

Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico

Publio Giovanni Saavedra Ramírez¹, Gloria María Vásquez Duque², Luis Alonso González Naranjo³

RESUMEN

Las citocinas son moléculas de comunicación intercelular. Exhiben una gran cantidad de funciones en diferentes sistemas y procesos orgánicos; en particular, ejercen una acción muy importante en los mecanismos que producen la inflamación. La interleucina-6 es una molécula pleiotrópica con acciones proinflamatorias y antiinflamatorias. Diversas fuentes de evidencia la vinculan de modo importante y directo con la fisiopatología de diferentes enfermedades autoinmunes. Este artículo revisa las bases moleculares y los diversos efectos biológicos de esta citoquina, así como la experiencia clínica acumulada hasta la fecha con terapias dirigidas al bloqueo de sus acciones proinflamatorias en pacientes con artritis reumatoide.

PALABRAS CLAVE

Artritis Reumatoide; Autoinmunidad; Inflamación; Interleucina-6

SUMMARY

Interleukin-6: friend or foe? Basis to understand its utility as a therapeutic target

Cytokines are intercellular communication molecules. They exhibit a great range of actions in different systems and organic processes, notably in the mechanisms that produce the inflammatory response. Interleukin-6 is a pleiotropic cytokine with both pro-inflammatory and anti-inflammatory functions. Evidence links this cytokine in an important and direct way with the pathophysiology of diverse autoimmune diseases, in particular, rheumatoid arthritis. This is a review of the molecular basis and the biological effects of interleukin-6. The clinical experience accumulated with therapies that block its pro-inflammatory actions in patients with rheumatoid arthritis are also included.

¹ Médico Internista y Reumatólogo, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.

² Jefa de la Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Sección de Inmunogenética, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.

³ Profesor, Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Luis Alonso González; lagnvvn@hotmail.com

Recibido: julio 02 de 2010

Aceptado: septiembre 30 de 2010

KEY WORDS

Arthritis, Rheumatoid; Autoimmunity; Inflammation; Interleukin-6

INTRODUCCIÓN

Las citocinas son moléculas de comunicación intercelular producidas por una gran variedad de tipos celulares. Sus acciones pueden ser autocrinas, paracrinas y endocrinas. Su misión es mediar muchas de las funciones de las células encargadas de la inmunidad innata y adquirida. Están involucradas en el desarrollo, crecimiento y activación de las células del sistema inmunológico y en la ejecución de la respuesta inflamatoria. Sus concentraciones son muy altas en sitios con inflamación activa, como las articulaciones sinoviales de pacientes con artritis reumatoide (AR) (1-3). Las citocinas también están comprometidas con el desarrollo de las células hematopoyéticas. En el amplio campo de la autoinmunidad, el conocimiento cada vez mayor de sus diversas funciones, sus receptores, señales de transducción y células diana específicas ha llevado al desarrollo de tratamientos efectivos que han ampliado el horizonte terapéutico en enfermedades tales como la AR, el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren y las vasculitis sistémicas. Ya hemos comprobado los beneficios de los fármacos bloqueadores del factor de necrosis tumoral, las terapias anti-CD20 y más recientemente aquellos encargados de bloquear la coestimulación. Ahora nos encaminamos hacia el uso de una nueva clase de moléculas cuyo objetivo es atenuar las acciones proinflamatorias de la interleucina-6 (IL-6).

INTERLEUCINA-6

La IL-6 es producida por diversos tipos celulares: monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, fibroblastos, células endoteliales, sinoviocitos, células de la glía, adipocitos y células epiteliales intestinales, entre otras (4). Los principales estímulos para su síntesis y liberación son las infecciones por ciertos microorganismos, particularmente virus y bacterias (lipopolisacárido bacteriano) y la acción de otras citocinas, como la IL-1, TNF- α y el factor de crecimiento derivado de las

plaquetas. Asimismo, sus principales objetivos o dianas celulares son los linfocitos T y B, las células epiteliales, los monocitos/macrófagos y los hepatocitos (1,2,5-8). Es una citocina pluripotencial ya que tiene acciones tanto proinflamatorias como antiinflamatorias. En la actualidad se la reconoce como el principal mediador de la respuesta de fase aguda; también posee efectos antiinflamatorios al ejercer un control parcial sobre la producción de IL-1 y TNF- α (9,10). A diferencia de la IL-1 y el TNF- α , que poseen acciones proinflamatorias, los efectos de la IL-6 en la inmunidad dependen del contexto y de su concentración local, así como de la presencia o ausencia de otras proteínas reguladoras que actúan en la vía de transducción de señales, o de la concentración de su receptor soluble (9,10).

FUNCIONES DE LA IL-6

Esta citocina ejerce diferentes acciones hematológicas, inmunológicas, en el hígado, endocrinológicas y metabólicas. La IL-6 es la principal estimuladora de la producción de la mayoría de las proteínas de fase aguda, como, por ejemplo: proteína C-reactiva, amiloide sérico A, ceruloplasmina, haptoglobina, hemopexina, ferritina, algunas proteínas del sistema del complemento, diferentes proteínas de la cascada de la coagulación y del sistema fibrinolítico, etc. (11).

La IL-6 es, junto con IL-1, TNF- α e interferón gamma, un regulador importante de la termogénesis corporal y su papel como pirógeno endógeno está ampliamente demostrado. De hecho, se sabe que la IL-6 secretada en el tallo cerebral es indispensable para la producción de las etapas finales que conducen a la fiebre (12,13).

La IL-6 juega un papel importante en la patogénesis de la anemia de las enfermedades crónicas al inducir la producción hepática de hepcidina, que inhibe la absorción intestinal (duodenal) de hierro. Además, induce la expresión de ferritina, que promueve el almacenamiento y retención del hierro dentro de los macrófagos (14). La IL-6 coestimula el crecimiento de diferentes colonias de precursores hematopoyéticos; promueve el crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos e interviene en la proliferación y maduración de la serie megacariocítica (15).

En el sistema nervioso, la IL-6 es importante en la fisiología de la nocicepción y en la fisiopatología

del dolor porque parece ser uno de los estimulantes más poderosos del eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal de los seres humanos (16). Su administración subcutánea a voluntarios sanos lleva a una hipertrofia de las glándulas suprarrenales mediada por el aumento en la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) lo cual resulta en un incremento del nivel plasmático de cortisol y, a su vez, el cortisol ejerce un control negativo sobre la secreción de IL-6. Asimismo, se ha demostrado que la administración de hidrocortisona y dexametasona atenúa la elevación de los niveles plasmáticos de IL-6 inducidos por el ejercicio (17).

En el sistema inmune, la IL-6 promueve la diferenciación y maduración de los linfocitos T y B, estimula la producción de inmunoglobulinas por parte de las células B, inhibe la secreción de citocinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-1. En este sentido, la IL-6 tiene acciones antiinflamatorias y, junto con el aumento en la producción del cortisol, ayuda a controlar la respuesta inflamatoria (1, 2,4,17). También induce la liberación del antagonista del receptor de la IL-1 y del receptor soluble del TNF- α (9).

En los huesos la IL-6 promueve la diferenciación de monocitos/macrófagos en osteoclastos, potencia la actividad de la agreganasa lo cual incrementa el rompimiento de los proteoglicanos; por consiguiente, favorece el desarrollo de osteoporosis yuxtarticulada y el daño erosivo observado en la AR (3,9). También induce la expresión de RANKL (por la sigla en inglés de *receptor activator for nuclear factor κ B ligand*), un factor esencial para la diferenciación y estimulación de la actividad y supervivencia de los osteoclastos (18).

En las células del endotelio vascular, la IL-6 promueve la activación mediante el aumento en la expresión de selectina-E, moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1, por la sigla en inglés de *intercellular adhesion molecules*), moléculas de adhesión de las células vasculares (VCAM-1, por la sigla en inglés de *vascular cells adhesion molecules*) y promueve la liberación de otros mediadores proinflamatorios por parte de dichas células (19). También estimula la producción por parte de fibroblastos sinoviales del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por la sigla en inglés de *vascular endothelial growth factor*), que es importante en la fisiopatología de la AR (1, 2, 19).

La IL-6 se encuentra también involucrada en la patogénesis de ciertos fenómenos asociados con sepsis grave y otras enfermedades críticas, como, por ejemplo, alteración del estado mental y fatiga, hiperglucemia, resistencia a la insulina, disfunción miocárdica, atrofia muscular esquelética, anorexia y caquexia del cáncer (4,17). En pacientes sépticos, la concentración circulante elevada de IL-6 se correlaciona significativamente con un incremento en el riesgo de muerte. La administración temprana y a dosis intermedias de un anticuerpo monoclonal anti-IL-6, mejora la sobrevida en modelos animales de sepsis inducida por la ligadura y perforación del ciego (4,20).

Por último, evidencias recientes indican que IL-6 promueve el desarrollo de células T-ayudadoras 17. Dichas células producen la citocina IL-17, una citocina proinflamatoria que ayuda al reclutamiento de otras células del sistema inmune en los tejidos periféricos y ejerce un efecto patogénico en diferentes enfermedades autoinmunes (21).

IL-6, RECEPTOR DE IL-6, RECEPTOR SOLUBLE Y TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES

La IL-6 es una glicoproteína de 21 a 28 kDa y 184 aminoácidos, codificada por un gen ubicado en el brazo corto del cromosoma 7 (8,9,17). Posee una estructura helicoidal y comparte similitudes con otras citocinas: IL-11, factor inhibidor de la leucemia, factor neurotrópico ciliar, oncostatina M, cardiotropina-1 y la citocina similar a cardiotropina, IL-27, IL-31, neurotropina-1/factor 3 estimulador de células B (4,8,9,22). Juntas conforman la superfamilia de citocinas de la IL-6 o familia de la gp130. Además de compartir una homología estructural, dichas citocinas usan una vía común de transducción de señales (gp130) para estimular la activación celular. Todas las citocinas que forman parte de esta superfamilia se unen a receptores de la superficie celular y a receptores solubles (8,22). El receptor humano de la IL-6 (IL-6R) es una glicoproteína de membrana tipo I de 80 kDa que se une a la IL-6 con baja afinidad (17). Este receptor exhibe un patrón de expresión altamente definido y en gran medida confinado a ciertos tipos celulares como los monocitos/macrófagos, algunos leucocitos y los hepatocitos (8,23).

El IL-6R no posee un dominio intracelular de transducción de señales; por lo tanto, la unión de la IL-6 con su receptor no promueve la activación celular; ello indica que el solo hecho de que una célula posea un receptor de superficie para IL-6 no es suficiente para inducir una respuesta activadora. El IL-6R también puede encontrarse en forma soluble (sIL-6R), producto del rompimiento proteolítico que conduce a su liberación de la membrana celular o por medio de una ensambladura alternativa en su gen (8,17). Este receptor soluble es capaz de fijar la IL-6 circulante y contribuye junto con IL-6R a la activación celular. Mientras que en la mayoría de los casos los receptores solubles compiten con las proteínas unidas a la membrana por la unión con el ligando, el IL-6R funciona como un agonista (8). Para que se genere dicha activación celular, la IL-6 debe unirse primero a IL-6R en la superficie celular o a sIL-6R y luego este complejo se asocia a otra glicoproteína de la superficie celular, la gp130, que se encarga de la transducción de señales (17,22,23). Para que pueda tener lugar el fenómeno de transducción de señales, el complejo IL-6/IL-6R/gp130 debe unirse a otro complejo IL-6/IL-6R/gp130 (22,23).

A diferencia de la expresión restringida de IL-6R, la gp130 tiene una distribución mucho más amplia y se expresa en la mayoría de los tipos celulares (22,23). Esta capacidad que posee la IL-6 de inducir efectos activadores en otras células que no tienen un IL-6R de membrana celular sino por medio de la unión de un complejo IL-6/sIL-6R/gp130 se conoce como "trans-señalamiento" o "transactivación" (22,24). El trans-señalamiento de la IL-6 le confiere la capacidad de desencadenar respuestas en una amplia variedad de células que de otra forma permanecerían sin respuesta a la IL-6 misma (23). Esto es evidente en los sitios de inflamación donde las células estromales residentes exhiben un fenotipo predominantemente gp130+IL-6R- 8 (23).

Aunque la importancia del trans-señalamiento *in vivo* apenas se encuentra emergiendo, diferentes estudios han demostrado que sIL-6R se encuentra implicado en las actividades de migración, activación y apoptosis de los leucocitos. Se ha encontrado además una forma soluble de gp130 (sgp130) que previene la señalización efectuada por la gp130 unida a la membrana (23). Esta sgp130 inhibe solamente los efectos de la

IL-6 mediados por sIL-6R, pero no por aquellos transmitidos vía su receptor de membrana (IL-6R) (8). La transducción de señales que tiene lugar luego de la estimulación de gp130 debido a la interacción de IL-6 con su receptor, puede ocurrir por medio de dos vías principales. La primera involucra a varios miembros de la familia de proteínas tirosina-quinazas Jak (por la sigla en inglés de *Janus associated kinases*) particularmente a Jak1, Jak2 y TYK2 (por la sigla en inglés de *tyrosine kinase* 2). La activación de estas quinazas conduce a la fosforilación y activación de dos miembros de la familia STAT (por la sigla en inglés de *signal transducers and activators of transcription*) de factores de transcripción (transductores de señales y activadores de la transcripción), entre ellos STAT3 y, en menor cuantía, STAT1. La fosforilación de las proteínas STAT promueve su dimerización, lo cual lleva a su translocación hacia el núcleo celular, donde se unen a los elementos de respuesta tipo-2 de la IL-6 e inducen la expresión de los diferentes genes "diana" por medio del factor nuclear (NF)-IL-6, recientemente renombrado como CCAAT/*enhancer binding protein* (25). Una vez que tiene lugar la estimulación celular, se produce de forma muy rápida una familia de inhibidores inducidos por citocinas llamados supresores de la señalización de citocinas (SOCS, por la sigla en inglés de *suppressors of cytokine signalling*), cuya función predominante es la de frenar o bloquear la generación de la señal STAT de un receptor de citocinas. Los genes que codifican las proteínas SOCS son objetivos directos de las proteínas STAT; por lo tanto, las cascadas Jak-STAT controlan su propia señalización mediante una retroalimentación inhibitoria (25,26). Aunque existen ocho proteínas SOCS, la SOCS3 es particularmente importante puesto que es inducida por STAT y actúa por medio de su unión al residuo fosforilado Y757 del dominio citoplasmático de la gp130, regulando así la cantidad y calidad de la actividad de STAT generado por IL-6R y mediado por gp130 (25). Se ha demostrado que en ausencia de SOCS3 se induce una respuesta antiinflamatoria idéntica a la de IL-10R (26).

En conjunto, estos datos sugieren que la activación de STAT3 por gp130 puede generar señales de STAT3 cualitativamente distintas dependientes del estado de SOCS3 en la célula: puede ser antiinflamatorio, como por ejemplo con IL-10R, o pro-antiinflamatorio (26). Por otra parte, la segunda vía de señalización que se

activa luego de la interacción de IL-6 con su receptor involucra a la pequeña guanosina trifosfatasa RAS (GTPasa RAS) y a la cascada, corriente abajo, de las MAP quinasas (por la sigla en inglés de *mitogen activated protein*) (proteínas quinasas activadas por mitógeno) (4).

PAPEL DE LA IL-6 EN DIFERENTES ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Artritis reumatoide

La inflamación es un proceso diseñado para combatir la infección o el daño tisular. Cuando es efectiva, la respuesta inflamatoria asegura la resolución exitosa de la situación y la restauración de la arquitectura tisular normal. Sin embargo, un control inapropiado de este mecanismo de defensa natural contribuye a la progresión hacia una enfermedad crónica (23).

El papel que desempeña la IL-6 en la fisiopatología de la AR es muy importante. Ya hemos analizado previamente la gran cantidad de funciones proinflamatorias que posee esta citocina, todas de gran relevancia en la fisiopatología de la AR y del daño articular asociado; por esto es fácil comprender que las terapias dirigidas al bloqueo de estas propiedades flogísticas sean de sumo interés e importancia en la práctica, sobre todo cuando hasta 20%-40% de las personas con AR son refractarias a terapias potentes como los fármacos anti-TNF- α (27). Las concentraciones de IL-6 y de otros miembros de la superfamilia de esta citocina en el líquido sinovial de pacientes con AR, se encuentran muy elevadas y se correlacionan directamente con la gravedad de la enfermedad. Como las concentraciones sistémicas de esta citocina también se encuentran elevadas, se ha sugerido que la determinación de IL-6 sirve como un marcador de la actividad de la enfermedad (28). La emergencia del factor reumatoide, la elevación de reactantes de fase aguda, la disminución de la concentración de albúmina, la trombocitosis y la hipergamaglobulinemia son alteraciones encontradas en los pacientes con AR activa y que se pueden explicar fácilmente por el aumento no controlado de la producción de IL-6 en estas personas (29).

Nikolaisen y colaboradores demostraron una asociación significativa entre un nivel sérico alto de

IL-6 y el desarrollo de anemia de enfermedad crónica en pacientes con AR (30). En ratones transgénicos que carecen de genes funcionales de IL-6 existe una resistencia a la inducción de artritis por antígenos a pesar de que expresan concentraciones normales de citocinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-1. Al tratar a estos animales con inyecciones subcutáneas de IL-6 se les confiere susceptibilidad para el desarrollo de artritis inducida por antígeno, particularmente por albúmina bovina metilada (31).

No solamente el nivel de IL-6 está aumentado en los pacientes con AR sino que, además, la concentración de IL-6R también se halla elevada. Como la cantidad de IL-6 es mayor en el líquido sinovial que en el suero, se sugiere que la fuente de esta sobreproducción es precisamente la cavidad articular. Diferentes células presentes en la sinovia inflamada producen IL-6, entre ellas los fibroblastos, sinoviocitos, linfocitos, células endoteliales y monocitos (9). La IL-6 puede estar involucrada en la patogénesis de la osteoporosis yuxtarticular y del daño óseo y cartilaginoso de pacientes con AR (9,29). El tratamiento con anticuerpos monoclonales contra la IL-6 en ratas ovariectomizadas previene el desarrollo de osteoporosis (29). Además, debido a su acción sobre las células endoteliales y la inducción de la expresión de moléculas de adhesión intercelular, la IL-6 puede intervenir en el tráfico de células inflamatorias hacia la cavidad articular (1,2,4,9,18).

Lupus eritematoso sistémico

Una función importante de la IL-6 entre los múltiples eventos implicados en la patogénesis del lupus, es que esta citocina promueve la maduración de las células B hacia células plasmáticas con la consecuente secreción de inmunoglobulinas. La evidencia sugiere un papel importante de la IL-6 en la hiperactividad del linfocito B. Los pacientes con lupus tienen niveles séricos de IL-6 aumentados los cuales se correlacionan con la actividad de la enfermedad, la presencia de anticuerpos contra el ADN a títulos altos y la anemia (32).

Los linfocitos B de pacientes con lupus tienen una anomalía intrínseca en su respuesta a la IL-6. Las células B de personas normales no expresan de manera espontánea receptores para IL-6. Sin embargo, la mayoría de los linfocitos B de pacientes con lupus

expresan en la superficie celular IL-6R de manera espontánea. La producción local de IL-6 se ha detectado en diferentes órganos afectados por la enfermedad; se destacan entre ellos el líquido cefalorraquídeo de pacientes con afección del sistema nervioso central, la orina de pacientes con afectación renal y la piel de personas con enfermedad cutánea (33,34).

Un estudio que evaluó la concentración de IL-6 en el líquido cefalorraquídeo de 42 pacientes con lupus y manifestaciones neuropsiquiátricas encontró niveles significativamente elevados de esta citocina en comparación con otros pacientes con lupus sin manifestaciones de este tipo y también con respecto a pacientes afectados por otras condiciones no autoinmunes (34). Además, con el tratamiento exitoso de estas manifestaciones del sistema nervioso central, el nivel de IL-6 en el líquido cefalorraquídeo disminuye significativamente (35). Por último, en varios modelos murinos de lupus se ha informado una asociación entre el desarrollo de la enfermedad y niveles elevados de IL-6 (33). El bloqueo de la IL-6 mejora el lupus murino e inhibe la producción de anti-dsADN(36). Por todo lo anterior es posible que el bloqueo de la IL-6 o de IL-6R pueda resultar en una estrategia terapéutica útil en pacientes con lupus.

Osteoporosis

Durante la juventud, las mujeres están protegidas contra la osteoporosis debido a que cuentan con nivel suficiente de estrógenos. Los estrógenos tienen la capacidad de bloquear la síntesis de IL-6 por parte de los osteoblastos y de antagonizar los receptores de IL-6. La menopausia natural o quirúrgica (ooforectomía) resulta en un nivel elevado de IL-6, un incremento del ARN mensajero de IL-6 en las células óseas y aumento de la secreción de IL-6 por parte de las células mononucleares. Esto es de particular importancia porque la IL-6 estimula la osteoclastogénesis y la actividad de los osteoclastos. En enfermedades que cursan con recambio óseo rápido e hipercalcemia (la enfermedad de Paget y el mieloma múltiple) se han reportado niveles aumentados de IL-6 (37).

Espondiloartropatías

La inflamación en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) está mediada en parte, por el TNF- α y por la IL-6. Concentraciones altas de

estas citocinas se han encontrado en biopsias de articulaciones sacroilíacas de personas afectadas por esta condición (38). Visvanathan y colaboradores (39) informaron la presencia de niveles séricos altos de IL-6 en aproximadamente el 50% de 279 pacientes con diagnóstico de EA activa, que cumplían con criterios para tratamiento con fármacos anti-TNF; estos niveles elevados de IL-6 se correlacionaban de manera significativa con los de la proteína C-reactiva. Los pacientes con niveles altos de IL-6 presentaron un mayor grado de inflamación espinal detectado por medio de imágenes de resonancia magnética (39).

Artritis idiopática juvenil

Este grupo heterogéneo de condiciones abarca todas las formas de artritis de etiología desconocida, con inicio antes de los 16 años y que persisten más allá de seis semanas (40). Uno de los subtipos más notorios es la artritis idiopática juvenil sistémica, entidad que comparte muchas de sus manifestaciones clínicas y paraclínicas con la enfermedad de Still del adulto. Ambas cursan con fiebre, elevaciones marcadas de los reactantes de fase aguda (eritrosedimentación y proteína C-reactiva), hiperferritinemia, anemia y trombocitosis. Todas estas manifestaciones extrarticulares de la enfermedad se pueden explicar por una producción excesiva de IL-6. De hecho, diferentes estudios han informado concentraciones séricas de IL-6 muy elevadas en pacientes con esta forma sistémica de artritis idiopática juvenil (41,42). El nivel de IL-6 aumenta notoriamente durante los picos febriles y se correlacionan con la gravedad de la afectación articular y con el recuento de plaquetas. De igual modo, el nivel de IL-6 se encuentra elevado en el líquido sinovial de las articulaciones afectadas y es significativamente mayor que el nivel observado en pacientes que sufren otras formas de artritis idiopática juvenil e incluso de pacientes adultos con AR. Se ha encontrado también una asociación entre polimorfismos del promotor del gen de IL-6 y la sobreproducción de tal citocina en niños con esta enfermedad (43).

Otras enfermedades autoinmunes

La IL-6 puede estar implicada en la fisiopatología de otras enfermedades autoinmunes, entre ellas algunas vasculitis sistémicas como la arteritis de células gigantes y la arteritis de Takayasu, en las miopatías

inflamatorias, la esclerodermia y la enfermedad de Still del adulto (44-48).

TERAPIAS DIRIGIDAS CONTRA LA IL-6

Debido a que el receptor específico de IL-6 está presente de manera restringida solo en ciertos tipos celulares y a que la interacción de la forma soluble de este receptor con la gp130 es la encargada de inducir una respuesta activadora en una amplia variedad de células, un objetivo promisorio para la manipulación terapéutica de las funciones proinflamatorias de esta citocina es, precisamente, el desarrollo de anticuerpos monoclonales contra el IL-6R. Esta terapia puede inhibir de manera efectiva las diversas acciones de la IL-6 por medio del bloqueo del receptor unido a la membrana, así como el bloqueo de la forma soluble existente en los diversos fluidos biológicos (8,43).

En la actualidad se dispone para el uso clínico de un anticuerpo monoclonal con estas características de acción. Fue desarrollado por la industria farmacéutica japonesa y se ha probado con éxito en estudios preclínicos y estudios de fase II y fase III en pacientes afectados por AR. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra IL-6R, que se une con alta afinidad a ambas formas de este receptor y puede inhibir las acciones de la IL-6 *in vitro* y en diversos modelos animales experimentales. Este anticuerpo, conocido como tocilizumab, se obtuvo por medio de la unión de las regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo murino anti-humano contra IL-6R con la IgG1 humana. En seres humanos se ha acumulado experiencia con esta molécula en el tratamiento de personas afectadas por enfermedad de Crohn, artritis idiopática juvenil y arteritis de Takayasu, aparte de su más amplia experiencia en pacientes con AR (41,43,48-52). En la actualidad su uso se encuentra aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y por el Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia, para el tratamiento de pacientes con AR activa.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática en la que se evaluaron la eficacia y la seguridad de tocilizumab según los resultados obtenidos en ocho estudios aleatorios controlados

llevados a cabo en pacientes con AR. Tocilizumab en la dosis aprobada (8 mg/kg intravenoso cada cuatro semanas) comparado con placebo con el uso concomitante de metotrexate o sin él, fue eficaz para disminuir la actividad de la enfermedad y mejorar la función y calidad de vida de los pacientes con AR. La eficacia fue mayor con el uso concomitante de metotrexate. La terapia con tocilizumab se asoció con un incremento en el nivel de colesterol y la aparición de eventos gastrointestinales adversos e infecciones, pero no con complicaciones como infección grave, neumonía, tuberculosis o neoplasias (53).

CONCLUSIÓN

La interleucina-6 es una citocina con muchas funciones biológicas. Algunas son proinflamatorias mientras que otras son antiinflamatorias. Se encuentra implicada en la fisiopatología de diferentes enfermedades autoinmunes y en otras condiciones como la aterosclerosis y la osteoporosis. Se han descifrado en gran medida sus mecanismos de acción y de transducción de señales, lo cual ha facilitado el desarrollo de fármacos con la capacidad de inhibir sus funciones. Estudios clínicos recientes han puesto de manifiesto que el bloqueo de las acciones de esta citocina puede ser muy benéfico, particularmente en pacientes que sufren de AR. Aún falta por descubrir su utilidad en el tratamiento de otras enfermedades, como el LES, las espondiloartropatías o las vasculitis sistémicas, en las que se ha demostrado que la interleucina-6 puede jugar un papel importante. El perfil de seguridad de estos medicamentos y sus posibles eventos adversos se han estudiado en diferentes ensayos clínicos de corta duración pero se necesitan estudios a largo plazo para delinear de manera certera todo el espectro de eventos adversos en diferentes poblaciones y escenarios clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haynes BF, Fauci AS. Harrison's Rheumatology. In: Fauci AS, Langford CA, editor(s). Harrison's Rheumatology. New York: McGraw-Hill Professional; 2006. p. 359.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cytokines. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editor(s). Cellular and

Molecular Immunology (Saunders Text and Review Series). New York: Elsevier; 1997. p. 494.

3. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001 Mar;344(12):907-16.
4. Fink MP. The prevention and treatment of sepsis: is interleukin-6 a drug target or a drug? *Crit Care Med*. 2006 Mar;34(3):919-21.
5. Banks RE, Forbes MA, Storr M, Higginson J, Thompson D, Raynes J, et al. The acute phase protein response in patients receiving subcutaneous IL-6. *Clin Exp Immunol*. 1995 Oct;102(1):217-23.
6. Varela JA, Crispín JC. Inmunorregulación en enfermedades reumáticas. In: Alarcon Segovia D, Molina L. J, editor(s). *Tratado Hispanoamericano de Reumatología*. Bogotá: Schering-Plough S. A.; 2006. p. 55-67.
7. Bataille R, Klein B. C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo. *Arthritis Rheum*. 1992 Aug;35(8):982-4.
8. Scheller J, Grötzinger J, Rose-John S. Updating interleukin-6 classic- and trans-signaling. *Signal Transduction*. 2006 Aug;6(4):240-259.
9. Choy E. Clinical experience with inhibition of interleukin-6. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004 May;30(2):405-15, viii.
10. O'Malley K, Moldawer LL. Interleukin-6: Still crazy after all these years. *Crit Care Med*. 2006 Oct;34(10):2690-1.
11. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999 Feb;340(6):448-54.
12. Mackowiak PA. Concepts of fever. *Arch Intern Med*. 1998 Sep;158(17):1870-81.
13. Suárez L. J. Síntomas neurológicos de las enfermedades reumáticas. *Rev Colomb Reumatol*. 2007 Sep;14(3):207-217.
14. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005 Mar;352(10):1011-23.
15. Florensa L, Col I MT, Woessner S. Hematopoyesis, morfología de los elementos formes de la sangre y órganos hematopoyéticos. In: Sans-Sabrafen J, Raebel CB, Corrons JLV, editor(s). *Hematología clínica*. Madrid: Elsevier España; 2006. p. 1-35.
16. De Jongh RF, Vissers KC, Meert TF, Booij LHDJ, De Deyne CS, Heylen RJ. The role of interleukin-6 in nociception and pain. *Anesth Analg*. 2003 Apr;96(4):1096-103, table of contents.
17. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med*. 1998 Jan;128(2):127-37.
18. Romas E, Gillespie MT, Martin TJ. Involvement of receptor activator of NF κ B ligand and tumor necrosis factor-alpha in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone*. 2002 Mar;30(2):340-6.
19. Gentiletti J, Fava RA. Does vascular endothelial growth factor play a role in interleukin-6 receptor antagonist therapy for rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2003 Jun;48(6):1471-4.
20. Riedemann NC, Neff TA, Guo R-F, Bernacki KD, Laudes JJ, Sarma JV, et al. Protective effects of IL-6 blockade in sepsis are linked to reduced C5a receptor expression. *J Immunol*. 2003 Jan;170(1):503-7.
21. Ohsugi Y. Recent advances in IL-6 related autoimmunity. IL-6 promotes the development of T-helper 17 cells that influence the pathogenesis of autoimmune diseases. *The Scientist* 2007 (Suppl.); May 2007. pp 36.
22. Choy E. Interleukin 6 receptor as a target for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Nov;62 Suppl 2ii68-9.
23. Jones SA. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol*. 2005 Sep;175(6):3463-8.
24. Savage C, St Clair EW. New therapeutics in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006 Feb;32(1):57-74, viii.
25. Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol*. 2007 Mar;178(5):2623-9.
26. O'Shea JJ, Murray PJ. Cytokine signaling modules in inflammatory responses. *Immunity*. 2008 Apr;28(4):477-87.
27. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2817-29.

28. Baumann H, Kushner I. Production of interleukin-6 by synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Am J Pathol.* 1998 Mar;152(3):641-4.
29. Nishimoto N, Kishimoto T, Yoshizaki K. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2000 Nov;59 Suppl 1:i21-7.
30. Nikolaisen C, Figenschau Y, Nossent JC. Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality. *J Rheumatol.* 2008 Mar;35(3):380-6.
31. Boe A, Baiocchi M, Carbonatto M, Papoian R, Serlupi-Crescenzi O. Interleukin 6 knock-out mice are resistant to antigen-induced experimental arthritis. *Cytokine.* 1999 Dec;11(12):1057-64.
32. Ripley BJM, Goncalves B, Isenberg DA, Latchman DS, Rahman A. Raised levels of interleukin 6 in systemic lupus erythematosus correlate with anaemia. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jun;64(6):849-53.
33. Rus V, Via CS. Cytokines in systemic lupus erythematosus. In: Tsokos GC, Gordon C, Smolen J, editor(s). *Systemic lupus erythematosus: a companion to Rheumatology.* Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007. p. 109-120.
34. Fragoso-Loyo H, Richaud-Patin Y, Orozco-Narváez A, Dávila-Maldonado L, Atisha-Fregoso Y, Llorente L, et al. Interleukin-6 and chemokines in the neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007 Apr;56(4):1242-50.
35. Alcocer-Varela J, Aleman-Hoey D, Alarcon-Segovia D. Interleukin-1 and interleukin-6 activities are increased in the cerebrospinal fluid of patients with CNS lupus erythematosus and correlate with local late T-cell activation markers. *Lupus.* 1992 Mar;1(2):111-7.
36. Kirou KA, Salmon JE, Crow MK. Soluble mediators as therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: cytokines, immunoglobulin receptors, and the complement system. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006 Mar;32(1):103-19, ix.
37. Omoigui S. The Interleukin-6 inflammation pathway from cholesterol to aging--role of statins, bisphosphonates and plant polyphenols in aging and age-related diseases. *Immun Ageing.* 2007 Jan;4:1.
38. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1995 Apr;38(4):499-505.
39. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, Baker D, Gathany T, Han J, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2008 Apr;67(4):511-7.
40. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol.* 1998 Oct;25(10):1991-4.
41. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Mar;52(3):818-25.
42. Benedetti F de, Massa M, Robbioni P, Ravelli A, Burgio GR, Martini A. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1991 Sep;34(9):1158-63.
43. Benedetti F de, Martini A. Targeting the interleukin-6 receptor: a new treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheum.* 2005 Mar;52(3):687-93.
44. Arend WP, Gabay C. Cytokines in the rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2004 Mar;30(1):41-67, v-vi.
45. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med.* 2002 Jul;347(4):261-71.
46. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 2003 Jul;349(2):160-9.
47. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2006 May;65(5):564-72.
48. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;58(4):1197-200.
49. Choy EHS, Isenberg DA, Garrood T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H, et al. Therapeutic benefit

of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum.* 2002 Dec;46(12):3143-50.

50. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004 Jun;50(6):1761-9.
51. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an

IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007 Sep;66(9):1162-7.

52. Smolen J, A B, Rubbertith A, Ramosremus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008 Mar;371(9617):987-997.
53. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a cochrane systematic review. *J Rheumatol.* 2011 Jan;38(1):10-20.

**La Revista Iatreia agradece el apoyo
de las siguientes instituciones:**

**Fundación
Bancolombia**

**Fundación
Suramericana**

**Fundación
Fraternidad Medellín**

**Fundación Cátedra
Fernando Zambrano Ulloa**