

Artrite reumatoide: ruolo chiave dell'interleuchina-6 nel network citochinico infiammatorio

Primary pathologic role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis

G.L. Bajocchi*, N. Pipitone, P.L. Boiardi, C. Salvarani

UO Reumatologia, Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia

KEY WORDS

Interleukin-6
Signal transduction
Rheumatoid arthritis
Tocilizumab

Summary **BACKGROUND** Interleukin-6 (IL-6) is a polyfunctional cytokine that regulates a very large number of cellular activities. Its implication in acute-phase reactant production by hepatocytes is of particular interest, as is its involvement in chronic inflammatory diseases, mainly rheumatoid arthritis, Crohn's disease, and Castleman's disease. Transgenic mice lacking IL-6 expression were completely protected against collagen-induced arthritis, and Tumor Necrosis Factor (TNF-alpha) induces synovial cells to produce IL-6 and their proliferation. However, there is still some controversies regarding the unique pro-inflammatory activity of IL-6. Some studies have demonstrated that IL-6 and TNF-alpha may have an opposite effect in synovial cultured cells since IL-6 could represent a negative loop for TNF-alpha induced synovitis. However, phase III studies of rheumatoid arthritis patients treated with anti IL-6 receptor (tocilizumab) indicate an acceptable safety profile relative to the clinical benefit. **AIM OF THE STUDY** In this review, we summarized the rationale and the main evidence regarding the therapeutic benefit of blocking IL-6 activity in rheumatoid arthritis.

Introduzione

L'artrite reumatoide (AR) è la manifestazione clinica di un'infiammazione cronica delle membrane sinoviali articolari (sinovite) istologicamente caratterizzata dalla proliferazione (iperplasia) di cellule dell'intima sinoviale (lo strato cellulare a contatto con lo spazio articolare) e, in minor grado, da ipertrofia. Tale attivazione cellulare comporta la distruzione delle cartilagini e dell'osso subcondrale delle articolazioni. La sinovite dell'AR comunque non è isolata, ma è sostenuta da un'alterazione dell'immunità cellulare aspecifica (macrofagi, polimorfonucleati) e acquisita (linfociti), in quest'ultimo caso sia umorale sia cellulosa-mediata. Nel siero dei pazienti con AR sono infatti presenti autoanticorpi anti-immunoglobuline (fattore reumatoide), con aumento di varie frazioni immunoglobuliniche, e a livello articolare, nello strato subintimale, è presente un denso infiltrato di linfociti T, B, macrofagi e plasmacellule, sostenuto da una massiva neovascolarizzazione.

In tale affollato *milieu* cellulare infiammatorio cronico, il cross-talking fra cellula e cellula è fondamentale; il network citochinico che sostiene questa comunicazione intercellulare è diventato l'"obiettivo sensibile" nella cura dell'AR. Un primo successo di detta strategia terapeutica è stato l'utilizzo di anticorpi monoclonali diretti alla neutralizzazione del fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF-alfa) [1]. Dal lontano 1993 a oggi si sono resi disponibili tre anti-TNF-alfa, che impediscono al TNF-alfa di raggiungere il corrispondente recettore cellulare e quindi modulano la risposta immunitaria in senso antinfiammatorio, con conseguente miglioramento della storia naturale della malattia.

Il blocco della risposta del TNF-alfa non è comunque in grado di ricondurre all'omeostasi immunitaria circa il 30% dei malati di AR [2]; la ricerca è quindi ancora diretta nei confronti dei fattori di comunicazione inter e intracellulare (citochine, molecole di adesione, chemochine, fattori di crescita e vie intracellulari di trasduzione di segnale) che abbiano un ruolo nella patogenesi dell'AR, e che sia perciò razionale controllare a prezzo di accettabili effetti collaterali.

Di qui lo sviluppo di nuovi farmaci monoclonali: antirecettore tipo I dell'interleuchina-1 (IL-1RI), anti-CD20 (linfociti B), anti-CD80 e CD86 (molecole coinvolte nella co-stimolazione dei linfociti T e APC) e antirecettore dell'IL-6 [3].

* Corrispondenza:

Gianluigi Bajocchi, stanza 3056, UO Reumatologia, Arcispedale "S. Maria Nuova", 42100 Reggio Emilia, e-mail: Gianluigi.Bajocchi@asmn.re.it

Gli effetti dell'IL-6 e il razionale della sua inibizione nell'AR sono l'argomento della presente review.

L'interleuchina-6

L'IL-6 è prodotta da linfociti B, T, macrofagi, fibroblasti sinoviali, cellule endoteliali, cellule gliali, cheratinociti [4,5].

Strutturalmente l'IL-6 appartiene a un gruppo di citochine – IL-11, IL-27, IL-31, oncostatina M (OSM), *Leukemia Inhibitory Factor* (LIF), cardiotropina-1, CT-1, *Ciliary Neurotrophic Factor* (CNTF) – tra loro correlate perché su di esse sono presenti siti di ancoraggio (binding site II e III per l'IL-6) con la glicoproteina (gp) gp130, quest'ultima pressoché ubiquitaria sulle membrane cellulari. La maggior parte delle citochine gp130-correlate ha un'aumentata espressione nell'AR [6].

L'aggancio dell'IL-6 con due unità di gp130 (omodimero) è preceduto dal legame, specifico ma a bassa affinità, con la subunità alfa di 80 kDa (gp80) del recettore dell'IL-6 (IL-6R-alfa). Quindi, la prima struttura ligando-recettore che si forma è tetrameric (IL-6)-(IL-6R-alfa)-(gp130)₂ (Fig. 1) [7]. Questo complesso è in grado di innescare i segnali di trasduzione (*signal transducer*) endocellulari che portano alla neosintesi cellulare di proteine della flogosi e al complesso di attività biologiche governate dall'IL-6, secondo la via di segnale classica (*classic signaling*) (Fig. 2A) [7]. Tuttavia la stechiometria del complesso IL-6/IL-6R può essere più complessa della forma tetrameric, in quanto ogni gp130 può legare due molecole di IL-6 [8]. Vi sono evidenze che l'IL-6 possa essere in forma solubile legata a due molecole di IL-6R-alfa e a due molecole di gp130 per formare una struttura esamerica 2:2:2 [9], dotata anch'essa di attività biologica.

Il recettore di membrana (mIL-6R-alfa), infatti, può subire uno *shedding* dalla membrana ai fluidi extracellulari, generato sia da proteolisi dalla membrana sia da neosintesi, tramite uno splicing alternativo del trascritto genico. In questo modo si origina la forma solubile del recettore dell'IL-6 (sIL-6R-alfa). La forma solubile può complessarsi nell'ambiente extracellulare con l'IL-6 e quindi, in un secondo tempo, interagire con la gp130 in una via alternativa a quella classic signaling: la trans-segnale (*trans-signaling*) [7] (Fig. 2B). Nella via trans-segnale, la forma solubile (sIL-6R) compensa il limite costituito dalla rarità dell'espressione della forma mIL-6R, che è presente solo sugli epatociti, sui monociti/macrofagi e in alcune popolazioni linfocitarie. La gp130, invece, avendo una distribuzione pressoché ubiquitaria, non rappresenta alcun limite alla formazione del complesso IL-6/IL-6R.

Un ultimo importante aspetto da chiarire nella dinamica del complesso ligando-IL-6R concerne il ruolo inibitorio della gp130 solubile. Se infatti il sIL-6R agisce come agonista dell'IL-6 (all'opposto dei recettori solubili di molte altre citochine, per esempio p75 TNF-alfa-R), esiste un meccanismo di loop inibitorio costituito dalla gp130 solubile che, interagendo con il complesso IL-6/sIL-6R, impedisce a quest'ultimo di agganciarsi con l'omologa forma gp130 di membrana per iniziare la via trans-signaling, bloccando quindi l'attività biologica dell'IL-6 (Fig. 2B).

Il ruolo dell'IL-6

Un aspetto irrisolto ma critico, alla luce dei nuovi monoclonali anti-IL-6R, è il ruolo pleiotropico dell'IL-6, che dimostra sicuramente effetti sia proinfiammatori (per esempio AR, malattia di Crohn, malattia di Castleman) [10] sia, al

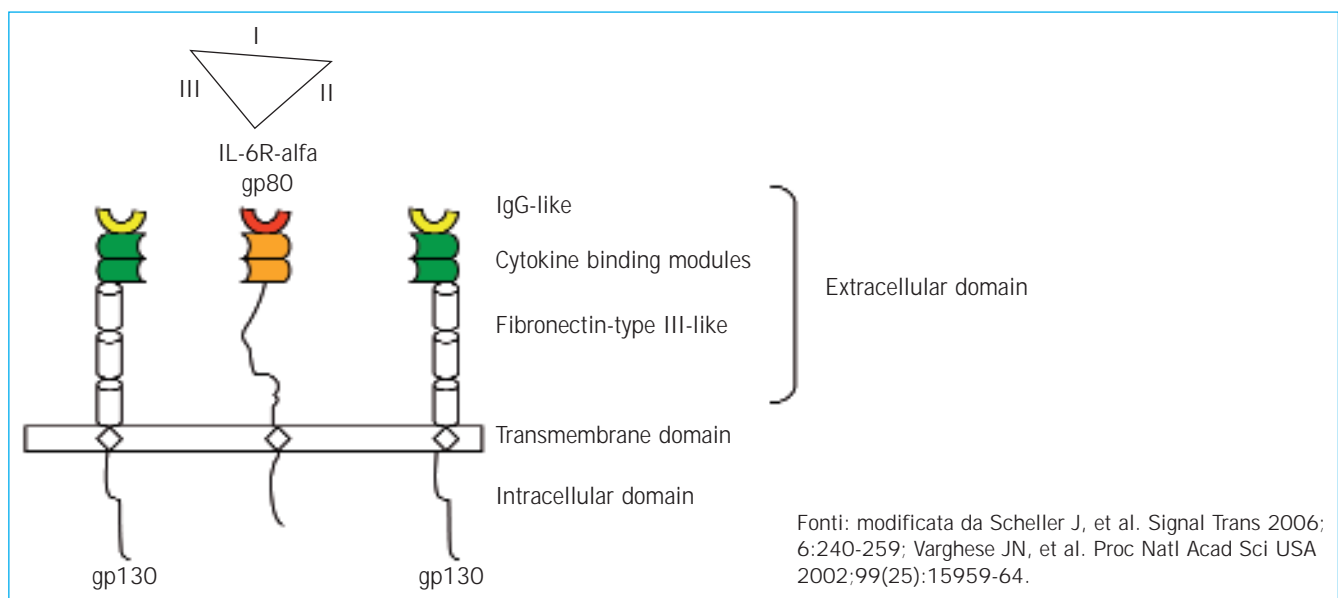


Figura 1 Immagine schematica del complesso tetrameric (IL-6)-(IL-6R-alfa)-(gp130)₂. Sono rappresentate le strutture che compongono i domain extracellulari delle subunità IL-6R-alfa e gp130 dell'IL-6R. I domain IgG-like (giallo) e CBM (verde) delle due molecole gp130 sono i siti di legame II e III dell'IL-6. I domain IgG-like (rosso) e CBM (arancio) della subunità gp80 sono i siti di legame I dell'IL-6

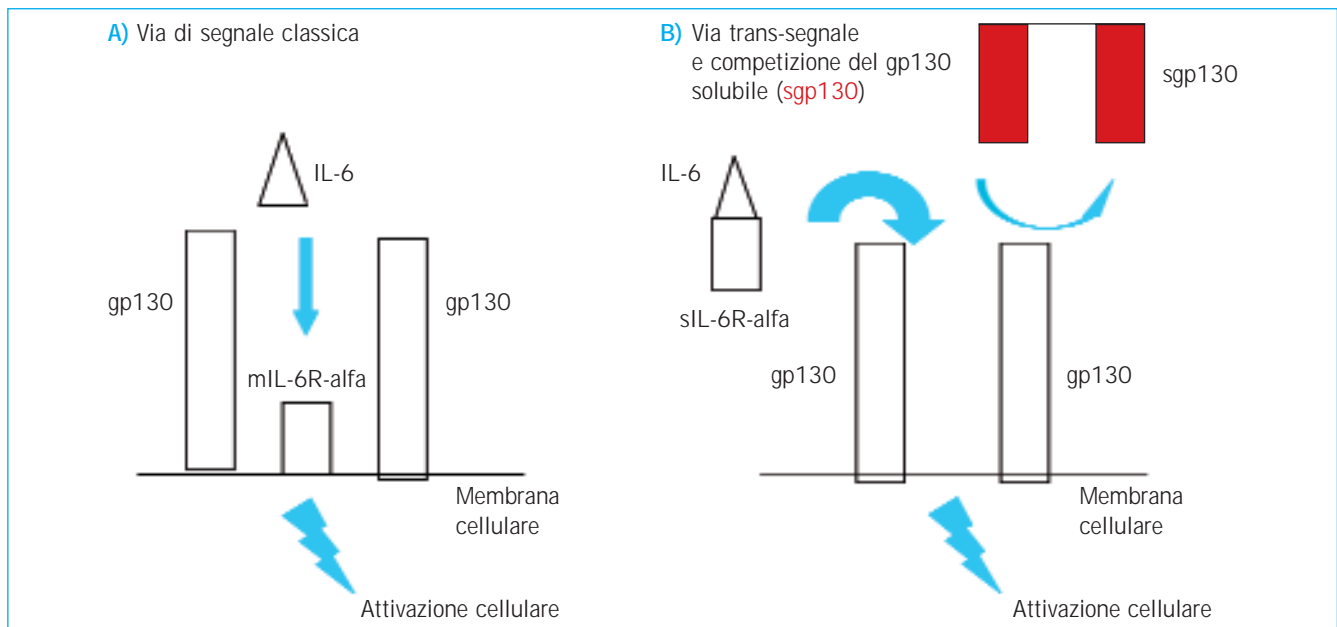


Figura 2 Schema della formazione del complesso ligando (IL-6)-recettore (IL-6R): A) nella via di segnale classica con il recettore trans-membrana mIL-6R-alfa e B) nella via trans-segnale che utilizza il recettore solubile (sIL-6R-alfa). In B) si nota l'azione competitiva della subunità solubile del gp130 (sgp130, in rosso) con l'omologa forma transmembrana per associare il complesso IL-6/sIL-6R-alfa e quindi bloccare la via trans-segnale

contempo, antinfiammatori [11,12]. In generale si può ammettere che l'IL-6 è appena misurabile nel siero in donatori sani (pochi pg/mL), ma può aumentare di 1.000 volte, con concentrazioni > 5 ng/mL, nelle patologie flogistiche croniche [13]. Anche i modelli animali di artrite sembrano in genere provare un effetto proinfiammatorio dell'IL-6. Topi knock-out per il gene dell'IL-6, che presentano insufficiente produzione di IL-6, hanno una difettiva sintesi di proteine della fase acuta [14]. Un'incompleta inibizione dell'IL-6, dovuta a inefficiente legame gp130-STAT (le STAT, *Signal Transducer and Activator of Transcription*, attivano la trascrizione genica, ma formano anche un loop inibitorio sull'IL-6 tramite l'attivazione delle SOCS, *Suppressors of Cytokine Signaling*), induce un'artrite spontanea con sinovite [15]. Sicuramente infiammatoria è l'IL-6 nell'artrite da collagene di tipo II-indotta e linfocito-mediata, ove la presenza di IL-6 è necessaria per il completo sviluppo della flogosi articolare [16,17].

Osservazioni *in vitro* dimostrano come la risposta cellulare in senso pro o antinfiammatorio indotta dall'IL-6 dipenda da un equilibrio relativo con altre citochine del *milieu* extracellulare e dalle cellule presenti, che possono avere diverse vie di *signal transducer* [18].

L'IL-6 nella patogenesi dell'artrite reumatoide

Numerose pubblicazioni hanno dimostrato che i livelli di IL-6, sia sierici che sinoviali, di pazienti con AR sono più elevati non solo rispetto ai controlli sani, ma anche rispetto a pazienti con artrosi [19,20], e che la sintesi è a carico dei linfociti T infiltranti la sinovia subintimale. Nel mi-

glio studio per completezza di analisi [21], 26 pazienti con AR avevano una concentrazione media di IL-6 nel siero di 161 ± 25 pg/mL rispetto a quella dei soggetti sani di pari età, che era di $22,5 \pm 3,0$ pg/mL. Nel liquido sinoviale degli stessi pazienti la concentrazione era sempre più elevata che nel siero e nell'ordine di nanogrammi (24 ± 11 ng/mL). Le biopsie di membrana cellulare dello stesso gruppo, studiate con l'ibridazione *in situ* (analisi che permette di localizzare il trascritto genico nella biopsia), dimostrano che la maggiore espressione dell'IL-6 era presente in linfociti T (CD3+), disposti in aggregati o intorno ai microvasi, e più spesso in vicinanza di macrofagi (CD14+) e in cellule endoteliali.

Questi risultati sono interpretati secondo l'ipotesi che nella membrana sinoviale *in vivo* di pazienti con AR siano proprio i linfociti T attivati a produrre l'IL-6, e che il frequente riscontro di macrofagi noti per rilasciare IL-1 e TNF-alfa [22,23] possa essere il trigger per tale sintesi nei linfociti T.

Sulla base di quanto sopra riportato, è apparsa interessante una strategia terapeutica di inibizione della via mediata dall'IL-6. Il primo approccio è stato quello di produrre un monoclonale che bloccasse l'IL-6 stessa; infatti, il primo studio pilota per l'AR ha utilizzato proprio un anti-IL-6, con risultati però difficilmente interpretabili, dato lo scarso numero di pazienti trattati e la comparsa di anticorpi antimurini, che portavano alla formazione di immunocomplessi con l'IL-6 stessa, aumentandone l'emivita [24].

Di qui l'idea successiva di bloccare il legame tra il ligando IL-6 e il suo recettore. Ciò ha portato alla sintesi di un anticorpo umanizzato diretto sul recettore dell'IL-6, il tocilizumab, che ha dimostrato di impedire il riconoscimento

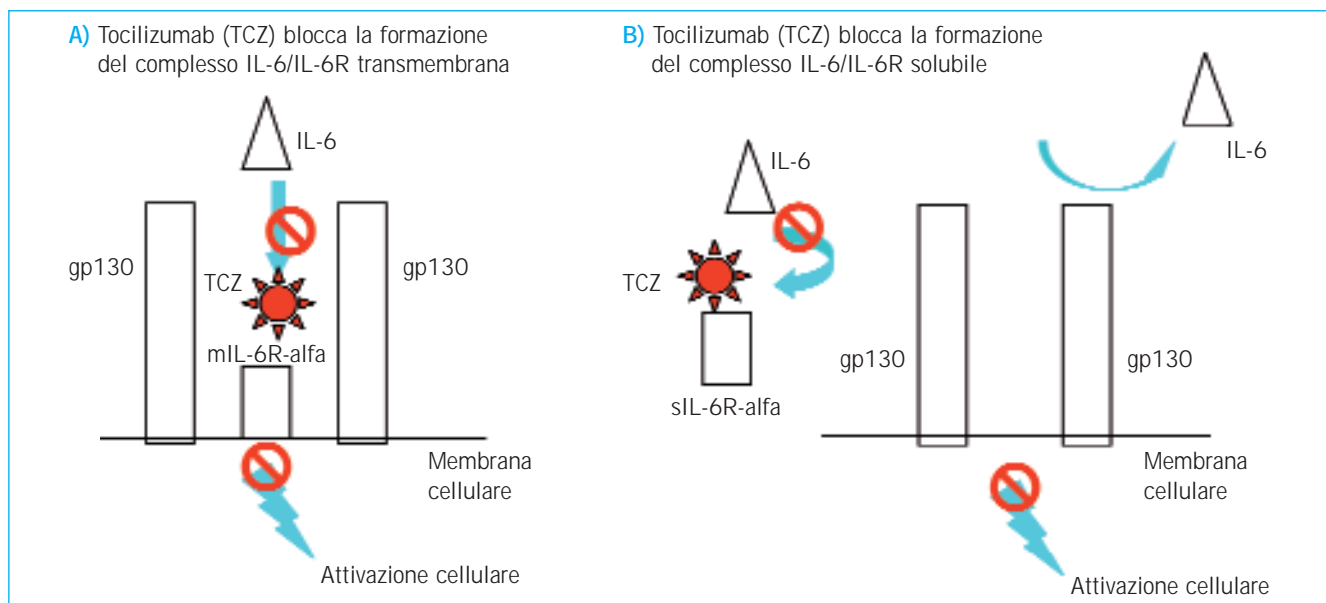


Figura 3 L'azione antagonista del tocilizumab sul recettore dell'IL-6, sia A) nella sua forma transmembrana (mIL-6R-alfa) sia B) in quella solubile (sIL-6R-alfa), determina il blocco, rispettivamente, della via di segnale classica e di quella trans-segnale

tra IL-6 e IL-6R, sia nella forma solubile sia nella forma ancorata alla membrana cellulare (transmembrana) (Fig. 3).

In sintesi, il razionale di inibire la via dell'IL-6 trae origine da evidenze sperimentali *in vivo* e nell'uomo, dalle quali si evince, in primo luogo, che l'IL-6 è maggiormente presente nel siero di pazienti con AR che in quello dei soggetti sani, e che le concentrazioni sono ancora più elevate nel liquido sinoviale. In secondo luogo, l'IL-6 è espressa nella membrana sinoviale probabilmente perché prodotta da linfociti T pericapillari e spesso in stretto contatto con macrofagi CD14+. Infine, preliminari trial di fase I-II hanno dimostrato che il blocco del complesso ligando/IL-6R è capace di indurre effetti antiflogistici e diversi livelli di remissione dell'AR [25,26].

Dal 2002 a oggi sono stati pubblicati 10 trial che hanno utilizzato un anticorpo umanizzato anti-IL-6R, il tocilizumab, per il trattamento dell'AR sia dell'adulto sia giovanile. La sinossi delle pubblicazioni è nella Tab. 1.

Conclusioni

L'efficacia di tocilizumab nell'ottenere riduzioni del 20%, 50%, 70% dell'attività di malattia nell'AR secondo l'American College of Rheumatology (ACR; questo acronimo, seguito da 20, 50 o 70, definisce appunto la percentuale di miglioramento dell'AR) è stata dimostrata in studi multicentrici, randomizzati e controllati in doppio cieco che hanno coinvolto pazienti di età > 18 anni. Solo 11 pazienti di età compresa tra 2 e 19 anni, affetti da AR giovanile, sono stati trattati in uno studio in aperto con risultati positivi e buona tollerabilità [27].

Quattro sono gli studi di fase III più rilevanti per numero di pazienti arruolati, caratteristiche dei pazienti (AR da mo-

derata a severa) ed end-point scelti. I primi due, RADIATE [28] e OPTION [29] hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del tocilizumab vs placebo, con entrambi i bracci in associazione a metotressato. Inoltre, nello studio RADIATE, i pazienti dovevano aver presentato una mancata risposta clinica o intolleranza ad almeno un anti-TNF. In entrambi gli studi, l'associazione tocilizumab più metotressato si è dimostrata efficace e superiore al gruppo placebo più metotressato nel raggiungere un rapido e sostanziale miglioramento dei sintomi, con un accettabile profilo di sicurezza.

Lo studio TOWARD [30] ha esteso la dimostrazione di sicurezza e confermato l'efficacia del tocilizumab, associando anche *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARD) diversi dal metotressato. Come in precedenza, anche in questo studio, infatti, l'associazione tocilizumab e DMARD (azatioprina, o leflunomide, o sulfasalazina, o idrossiclochina, o metotressato) mantiene accettabile il numero di eventi avversi e di effetti collaterali, e dimostra un'efficacia superiore rispetto al trattamento di controllo con il placebo associato a DMARD.

Di elevato interesse, per l'end-point scelto, è lo studio SAMURAI [31] che, benché open-label, ha dimostrato che il tocilizumab alla dose di 8 mg/kg per 4 settimane può rallentare la progressione radiologica di danno articolare a 52 settimane, più di quanto sia ottenibile con i DMARD [31].

In sintesi, analizzando i risultati dei tre studi citati, si evince che a 24 settimane (time point finale comune ai tre studi):

- l'ACR 20 risulta compresa, nel gruppo trattato con il tocilizumab, tra il 50% (RADIATE) e il 61% (TOWARD) vs il 10,1% (RADIATE) e il 26% (OPTION) nei trattati con DMARD;
- similmente, l'ACR 50 risulta compresa, nel gruppo di trattamento, tra il 28,8% (RADIATE) e il 44% (OPTION),

Tabella 1 Sinossi dei trial clinici di pazienti con artrite reumatoide e artrite reumatoide giovanile, pubblicati dal 2002 a oggi, che hanno utilizzato l'antirecettore dell'interleuchina-6

Autore	N. pazienti Tipologia dello studio	Anticorpo/Dose (mg/kg)	Risposta biologica	Risposta clinica	Eventi avversi
1 Choy EH, 2002	45 TRC Fasi I-II AR	MRA 0,1-1-5-10 unica infusione	VES ↓ PCR ↓	ACR 20 in 5/9 pazienti da 2 a 8 settimane	Non significativi
2 Nishimoto N, 2003	15 In aperto Fasi I-II AR	MRA 2-4-8 ogni 2 settimane x 6 settimane	VES ↓ PCR ↓ Amiloide ↓	ACR 20 in 9/15 a 6 settimane e in 13/15 a 24 settimane	↑ Colesterolo 10/15
3 Nishimoto N, 2004	164 TRC Fase II AR	MRA 4-8 ogni 4 settimane x 12 settimane	PCR ↓ 76% a 8 mg 26% a 4 mg 1,9% PL	ACR 20 57% a 4 mg 78% a 8 mg 11% PL	↑ Colesterolo 44% ↑ ALT/AST 13% † per epatite da CMV
4 Yokota S, 2005	11 In aperto Fasi I-II ARG	MRA 2-4-8 ogni 2 settimane x 8 settimane	VES ↓ PCR ↓ maggioranza	30 e 50% miglioramento nel 90,9% 70% miglioramento nel 63,6%	↑ Colesterolo 36,4% ↑ ALT 18,2%
5 Maini RN, 2006	359 TRC Fase II AR	MRA 2-4-8 ± MTX ogni 4 settimane x 16 settimane	VES ↓ PCR ↓ maggioranza	ACR 20 61% a 4 mg 63% a 8 mg 63% a 4 mg + MTX 74% a 8 mg + MTX 41% PL + MTX	2 Sepsi (TCZ + MTX) 18 ALT > 100 (TCZ ± MTX) ↑ Colesterolo 40 Neutropenia
6 Nishimoto N, 2007	306 TRC Fase III AR	TCZ 8 ogni 4 settimane vs DMARD x 52 settimane	Modificazione media dello score di Sharp 2,3 vs 6,1	ACR 20 78% vs 34% ACR 50 64% vs 13% ACR 70 44% vs 6%	Eventi gravi: 18% con TCZ 13% con DMARD 3 Neoplasie con TCZ
7 Smolen JS, 2008	623 TRC Fase III AR	TCZ 4-8 + MTX ogni 4 settimane	VES ↓ PCR ↓ maggioranza	ACR 20 a 24 settimane 59% a 8 mg 48% a 4 mg vs 26% PL 27% in remissione	Eventi gravi: 6% a 8 mg, 4 mg e con PL Almeno 1 evento 69% 8 mg, 63% con PL
8 Yokota S, 2008	56 TRC Fase III ARG (2-19 anni)	TCZ 8 ogni 2 settimane per 6-48 settimane ± PL	VES ↓ PCR ↓ maggioranza	ACR 30 91% ACR 50 86% ACR 70 68%	Anafilassi, emorragia gastrointestinale, bronchite, gastroenterite
9 Emery P, 2008	499 TCR Fase III AR refrattari ad anti-TNF-alfa	TCZ 4-8 + MTX vs PL + MTX ogni 4 settimane x 24 settimane	VES ↓ PCR ↓ maggioranza	ACR 20 50,0% a 8 mg 30,4% a 4 mg PL 10,1% Remissione: 30,1% a 8 mg 7,6% a 4 mg 1,6% PL	Eventi gravi: 6,3% a 8 mg 7,4% a 4 mg 11,3% con PL TCZ: infezioni, gastroenteriti. Neutropenia. ↑ Lipidi
10 Genovese MC, 2008 TOWARD	1.220 TCR Fase III AR	TCZ 8 ogni 4 settimane + DMARDs vs PL + DMARD x 24 settimane	PCR ↓ VES ↓ Emoglobina ↑ HAQ ↓ significativo vs PL + DMARD	ACR 20 nel 61% vs 25% ACR 50 38% vs 9% ACR 70 21% vs 3%	Ogni evento avverso 72,8% vs 61,1% Eventi gravi: 6,7% vs 4,3% ↑ Lipidi

Legenda: TRC = trial randomizzato controllato; TCZ = tocilizumab; MRA = actemra; MTX = metotressato; PL = placebo; AR = artrite reumatoide; ARG = artrite reumatoide giovanile; ACR, criteri dell'American College of Rheumatology che valutano la riduzione percentuale dell'attività di malattia; DMARD = *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* (terapia tradizionale); HAQ = *Health Assessment Questionnaire* o indice di disabilità; CMV = *Cytomegalovirus*.

mentre i controlli DMARD la ottengono nel 3,8% (RADIATE) e nell'11% (OPTION) dei casi;

- l'ACR 70 è ottenuta, nel gruppo di trattamento, nel 12,4% (RADIATE) e nel 22% (OPTION) dei casi, mentre, nei controlli, nell'1,3% (RADIATE) e nel 3% (TOWARD). Confrontando i gruppi che assumevano tocilizumab e DMARD, se si considerano solo gli eventi avversi gravi, questi erano presenti nel 18% vs il 13% dei casi (SAMURAI), nel 6% vs il 6% (OPTION), nel 6,3% vs l'11,3% (RADIATE), nel 6,7% vs il 4,3% (TOWARD).

Il profilo di sicurezza che ne emerge è quindi buono. Tuttavia, in corso di terapia con tocilizumab devono essere controllati alcuni aspetti della crasi ematica e del metabolismo intermedio: in particolare, la comparsa di neutropenia, verosimilmente in relazione all'espressione dell'IL-6R sui neutrofili, anche se non correlata all'aumento del rischio infettivo. La neutropenia insorge rapidamente; più frequentemente è di grado 1 ($1.500/\text{mm}^3$) e di grado 2 ($< 1.500-1.000/\text{mm}^3$), raramente di grado 3 ($< 1.000-500/\text{mm}^3$). La neutropenia regredisce alla sospensione della terapia.

In secondo luogo, occorre controllare l'incremento delle transaminasi, in particolare delle alanino-amino-transferasi (ALT), e dei livelli di bilirubina. L'entità dell'aumento, per entrambi i parametri, era non oltre 3 volte i limiti superiori della norma. L'aumento è segnalato a 2 settimane da qualsiasi infusione; i valori tendono a ritornare nella norma a distanza di tempo dall'infusione.

Un terzo indice meritevole di attenzione, nella terapia con tocilizumab, è l'aumento dei valori totali di colesterolo e della quota LDL; gli incrementi sono persistenti durante la terapia. Si segnala anche, seppur con minor frequenza, un incremento della quota HDL, mentre è raro quello dei trigliceridi.

Tra gli eventi avversi più frequenti si computano le infezioni, soprattutto a carico del tratto respiratorio superiore, ma non le riacutizzazioni di tubercolosi latente. Sono segnalati, inoltre, disturbi dell'apparato gastrointestinale, anche se raramente hanno determinato l'interruzione della terapia. Altre patologie osservate con maggiore frequenza nei pazienti trattati con tocilizumab sono quelle cutanee, benché anche queste generalmente in forma lieve-moderata (cellulite, rash, prurito). Infine, va considerata l'eventualità di una reazione da ipersensibilità al farmaco o di reazioni all'infusione, nelle 24 ore successive, da ritenersi comunque un evento raro, oppure, infrequentemente, di reazioni allergiche non specifiche (incremento della pressione arteriosa, cefalea, nausea).

In conclusione, i dati disponibili sull'efficacia e tollerabilità della terapia con tocilizumab sono a oggi sicuramente favorevoli, anche alla luce dell'associazione con vari DMARD e della possibilità di trattare pazienti refrattari alla terapia con anti-TNF-alfa. Mancano ancora dati a lungo termine (oltre la ventiquattresima settimana) sia sulla persistenza dell'effetto sia sull'andamento degli eventi avversi. Infine, non vi sono ancora i dati sull'inibizione del danno articolare. A oggi solo uno studio, condotto in aperto, ha dimostrato l'effetto di riduzione della progressione del danno radiologico rispetto ai DMARD [31].

Bibliografia

- [1] Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344(8930):1105-10.
- [2] Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001;19:163-96.
- [3] Zwerina J, Redlich K, Schett G, Smolen JS. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: targeting cytokines. *Ann NY Acad Sci* 2005;1051:716-29.
- [4] Carroll G, Bell M, Wang H, Chapman H, Mills J. Antagonism of the IL-6 cytokine subfamily – a potential strategy for more effective therapy in rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 1998;47(1):1-7.
- [5] Hanada T, Yoshimura A. Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002;13(4-5):413-21.
- [6] Ivashkiv LB. Cytokine expression and cell activation in inflammatory arthritis. *Adv Immunol* 1996;63:337-76.
- [7] Scheller J, Grötzinger J, Rose-John S. Updating interleukin-6 classic and trans-signaling. *Signal Trans* 2006;6:240-59.
- [8] Ward LD, Howlett GJ, Hammacher A, Moritz RL, Simpson RJ. Stoichiometry of the interleukin-6 high affinity receptor complex. *Ann NY Acad Sci* 1995;762:471-3.
- [9] Varghese JN, Moritz RL, Lou MZ, et al. Structure of the extracellular domains of the human interleukin-6 receptor alpha-chain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(25):15959-64.
- [10] Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002;13(4-5):357-68.
- [11] Hurst SM, Wilkinson TS, McLoughlin RM, et al. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity* 2001;14(6):705-14.
- [12] Ulich TR, Yin S, Guo K, Yi ES, Remick D, del Castillo J. Intratracheal injection of endotoxin and cytokines. II. Interleukin-6 and transforming growth factor beta inhibit acute inflammation. *Am J Pathol* 1991;138(5):1097-101.
- [13] Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2006;8(Suppl 2):S3.
- [14] Kopf M, Baumann H, Freer G, et al. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature* 1994;368(6469):339-42.
- [15] Ernst M, Inglese M, Waring P, 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.
- [16] Alonzi T, Fattori E, Lazzaro D, et al. Interleukin 6 is required for the development of collagen-induced arthritis. *J Exp Med* 1998;187(4):461-8.
- [17] Sasai M, Saeki Y, Ohshima S, et al. Delayed onset and reduced severity of collagen-induced arthritis in interleukin-6-deficient mice. *Arthritis Rheum* 1999;42(8):1635-43.
- [18] Nishimoto N, Ito A, Ono M, et al. IL-6 inhibits the proliferation of fibroblastic synovial cells from rheumatoid arthritis patients in the presence of soluble IL-6 receptor. *Int Immunol* 2000;12(2):187-93.

- [19] Hirano T, Matsuda T, Turner M, et al. Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 1988;18(11):1797-801.
- [20] Houssiau FA, Devogelaer JP, Van Damme J, de Deuxchaisnes CN, Van Snick J. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 1988;31(6):784-8.
- [21] Wood NC, Symons JA, Dickens E, Duff GW. In situ hybridization of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1992;87(2):183-9.
- [22] Wood NC, Dickens E, Symons JA, Duff GW. In situ hybridization of interleukin-1 in CD14-positive cells in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;62(3):295-300.
- [23] Di Giovine FS, Malawista SE, Thornton E, Duff GW. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. Cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution. *J Clin Invest* 1991;87(4):1375-81.
- [24] Wendling D, Racadot E, Wijdenes J. Treatment of severe rheumatoid arthritis by anti-interleukin 6 monoclonal antibody. *J Rheumatol* 1993;20(2):259-62.
- [25] Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, 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;46(12):3143-50.
- [26] Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al; CHARISMA Study Group. 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;54(9):2817-29.
- [27] Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(3):818-25.
- [28] 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. *Ann Rheum Dis* 2008;67(11):1516-23.
- [29] Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al; OPTION Investigators. 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.
- [30] 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 Rheum* 2008;58(10):2968-80.
- [31] Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, 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;66(9):1162-7.