

# IL-1Ra: il suo ruolo nell'artrite reumatoide

## *IL-1Ra: its role in rheumatoid arthritis*

**M. Cutolo**

*Cattedra e Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi, Genova*

### SUMMARY

*Interleukin-1 (IL-1) is one of the pivotal cytokines in initiating and driving the processes of rheumatoid arthritis (RA), and the body's natural response, IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra), has been shown conclusively to block its effects. IL-1 mediate several clinical symptoms of the inflammatory reaction (i.e. fever, pain, sleep disturbances). IL-1 is considered a key mediator in RA joint damage because of its greater capacity (greater than TNF) of increasing matrix degradation by inducing the production of MMPs and PGE2 in synovial cells, as well by its role as mediator of bone and cartilage destruction. In addition, IL-1 decreases the repair process by suppressing matrix synthesis and shows a strong synergism with TNF in inducing many inflammatory genes at both local and systemic level. The induced endogenous production of IL-1Ra, in presence of the RA synovitis, is too low to contrast the high affinity of IL-1 for the cell receptors.*

*Therefore, IL-1Ra presence should result in very effective prevention of IL-1 signal transduction particularly in the inflammatory site. In laboratory and animal studies inhibition of IL-1 by either antibodies to IL-1 or IL-1Ra proved beneficial to the outcome. IL-1Ra is a member of the IL-1 superfamily.*

*The effects of different DMARDs on IL-1Ra levels in RA patients support the important role that selected anticytokine treatments might exert in the pathophysiology of the disease.*

*However, since anti TNF $\alpha$  therapy it is not effective in all RA patients, nor does it fully control the arthritic process in affected joints of good responders and complete TNF suppression should be avoided, the combined treatment with intermediate doses of TNF and IL-1 blockers, reaching synergistic suppression of arthritis, seems warranted in RA.*

Reumatismo, 2004; 56 - N. 1 (Suppl. 1):41-45

### CITOCHINE ED ARTRITE REUMATOIDE

L'artrite reumatoide (AR) rappresenta una patologia reumatica infiammatoria autoimmune a genesi multifattoriale, i cui meccanismi fisiopatologici cominciano ad essere sempre più riconosciuti ed interpretati (1, 2).

La possibilità di produrre in laboratorio e quindi nell'industria farmaceutica, strutture proteiche quali i mediatori/inibitori biologici del processo immuno/flogistico, ha permesso di aprire una nuova fase nella terapia di fondo dell'AR.

Tuttavia, tali "farmaci" biologici, rappresentano in pratica, più degli antiinfiammatori "altamente mira-

ti e specifici" piuttosto che veri modificatori della risposta immune in senso stretto (3).

Le citochine prodotte dai macrofagi sinoviali (IL-1, IL-12, TNF $\alpha$ ), quali cellule mediatrici fondamentali della immunoflogosi reumatoide, sembrano quelle maggiormente coinvolte nella fisiopatologia dell'AR (4).

In effetti IL-1 e TNF $\alpha$  appaiono le citochine più abbondanti sia a livello di proteina, sia a livello di mRNA nel tessuto e liquido sinoviale reumatoide.

Al contrario, le citochine prodotte dai linfociti Th1 (IL-2, IFN $\gamma$ ), pur essendo coinvolte in alcune fasi della immunoflogosi nell'AR, sono presenti in quantità molto modesta nel tessuto e nel liquido sinoviale. Per questi motivi, gli studi su modelli animali e successivamente sui pazienti AR, hanno mostrato scarso successo delle terapie mirate a bloccare le cellule produttrici delle citochine Th1 (es. linfociti CD4), nonché il loro prodotto (IL-2, IFN $\gamma$ ), mentre hanno mostrato risultati clinici molto positivi nel ri-

*Indirizzo per la corrispondenza:*

Prof. Maurizio Cutolo

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche

Viale Benedetto XV, 6

16132 Genova

e-mail: mcutolo@unige.it

durre l'attività delle citochine di origine monocito/macrofagica (principalmente IL-1 e TNF $\alpha$ ).

La terapia basata sull'uso delle citochine si profila comunque in due direzioni: inibizione delle proinfiammatorie, somministrazione delle antiinfiammatorie (5). La IL-10, citochina prodotta da macrofagi e cellule Th2 e caratterizzata da effetti antiinfiammatori per inibizione delle attività Th1, risulta attualmente ancora un ulteriore possibile trattamento "biologico" dell'AR.

Va subito chiarito che questi nuovi modificatori biologici di fondo della AR, in effetti sono da utilizzare quasi esclusivamente in associazione con farmaci più classici, che presentano meccanismi di azione per alcuni meno definiti, ma senz'altro più ampi, quali ad esempio la ciclosporina A, la leflunomide e/o il metotrexate (6, 7).

In altre parole, i farmaci biologici, rappresentano un valido componente per le terapie di "associazione" (terapia combinata) della AR, in doppia o tripla associazione con gli altri farmaci di fondo già in uso da tempo (vedi ciclosporina A, sulfasalazina, methotrexate, leflunomide) (8, 9).

In effetti, chi ha già avuto modo di usare i farmaci biologici, in combinazione o meno, si è accorto di una loro possibile ed enorme potenza terapeutica, il cui effetto è indirizzato ed anche auspicabile a modulare le prime fasi del processo AR e a ridurre la durata ed intensità delle fasi di riacutizzazione.

## EFFETTI CLINICI E MOLECOLARI DELLA IL-1 NELL'ARTRITE REUMATOIDE

L'IL-1 gioca un ruolo chiave nelle manifestazioni cliniche dell'artrite reumatoide (AR), sia a livello sistemico (organi vari), sia a livello locale (articolazione) (10).

A livello sistemico l'IL-1 contribuisce al realizzarsi di sintomi della malattia quali febbre, senso di astenia correlato all'anemia, la depressione, disturbi del sonno e dolore muscolare.

Inoltre, la IL-1 riduce le concentrazioni di cortisolo ed, a livello degli epatociti, determina ridotta sintesi di albumina, apolipoproteine e transferrina. A livello locale, IL-1 contribuisce all'artralgia, alla lassità tendinea ed all'atrofia muscolare e soprattutto alla deformazione articolare per aumentata distruzione osteo-cartilaginea (11).

Per una gran parte di questi effetti clinici mediati dalla IL-1 sono attualmente noti i meccanismi fisiopatologici responsabili (12).

Tra le azioni più significative esercitate dalla IL-1,

nel processo infiammatorio, ed in particolare nell'AR, gioca un ruolo fondamentale l'attivazione dei geni della COX-2 e della sintasi dell'ossido nitrico (iNOs) con conseguente produzione di PGE2 e di ossido nitrico (NO). Inoltre, un'altra azione proinfiammatoria della IL-1 consiste nel indurre l'espressione di molecole di adesione quali ICAM-1 e VCAM-1, entrambe coinvolte nel reclutamento di cellule infiammatorie a livello del sito di malattia (13).

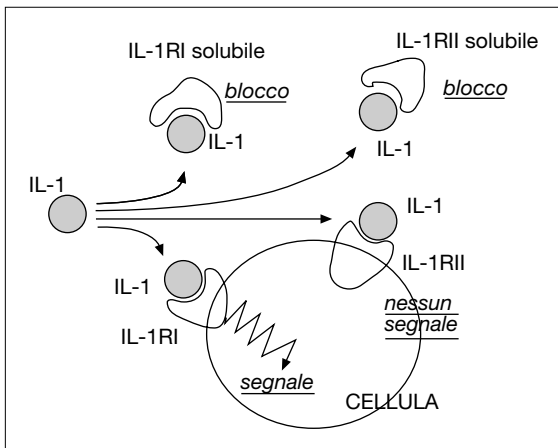
Infine, la IL-1 stimola il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti inducendo un fattore di stimolo per gli stessi, cioè il RANKL (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand), nonché stimola direttamente l'azione di riassorbimento osseo esercitata dagli osteoclasti, mentre al contrario induce l'apoptosi degli osteoblasti (14). Sebbene esista una gerarchia di fattori coinvolti nella espressione delle citochine proinfiammatorie, quali il background genetico del paziente, come pure i suoi trattamenti farmacologici e lo stadio della malattia, non necessariamente il TNF- $\alpha$  controlla *in primis* l'espressione della IL-1 (15). Infatti, l'espressione della IL-1 può anche derivare dal diretto contatto tra macrofago e linfocita nonché da prodotti di necrosi/apoptosi della cellula.

## I COMPONENTI DELLA SUPERFAMIGLIA DELLA IL-1

Attualmente sono stati descritti dieci componenti della superfamiglia della IL-1. Di questi ne esistono quattro il cui ruolo nella AR è ora noto, e si tratta della IL1 $\alpha$  dalla cellula infiammatoria, della IL-1 $\beta$  (principalmente secreta)?, dell'antagonista del recettore della IL-1 (IL-1Ra) e della IL-18 (10).

IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-18 richiedono per il loro clivaggio e quindi secrezione, l'azione di specifiche proteasi cellulari che le processino nella forma matura. L'enzima proteasico intracellulare responsabile del clivaggio è la IL-1 converting enzyme (ICE), anche detta caspasi 1, che crea appunto le molecole mature ed attive di IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-18.

Esistono anche due sottotipi di recettori per la IL-1 (Fig. 1). Il legame della IL-1 con il suo recettore membrana-associato detto di tipo I (IL-1RI), determina la trasmissione del segnale di attivazione al nucleo della cellula bersagliata, al contrario il legame della IL-1 con il suo recettore membrana-associato di tipo II (IL-1RII), non produce segnale cellulare e si comporta quindi come un recettore inattivo (decoy receptor) (17). Tuttavia, la forma



**Figura 1** - La cellula bersaglio possiede due recettori per la IL-1 (IL-1RI e IL-1RII). Il legame tra le IL-1 ed il recettore IL-RI è seguito dalla attivazione del segnale alla cellula, mentre lo stesso non avviene nella interazione tra IL-1 e recettore IL-1RII (recettore inattivo). D'altra parte le forme solubili dei due recettori (IL-1RIs e IL-1RIIs) legano lontano dalla cellula la IL-1 e ne impediscono il legame a livello delle cellule bersaglio.

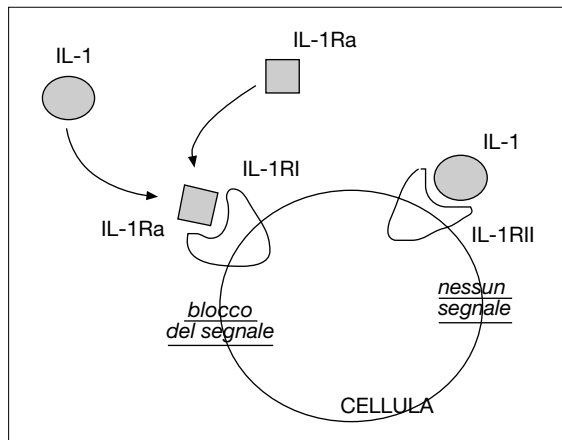
solubile dello stesso recettore IL-1RII, forma complessi anche nei fluidi extracellulari con la IL-1 e quindi ne neutralizza l'attività anche in posizioni distanti dalla cellula bersaglio stessa. Mentre IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-18 sono agonisti, al contrario IL-1Ra è un antagonista specifico per entrambi i recettori di IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , ma non della IL-18.

### IL-1Ra: UN ANTAGONISTA NATURALE

Esiste un inibitore naturale del recettore della IL-1 (IL-1Ra) o più precisamente un antagonista, prodotto principalmente da macrofagi e granulociti, sia costituzionalmente sia in corso di attivazione flogistica (16).

Il gene che codifica per il IL-1Ra viene prima trascritto in una singola catena di mRNA, che successivamente, può essere clivata e riarrangiata in più forme. Tali forme possono essere traslate con o senza un peptide di secrezione (leader peptide).

La forma di IL-1Ra priva del leader peptide, rimane all'interno della cellula e viene indicata come IL-1Ra intracellulare. Al contrario, la forma associata al leader peptide rappresenta la forma di IL-1Ra extracellulare (18). Comunque, tutte e due le forme di IL-1Ra (intra ed extracellulare), rappresentano appunto inibitori funzionali della IL-1, infatti pur legandone il recettore (IL-1RI), non determinano la trasmissione del segnale di IL-1 alla



**Figura 2** - L'antagonista del recettore della IL-1 si lega con lo stesso recettore (IL-1RI), tuttavia non ne determina l'attivazione, "antagonizzando" quindi gli effetti della IL-1 sulla cellula bersaglio.

cellula bersaglio (assenza di attività agonista). Tale evento può realizzarsi in quanto, mentre le porzioni intracellulari del recettore (IL-1RI) e della proteina accessoria (IL-1RacP) formano un eterodimero in presenza di IL-1 che invia segnale al nucleo, al contrario il legame del recettore (IL-1RI) con il recettore antagonista (IL-1Ra) non comporta formazione dell'eterodimero con la proteina IL1RacP e viene quindi prevenuto il segnale specifico della IL-1 alla cellula bersagliata (Fig. 2). Affinché si realizzi una inibizione effettiva della IL-1 $\beta$ , il IL-1Ra deve comunque occupare almeno il 70-80% dei recettori disponibili (19).

### IL BILANCIO IL-1/IL-1RA NELL'ARTRITE REUMATOIDE

Il IL-1Ra manifesta la stessa avidità della IL-1 nel legarsi al recettore IL-1RI. Tuttavia, va ricordato che la cellula contiene un basso numero di IL-1RI, circa 500-1000 per cellula e solo pochi di essi bastano attivati al fine di produrre una risposta cellulare completa. Quindi, a seguito dell'elevata sensibilità alla IL-1 e della presenza di un eccesso di recettori, per ridurre gli effetti biologici della IL-1 necessitano larghe quantità di IL-1Ra.

In effetti, IL-1 $\beta$ , IL-1Ra e le forme solubili di tipo I e II del recettore della IL-1 (IL-1R) si riscontrano costantemente nel liquido sinoviale di pazienti affetti da AR (20).

Ovviamente, considerando la capacità di IL-1Ra e dei recettori solubili IL-1RI e IL-1RII di bloccare le attività biologiche della IL-1 $\beta$ , appare importante il

rapporto esistente tra IL-1 $\beta$  e IL-1Ra/ IL-1R in relazione alla gravità della malattia.

In effetti, in uno studio sulla malattia di Lyme, si sono osservate nel liquido sinoviale, concentrazioni più alte di IL-1 $\beta$  e più basse di IL-1Ra nelle forme maggiormente severe, rispetto ad un rapporto inverso nelle forme meno severe. D'altra parte, seppure in alcuni pazienti viene prodotta una quantità di IL-1Ra superiore alla IL-1, tuttavia non viene raggiunto un eccesso di 10-100 volte quale serve per bloccare effettivamente la IL-1.

Dal momento che il recettore solubile IL-1RII lega la IL-1 $\beta$  meglio del IL-1Ra, nei liquidi sinoviali di pazienti AR una grande quantità di IL-1 $\beta$  si lega quindi preferenzialmente al IL-1RII inducendo una sottostima dei livelli disabili di IL-1 $\beta$  ivi presenti.

Nel siero di pazienti con AR attiva, i livelli del recettore solubile IL-1RII sono elevati come il IL-1Ra e la IL-1 $\beta$  e sono correlati con tutti gli indici di attività della malattia, mentre correlano negativamente con gli indici di distruzione articolare (Larsen score).

Anche nell'OA, a livello delle forme più gravi, si osservano nei monociti periferici livelli maggiori di IL-1 $\beta$ , mentre nelle forme meno gravi sono presenti livelli maggiori di IL-1Ra.

Tutte queste evidenze confermano che esiste un controllo endogeno anti- IL-1 $\beta$  e che il IL-1Ra si pone come il migliore dei modulatori appunto della IL-1 $\beta$ ; tuttavia il IL-1Ra appare praticamente sempre in concentrazioni insufficienti per controllare una intensa flogosi.

La possibilità terapeutica di somministrare esogenamente l'IL-1Ra nei pazienti affetti da AR

rappresenta ora una opportunità preziosa, che potrebbe affiancarsi alla disponibilità già in atto di bloccare contemporaneamente anche il TNFalfa, l'altra citochina proinfiammatoria che agisce sinergicamente alla IL-1 $\beta$  nel corso della sinovite AR (21). D'altra parte recenti indagini dimostrano come nel corso della terapia di fondo dell'artrite reumatoide, alcuni farmaci come methotrexate, antimalarici e leflunomide inducano una aumentata sintesi di citochine antiinfiammatorie, incluso l'IL-1Ra (22).

## CONCLUSIONI

Da quanto discusso precedentemente, appare evidente la necessità di disporre di un eccesso di IL-1Ra di circa 100 volte, al fine di saturare i recettori per la IL-1 e bloccarne gli effetti di attivazione sulle cellule bersaglio. Tale situazione pone alcuni problemi pratici terapeutici. L'impiego di forme terapeutiche di IL-1Ra depot e la sua combinazione con altri prodotti biologici attivi, sembra rappresentare il nuovo indirizzo per questo approccio nel trattamento dell'artrite reumatoide. Recentemente è già stata effettuata una terapia genica con somministrazione intraarticolare del gene IL-1Ra, ottenendo risultati positivi (5).

Dal momento che la terapia anti TNF non sempre è efficace e comunque un blocco totale del TNFalfa non è sempre consigliato, la terapia della AR si potrebbe arricchire di un trattamento combinato o sequenziale con IL-1Ra.

### RIASSUNTO

L'interleuchina-1 (IL-1) rappresenta una delle citochine chiave nell'artrite reumatoide (AR) e la risposta dell'organismo, caratterizzata dalla produzione dell'antagonista del suo recettore (IL-1 Ra) appare in grado di bloccarne gli effetti. La IL-1 è responsabile di molti sintomi clinici (es. febbre, dolore, disturbi del sonno) della AR, nonché attiva alcuni meccanismi di danno articolare favorendo la produzione di MMPs e PGE2 a livello sinoviale. Inoltre, la IL-1 insieme al TNF $\alpha$  induce vari geni proinfiammatori a livello sistemico e locale. Tuttavia, la produzione di IL-1 Ra appare nella AR troppo bassa per contrastare efficacemente l'aumentata sintesi di IL-1. Quindi la somministrazione esogena di IL-1 Ra potrebbe ben contrastare e tamponare l'eccesso di IL-1 prodotta a livello del tessuto sinoviale AR. In effetti, gli studi di laboratorio ed in vivo hanno dimostrato che la inibizione della IL-1, sia con anticorpi sia con l'antagonista del recettore (IL-1 Ra) raggiunge l'obiettivo di bloccare la IL-1. D'altra parte, vari DMARDs hanno dimostrato di determinare un aumento diretto od indiretto nella produzione di IL-1 Ra nei pazienti AR trattati. In conclusione, dal momento che non tutti i pazienti AR traggono giovamento dalla terapia anti TNF $\alpha$ , come pure una completa soppressione del TNF $\alpha$  non è auspicabile per la possibile comparsa di effetti collaterali, appare possibile un successo con la somministrazione dell'IL-1 Ra.

**Parole chiave** - Interleukin-1 receptor antagonist, artrite reumatoide, tumor necrosis factor alpha, infiammazione, tessuto sinoviale.

**Key words** - Interleukin-1 receptor antagonist, rheumatoid arthritis, tumor necrosis factor alpha, inflammation, synovial tissue.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Straub R, Cutolo M. Impact of the hypothalamic-pituitary-adrenal/gonadal axes and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: a systemic pathogenic view point. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 493-507.
2. Cutolo M, Straub RH, Masi AT, Bijlsma JWJ, Lahita R, Bradlow HL. Altered Neuroendocrine Immune (NEI) Networks in Rheumatology. *Ann NY Acad Sci* 2002; 966: xiii.
3. Kalden JR. Biologic agents in the treatment of inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 174-8.
4. Cutolo M. Macrophages as effectors of the immunoen-docrinologic interactions in autoimmune rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 876: 32-43.
5. Kremer JM. Emerging therapies for rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North America* 1998; 24: 3-8.
6. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999; 353: 1568-73.
7. Cutolo M, Bisso A, Sulli A, Felli L, Briata M, Pizzorni C, et al. Antiproliferative and antiinflammatory effects of methotrexate on cultured differentiating myeloid monocytic cells (THP-1) but not on synovial macrophages from rheumatoid arthritis patients. *J Rheumatol* 2000; 27: 2551-7.
8. Cutolo M, Straub RH. Antiinflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 729-35.
9. Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 59: 841-9.
10. Dinarello CA. Biological basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87: 2095-147.
11. Clifton O, Bingham III. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation. *J Rheumatol* 2002; 29: 3-9.
12. Arend WP. Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2001; 14: 397-440.
13. Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 1-20.
14. Goldring SR. Bone and Joint destruction in rheumatoid arthritis: What is really happening? *J Rheumatol* 2002; 29: 44-8.
15. Van den Berg WB. Is there a rationale for combined TNF and IL-1 blocking in arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 21-5.
16. Dayer JM. Evidence for the biological modulation of IL-1 activity: the role of IL-1Ra. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 14-20.
17. Roux-Lombard P, Modoux C, Dayer JM. Production of interleukin-1 (IL-1) and a specific inhibitor during human monocyte-macrophage differentiation: influence of GM-CSF. *Cytokine* 1989; 1: 45-51.
18. Dinarello CA. The role of interleukin-1 receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. *N Engl J Med* 2000; 242: 732-4.
19. Cutolo M, Bresnihan B, Dayer JM. IL-1Ra as a new biological approach for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 29: i.
20. Cauli A, Yanni G, Panayi GS. Interleukin-1, Interleukin-1 receptor antagonist and macrophage populations in rheumatoid arthritis synovial membrane. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 935-40.
21. Bresnihan B. Anakinra as a new therapeutic option in rheumatoid arthritis. Clinical results and perspectives. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 32-4.
22. Cutolo M. Effects of DMARDs on IL-1Ra levels in rheumatoid arthritis: is there any evidence? *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 26-31.