinas, quimiocinas y otros factores proinflamatorios.⁵

Inmunidad celular

La IL-6 tiene además un papel fundamental en la inmunidad celular, en parte mediante la especificación de la diferenciación de subtipos de los linfocitos Th.^{13,57} Por ejemplo,

la presencia de IL-6 inhibe específicamente la diferenciación inducida por el factor de crecimiento y transformación beta (*transforming growth factor*, TGF)- β de linfocitos T indiferenciados hacia linfocitos T reguladores (Treg), células que inhiben la activación de los linfocitos T y desempeñan una función crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria y en la prevención de enfermedades autoinmunitarias.^{13,57,58} Simultáneamente, la presencia combinada de IL-6 y de TGF- β pone en marcha la diferenciación específica de linfocitos T indiferenciados al fenotipo Th 17; como consecuencia, los ratones KO para IL-6 no consiguen producir linfocitos Th17 (**Figura 4**).^{13,57-59} Los linfocitos Th17 son clave en la amplificación de la inflamación mediada por IL-6. La IL-6 está producida por linfocitos Th17, promoviendo además la diferenciación en Th17,⁶⁰ y las reacciones desreguladas de linfocitos Th17 han mostrado que contribuyen al daño tisular local en enfermedades inflamatorias crónicas.⁶¹ Además de la IL-6, los linfocitos Th17 también producen IL-17, que se ha relacionado con la patogenia de la AR, en

Figura 4. Función de las citocinas en la diferenciación de los linfocitos Th. TGF- β con IL-6, o IL-6 unida a sIL-6R, conduce a la diferenciación de los linfocitos Th17. Calabrese et al. 2014.¹³



parte por facilitar la resorción ósea a través de un incremento de la actividad osteoclástica.^{1,4} Ejemplificando el papel de la expresión amplificada de la IL-6 durante la inflamación, la IL-17 induce al FLS a producir IL-6, aumentando además los efectos del FLS dependientes de la IL-6.^{60,62}

En tejidos estromales, la *trans*-señalización de la IL-6 (es decir, la señalización mediada por sIL-6R) regula varias quimiocinas inflamatorias responsables del reclutamiento de linfocitos T.⁵ Las citocinas efectoras (por ejemplo, IL-17, IL-22 e IFN- γ), controladas por la acción de la IL-6 en los linfocitos T CD4+, también tienen importancia directa en las actividades de las células inmunitarias innatas y los tejidos estromales, que perpetúan la activación inflamatoria, promueven la retención de células inmunitarias y determinan las manifestaciones clínicas observadas en los tejidos.⁵

Conclusiones

La AR es una enfermedad sistémica activada por una inflamación articular crónica que tiene como resultado lesiones articulares y pérdida de la funcionalidad.³ La activación integrada de las respuestas innatas y adaptativas es un requisito para la inflamación crónica y está mediada por la vía de señalización de las citocinas. La IL-6 es una de esas citocinas y es capaz de interactuar con prácticamente cualquier célula, gracias a su versátil mecanismo de señalización.^{3,63} De hecho, casi todas las células de sistema inmunitario innato

y adaptativo, junto con las células estromales de apoyo, responden a la IL-6 y muchas de esas células también producen IL-6.⁵ Como resultado, los niveles de IL-6 elevados pueden contribuir a que se activen de manera constante los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, responsables de la cronicidad y de la fisiopatología de la AR.

La IL-6 facilita no solo la comunicación entre las células dentro de las respuestas de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, sino que también permite que interactúen entre las dos. Como se analizó anteriormente, la IL-6 producida por las células inmunitarias innatas y las células estromales de apoyo pueden activar los linfocitos B y T efectores adaptativos. Estos linfocitos efectores también secretan IL-6, que influye recíprocamente en la función de las células del sistema innato.^{5,37} IL-6 también induce a las células a producir otras citocinas clave que facilitan la comunicación entre las diferentes células del sistema inmunitario.⁵ De esta forma, la IL-6 puede verse como un mensajero clave en los trastornos autoinmunitarios y, en casos de elevación persistente como la AR, la IL-6 contribuye a un estado de inflamación crónica. La investigación continua de las muchas funciones de la IL-6 puede definir mejor la etiopatogenia de la AR.

Referencias bibliográficas

1. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205-2219.
2. 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.
3. Dayer J-M, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:15-24.
4. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:429-442.
5. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16:448-457.
6. Dennis G, Jr, Holweg CT, Kummerfeld SK, et al. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R90.
7. Weyand CM, Goronzy JJ. Ectopic germinal center formation in rheumatoid synovitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;987:140-149.
8. Murphy K, Janeway CA Jr, Travers P, et al. *Janeway's Immunobiology*. 8th ed. New York: Garland Science; 2012.
9. Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:335-349.
10. O'Neill LA, Golenbock D, Bowie AG. The history of Toll-like receptors—redefining innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:453-460.
11. Chimenti MS, Triggianese P, Conigliaro P, Candi E, Melino G, Perricone R. The interplay between inflammation and metabolism in rheumatoid arthritis. *Cell Death Dis*. 2015;6:e1887.
12. Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ. From T to B and back again: positive feedback in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol*. 2001;1:147-153.
13. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:720-727.
14. Mauer J, Chaurasia B, Goldau J, et al. Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin. *Nat Immunol*. 2014;15:423-430.
15. Caiello I, Minnone G, Holzinger D, et al. IL-6 amplifies TLR mediated cytokine and chemokine production: implications for the pathogenesis of rheumatic inflammatory diseases. *PLoS One*. 2014;9:e107886.
16. DelNero P, Lane M, Verbridge SS, et al. 3D culture broadly regulates tumor cell hypoxia response and angiogenesis via pro-inflammatory pathways. *Biomaterials*. 2015;55:110-118.
17. Li A, Dubey S, Varney ML, Dave BJ, Singh RK. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis. *J Immunol*. 2003;170:3369-3376.
18. Asensi V, Valle E, Meana A, et al. In vivo interleukin-6 protects neutrophils from apoptosis in osteomyelitis. *Infect Immun*. 2004;72:3823-3828.
19. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8 Suppl 2:S3.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev*. 2006;12:6-33.
24. Desgeorges A, Gabay C, Silacci P, et al. Concentrations and origins of soluble interleukin 6 receptor-8 in serum and synovial fluid. *J Rheumatol*. 1997;24:1510-1516.
25. Sack U, Kinne RW, Marx T, Heptt P, Bender S, Emmrich F. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1993;13:45-51.
26. Pujhari SK, Prabhakar S, Ratho R, et al. The immune response takeover among patients with severe Japanese encephalitis infection. *J Neuroimmunol*. 2013;263:133-138.
27. 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.
28. Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR. Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosom Med*. 2005;67:187-194.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Abe H, Sakai T, Ando W, et al. Synovial joint fluid cytokine levels in hip disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:165-172.
33. Firestein GS, Alvaro-Gracia JM, Maki R. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 1990;144:3347-3353.
34. Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:232-234.
35. Baillet A, Gossec L, Paternotte S, et al. Evaluation of serum interleukin-6 level as a surrogate marker of synovial inflammation and as a factor of structural progression in early rheumatoid arthritis: results from a French national multicenter cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:905-912.
36. de Hooze AS, van de Loo FA, Koenders MI, et al. Local activation of STAT-1 and STAT-3 in the inflamed synovium during zymosan-induced arthritis: exacerbation of joint inflammation in STAT-1 gene-knockout mice. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2014-2023.
37. 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.
38. Burmester GR, Feist E, Dorner T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:77-88.
39. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-2581.
40. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:229.
41. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping anti-rheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:45-51.
42. Wevers-de Boer KV, Heimans L, Visser K, et al. Determinants of reaching drug-free remission in patients with early rheumatoid or undifferentiated arthritis after one year of remission-steered treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1380-1384.

43. Schett G, Gravalles E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:656-664.
44. Choy E. Clinical experience with inhibition of interleukin-6. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004;30:405-415.
45. Boe A, Baiocchi M, Carbonatto M, Papoian R, Serlupi-Crescenzi O. Interleukin 6 knock-out mice are resistant to antigen-induced experimental arthritis. *Cytokine*. 1999;11:1057-1064.
46. Jimenez-Dalmaroni MJ, Gerswhin ME, Adamopoulos IE. The critical role of toll-like receptors—from microbial recognition to autoimmunity: a comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2016;15:1-8.
47. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol*. 2011;186:4234-4243.
48. 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.
49. Kuchen S, Robbins R, Sims GP, et al. Essential role of IL-21 in B cell activation, expansion, and plasma cell generation during CD4+ T cell-B cell collaboration. *J Immunol*. 2007;179:5886-5896.
50. Dienz O, Eaton SM, Bond JP, et al. The induction of antibody production by IL-6 is indirectly mediated by IL-21 produced by CD4+ T cells. *J Exp Med*. 2009;206:69-78.
51. Kopf M, Baumann H, Freer G, et al. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature*. 1994;368:339-342.
52. Shen P, Fillatreau S. Antibody-independent functions of B cells: a focus on cytokines. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:441-451.
53. Barr TA, Brown S, Mastroeni P, Gray D. TLR and B cell receptor signals to B cells differentially program primary and memory Th1 responses to *Salmonella enterica*. *J Immunol*. 2010;185:2783-2789.
54. Barr TA, Shen P, Brown S, et al. B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6-producing B cells. *J Exp Med*. 2012;209:1001-1010.
55. Rosser EC, Oleinika K, Tonon S, et al. Regulatory B cells are induced by gut microbiota-driven interleukin-18 and interleukin-6 production. *Nat Med*. 2014;20:1334-1339.
56. Ma CS, Deenick EK, Batten M, Tangye SG. The origins, function, and regulation of T follicular helper cells. *J Exp Med*. 2012;209:1241-1253.
57. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006;441:235-238.
58. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010;40:1830-1835.
59. Korn T, Mitsdoerffer M, Croxford AL, et al. IL-6 controls Th17 immunity in vivo by inhibiting the conversion of conventional T cells into Foxp3+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:18460-18465.
60. 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.
61. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity*. 2011;34:149-162.
62. 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.
63. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Muller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374:1-20.



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.16.09.0597/sep.2016