

El Residente

## REVISIÓN - OPINIÓN

# Niveles altos de IL-6 asociados a efectos sistémicos y locales en la artritis reumatoide

Martha Gabriela Contreras,\* David Bonilla-Lara,\*\* Edsaul Emilio Pérez-Guerrero,\*\* Alan Joel Ruiz-Padilla,\*\* Mónica Saucedo-Ulloa,\* Juan Manuel Saldaña-Anguiano,\* Fabiola Idaly Casillas-Iglesias,\* Laura González-López\*\*\*

**RESUMEN.** La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica degenerativa que ocasiona inflamación y destrucción articular, así como manifestaciones sistémicas tales como anemia, fatiga y osteoporosis. La interleucina (IL)-6 juega un papel muy importante en la fisiopatología de la AR por encontrarse en el líquido sinovial en grandes cantidades y ejercer efectos locales y a distancia. La IL-6 se activa gracias a los receptores que se encuentran en muchas células: IL-6R, predominantemente en el hepatocito, y el receptor soluble de IL-6 (sIL-6R), que se encuentra en grandes cantidades en el líquido sinovial; al unirse complejo-receptor ocasionan una transducción de señales intracelulares a través de la glicoproteína 130, donde, se ha visto, tiene un papel importante en la enfermedad. A su vez, se ve implicada, en presencia de altos niveles de IL-6, la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGT), que es el principal agente en la formación de *pannus*. Los niveles altos de esta interleucina se relacionan a la síntesis de reactantes de fase aguda como PCR, la producción de hepcidina, la estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, la osteoporosis, la dislipidemia y el riesgo cardiovascular.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide, interleucina-6, destrucción articular, respuesta sistémica.

**ABSTRACT.** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic degenerative disease that causes joint inflammation, cartilage destruction and systemic manifestations such as anemia, fatigue and osteoporosis. IL-6 plays a major role in the pathogenesis of RA; this interleukin is easily found in the synovial fluid and causes local and systemic effects. IL-6 is activated by its receptors: IL-6R, predominantly in the hepatocyte, and sIL-6R (soluble interleukine-6 receptor), where IL-6 binds and homodimerizes with glycoprotein 130 subunit and induces signal transduction. The presence of vascular endothelial growth factor (VEGT) contributes to the formation of pannus. High levels of IL-6 cause major synthesis of acute-phase proteins (like PCR), stimulate the production of hepcidin, develop fatigue through the stimulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and promote osteoporosis, dyslipidemia and cardiovascular risk.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, interleukin-6, joint destruction, systemic response.

\* Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud, Secretaría de Salud, México.

\*\* Programa de Doctorado en Farmacología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

\*\*\* Departamento de Medicina-Reumatología, Hospital General Regional Núm. 110, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia:

**Dra. Laura González-López**

Avenida Salto del Agua No. 2192, Col. Jardines del Country, 44210, Guadalajara, Jalisco, México. Tel. y fax: (0133) 38541369. E-mail: dralauragonzalez@prodigy.net.mx

#### Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 22 de diciembre de 2014. Aceptado con modificaciones: 9 de marzo de 2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: [www.medigraphic.com/elresidente](http://www.medigraphic.com/elresidente)

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica de origen idiopático que se caracteriza por una afección simétrica de articulaciones grandes y pequeñas que conduce a una destrucción progresiva articular y pérdida de la función, así como a manifestaciones sistémicas tales como anemia, afección pulmonar, nódulos extraarticulares, pericarditis, Sjögren secundario, neuropatía, vasculitis y osteoporosis.<sup>1</sup>

La AR afecta aproximadamente al 1% de la población mundial, mientras que en México la prevalencia es del 1.6% (IC 95%; 1.4-1.8), presentándose con mayor predominancia en mujeres que en hombres (1.8 contra 0.8%, respectivamente).<sup>2</sup> Gonzalez y colaboradores observaron una tasa de mortalidad mayor en pacientes con AR (3.8; IC 95%; 3.46-4.17) en comparación con individuos sanos (1.35; IC 95%; 1.23-1.49).<sup>3</sup>

## ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología de la AR permanece sin ser esclarecida; sin embargo, se han alcanzado grandes avances en el entendimiento de su patogenia, lo que ha contribuido a la identificación de nuevas dianas terapéuticas y al desarrollo de nuevos tratamientos. Se han asociado diversos factores con el desarrollo de la AR, tales como factores genéticos asociados con el antígeno leucocitario humano (HLA)-DRB1, factores ambientales como la exposición al humo de tabaco, agentes infecciosos, entre otros que condicionan hacia una pérdida de la tolerancia inmunológica, el incremento de la producción de citocinas proinflamatorias y autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipeptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP), lo que favorece la destrucción del cartílago y hueso articular. Se han identificado niveles elevados de citocinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , interleucina (IL)-1 $\beta$ , interferón (IFN)- $\gamma$  e IL-6 en el tejido y líquido sinovial de pacientes con AR. La IL-6 es de especial importancia en la AR, ya que está implicada en

el proceso inflamatorio, en la estimulación de liberación de otras citocinas proinflamatorias y, además, participa en la activación directa de células B, favoreciendo la producción de autoanticuerpos.<sup>1,4</sup>

## IL-6, familia y receptores

La IL-6 es un polipéptido pequeño, pertenece a la familia de citocinas que comprende a IL-11, factor neurotrófico ciliar (CNTF), cardiotrofina-1 (CT-1), citocina similar a cardiotrofina (CLC), factor inhibidor de la leucemia (LIF), neuropoyetina (NPN) y oncostatina M (OSM).<sup>5</sup> La IL-6 fue identificada en 1986 como un factor producido por los linfocitos T, con efectos estimuladores del crecimiento y síntesis de inmunoglobulinas en los linfocitos B.<sup>6</sup> Esta familia de citocinas comparte el receptor de membrana glucoproteína 130 (gp130), capaz de transmitir señales intracelulares a través de un proceso de fosforilación de proteínas llevado a cabo en su dominio intracelular.<sup>4</sup>

## IL-6, expresión y función

La IL-6 es producida principalmente por monocitos, fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales, linfocitos T y B, células mesangiales y algunas células tumorales. La IL-6 no se expresa por sí sola, sino que es producida por ciertos estímulos; entre ellos se encuentran las infecciones virales (VIH), el virus Epstein Barr y bacterias como especies de *Proteus* y *Escherichia coli*.<sup>7</sup> En la AR, los fibroblastos que se encuentran en la membrana sinovial son la principal fuente de IL-6.<sup>8</sup>

El receptor de IL-6 (IL-6R) contiene un dominio intracitoplasmático que al ligarse con la IL-6, permite la asociación con la glucoproteína 130 (gp130). La dimerización de la gp130 traduce la señalización para activar JAK tirosina cinasa, la cual induce la fosforilación de STAT3 para después seguir con la translocación a nivel del núcleo de la célula y expresar un nuevo gen. También existen los receptores solubles de IL-6 (sIL-6R), que son transportados libre-

mente en los fluidos corporales e incrementan la respuesta de las células a la presencia de IL-6. La señalización de IL-6 es regulada por una retroalimentación negativa por la vía supresora de citocinas (SOCS) y los inhibidores de STAT activado (PIAS), los cuales suprimen la vía de señalización de gp130 y bloquean la transcripción del gen.<sup>8,9</sup>

### La IL-6 en la AR

La IL-6 se encuentra en altos niveles en el líquido y tejido sinovial en pacientes con AR. Esta interleucina promueve la proliferación de células B, que al ser estimuladas producen anticuerpos tales como el factor reumatoide (FR). Los niveles elevados de IL-6 promueven la hiperplasia de la membrana sinovial, causando secundariamente daño en el cartílago articular y destrucción ósea.<sup>4</sup>

En la etapa temprana de un proceso inflamatorio, la IL-6 es producida por monocitos y macrófagos inmediatamente después de la estimulación de los receptores tipo Toll (TLRs), los cuales producen IL-6. En los linfocitos, la IL-6 induce la diferenciación de las células B a producir inmunoglobulinas. Cuando las células CD4 *naïve* son estimuladas, hay una producción de IL-6; una citocina específica promueve su diferenciación en un efector de células T. La IL-6, junto con TGF- $\beta$ , promueve la diferenciación de la IL-17 para la producción de células T colaboradoras (Th17), que juegan un papel importante en la inducción de la respuesta autoinmune. La estimulación de estas células rompe el equilibrio inmunológico y tiene gran importancia patológica en las enfermedades inmunológicas y el desarrollo de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.<sup>10,11</sup>

### Rol de la IL-6 en los síntomas de la AR

En la artritis reumatoide (AR), en la inflamación aguda, los neutrófilos juegan un papel muy importante, pues al llegar a su destino final liberan enzimas proteolíticas, las cuales ocasionan daño en la articulación y destrucción del

tejido adyacente. Los neutrófilos, a su vez, también secretan sIL-6R cuando llegan al sitio de inflamación, con la consecuente quimiotaxis de células leucocitarias.<sup>12</sup>

La IL-6 también estimula la producción de factor de incremento endotelial vascular (VEGF), el cual es un mediador importante en el proceso de la angiogénesis al promover la proliferación y migración de las células endoteliales y la formación de pannus. Los altos niveles de VEGF se han correlacionado con actividad en la AR. Ballara y colaboradores, en una cohorte prospectiva, evaluaron la asociación entre los niveles de VEGF con el desarrollo de artritis erosiva. Ellos observaron que el aumento de los niveles de VEGF en pacientes con AR se asocia con la progresión radiográfica de daño articular.<sup>13</sup>

### METALOPROTEINASAS Y SU CORRELACIÓN CON LA DESTRUCCIÓN ARTICULAR

Fisiológicamente, los condrocitos ayudan a la formación de matriz con ayuda de citocinas sinoviales, particularmente IL-1 e IL-17. Las metaloproteinasas (MMP) son proteinasas producidas por fibroblastos, leucocitos y macrófagos, los cuales promueven su adhesión e invasión. Los fibroblastos sintetizan MMP (principalmente MMP-1, 3, 8, 13, 14 y 16), que producen la disociación del colágeno tipo II, proceso que altera los glucosaminoglucanos a nivel articular y la retención de agua, los cuales promueven una disfunción mecánica; es así como contribuye a la degradación de la matriz cartilaginosa.<sup>14</sup>

### IL-6 en el desarrollo de síntomas sistémicos en la AR y respuesta de fase aguda

Las citocinas son factores solubles que ejercen su acción, normalmente, en el medio local donde se producen; sin embargo, también tienen efectos a distancia. Se encuentran tres lugares donde el efecto de estas interleucinas es de

mayor interés: el sistema nervioso central (respuesta febril), el hígado (PCR) y la médula ósea (respuesta hematológica).<sup>15,16</sup>

Durante las reacciones de fase aguda, se liberan citocinas proinflamatorias y hay alteración en los niveles de reactantes de fase aguda –como la proteína C reactiva (PCR)– en el plasma. La IL-6 es la principal estimuladora para la fase aguda a través de la estimulación del hepatocito, el cual expresa los dos receptores de la IL-6R/gp130 y, por lo tanto, es sensible a los efectos de la IL-6.<sup>15,16</sup>

## ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS

A nivel hematológico, en general, la IL-6 estimula directamente la hematopoyesis de las tres series y la linfopoyesis, y los efectos netos detectables en sangre periférica son leucocitosis, neutrofilia y trombocitosis. Se ha identificado un péptido conocido como hepcidina, el cual es producido por los hepatocitos y participa en la regulación del metabolismo del hierro. En la fase aguda de la enfermedad, la estimulación de IL-6 incrementa los niveles de hepcidina y trae como consecuencia una disminución en el hierro sérico.<sup>16</sup> La anemia es la manifestación sistémica más común en pacientes con AR, ya que se presenta en un 25% de los pacientes dentro del primer año del curso de la enfermedad.<sup>15,16</sup>

## EROSIONES ÓSEAS EN LA AR

Las erosiones óseas se deben a una inflamación persistente y de larga evolución. A nivel sinovial, se secretan varias citocinas, principalmente, el factor estimulador de colonias de macrófagos y el receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL), los cuales promueven la diferenciación y maduración de osteoclastos y la invasión en la superficie del periostio, junto con el cartílago articular. La IL-6 actúa a nivel del cartílago bloqueando la síntesis de proteínas de la matriz del cartílago. En la AR, cuando hay niveles séricos elevados de IL-6, hay un desequilibrio en la cantidad de osteoblastos y osteoclastos en el remodelado óseo, resultando

en osteoporosis. La IL-6 tiene la capacidad para inducir la osteoclastogénesis, favoreciendo la formación de erosiones articulares.<sup>10</sup>

## IL-6, lípidos e inflamación

Su y colaboradores identificaron en un estudio de cohorte una asociación entre los niveles séricos elevados de IL-6 y la mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria (hazard ratio [HR]: 8.68, IC 95%, 1.88-37.51,  $p < 0.001$ ).<sup>17</sup> Los niveles elevados de PCR se han asociado a mayor disfunción endotelial, calcificaciones en las arterias coronarias y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Chung y su grupo, en una cohorte prospectiva, observaron que la concentración de HDL era menor en pacientes con AR ( $18.2 \pm 5.4$  nmol/L) que en los controles ( $20.0 \pm 4.4$  nmol/L;  $p = 0.003$ ). En pacientes con AR, bajas concentraciones de HDL fueron encontradas en pacientes con calcificaciones coronarias ( $17.4 \pm 4.8$  nmol/L), en comparación con aquéllos que no tenían ( $19.0 \pm 5.8$  nmol/L;  $p = 0.03$ ). Esto se relacionaba con alto puntaje en los criterios de Framingham y el DAS-28 ( $p = 0.05$ ). Las bajas concentraciones de HDL incrementan el riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con AR.<sup>18</sup>

Los niveles altos de IL-6 han demostrado reducir los niveles de lípidos en la sangre, mecanismo que aún se desconoce. También han demostrado afectar el metabolismo lipídico al estimular la síntesis de triglicéridos y la lipólisis de tejido adiposo.<sup>18</sup>

## CONCLUSIÓN

La IL-6 es una citocina con un papel fundamental en la fisiopatología de la AR. Se encuentra abundantemente en el líquido sinovial y en el suero de los pacientes con AR y sus niveles se han correlacionado con la actividad de la enfermedad y la destrucción articular. A nivel local, en la articulación hay una cascada de inflamación que está mediada por osteoclastos, células inflamatorias que, a su vez, producen pannus y la expresión de VEGF. La IL-6 es una citocina

proinflamatoria que produce una elevación en los reactantes de fase aguda tales como PCR y contribuye a manifestaciones sistémicas a través de la producción de hepcidina (anemia),

su acción en el eje hipófisis-adrenal (fatiga) y osteoporosis. Gracias a todos estos efectos que ejerce la IL-6, actualmente es uno de los blancos en el tratamiento de la AR.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hashizume M, Mihara M. The roles of interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis*. 2011; 2011: 765624.
2. Pelaez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*. 2011; 86: 3-8.
3. Gonzalez A, Maradit KH, Crowson CS, Nicola PJ, Davis JM 3rd, Therneau TM et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum*. 2007; 56 (11): 3583-3587.
4. Chung SJ, Kwon YJ, Park MC, Park YB, Lee SK. The correlation between increased serum concentrations of interleukin-6 family cytokines and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei Med J*. 2011; 52 (1): 113-120.
5. 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 (Pt 1): 1-20.
6. Robak T, Gladalska A, Stepień H, Robak E. Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 1998; 7 (5): 347-353.
7. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011; 365 (23): 2205-2219.
8. Park JY, Pillinger MH. Interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2007; 65 Suppl 1: S4-10.
9. Srirangan S, Choy EH. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010; 2 (5): 247-256.
10. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest*. 1999; 103 (9): 1345-1352.
11. Lee Y, Awasthi A, Yosef N, Quintana FJ, Xiao S, Peters A et al. Induction and molecular signature of pathogenic T(H)17 cells. *Nat Immunol*. 2012; 13 (10): 991-999.
12. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001; 344 (12): 907-916.
13. Ballara S, Taylor PC, Reusch P, Marme D, Feldmann M, Maini RN et al. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001; 44 (9): 2055-2064.
14. Sabeh F, Fox D, Weiss SJ. Membrane-type I matrix metalloproteinase-dependent regulation of rheumatoid arthritis synoviocyte function. *J Immunol*. 2010; 184 (11): 6396-6406.
15. Cronstein BN. Interleukin-6 –a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hospital Jt Dis*. 2007; 65 Suppl 1: S11-S5.
16. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology*. 2010; 49 (1): 15-24.
17. Su D, Li Z, Li X, Chen Y, Zhang Y, Ding D et al. Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 726178.
18. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Sokka T, Pincus T, Solus JF et al. Lipoprotein subclasses determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy and coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010; 37 (8): 1633-1638.