

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

IL-6 und seine Bedeutung für den RA-assoziierten Schmerz

Schmerz ist ein Symptom, welches RA-Patienten stark beeinträchtigt und weitreichende Konsequenzen für das psychologische Wohlbefinden sowie die körperliche und psychosoziale Funktion hat. Daher stellt er eine wichtige Dimension der klinischen Beurteilung und Versorgung von RA-Patienten dar.

An Schmerzen können grundsätzlich nozizeptive/entzündliche, neuropathische und zentrale Mechanismen beteiligt sein. Im Falle von RA-assoziierten Schmerzen sprechen immer mehr Daten dafür, dass er nicht nur durch die Zytokin-vermittelte Entzündung und die erosiven Veränderungen der Gelenke vermittelt wird, sondern auch durch Veränderungen der peripheren und zentralen Schmerzverarbeitung. Der nozizeptive Schmerz ist somit nur eine, wenn auch wichtige Komponente des RA-Schmerzes. Das erklärt auch, warum RA-Patienten weiterhin über Schmerzen klagen, wenn die Krankheit in klinischer Remission ist.

IL-6 ist eine wichtige Komponente des entzündlichen Milieus, das im Rahmen der RA-Pathogenese die Synovia infiltriert. Zudem scheint es Schmerzen zu potenzieren, indem es nicht nur die nozizeptive Antwort moduliert, sondern auch die periphere und zentrale Sensibilisierung begünstigt. Damit spielt IL-6 nicht nur in der Pathologie der RA eine wichtige Rolle, sondern auch in der Genese und Aufrechterhaltung von akuten und chronischen Gelenkschmerzen.

Entzündung und Schmerzchronifizierung

Wahrscheinlich unterscheiden sich die an RA-assoziierten Schmerzen beteiligten Mechanismen im frühen und späten Stadium der Erkrankung. Es wird eine mit der Krankheitsprogression zunehmende periphere und zentrale Sensibilisierung des nozizeptiven Systems postuliert. Diese resultiert aus der Akkumulation von proentzündlichen Faktoren wie Tumor Nekrose Faktor α (TNF- α), IL-6 und Nervenwachstumsfaktor β (NGF- β). Sie werden zum einen von ursprünglich inaktiven Nozizeptoren produziert, die im Rahmen der funktionellen Plastizität eine Reaktivität auf normalerweise unschädliche Stimuli entwickeln, zum anderen von Zelltypen wie Mastzellen, Basophilen, Makrophagen, Neutrophilen und Fibroblasten, die in das geschädigte Gewebe einwandern. Im Kontext einer chronischen Entzündung mit Abbau von Knochen, Knorpel und Bindegewebe kann so ein ursprünglich neurogener Schmerz chronifizieren und über die kontinuierliche Stimulierung des nozizeptiven Systems zur zentralen Sensibilisierung und Absenkung der kortikalen Schmerzschwelle führen. Für den Patienten bedeutet dies eine erhöhte Schmerzwahrnehmung.

Periphere Effekte von IL-6

Auch in anderen pathologischen Situationen, wie bei Neuropathien und malignen Tumoren, finden sich erhöhte IL-6-Spiegel, die periphere Effekte im Sinne einer Schmerzverstärkung und Hyperalgesie entfalten. Ein Grund hierfür ist, dass eine Vielzahl von Zellen, darunter Neurone, über den gp130-vermittelten trans-Signalweg auf IL-6 reagieren kann.

Es gibt Hinweise dafür, dass gp130 in nozizeptiven sensorischen Neuronen ein maßgeblicher Faktor für die Induktion und Aufrechterhaltung von Schmerz ist. Auch die Korrelation zwischen erhöhter Expression von IL-6 und hohen Schmerzwerten auf der Visuellen Analog Skala (VAS) spricht für die Bedeutung von IL-6 bei Schmerzen. Zudem weiß man aus Tierversuchen, dass sich durch Injektion von IL-6 bzw. Co-Injektion von IL-6 und dem löslichen IL-6-Rezeptor (sIL-6R) eine langzeitige Sensibilisierung von nozizeptiven C-Fasern auf mechanische Reize induzieren lässt. Die Ad-Fasern bleiben dagegen unbeeinträchtigt.

Zentrale Effekte von IL-6

Proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-1 β oder IL-6 können aber nicht nur periphere sensorische Neurone stimulieren, sondern auch zentral eine gesteigerte Schmerzintensität hervorrufen. Die zentrale Sensibilisierung erfolgt über das Rückenmark, in dem TNF- α - und IL-6 die exzitatorische bzw. inhibitorische Neurotransmission regulieren, während IL-1 β beide Arten der synaptischen Transmission moduliert. Das Resultat ist eine Schmerzverstärkung. Dies konnte wiederum im Tierexperiment durch intrathekale und intrazerebroventrikuläre Injektionen von IL-6 gezeigt werden, die eine Hyperalgesie bzw. Allodynie induzierten. Zudem weiß man, dass bei der chronischen Entzündung im Kontext einer RA die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) herunterreguliert ist und somit – anders als in der Akutsituation – die Entzündung und Expression von proinflammatorischen Zytokinen nicht über die Produktion von Adrenocorticotropin (ACTH) gedämpft wird.

IL-6 zeigt physiologische Relevanz, nicht nur in der Pathogenese der RA sondern auch in der Generierung und Aufrechterhaltung von akuten und chronischen Gelenkschmerzen.

Choy EHS, Calabrese LH. *Rheumatology (Oxford)* 2017; doi: 10.1093/rheumatology/kex391. [Epub ahead of print].

Zusammengefasst von Dr. Wiebke Kathman im Auftrag von Sanofi

Sanofi 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.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Potsdamer Straße 8, 10785 Berlin