

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

# Beteiligung von IL-6 an den Krankheitsmanifestationen der RA

Aufgrund der großen Bandbreite der IL-6-Signalübertragungswege über viele Zelltypen und Gewebe hinweg, spielt IL-6 eine entscheidende Rolle in der artikulären und systemischen Manifestation der RA.

## Verstärkte IL-6-Signalübertragung – wichtiger Treiber artikulärer RA-Manifestationen

Bei der RA ist die Proliferationsrate von Fibroblasten-ähnlichen Synoviozyten (FLS), Osteoklasten und Makrophagen der Gelenkinnenhaut deutlich erhöht. Der entstehende Pannus führt zum Abbau von Knorpel durch FLS und Chondrozyten sowie zur Invasion und Erosion des Knochens durch Osteoklasten.

IL-6 trägt zur chronisch-entzündlichen Synovitis bei und verstärkt die Gelenkschädigung über diverse Mechanismen:

- Es aktiviert im Gelenk proinflammatorische Zellen (Neutrophile, Makrophagen, FLS, T- und B-Zellen), Zytokine und Chemokine.
- Es unterhält einen Kreislauf aus Aktivierung und Proliferationssteigerung von FLS, die wiederum die primären Produzenten von IL-6 in der Synovialis sind.
- Es aktiviert in einem weiteren positiven Feedback-Loop Th17-Zellen, die vermehrt IL-6 freisetzen, was wiederum die Th17-Differenzierung fördert. Th17-Zellen produzieren zudem IL-17, das die RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand)-Expression und damit den Knochenabbau fördert.
- Es stimuliert Osteoklastogenese und Osteoklastenaktivität und somit die Knochenresorption.

- Es erhöht gemeinsam mit TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  die Spiegel von VEGF, welches durch Stimulation der Angiogenese die Pannusbildung unterhält.
- Es steuert den Übergang von der akuten zur chronischen Entzündung, indem es zunächst die Infiltration durch Neutrophile, später durch Monozyten begünstigt.
- Es fördert B-Zell-Differenzierung, -Interaktionen und -Überleben sowie die Autoantikörperproduktion.
- Es aktiviert das Komplementsystem, das wiederum gemeinsam mit Autoantikörper-Immunkomplexen gesundes Gewebe als „zu-vernichten“ markiert. Zudem trägt Komplement zur Entzündung bei, indem es die Zykokinproduktion steigert.

## Schlüsselrolle von Fibroblasten-ähnlichen Synoviozyten

Eine Schlüsselrolle für die chronische Entzündung und Gelenkdestruktion bei der RA kommt den FLS der Synovialmembran zu. Ihre invasive Aktivität korreliert mit der radiologischen und histologischen Schädigung in der RA. Während FLS unter gesunden Bedingungen zum Aufbau des extrazellulären Kollagennetzwerkes beitragen, zeigen sie in der RA andere Funktionen:

- Sie rekrutieren und aktivieren verstärkt Entzündungszellen und steigern die Angiogenese. Dies wird über die Expression von immunmodulatorischen Zytokinen und Mediatoren wie IL-6 vermittelt.
- Als Hauptproduzenten von Metalloproteinasen (MMPs) sind sie maßgeblich an der Knorpeldestruktion beteiligt.

- Sie tragen zur Knochenerosion und systemischen Osteoporose bei, indem sie Faktoren wie RANKL sekretieren und so Differenzierung, Überleben und Aktivität von Osteoklasten fördern.

## IL-6-Signalübertragung und systemische Manifestationen der RA

Das im Gelenk von FLS, Monozyten/Makrophagen und Neutrophilen gebildete IL-6 kann in die Zirkulation diffundieren und aufgrund seines dualen Signalübertragungsmechanismus ein breites Spektrum an entfernten Zellen/Geweben beeinflussen. Dies erklärt, warum erhöhte IL-6-Spiegel mit folgenden systemischen Manifestationen der RA assoziiert sein können:

- Kardiovaskulären Ereignissen durch Induktion von Akute-Phase-Proteinen wie dem C-reaktiven Protein (CRP).
- Hypoferrämie durch Induktion des Akute-Phase-Proteins Hepcidin, was bei RA-Patienten Anämie, Fatigue und Schlafstörungen zur Folge haben kann.
- Insulinresistenz von Muskel- und Fettgewebe bei dauerhaft erhöhten IL-6-Spiegeln, ein Phänomen, das als „entzündliches metabolische Stoffwechsellaage“ bezeichnet wird. Durch die chronische Entzündung weisen RA-Patienten zudem ein verändertes Lipidprofil auf mit erniedrigten Serumspiegeln für Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin.
- Morgensteifigkeit, da die IL-6-Serumspiegel in den frühen Morgenstunden am höchsten sind, wenn Gelenkschmerz, Steifigkeit und funktionelle Einschränkungen von RA-Patienten am ausgeprägtesten und die Cortison-Spiegel am niedrigsten sind.
- Osteoporose und Frakturen nicht nur lokal im Gelenk, sondern auch systemisch durch ein erhöhtes Verhältnis von RANKL zu Osteoprotegerin (OPG). Dies bedingt eine Osteoklastenhyperaktivität, durch welche wiederum das Gleichgewicht zwischen Knochenresorption

und Knochenneubildung in Richtung Resorption verschoben wird.

Zusammenfassend ist IL-6 ein multifunktionelles Zytokin, das über ein breites biologisches Aktivitätsspektrum inklusive proinflammatorischer Funktionen verfügt. Eine dauerhaft erhöhte IL-6 Signaltransduktion kann zu den schwerwiegenden artikulären als auch systemischen Manifestationen von RA beitragen.

**Calabrese, L.H. und Choy, E.:** *The Contributions of IL-6 to Disease Manifestations of RA*

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