

## Neue wissenschaftliche Erkenntnisse zur Rolle von IL-6 in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis

# Die Rolle von IL-6 im angeborenen und erworbenen Immunsystem bei der RA

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist durch eine Aktivierung sowohl des angeborenen, als auch des erworbenen Immunsystems charakterisiert, was letztlich zu Autoimmunität, chronischer Entzündung, Gelenkzerstörung und systemischen Manifestationen führt. Das initiale Ereignis, das die RA Pathogenese auslöst, ist derzeit noch unbekannt. Es wird jedoch vermutet, dass der Verlust der Toleranz gegenüber „Selbst“-Antigenen den entscheidenden ersten Schritt dieser pathogenen Immunantwort darstellt. Hierbei nehmen Antigen-präsentierende Zellen (APCs) zufällige Proben ihrer Umgebung und präsentieren diese endogenen (Selbst)-Antigene den T-Zellen, welche sie fälschlich als fremd erkennen. Dieser Prozess initiiert letztlich die Aktivierung des erworbenen Immunsystems. In der Folge expandieren T-Zell-Klone auf Selbst-Antigene, es kommt zur Freisetzung von Zytokinen wie TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-1, sowie zur Produktion von Autoantikörpern, wie dem Rheumafaktor oder ACPAs (Anti-citrullinated protein antibodies). Während Zellen des angeborenen Immunsystems vor allem auf TNF- $\alpha$  reagieren, beeinflusst Interleukin 6 (IL-6) aufgrund seiner vielfältigen Mechanismen der Signalübertragung fast alle Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems und wird von fast allen produziert. Die freigesetzten Zytokine und löslichen Mediatoren rekrutieren weitere Zelltypen im entzündeten Gelenk, stimulieren die Zellproliferation und helfen B- und T-Zellen des adaptiven Immunsystems, das Zielantigen zu erkennen und ein Gedächtnis aufzubauen. Diese Kombination aus positiven Feedback-Loops und dauerhafter Anwesenheit von Selbst-Antigenen führen zu einer kontinuierlichen Aktivierung des angeborenen und erworbenen Immunsystems und somit zu einem Andauern der entzündlichen Antwort.

Dauerhaft erhöhten IL-6-Spiegeln kommt als Treiber der chronischen Entzündung eine Schlüsselrolle in diesem Prozess zu; denn es stimuliert sowohl die angeborene als

auch die erworbene Immunantwort und erleichtert deren Interaktion.

## IL-6 und das angeborene Immunsystem

Bei der RA fungieren Makrophagen der Synovialmembran als zentrale Effektorzellen der Synovitis. Indem sie Zytokine, reaktive Sauerstoffspezies, Stickoxide, Prostaglandine und Matrix-abbauende Enzyme freisetzen verstärken sie den Entzündungsprozess. Durch Zytokin-Freisetzung und Signaling werden weitere aktivierte Immunzellen des angeborenen Immunsystems rekrutiert, die wiederum weitere Mediatoren ausschütten, welche zu den lokalen Strukturschäden führen. IL-6 ist in diesem Prozess nicht nur der Treiber der lokalen Entzündungsreaktionen des angeborenen Immunsystems, sondern induziert auch dessen systemische Effekte wie Fieber.

Darüber hinaus beeinflusst IL-6 das angeborene Immunsystem, indem es Interaktionen zwischen Stromazellen und Effektorzellen im Sinne eines positiven Feedback-Loops fördert, was zu einer vermehrten Rekrutierung von Immunzellen in das entzündete Gelenk beiträgt. Von hoher Bedeutung ist die Schlüsselrolle von IL-6 im Übergang von der akuten in die chronische Phase der Entzündung. Dies geschieht durch Regulation der Chemotaxis von Monozyten: Durch Proteasen in der Synovialflüssigkeit kommt es zunächst zur Freisetzung von IL-6-Rezeptoren (IL-6R) aus der Membran von Neutrophilen. Dadurch werden Stromazellen, die selbst keinen IL-6R bilden, in die Lage versetzt, auf das IL-6-Signal zu reagieren und Monozyten-spezifische Lockstoffe zu produzieren.

## IL-6 und das erworbene Immunsystem

Durch Mechanismen wie die Produktion autoreaktiver Antikörper und die Expansion von Gedächtniszellen tragen die aktivierten B- und T-Zellen der erworbenen Immunantwort maßgeblich zur Entwicklung der Autoimmunität und dem Fortschreiten der RA Erkrankung bei. Auf der Ebene der humoralen Immunität induziert IL-6 die Antikörperbildung in Form von ACPA, IgM und IgG RF, die mit Erosionen bzw. höherer Krankheitsaktivität einhergehen. Zudem stimuliert es indirekt die T-Zell-Hilfe für die B-Zell-Antikörper-Produktion und induziert B-Zellen mit regulierender (Breg) Funktion.

Auf der Ebene der T-Zell-vermittelten Immunität tragen aktivierte synoviale T-Zellen direkt über die Produktion proinflammatorischer Zytokine und über Interaktionen mit benachbarten Makrophagen, Fibroblasten-ähnlichen Synoviozyten (FLS) und B-Zellen zur Synovitis bei. Zudem nimmt IL-6 Einfluss auf die Differenzierung von naiven T-Zellen: In Anwesenheit von IL-6 wird sie Richtung Th17-Zellen, welche die Entzündung und Knochenresorption fördern, statt Richtung Treg, welche die T-Zell-Aktivierung hemmen, umgelenkt.

Interleukin-6 spielt zusammenfassend eine entscheidende Rolle in der angeborenen als auch erworbenen Immunantwort und ist in lokalen und systemischen Entzündungsprozessen involviert. Daher tragen erhöhte IL-6 Spiegel zu dem chronischen Krankheitsbild und der Pathophysiologie der RA wesentlich bei.

**Calabrese, L.H. und Choy, E.:** *The Roles For IL-6 In Both Innate And Adaptive Immunity In RA*

**Zusammengefasst von Dr. Wiebke Kathman im Auftrag von Sanofi**