

Ο Ρόλος της Ιντερλευκίνης-6 στη Φλεγμονή και στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

Σ. ΤΖΙΜΑ, PHD

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

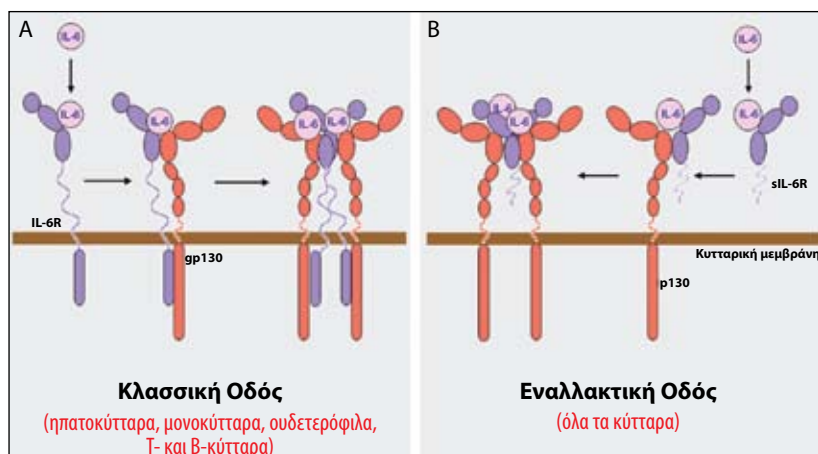
Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι μια πλειοτροπική κυτταροκίνη, η οποία παράγεται από διάφορους τύπους κυττάρων και έχει σημαντικές βιολογικές δράσεις σε διάφορους κυτταρικούς πληθυσμούς. Σε συνδυασμό με το διαλυτό υποδοχέα της (sIL-6Rα) καθορίζει τη μετάβαση από την οξεία στη χρόνια φλεγμονή. Επιπρόσθετα, ενεργοποιεί τα Β και τα Τ-λεμφοκύτταρα, τους οστεοκλάστες και τους ινοβλάστες και προάγει τη φλεγμονή και την αυτοανοσία. Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), τα επίπεδα της IL-6 έχουν συσχετιστεί με την ενεργότητα της νόσου και την κλινική εικόνα, ενώ πειραματικές μελέτες σε ποντικούς αποδεικνύουν ότι η IL-6 έχει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της φλεγμονώδους αρθρίτιδας.

Ελληνική Ρευματολογία 2008, 19 (3):203-214

Όροι ευρετηρίου: ιντερλευκίνη-6, ρευματοειδής αρθρίτιδα, φλεγμονή, λεμφοκύτταρα, οστεοκλάστης, ινοβλάστης, οστεοπόρωση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η IL-6 είναι μια κυτταροκίνη, η οποία παράγεται από διάφορους τύπους κυττάρων, όπως τα Τ και τα Β λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα/μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα, οι ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα ηπατοκύτταρα, τα μεσαγγειακά κύτταρα καθώς και από διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων¹. Η IL-6 ρυθμίζει ποικιλία διεργασιών σε διάφορους κυτταρικούς τύπους (πλειοτροπισμός), όπως την ενεργοποίηση, τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, την επιβίωση αλλά και την απόπτωση των κυττάρων. Στον πλειοτροπισμό αυτό οφείλεται και η αρχική σύγχυση που επικράτησε ως προς την ονομασία της (όπως αρχικά



Εικόνα 1: Σύνδεση της IL-6 με τον υποδοχέα

(Α) Κλασική οδός: Η IL-6 προσδέεται στο μεμβρανικό υποδοχέα IL-6Ra. Στη συνέχεια το σύμπλοκο προσδέεται στον υποδοχέα gp130 προκαλώντας το σχηματισμό δραστικού εξαμερούς.

(Β) Εναλλακτική οδός: Η IL-6 συνδέεται με το διαλυτό υποδοχέα sIL-6Ra και το σύμπλοκο IL-6/sIL-6Ra προσδέεται στον υποδοχέα gp130 κυττάρων που δεν παράγουν μεμβρανικό IL-6Ra.

ως ιντερφερόνη-β2, 26 kDa πρωτεΐνη κ.α.) και ως προς τις αντίστοιχες βιολογικές δράσεις της. Τελικά, η κλωνοποίηση και η μελέτη της βιολογικής δράσης της ανασυνδυασμένης IL-6 ενοποίησαν τις μέχρι τότε μελέτες και ταυτοποίησαν τον παράγοντα αυτό υπό την κοινή ονομασία ιντερλευκίνη-6². Ο πλειοτροπισμός της IL-6 έχει ως αποτέλεσμα, η αυξημένη παραγωγή της να συνδέεται άμεσα με μεγάλο αριθμό νοσημάτων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα³, η συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα⁴, η νόσος του Castleman⁵, η νόσος του Crohn^{6,7}, αλλά και διάφορα κακοήθη νεοπλασμάτα όπως το πολλαπλούν μυέλωμα^{8,9}.

Στην παρούσα ανασκόπηση, αναλύονται οι κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί δράσης της IL-6 καθώς και η δράση της στους κυτταρικούς πληθυσμούς που είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη και διατήρηση της φλεγμονής και της αυτοανοσίας.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ IL-6

Σύνδεση της IL-6 με τον υποδοχέα

Ο δραστικός υποδοχέας της IL-6 αποτελείται από δύο μεμβρανικές πρωτεΐνες τύπου I, την IL-6Ra και την gp130(10) (Εικόνα 1). Η υπομονάδα gp130 διαθέτει το απαραίτητο ενδοκυττάριο τμήμα για τη μετάδοση του σήματος, ενώ η υπομονάδα IL-6Ra στερείται ενδοκυττάρια τμήματος και δεν συμμετέχει ενεργά στη μετάδοση του. Η σύνδεση της IL-6 στον υποδοχέα περιλαμβάνει

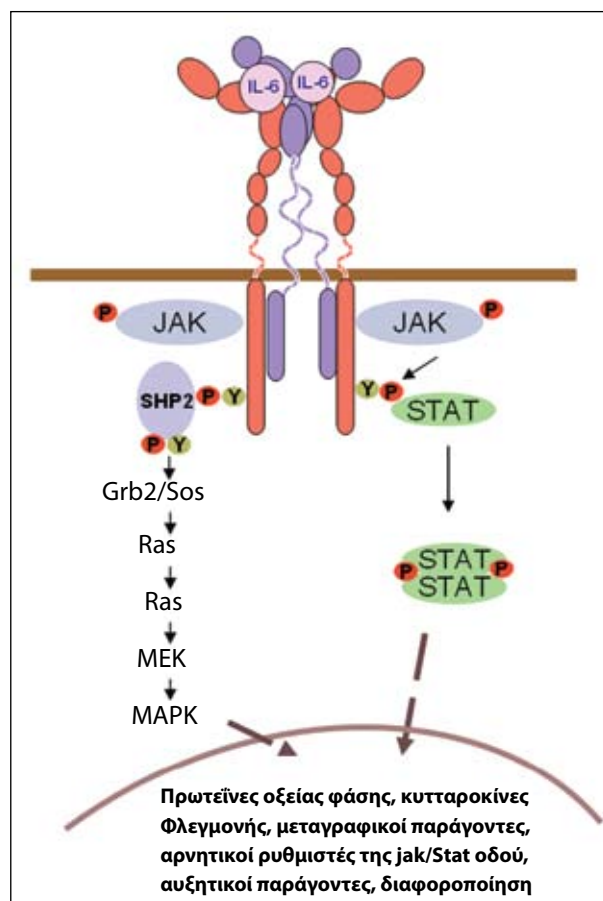
τα διαδοχικά στάδια. Αρχικά, σχηματίζεται το ετεροδιμερές σύμπλεγμα IL-6/IL-6Ra, ακολουθεί η δημιουργία του τριμερούς συμπλέγματος IL-6/IL-6Ra/gp130 με στοιχειομετρία 1:1:1 και τέλος, δύο τριμερή IL-6/IL-6Ra/gp130 συμπλέκονται σχηματίζοντας το δραστικό εξαμερές σύμπλεγμα που μεταδίδει το σήμα¹⁰. Ο παραπάνω μηχανισμός ονομάζεται *κλασική οδός μετάδοσης του σήματος της IL-6* και περιορίζεται στα κύτταρα που εκφράζουν και τις δύο μεμβρανικές υπομονάδες του υποδοχέα, όπως τα T και τα B λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα/μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα και τα ηπατοκύτταρα^{9,11}. Όμως, εναλλακτικό μάτισμα (alternative splicing) του mRNA και πρωτεολυτικοί μηχανισμοί καθιστούν τα παραπάνω κύτταρα ικανά να εκκρίνουν και μία διαλυτή μορφή της υπομονάδας IL-6Ra (sIL-6Ra)^{12,13}. Η παραγωγή της sIL-6Ra και το γεγονός ότι όλα τα κύτταρα εκφράζουν τη μεμβρανική υπομονάδα gp130 δημιουργούν τις απαραίτητες προϋποθέσεις της *εναλλακτικής οδού μετάδοσης του σήματος της IL-6* (ή διαμετάδοση του σήματος, trans-signaling pathway)⁹. Κατά την εναλλακτική οδό, δημιουργείται το διαλυτό διμερές IL-6/sIL-6Ra (hyper IL-6), ακολουθεί η σύνδεσή του με τη μεμβρανική gp130 (IL-6/sIL-6Ra/gp130) και τέλος, δύο τριμερή IL-6/sIL-6Ra/gp130 συμπλέκονται σχηματίζοντας το δραστικό εξαμερές σύμπλεγμα (Εικόνα 1). Συνεπώς, κύτταρα που δεν μπορούν

να διεγερθούν με την κλασσική οδό, εξαιτίας της έλλειψης της μεμβρανικής υπομονάδας IL-6Ra, ενεργοποιούνται με την εναλλακτική οδό.

Ενδοκυττάρια μετάδοση του σήματος

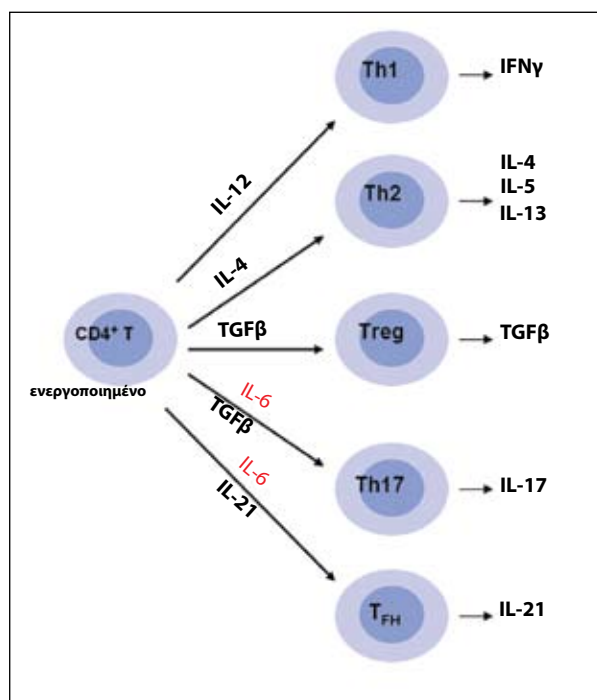
Ο σχηματισμός του εξαμερούς συμπλέγματος, είτε με την κλασσική, είτε με την εναλλακτική οδό πυροδοτεί τη σύνδεση των κινάσων jak στο ενδοκυττάριο τμήμα της gp130. Οι κινάσες jak αυτοφωσφορυλιώνονται και στη συνέχεια φωσφορυλιώνουν τυροσίνες του ενδοκυττάριου τμήματος της gp130¹⁴. Λόγω της φωσφορυλίωσης, το ενδοκυττάριο τμήμα της gp130 αποκτά ικανότητα σύνδεσης με την πρωτεΐνη SHP-2, η οποία επάγει την οδό των MAP κινάσων (p38, JNK, ERK)^{14,15}, αλλά και με το μεταγραφικό παράγοντα STAT3, ο οποίος επάγει την οδό jak/STAT^{14,15} (Εικόνα 2). Ακολούθως, η οδός των MAP κινάσων και η οδός jak/STAT ευθύνονται για την κινητοποίηση ποικιλίας μεταγραφικών παραγόντων, οι οποίοι εισέρχονται στον πυρήνα, προσδένονται στους υποκινητές των γονιδίων που ρυθμίζονται από την IL-6 και επάγουν την μεταγραφή τους¹⁴ (Εικόνα 2).

Μελέτες με γενετικά τροποποιημένους ποντικούς έδειξαν ότι η επαγωγή των MAP κινάσων ρυθμίζεται από τη φωσφορυλίωση τυροσινών της gp130 που είναι διαφορετικές από αυτές της οδού jak/STAT. Αντικατάσταση της τυροσίνης στη θέση 759 (Y⁷⁵⁹) από φαινυλαλανίνη (F⁷⁵⁹) είχε ως αποτέλεσμα τη διακοπή της οδού των MAP κινάσων και υπερ-ενεργοποίηση της οδού των jak/STAT^{16,17}. Αντίστοιχα, η αφαίρεση τμήματος της gp130 που περιέχει τις θέσεις φωσφορυλίωσης Y⁸¹², Y⁹⁰⁴, Y⁹¹⁴, σε συνδυασμό με σημειακή μετάλλαξη στην τυροσίνη Y⁷⁶⁵ προκάλεσε τη διακοπή της μετάδοσης του σήματος από την οδό jak/STAT με ταυτόχρονη αύξηση του σήματος μέσω της οδού των MAP κινάσων¹⁸. Και στις δύο περιπτώσεις η ενίσχυση του σήματος από την υπομονάδα gp130 οδήγησε στην εκδήλωση αυτοανοσίας^{16,18}. Η υπερενεργοποίηση της οδού των jak/STAT προκάλεσε σπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, αυξημένη παραγωγή πρωτεϊνών



Εικόνα 2. Ενδοκυττάρια μετάδοση του σήματος. Με τη δημιουργία του δραστικού εξαμερούς υποδοχέα οι κινάσες jak αυτοφωσφορυλιώνονται και στη συνέχεια φωσφορυλιώνουν τυροσίνες του ενδοκυττάριου τμήματος της gp130. Το ενδοκυττάριο τμήμα της gp130 συνδέεται με την πρωτεΐνη SHP-2, η οποία επάγει τις MAP κινάσες (MAPK), αλλά και το μεταγραφικό παράγοντα STAT3. Η οδός των MAP κινάσων και η οδός jak/STAT ευθύνονται για την κινητοποίηση ποικιλίας μεταγραφικών παραγόντων, οι οποίοι εισέρχονται στον πυρήνα, προσδένονται στους υποκινητές των γονιδίων που ρυθμίζονται από την IL-6 και επάγουν την μεταγραφή τους.

οξείας φάσης και αυτόματη αρθρίτιδα, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένους αριθμούς ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων και παραγωγή αυτοαντισωμάτων¹⁶. Η υπερενεργοποίηση της οδού των MAP κινάσων προκάλεσε ελκώδη κολίτιδα και πολυαρθρικό σύνδρομο με χαρακτηριστικά



Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση της διαφοροποίησης των CD4⁺ T λεμφοκυττάρων

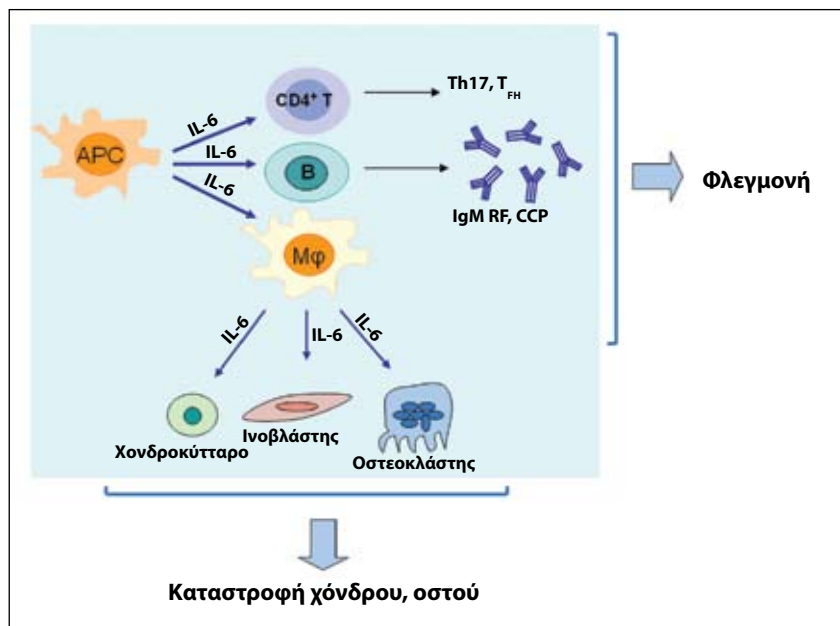
χρόνιας υμενιτίδας, υπερπλασία αρθρικού υμένα από αυξημένο πολλαπλασιασμό ινοβλαστών και μεταπλασία του χόνδρου¹⁸. Έτσι, γίνεται φανερό ότι ο τερματισμός της μετάδοσης σήματος της IL-6 είναι απαραίτητος ομοιοστατικός μηχανισμός για την αποφυγή της χρόνιας υπερδιέγερσης των κυττάρων που οδηγεί σε αυτοανοσία.

Μετά την αρχική ενεργοποίηση του υποδοχέα από την IL-6, οι πρωτεΐνες PIAS (Protein inhibitor of Activated STAT, Πρωτεϊνικοί Αναστολείς των Ενεργοποιημένων STAT) αναλαμβάνουν τη σταδιακή μείωση του σήματος¹⁵. Οι πρωτεΐνες PIAS δεσμεύουν τους παράγοντες STAT εμποδίζοντας την πρόσδεσή τους στους υποκινητές των γονιδίων. Αντίστοιχα, οι πρωτεΐνες SOCS1 και SOCS3 (Suppressors of Cytokine Signaling), δρουν στις κινάσες jak καταστέλλοντας τη φωσφορυλίωση της gp130, των STAT και των jaks¹⁵. Τέλος, η φωσφατάση της τυροσινικής SHP2 αποφωσφορυλιώνει την gp130, τον παράγοντα STAT3 και τις κινάσες jak¹⁵.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ IL-6 ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ T-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Για την ενεργοποίηση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των T-λεμφοκυττάρων σε δραστικά κύτταρα απαιτείται η παρουσίαση του αντιγόνου ως σύμπλεγμα αντιγόνου/μόριου MHC τάξης II από τα επαγγελματικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (professional antigen presenting cells, APCs) και η αναγνώριση του συμπλέγματος από τα T-λεμφοκύτταρα. Για την αναγνώριση, το T-λεμφοκύτταρο θα πρέπει να εκφράζει TCR υποδοχέα ειδικό για το αντιγόνο (αντιγονοειδικό T-λεμφοκύτταρο). Μόνο τα αντιγονοειδικά T-λεμφοκύτταρα συνδέονται με το σύμπλεγμα αντιγόνου/μορίου MHC τάξης II μέσω του υποδοχέα TCR και των μορίων CD4. Η παραπάνω αλληλεπίδραση οδηγεί στη μετάδοση του αντιγονοειδικού σήματος μέσω της μεμβρανικής πρωτεΐνης CD3 των T-λεμφοκυττάρων. Παράλληλα, μόρια προσκόλλησης ενισχύουν τη σύνδεση των δύο κυττάρων κατά τη στιγμή της αλληλεπίδρασης, ενώ τα μόρια CD28, CD40L, ICOS, OX40 (στην επιφάνεια του T-λεμφοκυττάρου) και B7, CD40, ICOSL, OX40L (στην επιφάνεια του APC) ενισχύουν την ένταση του αντιγονοειδικού σήματος. Ο παραπάνω μηχανισμός αλληλεπίδρασης καλείται ανοσολογική σύναψη. Η πολυπλοκότητα του ως άνω μηχανισμού θέτει πολλαπλούς φραγμούς στην ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων αντικατοπτρίζοντας την ανάγκη της κινητοποίησης κυττάρων που είναι ειδικά για το εκάστοτε αντιγόνο ή παθογόνο ερέθισμα.

Κατά την ανοσολογική σύναψη, τα APCs εκκρίνουν κυτταροκίνες, οι οποίες μεγεθύνουν την ενεργοποίηση και επάγουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Ανάλογα με τις κυτταροκίνες που θα παραχθούν, τα ενεργοποιημένα CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε Th1, Th2, Th17, T_{FH} και ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα (regulatory T cells, Treg)^{19,20} των οποίων ο ρόλος και δράση είναι διαφορετική (Εικόνα 3). Όταν τα APCs παράγουν IL-12 και παρουσία ιντερφερόνης-γ (IFN-γ), τα CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε Th1¹⁹ τα



Εικόνα 4. Οι πλειοτροπικές δράσεις της IL-6. Η IL-6 δρα τόσο στα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος όσο και στα κύτταρα της άρθρωσης προκαλώντας φλεγμονή και καταστροφή του χόνδρου και του οστού.

οποία παράγουν IFN- γ και TNF και προάγουν την κυτταρική ανοσία ενάντια στα ενδοκυττάρια παθογόνα (π.χ *Mycobacterium tuberculosis*)²¹. Παρουσία IL-4, τα CD4⁺T-λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε Th2 τα οποία παράγουν IL-4, IL-5 και IL-13 και προάγουν τη χυμική ανοσία ενάντια στα εξωκυττάρια παθογόνα¹⁹. Τα τελευταία χρόνια προσδιορίστηκε ένας τρίτος πληθυσμός CD4⁺T-δραστικών λεμφοκυττάρων, τα Th17²². Αρχικά, ο πληθυσμός αυτός απομονώθηκε από φλεγμονώσες αρθρώσεις ασθενών με νόσο του Lyme²³. Στη συνέχεια βρέθηκε ότι τα Th17 διαφοροποιούνται παρουσία IL-6 και TGF- β (στον ποντικό και στον άνθρωπο)²⁴⁻²⁶, ενώ η IL-23 προάγει την επιβίωσή τους²⁶. Τα Th17 παράγουν κυρίως IL-17 αλλά και IL-21, IL-6, TNF²⁷. Η IL-17, ως φλεγμονώδης κυτταροκίνη, δρα μέσω της ενεργοποίησης των ινοβλαστών, των ενδοθηλιακών κυττάρων, των μακροφάγων, και των επιθηλιακών κυττάρων, τα οποία παράγουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-6, IL-1, TNF), NOS-2, μεταλλοπρωτεϊνάσες και χυμοκίνες²⁸. Τα επίπεδα της IL-17 είναι αυξημένα σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα όπως RA²⁹, σκλήρυνση κατά πλάκα³⁰, φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου³¹ και βρογχικό άσθμα³². Επιπρόσθετα, ο κεντρικός ρόλος των Th17 κυττάρων (και της

IL-17) στην αυτοάνοση έχει μελετηθεί σε πειραματικά μοντέλα αυτοάνοσων και αλλεργικών παθήσεων σε ποντικούς.

Ο ρόλος των Treg είναι ο τερματισμός της δράσης των T-λεμφοκυττάρων μετά το πέρας μιας επιτυχημένης ανοσολογικής απόκρισης που απομάκρυνε το παθογόνο αίτιο³³. Παράλληλα, καταστέλλουν την εσφαλμένη ενεργοποίηση T-λεμφοκυττάρων σε περιπτώσεις αυτοάνοσας. Τα Treg απαντώνται, είτε ως φυσικά Treg (naturally occurring Treg) που δημιουργούνται στο θύμο και διατηρούνται υπό την επίδραση του TGF- β , είτε ως επαγόμενα Treg (διακρίνονται σε T_H1 και T_H3) που διαφοροποιούνται στην περιφέρεια υπό την επίδραση της IL-10 και του TGF- β αντίστοιχα³³. Από τα παραπάνω φαίνεται πως ο TGF- β είναι απαραίτητος για τη διαφοροποίηση, τόσο των Treg, όσο και των Th17, ενώ ο κρίσιμος παράγοντας που καθορίζει το είδος της διαφοροποίησης (Treg ή Th17) είναι η IL-6^{34,35}. Η ανοσοποίηση ποντικών με μυελίνη επάγει την πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα και αποτελεί πειραματικό μοντέλο της σκλήρυνσης κατά πλάκας στον άνθρωπο. *In vivo* μελέτες έδειξαν, ότι γενετικά τροποποιημένοι ποντικοί, οι οποίοι δεν εκφράζουν IL-6 (IL-6 knockout) δεν νοσούν

διότι δεν παράγουν Th17 και έχουν αυξημένους αριθμούς κυττάρων Treg³⁴⁻³⁶.

Τέλος, σε πρόσφατη ερευνητική μελέτη των Nurieva και συν.³⁷, χαρακτηρίστηκε ένας νέος πληθυσμός CD4⁺ T-λεμφοκυττάρων, τα θυλακίωδη βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα (follicular helper T-cells, T_{FH}), τα οποία διαφοροποιούνται από την IL-6 και την IL-21, εκφράζουν τον υποδοχέα CXCR5 και παράγουν κυρίως IL-21. Τα T_{FH} κύτταρα εντοπίζονται στα βλαστικά κέντρα των δευτερογενών λεμφικών οργάνων και παίζουν σημαντικό ρόλο στην επαγωγή της χυμικής ανοσολογικής απάντησης όπως θα δούμε στη συνέχεια.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ IL-6 ΣΤΗΝ ΕΠΑΓΩΓΗ ΤΩΝ Τ-ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΩΝ ΧΥΜΙΚΩΝ ΑΠΟΚΡΙΣΕΩΝ

Μετά την ωρίμανσή τους στα πρωτογενή λεμφικά όργανα, τα λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν στα δευτερογενή λεμφικά όργανα μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και της λέμφου. Εκεί, οργανώνονται σε δύο κυρίες διακριτές περιοχές, τις περιοχές των B κυττάρων (λεμφικά θυλάκια, lymphoid follicles) και τις περιοχές των T κυττάρων. Η παραγωγή των χυμοκινών (CCL21 και CCL19) από τα μεσεγχυματικά κύτταρα και η έκφραση των αντίστοιχων υποδοχέων (CCR7) από τα T-κύτταρα, συγκεντρώνει τα T-κύτταρα στις συγκεκριμένες περιοχές³⁸. Αντίστοιχα, τα B-κύτταρα εκφράζουν τον υποδοχέα CXCR5 και ανταποκρίνονται στο κάλεσμα της χυμοκίνης CXCL13³⁹, η οποία παράγεται από ένα ιδιαίτερο μεσεγχυματικό πληθυσμό των λεμφικών θυλακίων, τα δένδριτικά κύτταρα των θυλακίων (FDCs, follicular dendritic cells)⁴⁰. Για τη διασφάλιση της εξειδίκευσης της ανοσολογικής απόκρισης, η μετακίνηση κυττάρων ανάμεσα στις δύο περιοχές υπόκειται σε αυστηρό έλεγχο, τόσο σε κατάσταση ηρεμίας όσο και κατά την ανοσολογική απόκριση.

Η ανοσολογική απόκριση των B-κυττάρων σε πρωτεϊνικά αντιγόνα (θυμοεξαρτημένη χυμική απόκριση ή T-εξαρτώμενη απόκριση) λαμβάνει χώρα κυρίως στα λεμφικά θυλάκια και απαιτείται η παρουσία των FDCs και των T-κυττάρων⁴¹. Τα FDCs συλλέγουν μεγάλα ποσά ανοσοσυμπλεγ-

μάτων και λειτουργούν ως νησίδες αντιγόνου για σύνδεση του αντιγονοειδικού υποδοχέα των B-κυττάρων (υποδοχέας BCR)⁴¹. Η σύνδεση του BCR με το αντιγόνο σηματοδοτεί τη διέγερση του αντιγονοειδικού B-κυττάρου⁴¹. Για την ολοκλήρωση της ενεργοποίησης, θα πρέπει το B-κύτταρο να αλληλεπιδράσει με ένα αντιγονοειδικό T-κύτταρο. Τα δένδριτικά κύτταρα που βρίσκονται στις περιοχές των T-κυττάρων αναλαμβάνουν την παρουσίαση του πρωτεϊνικού αντιγόνου στα T-κύτταρα, όπως περιγράφηκε παραπάνω. Κυτταροκίνες που παράγονται από τα δένδριτικά κύτταρα ολοκληρώνουν την ενεργοποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την τελική διαφοροποίηση των T-κυττάρων σε κύτταρα δράστες²⁰. Ένα ποσοστό των T βοηθητικών κυττάρων θα εκφράσει τον υποδοχέα CXCR5 (T_{FH} λεμφοκύτταρα) και θα ανταποκριθεί στο «κάλεσμα» των FDCs μέσω της χυμοκίνης CXCL13 ώστε να εισέλθουν στα λεμφικά θυλάκια²⁰. Η ανοσολογική σύναψη ανάμεσα στα αντιγονοειδικά B-κύτταρα και στα αντιγονοειδικά T_{FH}-κύτταρα επιτυγχάνει την πλήρη ενεργοποίηση των B-κυττάρων, τα οποία πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται. Τα πολλαπλασιαζόμενα και διαφοροποιούμενα B-κύτταρα, τα FDCs και τα T_{FH}-κύτταρα αποτελούν μία χαρακτηριστική δομή που ονομάζεται βλαστικό κέντρο (germinal center, GC)²⁰. Στα βλαστικά κέντρα, η συνεργασία των τριών κυτταρικών πληθυσμών οδηγεί σε επαναλαμβανόμενους κύκλους πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των αντιγονοειδικών B-κυττάρων με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία B-κυττάρων μνήμης και πλασματοκυττάρων που παράγουν αντισώματα⁴². Επιπλέον, τα GCs είναι υπεύθυνα για σημαντικά ανοσολογικά γεγονότα, όπως η επιλογή κλώνων B-κυττάρων με βάση την υψηλότερη δύναμη σύνδεσης με το αντιγόνο (clonal selection), η σωματική υπερμετάλλαξη των γονιδίων των ανοσοσφαιρινών που οδηγεί στη παραγωγή B-κυττάρων μνήμης και πλασματοκυττάρων με υψηλότερη δύναμη σύνδεσης με το αντιγόνο (affinity maturation) και η εναλλαγή ισότυπου των αντισωμάτων που βελτιώνει σημαντικές βιολογικές δράσεις του αντισώματος⁴².

Γίνεται προφανές ότι μία πλειάδα κυτταρικών τύπων, χυμοκινών, κυτταροκινών και μορίων προσκόλλησης συντονίζουν υπό αυστηρές συνθήκες το μεταγραφικό πρόγραμμα ενεργοποίησης, πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των Β-λεμφοκυττάρων για τη δημιουργία της Τ-εξαρτώμενης χυμικής απόκρισης. Η IL-6 συμμετέχει σε διάφορα στάδια των παραπάνω ανοσολογικών διεργασιών με καθοριστικό τρόπο. Είναι η κυτταροκίνη που παράγεται από τα δένδριτικά κύτταρα κατά την ανοσολογική σύναψη και διαφοροποιεί τα Τ-λεμφοκύτταρα σε T_{FH} , τα οποία είναι απαραίτητα για τη δημιουργία και λειτουργία των GCs³⁷. Επισημαίνεται ότι σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς που δεν εκφράζουν IL-6 (IL-6 knockout) η ανάπτυξη βλαστικών κέντρων μετά από ανοσοποίηση είναι ελαττωματική^{37,43}. Κατά την ανοσολογική σύναψη με τα Β-κύτταρα, τα T_{FH} παράγουν IL-6, η οποία επάγει το μεταγραφικό παράγοντα BLIMP-1⁴⁴ και σηματοδοτεί τη διαφοροποίηση των Β-κυττάρων σε πλασματοκύτταρα αυξάνοντας την παραγωγή αντισωμάτων. Στο μυελό των οστών, δένδριτικά και μεσεγχυματικά κύτταρα αναλαμβάνουν τη συντήρηση των πλασματοκυττάρων και των Β-κυττάρων μνήμης, μέσω της παραγωγής της IL-6, η οποία δρα ως παράγοντας επιβίωσης και συνεισφέρει στην κυκλοφορία των υψηλών τίτλων των αντισωμάτων καθώς και στη διατήρηση της ανοσολογικής μνήμης για μεγάλα χρονικά διαστήματα^{42,45}. Γίνεται κατανοητό ότι, η ευεργετική δράση της IL-6 κατά την επαγωγή της προστατευτικής ανοσίας γίνεται ανεπιθύμητη σε αυτοάνοσες καταστάσεις, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ IL-6 ΣΤΗΝ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΙΝΟΒΛΑΣΤΩΝ

Η φλεγμονή είναι στενά συνδεδεμένη με τη διάβρωση του οστού. Η ισορροπία ανάμεσα στις διαδικασίες σύνθεσης και απορρόφησης του οστού είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία και τη διατήρηση της ομοιόστασης του σκελετού. Η σύνθεση του οστού επιτελεί-

ται από τους οστεοβλάστες, ενώ η αποδόμηση του οφείλεται στη δράση των οστεοκλαστών. Οι οστεοβλάστες δημιουργούν το κατάλληλο μικροπεριβάλλον για την ανάπτυξη, ωρίμανση και λειτουργία των οστεοκλαστών. Εκκρίνουν αιμοποιητικό παράγοντα των μακροφάγων (M-CSF) και παράγοντα RANKL, που μέσω των υποδοχέων τους επιδρούν στους πρόδρομους οστεοκλάστες και προκαλούν την ωρίμανσή τους σε οστεοκλάστες⁴⁶. Είναι χαρακτηριστικό ότι ποντικοί που δεν εκφράζουν M-CSF⁴⁷ ή RANKL⁴⁸, εμφανίζουν οστεοπέτρωση λόγω διαταραχής στην απορρόφηση του οστού από τους οστεοκλάστες. Αντιθέτως, ποντικοί που δεν εκφράζουν οστεοπρωτεγερίνη (OPG), η οποία δεσμεύει τον παράγοντα RANKL εμποδίζοντας την πρόσδεσή του στον RANK, έχουν αυξημένη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και οστεοπόρωση λόγω αυξημένης απορρόφησης οστού⁴⁹.

Η IL-6 και ο διαλυτός υποδοχέας sIL-6Ra, παράγονται από τους οστεοβλάστες και από άλλα κύτταρα της άρθρωσης και επιδρούν στη διαφοροποίηση των πρόδρομων οστεοκλαστών σε οστεοκλάστες⁵⁰. *In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η προσθήκη του συμπλέγματος IL-6/sIL-6Ra σε μονοκύτταρα του αίματος⁵¹, οδηγεί στη διαφοροποίησή τους σε οστεοκλάστες. Σε άλλες μελέτες⁵², φαίνεται ότι η προσθήκη συμπλέγματος IL-6/sIL-6Ra σε μικτές καλλιέργειες οστεοβλαστών και αιμοποιητικών κυττάρων, προκάλεσε τη διαφοροποίηση των αιμοποιητικών σε οστεοκλάστες ενώ προσθήκη αντισώματος MR16-1 (έναντι του υποδοχέα IL-6Ra) την αναστέλλει. Πρόσφατες *in vivo* μελέτες με διαγονιδιακούς ποντικούς έδειξαν ότι χρόνια υπερ-έκφραση της IL-6 στους ποντικούς προκαλεί οστεοπενία, εξαιτίας αυξημένης απορρόφησης οστού και μειωμένης οστεογένεσης⁵³.

Η IL-6 ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες και μέσω άλλων κυττάρων της άρθρωσης όπως των ινοβλαστών και των Th17 λεμφοκυττάρων⁴⁶. Το σύμπλεγμα IL-6/sIL-6Ra ενεργοποιεί τους ινοβλάστες, οι οποίοι παράγουν μεταλλοπρωτεάσες και καθεψίνες, και καταστρέφουν το χόνδρο και το οργανικό στοιχείο του οστού⁵⁴. Επιπρόσθετα,

ενεργοποίηση των ινοβλαστών από το σύμπλεγμα IL-6/sIL-6Ra προκαλεί αύξηση της παραγωγής VEGF (Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας, Vascular Endothelial Growth Factor) από τους ινοβλάστες και κατά συνέπεια νεοαγγειογένεση⁵⁵. Τέλος, μέσω της διαφοροποίησης των Th17 λεμφοκυττάρων όπως περιγράφηκε παραπάνω, η IL-6 συμβάλλει στη διατήρηση της φλεγμονής και στην ενεργοποίηση των κυττάρων της άρθρωσης⁵⁴.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ IL-6 ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Η φλεγμονή είναι ένας σημαντικός μηχανισμός άμυνας του οργανισμού, ο οποίος χαρακτηρίζεται από διαστολή και αύξηση της διαπερατότητας των αιμοφόρων αγγείων και την επιστράτευση των λευκοκυττάρων μέσω του ενδοθηλίου στις θέσεις ιστικής βλάβης με σκοπό την καταστροφή των παθογόνων αιτιών. Όμως, η μακρόχρονη και συνεχής υπερδιέγερση των κυττάρων δύναται να οδηγήσει σε καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής, η οποία αποτελεί αναπόσπαστο παθολογικό στοιχείο πολλών αυτοάνοσων νοσημάτων. Αν και οι μηχανισμοί μετάβασης από την οξεία στη χρόνια φλεγμονή δεν είναι γνωστοί πλήρως, φαίνεται ότι το σύμπλεγμα IL-6/sIL-6Ra παίζει σημαντικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία⁵⁶.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα ιστικά μακροφάγα ανταποκρίνονται σε φλεγμονώδη ερεθίσματα με την έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-6, TNF και IL-1β), οι οποίες επάγουν την παραγωγή του χημειοτακτικού παράγοντα IL-8 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα⁵⁶. Η IL-8 δρα ως χημειοτακτικός παράγοντας και παράγοντας ενεργοποίησης των ουδετερόφιλων στον τόπο της φλεγμονής⁵⁶. Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα εκκρίνουν sIL-6Ra με αποτέλεσμα τη δημιουργία του συμπλέγματος IL-6/sIL-6Ra⁵⁷. Αν και τα ενδοθηλιακά κύτταρα δεν εκφράζουν μεμβρανικό IL-6Ra (απουσία της κλασσικής οδού μετάδοσης του σήματος της IL-6), το σύμπλεγμα IL-6/sIL-6Ra επάγει την εναλλακτική οδό μετάδοσης σήματος της IL-6 στα ενδοθηλιακά κύτταρα⁵⁸. Η εναλλακτική οδός ενεργοποιεί την παραγωγή του χημειοτακτικού παράγοντα MCP-1,

ο οποίος επιστρατεύει μονοκύτταρα/μακροφάγα και λεμφοκύτταρα στον τόπο της φλεγμονής^{56,59}.

Σε διαγονιδιακά ποντίκια, η υπερέκφραση της gp130 σε διαλυτή μορφή (sgp130) ανταγωνίζεται τη μεμβρανική gp130 για σύνδεση με το σύμπλεγμα IL-6/sIL-6Ra και συνεπώς δρα κατασταλτικά της εναλλακτικής οδού μετάδοσης του σήματος της IL-6⁵⁹. *In vivo* πειράματα στους παραπάνω ποντικούς έδειξαν ότι η εναλλακτική οδός ενεργοποίησης των ενδοθηλιακών είναι απαραίτητη για την παραγωγή του MCP-1 και την επιστράτευση των μονοκυττάρων/μακροφάγων⁵⁹. Από τα παραπάνω είναι φανερό πως η IL-6 παίζει σημαντικό ρόλο όχι μόνο στη μετάβαση από την οξεία στη χρόνια φλεγμονή αλλά και στη διατήρηση και ενίσχυση της φλεγμονής και κατ' επέκταση και των ανοσολογικών της αποκρίσεων.

Η IL-6 ΣΥΜΒΑΛΛΕΙ ΣΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΤΗΣ ΡΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΕΞΩΑΡΘΡΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΤΗΣ

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)^{60,61}. Το SAA είναι το πρόδρομο μόριο της αμυλοειδογόνου πρωτεΐνης στην ΑΑ αμυλοειδωση (δευτεροπαθής ή αντιδραστική αμυλοειδωση) που παρατηρείται σε χρόνια νοσήματα, όπως η ΡΑ⁶². Διαγονιδιακοί ποντικοί οι οποίοι υπερ-εκφράζουν 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 νόσου⁶¹.

Άλλες πτυχές της αντίδρασης οξείας φάσης που ρυθμίζονται από την IL-6, είναι η παραγωγή εψιδίνης⁶³, πεπτιδίου που παράγεται από τα ηπατοκύτταρα και παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστάση του σιδήρου⁶⁴. Η υπερ-παραγωγή εψιδίνης παρεμβαίνει στις διαδικασίες απελευθέρωσης σιδήρου από τα μακροφάγα και απορρόφησης από το έντερο, με αποτέλεσμα *μειωμένη παραγωγή αιμοσφαιρίνης και εμφάνιση αναιμίας*⁶⁴.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με

ΡΑ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο *ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου*^{65,66}. Η καρδιαγγειακή νόσος ευθύνεται για το 35-50% της θνητότητας των ασθενών με ΡΑ, ενώ η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου είναι τα αγγειακά εγκεφαλικά νοσήματα⁶⁷. Η IL-6 διαφοροποιεί τα μεγακαρυοκύτταρα και αυξάνει την παραγωγή αιμοπεταλίων συμβάλλοντας στη δημιουργία θρόμβου^{68,69}. Επιπρόσθετα, υψηλά επίπεδα IL-6, πρωτεϊνών οξειάς φάσεως, ινωδογόνου, CRP, αμυλοειδούς Α στον ορό, σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση⁷⁰.

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 δείχθει ότι οι IL-6 knockout ποντικοί, σε αντίθεση με φυσιολογικούς ποντικούς, δεν εμφανίζουν οστεοπόρωση μετά από ωοθηκεκτομή⁷¹.

Τέλος έχει αναφερθεί ότι η IL-6 εμπλέκεται στην *ανάπτυξη διαφόρων μορφών αγγειίτιδας*^{72,73} και στην *παθολογία του συνδρόμου Sjogren*, καθώς πρόσφατες μελέτες δείχνουν υψηλά ποσοστά IL-6 στο σίελο ασθενών και παρουσία Th17 κυττάρων στους σιελογόνους αδένες⁷⁴.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η IL-6 είναι μια φλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται από πολλούς κυτταρικούς πληθυσμούς και έχει ποικίλες δράσεις, τόσο στα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος, όσο και στα κύτταρα της άρθρωσης (Εικόνα 4). Είναι μια από τις αφθονότερα παραγόμενες κυτταροκίνες στον ορό και στο αρθρικό υγρό των ασθενών με ενεργό ΡΑ. 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 οξειάς φάσης, εμφάνιση αυτοαντισωμάτων. Επομένως, η αναστολή της δράσης της IL-6 μπορεί να προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα στη θεραπευτική αντιμετώπιση χρόνιων φλεγμονωδών παθήσεων όπως η ΡΑ.

ABSTRACT

The role of IL-6 in inflammation and in pathogenesis of rheumatoid arthritis

S. Tzima, PhD

Medical Liaison, Roche (Hellas), S.A. Speciality Care

IL-6 is a pleiotropic cytokine produced by various cells and has multiple biologic functions on several cell types. IL-6 in combination with its soluble receptor sIL-6R α , dictates the transition from acute to chronic inflammation. Moreover, IL-6 exerts stimulatory effects on B- and T- lymphocytes, osteoclasts and synovial fibroblasts, thus favoring chronic inflammation and autoimmunity. In patients with rheumatoid arthritis, IL-6 levels correlate with markers of disease activity and clinical symptoms and animal models support the concept that this cytokine plays a central role in the development of inflammatory arthritis.

Hellenic Rheumatology 2008, 19(3):203-214

Key words: *interleukin-6, rheumatoid arthritis, inflammation, lymphocytes, osteoclast, synovial fibroblast, osteoporosis.*

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nishimoto N, Kishimoto T, Yoshizaki K. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 Suppl 1:i21-7.
2. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74(1):1-10.
3. Robak T, Gladalska A, Stepien H, Robak E. Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 1998; 7(5):347-53.
4. Keul R, Heinrich PC, Muller-newen G, Muller K, Woo P. A possible role for soluble IL-6 receptor in the pathogenesis of systemic onset juvenile chronic arthritis. *Cytokine* 1998; 10(9):729-34.
5. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989; 74(4):1360-7.
6. Atreya R, Mudter J, Finotto S, Mullberg J, Jostock T, Wirtz S, et al. Blockade of interleukin 6 trans signaling

- suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nat Med* 2000; 6(5):583-8.
7. Mitsuyama K, Toyonaga A, Sasaki E, Ishida O, Ikeda H, Tsuruta O, et al. Soluble interleukin-6 receptors in inflammatory bowel disease: relation to circulating interleukin-6. *Gut* 1995; 36(1):45-9.
 8. Barut BA, Zon LI, Cochran MK, Paul SR, Chauhan D, Mohrbacher A, et al. Role of interleukin 6 in the growth of myeloma-derived cell lines. *Leuk Res* 1992; 16(10):951-9.
 9. Rose-John S, Waetzig GH, Scheller J, Grotzinger J, Seeger D. The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11(5):613-24.
 10. Boulanger MJ, Chow DC, Brevnova EE, Garcia KC. Hexameric structure and assembly of the interleukin-6/IL-6 alpha-receptor/gp130 complex. *Science* 2003; 300(5628):2101-4.
 11. Taga T. IL6 signalling through IL6 receptor and receptor-associated signal transducer, gp130. *Res Immunol* 1992; 143(7):737-9.
 12. Horiuchi S, Koyanagi Y, Zhou Y, Miyamoto H, Tanaka Y, Waki M, et al. Soluble interleukin-6 receptors released from T cell or granulocyte/macrophage cell lines and human peripheral blood mononuclear cells are generated through an alternative splicing mechanism. *Eur J Immunol* 1994; 24(8):1945-8.
 13. Mullberg J, Schooltink H, Stoyan T, Gunther M, Graeve L, Buse G, et al. The soluble interleukin-6 receptor is generated by shedding. *Eur J Immunol* 1993; 23(2):473-80.
 14. Heinrich PC, Behrmann I, Muller-Newen G, Schaper F, Graeve L. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J* 1998; 334 (Pt 2):297-314.
 15. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Muller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 2003; 374(Pt 1):1-20.
 16. Atsumi T, Ishihara K, Kamimura D, Ikushima H, Ohtani T, Hirota S, et al. A point mutation of Tyr-759 in interleukin 6 family cytokine receptor subunit gp130 causes autoimmune arthritis. *J Exp Med* 2002; 196(7):979-90.
 17. Ishihara K, Sawa S, Ikushima H, Hirota S, Atsumi T, Kamimura D, et al. The point mutation of tyrosine 759 of the IL-6 family cytokine receptor gp130 synergizes with HTLV-1 pX in promoting rheumatoid arthritis-like arthritis. *Int Immunol* 2004; 16(3):455-65.
 18. Ernst M, Inglese M, Waring P, Campbell IK, Bao S, Clay FJ, et al. Defective gp130-mediated signal transducer and activator of transcription (STAT) signaling results in degenerative joint disease, gastrointestinal ulceration, and failure of uterine implantation. *J Exp Med* 2001; 194(2):189-203.
 19. Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol* 2007; 8(4):345-50.
 20. King C, Tangye SG, Mackay CR. T follicular helper (TFH) cells in normal and dysregulated immune responses. *Annu Rev Immunol* 2008; 26:741-66.
 21. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity* 1995; 2(6):561-72.
 22. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005; 6(11):1123-32.
 23. Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC, Kamradt T. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J Immunol* 2000; 165(11):6107-15.
 24. Manel N, Unutmaz D, Littman DR. The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgamma. *Nat Immunol* 2008; 9(6):641-9.
 25. O'Garra A, Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation of human T(H)-17 cells does require TGF-beta. *Nat Immunol* 2008; 9(6):588-90.
 26. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity* 2006; 24(2):179-89.
 27. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201(2):233-40.
 28. Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004; 21(4):467-76.

29. Shahrara S, Huang Q, Mandelin AM, 2nd, Pope RM. TH-17 cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(4):R93.
30. Graber JJ, Allie SR, Mullen KM, Jones MV, Wang T, Krishnan C, et al. Interleukin-17 in transverse myelitis and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2008; 196(1-2):124-32.
31. Seiderer J, Elben I, Diegelmann J, Glas J, Stallhofer J, Tillack C, et al. Role of the novel Th17 cytokine IL-17F in inflammatory bowel disease (IBD): upregulated colonic IL-17F expression in active Crohn's disease and analysis of the IL17F p.His161Arg polymorphism in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(4):437-45.
32. Wang YH, Liu YJ. The IL-17 cytokine family and their role in allergic inflammation. *Curr Opin Immunol* 2008.
33. Mills KH. Regulatory T cells: friend or foe in immunity to infection? *Nat Rev Immunol* 2004; 4(11):841-55.
34. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441(7090):235-8.
35. Yang XO, Nurieva R, Martinez GJ, Kang HS, Chung Y, Pappu BP, et al. Molecular antagonism and plasticity of regulatory and inflammatory T cell programs. *Immunity* 2008; 29(1):44-56.
36. Korn T, Bettelli E, Gao W, Awasthi A, Jager A, Strom TB, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells. *Nature* 2007; 448(7152):484-7.
37. Nurieva RI, Chung Y, Hwang D, Yang XO, Kang HS, Ma L, et al. Generation of T follicular helper cells is mediated by interleukin-21 but independent of T helper 1, 2, or 17 cell lineages. *Immunity* 2008; 29(1):138-49.
38. Vinuesa CG, Tangye SG, Moser B, Mackay CR. Follicular B helper T cells in antibody responses and autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(11):853-65.
39. Gunn MD, Ngo VN, Ansel KM, Eklund EH, Cyster JG, Williams LT. A B-cell-homing chemokine made in lymphoid follicles activates Burkitt's lymphoma receptor-1. *Nature* 1998; 391(6669):799-803.
40. Victoratos P, Lagnel J, Tzima S, Alimzhanov MB, Rajewsky K, Pasparakis M, et al. FDC-specific functions of p55TNFR and IKK2 in the development of FDC networks and of antibody responses. *Immunity* 2006; 24(1):65-77.
41. McHeyzer-Williams MG. B cells as effectors. *Curr Opin Immunol* 2003; 15(3):354-61.
42. Shapiro-Shelef M, Calame K. Regulation of plasma-cell development. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(3):230-42.
43. Kopf M, Herren S, Wiles MV, Pepys MB, Kosco-Vilbois MH. Interleukin 6 influences germinal center development and antibody production via a contribution of C3 complement component. *J Exp Med* 1998; 188(10):1895-906.
44. Piskurich JF, Lin KI, Lin Y, Wang Y, Ting JP, Calame K. BLIMP-1 mediates extinction of major histocompatibility class II transactivator expression in plasma cells. *Nat Immunol* 2000; 1(6):526-32.
45. Minges Wols HA, Underhill GH, Kansas GS, Witte PL. The role of bone marrow-derived stromal cells in the maintenance of plasma cell longevity. *J Immunol* 2002; 169(8):4213-21.
46. Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(4):292-304.
47. Lagasse E, Weissman IL. Enforced expression of Bcl-2 in monocytes rescues macrophages and partially reverses osteopetrosis in op/op mice. *Cell* 1997; 89(7):1021-31.
48. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397(6717):315-23.
49. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12(9):1260-8.
50. Vermes C, Jacobs JJ, Zhang J, Firneisz G, Roebuck KA, Glant TT. Shedding of the interleukin-6 (IL-6) receptor (gp80) determines the ability of IL-6 to induce gp130 phosphorylation in human osteoblasts. *J Biol Chem* 2002; 277(19):16879-87.
51. Kudo O, Sabokbar A, Pocock A, Itonaga I, Fujikawa Y, Athanasou NA. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone* 2003; 32(1):1-7.
52. Tamura T, Udagawa N, Takahashi N, Miyaura C, Tanaka S, Yamada Y, et al. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by

- interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(24):11924-8.
53. De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A, Peruzzi B, Paro R, Longo M, 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(11):3551-63.
 54. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(6):429-42.
 55. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, Hagihara K, Kishimoto T, Yoshizaki K, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(6):1521-9.
 56. Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, Mantovani A, Farnarier C. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol* 2003; 24(1):25-9.
 57. Marin V, Montero-Julian F, Gres S, Bongrand P, Farnarier C, Kaplanski G. Chemotactic agents induce IL-6 α shedding from polymorphonuclear cells: involvement of a metalloproteinase of the TNF- α -converting enzyme (TACE) type. *Eur J Immunol* 2002; 32(10):2965-70.
 58. Romano M, Sironi M, Toniatti C, Polentarutti N, Fruscella P, Ghezzi P, et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* 1997; 6(3):315-25.
 59. Rabe B, Chalaris A, May U, Waetzig GH, Seeger D, Williams AS, et al. Transgenic blockade of interleukin 6 transsignaling abrogates inflammation. *Blood* 2008; 111(3):1021-8.
 60. Depraetere S, Willems J, Joniau M. Stimulation of CRP secretion in HepG2 cells: cooperative effect of dexamethasone and interleukin 6. *Agents Actions* 1991; 34(3-4):369-75.
 61. 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.
 62. 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.
 63. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113(9):1271-6.
 64. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008; 112(2):219-30.
 65. 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.
 66. 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: effect of early treatment - a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(3):R82.
 67. 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.
 68. 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.
 69. 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.
 70. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuffi 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.
 71. 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.
 72. 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; 58(4):1197-200.
 73. Stone JH. Targeted therapies in systemic vasculitis. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 Suppl 2:S1124-8.
 74. Nguyen CQ, Hu MH, Li Y, Stewart C, Peck AB. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjogren's syndrome: findings in humans and mice. *Arthritis Rheum* 2008; 58(3):734-43.