

Ο Ρόλος της Ιντερλευκίνης-6 στις Συστηματικές και στις Έξω-αρθρικές εκδηλώσεις της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

ΚΑΤΣΙΚΑΣ Γ.¹
ΤΖΙΜΑ Σ.²

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. Ιδιαίτερα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η IL-6 έχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της φλεγμονής, στην εμφάνιση συστηματικών εκδηλώσεων και αναιμίας αλλά και στην αύξηση του καρδιαγγειακού κίνδυνου των ασθενών, καθώς συμμετέχει στην παθογενετική διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. Αυξημένα επίπεδα IL-6 ανιχνεύονται στις οφθαλμικές εκδηλώσεις της νόσου, στη ρευματοειδή αγγειίτιδα, ενώ φαίνεται να συμβάλλει στην εμφάνιση της δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης, αλλά και στην ανάπτυξη της ίνωσης σε ασθενείς με πνευμονική προσβολή.

Ελληνική Ρευματολογία 2009, 20(1):36-47

Όροι ευρετηρίου: ιντερλευκίνη-6, ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματική φλεγμονή, οστεοπόρωση, αθηροσκλήρωση, αναιμία χρόνιας νόσου, αγγειίτιδα, ραγοειδίτιδα, εξωαρθρικές εκδηλώσεις

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι μια κυτταροκίνη που παράγεται από διάφορα κύτταρα όπως τα T- και B- λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα/μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα, οι ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα ηπατοκύτταρα, τα μεσαγγειακά κύτταρα καθώς και από διάφορα καρκινικά κύτταρα¹. Διαμεσολαβεί και ρυθμίζει ποικιλία κυτταρικών λειτουργιών μέσω ενός πολύπλοκου μηχανισμού². Αρχικά δεσμεύεται στο μεμβρανικό της υποδοχέα (IL-6R) δημιουργώντας το σύμπλοκο IL-6/IL-6R, το οποίο στη συνέχεια δεσμεύεται στον υποδοχέα gp130 για τη μετάδοση του

¹Ρευματολόγος

²Μοριακή Βιολόγος, Ιατρικό Τμήμα Roche (Hellas) S.A, Specialty Care Athens, Greece

e-mail: ykatsikas@hotmail.com
sotiria.tzima@roche.com

σήματος (κλασσική οδός)³. Επιπλέον, ο διαλυτός της υποδοχέας (sIL-6R) δεσμεύει την IL-6 και δημιουργεί σύμπλοκο με τον υποδοχέα gp130 και μετάδοση του σήματος στο εσωτερικό του κυττάρου (εναλλακτική οδός)³. Κύτταρα που δεν μπορούν να διεγερθούν με την κλασσική οδό εξαιτίας έλλειψης του μεμβρανικού υποδοχέα, ενεργοποιούνται με την εναλλακτική οδό.

Η πρόσδεση της IL-6 στον υποδοχέα, είτε με την κλασσική είτε με την εναλλακτική οδό, ενεργοποιεί δυο οδούς, αυτή των MAP κινασών (p38, JNK, ERK), και αυτήν της STAT-3⁴. Το γεγονός ότι όλα τα κύτταρα εκφράζουν τον υποδοχέα gp130 εξηγεί την πλειοτροπική δράση της IL-6 στη διαφοροποίηση των Β- και Τ- λεμφοκυττάρων (Th17 και T_{HH}) και των μεγακαρυοκυττάρων, στην ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων, των μονοκυττάρων/ μακροφάγων, των ηπατοκυττάρων, των οστεοκλαστών και των ινοβλαστών, όπως σχηματικά αποδίδονται στην Εικόνα 1⁵⁻¹⁷. Η IL-6 εμποδίζει τη διαφοροποίηση των ρυθμιστικών Τ-λεμφοκυττάρων-Tregs, καθώς παρουσία της τα CD4⁺ Τ-λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε Th17, ενώ τα ήδη διαφοροποιημένα Tregs παρουσία IL-6 μετατρέπονται σε Th17, και επομένως αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων¹⁸⁻²⁰.

Η IL-6 ρυθμίζει πολλαπλές διεργασίες σε διάφορους κυτταρικούς τύπους γεγονός που εξηγεί τον σημαντικό της ρόλο στην ανάπτυξη αυτοανοσίας, στην ανάπτυξη συστηματικής φλεγμονής και στην εμφάνιση των εξω-αρθρικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ).

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ IL-6 ΣΤΙΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η IL-6 έχει κύριο ρόλο στην παραγωγή των πρωτεϊνών οξείας φάσης. Ενεργοποιεί τα ηπατοκύτταρα να παράγουν C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ινωδογόνο, απτοσφαιρίνη, αντιχυμοτροψίνη καθώς και αμυλοειδές Α του ορού (SAA-serum amyloid A)^{14, 21}.

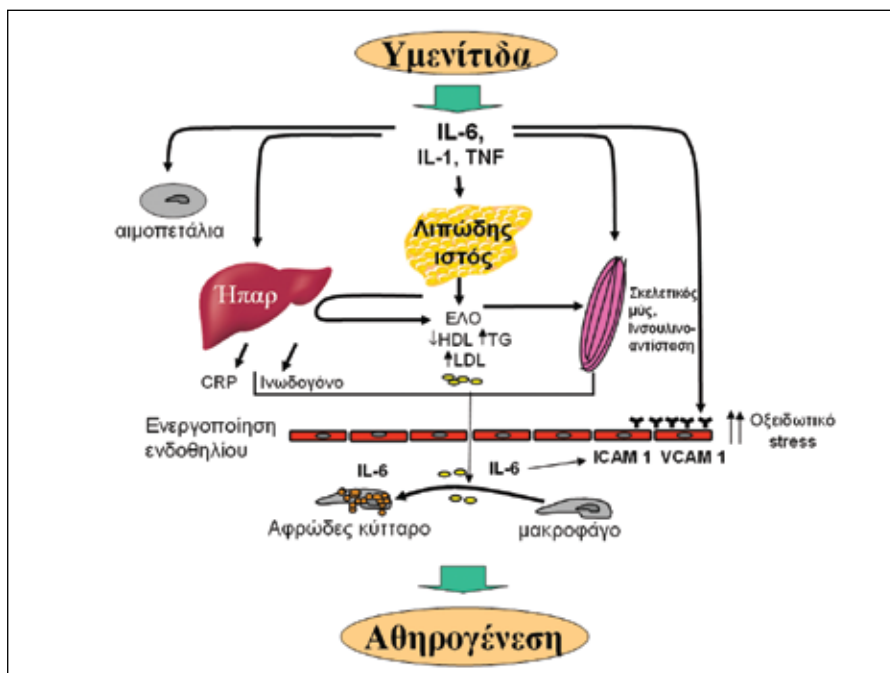
Το SAA είναι το πρόδρομο μόριο της αμυλοειδογόνου πρωτεΐνης στην ΑΑ αμυλοειδωση (δευτεροπαθής ή αντιδραστική αμυλοειδωση) που παρατηρείται σε χρόνια νοσήματα, όπως η ΡΑ²². Ο σημαντικός ρόλος της IL-6 στην παθογένεια αυτής της νόσου μελετήθηκε με τη δημιουργία διαγονιδιακών ποντικών οι οποίοι εξέφραζαν αυξημένα επίπεδα IL-6 στο ήπαρ και εμφάνισαν εναπόθεση αμυλοειδούς Α του ορού στο σπλήνα, στο ήπαρ και στους νεφρούς, 3-6 μήνες μετά τη γέννησή τους²³.

Η IL-6 παίζει σημαντικό ρόλο και στο ενδοκρινές σύστημα, καθώς ενεργοποιεί τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, αυξάνει τα επίπεδα της προλακτίνης, της κορτιζόλης, της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH) και μειώνει την έκκριση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) με αποτέλεσμα την εμφάνιση κόπωσης, υπνηλίας, κατάθλιψης και αύξησης του σωματικού βάρους²⁴. Επίσης προάγει τον πυρετό και αυξάνει τη θερμογένεση μέσω της παραγωγής προσταγλανδινών και του εκλυτικού παράγοντα κορτικοτροπίνης (CRF)²⁵.

Από τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι η αύξηση της παραγωγής της IL-6 που παρατηρείται στη ΡΑ, συμβάλλει στην εμφάνιση γενικών συστηματικών εκδηλώσεων όπως κόπωση, πυρετός, κατάθλιψη και αυξημένη αντίδραση οξείας φάσης, αλλά και στην εμφάνιση δευτεροπαθούς αμυλοειδωσης ως επιπλοκή της νόσου.

2. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Η παθογενετική διαδικασία της αθηροσκλήρωσης δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, καθώς σχετίζεται με πολλούς αιτιοπαθογενετικούς παράγοντες όπως το κάπνισμα, η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία κ.α. Σήμερα η αθηροσκλήρωση θεωρείται πολυπαραγοντική νόσος, με πολλά παθογενετικά στάδια όπου η φλεγμονή έχει ουσιαστικό ρόλο σε κάθε στάδιο, και είναι το αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων μεταξύ των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος, κυτταρικών στοιχείων (μονοκύτταρα/μακροφάγα, λεμφοκύτταρα,



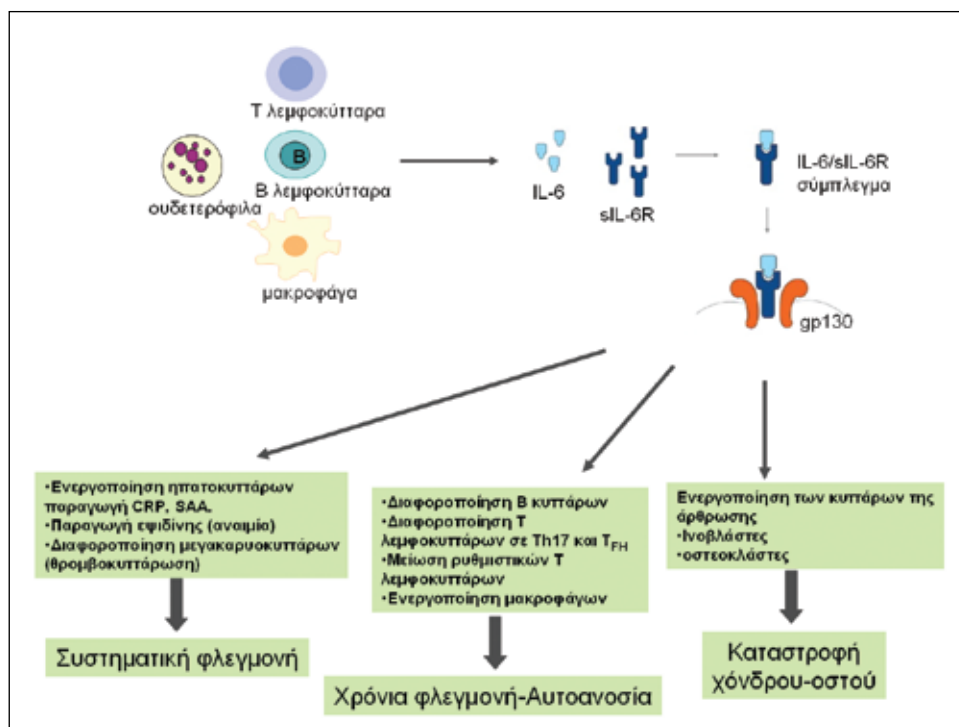
Εικόνα 1. Οι πλειοτροπικές δράσεις της IL-6.

Η IL-6 μέσω της δράσης της σε διάφορους κυτταρικούς πληθυσμούς ευθύνεται για τη χρόνια συστηματική φλεγμονή, την αυτοανοσία και την αρθρική καταστροφή.

ενδοθηλιακά κύτταρα και κύτταρα λείων μυϊκών ινών) και του εξωκυτταρικού δικτύου του τοιχώματος των αγγείων.

Στη ΡΑ, φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η IL-6, ο TNF, η IL-1 απελευθερώνονται στη συστηματική κυκλοφορία και συμβάλλουν στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης μέσω της δράσης τους σε διάφορους απομακρυσμένους ιστούς όπως, στο λιπώδη ιστό, στο ήπαρ, στους σκελετικούς μύες, στον ενδοθηλιακό ιστό (Εικόνα 2)²⁶. Η IL-6 και ο TNF, διεγείρουν τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ), καθώς και τη σύνθεση ΕΛΟ και τριγλυκεριδίων από το ήπαρ²⁷. Η IL-6 επηρεάζει και την ομοιοστάση της γλυκόζης καθώς, όπως έχει δείχτεί, αναστέλλει τη δράση της ινσουλίνης *in vitro* και *in vivo* στο μυϊκό ιστό, στο ήπαρ και στα λιποκύτταρα και συνεισφέρει σημαντικά στην ηπατική ινσουλινοαντίσταση^{28,29}. Η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη πρόσληψη ΕΛΟ και αύξηση των επιπέδων τους στην κυκλοφορία, με συνέπεια αυξημένη σύνθεση τριγλυκεριδίων, πτώση των επιπέδων

της HDL και αύξηση των επιπέδων της LDL³⁰. Η LDL εναποτίθεται στα τοιχώματα των αρτηριών, υφίσταται μεταβολές από ενζυμα και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου με αποτέλεσμα να μετατρέπεται σε φλεγμονώδη σωματίδια (οξειδωμένη LDL, ox-LDL). Σε απάντηση αυτών των σωματιδίων, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγείου ενεργοποιούνται, διαφοροποιούνται, απελευθερώνουν χημειοκίνες και εκφράζουν μόρια προσκόλλησης³¹. Έτσι, έλκονται στην περιοχή των βλαβών, μονοκύτταρα και Τ-λεμφοκύτταρα. Τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα, τα οποία φαγοκυτταρώνουν λιπίδια και κυρίως ox-LDL και σχηματίζουν τα αφρώδη κύτταρα (*lipid-laden foam cells*) στο συγκεκριμένο μικροπεριβάλλον του έσω χιτώνα των αρτηριών. Τα μακροφάγα παράγουν κυτταροκίνες όπως IL-6, IL-1, TNF και TGF-β, πρωτεολυτικά ένζυμα και αυξητικούς παράγοντες και προσελκύουν τα διάμεσα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων στον μέσο χιτώνα, τα οποία υφίστανται φαινοτυπικές αλλαγές, όπως αυξημένη παραγωγή αυξητικών παραγόντων και πρωτεϊνών μεσοκυττάρου χώρου, (κολλαγόνο και



Εικόνα 2. Ο ρόλος της IL-6 στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η IL-6 απελευθερώνεται στη συστηματική κυκλοφορία και συμβάλλει στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης μέσω της δράσης της σε διάφορα όργανα και ιστούς όπως στον λιπώδη ιστό, στο ήπαρ, στους σκελετικούς μύες, στον ενδοθηλιακό ιστό

ελαστίνη) με αποτέλεσμα τη δημιουργία ινώδους κάψας³². Εφ' όσον η φλεγμονώδης διαδικασία δεν αντιμετωπισθεί, οι αθηρωματικές αλλοιώσεις θα εξελιχθούν σε αποφρακτικές βλάβες και θα οδηγήσουν σε ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και οξεία κλινικά σύνδρομα.

Ο σημαντικός ρόλος της φλεγμονής και ειδικότερα της IL-6 στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης έχει επιβεβαιωθεί και σε επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες έδειξαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε άτομα με αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής. Υψηλά επίπεδα IL-6 στον ορό ασθενών με ασταθή στηθάγχη σχετίζονται με εξέλιξη σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ έχουν συσχετιστεί και με εκδήλωση στεφανιαίας νόσου ακόμη και σε υγιείς, χωρίς προηγούμενη νόσο, μάρτυρες^{33,35}. Σε PA ασθενείς, αυξημένα επίπεδα IL-6 (IL-6-174 G/C πολυμορφισμός) στον ορό έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου, ενώ η IL-6 θεωρήθηκε σε άλλη μελέτη, ως προγνωστικός παράγοντας δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου καθώς συσχετίστηκε με αύξηση των βιο-δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

VCAM-1, ICAM-1 και ELAM-1^{34,36}.

Από τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι οι PA ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που δεν οφείλεται μόνο στους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου αλλά και σε φλεγμονώδεις διαδικασίες που διαμεσολαβούνται και επάγονται από κυτταροκίνες όπως η IL-6.

3. ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Η αναιμία της χρόνιας νόσου (AXN) ανευρίσκεται σε μια ποικιλία φλεγμονωδών καταστάσεων περιλαμβανομένων των λοιμώξεων, των ρευματολογικών νοσημάτων και του καρκίνου³⁷⁻⁴³. Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική και χαρακτηρίζεται από διαταραχές στην ομοιόσταση του σιδήρου, αυξημένη απορρόφηση και κατακράτηση του σιδήρου στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος που έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη προσφορά του προς τους ερυθροβλάστες και αναστολή της ερυθροποίησης.

Στην παθογένεια της αναιμίας συμμετέχουν κυτταροκίνες καθώς και ένα μόριο, η εφιδίνη, που φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο στην

εμφάνισή της^{45,46}. Πρόσφατες μελέτες σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς δείχνουν ότι η εψιδίνη εμποδίζει την απορρόφηση του σιδήρου από το έντερο, τη μεταφορά του μέσω του πλακούντα, την απελευθέρωσή του από τα μακροφάγα με αποτέλεσμα τη μειωμένη προσφορά του στους ερυθροβλάστες^{47,48}. Μελέτες με ανθρώπινα ηπατοκύτταρα καθώς και μελέτες σε ποντικούς έχουν δείξει ότι η IL-6 επάγει την παραγωγή εψιδίνης σε αντίθεση με άλλες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως η IL-1 ή ο TNF⁴⁹.

Η IL-6 είναι η κύρια κυτταροκίνη που ευθύνεται για την εμφάνιση υποσιδηραιμίας κατά τη φλεγμονή και αυτή παρατηρείται μέσα σε λίγες ώρες. Έγχυση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης IL-6 σε υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα την άμεση επαγωγή εψιδίνης και την εμφάνιση υποσιδηραιμίας εντός δύο ωρών⁵⁰. Φυσιολογικοί ποντικοί μετά από φλεγμονώδες ερέθισμα εμφανίζουν αύξηση της παραγωγής της εψιδίνης και υποσιδηραιμία, ενώ γενετικά τροποποιημένοι ποντικοί που δεν εκφράζουν IL-6 (IL-6 knock-out mice), εμφανίζουν μείωση των επιπέδων της εψιδίνης και ελαφριά αύξηση των επιπέδων του σιδήρου στον ορό⁵⁰.

Επιπρόσθετα, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η αντί-IL-6 θεραπεία με το tocilizumab (μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της IL-6) αυξάνει την αιμοσφαιρίνη σε φυσιολογικά επίπεδα, σε ασθενείς με RA⁵¹⁻⁵⁴.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ IL-6 ΣΤΙΣ ΕΞΩ-ΑΡΘΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

1. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ

Η ρευματοειδής αγγειίτιδα είναι σπάνια αλλά ιδιαίτερα σοβαρή επιπλοκή της RA, που μπορεί να προσβάλλει σχεδόν κάθε όργανο ή σύστημα του οργανισμού όπως δέρμα, νεφρούς, πνεύμονες, καρδιά, περιφερικό νευρικό σύστημα, γαστρεντερικό. Η παθογένεια της δεν είναι πλήρως καθορισμένη. Ιστοπαθολογικά οι βλάβες χαρακτηρίζονται από φλεγμονώδη διήθηση και καταστροφή του αγγειακού τοιχώματος η οποία ευοδώνεται από την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμά-

των με συμμετοχή του ρευματοειδούς παράγοντα, και αυτοαντισωμάτων στο αγγειακό τοίχωμα και την επακόλουθη φλεγμονώδη αντίδραση που οδηγεί σε βλάβη και συνοδό ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Τα δεδομένα που διαθέτουμε, έως σήμερα, για την έκφραση συγκεκριμένα της IL-6 στη ρευματοειδή αγγειίτιδα είναι περιορισμένες⁵⁵⁻⁵⁷. Φαίνεται ότι, οι τιμές της IL-6 και του sIL-6R είναι ιδιαίτερα αυξημένες στο ορό ασθενών με ρευματοειδή αγγειίτιδα συγκρινόμενες με τις αντίστοιχες τιμές ομάδας ελέγχου (υγιής πληθυσμός). Επίσης οι ασθενείς με ρευματοειδή αγγειίτιδα έχουν υψηλότερες τιμές IL-6 συγκριτικά με RA ασθενείς χωρίς αγγειίτιδα, ωστόσο οι διαφορές αυτές δεν εμφανίζουν στατιστική σημαντικότητα. Δεν έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της μικροαγγειακής βλάβης και των επιπέδων της IL-6 και του sIL-6R, ενώ αντίθετα σημαντικού βαθμού συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της τιμής της IL-6 και της ΤΚΕ. Η απουσία συσχέτισης μεταξύ IL-6 ή sIL-6R και αγγειοδικών επιπλοκών στους RA ασθενείς, πιθανόν να υποδηλώνει ότι το σύστημα IL-6/sIL-6R ρυθμίζεται κατά την ανάπτυξη της αγγειίτιδας, είτε από διαφορετικούς μηχανισμούς, είτε από το στάδιο της νόσου⁵⁸.

2. ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι εκδηλώσεις της RA από τους πνεύμονες κατηγοριοποιούνται ως εξής:

- A. Διάμεσες πνευμονοπάθειες συσχετιζόμενες με RA (RA-ILD: UIP, NSIP, LIP, DIP, OP)
- B. Αποφρακτικές πνευμονοπάθειες ως επιπλοκές κρικοαρυταινοειδούς αρθρίτιδας, αποφρακτικής βρογχιολίτιδας, χρόνιας νόσου μικρών αεραγωγών ή βρογχιεκτασιών.
- Γ. Πλευρίτιδα ή πλευριτική συλλογή
- Δ. Πνευμονική αγγειίτιδα
- E. Ρευματοειδή οζίδια πνευμόνων

Η διάμεση πνευμονική νόσος και η πλευριτική συλλογή αποτελούν τις συχνότερες RA εκδηλώσεις από τον πνεύμονα.

Δεν υπάρχουν μελέτες που να διερευνούν το ρόλο της IL-6 στις πνευμονικές εκδηλώσεις της

ΡΑ. Ωστόσο, υπάρχουν δεδομένα για την IL-6 και την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (διάχυτη διάμεση πνευμονική νόσος- ΔΔΠΝ). Φαίνεται ότι τα κυψελιδικά μακροφάγα και οι πνευμονικοί ινοβλάστες ασθενών με ΔΔΠΝ παράγουν IL-6 σε αυξημένη ποσότητα. Μετά από επίδραση TNF-α και IL-1 σε ινοβλάστες ασθενών με ΔΔΠΝ αυξάνεται η παραγωγή του mRNA της IL-6, ενώ χορήγηση αντί-IL-6 μονοκλωνικού αντισώματος ανέστειλε την ανάπτυξη των ινοβλαστών⁵⁹. Η ισχυρή σχέση μεταξύ των μεσολαβητών φλεγμονής, μεταξύ των οποίων και η IL-6, και της ανάπτυξης ΔΔΠΝ έχει διαφανεί και σε άλλες μελέτες όπου διαπιστώθηκε ότι η IL-6 επάγει ινογένεση είτε μόνη της, είτε σε συνδυασμό με TNF-α. Αυξημένες τιμές IL-6 βρέθηκαν στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα⁶⁰.

Σε πιο πρόσφατες μελέτες, ωστόσο, φάνηκε ότι ο παθοφυσιολογικός ρόλος της IL-6 στην πνευμονική ίνωση είναι μάλλον πιο περίπλοκος⁶¹. Σε ινοβλάστες υγιών μαρτύρων η IL-6 έχει αντιυπερπλαστική δράση μέσω ενεργοποίησης των ενδοκυττάρων μηχανισμών (παρατεταμένη του STAT-3 και παροδική του ERK 1/2). Αντίθετα σε ινοβλάστες ασθενών με ΔΔΠΝ, η IL-6 συμβάλλει στην ανάπτυξη της ίνωσης μειώνοντας την απόπτωσή τους, μέσω παρατεταμένης ενεργοποίησης του ERK 1/2 και παροδικής ενεργοποίησης του STAT-3⁶¹. Αυτή η διαφορετική δράση της IL-6 στους ινοβλάστες των υγιών και των ασθενών με ΔΔΠΝ είναι ακόμη δύσκολα ερμηνεύσιμη. Ίσως η μετάδοση του σήματος μέσω gp130 να εκδηλώνεται με διαφορετικό αποτέλεσμα ανάλογα με το κύτταρο-στόχος. Ενώ δεν αποκλείεται οι ινοβλάστες των ασθενών με ΔΔΠΝ να εμφανίζουν διαφορετικού βαθμού ευαισθησία στην επίδραση των κυτταροκινών και των παραγόντων ανάπτυξης, καθώς είναι γνωστό ότι δεν αποτελούν ένα διακριτό πληθυσμό αλλά ένα σύνολο ετερογενών υποπληθυσμών. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η IL-6, ακόμη και όταν υπερεκφράζεται, δεν μπορεί να επάγει ινωτική διαδικασία. Μπορεί όμως να επιδεινώσει την ίνωση προάγοντας την υπερπλασία/πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών ασθενών με ΔΔΠΝ.

Τα παραπάνω δεδομένα θα πρέπει να γίνουν

δεκτά με αρκετό σκεπτικισμό, μιας και αφορούν την ιδιοπαθή ΔΔΠΝ και όχι τη δευτεροπαθή σε έδαφος ΡΑ. Αποτελούν ωστόσο ένα καλό έναυσμα για το σχεδιασμό μελετών σε ασθενείς με ΡΑ και πνευμονική νόσο.

3. ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι νεφρικές εκδηλώσεις της ΡΑ είναι σπάνιες και συνήθως οφείλονται στη φαρμακευτική αγωγή, όπως η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα ή στη χρονιότητα της νόσου, όπως η δευτεροπαθής αμυλοείδωση. Σπάνια ΡΑ επιπλοκή είναι η ήπια (μεσαγγειακή) υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα που εκδηλώνεται με αιματοουρία και ήπια λευκωματοουρία, για την οποία δε γνωρίζουμε ακόμη την ακριβή συσχέτιση της με τη νόσο. Δεν υπάρχουν μελέτες που να αξιολογούν τη σημασία της IL-6 στις νεφρικές εκδηλώσεις της ΡΑ, ενώ συμπεράσματα από μελέτες σε άλλα νοσήματα όπως ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος με νεφρική προσβολή ή σε αμιγώς νεφρολογικά νοσήματα όπως η μεσαγγειακή υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, στα οποία φαίνεται ο κύριος παθογενετικός ρόλος της IL-6, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη εξαγωγή αναλόγων συμπερασμάτων στη ΡΑ⁶²⁻⁶⁵. Για τη νεφρική αγγειίτιδα σε έδαφος ΡΑ ισχύουν όσα προαναφέρθηκαν στη ρευματοειδή αγγειίτιδα.

4. ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οφθαλμικές εκδηλώσεις της ΡΑ αποτελούν η ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα, η επισκληρίτιδα, η σκληρίτιδα που μπορεί να οδηγήσει σε σκληρομαλακία, τα έλκη του κερατοειδούς (ελκωτική κερατίτιδα), τα ρευματοειδή οζίδια του σκληρού χιτώνα και σπανιότερα η ραγοειδίτιδα. Ελάχιστες μελέτες υπάρχουν που μελετούν τους μηχανισμούς των οφθαλμικών εκδηλώσεων της ΡΑ.

Για τη σκληρίτιδα έμμεσες ενδείξεις λαμβάνουμε από μελέτη στην οποία διαπιστώθηκε αύξηση της IL-17, στο περιφερικό αίμα ασθενών τόσο με ενεργό όσο και με ανενεργό σκληρίτιδα (ιδιοπαθή ή δευτεροπαθή)⁶⁶. Η IL-17 είναι η βασική κυτταροκίνη που εκκρίνεται από τα Th17 λεμφοκύτταρα τα οποία

διαφοροποιούνται από τα CD4⁺ Th0 κύτταρα, υπό την επίδραση της IL-6 και του TGF-β.

Όσον αφορά την ελκωτική κερατίτιδα υπάρχουν δεδομένα από μια μικρή σειρά 7 ασθενών με RA στους οποίους διαπιστώθηκε αυξημένη έκφραση του γονιδίου της IL-6 σε δείγματα από την περιοχή των ελκών του κερατοειδούς στο 100% των περιπτώσεων⁶⁷. Αν και δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου για σύγκριση, οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η αύξηση των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-6 και TNF-α, δύναται να επάγει την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών που συμβάλλουν στην κολλαγονολυτική βλάβη του κερατοειδούς. Οι παραγόμενες από τα κερατινοκύτταρα των ασθενών IL-6 και TNF-α φλεγμονώδεις κυτταροκίνες φαίνεται ότι αντιπροσωπεύουν μία από τις κύριες αιτίες ή αποτελέσματα της ελκωτικής κερατίτιδας που σχετίζεται με RA.

Για τη ραγοειδίτιδα υπάρχουν περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές, αν και καμία δεν περιλαμβάνει δευτεροπαθείς ραγοειδίτιδες σε έδαφος RA. Φαίνεται ότι στο υαλώδες σώμα ασθενών με ενεργό διάμεση ή οπίσθια ραγοειδίτιδα αλλά και με χρόνια ανθεκτική ραγοειδίτιδα αφθονεί η IL-6^{68,69}. Αυξημένες συγκεντρώσεις IL-6, βρέθηκαν όχι μόνο στον οφθαλμό αλλά και στον ορό ασθενών με οξεία ραγοειδίτιδα (πρόσθια, οπίσθια ή πανραγοειδίτιδα) στο 50% των περιπτώσεων⁷⁰. Οι τιμές της IL-6 υποχώρησαν με την ύφεση της ραγοειδίτιδας, παρέμειναν όμως αυξημένες και μάλιστα σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου⁷⁰. Δε διαπιστώθηκε συσχέτιση απόλυτων επιπέδων IL-6 και σοβαρότητας της νόσου ή χρόνου λήψης του κάθε δείγματος και έναρξης της νόσου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν ορισμένα ευρήματα σε ποντικούς με πειραματικά προκλητή αυτοάνοση ραγοειδίτιδα (EAU = experimental autoimmune uveitis), όπου φάνηκε ότι τα Th17 λεμφοκύτταρα ήταν τα κύρια κύτταρα που εμπλεκόταν στην εξέλιξη της φλεγμονής προς χρονιότητα⁶⁹. Επιπλέον, η χορήγηση αντισώματος κατά του υποδοχέα της IL-6, βελτίωσε την EAU μέσω μείωσης της Th17 διαφοροποίησης-έκπτυξης. Οι ερευνητές κατέλη-

ξαν στην υπόθεση ότι αυξημένες συγκεντρώσεις της IL-6 στην κυκλοφορία προκάλεσαν διαφοροποίηση-έκπτυξη των Th17, με επακόλουθο τη συσσώρευση κυττάρων φλεγμονής (μακροφάγων και πολυμορφοκυττάρων) στο ραγοειδή χιτώνα, την τοπική έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών και την επακόλουθη καταστροφή.

5. ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Είναι γνωστό, από την προηγούμενη δεκαετία, ότι η IL-6 αυξάνει την οστική απορρόφηση μέσω της δράσης της στους οστεοβλάστες και στους οστεοκλάστες, τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*^{71,72}. Σε πιο πρόσφατες μελέτες βρέθηκε ότι προάγει την ανάπτυξη των πρόδρομων οστεοκλαστών και ότι σε συνδυασμό με τον sIL-6R ρυθμίζει το σχηματισμό οστεοκλαστών σε καλλιέργειες οστικού μυελού ανθρώπων και ποντικών⁷³. Ενδιαφέροντα είναι τα ευρήματα μελετών σε πειραματόζωα που εκδήλωσαν αντιγόνο-επαγόμενη αρθρίτιδα (Antigen Induced Arthritis -AIA), ένα μοντέλο φλεγμονώδους αρθρίτιδας, όπου φάνηκε ότι η IL-6, μπορεί να μεσολαβήσει στην οστική καταστροφή που προκαλεί η AIA με διάφορους μηχανισμούς⁷⁴. Η IL-6, ρυθμίζει την παραγωγή της IL-17, του RANKL (Receptor Activator of NF-κB Ligand) και της OPG (Osteoprotegerin) κατά τη φλεγμονώδη διαδικασία. Η υπερπαραγωγή του RANKL (αύξηση του λόγου RANKL/OPG) και η συνέργεια μεταξύ της IL-17 και των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1, TNFα επάγει την οστεοκλαστογένεση. Σε IL-6 knock-out ποντικούς διαπιστώθηκε μειωμένη παραγωγή IL-17, μείωση του λόγου RANKL/OPG, προστασία από την οστική απώλεια ακόμη και σε ωθηκεκτομηθέντα θηλυκά και μειωμένη παραγωγή ενεργών οστεοκλαστών στον οστικό μυελό χωρίς όμως αντίστοιχα μειωμένη λειτουργικότητα⁷⁴.

Οι RA ασθενείς με ενεργή ή και ανενεργή νόσο έχουν χαμηλή οστική πυκνότητα και η ενεργοποίηση των οστεοκλαστών από αυξημένη έκφραση του RANKL σε ποικιλία κυττάρων (οστεοβλάστες, T-λεμφοκύτταρα, υμενοκύτταρα κ.α.) είναι ο κύριος μηχανισμός πρόκλησης οστικής απώλειας και

δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης στους ασθενείς αυτούς^{75,76}. Το μεγαλύτερο μέρος της οστικής απορρόφησης στη ΡΑ οφείλεται σε οστεοκλάστες που σχηματίζονται από πρόδρομες μορφές οστεοκλαστών που βρίσκονται στη συστηματική κυκλοφορία⁷³. Η αυξημένη δραστηριότητα τους, και όχι ο αυξημένος αριθμός τους, είναι το κύριο αίτιο της γενικευμένης δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης⁷³.

Διερευνώντας τη σχέση της IL-6 με τη γενικευμένη οστεοπόρωση της ΡΑ καταλήγουμε σε κάποια συμπεράσματα. Οι αυξημένες τιμές της IL-6 και των άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών στον ορό των ασθενών σχετίζονται με χαμηλές τιμές οστικής πυκνότητας⁷⁵. Σε ασθενείς με ενεργό νόσο, η αυξημένη γενικευμένη αλλά και η περιαρθρική οστική απορρόφηση που παρατηρείται σχετίζεται με αυξημένες τιμές της IL-6 στο ορό⁷⁷. Επί του παρόντος δεν έχει ξεκαθαριστεί σε ποιο βαθμό η αιτιοπαθογενετική σχέση των φλεγμονωδών κυτταροκινών με τη δευτεροπαθή γενικευμένη οστεοπόρωση της ΡΑ οφείλεται σε RANKL-επαγόμενη οστεοκλαστογένεση ή σε μηχανισμό ανεξάρτητο του RANKL⁷³. Γνωρίζουμε πλέον ότι η IL-17 αυξάνει την οστεοκλαστογένεση *in vitro*⁷⁸. Επίσης το Th17 λεμφοκύτταρο συμβάλλει στην οστεοκλαστογένεση μιας και είναι ο κύριος παραγωγός IL-17 η οποία επιδρώντας στους οστεοβλάστες διεγείρει την παραγωγή RANKL, όμως τα δεδομένα που διαθέτουμε προς το παρόν αναφέρονται στην περιαρθρική οστεοπόρωση και στις οστικές διαβρώσεις και όχι στη γενικευμένη οστεοπόρωση⁷⁹⁻⁸⁰. Συνοψίζοντας θα σχολιάζαμε ότι η IL-6 σχετίζεται με τη δευτεροπαθή οστεοπόρωση της ΡΑ και ότι επάγει την οστεοκλαστογένεση με ποικίλους μηχανισμούς.

Επί του παρόντος δεν έχει μελετηθεί το αν ειδικά η αντί IL-6 θεραπεία βελτιώνει τη γενικευμένη δευτεροπαθή οστεοπόρωση των ΡΑ ασθενών. Σε μελέτες ασθενών που έλαβαν βιολογικούς παράγοντες που αναστέλλουν τον TNFα, η επίδραση της θεραπείας στην οστική πυκνότητα ήταν μικρή ή μη σημαντική⁸¹. Το κατά πόσο μπορεί η αναστολή των φλεγμονωδών κυτταροκινών να βελτιώσει τη γενικευμένη δευτεροπαθή οστεοπόρωση των

ασθενών με ΡΑ είναι κάτι που με τα διαθέσιμα δεδομένα δεν μπορεί να απαντηθεί.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η IL-6 είναι μια από τις αφθονότερα παραγόμενες κυτταροκίνες στον ορό και στο αρθρικό υγρό των ασθενών με ενεργό ΡΑ και έχει κεντρικό ρόλο στην φλεγμονή και στην αυτοανοσία. Τα αυξημένα επίπεδα της IL-6 στη ΡΑ συνδέονται τόσο με την τοπική παθολογία όσο και με τις συστηματικές φλεγμονώδεις εκδηλώσεις και εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου όπως, κόπωση, πυρετός, αναιμία, αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών οξείας φάσης, οστεοπόρωση, στεφανιαία νόσος, κ.α. Επομένως η αναστολή της δράσης της IL-6 αναμένεται να προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα όχι μόνο στην αντιμετώπιση της φλεγμονής αλλά και των εξωαρθρικών εκδηλώσεων της νόσου.

ABSTRACT

The Role of Interleukine-6 in Systemic and Extra-articular Manifestations of Rheumatoid Arthritis

Katsikas G¹, Tzima S²

¹Rheumatologist, ²Molecular Diologist, Medical Liaison, Roche (Hellas) S.A, Specialty Care, Athens, Greece

Interleukine-6 (IL-6) is a pleiotropic cytokine produced by various cells and has multiple biologic functions on several cell types. In rheumatoid arthritis, IL-6 has a key role in the induction of systemic inflammation, contributes to atherosclerosis, and induces the secretion of hepcidin, a central regulator of iron metabolism, resulting in the development of anemia. Serum IL-6 levels are increased in patients with rheumatoid vasculitis and other extra-articular manifestations that are associated with RA.

Hellenic Rheumatology 2009, 20(1):36-47

Key words: interleukin-6, rheumatoid arthritis, systemic inflammation, osteoporosis, atherosclerosis, anemia of chronic disease, vasculitis, uveitis, extra-articular manifestations.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989;74(1):1-10.
2. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nature clinical practice* 2006;2(11):619-26.
3. 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 opinion on therapeutic targets* 2007;11(5):613-24.
4. Heinrich PC, Behrmann I, Muller-Newen G, Schaper F, Graeve L. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *The Biochemical journal* 1998;334 (Pt 2):297-314.
5. 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. *The Journal of experimental medicine* 1998;188(10):1895-906.
6. Shapiro-Shelef M, Calame K. Regulation of plasma-cell development. *Nature reviews* 2005;5(3):230-42.
7. 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. *Nature immunology* 2008;9(6):641-9.
8. O'Garra A, Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation of human T(H)-17 cells does require TGF-beta! *Nature immunology* 2008;9(6):588-90.
9. 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.
10. Nurieva RI, Chung Y, Hwang D, 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.
11. Jenkins BJ, Roberts AW, Greenhill CJ, et al. Pathologic consequences of STAT3 hyperactivation by IL-6 and IL-11 during hematopoiesis and lymphopoiesis. *Blood* 2007;109(6):2380-8.
12. Suematsu S, Matsuda T, Aozasa K, et al. IgG1 plasmacytosis in interleukin 6 transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1989;86(19):7547-51.
13. 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 in immunology* 2003;24(1):25-9.
14. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS letters* 1988;232(2):347-50.
15. 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.
16. Tamura T, Udagawa N, Takahashi N, et al. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1993;90(24):11924-8.
17. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2003;48(6):1521-9.
18. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006;441(7090):235-8.
19. Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of T(H)17 cells. *Nature* 2008;453(7198):1051-7.
20. Yang XO, Nurieva R, Martinez GJ, et al. Molecular antagonism and plasticity of regulatory and inflammatory T cell programs. *Immunity* 2008;29(1):44-56.
21. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS letters* 1989;242(2):237-9.
22. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Leirisalo-Repo M. Amyloidosis as a cause of death in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* 2008;26(3):408-13.
23. Solomon A, Weiss DT, Schell M, et al. Transgenic mouse model of AA amyloidosis. *The American journal of pathology* 1999;154(4):1267-72.
24. Tsigos C, Papanicolaou DA, Defensor R, Mitsiadis CS, Kyrou I, Chrousos GP. Dose effects of re-

- combinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure. *Neuroendocrinology* 1997;66(1):54-62.
25. Rothwell NJ, Busbridge NJ, Lefevre RA, Hardwick AJ, Gauldie J, Hopkins SJ. Interleukin-6 is a centrally acting endogenous pyrogen in the rat. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 1991;69(10):1465-9.
 26. 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.
 27. Chajek-Shaul T, Friedman G, Stein O, Shiloni E, Etienne J, Stein Y. Mechanism of the hypertriglyceridemia induced by tumor necrosis factor administration to rats. *Biochimica et biophysica acta* 1989;1001(3):316-24.
 28. Kim HJ, Higashimori T, Park SY, et al. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo. *Diabetes* 2004;53(4):1060-7.
 29. Klover PJ, Clementi AH, Mooney RA. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. *Endocrinology* 2005;146(8):3417-27.
 30. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *The Journal of infectious diseases* 2000;181 Suppl 3:S462-72.
 31. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-43.
 32. Mahmoudi M, Curzen N, Gallagher PJ. Atherogenesis: the role of inflammation and infection. *Histopathology* 2007;50(5):535-46.
 33. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, 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.
 34. Panoulas VF, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, et al. Association of interleukin-6 (IL-6)-174G/C gene polymorphism with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: the role of obesity and smoking. *Atherosclerosis* 2009;204(1):178-83.
 35. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 2003;108(19):2317-22.
 36. Dessein PH, Joffe BI, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy* 2005;7(3):R634-43.
 37. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood* 1998;91(1):301-8.
 38. van Iperen CE, van de Wiel A, Marx JJ. Acute event-related anaemia. *British journal of haematology* 2001;115(4):739-43.
 39. Maury CP, Liljestrom M, Laiho K, Tiitinen S, Kaarela K, Hurme M. Tumor necrosis factor alpha, its soluble receptor I, and -308 gene promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis with or without amyloidosis: implications for the pathogenesis of nephropathy and anemia of chronic disease in reactive amyloidosis. *Arthritis and rheumatism* 2003;48(11):3068-76.
 40. Nissenson AR, Goodnough LT, Dubois RW. Anemia: not just an innocent bystander? *Archives of internal medicine* 2003;163(12):1400-4.
 41. Harrison LB, Shasha D, Homel P. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiotherapy: prognostic significance and treatment. *Oncology* 2002;63 Suppl 2:11-8.
 42. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Pecherstorfer M, Samonigg H, Schuster J. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994;84(4):1056-63.
 43. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002;20(19):4083-107.
 44. Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, Katsaraki A, Seferiadiis K, Drosos AA. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clinical immunology (Orlando, Fla)* 1999;92(2):153-60.
 45. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hecpudin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *The Journal of biological chemistry* 2001;276(11):7806-10.
 46. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *The Journal*

- of biological chemistry 2001;276(11):7811-9.
47. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001;98(15):8780-5.
 48. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002;99(7):4596-601.
 49. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003;101(7):2461-3.
 50. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *The Journal of clinical investigation* 2004;113(9):1271-6.
 51. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2008;67(11):1516-23.
 52. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis and rheumatism* 2008;58(10):2968-80.
 53. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Annals of the rheumatic diseases* 2009.
 54. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, 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;371(9617):987-97.
 55. Hernandez-Rodriguez J, Segarra M, Vilardell C, et al. Tissue production of pro-inflammatory cytokines (IL-1beta, TNFalpha and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2004;43(3):294-301.
 56. Ohlsson S, Wieslander J, Segelmark M. Circulating cytokine profile in anti-neutrophilic cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: prediction of outcome? *Mediators of inflammation* 2004;13(4):275-83.
 57. Weyand CM. New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2000;39 Suppl 1:3-8.
 58. Kuryliszyn-Moskal A. Cytokines and soluble CD4 and CD8 molecules in rheumatoid arthritis: relationship to systematic vasculitis and microvascular capillaroscopic abnormalities. *Clinical rheumatology* 1998;17(6):489-95.
 59. Shahar I, Fireman E, Topilsky M, et al. Effect of IL-6 on alveolar fibroblast proliferation in interstitial lung diseases. *Clinical immunology and immunopathology* 1996;79(3):244-51.
 60. Pantelidis P, Fanning GC, Wells AU, Welsh KI, Du Bois RM. Analysis of tumor necrosis factor-alpha, lymphotoxin-alpha, tumor necrosis factor receptor II, and interleukin-6 polymorphisms in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;163(6):1432-6.
 61. Moodley YP, Scaffidi AK, Misso NL, et al. Fibroblasts isolated from normal lungs and those with idiopathic pulmonary fibrosis differ in interleukin-6/gp130-mediated cell signaling and proliferation. *The American journal of pathology* 2003;163(1):345-54.
 62. Finck BK, Chan B, Wofsy D. Interleukin 6 promotes murine lupus in NZB/NZW F1 mice. *The Journal of clinical investigation* 1994;94(2):585-91.
 63. Kiberd BA. Interleukin-6 receptor blockade ameliorates murine lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1993;4(1):58-61.
 64. Li Y, Tucci M, Narain S, et al. Urinary biomarkers in lupus nephritis. *Autoimmunity reviews* 2006;5(6):383-8.
 65. Ryffel B, Car BD, Gunn H, Roman D, Hiestand P, Mihatsch MJ. Interleukin-6 exacerbates glomerulonephritis in (NZB x NZW)F1 mice. *The American journal of pathology* 1994;144(5):927-37.
 66. Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nature medicine* 2007;13(6):711-8.

67. Prada J, Noelle B, Baatz H, Hartmann C, Pleyer U. Tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 gene expression in keratocytes from patients with rheumatoid corneal ulcerations. *The British journal of ophthalmology* 2003;87(5):548-50.
68. Perez VL, Papaliodis GN, Chu D, Anzaar F, Christen W, Foster CS. Elevated levels of interleukin 6 in the vitreous fluid of patients with pars planitis and posterior uveitis: the Massachusetts eye & ear experience and review of previous studies. *Ocular immunology and inflammation* 2004;12(3):193-201.
69. Yoshimura T, Sonoda KH, Ohguro N, et al. Involvement of Th17 cells and the effect of anti-IL-6 therapy in autoimmune uveitis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2009;48(4):347-54.
70. Kramer M, Monselise Y, Bahar I, Cohen Y, Weinberger D, Goldenberg-Cohen N. Serum cytokine levels in active uveitis and remission. *Current eye research* 2007;32(7-8):669-75.
71. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *The New England journal of medicine* 1995;332(5):305-11.
72. Udagawa N, Takahashi N, Katagiri T, et al. Interleukin (IL)-6 induction of osteoclast differentiation depends on IL-6 receptors expressed on osteoblastic cells but not on osteoclast progenitors. *The Journal of experimental medicine* 1995;182(5):1461-8.
73. Hirayama T, Danks L, Sabokbar A, Athanasou NA. Osteoclast formation and activity in the pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2002;41(11):1232-9.
74. Wong PK, Quinn JM, Sims NA, van Nieuwenhuijze A, Campbell IK, Wicks IP. Interleukin-6 modulates production of T lymphocyte-derived cytokines in antigen-induced arthritis and drives inflammation-induced osteoclastogenesis. *Arthritis and rheumatism* 2006;54(1):158-68.
75. Gough A, Sambrook P, Devlin J, et al. Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 1998;25(7):1282-9.
76. Gravallese EM, Manning C, Tsay A, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis and rheumatism* 2000;43(2):250-8.
77. Oelzner P, Franke S, Muller A, Hein G, Stein G. Relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 1999;38(9):841-7.
78. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *The Journal of clinical investigation* 1999;103(9):1345-52.
79. Fonseca JE, Santos MJ, Canhao H, Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmunity reviews* 2009.
80. Moreland LW, Curtis JR. Systemic Nonarticular Manifestations of Rheumatoid Arthritis: Focus on Inflammatory Mechanisms. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2008.
81. Guler-Yuksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2008;67(6):823-8.