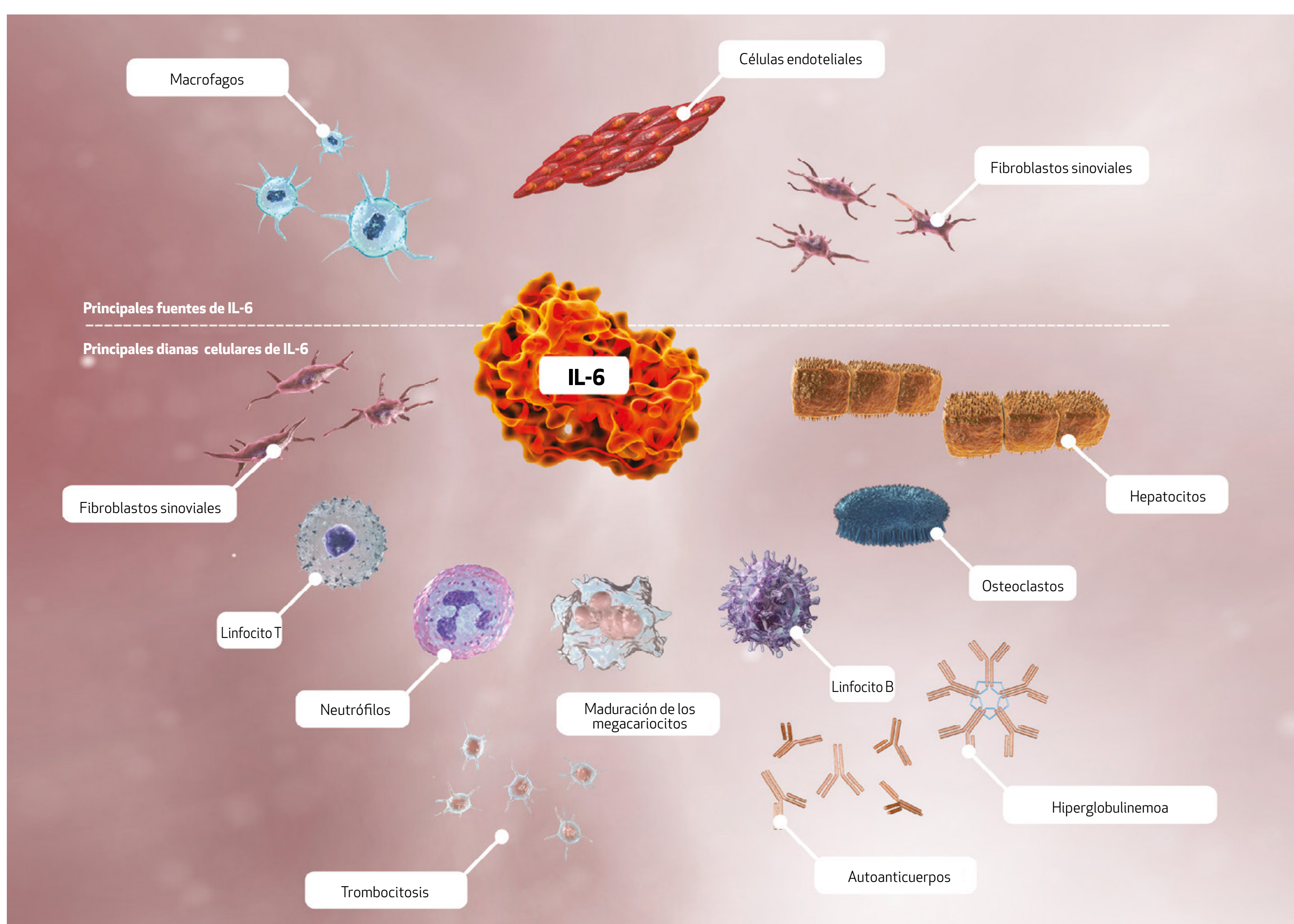


Los efectos generalizados de la IL-6 son el resultado de su versátil vía de señalización¹

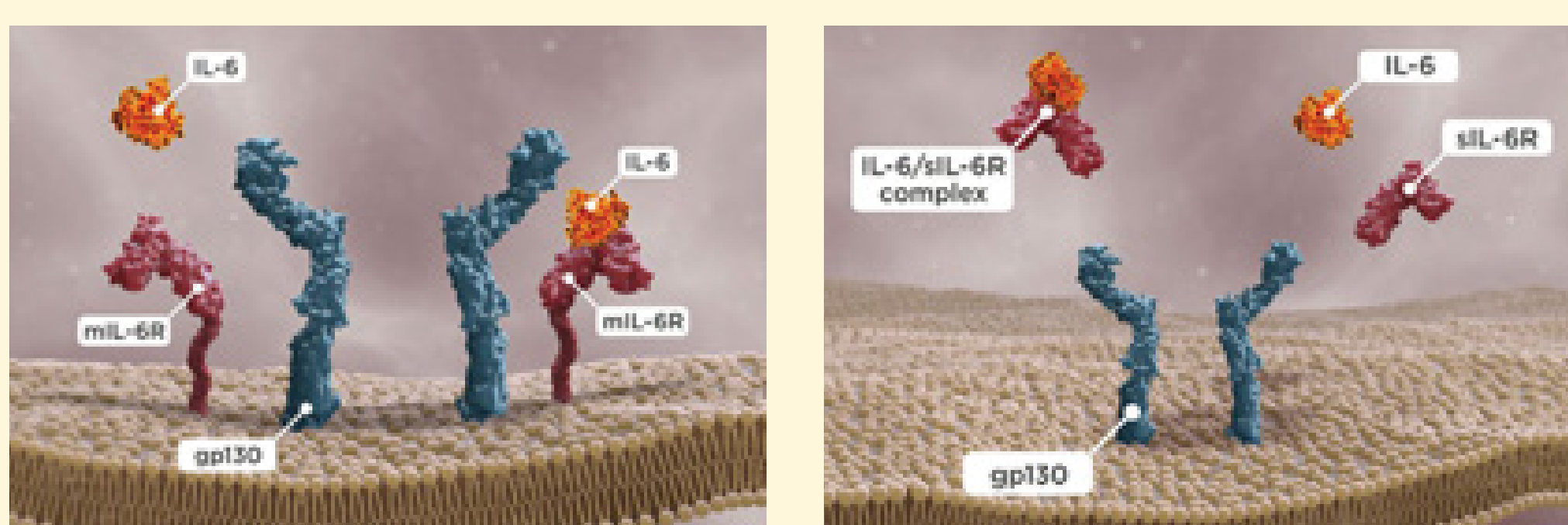
El **nivel permanentemente elevado de IL-6** es un factor clave en la inflamación crónica de la **artritis reumatoide (AR)**.^{1,2}

- En condiciones fisiológicas la **IL-6** es un **citocina multifuncional que realiza numerosas funciones**, incluidas las funciones proinflamatorias vitales como respuesta a una infección o lesión.^{1,2}
- En pacientes que padecen **AR la IL-6 es una de las citocinas más abundantes en el suero y líquido sinovial**, y se asocia a la actividad de la enfermedad, la destrucción articular y las manifestaciones sistémicas.^{2,3}



La vía de señalización de la **IL-6** es diferente a la de **otras citocinas que también contribuyen a la inflamación** que se produce en la AR, como el **TNF- α** y la **IL-1**.^{4,5}

La **IL-6 transmite su cascada de señalización** intracelular a través de dos mecanismos diferenciados: la **vía clásica** o en *cis* y la **vía en trans**.²



- La **IL-6** puede transmitir señales a partir de **receptores unidos a la membrana**, mIL-6R (vía de señalización clásica o en *cis*).
- La IL-6 también puede transmitir señales a partir de las **formas solubles de sus receptores**, sIL-6R (señalización en *trans*).
- Estos 2 mecanismos de señalización diferenciados permiten que la IL-6 interactúe con células que expresan o que no expresan el mIL-6R.
 - En ambos casos, tras la unión de la IL-6 al receptor, éste se une a la proteína gp130 formando complejos que activan diversas vías de señalización: la JAK/STAT y la MAPK.

La activación de las vías de señalización JAK/STAT y MAPK por parte de la IL-6 provoca la expresión de **genes proliferativos, antiapoptóticos, de proteínas de fase aguda y reguladores de la inflamación**.^{7,8}

¿Cómo puede afectar la vía de señalización de la **IL-6** en la **AR**?

En pacientes con AR, la doble vía de señalización de la IL-6 afecta a numerosas manifestaciones articulares y sistémicas:

- El **aumento de la IL-6 y IL-6Rs en el líquido sinovial activa los sinoviocitos tipo fibroblasto (STF)**, que desempeñan un papel fundamental en la **inflamación crónica y destrucción articular en la AR**.⁹
 - La activación del sistema JAK/STAT y la MAPK por la **IL-6 induce a la expresión de genes proinflamatorios**, como la **MPM** (metaloproteinasa de la matriz) y el **RANKL** (ligando del receptor activador del factor nuclear κ B), que contribuyen a la **degradación del cartílago, la erosión ósea y la disminución sistémica de la densidad ósea**.^{6,11}
- La vía de señalización de la **IL-6 contribuye a la inducción de la proteína C-reactiva (PCR)** y de otros reactantes de fase aguda.^{1,12}

Referencias

1. Choy EH, Kavanaugh AF, Jones SA. The problem of choice: current biologic agents and future prospects in RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(3):154-63.
2. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology*. 2010;49(1):15-24.
3. Kotake S, Sato K, Kim KJ, Takahashi N, Udagawa N, Nakamura I, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res*. 1996;11(1):88-95.
4. Colmegna I, Ohata BR, Menard HA. Current understanding of rheumatoid arthritis therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):607-20.
5. Sha Y, Markovic-Plese S. A role of IL-1R1 in the differentiation of Th17 cells and the development of autoimmune diseases. *Self Nonself*. 2011;2(1):35-42.
6. 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*. 2012;122(4):143-59.
7. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(12):720-7.
8. 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(9):1237-47.
9. 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):1197-201.
10. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(6):429-42.
11. Muller-Ladner U, Kriegsmann J, Franklin BN, Matsumoto S, Geiler T, Gay RE, 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(5):1607-15.
12. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Andreini B, Metelli MR, et al. The link of biocompatibility to cytokine production. *Kidney Int Suppl*. 2000;76:S96-103.