

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

Ein Überblick über den dualen Signalgebungsmechanismus von IL-6

Die RA ist eine chronische, progressive Autoimmunerkrankung, die durch Gelenk- und systemische Manifestationen charakterisiert ist, welche den Patienten erheblich beeinträchtigen können. Bekanntlich wird dies wie bei anderen entzündlichen Erkrankungen auch durch ein Netzwerk von Zytokinen, darunter Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF α), Interleukine (IL-1, 4, 6, 12, 13 und 17) sowie Interferone, vermittelt. Dauerhaft erhöhte IL-6-Signalübertragung trägt maßgeblich zu den artikulären und systemischen Manifestationen einer RA bei. In Serum und Synovialflüssigkeit von RA-Patienten ist IL-6 eines der am stärksten angereicherte Zytokin; die Spiegel korrelieren mit Krankheitsaktivität und Gelenkdestruktion.

Die Eigenheiten der Signalübertragung ermöglichen IL-6, mit einem breiten Spektrum an Zellen und Geweben zu interagieren, darunter Immunzellen, Fibroblasten-ähnlichen Synoviozyten (FLS), hämatopoetischen Stammzellen, Hepatozyten, Adipozyten, Endothelzellen und Inselzellen des Pankreas. Die IL-6 Signalübertragung unterscheidet sich von der anderer, die Entzündung treibender Zytokine wie TNF- α und IL-1. Denn IL-6 kann sein Signal sowohl über einen membranständigen Rezeptor (klassische cis-Signalübertragung), als auch einen löslichen Rezeptor (trans-Signalübertragung) vermitteln.

Rolle von IL-6 für die Immunantwort

Die IL-6-vermittelte Signalübertragung fördert und koordiniert pro-entzündliche Aktivitäten von Zellen im ganzen Körper. Sie trägt zu einem verlängerten Überleben und einer gesteigerten Proliferation von Immunzellen, einer bevorzugten Ausdifferenzierung entzündungsfördernder Th17 Zellen sowie einer vermehrten Antikörperproduktion durch B-Zellen bei. Indem IL-6 die Interaktionen zwischen

dem angeborenen und dem erworbenen Immunsystem stimuliert, verursacht und verstärkt es die chronische Entzündung.

Die zirkulierenden Spiegel des IL-6 werden unter physiologischen Bedingungen auf einem niedrigen Level gehalten und liegen bei Gesunden im Bereich zwischen 1-16 pg/ml. Bei schweren Infektionen können die Spiegel auf 10.000 pg/ml ansteigen. Bei der RA liegen sie im Bereich zwischen 5-200 pg/ml, wobei die Spiegel in der Synovialflüssigkeit 100-1000fach höher sind.

Molekulare Mechanismen der IL-6-Signalübertragung

1. Klassische Signalübertragung (cis): IL-6 bindet an den membranständigen Rezeptor (mIL-6R), der vor allem auf Hepatozyten und hämatopoetischen Zellen, also bestimmten T-Zellen, Monozyten/Makrophagen, aktivierten B-Zellen und Neutrophilen, exprimiert wird. Die Bindung allein ist aber nicht ausreichend für die Aktivierung der Signalübertragung. Vielmehr muss der Komplex an zwei signalübertragende Moleküle Glykoprotein 130 (gp130) binden, welche als Membranproteine von allen Geweben gebildet werden. Die gp130 Moleküle interagieren miteinander und aktivieren darauffolgend Proteine der Janus-Kinase (JAK) Familie. Nach einer Reihe von Phosphorylierungsschritten folgt letztlich die Aktivierung des Signal Transduktors und Aktivators der Transkription (STAT) Moleküls, welches das Signal bis in den Zellkern weiterleitet, wo selektiv einige Gene aktiviert und exprimiert werden. Dazu gehören Gene für Entzündungsfaktoren wie Akute-Phase-Proteine, Anti-Apoptose-Gene, Entzündungsmediatoren, aber auch Faktoren, die an Knorpelabbau bzw. Knochenresorption beteiligt sind, wie Metalloproteinasen (MMP) bzw. der RANK (Receptor Activator of nuclear function factor kB) –Ligand.

IL-6 bedient sich dabei nicht nur des bekannten JAK/STAT-Signalweges, es nutzt in geringerem Maße auch den MAPK-Signalweg, der aus Ras/RAF/Mitogen-aktivierten Map-Kinasen besteht.

2. Trans-Signalübertragung: Die lösliche Form des IL-6-Rezeptors (sIL-6R) findet sich im Serum und in der Synovialflüssigkeit und erhöht die Zahl der Zelltypen, die auf IL-6 antworten können. Der Komplex bestehend aus sIL-6R und IL-6 kann mit jeder Zelle, die gp130 exprimiert, interagieren. Die darauffolgend aktivierte Signalkaskade verläuft wie bei der Bindung von IL-6 an den membranständigen IL-6R. Es kommt also anders als bei den löslichen Rezeptorformen für TNF- α und IL-1 zu einem Signal, während letztere nur lösliches TNF- α bzw. IL-1 binden und aus der Zirkulation abfangen.

Die Trans-Signalübertragung von IL-6 scheint bei der RA eine entscheidende Rolle für die Transition von der akuten zur chronischen Entzündung zu spielen. Im initialen Schritt werden Neutrophile als Antwort auf Umweltreize und Antigen in die Entzündungsstelle rekrutiert. Dort initiieren sie durch ein gesteigertes IL-6 trans-Signaling die Verschiebung von einer Neutrophilen- zu einer Monozyteninfiltration, was ein Charakteristikum des Übergangs zu einer chronischen Entzündung darstellt.

Zudem trägt die Trans-Signalübertragung zur Gelenkschädigung durch Fibroblasten-ähnliche Synoviozyten (FLSs) bei. Diese, in der Gelenkinnenhaut vorkommenden Zellen exprimieren keinen mL-6R, sprechen aber stark auf IL-6 im Sinne der Trans-Signalübertragung an. Zudem sind FLSs die primäre Quelle von IL-6 in der Synovialis. Die Zunahme von IL-6 und sIL-6R in der Synovialflüssigkeit geht mit einem erhöhten Risiko für eine Gelenkdestruktion einher.

Da alle Zellen im Körper gp130 exprimieren und damit jede Zelle des Körpers durch den Komplex aus IL-6 und sIL-6R aktiviert werden könnte, bedarf es eines Kontrollmechanismus, der sicherstellt, dass unter Steady-State-Bedingungen keine kontinuierliche Trans-Signalübertragung erfolgt. Dies geschieht über das Konzentrationsverhältnis der Komponenten zueinander: Unter Steady-State-Bedingungen ist die Konzentration von sIL-6R und einer löslichen Form des gp130 ungefähr 1000fach höher als die von IL-6. Sekretiertes IL-6 kann somit abgepuffert werden.

Bei erhöhten IL-6 Konzentrationen hingegen wird diese Pufferwirkung überwunden und dadurch die IL-6 Signalübertragung ermöglicht.

Rolle der dualen IL-6-Signalübertragung für typische RA-Manifestationen

Über die beiden Signalübertragungswege beeinflusst IL-6 viele der Krankheitsmanifestationen, die bei Patienten mit RA zu finden sind, wie strukturelle Schäden, die zu Schmerz und Funktionseinschränkungen führen. Konkret ist IL-6 beteiligt:

1. am Knorpelabbau, der eine wichtige Komponente der strukturellen Schädigung ist und überwiegend durch FLSs verursacht wird, die wiederum auf IL-6 ansprechen und es bilden.
2. an der Knochenerosion: IL-6 führt über die verstärkte Expression von RANKL durch FLSs und Osteoblasten zur Osteoklastenaktivierung und somit zur Knochenresorption.
3. am CRP-vermittelten Entzündungsgeschehen: Es induziert CRP in Hepatozyten, die mL-6R produzieren und somit auf IL-6 mit cis- und trans-Signalübertragung reagieren können.
4. am autoimmunem Geschehen, da es B-Zellen aktiviert, die wiederum Rheumafaktor und ACPA (Antikörper gegen citrullinierte Proteine) bilden.

Zusammengenommen trägt IL-6 über diese und weitere Funktionen maßgeblich zur klinischen Manifestierung der RA bei und besitzt eine übergeordnete Rolle als Schlüsselytokin in der RA Pathogenese.

Calabrese, L.H. und Choy, E.: *Calabrese, L.H. und Choy, E.: A Review of the Dual Signaling Mechanism of IL-6*

Zusammengefasst von Dr. Wiebke Kathman im Auftrag von Sanofi