

Interleukina 6 – znaczenie biologiczne i rola w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów

Interleukin 6 – biological activities and role in rheumatoid arthritis pathogenesis

Ewa Kontny, Włodzimierz Maśliński

Zakład Patofizjologii i Immunologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Zakładu prof. dr hab. biol. Włodzimierz Maśliński, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Słowa kluczowe: interleukina 6, właściwości biologiczne, reumatoidalne zapalenie stawów.

Key words: interleukin 6, biological activities, rheumatoid arthritis.

Streszczenie

Interleukina 6 (IL-6) jest cytokiną pleiotropową, oddziałującą wielokierunkowo na komórki układu odporności wrodzonej i nabytej. Uznaje się ją za jeden z kluczowych czynników regulujących mechanizmy obronne organizmu. Główną rolą tej cytokiny jest inicjowanie i regulacja ostrej odpowiedzi zapalnej oraz ułatwianie rozwoju i ukierunkowanie odpowiedzi nabytej. Interleukina 6 wykazuje także wiele działań ogólnoustrojowych. Wzmożone wytwarzanie tej cytokiny promuje przejście reakcji zapalnej w fazę chroniczną i przyczynia się do rozwoju niektórych chorób. W artykule omówiono strukturę IL-6 i jej receptorów, drogi przekazywania sygnału aktywacyjnego, właściwości biologiczne tej cytokiny oraz rolę w rozwoju doświadczalnego zapalenia stawów u zwierząt i w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. Przedstawione dane wskazują, że w reumatoidalnym zapaleniu stawów blokowanie aktywności IL-6 może być użytecznym postępowaniem terapeutycznym i ma niezaprzeczalne uzasadnienie naukowe.

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą zapalną o podłożu autoimmunizacyjnym, w przebiegu której rozwija się zapalenie błony maziowej i postępuje proces destrukcji chrząstki i kości stawowej. W reumatoidalnym płynie stawowym gromadzą się przede wszystkim neutrofile, a w błonie ma-

Summary

Interleukin 6 (IL-6) is a pleiotropic cytokine exerting multidirectional effects on the cells of both innate and acquired immune systems. This cytokine is recognized as a key factor regulating the defence mechanisms of organisms. Its ability to initiate and regulate acute inflammation as well as to facilitate and direct an acquired immune response are the major functions of this cytokine. Interleukin 6 also exerts systemic effects. Overproduction of IL-6 mediates a shift from acute to chronic inflammation and is critical for the development of some diseases. The structure of IL-6 and its receptors, the signal transduction pathways and biological activities, as well as the implications of this cytokine in animal models of both arthritis and rheumatoid arthritis (RA) are reviewed. Currently available data show that IL-6 blockade will be a useful therapeutic strategy for RA patients and has scientific support.

ziowej aktywowane komórki układu immunologicznego (limfocyty B i T, makrofagi, komórki plazmatyczne i dendrytyczne), które migrują z krwi obwodowej i tworzą nacieki o różnym stopniu zorganizowania. Zmieniony metabolizm wykazują również synowocyty o fenotypie fibroblastów (*synovial like synoviocytes* – FLS) i chondrocyty, wywodzące się z linii mezenchymalnej, a także osteoklasty różnicujące się z prekursorów mie-

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Ewa Kontny, Zakład Patofizjologii i Immunologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel./faks +48 22 844 25 40

Praca wpłynęła: 3.02.2009 r.

loidalnych. Wszystkie te komórki współuczestniczą w przetrwałej odpowiedzi zapalnej i procesach destrukcyjnych [1].

W stawie reumatoidalnym liczne cytokiny, wytwarzane przede wszystkim przez synowioocyty (makrofagalne i fibroblastyczne) oraz limfocyty, funkcjonują w sieci oddziaływań, regulując wzajemnie swoją produkcję, migrację, przeżycie i czynność komórek [2]. Istotną rolę przypisuje się cytokinom prozapalnym należącym do rodzin: czynnika martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor α* – TNF- α), interleukiny 1 (IL-1), interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 12 i 23 (IL-12 i IL-23) wraz z cytokinami wykonawczymi (IL-17, IL-22) oraz podrodziną cytokin wykorzystujących wspólny łańcuch receptorowy γ c (IL-7, IL-15, IL-21) [2]. Czynniki martwicy nowotworów α nasila akumulację leukocytów i angiogenezę, podtrzymuje procesy destrukcyjne, indukuje wytwarzanie innych cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6) oraz przyczynia się do rozwoju zespołu metabolicznego. Spośród innych cytokin tej rodziny limfotoksyna β odgrywa główną rolę w organizacji ektopowej tkanki limfatycznej tworzącej się w błonie maziowej, czynniki wzrostu limfocytów B (BAFF i APRIL) regulują dojrzewanie, różnicowanie i aktywność tych komórek, przez co zwiększają wytwarzanie autooprzeciwciał, natomiast RANKL (*receptor activator of NF κ B ligand* – ligand RANK) jest niezbędny do wytwarzania osteoklastów resorbujących tkankę kostną. Interleukinie 1 przypisuje się przede wszystkim udział w destrukcji chrząstki i kości stawowej. Interleukina 18 należy do rodziny IL-1, aktywuje wiele typów komórek (limfocyty T, komórki NK, makrofagi, neutrofile), chroni je przed apoptozą, indukuje wytwarzanie cytokin (m.in. TNF- α , IFN- γ), moduluje czynność osteoklastów i chondrocytów, podtrzymuje zapalenie niezależnie od TNF- α , a na procesy destrukcyjne wpływa głównie za pośrednictwem IL-1. Interleukina 12 ukierunkowuje różnicowanie limfocytów T w komórki pomocnicze typu 1 (Th1), wytwarzające IFN- γ . Udział IL-12 i IFN- γ w patogenezie RZS jest kontrowersyjny, a badania wykonane u zwierząt z doświadczalnie wywołanym zapaleniem stawów wskazują na ich działanie regulacyjne – prozapalne we wczesnej fazie choroby, a przeciwzapalne w fazie ustalonej. Na podstawie wyników najnowszych badań istotną rolę w patogenezie RZS przypisuje się limfocytom Th17, wytwarzającym głównie IL-17. Także ta cytokina bierze udział w odpowiedzi zapalnej i procesach destrukcyjnych. Co ciekawe, IL-15 indukuje wytwarzanie IL-17, innych cytokin (TNF- α , IFN- γ) i chemokin, a należąca do tej samej podrodziny IL-7 podtrzymuje osteoklastogenezę. Interleukiny 15 i 17 utrzymują także homeostazę limfocytów i przeżycie komórek pamięci immunologicznej.

W leczeniu chorych na RZS stosuje się już terapie neutralizujące działanie TNF α i IL-1 β . Ich skuteczność jest jednak ograniczona, dlatego prowadzone są intensywne badania kliniczne, o różnym stopniu zaawansowania, oceniające skuteczność neutralizacji innych cytokin (np. IL-15, IL-17, IL-18), w tym także IL-6. W świetle nowo poznanych właściwości tej cytokiny leczenie polegające na zminimalizowaniu jej aktywności może stanowić alternatywę dla wielu osób chorych na RZS, zwłaszcza tych, u których nie uzyskuje się poprawy po terapii anty-TNF- α .

Odkrycie interleukiny 6

W latach 80. ubiegłego wieku odkryto obecność czynnika pobudzającego różnicowanie limfocytów B w komórki wydzielające immunoglobuliny i nazwano go czynnikiem 2 stymulującym komórki B. W 1986 r. sklonowano komplementarne DNA (cDNA) kodujące ten czynnik. Równocześnie w kilku ośrodkach zidentyfikowano białka, które wykazywały różne aktywności biologiczne, np. czynnik wzrostu komórek *hybrydoma* i *plazmocytoma*, czynnik stymulujący hepatocyty, czynnik 2 indukujący różnicowanie prekursorów mieloidalnych w makrofagi i granulocyty [3, 4]. Wkrótce okazało się, że wszystkie te białka są identyczne, dlatego nazewnictwo ujednociono, nadając im wspólną nazwę – interleukina 6.

Już te wczesne prace wskazywały, że IL-6 jest cytokiną plejotropową, o szerokim spektrum aktywności biologicznej. Obecnie wiadomo, że jej główną rolą jest udział w odpowiedzi immunologicznej i reakcji zapalnej oraz w krwiotworzeniu. Interleukina 6 jest wytwarzana przez różne rodzaje komórek:

- układu immunologicznego (limfocyty T i B, monocyty i komórki dendrytyczne),
- spoza tego układu, ale uczestniczące w odpowiedzi immunologiczno-zapalnej (fibroblasty, keratynocyty, komórki śródbłonna naczyń, zrębu szpiku),
- uczestniczące w przebudowie tkanki łącznej (osteoblasty, chondrocyty),
- inne komórki prawidłowe (mezangialne nerek, adipocyty, komórki mięśni),
- niektóre komórki nowotworowe [5–7].

Struktura interleukiny 6 i jej receptorów oraz przekazywanie sygnału aktywacyjnego

Interleukina 6 jest glikozylowanym polipeptydem o ciężarze cząsteczkowym 21–28 kDa, zbudowanym z 4 długich helis α połączonych pętlami. Jest typowym białkiem wydzielniczym, wytwarzanym łącznie z N-terminalnym peptydem sygnałowym. Gen kodujący IL-6 znajduje się na chromosomie 7 i zawiera 5 segmentów

kodujących (egzonów) [8]. W promotorze genu są sekwencje wiążące takie czynniki transkrypcyjne, jak NFκB, AP-1, C/EBP i CREB. Regulują one transkrypcję genu IL-6 w sposób zależny od typu komórki i czynnika aktywującego, przy czym CREB jest represorem, a pozostałe czynniki są aktywatorami transkrypcji [9–13]. Wytwarzanie IL-6 indukuje wiele czynników, głównie IL-1, ale także TNF-α, interferony, wirusy i lipopolisacharydy bakteryjne [13].

Interleukina 6 należy do grupy cytokin, które oddziałują na komórki poprzez receptory zbudowane z różnych łańcuchów α oraz wspólnego łańcucha β o ciężarze cząsteczkowym 130 kDa (gp130, CD130). Łańcuch α wiąże swoiście daną cytokinę, a łańcuch β przekazuje sygnał aktywacyjny do wnętrza komórki. Oprócz IL-6 tę grupę cytokin tworzą: IL-11, podjednostka p28 interleukiny 27, czynnik hamujący białaczkę (*leukemia inhibitory factor* – LIF), onkostatyna M, rzęskowy czynnik neurotropowy (*ciliary neurotrophic factor* – CNTF), kardiotropina 1 i neurotrofina 1 [14]. U człowieka gen kodujący łańcuch α receptora dla IL-6 (IL-6R/CD126) znajduje się na chromosomie 1, a funkcjonalny gen kodujący gp130 na chromosomie 5 [15]. W przypadku IL-6 kompleks receptorowy składa się z jednego łańcucha IL-6R o ciężarze cząsteczkowym 80 kDa oraz 2 cząsteczek gp130 [15–16]. Badania krystalograficzne wskazują, że kompleks ten może występować również w formie heksameru zawierającego 2 łańcuchy IL-6R przyłączające 2 cząsteczki IL-6 oraz 2 cząsteczek gp130 [15]. Chociaż gp130 nie wiąże samej IL-6, to w kompleksie receptorowym cytokina związana przez IL-6R jest również przyłączana przez 2 cząsteczki gp130, co znacznie zwiększa powinowactwo receptora. Łańcuch IL-6R występuje tylko na niektórych typach komórek (hepatocytach, neutrofilach, monocytach/makrofagach i niektórych limfocytach), a ekspresję gp130 wykazują niemal wszystkie komórki organizmu [15]. Komórki mające błonową formę IL-6R (mIL-6R) wiążą samą IL-6 i mogą bezpośrednio na nią odpowiadać, ponieważ po utworzeniu kompleksu mIL-6R/IL-6 z błonową formą gp130 sygnał jest przekazywany do wnętrza komórki, która związała tę cytokinę. Jest to rozpoznanie klasyczne w pozycji *cis*.

Jednak IL-6R występuje także w formie rozpuszczalnej (sIL-6R), powstającej przez enzymatyczne „odcinanie” błonowego IL-6R przez metaloproteazy ADAM10 i ADAM17, albo przez translację alternatywnego mRNA [15, 17]. Odmienne niż w przypadku innych cytokin (np. TNF-α), rozpuszczalny receptor nie neutralizuje IL-6, a kompleksy IL-6/sIL-6R aktywują komórki w taki sam sposób, jak sama IL-6. W takiej sytuacji obecne na powierzchni komórek cząsteczki gp130 wiążą kompleksy IL-6/sIL-6R i przekazują sygnał aktywacyjny, pomimo braku mIL-6R. Jest to rozpoznanie w pozycji *trans* (trans-

aktywacja). Ponieważ gp130 występuje powszechnie, IL-6 związana przez sIL-6R może wpływać na czynność wielu typów komórek. Wśród komórek ulegających transaktywacji przez IL-6/sIL-6R wymienia się m.in. limfocyty T, hematopoetyczne komórki progenitorowe, embrionalne komórki pnia, komórki nerwowe, mięśni gładkich, śródbłonna, keratynocyty, osteoklasty [15]. W warunkach fizjologicznych transaktywacja jest ograniczana przez rozpuszczalną formę gp130 (sgp130), która wychwytuje kompleksy IL-6/sIL-6R i zapobiega ich przyłączaniu do cząsteczek gp130 zakotwiczonych w błonie komórkowej. W surowicy osób zdrowych stężenie sgp130 (100–300 ng/ml) wielokrotnie przekracza stężenie sIL-6R (25–35 ng/ml) [15], dzięki czemu ten mechanizm regulacyjny jest zazwyczaj skuteczny. Zawodzi jednak, jeśli stężenia IL-6 i sIL-6R znacznie się zwiększają, np. w chorobach autoimmunizacyjnych (RZS, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, wrzodziejące zapalenie jelit/choroba Leśniowskiego-Crohna, stwardnienie rozsiane), nowotworowych (rak jelita grubego, chłoniak Hodgkina, szpiczak mnogi), neurodegeneracyjnych (choroba Alzheimera), płuc (astma, śródmiąższowe choroby płuc), infekcyjnych (posocznica, AIDS) [15].

Za przekazywanie sygnału aktywacyjnego do komórki odpowiada błonowa forma gp130 [3]. Cząsteczka gp130 nie wykazuje żadnej aktywności katalitycznej, ale aktywuje szlak przekazywania sygnału za pomocą kinaz tyrozynowych JAK (*Janus kinases*) oraz białek STAT (*signal transducers and activators of transcription*) [14, 18]. Nieaktywne kinazy JAK są stale przyłączone do podbłonowego odcinka łańcucha gp130. Po związaniu IL-6 przez receptor (zarówno przy rozpoznaniu *cis*, jak i *trans*), cząsteczki gp130 tworzą dimery, a kinazy JAK ulegają zbliżeniu, stają się aktywne enzymatycznie i fosforylują reszty tyrozynowe w wewnątrzkomórkowym odcinku łańcucha gp130. Do tych reszt przyłączane są białka STAT, które teraz stają się substratami dla kinaz JAK. Ufosforylowane białka STAT także ulegają dimeryzacji i są aktywne transportowane z cytoplazmy do jądra komórkowego, gdzie współdziałając z innymi czynnikami transkrypcyjnymi, regulują transkrypcję wielu genów.

Rodzinę kinaz JAK tworzą powszechnie występujące JAK1, JAK2 i TYK2 oraz JAK3, która występuje w komórkach hematopoetycznych. Zależnie od typu komórki IL-6 może aktywować kinazy JAK1, JAK2 lub TYK2 [14]. Do rodziny STAT należy 7 białek (STAT1, 2, 3, 4, 5a, 5b i 6). Z wyjątkiem STAT4 ekspresja pozostałych białek tej rodziny jest powszechna. W przekazywaniu sygnału ważny jest zatem nie tyle poziom ekspresji białek STAT, ile ich modyfikacje potranslacyjne (fosforylacja) umożliwiające tworzenie homo- i heterodimerów. Dimeryzacja STAT jest niezbędna do translokacji do jądra i przyłączania się do sekwencji regulatorowych genów. Skład dimerów decyduje o przyłą-

czaniu do określonych odcinków DNA. Interleukina 6 aktywuje głównie STAT3 i w mniejszym stopniu STAT1 [14, 18]. Wśród genów indukowanych przez IL-6 za pośrednictwem STAT wymienia się geny kodujące białka ostrej fazy (białko C-reaktywne, fibrynogen, α 1-antychymotrypsyna, α 2-makroglobulina, kwaśna α 1-glikoproteina, haptoglobina, hemopektyna), białka związane z metabolizmem tkanki łącznej (kolagenazy, tkankowe inhibitory metaloproteinaz), regulatory apoptozy (Bclx), czynniki transkrypcyjne (JunB, c-Fos, IRF-1, C/EBP δ) i wiele innych [3, 14].

W niektórych typach komórek (np. w miocytach i komórkach nowotworowych) IL-6 uruchamia także szlak przekazywania sygnału zależny od aktywności kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI-3K) i kinazy Akt. Ponieważ kinaza Akt fosforyluje i przez to unieczynnia proapoptotyczne białko Bad, IL-6 chroni tą drogą komórki przed śmiercią apoptotyczną. W przypadku komórek nowotworowych może się to przyczyniać do oporności na chemioterapeutyki [19]. Przyłączenie IL-6 do receptora aktywuje także fosfatazę tyrozynową SHP-2 (*SH2 containing tyrosine phosphatase 2*), która uczestniczy w aktywacji szlaku kinaz białkowych aktywowanych przez mitogen – MAPK (*mitogen activated protein kinases*), ale hamuje sygnał przekazywany przez gp130. U myszy pozbawionych fosfatazy SHP-2 białko gp130 jest stale aktywne, odpowiedź ostrej fazy wzmożona, dochodzi do limfadenopatii i splenomegalii [20].

Sygnał aktywacyjny uruchamiany przez IL-6 jest kontrolowany również przez inne mechanizmy regulacyjne. W 30–60 min po przyłączeniu IL-6 do receptora cały kompleks (IL-6/IL-6R/gp130) ulega endocytozie i degradacji w lizosomach, przez co komórka staje się areaktywna na IL-6 [14]. Wewnątrzkomórkowe białka z rodziny SOCS (*suppressor of cytokine signalling*) i PIAS (*protein inhibitor of STAT*) hamują natomiast aktywację komórek, działając na różnych etapach. Białka PIAS występują konstytutywnie, wiążą odpowiednie białka STAT i blokują ich aktywność transkrypcyjną, np. PIAS3 selektywnie hamuje STAT3 i ekspresję większości genów indukowanych przez IL-6. Podczas aktywacji komórek przez cytokiny białka STAT indukują m.in. transkrypcję genów kodujących białka SOCS. Białka SOCS łączą się z domeną katalityczną kinaz JAK, hamują ich aktywność enzymatyczną i zwrótnie blokują sygnał aktywacyjny inicjowany przez gp130 [14, 18]. W przypadku IL-6 najważniejszym negatywnym regulatorem przekazywania sygnału jest SOCS3 [18].

Interleukina 6 w odpowiedzi immunologiczno-zapalnej i procesach homeostazy

W eliminacji drobnoustrojów z organizmu uczestniczą mechanizmy odporności wrodzonej i nabytej. W od-

powiedzi wrodzonej biorą udział przede wszystkim komórki żerne (makrofagi, granulocyty, komórki tłuszczne, komórki dendrytyczne), a także inne typy komórek (śródbłonna, płytki krwi, fibroblasty), które współuczestniczą w rozwoju odpowiedzi zapalnej. Komórki żerne fagocytują mikroorganizmy i zabijają je wewnątrzkomórkowo poprzez mechanizmy tlenowe i pozatlenowe (dzięki enzymom, defensynom itd.). Odpowiedź wrodzona jest uruchamiana bardzo szybko i często jest tak skuteczna, że odpowiedź nabyta, rozwijająca się powoli, nie jest potrzebna. Odpowiedź nabytą inicjuje rozpoznanie antygeny przez limfocyty T i B, a jej skuteczność zależy od namnożenia tych komórek [1]. Interleukina 6 inicjuje i reguluje ostrą odpowiedź zapalną, ułatwia jej progresję w fazę przetrwałą, wpływa na przebieg odpowiedzi nabytej i wykazuje wiele działań ogólnoustrojowych. Bierze także udział w procesach krwiotworzenia, gdyż stymuluje komórki macierzyste hemopoety do tworzenia kolonii multipotencjalnych, indukuje różnicowanie megakariocytów w płytki krwi i proliferację tymocytów [3, 5, 13].

Do miejsc inwazji drobnoustrojów docierają jako pierwsze granulocyty, po nich migrują komórki jednojądrowe, monocyty różnicujące się w makrofagi tkankowe oraz limfocyty. Wyznaczanie leukocytów jest regulowane przez chemokiny i cząsteczki adhezyjne, które powodują przyleganie komórek do śródbłonna naczyń, toczenie się i diapedezę. Migracja komórek żernych do tkanek jest wczesnym i przemijającym zjawiskiem w rozwijającej się ostrej reakcji zapalnej. W tkankach komórki żerne ulegają aktywacji, dzięki czemu ich właściwości bakteriobójcze znacznie się nasilają. Neutrofile przeżywają w tkankach zaledwie 1–3 dni, po czym giną śmiercią apoptotyczną i są usuwane przez fagocytujące makrofagi. Dzięki temu tkanki są zabezpieczane przed uszkodzeniem i rozwojem lokalnej reakcji zapalnej. Interleukina 6 jest głównym czynnikiem wygaszającym migrację neutrofilów i równocześnie promującym naciekanie tkanek przez komórki jednojądrowe, które inicjują odpowiedź nabytą [21–24]. Podczas rozwijającej się ostrej reakcji zapalnej IL-6R jest uwalniany z powierzchni neutrofilów i w mniejszym stopniu z monocytów. Monocyty wytwarzają także sIL-6R poprzez translację alternatywnego mRNA [22]. Dzięki lokalnemu zwiększeniu stężenia sIL-6R, IL-6 transaktywuje komórki śródbłonna i zrębu tkanek do wytwarzania chemokin przyciągających komórki jednojądrowe (np. CCL2, CCL8) i równocześnie hamuje wytwarzanie chemokin przyciągających neutrofile (np. CXCL8) [23, 24]. Badania prowadzone na myszach wskazują, że proces ten jest zależny od aktywacji białka STAT3 [25]. Fakt, że u myszy pozbawionych genu kodującego IL-6 (IL-6^{-/-}) zarówno wytwarzanie chemokin, jak i migracja leukocytów do tkanek są zaburzone, przema-

wia dobitnie za udziałem IL-6 w procesie wynaczyniania [26]. Interleukina 6 zwiększa także wrażliwość neutrofilów na apoptozę [23, 24], hamuje wytwarzanie różnych cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1 β , GM-CSF, IFN- γ) [27], a zwiększa wytwarzanie cytokin i cząsteczek o działaniu przeciwzapalnym (antagonisty receptora dla IL-1, rozpuszczalnych receptorów TNF- α) [28].

Wczesną odpowiedzią na infekcję i uszkodzenia tkanek jest reakcja ostrej fazy, charakteryzująca się gwałtownym wytwarzaniem wielu białek. Wśród nich białko C-reaktywne i składniki dopełniacza uczestniczą w zabijaniu mikroorganizmów i usuwaniu umierających komórek, a inhibitory proteaz (α 1-antytrypsyna, α 1-antychymotrypsyna, α 2-antypłazmina) inaktywują hydrolazy uwalniane z komórek żernych, co chroni tkanki przed uszkodzeniem [29].

Większość białek ostrej fazy jest wytwarzana w wątrobie, a głównym czynnikiem indukujących ich syntezę jest IL-6, która aktywuje hepatocyty drogą klasyczną [5, 30]. W hepatocytach IL-6 za pośrednictwem białka STAT3 indukuje transkrypcję genu kodującego hepcydynę [31, 50]. Hepcydyna wiąże białko transportujące żelazo, zwane ferroportyną, co inicjuje jego degradację. W ten sposób hepcydyna hamuje uwalnianie żelaza z makrofagów i hepatocytów, a także jego zwrotną absorpcję w jelicie. W rezultacie stężenie żelaza w osoczu znacznie się zmniejsza. Podczas infekcji niedobór żelaza ogranicza namnażanie mikroorganizmów i jest jednym z mechanizmów obrony przeciwzakaźnej. Hipoferemia spowodowana wytwarzaniem hepcydyny często jednak prowadzi do niedokrwistości towarzyszącej stanom patologicznym (np. chorobom zapalnym) [33].

Powyższe obserwacje wskazują, że w ostrej odpowiedzi zapalnej IL-6 wykazuje istotne właściwości regulacyjne, kontrolując migrację i przeżycie leukocytów w tkankach, ograniczając wytwarzanie cytokin prozapalnych oraz indukując wytwarzanie białek ostrej fazy. Także w stanie zdrowia IL-6 działa homeostatycznie i przeciwzapalnie. Interleukina 6 jest miokiną wytwarzaną w znacznych ilościach przez komórki mięśni szkieletowych podczas wysiłku fizycznego. U osób zdrowych zarówno umiarkowany wysiłek fizyczny, jak i infuzje IL-6 hamują wytwarzanie TNF- α stymulowane endotoksyną [34]. Podanie IL-6 w stężeniach fizjologicznych zdrowym ochotnikom zwiększa w surowicy stężenie kortyzolu i cytokin przeciwzapalnych (IL-10, IL-1Ra), a także pobór glukozy przez tkanki obwodowe (mięśnie, tkankę tłuszczową), lipolizę i utlenianie kwasów tłuszczowych [34]. Niektóre z tych działań mogą wynikać z tego, że IL-6 hamuje wytwarzanie TNF- α i zwiększa wytwarzanie leptyny [35]. Najnowsze doniesienia wskazują jednak, że sama IL-6 może pełnić funkcję „czujnika” energetycznego, gdyż zwiększa aktywność kinazy

aktywowanej przez AMP i translokację transportera glukozy zależnego od insuliny (*insulin-dependent glucose transporter 4* – GLUT4) [34]. Te nowe obserwacje wskazują, że IL-6 może raczej chronić przed rozwojem insulinooporności i zespołu metabolicznego niż temu sprzyjać. Zagadnienie to jest jednak nadal przedmiotem dyskusji i wymaga dalszych badań [36]. Należy podkreślić, że u chorych na RZS poddanych terapii anty-IL-6 obserwowano często zmiany lipidogramu, ale nie towarzyszyły im powikłania sercowo-naczyniowe [37].

Jeśli IL-6 jest wytwarzana w nadmiarze i/lub długotrwale, to ułatwia progresję odpowiedzi immunologiczno-zapalnej w fazę przetrwałą, w której różne komórki akumulują się w tkankach i są utrzymywane w stanie aktywacji, co sprzyja rozwojowi odpowiedzi autoimmunizacyjnej i destrukcji tkanek/narządów. W przetrwałym zapaleniu IL-6 może podtrzymywać wynaczynianie neutrofilów, ich aktywność i przeżycie [38, 39]. Wpływa także na komórki prezentujące antygen, ponieważ promuje różnicowanie monocytów w makrofagi [5], a drogą zależną od aktywacji kinaz MAP hamuje dojrzewanie komórek dendrytycznych [23]. U myszy pozbawionych genu kodującego IL-6 stwierdza się w szpiku kostnym dziesięciokrotnie większą liczbę komórek dendrytycznych, ale ich czynność jest upośledzona. Wykazują one także zmniejszoną ekspresję receptora dla chemokin (CCR7), który ukierunkowuje ich migrację do węzłów limfatycznych [40]. Interleukina 6 hamuje także w komórkach dendrytycznych aktywność Na⁺/K⁺ ATPazy, co powoduje zakwaszenie endosomów, gdzie są przetwarzane antygeny, i prezentowanie ukrytych epitopów antygenowych [8]. W ten sposób IL-6 może wpływać wielokierunkowo na fazę inicjującą swoistą odpowiedź immunologiczną. Z jednej strony, modyfikując repertuar prezentowanych antygenów, może ułatwiać rozwój odpowiedzi autoreaktywnej, a z drugiej może sprzyjać tolerancji immunologicznej, ponieważ utrzymuje komórki dendrytyczne w stanie niepełnej dojrzałości.

Interleukina 6 promuje również migrację limfocytów T do tkanek, stymulując wytwarzanie chemokin przyciągających te komórki oraz indukując na nich ekspresję receptorów chemokinowych [23]. W krążeniu znaczny odsetek limfocytów T (35–45%) ma powierzchniowe receptory dla IL-6, dzięki czemu może odpowiadać na tę cytokinę drogą klasyczną, natomiast wśród limfocytów T naciekających tkanki zapalne (np. reumatoidalną błonę maziową, jelito w chorobie Leśniowskiego-Crohna) zaledwie 2–5% komórek wykazuje ekspresję tych receptorów, większość z nich ulega zatem transaktywacji [40]. Interleukina 6 chroni tą drogą naciekające limfocyty T przed apoptozą, indukując w nich ekspresję białek antyapoptotycznych (Bcl-2, Bclxl) [8, 23]. Warto przypomnieć, że m.in. przez apoptozę aktywowanych

limfocytów T jest wygaszana odpowiedź nabyta. W przypadku przewlekłych chorób zapalnych i autoimmunizacyjnych takie zjawisko jest niekorzystne, a u zwierząt zablokowanie transaktywacji limfocytów T przez kompleksy IL-6/sIL-6R zapobiega rozwojowi tych chorób [23]. Te właściwości IL-6 mogą być jednak korzystne w tych stanach patologicznych, w których odpowiedź nabyta jest mało skuteczna, np. w chorobach nowotworowych.

Wytwarzanie IL-6 jest ograniczane przez hormony płciowe. U osób po menopauzie i andropauzie obserwuje się zwiększone stężenie tej cytokiny we krwi. Przypuszcza się, że to zjawisko może być odpowiedzialne za zaburzenia towarzyszące starzeniu się i przypominające objawy charakterystyczne dla przetrwałych chorób zapalnych, tj. zmniejszenie aktywnie metabolizującej masy ciała, osteopenię, umiarkowaną anemię, zwiększenie stężenia CRP i amyloidu A, a zmniejszenie stężeń albuminy i całkowitego cholesterolu w surowicy [41].

Interleukina 6 ułatwia także migrację limfocytów T do miejsc, w których jest inicjowana swoista odpowiedź immunologiczna. W stanach gorączkowych, do których powstania IL-6 wybitnie się przyczynia, następuje masowe uwalnianie sIL-6R z leukocytów, transaktywacja śródbłonna i nasilona migracja dziewiczych limfocytów T poprzez żyłki z wysokim śródbłonkiem do obwodowych narządów limfatycznych, co zwiększa antygenowo swoistą odpowiedź limfocytów T. Podejmuje się próby wykorzystania tego zjawiska polegające na hipertermii całego ciała u chorych z zaawansowanymi nowotworami [42].

Interleukina 6 współdziała z IL-1 w aktywacji dziewiczych limfocytów T rozpoznających antygen i podtrzymuje ich proliferację [8]. Wpływa również na różnicowanie się limfocytów T w odrębne czynnościowo subpopulacje. Zwiększając wytwarzanie IL-2 i jej receptorów, podtrzymuje różnicowanie się cytotosycznych limfocytów T [13]. Badania *in vitro* oraz *in vivo* u myszy zdrowych wskazują, że IL-6 ukierunkowuje różnicowanie dziewiczych limfocytów TCD4⁺ w subpopulację Th2 [40]. Badania prowadzone u myszy z doświadczalnie wywołanymi zakażeniami, zapaleniem alergicznym lub zapaleniem stawów uwidaczniają natomiast bardziej złożony obraz, ponieważ zależnie od modelu IL-6 promuje powstawanie komórek Th1 lub Th2 i w różny sposób wpływa na odpowiedź zapalną [40]. Prozapalne lub przeciwzapalne właściwości IL-6 zależą od swoistości tkanki i czynników indukujących zapalenie, które tworzą mikrośrodowisko wytwarzające m.in. zestaw cytokin współdecydujących o kierunku różnicowania limfocytów T. Limfocyty Th1 wytwarzają IFN- γ i IL-2, wspomagają odpowiedź typu komórkowego i uczestniczą w odpowiedzi przeciw mikroorganizmom rozwijającym się wewnątrz komórek (np. wirusom). Limfocyty Th2 wytwarzają cytokiny (interleukiny 4, 5, 10 i 13), które są

czynnikami wzrostu i różnicowania limfocytów B, wspomagają głównie odpowiedź humoralną, uczestniczą w mechanizmach obronnych przeciw inwazjom pasożytniczym, ale także sprzyjają rozwojowi reakcji alergicznych.

Niedawno odkryte limfocyty Th17 wytwarzają cytokiny z rodziny IL-17 (IL-17A i IL-17F), IL-6, TNF- α , GM-CSF, IL-21, IL-22, IL-26, odgrywają główną rolę w odpowiedzi na infekcje grzybicze i bakteryjne, ale sprzyjają autoimmunizacji, przyczyniając się do rozwoju RZS, stwardnienia rozsianego i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [43]. U myszy różnicowanie w komórki Th17 jest inicjowane przez IL-6, TGF- β i IL-21, które aktywują STAT3 i indukują czynnik transkrypcyjny ROR γ t, charakterystyczny dla tych komórek. Z kolei IL-23, także aktywująca STAT3, podtrzymuje przeżycie i namnażanie się tych komórek *in vivo* [43]. Co ciekawe, indukowane przez IL-6 różnicowanie limfocytów T w linię Th17 jest zależne od szlaku aktywującego STAT3, ale niezależne od szlaku SHP-2/MAPK [44]. U ludzi różnicowanie w komórki Th17 jest słabiej poznane. Rolę inicjującą przypisuje się IL-6 i innym cytokinom (IL-1, IL-15). Wydaje się, że IL-23 jest konieczna do ich przeżycia, ale udział TGF- β w tych procesach jest kwestionowany [43]. Interleukina 6 sprzyja rozwojowi odpowiedzi autoimmunizacyjnej i osłabia mechanizmy wygaszające odpowiedź immunologiczną także na skutek tego, że w istotny sposób wpływa na regulatorowe limfocyty T (Treg). Badania u myszy wskazują, że IL-6: upośledza supresyjną aktywność komórek Treg [45, 46], osłabia wrażliwość komórek efektorowych na supresyjne działanie limfocytów Treg [47] oraz hamuje wytwarzanie *de novo* komórek Treg podczas odpowiedzi nabytej [45].

Interleukina 6 wpływa na odpowiedź humoralną, stymulując końcowe różnicowanie pobudzonych limfocytów B w komórki plazmatyczne wydzielające immunoglobuliny różnych klas [48]. W limfocytach B indukuje również ekspresję genów RAG, których produkty (endonukleazy) odgrywają kluczową rolę w rekombinacji genów immunoglobulinowych. W ten sposób IL-6 może inicjować proces, zwany redagowaniem receptorów, który umożliwia limfocytom B zmianę swoistości receptora immunoglobulinowego do antygeny, co może sprzyjać wytwarzaniu autooprzeciwciał [49]. Przemasują za tym obserwacje u myszy transgenicznych, u których przez wprowadzenie genu kodującego IL-6 powoduje się stałą nadprodukcję tej cytokiny (myszy TgIL-6). U takich zwierząt stwierdza się poliklonalną aktywność limfocytów B, wytwarzanie autooprzeciwciał o różnej swoistości, a także nowotwory wywodzące się z linii limfocytów B [8, 13]. Interleukina 6 jest także czynnikiem wzrostowym dla niektórych szpiczaków człowieka i niektórych nowotworów litych (np. raka

sutka, pęcherza, prostaty i komórek czerniaka). Indukuje również proliferację komórek mezangium w mezangialnym proliferacyjnym kłębuszkowym zapaleniu nerek. Ten stan patologiczny stwierdza się m.in. u myszy TgIL-6 [8]. Przez te właściwości IL-6 przyczynia się do rozwoju chorób nowotworowych i autoimmunizacyjnych.

Rola interleukiny 6 w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów

W surowicy chorych na RZS stężenia IL-6 i sIL-6R są większe niż u osób zdrowych i z chorobą zwyrodnieniową stawów (ChZS). W reumatoidalnym płynie stawowym są one znacznie większe niż w surowicy, co przemawia za lokalnym wytwarzaniem. Stężenie sIL-6R koreluje ze stopniem naciekania błony maziowej przez leukocyty [40], a stężenie IL-6 ze wskaźnikami aktywności choroby, objawami uogólnionymi (gorączką, niedokrwistością), ocenianą radiologicznie destrukcją stawów [8, 28], a także mianem czynnika reumatoidalnego (RF) klasy IgM i IgG [15]. U ludzi promotor genu kodującego IL-6 jest polimorficzny. U chorych na RZS niektóre genotypy są powiązane ze zwiększoną aktywnością choroby i jej występowaniem w młodszym wieku [29], co wskazuje, że przynajmniej u części chorych wzmożona produkcja IL-6 może być uwarunkowana genetycznie i może rzutować na kliniczny przebieg choroby. Stężenie sgp130 u chorych na RZS jest natomiast małe i podobne do stężenia w ChZS [40], co wskazuje, że w RZS transaktywacja komórek przez IL-6/sIL-6R nie jest skutecznie hamowana. U niektórych chorych na RZS spoza populacji kaukaskiej stwierdza się izoformę sgp130, zwaną białkiem RASP. U takich chorych występują autoprzeciwiata swoiste dla RASP, które mogą hamować zdolność tego białka do wygaszania transaktywacji komórek, gdyż w doświadczalnym zapaleniu stawów u zwierząt białko RASP wykazuje skuteczność terapeutyczną [40]. Wszystkie te obserwacje wskazują, że IL-6 uczestniczy w rozwoju zmian lokalnych, objawów uogólnionych i przyczynia się do wytwarzania autoprzeciwiat.

W stawie reumatoidalnym różne typy komórek (limfocyty, monocyty, fibroblasty, komórki śródbłonka) wytwarzają IL-6. Badania *in situ* wskazują, że głównym źródłem tej cytokiny mogą być limfocyty T lokalizujące się w błonie maziowej, ponieważ w tych komórkach ekspresja mRNA kodującego IL-6 jest najwyższa [8]. *In vitro* duże ilości tej cytokiny wydzielają reumatoidalne FLS. W tych komórkach produkcję IL-6 stymuluje wiele cytokin (TNF- α , IL-1 β , IL-17, TGF- β), chemokin [8], a także niektóre białka ostrej fazy [50]. Transkrypcja genu kodującego IL-6 jest w FLS zależna przede wszystkim od aktywności czynnika transkrypcyjnego NF κ B

[8, 50]. Komórki uczestniczące w lokalnej odpowiedzi immunologiczno-zapalnej (fibroblasty, chondrocyty, komórki śródbłonka) są pozbawione mIL-6R, ale są transaktywowane przez kompleksy IL-6/sIL-6R [13, 51], gdyż naciekające błonę maziową leukocyty dostarczają dużej ilości sIL-6R [52], a sgp130 jest zbyt mało, by przeciwdziałać temu zjawisku [40]. Interleukina 6 stymuluje tą drogą komórki śródbłonka naczyń do wytwarzania chemokin (np. CXCL8/IL-8, MCP-1) i indukuje ekspresję cząsteczek adhezyjnych, co powoduje naciekanie błony maziowej przez komórki układu immunologicznego [29]. Drogą klasyczną IL-6 powoduje proliferację FLS, a transaktywacja zwiększa tę odpowiedź [51]. Interleukina 6 stymuluje również reumatoidalne FLS do wytwarzania czynnika wzrostu śródbłonka (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), który pobudza angiogenezę [53]. W ten sposób IL-6 przyczynia się do przerostu błony maziowej, tworzenia łuszczki stawowej, podtrzymywania odpowiedzi zapalnej i procesów destrukcyjnych, ponieważ reumatoidalne FLS są aktywnymi uczestnikami tych zjawisk.

Interleukina 6 promuje procesy destrukcyjne, wpływając na osteoklastogenezę. Interleukina 6, tak jak i IL-1 β , TNF- α i IL-17, stymuluje wytwarzanie cytokiny RANKL, która indukuje ten proces [54]. Działa także drogą alternatywną, niezależną od RANKL, podczas której współdziała z czynnikiem stymulującym wytwarzanie kolonii makrofagów (M-CSF) i aktywuje prekursorów osteoklastów drogą klasyczną [55]. Poprzez transaktywację zwiększa aktywność resorpcyjną już wytworzonych osteoklastów [6, 10]. Wpływ IL-6 na metabolizm tkanki łącznej jest bardziej złożony, gdyż zwiększa ona zarówno wytwarzanie metaloproteaz (MMP) degradujących tę tkankę (w tym przypadku współdziała z IL-1), jak i tkankowych inhibitorów tych enzymów (TIMP) (co jest unikatową właściwością IL-6) [29]. Potwierdzeniem tych obserwacji jest fakt, że u chorych na RZS stężenie IL-6 koreluje zarówno ze stężeniem MMP, jak i TIMP [56]. Wydaje się, że IL-6 może wpływać katabolicznie na chondrocyty, ponieważ hamuje wytwarzanie przez nie agrekanu i kolagenu typu II [10], ale są też obserwacje temu przeczące [29]. Niemniej jednak, jej zdolność hamowania proliferacji chondrocytów przemawia za niekorzystnym wpływem na homeostazę chrząstki [57].

Niezaprzeczalnych dowodów potwierdzających niekorzystny wpływ nadprodukcji IL-6 na układ kostny dostarczają badania u myszy TgIL-6, u których stwierdza się zaburzenia w rozwoju szkieletu, upośledzone tworzenie płytki kostnej i centrów kostnienia w nasadach kości, czemu towarzyszy obniżona liczba komórek tworzących kość (osteoblastów) i nasiloną osteoklastogenezę i migracją osteoklastów ze szpiku do stawów [8, 58]. Należy podkreślić, że IL-6 może podtrzymywać odpo-

wiedź zapalną i procesy destrukcyjne także poprzez działanie pośrednie, promując różnicowanie limfocytów Th17. Dotychczas nie wyjaśniono, gdzie ten proces zachodzi *in vivo*. Wiadomo jednak, że IL-17 stymuluje różne komórki (neutrofile, monocyty/makrofagi, FLS) uczestniczące w odpowiedzi immunologiczno-zapalnej w stawie do wytwarzania cytokin, chemokin, mediatorów zapalenia, enzymów degradujących tkankę łączną, natomiast działa katabolicznie na chondrocyty [2].

Ze względu na działanie ogólnoustrojowe oraz nadmierne wytwarzanie uważa się, że u chorych na RZS interleukina 6 jest odpowiedzialna za wystąpienie gorączki, pobudzenie procesów katabolicznych prowadzących do kacheksji oraz za wtórną amyloidozę i anemię [28, 51]. Niedokrwistość, występująca u 30–70% chorych na RZS, może być spowodowana nadmiernym wytwarzaniem hepcydyny [31] oraz hamowaniem erytropoezy przez IL-6 i inne cytokiny prozapalne (TNF- α , IL-1 β) [59]. Za kluczową rolę IL-6 w powstawaniu niedokrwistości przemawia fakt normalizacji tego powikłania u chorych leczonych terapią neutralizującą działanie tej cytokiny oraz brak anemii u zwierząt pozbawionych genu IL-6 [51].

Wśród wielu białek ostrej fazy indukowanych przez IL-6 na uwagę zasługuje amyloid A, który nie tylko powoduje wtórną amyloidozę, ale także stymuluje reumatoidalne FLS do wytwarzania IL-6 [50]. To wskazuje, że w RZS produkcja IL-6 jest stale podtrzymywana przez mechanizmy zwrotne. Częstym powikłaniem w RZS jest osteoporoza zarówno spowodowana terapią steroidową, jak i rozwijająca się niezależnie od stosowania tych leków. Interleukina 6 może się przyczyniać do tego powikłania przez stymulowanie osteoklastogenezy.

Doświadczalne zapalenie stawów

Badania u zwierząt dostarczają dowodów, że IL-6 odgrywa istotną rolę w inicjowaniu zapalenia stawów i zaostrza przebieg choroby. W zapaleniu stawów indukowanym u zwierząt przez podanie kolagenu typu II (kolagenowe zapalenie stawów – KZS), tak jak i w RZS, stwierdza się nadmierne wytwarzanie IL-6, która poprzez transaktywację zwiększa wytwarzanie chemokin i naciekanie błony maziowej przez komórki jednojądrowe [51, 53]. Podanie zwierzętom (myszom, małpom naczelnym) przeciwciała swoistego dla IL-6R w fazie indukcji KZS łagodzi ostrość choroby, ale takiego działania nie ma, jeśli leczenie wprowadza się później [13, 28]. Należy podkreślić, że przeciwciała swoiste dla IL-6R hamuje aktywację komórek drogą klasyczną oraz transaktywację przez IL-6.

Podobne efekty terapeutyczne uzyskuje się po wprowadzeniu myszom genów kodujących białka, które hamują przekazywanie sygnału przez IL-6, np. genu kodują-

cego SOCS3 lub nieaktywny STAT3 [8], natomiast u myszy z mutacją punktową w cząsteczce gp130 rozwija się spontaniczne autoimmunizacyjne zapalenie stawów [60]. Mutacja ta powoduje, że do cząsteczki gp130 nie przyłącza się fosfataza tyrozynowa SHP-2, która hamuje sygnał aktywacyjny, co nasila działanie IL-6. W przeciwieństwie do tego myszy pozbawione genu kodującego IL-6 (IL-6 $-/-$) są w większości odporne na KZS, a jeśli dochodzi do rozwoju choroby, to pojawia się ona później niż u myszy IL-6 $+/+$ i ma łagodny przebieg [8, 51, 52]. Obserwuje się także preferencyjne różnicowanie limfocytów T w subpopulację Th2 [13]. W innych modelach doświadczalnych, np. w zapaleniu stawów indukowanym metylovaną albuminą bydłą lub zymosanem, niedobór IL-6 spowodowany usunięciem genu kodującego tę cytokinę również sprawia, iż przebieg choroby jest łagodny, odpowiedź zapalna nie przechodzi w fazę przetrwałą, nie rozwijają się procesy destrukcyjne, miano autooprzeciwciał jest niskie, a wytwarzanie cytokin przez limfocyty Th2 jest nasilone [8, 13, 28]. U myszy IL-6 $-/-$ oporność na KZS przetłumuje tylko podanie kompleksów IL-6/sIL-6R, a nie samej IL-6 [51, 52], co potwierdza kluczową rolę transaktywacji w indukowaniu choroby. Przemawia za tym także skuteczność leczenia zwierząt za pomocą rozpuszczalnej formy gp130, która wybiórczo hamuje ten proces [40, 53].

Podsumowanie

Interleukina 6 wywiera wielokierunkowy wpływ na komórki układu odporności wrodzonej i nabytej. Odgrywa kluczową rolę w zapoczątkowaniu i rozwoju ostrej odpowiedzi zapalnej, aktywując komórki drogą klasyczną. Ułatwia także rozwój odpowiedzi nabytej i ukierunkowuje jej przebieg. Działa również ogólnoustrojowo: jest endogennym pirogenem, głównym czynnikiem indukującym wytwarzanie białek ostrej fazy, reguluje metabolizm żelaza, bierze udział w procesach metabolicznych. Jeśli wytwarzanie tej cytokiny jest nadmierne i/lub długotrwałe, to transaktywuje ona komórki, co ułatwia przejście ostrej reakcji zapalnej w fazę przetrwałą, sprzyja rozwojowi autoreaktywnej odpowiedzi immunologicznej oraz powikłaniom o charakterze uogólnionym. Z tych powodów interleukinie 6 przypisuje się istotną rolę w patogenezie chorób zapalnych i autoimmunizacyjnych.

Niezaprzeczalnych dowodów przemawiających za kluczową rolę IL-6 w patogenezie zapalenia stawów dostarczyły badania u zwierząt poddanych modyfikacjom genetycznym, powodującym stałą nadprodukcję IL-6 bądź całkowite wyeliminowanie tej cytokiny. Brak IL-6 uodparnia zwierzęta na rozwój doświadczalnie indukowanego zapalenia stawów, a stała aktywacja

szlaku przekazywania sygnału swoistego dla tej cytokiny powoduje spontaniczne zapalenie stawów o podłożu autoimmunizacyjnym. U zwierząt postępowanie polegające na całkowitym hamowaniu sygnału indukowanego przez IL-6, jak również wybiórcze hamowanie transaktywacji przynoszą korzyść terapeutyczną. Leczenie chorych na RZS przeciwciałem swoistym dla IL-6R (tocilizumabem), które blokuje oddziaływanie IL-6 poprzez drogę klasyczną i transaktywację jest skuteczne w opanowaniu objawów aktywnego procesu chorobowego, może również spowalniać postęp procesów destrukcyjnych i nie jest obciążone poważnymi działaniami niepożądanymi [37]. Ważną obserwacją jest fakt, że leczenie tocilizumabem nie zwiększa ryzyka rozwoju zakażeń oportunistycznych, w tym gruźlicy, co zdarza się w przypadku stosowania innych terapii biologicznych [37]. Interleukinie 6 przypisuje się udział w procesach metabolicznych (np. gospodarce lipidowej), a to działanie jest zależne od aktywacji komórek drogą klasyczną, dlatego też jest możliwe, że selektywne blokowanie transaktywacji może być bezpieczniejsze dla chorych. Niezbędne są jednak dalsze badania wyjaśniające udział IL-6 w procesach metabolicznych, a także znaczenie obu dróg aktywacji komórek przez tę cytokinę w patogenezie różnych chorób. Ich zrozumienie pozwoli decydować, jaki rodzaj terapii anty-IL-6 jest bardziej pożądanym. Leki biologiczne (np. białko chimeryczne sgp130Fc) hamujące selektywnie transaktywację komórek przez IL-6 są obecnie oceniane w badaniach przedklinicznych [15].

Artykuł został przygotowany we współpracy z firmą Roche Polska Sp. z o.o.

Piśmiennictwo

- Kontny E, Maśliński W. Zburzenia immunologiczne w patogenezie chorób reumatycznych. W: Reumatologia kliniczna. Zimmermann-Górska I (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 101-131.
- Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2008; 118: 3537-3545.
- Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res* 2002; 4 (Suppl 3): S233-S242.
- Shabo Y, Lotem J, Rubinstein M, et al. The myeloid blood cell differentiation-inducing protein MGI-2A is interleukin-6. *Blood* 1988; 72: 2070-2073.
- Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Natl Clin Pract Rheumatol* 2006; 11: 619-626.
- Tamura T, Udagawa N, Takahashi N, et al. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 11924-11928.
- Romano M, Sironi M, Toniatti C, et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* 1997; 6: 315-325.
- Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; 13: 357-368.
- Akira S, Isshiki H, Nakajima T, et al. Regulation of expression of the interleukin 6 gene: structure and function of the transcription factor NF-IL-6. *Ciba Found Symp* 1992; 167: 47-62.
- Vanden Berghe W, Vermeulen L, De Wilde G, et al. Signal transduction by tumor necrosis factor and gene regulation of the inflammatory cytokine interleukin-6. *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 1185-1189.
- Xiao W, Hodge DR, Wang L, et al. NF-kappaB activates IL-6 expression through cooperation with c-Jun and IL-6-AP1 site, but is independent of its IL-6-NFkappaB regulatory site in autocrine human multiple myeloma cells. *Cancer Biol Ther* 2004; 3: 1007-1017.
- Pritts T, Hungness E, Wang Q, et al. Mucosal and enterocyte IL-6 production during sepsis and endotoxemia – role of transcription factors and regulation by the stress response. *Am J Surg* 2002; 183: 372-383.
- Park JY, Pillinger MH. Interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007; 65 (Suppl 1): S4-S10.
- Heinrich PC, Behrmann I, Müller-Newen G, et al. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J* 1998; 334: 297-314.
- Rose-John S, Waetzig GH, Scheller J, et al. The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 613-624.
- Grotzinger J. Molecular mechanisms of cytokine receptor activation. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1592: 215-223.
- Müllberg J, Schoolnik H, Stoyan T, et al. The soluble interleukin-6 receptor is generated by shedding. *Eur J Immunol* 1993; 23: 473-480.
- Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol* 2007; 178: 2623-2629.
- Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 2003; 374: 1-20.
- Ohtani T, Ishihara K, Atsumi T, et al. Dissection of signaling cascades through gp130 in vivo: reciprocal roles of STAT3- and SHP2-mediated signals in immune responses. *Immunity* 2000; 12: 95-105.
- Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, et al. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol* 2003; 24: 25-29.
- McLoughlin RM, Hurst SM, Nowell MA, et al. Differential regulation of neutrophil-activating chemokines by IL-6 and its soluble receptor isoforms. *J Immunol* 2004; 172: 5676-5683.
- Jones SA. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol* 2005; 175: 3463-3468.
- Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 (Suppl 2): S2-S8.
- Fielding CA, McLoughlin RM, McLeod L, et al. IL-6 regulates neutrophil trafficking during acute inflammation via STAT3. *J Immunol* 2008; 181: 2189-2195.
- Romano M, Sironi M, Toniatti C, et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* 1997; 6: 315-325.

27. Xing Z, Gauldie J, Cox G, et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* 1998; 101: 311-320.
28. Choy E. Interleukin 6 receptor as a target for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl II): ii68-ii69.
29. Cronstein BN. Interleukin-6. A key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007; 65 (Suppl 1): S11-S15.
30. Streetz KL, Wüdstefeld T, Klein C, et al. Mediators of inflammation and acute phase response in the liver. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002; 47: 661-673.
31. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113: 1271-1276.
32. Verga Falzacappa MV, Vujic Spasic M, Kessler R, et al. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. *Blood* 2007; 109: 353-358.
33. Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004; 113: 1251-1253.
34. Pedersen BK. IL-6 signalling in exercise and disease. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 1295-1297.
35. Ohsugi Y. Recent advances in immunopathophysiology of interleukin-6: an innovative therapeutic drug, tocilizumab (recombinant humanized anti-human interleukin-6 receptor antibody), unveils the mysterious etiology of immune-mediated inflammatory diseases. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 2001-2006.
36. Andersen K, Pedersen BK. The role of inflammation in vascular insulin resistance with focus on IL-6. *Horm Metab Res* 2008; 40: 635-639.
37. Tuchocka A, Puszczewicz M. Rola tocilizumabu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów na tle znaczenia patogenetycznego interleukiny 6 w rozwoju choroby. *Reumatologia* 2008; 46: 140-150.
38. Biffl WL, Moore EE, Moore FA, et al. Interleukin-6 delays neutrophil apoptosis. *Arch Surg* 1996; 131: 24-30.
39. Lally F, Smith E, Filer A, et al. A novel mechanism of neutrophil recruitment in a coculture model of the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3460-3469.
40. Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol* 2006; 80: 227-236.
41. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000; 51: 245-270.
42. Evans SS, Fisher DT, Skitzki JJ, Chen Q. Targeted regulation of a lymphocyte-endothelial-interleukin-6 axis by thermal stress. *Int J Hyperthermia* 2008; 24: 67-78.
43. Mills KH. Induction, function and regulation of IL-17-producing T cells. *Eur J Immunol* 2008; 38: 2636-2649.
44. Nishihara M, Ogura H, Ueda N, et al. IL-6-gp130-STAT3 in T cells directs the development of IL-17+ Th with a minimum effect on that of Treg in the steady state. *Int Immunol* 2007; 19: 695-702.
45. Dominitzki S, Fantini MC, Neufert C, et al. Cutting edge: trans-signaling via the soluble IL-6R abrogates the induction of FoxP3 in naive CD4+CD25- T cells. *J Immunol* 2007; 179: 2041-2045.
46. Wan S, Xia Ch, Morel L. IL-6 produced by dendritic cells from lupus-prone mice inhibits CD4+CD25+ T cell regulatory functions. *J Immunol* 2007; 178: 271-279.
47. Pillemer BB, Xu H, Oriss TB, et al. Deficient SOCS3 expression in CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells and SOCS3-mediated suppression of Treg function. *Eur J Immunol* 2007; 37: 2082-2089.
48. Jego G, Pascual V, Palucka AK, Banchereau J. Dendritic cells control B cell growth and differentiation. *Curr Dir Autoimmun* 2005; 8: 124-139.
49. Hillion S, Youinou P, Jamin C. Peripheral expression of RAG in human B lymphocytes in normal and pathological conditions is dependent on interleukin-6. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 415-420.
50. Koga T, Torigoshi T, Motokawa S, et al. Serum amyloid A-induced IL-6 production by rheumatoid synoviocytes. *FEBS Lett* 2008; 582: 579-585.
51. Lipsky PE. Interleukin-6 and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 (Suppl 2): S4-S8.
52. Scheller J, Ohnesorge N, Rose-John S. Interleukin-6 trans-signalling in chronic inflammation and cancer. *Scand J Immunol* 2006; 63: 321-329.
53. Jones SA, Richards PJ, Scheller J, Rose-John S. IL-6 transsignalling: the in vivo consequences. *J Interferon Cytokine Res* 2005; 25: 241-253.
54. Hashizume M, Hayakawa N, Mihara M. IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF-alpha and IL-17. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1635-1640.
55. Kudo O, Sabokbar A, Pocock A, et al. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone* 2003; 32: 1-7.
56. Klimiuk PA, Sierakowski S, Gińdzieńska-Sieśkiewicz, et al. Przydatność oznaczania w surowicy krwi stężeń interleukiny 6 (IL-6), metaloproteinaz i ich tkankowych inhibitorów w ocenie aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2005; 43: 239-242.
57. Jikko A, Wakisaka T, Iwamoto M, et al. Effects of interleukin-6 on proliferation and proteoglycan metabolism in articular chondrocyte cultures. *Cell Biol Int* 1998; 22: 615-621.
58. De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A, et al. Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice. A model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3551-3563.
59. Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, et al. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999; 92: 153-160.
60. Atsumi T, Ishikara K, Kamimura D, et al. A point mutation of Tyr-759 in interleukin 6 family cytokine receptor subunit gp130 causes autoimmune arthritis. *J Exp Med* 2002; 196: 979-990.