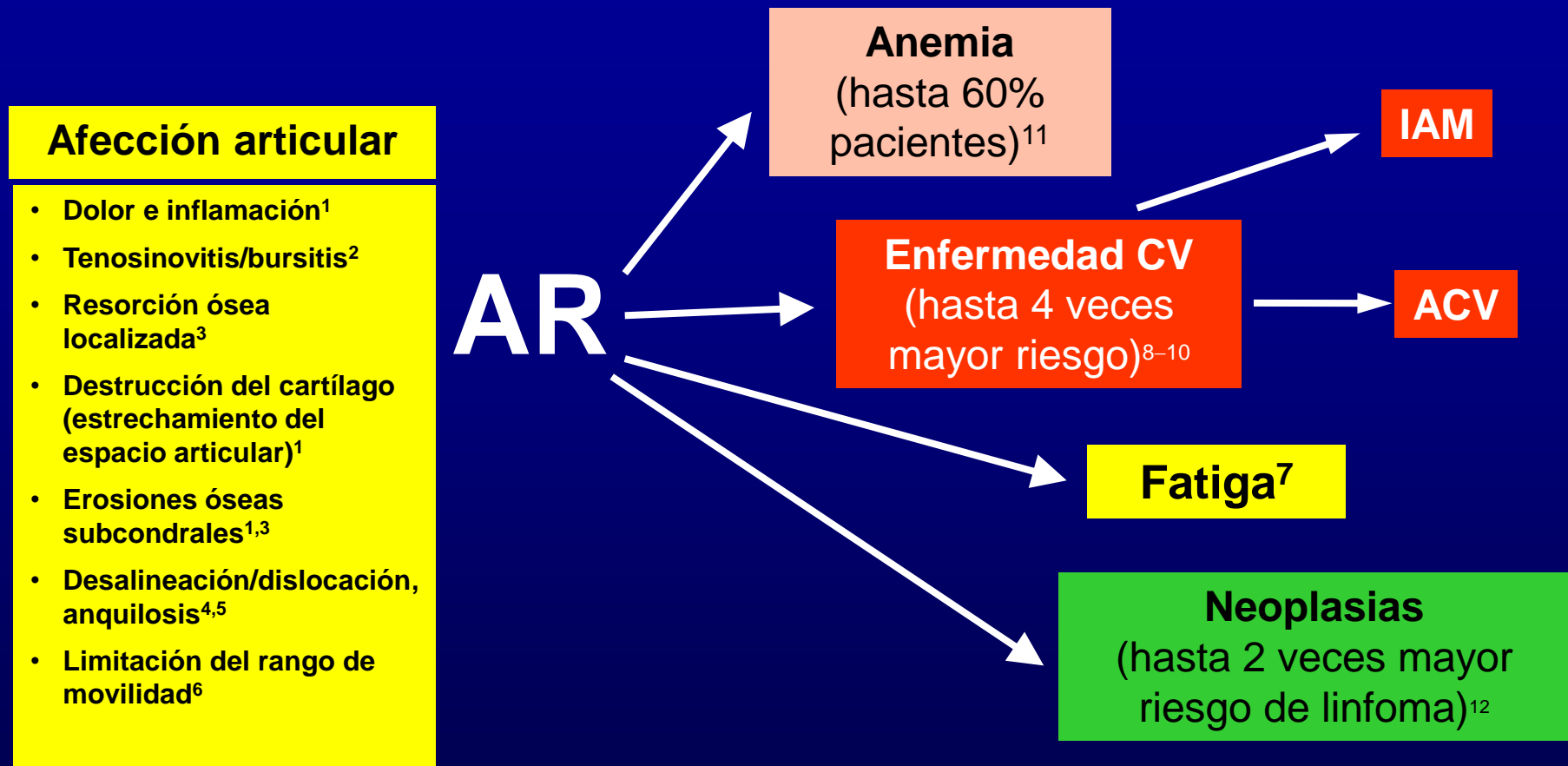


# **IL-6 en Artritis Reumatoidea**

# La AR es una artritis inflamatoria autoinmune crónica sistémica asociada a manifestaciones extraarticulares



<sup>1</sup>Smolen JS, et al. *Nat Rev Drug Disc* 2003;2:473–488. <sup>2</sup>Grassi W, et al. *Eur J Radiol* 1998;27 (Suppl 1):S18–24. <sup>3</sup>Firestein G. *Nature* 2003;423:356–361. <sup>4</sup>Roche CJ, et al. *Clin Radiol* 2002;57(4):241–249. <sup>5</sup>Leden I, et al. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1786–1787. <sup>6</sup>Smolen JS, et al. *Lancet* 2007;370:1861–1874. <sup>7</sup>Rall LC & Roubenoff R. *Rheumatology* 2004;43:1219–1223. <sup>8</sup>Turesson C, et al. *Ann Rheum Dis* 2004;63:952–955. <sup>9</sup>del Rincón I, et al. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737–2745. <sup>10</sup>Hochberg MC, et al. *Curr Med Res Opin* 2008;24:469–480. <sup>11</sup>Peeters HR, et al. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:162–168. <sup>12</sup>Smitten AL, et al. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R45.

# A Reumatoidea: es una enfermedad sistémica

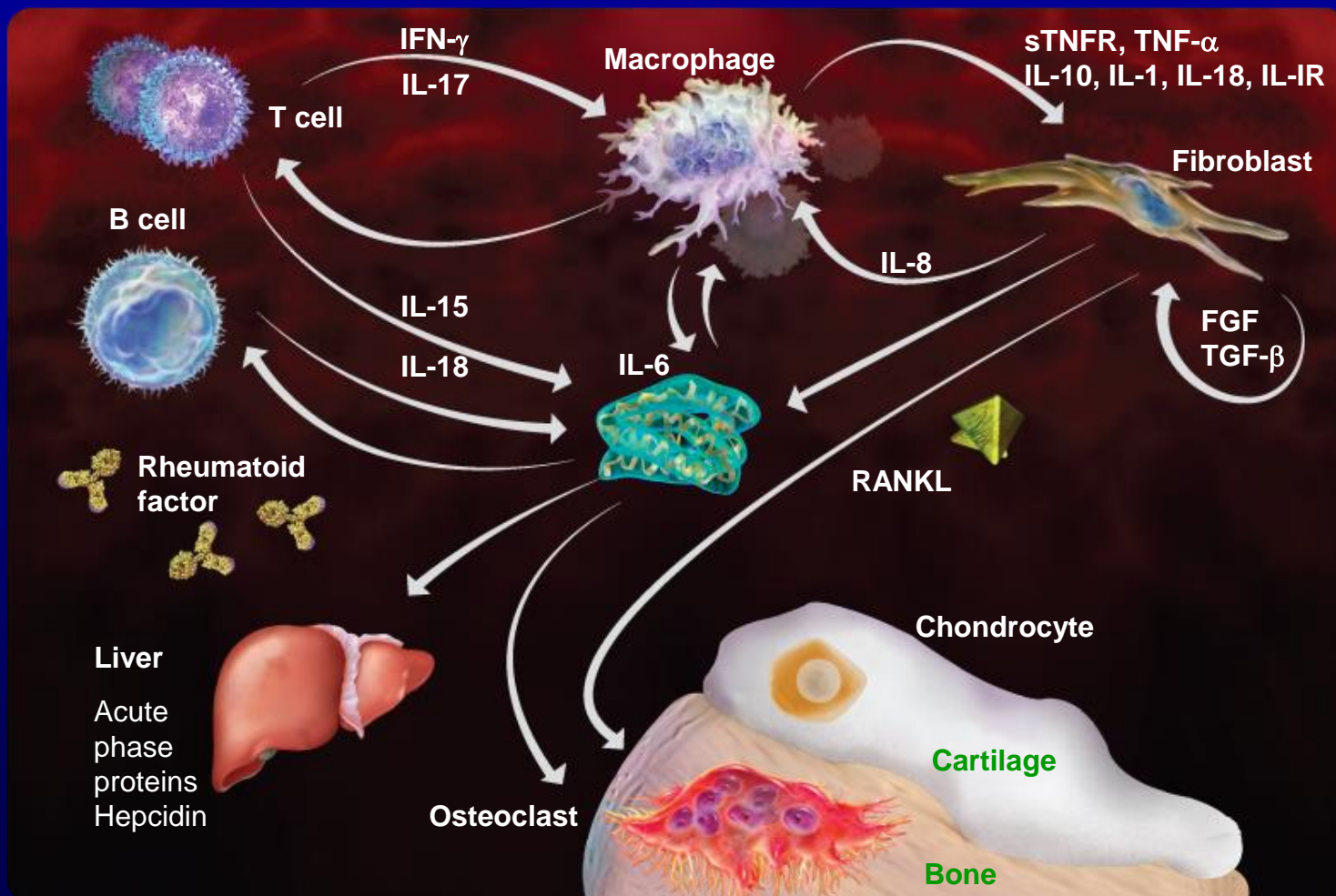
Entre las manifestaciones extraarticulares se incluyen:

- Anemia<sup>1</sup>
- Enfermedad cardiovascular<sup>2</sup>
- Osteoporosis<sup>3</sup>
- Dolor<sup>4,5</sup>
- Fatiga<sup>3,4,5</sup>
- Enf. pulmonar intersticial
- Pleuritis<sup>7</sup>
- Vasculitis<sup>5,7</sup>
- Cachexia<sup>8</sup>
- Fiebre<sup>3</sup>
- Trombocitosis<sup>3</sup>
- Producción de autoanticuerpos<sup>3</sup>
- Hipergammaglobulinemia<sup>3</sup>

RA=rheumatoid arthritis.

1. National Anemia Action Council report. [http://www.anemia.org/pdf/mon\\_Anemia\\_and\\_RA.pdf](http://www.anemia.org/pdf/mon_Anemia_and_RA.pdf); 2. Turesson C, et al. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:952-955; 3. Yoshizaki K, et al. *Springer Semin Immunopathol.* 1998;20:247-259; 4. Suurmeijer TP, et al. *Arthritis Rheum.* 2001;14(2):111-121; 5. Suresh E. *J R Soc Med.* 2004;97:421-424; 6. Gabbay E, et al. *Am J Resp Crit Care Med.* 1997;156:528-535; 7. Turesson C, et al. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:722-727; 8. Rall LC, Roubenoff R. *Rheumatology.* 2004;43:1219-1223.

# Fisiopatología de la AR: involucra numerosas células inflamatorias y mediadores solubles



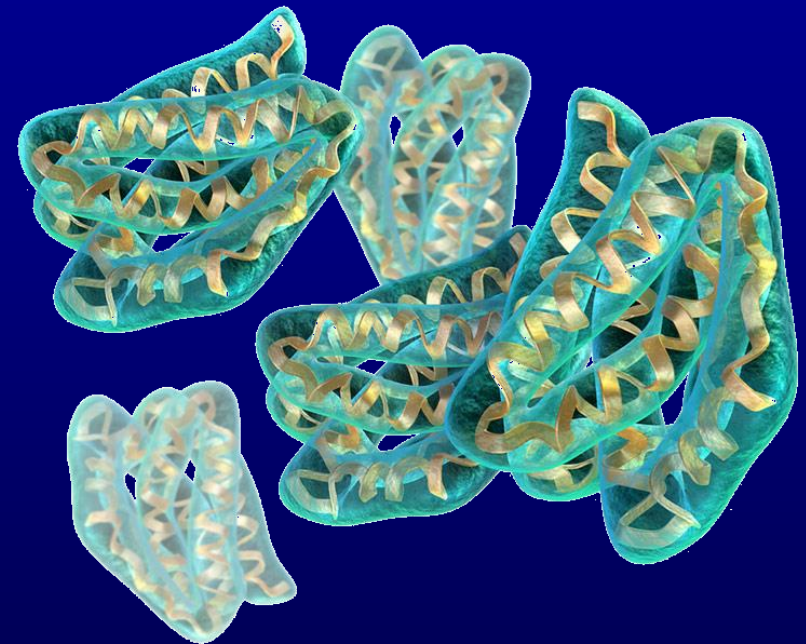
IFN- $\gamma$ =interferon gamma; IL=interleukin; sTNFR=soluble tumor necrosis factor receptor; TNF- $\alpha$ =tumor necrosis factor alpha; FGF=fibroblast growth factor; TGF- $\beta$ =tissue growth factor beta; RA=rheumatoid arthritis; RANKL=receptor activated nuclear factor- $\kappa$  $\beta$  ligand.

Adapted from: 1. Firestein GS. *Nature*. 2003;423:356-361; 2. Choy E, Panayi G. *N Engl J Med*. 2001; 344:907-916; 3. Smolen JS, et al. *Lancet*. 2007;370:1861-1974; 4. Smolen JS, Steiner G. *Nat Rev Drug Disc*. 2003;2:473-488.

# ***IL-6: sus vías de señalización***

# Características de IL-6

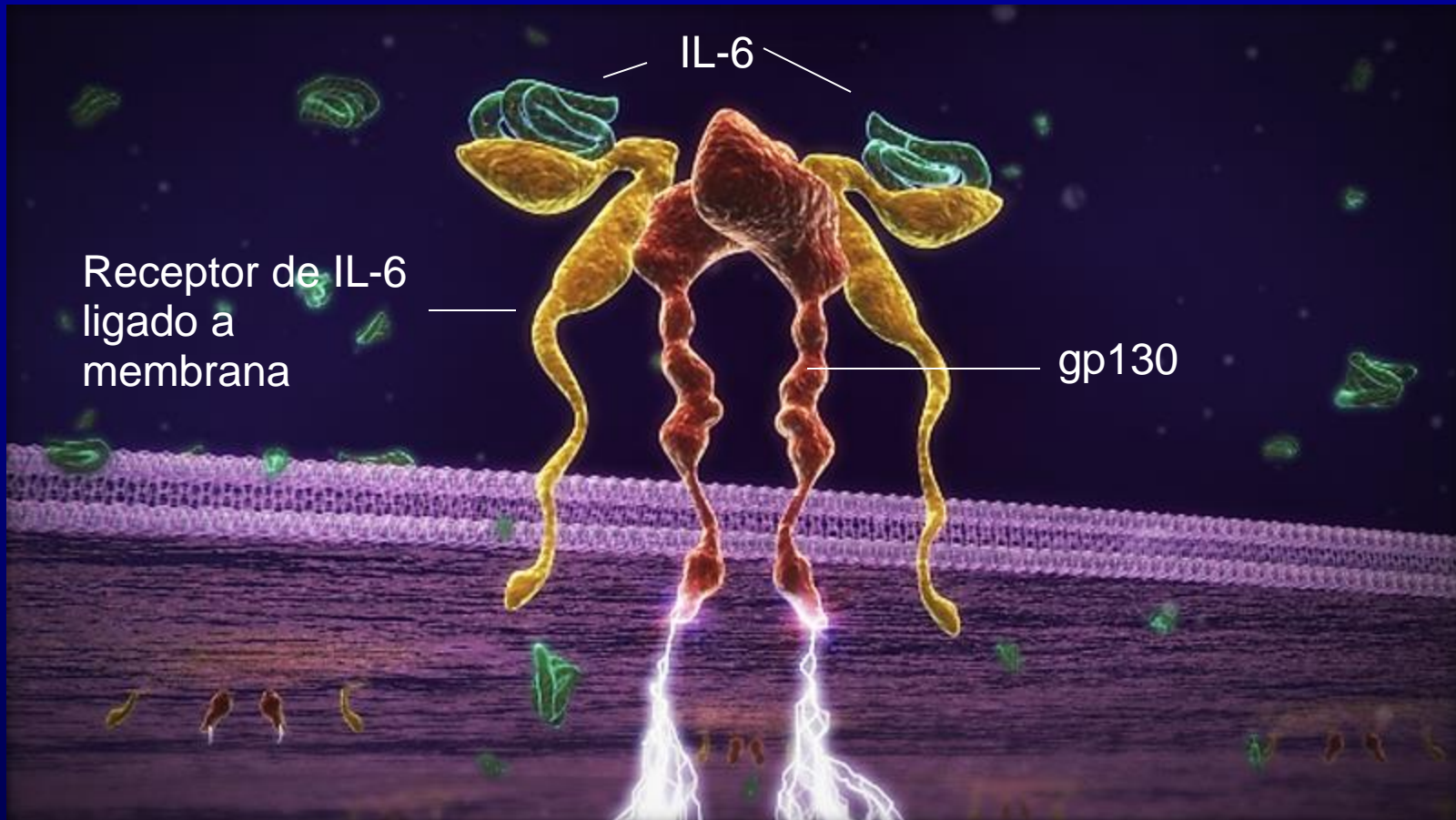
- Estructura<sup>1</sup>
  - Polipéptido pequeño (~ 20 KDa)
  - Formado por cuatro  $\alpha$ -helices
  - Estabilizado por puentes disulfuro intramolecular
- Familia de citoquinas IL-6
  - Siete citoquinas
  - Señal vía gp130
  - Activa genes involucrados en la diferenciación, sobrevida, apoptosis y proliferación



IL-6=interleukin 6; gp130=glycoprotein 130.

1. Heinrich PC, et al. *Biochem J.* 1998;334:297-314; 2. Heinrich PC, et al. *Biochem J.* 2003;374:1-20.

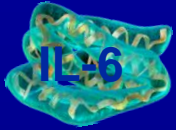
# IL-6 se une al Receptor de IL-6 ligado a membrana<sup>1,2</sup>



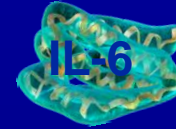
IL-6=interleukin 6; gp130=glycoprotein 130.

1. Jones SA, et al. *J Interferon Cytokine Res.* 2005;25:241-253; 2. Scheller J, Rose-John S. *Med Microbiol Immunol.* 2006;195(4):173-183.

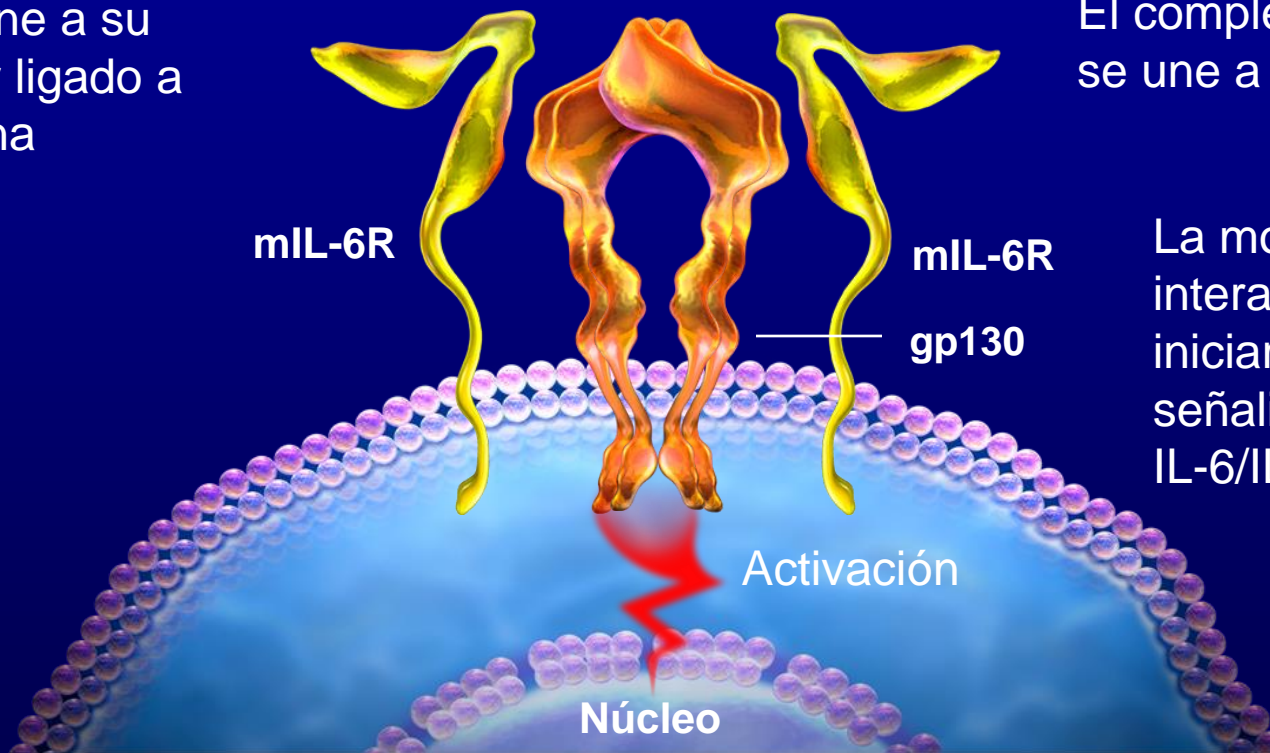
# IL-6 actúa mediante señalización ligada a membrana



IL-6 se une a su Receptor ligado a membrana



El complejo IL-6/mIL-6R se une a gp130



Las moléculas gp130 interactúan para iniciar la señalización de IL-6/IL-6R

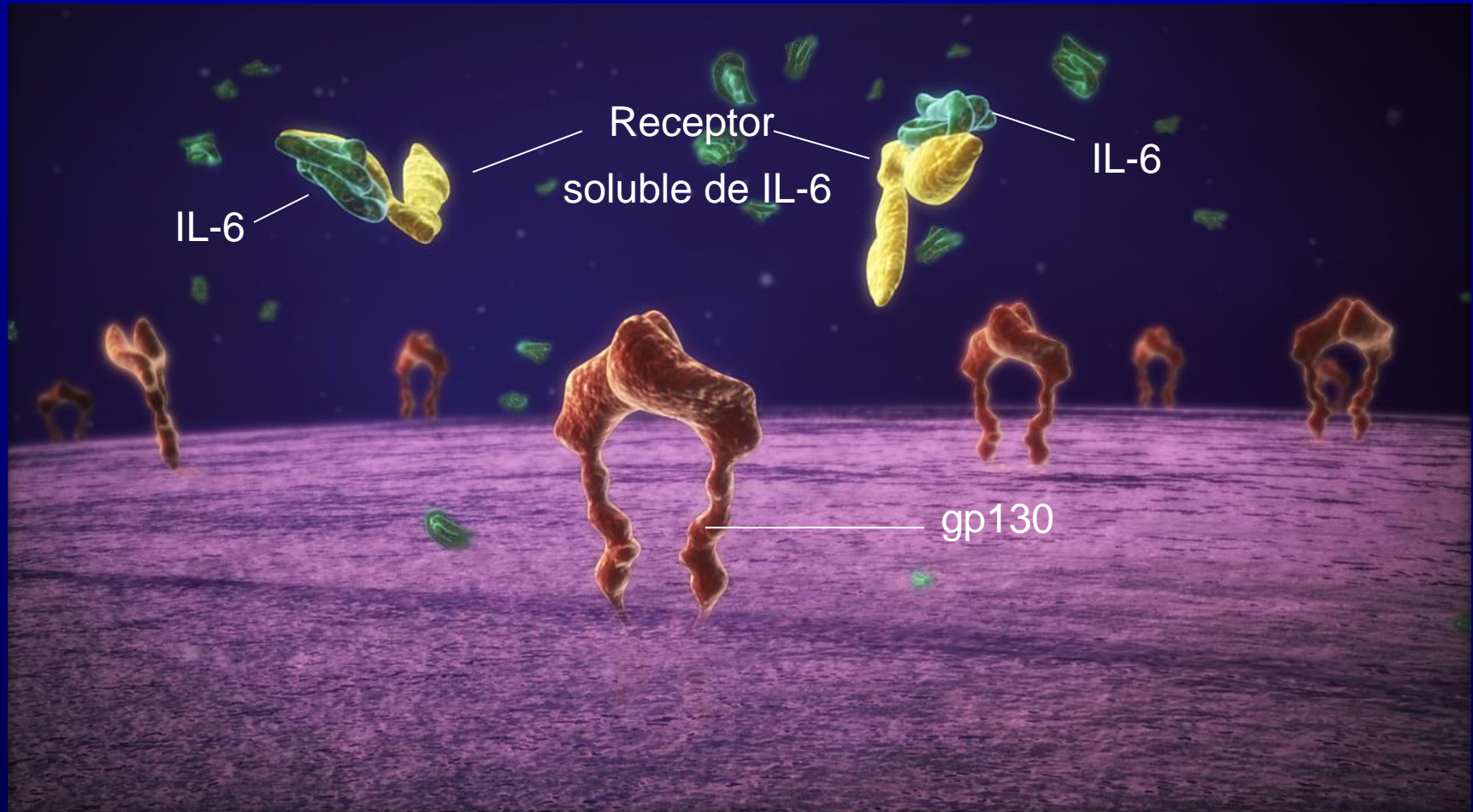
Esta señalización es posible en células que expresen mIL-6R

IL-6=interleukin 6; IL-6R=interleukin 6 receptor; mIL-6R=membrane bound interleukin 6 receptor; gp130=glycoprotein 130.

1. Jones SA, et al. *J Interferon Cytokine Res.* 2005;25:241-253; 2. Scheller J, Rose-John S. *Med Microbiol Immunol.* 2006;195(4):173-183.



# IL-6 se une al Receptor soluble de IL-6 y se produce la Trans-señalización<sup>1,2</sup>



IL-6=interleukin 6; gp130=glycoprotein 130.

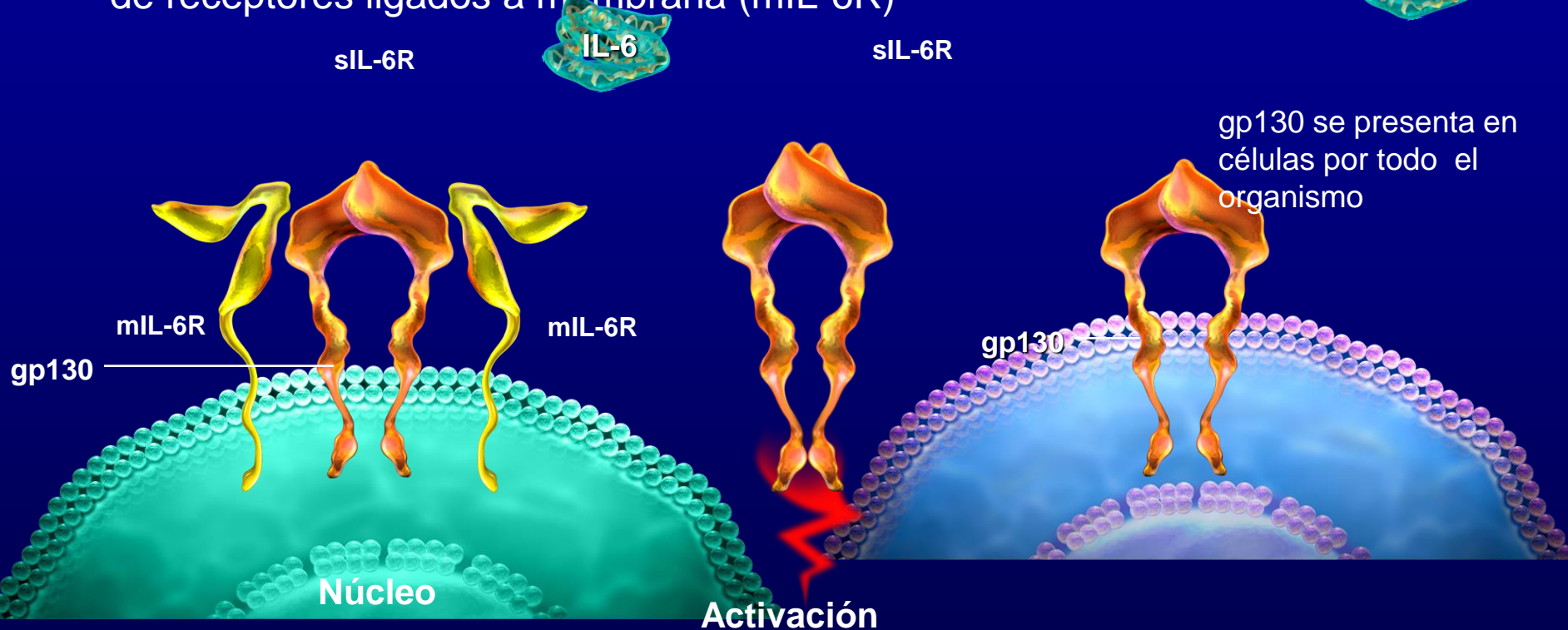
1. Jones SA, et al. *J Interferon Cytokine Res.* 2005;25:241-253; 2. Scheller J, Rose-John S. *Med Microbiol Immunol.* 2006;195(4):173-183.

# IL-6 Actua mediante Trans-señalización<sup>1,2</sup>

La Trans-señalización ocurre en células que expresan gp130 pero no mL-6R

El complejo de señalización utiliza Receptores solubles de IL-6

El receptor soluble de IL-6R (sIL-6R) se forma por excreción celular de receptores ligados a membrana (mIL-6R)



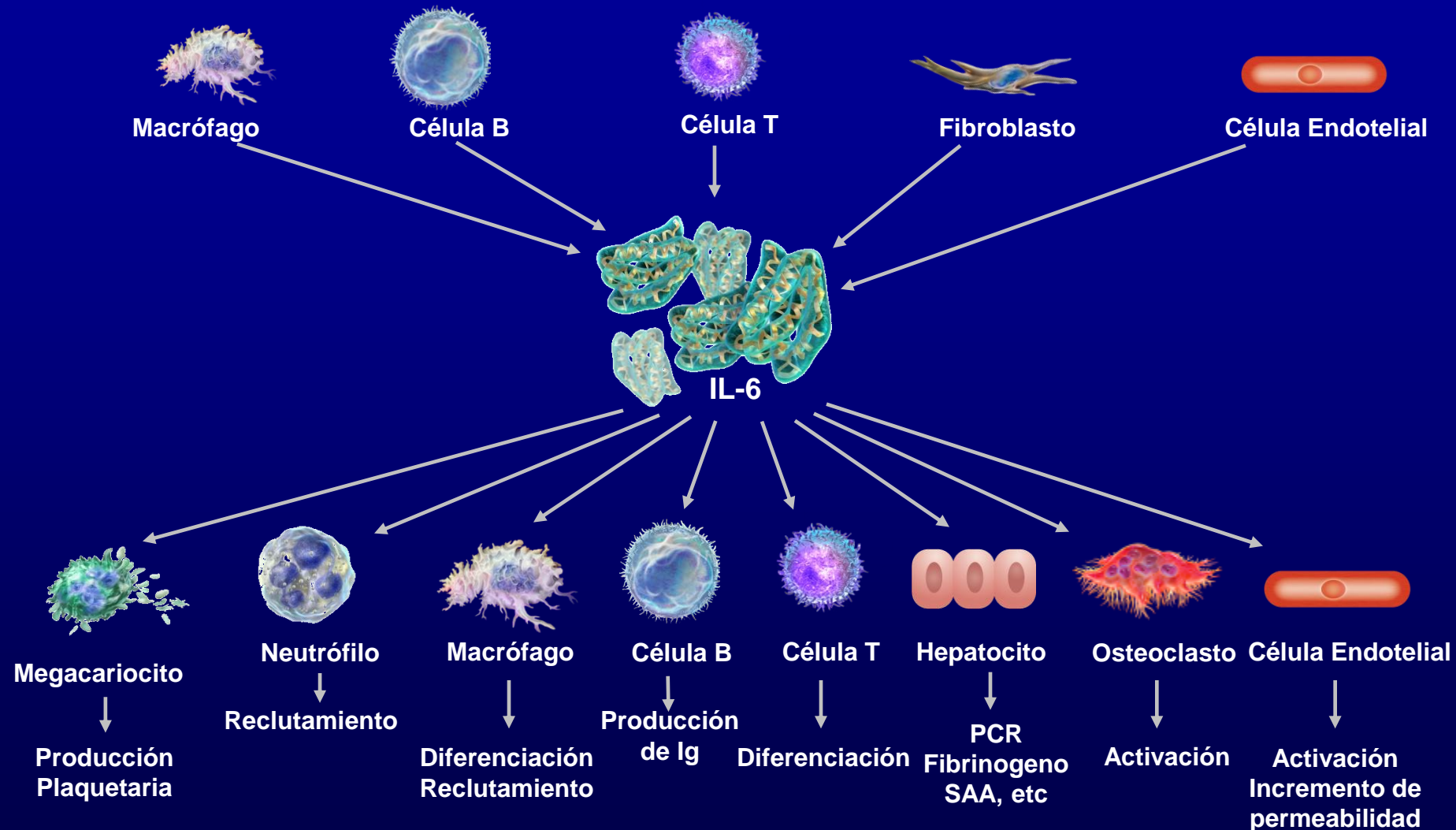
gp130 se presenta en células por todo el organismo

IL-6=interleukin 6; IL-6R=interleukin 6 receptor; sIL-6R=soluble interleukin 6 receptor; mL-6R=membrane bound interleukin 6 receptor; gp130=glycoprotein 130.

1. Jones SA, et al. *J Interferon Cytokine Res.* 2005;25:241-253. 2. Scheller J, Rose-John S. *Med Microbiol Immunol.* 2006;195(4):173-183.

# ***IL-6 y su Rol Central en Artritis Reumatoidea***

# IL-6: Citoquina Central en AR con múltiples orígenes y blancos celulares



IL-6=interleukin 6; RA=rheumatoid arthritis; Ig=immunoglobulin; CRP=C-reactive protein; SAA=serum amyloid A.

# IL-6: Citoquina fundamental en la Artritis Reumatoidea

- **Citoquina más abundante** en articulaciones y sangre de pacientes con AR (efecto local/sistémico)<sup>1,2</sup>
- **Fuerte correlación** entre los niveles de IL-6 y la actividad de la enfermedad
  - Rigidez matinal, recuento articular, daño estructural<sup>3</sup>
- **Efecto fundamental sobre la autoinmunidad: promueve**
  - Diferenciación de células B, producción de anticuerpos, reclutamiento y sobrevivencia de neutrófilos, incremento en la expresión de VEGF y formación del pannus<sup>4</sup>
  - ↑ Th17 (lleva a la autoinmunidad y perpetúa el desequilibrio inmune)<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Madhok R, et al. *Ann Rheum Dis* 1993;**52**:232–234. <sup>2</sup>Choy E. *Rheum Dis Clin N Am* 2004;**30**:405–415.

<sup>3</sup>Straub RH, et al. *Br J Rheumatol* 1997;**36**:1298–1303. <sup>4</sup>Jego G, et al. *Curr Dir Autoimmun* 2005;**8**:124–139.

<sup>5</sup>Fujimoto M, et al. *Arthritis Rheum* 2008;**58**:3710–3719. <sup>6</sup>Andrews NC. *J Clin Invest* 2004;**113**:1251–1253.

<sup>7</sup>Nemeth E, et al. *J Clin Invest* 2004;**113**:1271–1276. <sup>8</sup>De Benedetti F, et al. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:3551–3563.

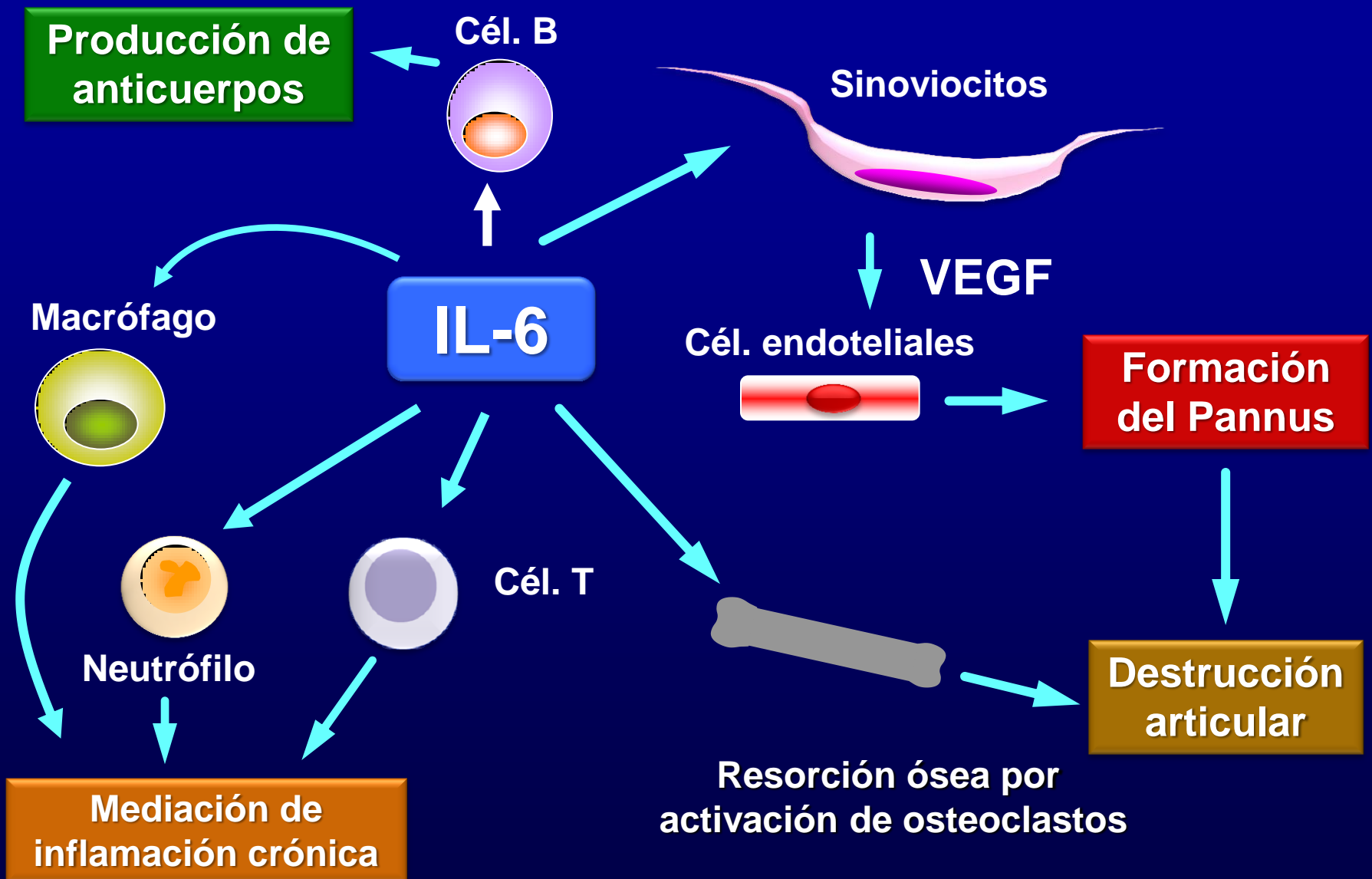
<sup>9</sup>Perlstein RS, et al. *Endocrinology* 1993;**132**:946–952.

# IL-6: Citoquina fundamental en la Artritis Reumatoidea

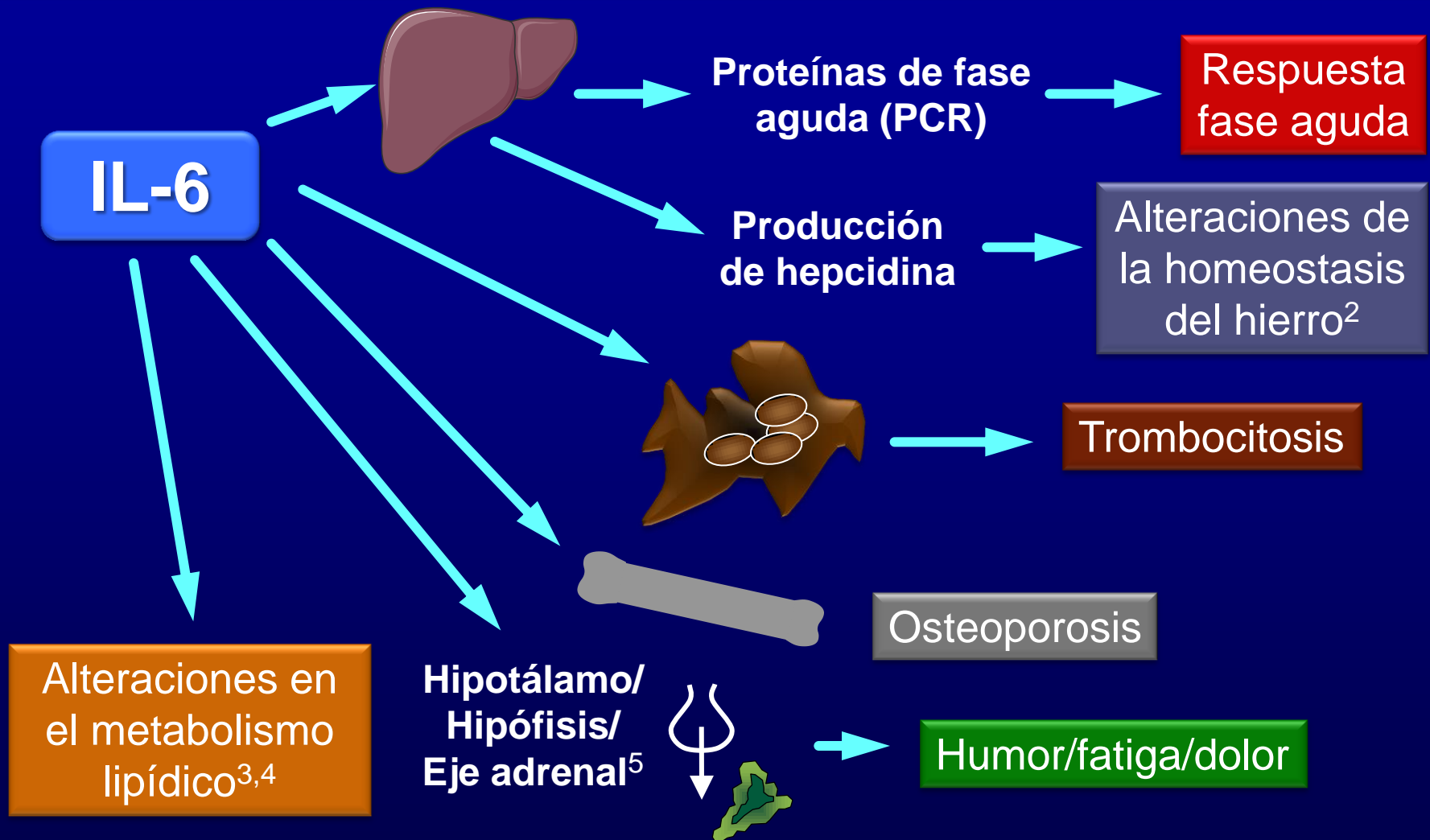
- **Efectos sistémicos únicos:**
  - Producción de PCR (inflamación)<sup>2</sup>
  - Hepcidina (anemia)<sup>6,7</sup>
  - Activación de osteoclastos (osteoporosis/destrucción articular local)<sup>8</sup>
  - Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (fatiga, dolor, humor)<sup>9</sup>

IL-6R=interleukin 6 receptor; CRP=C-reactive protein; HPA=hypothalamic-pituitary-adrenal.

# Efectos articulares de la IL-6 en AR



# Efectos sistémicos de IL-6 en AR



Adaptado de: <sup>1</sup>Choy E. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;**30**:405–415. <sup>2</sup>McGrath H & Rigby PG. *Rheumatology* 2003;**43**:1323–1325.

<sup>3</sup>Al-Khalili L, et al. *Mol Endocrinol* 2006;**20**:3364–3375. <sup>4</sup>van Hall G, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:3005–3010.

<sup>5</sup>Perlstein RS, et al. *Endocrinology* 1993;**132**:946–952.



# IL-6 y Osteoporosis sistémica

- La osteoporosis es una característica común de las enfermedades inflamatorias tales como la AR<sup>1</sup>

Se caracteriza por **masa ósea reducida** y disrupción de la arquitectura ósea<sup>2</sup>

- Provoca **fragilidad ósea** y aumenta el **riesgo de fractura**
- Los estrógenos tienen efecto protector
- Relación con la IL-6<sup>2,3</sup>:
  - In vitro puede inducirse **formación de células osteoclasto-like** con líquido sinovial de pacientes con AR, rico en IL-6 y sIL-6R
  - Los niveles séricos de IL-6 predicen pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas
  - El incremento de sIL-6R observado luego de ooforectomía puede ser prevenido con la administración de estrógenos
  - La terapia de reemplazo hormonal disminuye los niveles séricos de sIL-6R en mujeres postmenopáusicas.

IL-6=interleuquina 6; sIL-6R= receptor soluble de interleuquina 6

***IL-6, Metabolismo del hierro,  
Anemia y Fatiga***

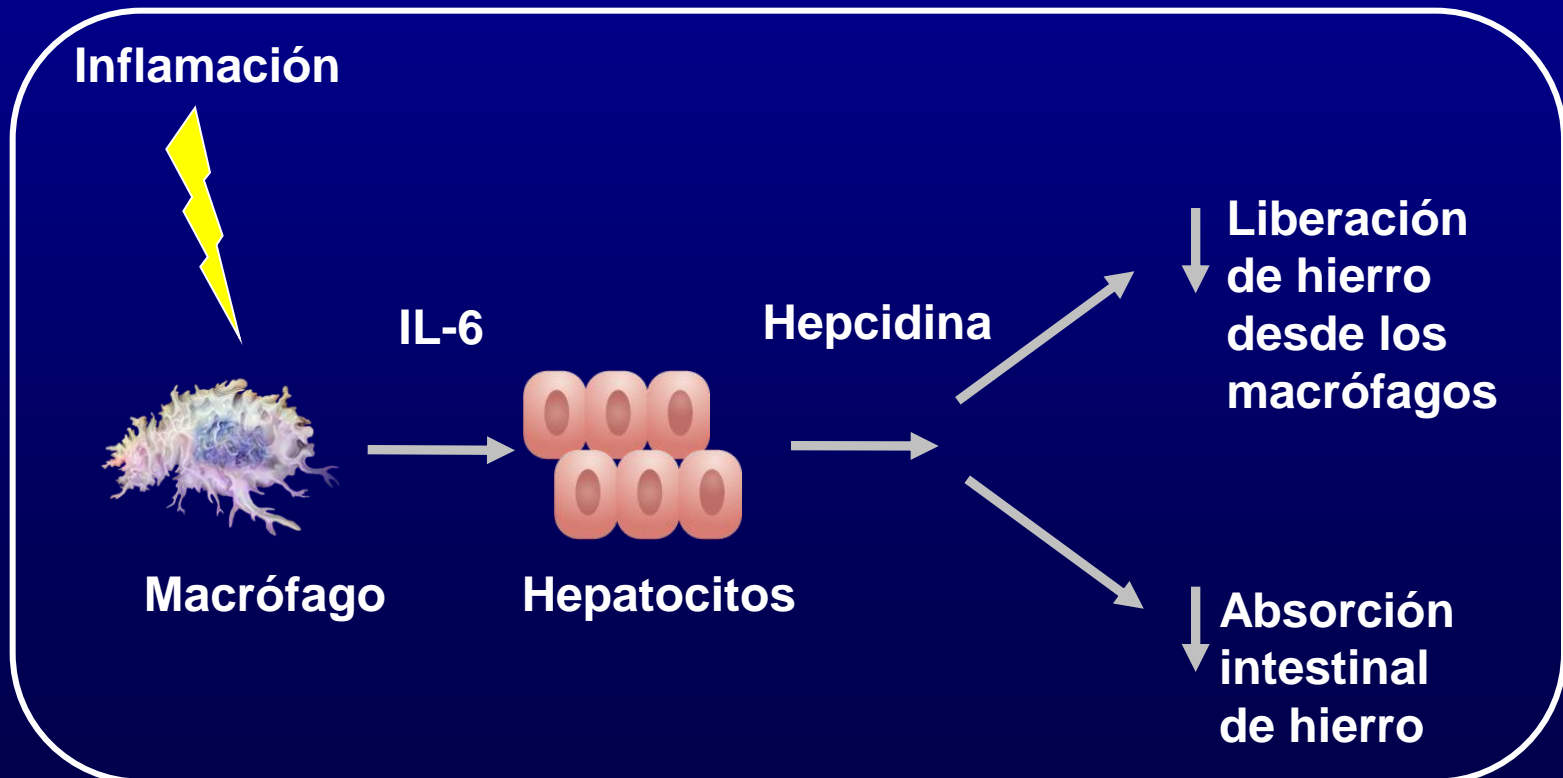
# Anemia debida a Inflamación Crónica

- Aproximadamente 30%-60% de los pacientes con Artritis Reumatoidea tienen anemia<sup>1</sup>
- Las citoquinas inflamatorias tales como la IL-6 inducen la producción de **hepcidina**, una hormona regulatoria de hierro<sup>2</sup>
- La hepcidina inhibe la absorción intestinal de hierro y estimula su almacenamiento en macrófagos<sup>2</sup>
- El exceso de hepcidina reduce la disponibilidad de hierro para la síntesis de hemoglobina y producción de eritrocitos, causando anemia<sup>2</sup>

RA=rheumatoid arthritis; IL-6=interleukin 6.

# IL-6 y Anemia

- La IL-6 estimula la producción hepática de hepcidina.



IL-6=interleuquina 6.

# IL-6 y Fatiga

- Fatiga, irritabilidad and depresión, (relacionada a hiporrespuesta del eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal ) puede estar asociada a bajos niveles de Hormona Liberadora de Corticotrofina <sup>1-3</sup>
- La IL-6 y otras citoquinas inhiben los efectos estimulatorios de CRH sobre el eje HPA <sup>1-3</sup>



HPA=hipotálamo-pituitario-adrenal; CRH=corticotropin-releasing hormone; IL-6=interleuquina 6.

# ***IL-6 y Enfermedad Cardiovascular***

# IL-6: Contribuye al Riesgo Cardiovascular

- La IL-6 estimula la producción hepática de proteínas de fase aguda tales como PCR, SAA y fibrinógeno, que han sido asociadas con riesgo CV <sup>1-3</sup>:
- Los niveles de IL-6 y otras citoquinas y moléculas inflamatorias se correlacionan con elevada incidencia de Enfermedad Cardíaca Congestiva, ACV y Enfermedad Coronaria.

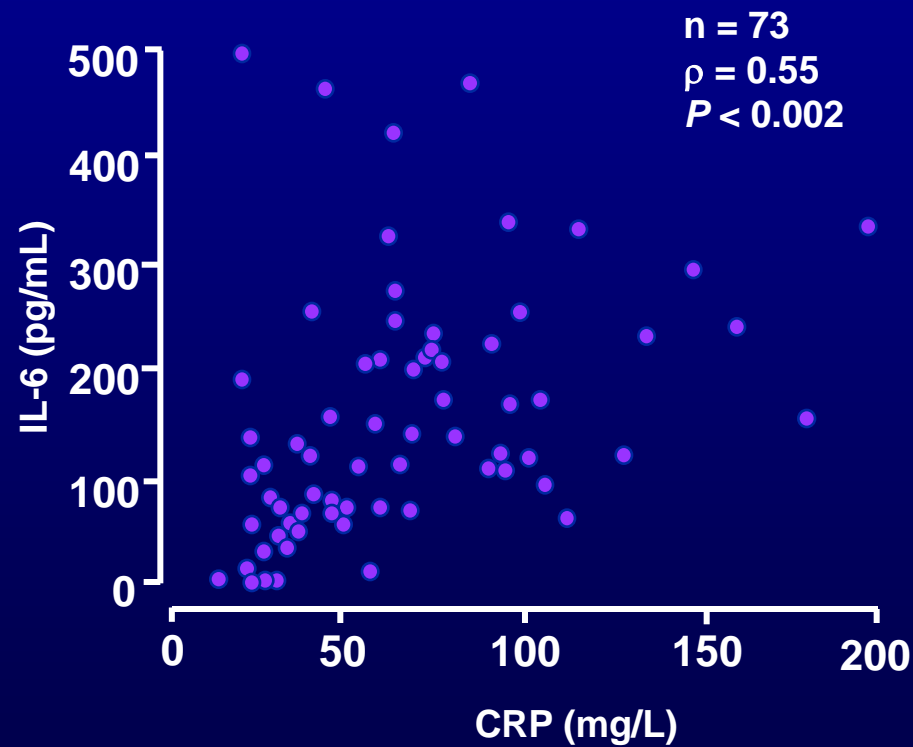
IL-6=interleuquina 6; PCR=proteína C-reactiva; SAA=serum amyloid A; CV=cardiovascular

1. McInnes IB, et al. *Net Rev Immunol.* 2007;7:429-442; 2. Madhok R, et al. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:232-234. 3. Ridker PM, et al. *Circulation.* 2000;101:1767-72.

# IL-6 Estimula la Producción Hepática de PCR

- IL-6 es el principal inductor de PCR<sup>1</sup>
- PCR estimula la producción magrofágica de factor tisular<sup>2</sup>
- Factor tisular es un procoagulante encontrado en las placas ateroscleróticas<sup>2</sup>
- Los patients con A R muestran una significativa correlación entra la IL-6 circulante y PCR<sup>3</sup>

Relación entre IL-6 circulante y PCR  
En pacientes con AR (valores pretratamiento)<sup>3</sup>



IL-6=interleuquina 6; PCR= proteína C-reactiva ;  $\rho$ =rho population correlation coefficient.

Reproduced with permission from *J.Immunol*<sup>1</sup>  
© 1999 the American Society of Immunologists Inc.

1. Biasucci LM, et al. *Circulation*. 1999;99:2079-2084; 2. Georgiadis AN, et al. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R82; 3. Charles P, et al. *J Immunol*. 1999;163:1521-1528.



# IL-6 y Disfunción Endotelial

- La Disfunción Endotelial es considerada un paso mayor en aterogénesis
- Muchos factores de riesgo asociados a enfermedad cardiovascular también lo están a disfunción endotelial
- Biomarcadores de disfunción endotelial tales como VCAM-1, ICAM-1 and ELAM-1 son mayores en pacientes con AR que en controles sanos.
- Niveles elevados de IL-6, VCAM-1, ICAM-1 y ELAM-1 son predictivos de disfunción endotelial.

# IL-6 y Alteración del Metabolismo Lipídico durante la Inflamación

- La IL-6 incrementa los niveles de triglicéridos durante la inflamación (hipertrigliceridemia)<sup>1,2</sup>
  - IL-6 stimula
    - Síntesis grasa hepática
    - Lipólisis de tejido adiposo
  - Los niveles de VLDL derivados del hígado estan elevados
- La IL-6 altera el metabolismo del colesterol durante la inflamación<sup>1</sup>
  - El colesterol total es reducido
  - La IL-6 incrementa la síntesis de colesterol pero reduce su secreción.

IL-6=interleuquina 6; VLDL=lipoproteína de muy baja densidad.

# IL-6: niveles elevados y asociación con riesgo de IAM

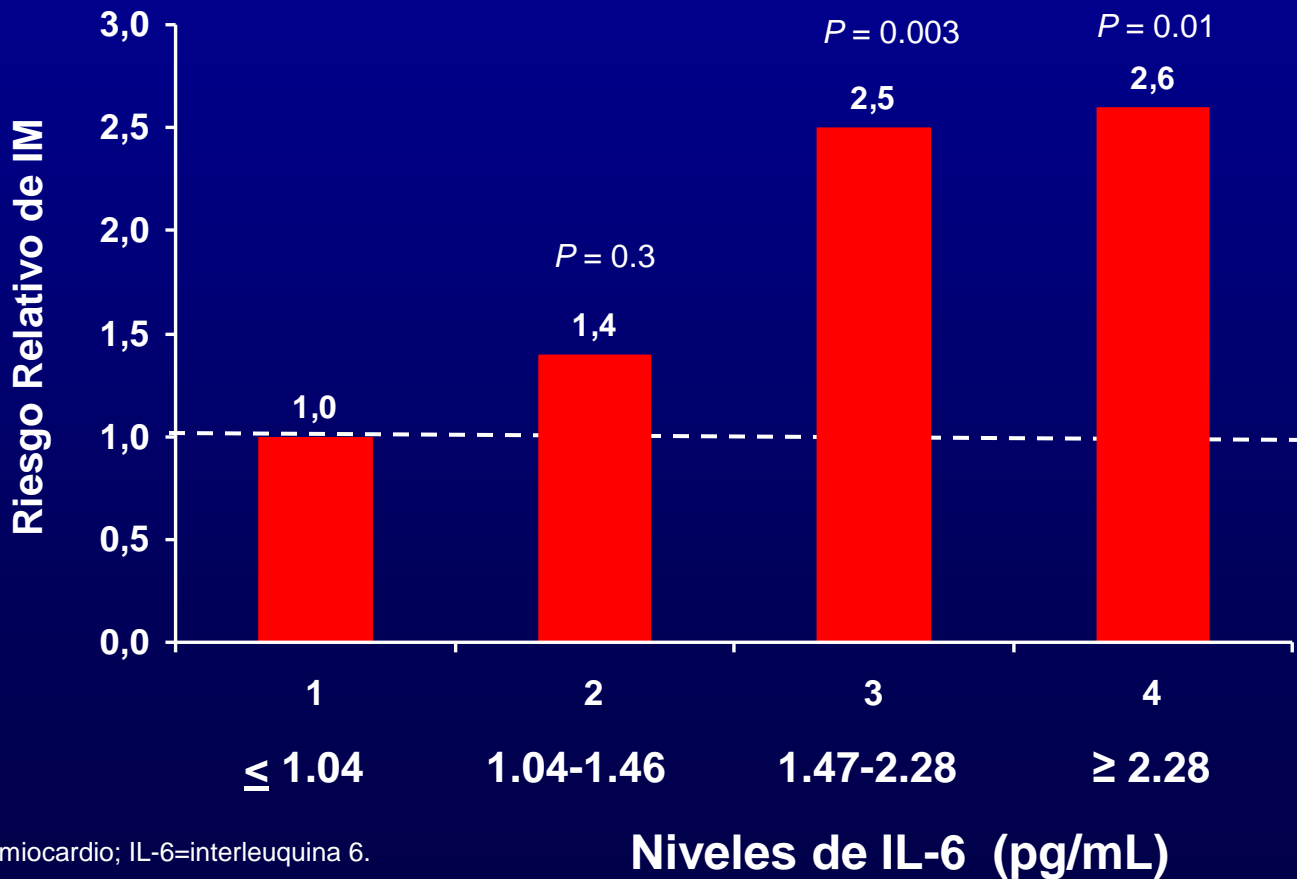
- Los niveles basales de IL-6 están significativamente elevados entre hombres aparentemente sanos con riesgo de futuro IAM<sup>1</sup>:
  - Existe relación entre niveles de IL-6 y riesgo estable en un período de seguimiento de 6 años.
  - El riesgo está presente aun entre subgrupos de bajo riesgo, tales como no fumadores.

IL-6=interleuquina 6; IAM=infarto de miocardio.

1. Ridker PM, et al. *Circulation*. 2000;101:1767-72.

# IL-6 y Riesgo de Futuro Infarto de Miocárdio

Riesgo relativo de primer IM en hombres aparentemente sanos esta incrementado con el incremento de la concentración de IL-6 basal en cuartiles<sup>1</sup>

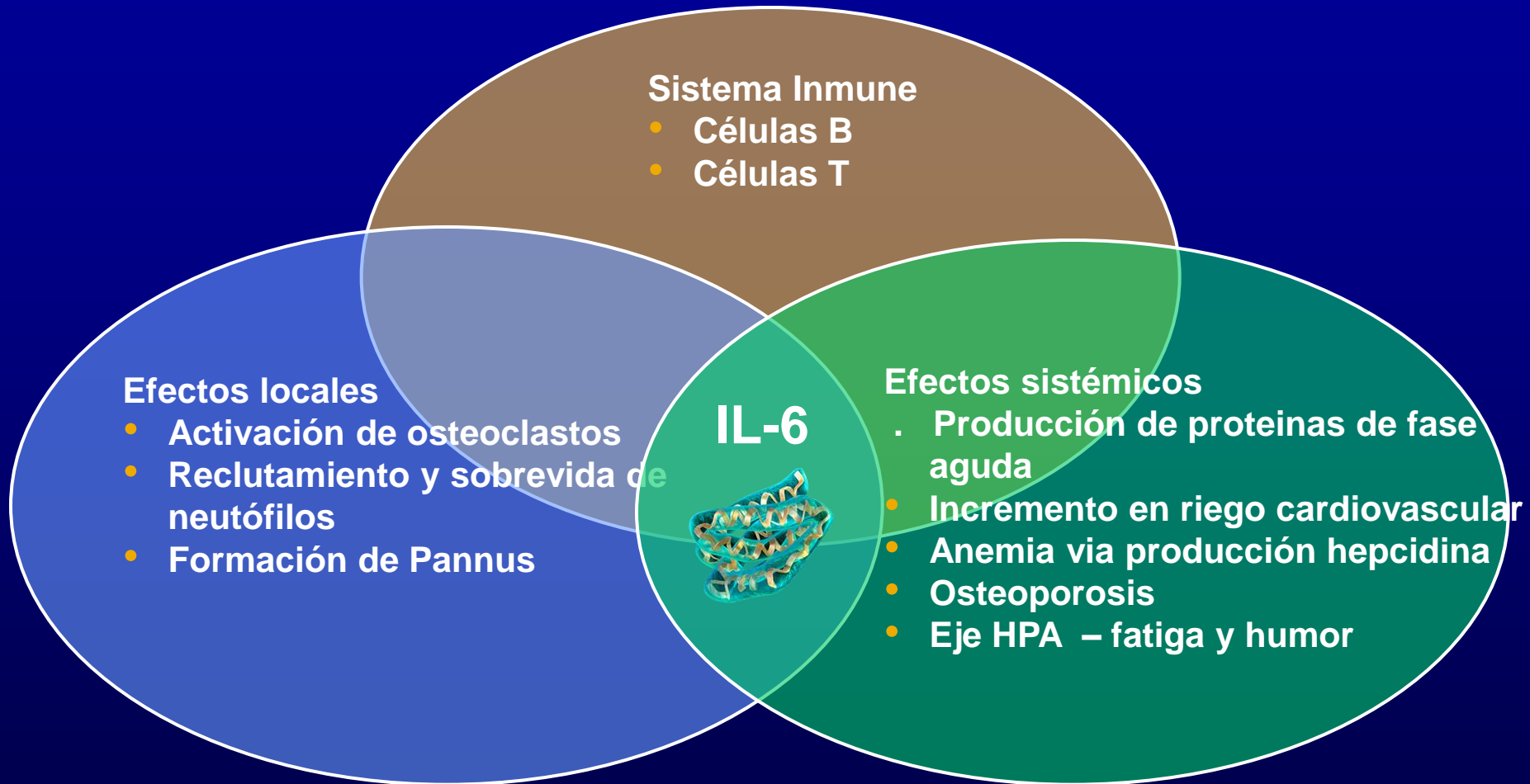


IM= infarto de miocardio; IL-6=interleuquina 6.

1. Ridker PM, et al. *Circulation*. 2000;101:1767-72.

# ***Resumen***

# Resumen: IL-6 acciones involucradas en la fisiopatología de la AR



# Resumen: IL-6 en AR

- IL-6 es una de las citoquinas mas abundantes en la sinovial reumatoidea y esta elevada marcadamente en el suero y líquido sinovial de pacientes con AR
- Se ha observado que niveles elevados de IL-6 se correlacionan con estado de la AR, severidad de la destrucción articular y muchas manifestaciones sistémicas de la AR
- Los efectos de la AR que se encuentran influenciados por niveles elevados de IL-6 incluyen:
  - Daño óseo y cartilaginoso, formación de Pannus, fatiga, anemia, osteoporosis y riesgo cardiovascular.

---

**¡Gracias por su atención!**