

ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ
Διευθύντρια Ρευματολογικού
Τμήματος
Νοσ Παπαγεωργίου Θεσ/νίκη

ΤΖΙΜΑ ΣΩΤΗΡΙΑ, PhD
Ανοσολόγος,
Ιατρικό Τμήμα Roche (Hellas) S.A,
Specialty Care Unit,

Ρευματοειδής αρθρίτις και IL-6

Ο παθογενετικός ρόλος της IL-6 στην αρθρίτιδα και στις εξωαρθρικές εκδηλώσεις της ρευματοειδούς. Αντιμετώπιση με τοσιλιζουμάμπη

Η φλεγμονώδης κυτταροκίνη IL-6 συννοπτικά σχετίζεται με:

- Συστηματικές εκδηλώσεις: Κόπωση, πυρετός
- Παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης (1)
- Παραγωγή επιδίνης- αναιμίας(1,3),
- Αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου(5, 6).
- Αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης
- Ανάπτυξη μορφών αγγειίτιδας(11, 13),
- Παθογένεια του συνδρόμου Sjogren

Η αναστολή της δράσης της IL-6 με την τοσιλιζουμάμπη (RoActemra) προσφέρει σημαντικά στην θεραπευτική αντιμετώπιση των παραπάνω εκδηλώσεων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Η IL-6 είναι μια φλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται από πολλούς κυτταρικούς πληθυσμούς με ποικίλες δράσεις τόσο στα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος όσο και στα κύτταρα της άρθρωσης (Εικόνα 1).



Εικόνα 1

Είναι μια από τις αφθονότερα παραγόμενες κυτταροκίνες στη ΡΑ, τόσο στον ορό και στο αρθρικό υγρό των ασθενών. Εμπλέκεται παθογενετικά ή σχετίζεται με αρθρο-οστικές και εξωαρθρικές εκδηλώσεις των ρευματικών νοσημάτων, όπως .

Συστηματικές εκδηλώσεις: Κόπωση, πυρετός. Τα αυξημένα επίπεδα της IL-6 στον ορό ασθενών με ΡΑ συνδέονται τόσο με την τοπική παθολογία όσο και με τις συστηματικές φλεγμονώδεις εκδηλώσεις της νόσου, όπως κόπωση, πυρετός, αναιμία, αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών οξείας φάσης, εμφάνιση αυτοαντισωμάτων. Επομένως, η αναστολή της δράσης της IL-6 μπορεί να προσφέρει άμεσα οφέλη και σημαντικά πλεονεκτήματα στη θεραπευτική αντιμετώπιση χρόνιων φλεγμονωδών ρευματικών παθήσεων όπως η ΡΑ.

Πρωτεΐνες οξείας φάσης. Μια από τις κύριες δράσεις της IL-6 είναι η παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης από τα ηπατοκύτταρα, όπως είναι για παράδειγμα η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και το αμυλοειδές Α του ορού (SAA-serum amyloid A)(1). Το SAA είναι το πρόδρομο μόριο της αμυλοειδογόνου πρωτεΐνης στην ΑΑ αμυλοειδωση (δευτεροπαθής ή αντιδραστική αμυλοειδωση) που παρατηρείται σε χρόνια νοσήματα, όπως στη ΡΑ(2). Διαγониδιακοί ποντικοί οι οποίοι υπερεκφράζουν IL-6 στα ηπατοκύτταρα, εμφανίζουν εναπόθεση αμυλοειδούς Α του ορού στο σπλήνα, στο ήπαρ και στους νεφρούς καταδεικνύοντας το σημαντικό ρόλο της IL-6 στην παθογένεια της νόσου(1).

Επιδίνη-Αναιμία. Άλλες πτυχές της αντίδρασης οξείας φάσης που ρυθμίζονται από την IL-6, είναι η παραγωγή επιδίνης(3), πτεπτιδίου που παράγεται από τα ηπατοκύτταρα και παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοίωση του σιδήρου(4). Η υπερ-παραγωγή επιδίνης παρεμβαίνει στις διαδικασίες απελευθέρωσης σιδήρου από τα μακροφάγα και απορρόφησης από το έντερο, με αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή αιμοσφαιρίνης και εμφάνιση αναιμίας(4).

Καρδιαγγειακός κίνδυνος. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ασθενείς με ΡΑ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου(5,6). Η καρδιαγγειακή νόσος ευθύνεται για το 35-50% της θνητότητας των ασθενών με ΡΑ, ενώ η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου είναι τα αγγειακά εγκεφαλικά νοσήματα(7). Η IL-6 διαφοροποιεί τα μεγακαρυοκύτταρα και αυξάνει την παραγωγή αιμοπεταλίων συμβάλλοντας στη δημιουργία θρόμβου(8,9). Επιπρόσθετα, υψηλά επίπεδα IL-6, πρωτεϊνών οξείας φάσεως, ινωδογόνου, CRP, αμυλοειδούς Α του ορού σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση(10).

Οστεοπόρωση. Η παραγωγή IL-6 σε καταστάσεις φλεγμονής αυξάνει τον κίνδυνο οστεοπόρωσης λόγω αύξησης της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών που οδηγεί σε απώλεια οστού. Η IL-6 ευθύνεται και για τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση στις γυναίκες. Έχει δείξει ότι οι IL-6 knockout ποντικοί, σε αντίθεση με φυσιολογικούς ποντικούς, δεν εμφανίζουν οστεοπόρωση μετά από ω-



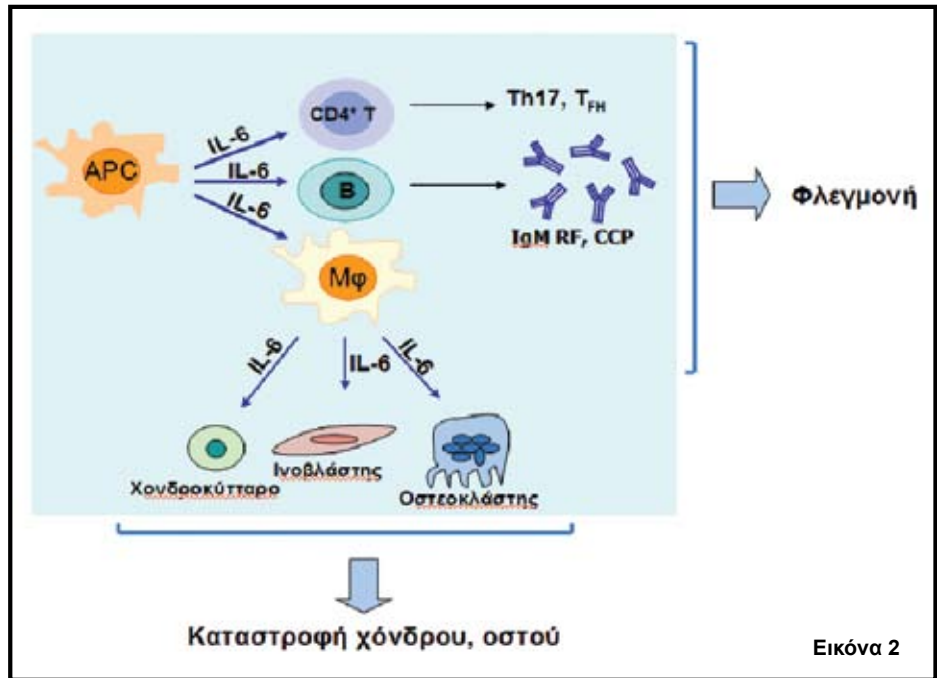
θηκεκτομή(11). (Εικόνα 2)

Αγγειίτιδα και συνδρόμου Sjogren.

Τέλος έχει αναφερθεί ότι η IL-6 εμπλέκεται στην ανάπτυξη διαφόρων μορφών αγγειίτιδας(12, 13), και στην παθογένεια του συνδρόμου Sjogren (SS) καθώς πρόσφατες μελέτες δείχνουν υψηλά ποσοστά IL-6 στο σίελο ασθενών SS και παρουσία Th17 κυττάρων στους σιελογόνους αδένες(14).

Ανασολή της IL-6.

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι μια φλεγμονώδης κυτταροκίνη η οποία, όπως φαίνεται από τα παραπάνω, διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η αναστολή της δράσης της IL-6 με το ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα την tocilizumab που στοχεύει τον υποδοχέα της, έχει πολλαπλά ευεργετικά αποτελέσματα σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με PA.



Εικόνα 2

Roche
We Innovate Healthcare

πρώτη θεραπεία για τη PA που στοχεύει τον υποδοχέα της IL-6

ΑΛΛΑΞΤΕ ΤΗ ΖΩΗ

των ασθενών με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

RoACTEMRA®
tocilizumab

Για την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος ανατρέξτε στη σελίδα

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Solomon A, Weiss DT, Schell M, Hrnac R, Murphy CL, Wall J, et al. Transgenic mouse model of AA amyloidosis. *Am J Pathol* 1999;154(4):1267-72.
- Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Leirisalo-Repo M. Amyloidosis as a cause of death in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(3):408-13.
- Nemeth E, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113(9):1271-6.
- Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008;112(2):219-30.
- del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44(12):2737-45.
- Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, Alamanos Y, Kostara C, Tselepis AD, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8(3):R82.
- Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108(24):2957-63.
- Jenkins BJ, Roberts AW, Greenhill CJ, Najdovska M, Lundgren-May T, Robb L, et al. Pathologic consequences of STAT3 hyperactivation by IL-6 and IL-11 during hematopoiesis and lymphopoiesis. *Blood* 2007;109(6):2380-8.
- Suematsu S, Matsuda T, Aozasa K, Akira S, Nakano N, Ohno S, et al. IgG1 plasmacytosis in interleukin 6 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(19):7547-51.
- Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999;99(16):2079-84.
- Poli V, Balena R, Fattori E, Markatos A, Yamamoto M, Tanaka H, et al. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *Embo J* 1994;13(5):1189-96.

Η συνέχεια της βιβλιογραφίας στην ιστοσελίδα μας www.megamed.gr