

BEI RHEUMATOIDER ARTHRITIS:

UNTER ERHÖHTEM IL-6 LEIDEN MEHR ALS DIE GELENKE¹⁻³

- RA ist eine chronische Systemerkrankung, deren Pathogenese durch ein komplexes Netzwerk von Zytokinen gesteuert wird^{1,4}
- IL-6 ist ein multifunktionelles Zytokin, das mit den artikulären und systemischen Manifestationen der RA assoziiert wird^{1,2,5}
- Während normale IL-6-Spiegel für die Homöostase von Entzündungsprozessen lebenswichtig sind, tragen dauerhaft erhöhte IL-6-Spiegel durch Funktionsveränderung zahlreicher Zelltypen zur Pathogenese der RA bei^{1,5-10}

Literatur: 1 Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(suppl 5):v3-v11. 2 Crofford LJ, Kalogeras KT, Mastorakos G, et al. Circadian relationships between interleukin (IL)-6 and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones: failure of IL-6 to cause sustained hypercortisolism in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(4):1279-1283. 3 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(3):232-234. 4 Schmitz ML, Weber A, Roxlau T, Gaestel M, Kracht M. Signal integration, crosstalk mechanisms and networks in the function of inflammatory cytokines. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813(12):2165-2175. 5 Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: MOSBY Elsevier Ltd; 2011. 6 Janeway CJ, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th ed. New York: Garland Science; 2001. 7 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):1197-1201. 8 Jansen JH, Kluin-Nelemans JC, Van Damme J, Wientjens GJ, Willemze R, Fibbe WE. Interleukin 6 is a permissive factor for monocytic colony formation by human hematopoietic progenitor cells. *J Exp Med*. 1992;175(4):1151-1154. 9 Okada A, Yamasaki S, Koga T, et al. Adipogenesis of the mesenchymal stromal cells and bone oedema in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(3):332-337. 10 Schmitt RM, Bruyns E, Snodgrass HR. Hematopoietic development of embryonic stem cells in vitro: cytokine and receptor gene expression. *Genes Dev*. 1991;5(5):728-740. 11 Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol*. 2006;80(2):227-236. 12 Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):15-24. 13 Colmegna I, Ohata BR, Menard HA. Current understanding of rheumatoid arthritis therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):607-620. 14 Sha Y, Markovic-Plese S. A role of IL-1R1 signaling in the differentiation of Th17 cells and the development of autoimmune diseases. *Self Nonself*. 2011;2(1):35-42. 15 Gaffen SL. Structure and signaling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(8):556-567. 16 Hermans HM, Müller-Newen G, Heinrich PC, Haan S. Bow to your partner for signaling. *Nat Struct Mol Biol*. 2005;12(6):476-478. 17 Boulanger MJ, Chow DC, Brevnova EE, Garcia KC. Hexameric structure and assembly of interleukin-6/IL-6 alpha-receptor/gp130 complex. *Science*. 2003;300(5628):2101-2104. 18 Skiniotis G, Boulanger MJ, Garcia KC, Walz T. Signaling conformations of the tall cytokine receptor gp130 when in complex with IL-6 and IL-6 receptor. *Nat Struct Mol Biol*. 2005;12(6):545-551. 19 Jones SA, Scheller J, Rose-John S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest*. 2011;121(9):3375-3383. 20 Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, Suzuki I, Shiina M. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(4):143-159. 21 Mihara M, Moriya Y, Kishimoto T, Ohsugi Y. Interleukin-6 (IL-6) induces the proliferation of synovial fibroblastic cells in the presence of soluble IL-6 receptor. *Br J Rheumatol*. 1995;34(4):321-325. 22 McInnes IB. Cytokines. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Vol 1. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013:369-381. 23 McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(6):429-442. 24 Choy EH, Kavanaugh AF, Jones SA. The problem of choice: current biologic agents and future prospects in RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(3):154-163. 25 Bode JG, Albrecht U, Häussinger D, Heinrich PC, Schaper F. Hepatic acute phase proteins—regulation by IL-6- and IL-1-type cytokines involving STAT3 and its crosstalk with NF-kappaB-dependent signaling. *Eur J Cell Biol*. 2012;91(6-7):496-505. 26 Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1665-1670. 27 Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;51(11):1580-1585. 28 Saxena A, Cronstein BN. Acute phase reactants and the concept of inflammation. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Vol 1. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013:818-829. 29 Ellingsgaard H, Ehses JA, Hammar EB, et al. Interleukin-6 regulates pancreatic alpha-cell mass expansion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(35):13163-13168. 30 Choy E. Clinical experience with inhibition of interleukin-6. *Rheum Dis Clin N Am*. 2004;30(2):405-415. 31 Tutuncu Z, Kavanaugh A. Anticytokine therapies. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Vol 1. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013:957-977. 32 Tanaka T, Kishimoto T. Targeting interleukin-6: all the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1227-1236. 33 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(1):88-95. 34 Wong PK, Quinn JM, Sims NA, van Nieuwenhuijze A, Campbell IK, Wicks IP. Interleukin-6 modulates production of T lymphocyte-derived cytokines in antigen-induced arthritis and drives inflammation-induced osteoclastogenesis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):158-168. 35 Choy E. Inhibiting interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(5):413-417. 36 Sack U, Kinne RW, Marx T, Hepp T, Bender S, Emmrich F. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Intl*. 1993;13(2):45-51. 37 Nakamura I, Omata Y, Naito M, Ito K. Blockade of interleukin 6 signaling induces marked neutropenia in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36(2):459-460. 38 van Leeuwen MA, Westra J, Limburg PC, van Riel PL, van Rijswijk MH. Interleukin-6 in relation to other proinflammatory cytokines, chemotactic activity and neutrophil activation in rheumatoid synovial fluid. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(1):33-38. 39 Hashizume M, Hayakawa N, Mihara M. IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF-alpha and IL-17. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(11):1635-1640. 40 Maggion M, Guralnik J, Longo DL, Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(6):575-584. 41 Chomarat P, Banchereau J, Davoust J, Palucka AK. IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *Nat Immunol*. 2000;1(6):510-514. 42 de Hooge AS, van De Loo FA, Arntz OJ, van Den Berg WB. Involvement of IL-6, apart from its role in immunity, in mediating a chronic response during experimental arthritis. *Am J Pathol*. 2000;157(6):2081-2091. 43 Ducreux J, Durez P, Galant C, et al. Global molecular effects of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(1):15-23. 44 Firestein GS. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? *Arthritis Rheum*. 1996;39(11):1781-1790. 45 Rowan AD, Koshiy P, Shingleton WD, et al. Synergistic effects of glycoprotein 130 binding cytokines in combination with interleukin-1 on cartilage collagen breakdown. *Arthritis Rheum*. 2001;44(7):1620-1632. 46 Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010;233(1):233-255. 47 Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):33-43. 48 Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, et al. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol*. 1990;145(10):3297-3303. 49 Palmqvist P, Persson E, Conaway HH, Lerner UH. IL-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M stimulate bone resorption and regulate the expression of receptor activator of NF-kappa B ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappa B in mouse calvariae. *J Immunol*. 2002;169(6):3353-3362. 50 Arvidson NG, Gudbjörnsson B, Elfman L, Rydén AC, Tötterman TH, Hällgren R. Circadian rhythm of serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(8):521-524. 51 Gibbs JE, Ray DW. The role of the circadian clock in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):205. 52 Bottini N, Firestein GS. Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(1):24-33. 53 Choe JY, Park KY, Park SH, Lee SI, Kim SK. Regulatory effect of calcineurin inhibitor, tacrolimus, on IL-6/IL-6R-mediated RANKL expression through JAK2-STAT3-SOCS3 signaling pathway in fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R26. 54 Trujillo ME, Sullivan S, Harten I, Schneider SH, Greenberg AS, Fried SK. Interleukin-6 regulates human adipose tissue lipid metabolism and leptin production in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5577-5582. 55 Hashizume M, Mihara M. The roles of interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis*. 2011;76S624. 56 Gierens H, Nauck M, Roth M, et al. Interleukin-6 stimulates LDL receptor gene expression via activation of sterol-responsive and S1p binding elements. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(7):1777-1783. 57 Sattar N, McCarey D, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;108(24):2957-2963.

BEI RHEUMATOIDER ARTHRITIS:

UNTER ERHÖHTEM IL-6 LEIDEN MEHR ALS DIE GELENKE¹⁻³

- Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische Systemerkrankung, deren Pathogenese durch ein komplexes Netzwerk von Zytokinen gesteuert wird^{1,4}
- Interleukin-6 (IL-6) ist ein multifunktionelles Zytokin, das mit den artikulären und systemischen Manifestationen der RA assoziiert wird^{1,2,5}
- Während normale IL-6-Spiegel für die Homöostase von Entzündungsprozessen lebenswichtig sind, tragen dauerhaft erhöhte IL-6-Spiegel durch Funktionsveränderung zahlreicher Zelltypen zur Pathogenese der RA bei^{1,5-10}

Sanofi Genzyme und Regeneron haben sich dazu verpflichtet, die Forschung im Bereich der Rheumatoiden Arthritis zu unterstützen, um die Pathogenese der Erkrankung und die Bedürfnisse der Patienten besser zu verstehen.

334107 - SADE-SAR16.04.0936

Die Eigenschaften von IL-6 zur Signaltransduktion können

unterschiedliche Zelltypen beeinflussen

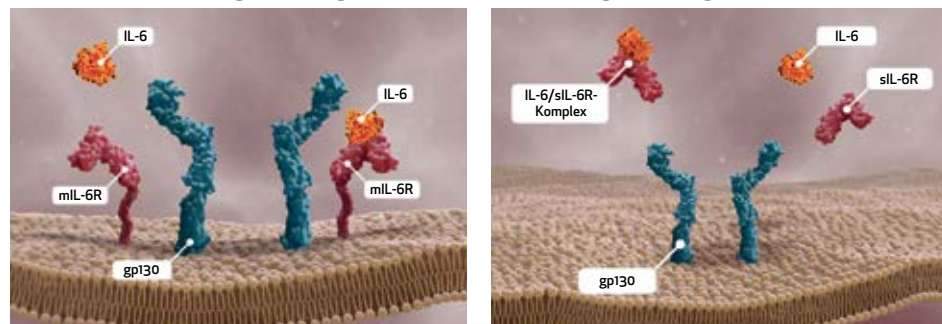
IL-6 nutzt zwei getrennte Signalwege (siehe Abbildung)¹¹

- IL-6 kann seine Signale über *membranegebundene* Rezeptoren vermitteln (klassische oder *cis*-Signalwege)
- IL-6 kann außerdem *lösliche Rezeptorformen* stimulieren (*trans*-Signalweg)
- Diese beiden getrennten Signaltransduktionsmechanismen verleihen IL-6 die Fähigkeit, mit einer Vielzahl von Körperzellen zu interagieren

Bei verschiedenen Erkrankungen (wie z. B. der RA) können die beteiligten Zytokine (z. B. IL-6, TNF- α , IL-1 und IL-17) sowohl membranegebundene als auch lösliche Rezeptoren nutzen¹¹⁻¹⁵

- Rezeptoren für den Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) oder IL-1 werden als membranegebundene und lösliche Form exprimiert^{13,14}
- Die inflammatorische Signaltransduktion für TNF- α und IL-1 wird aber nur durch den membranegebundenen Rezeptortyp vermittelt^{13,14}

IL-6 vermittelt seine Signale über den klassischen *cis*-Signalweg und den *trans*-Signalweg^{11,12,16-20}



Was passiert, bevor sich der Signalkomplex bildet und die Signaltransduktion eingeleitet wird?

Beim klassischen oder *cis*-Signalweg¹²

- IL-6 bindet an den mIL-6R
- Der mIL-6R-Komplex bindet an gp130

Beim *trans*-Signalweg

- IL-6 bindet an seinen löslichen Rezeptor (sIL-6R)¹² – sIL-6R liegt im Serum und in der Synovialflüssigkeit vor²¹
- Durch die Bindung von IL-6 an sIL-6R kann sIL-6R mit allen gp130-exprimierenden Zelltypen interagieren und Signale versenden^{11,12,22}
- Der sIL-6R-Komplex bindet dann an gp130^{12,22}

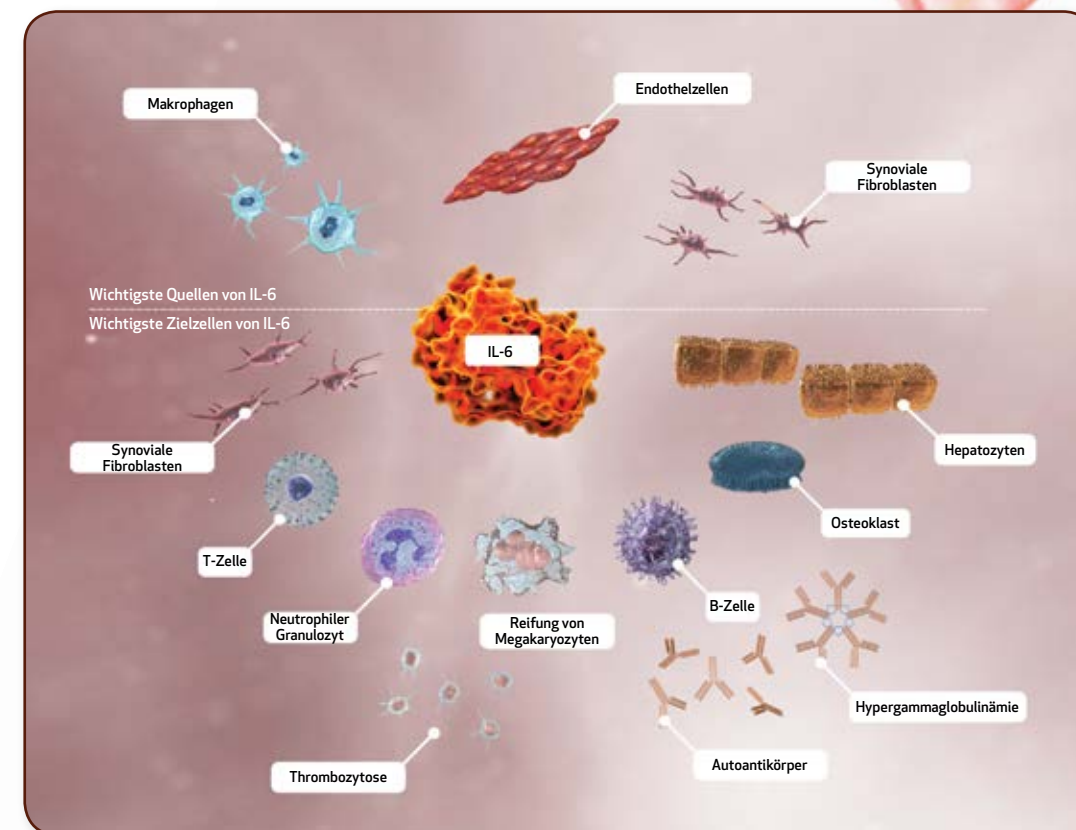
- Diese Komplexe aktivieren den JAK-STAT (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription)- und den MAPK (mitogen-activated protein kinase)-Signalweg, was zur Expression von proinflammatorischen Genen, wie z. B. der Matrix-Metalloproteasen (MMP) und dem Rezeptor-Aktivator des nuklearen Faktor-Kappa-B-Liganden (RANKL), führt^{12,23,24}
- Die IL-6-Signaltransduktion trägt maßgeblich zur Induktion des C-reaktiven Proteins (CRP) und anderer Akute-Phase-Proteine bei^{5,6,12}
- Die Akute-Phase-Reaktion verändert die Konzentration bestimmter Plasmaproteine, wie z. B. CRP, Hepcidin und Serum-Amyloid-A (SAA), die in der Leber als Reaktion auf Infektionen, Gewebeerletzungen, neoplastisches Wachstum oder Immunstörungen produziert werden^{5,6,12}

Eine erhöhte IL-6-Signaltransduktion kann die Homöostase zahlreicher physiologischer Prozesse stören^{1,12,25-27}

- IL-6 besitzt durch seine Interaktion mit membran-gebundenen und löslichen Rezeptoren eine hohe biologische Aktivität und kann mit einer Vielzahl an Zell- und Gewebstypen interagieren.^{7,9-12,22,28-30} Dazu gehören:

- Immunzellen
- Synoviale Fibroblasten
- Hämatopoetische Stammzellen
- Hepatozyten
- Adipozyten
- Endothelzellen
- Langerhans-Zellen

- Dauerhaft erhöhte IL-6-Konzentrationen
 - tragen zur chronischen Entzündung bei und werden mit der Krankheitsprogression bei RA in Verbindung gebracht^{28,31,32}
 - können sich auf den Stoffwechsel (Lipid, Glukose), die Hämatopoese, das zentrale Nervensystem und die Immunabwehr auswirken^{22,28,31,32}



Mod. nach Choy 2004.

Bei RA übt sIL-6R seine Wirkung auf verschiedene Zelltypen wie z. B. Fibroblasten-ähnliche Synoviozyten (FLS-Zellen), Osteoblasten und Endothelzellen aus. Dadurch lässt sich das breite Spektrum der biologischen Aktivität von IL-6 erklären^{11,12}

IL-6 spielt eine zentrale Rolle bei

den artikulären Manifestationen der RA^{7,12,33,34}

IL-6 ist eines der am häufigsten vorkommenden Zytokine im Serum in der Synovialflüssigkeit der entzündeten Gelenke bei RA-Patienten und wird mit der Aktivität der Erkrankung und der Zerstörung der Gelenke assoziiert¹²

- Unter normalen physiologischen Umständen übt IL-6 u. a. lebenswichtige proinflammatorische Funktionen als Reaktion auf Infektionen oder Verletzungen aus^{12,22,28}
- Dauerhaft erhöhte IL-6-Konzentrationen sind der Hauptauslöser für das dysfunktionale und chronisch entzündliche Milieu bei RA^{28,31,32}

Erhöhte IL-6-Konzentrationen erhalten den chronischen Charakter der Synovitis aufrecht^{*,12,35,36}

- Proinflammatorische Zellen und Mediatoren wie z. B. neutrophile Granulozyten, Makrophagen, Fibroblasten-ähnliche Synoviozyten (FLS), T- und B-Zellen werden innerhalb der Gelenke aktiviert^{34,37-43}
- Der Knorpel wird durch die Aktivierung von FLS und Chondrozyten, die Cathepsine und Matrix-Metalloproteasen exprimieren, abgebaut^{24,44-47}
- Osteoklastengengese und Osteoklastenaktivität werden stimuliert und führen zu strukturellen Schädigungen durch Knochenresorption. Darüber hinaus existieren Hinweise, dass IL-6 und/oder sIL-6R an der Regulierung von Osteoklasten-Vorläuferzellen im Knochenmark (hämatopoetische Stammzellen) vor und während der entzündlichen Arthritis beteiligt ist/sind^{33,34,40,47-49}

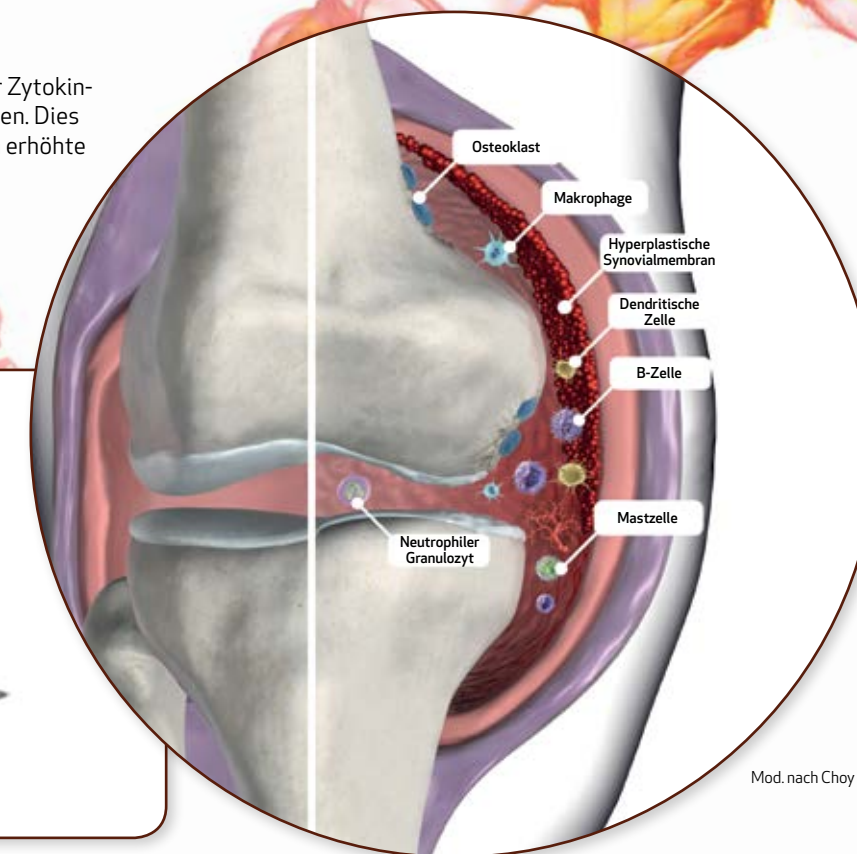
Die IL-6-Serumkonzentrationen sind am frühen Morgen am höchsten – zu dieser Zeit treten bei RA-Patienten am häufigsten Gelenkschmerzen und Gelenksteifigkeit sowie Funktionsbeeinträchtigungen auf^{2,50,51}

- In einer Studie wurden über einen Zeitraum von 24 Stunden bei 5 RA-Patienten und 5 gesunden Kontrollpersonen jede Stunde Proben entnommen²
- RA-Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen dramatisch hohe IL-6-Serumkonzentrationen – mit Spitzenwerten am frühen Morgen²

*Basierend auf präklinischen und klinischen Daten und Ex-vivo-Daten

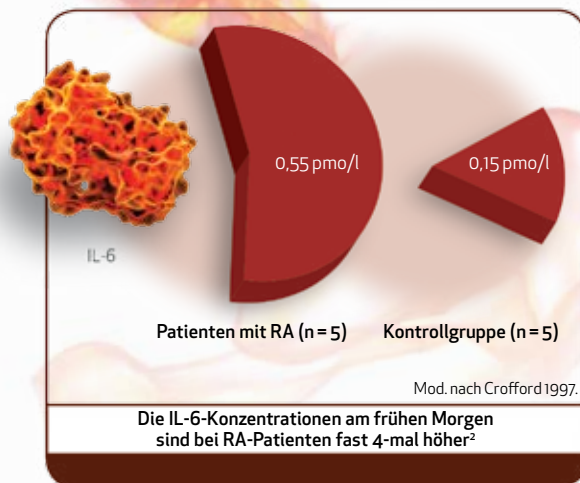
Fibroblasten-ähnliche Synoviozyten (FLS) spielen eine Schlüsselrolle bei der chronischen Entzündung und der Gelenkzerstörung bei RA^{1,23,46,52}

Es kommt zum Einstrom proinflammatorischer Mediatoren und zu erhöhter Zytokin-Signaltransduktion zwischen den in der Gelenkflüssigkeit vorhandenen Zellen. Dies führt zu Entzündung und letztendlich zu strukturellen Gelenkschäden durch erhöhte Osteoklastenaktivität.²⁴



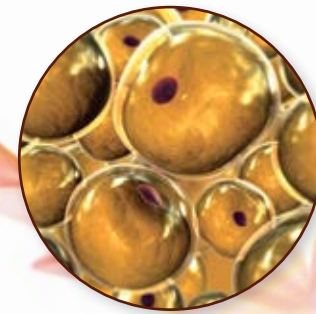
Mod. nach Choy 2012

FLS-Zellen produzieren IL-6, werden aber auch durch IL-6 aktiviert und tragen somit zur chronischen Manifestation der Gelenkentzündung bei^{7,23,39,53}



Dauerhaft erhöhte IL-6-Konzentrationen können bei den systemischen Manifestationen der RA eine Rolle spielen^{1,2,25}

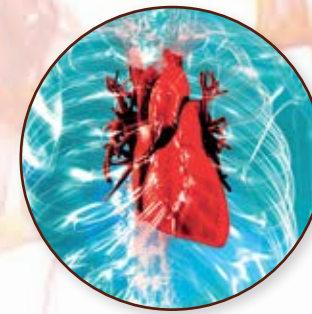
Erhöhte IL-6-Konzentrationen wirken sich auf verschiedene physiologische Prozesse aus und können zu Müdigkeit, Anämie, Osteoporose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen^{1,2,13}



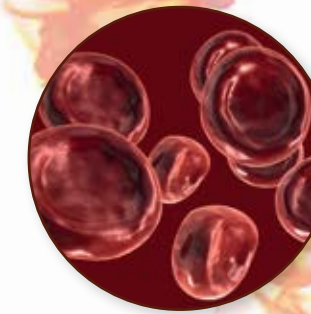
- Lipidstoffwechsel durch Interaktionen mit dem Fettgewebe^{54,55}
- LDL (low density lipoprotein)-Metabolismus⁵⁶



- Systemische Entzündung durch Wirkung auf die Leber, die zu einer Erhöhung von C-reaktivem Protein (CRP) und Serum-Amyloid-A (SAA) führt¹



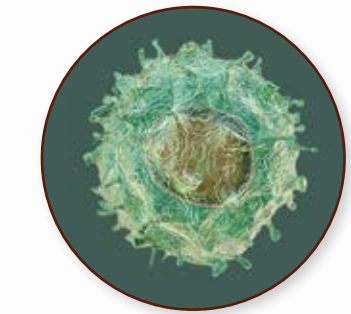
- CRP-Aktivator¹²
- Vasculäre endotheliale Dysfunktion^{12,57}



- Eisenmangel durch Induktion von Hepcidin – eine potenzielle Ursache für Anämie¹
- Anämie bei chronischer Erkrankung¹
- Fatigue¹



- Osteoklastenaktivierung¹
- Allgemeiner Knochendichteverlust⁴⁰



- Autoantikörperbildung¹²
- Dysregulation der T- und B-Zellen^{12,40,42}

IL-6 trägt zur Zerstörung der Gelenke bei und wird mit den systemischen Manifestationen der RA in Verbindung gebracht^{1,2,5}