

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

Die Beteiligung von IL-6 an der Knochenresorption bei RA

Als chronisch-progrediente Autoimmunerkrankung geht die rheumatoide Arthritis sowohl mit einer reduzierten Knochendichte, als auch fokalen Erosionen in entzündeten Gelenken einher. Die aufgrund der chronischen Synovitis entstehenden strukturellen Schäden schränken letztlich nicht nur die Funktion ein, sondern erhöhen über den systemischen Knochenmasseverlust auch das Frakturrisiko der RA-Patienten.

Als ein in hoher Konzentration in Serum und Synovialflüssigkeit vorkommendes Zytokin scheint IL-6 maßgeblich an der Störung des Knochenremodelings und damit sowohl an artikulären, als auch systemischen Manifestation der RA beteiligt zu sein. Dies ist aufgrund der IL-6 eigenen Signalübertragung möglich, die einerseits eine große Vielfalt an Zellen (Immunzellen, Fibroblasten-ähnlichen Synoviozyten (FLS), hämatopoetischen Stammzellen, Hepatozyten, Adipozyten, Endothelzellen und Pankreaszellen) umfasst, andererseits sowohl über den membranengebundenen, als auch den löslichen IL-6-Rezeptor vermittelt wird. Letzteres ist bei anderen proinflammatorischen Zytokinen wie Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF- α) oder Interleukin 1 (IL-1) nicht möglich.

Muster des pathologischen Knochenremodelings

Bei der RA finden sich drei pathologische Muster des Knochenremodelings – die periartikuläre Osteopenie, die fokale Gelenkerosion und die systemische Osteoporose. Fokale Erosionen treten an Stellen auf, an denen der Panus mit dem Knochen in Kontakt kommt. Diese Erosionen sind häufig am Gelenkrand zu beobachten, betreffen aber bei Kontakt zum Knorpel auch tiefere subchondrale Schichten und können dann zum typischen Phänomen der Gelenkspaltverengung führen. Kommt es zu Interaktionen

zwischen Synovium und Knochenmark, so kann sich die Osteitis ausbreiten, was bei RA-Patienten häufig im MRT nachweisbar ist. Beide Arten von fokalen Erosionen zeichnen sich histologisch durch Lakunen aus, die mit Osteoklasten-artigen Zellen gefüllt sind.

Mechanismen des Knochenmasseverlustes bei der RA

Die lokale Knochenresorption im Gelenk geht von der Synovialmembran aus. Hier werden verstärkt Moleküle produziert, welche Osteoklastenvorläuferzellen rekrutieren und deren Differenzierung und Aktivierung zu Osteoklasten herbeiführen. Hierzu zählen proinflammatorische Zytokine wie IL-6 und TNF- α sowie der Makrophage Colony-Stimulating Faktor (M-CSF).

Systemisch wird das Gleichgewicht zwischen Knochenresorption und Knochenaufbau maßgeblich durch zwei Proteine bestimmt – (Receptor Activator of nuclear function factor kB ligand (RANKL) und Osteoprotegerin (OPG). Unter physiologischen Bedingungen sind Osteoblasten die Hauptquelle von RANKL, bei der RA dagegen wird das Molekül hauptsächlich von Zellen der Synovialis wie Immunzellen und FLS produziert. Zudem kann das C-reaktive Protein (CRP) einer aktuellen Studie zufolge die RANKL-Produktion durch Monozyten stimulieren und die Osteoklastendifferenzierung aus Monozyten induzieren.

Auch Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA) scheinen für Knochenerosionen von Bedeutung zu sein. Denn gesunde ACPA-positive Personen wiesen in einer aktuellen Studie einen signifikant größeren Verlust an Knochenmasse auf als ACPA-negative RA-Patienten.

Beteiligung von IL-6 am Knochenremodeling

Proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-1, IL-6 und IL-17 sind wirksame Trigger der Osteoklastendifferenzierung und Knochenresorption – entweder direkt oder indirekt über eine gesteigerte Expression von RANKL.

Studien an Mäusen und an in-vitro Zellkulturmodellen haben die Rolle von IL-6 am Knochenmetabolismus bestätigt. Es wird postuliert, dass IL-6 unter Steady-State-Bedingungen die Osteoklastenfunktion und damit die Knochenresorption supprimiert. Dementgegen kommt es unter entzündlichen Bedingungen zu einer verstärkten Expression des sIL-6R und somit einer erhöhten trans-Signalübertragung. Diese induziert wiederum die Expression von RANKL durch Osteoblasten und Fibroblasten und führt so zu einer verstärkten Aktivierung und Proliferation von Osteoklasten, was schließlich die Knochenresorption verstärkt.

Der Expression von sIL6R, dessen Spiegel als maßgebliche Prädiktoren für den Knochenmasseverlust von postmenopausalen Frauen mit RA angesehen werden, lässt sich offenbar mit Östrogenen gegensteuern. Denn sie blockieren einer aktuellen Studie zufolge die Synthese von IL-6 durch Osteoblasten.

Zusammenfassend wirkt IL-6 auf ein komplexes Netzwerk verschiedener Zelltypen inklusive Mediatoren des Knochenmetabolismus und beeinflusst damit das Gleichgewicht zwischen Knochenbildung und Knochenresorption. Im Falle von RA ist das Gleichgewicht in Richtung artikulärer und systemischer Knochenresorption verlagert, sodass ein erhöhtes Frakturrisiko entsteht.

Calabrese, L.H. und Choy, E.: *The Contributions of IL-6 to Bone Resorption in RA*

Zusammengefasst von Dr. Wiebke Kathman im Auftrag von Sanofi