

Abstract graphic on the left side of the slide, featuring several overlapping, curved, swoosh-like lines in shades of green and white, creating a sense of motion or a stylized 'C' shape.

精准治疗—解读IL-6

- 本资料为仅用于学术会议或活动的专业资料，旨在促进医药信息的沟通和交流，仅供医疗卫生专业人士参考。



01 | IL-6概述及其信号转导

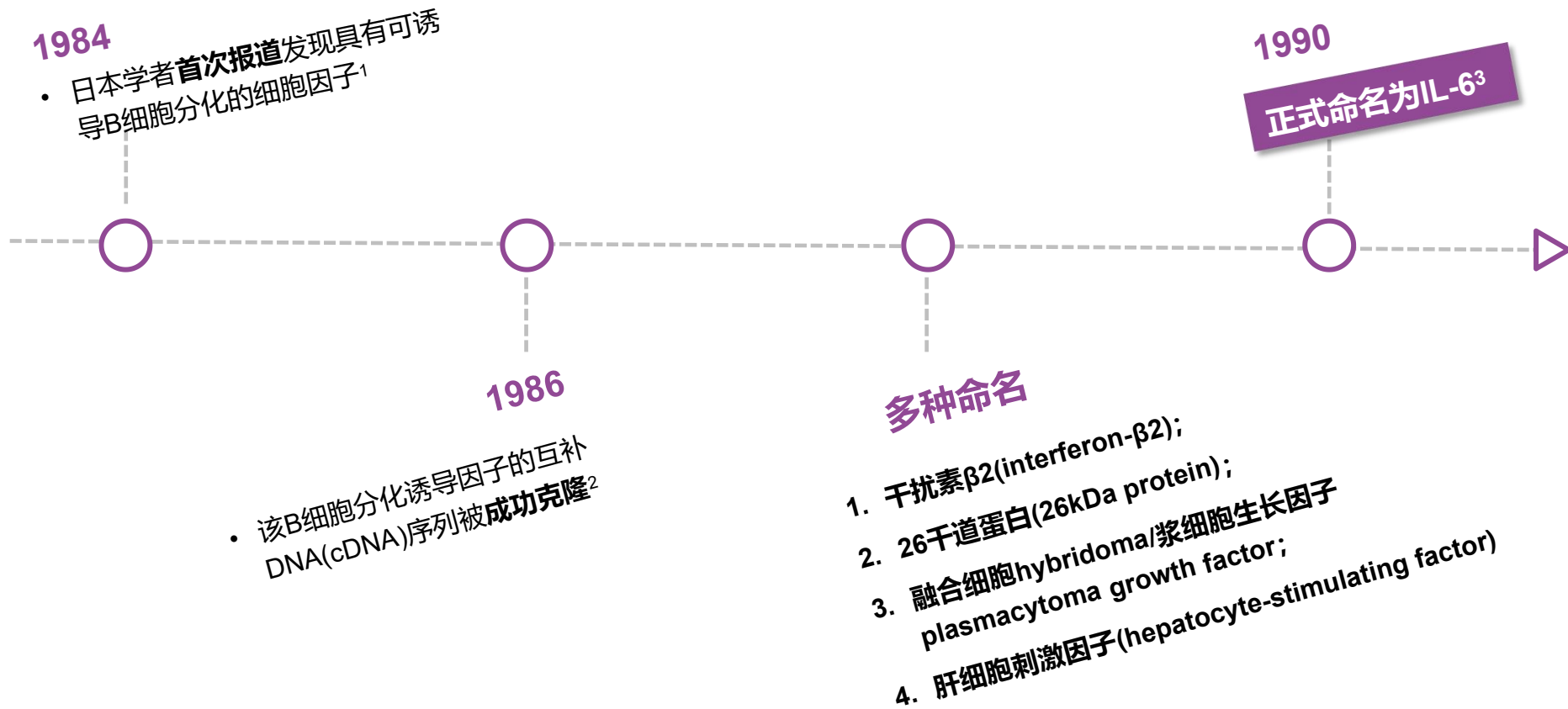


02 | IL-6是RA的关键致病因子



03 | 靶向IL-6的治疗策略

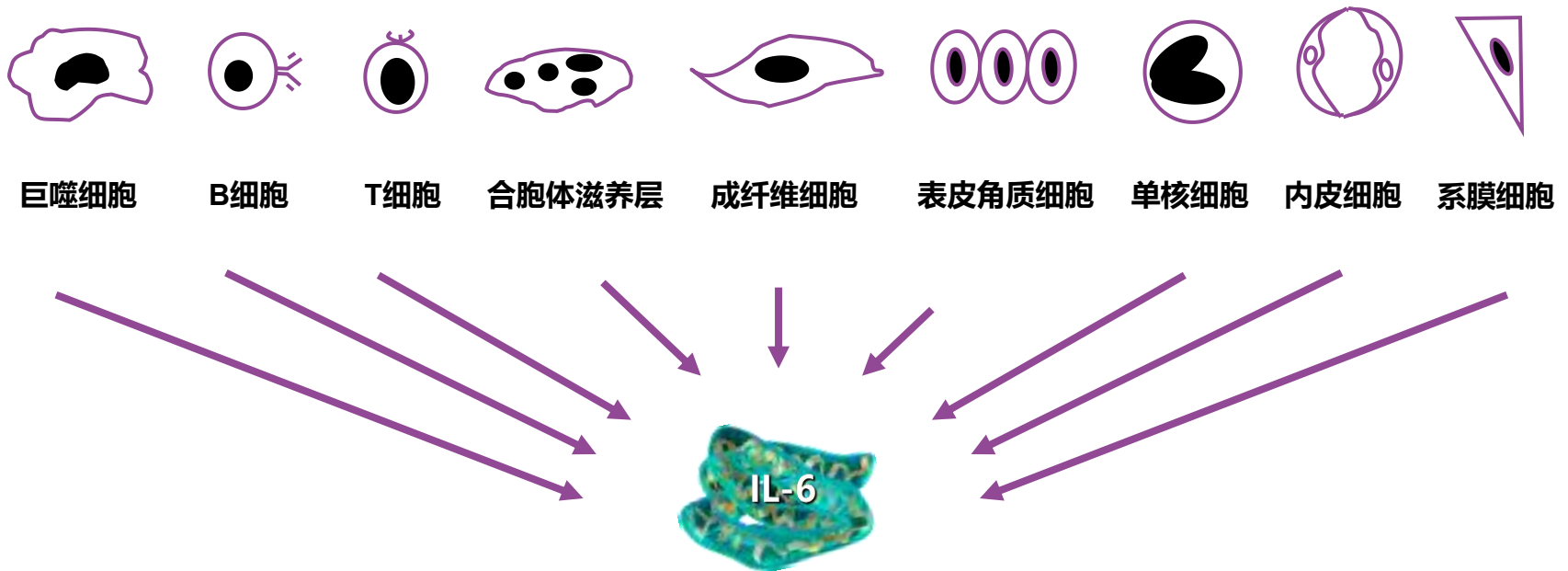
IL-6的发现历程



1. Yoshizaki K, et al. J Immunol. 1984 Jun;132(6):2948-54.
2. Hirano T, et al. Nature. 1986 Nov 6-12;324(6092)_73-6.
3. Wolvekamp MC, et al. Immunol Lett. 1990 Mar-Apr;24(1):1-9.

IL-6可由多种细胞产生

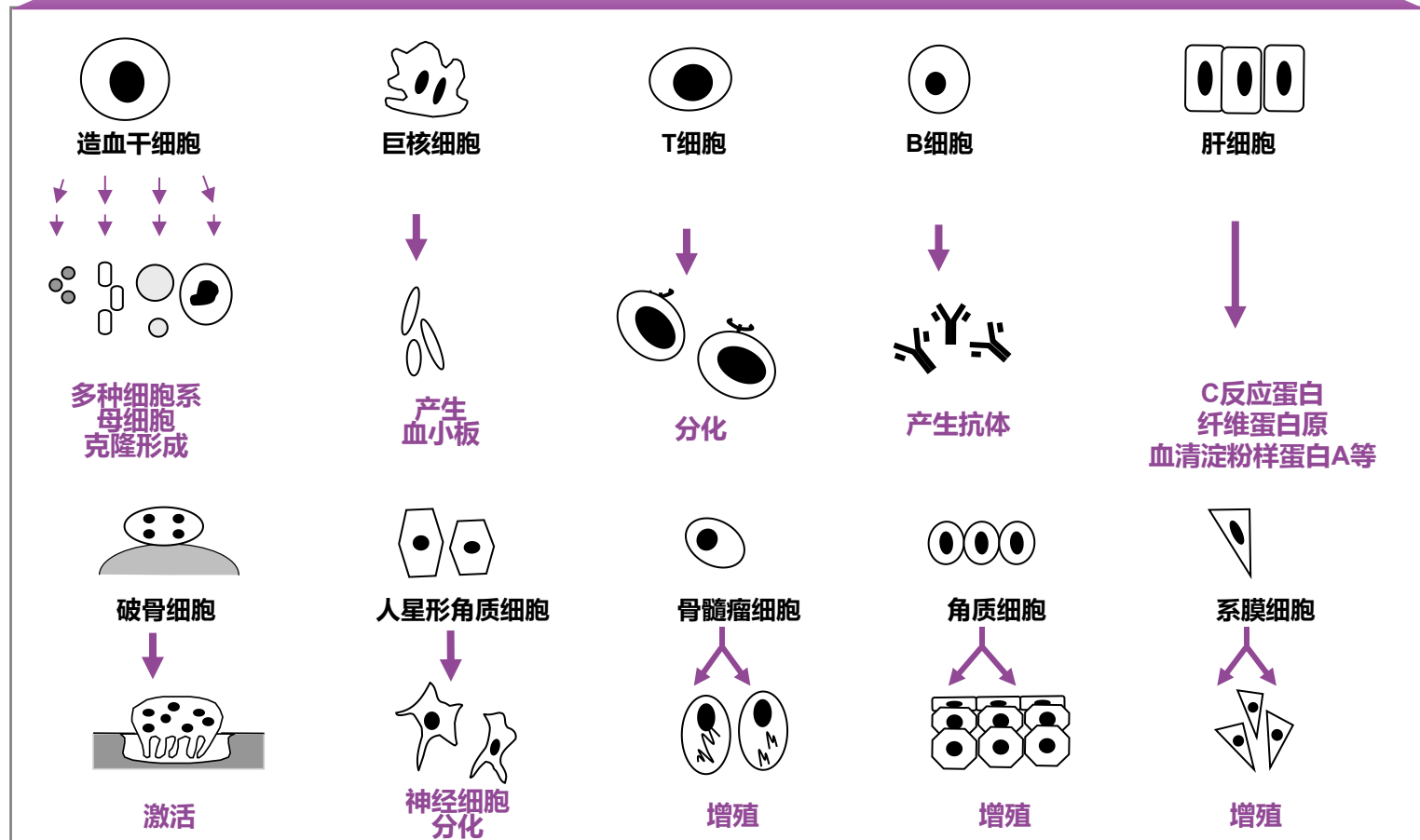
- IL-6可由多种细胞分泌，在**细胞存活、分化、增殖和凋亡**过程中具有重要作用



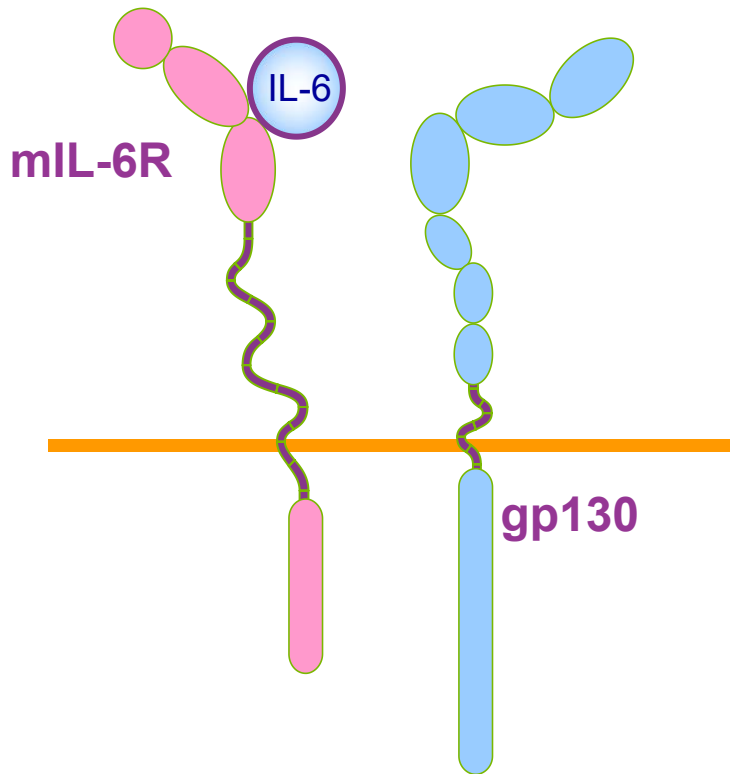
结构：小分子多肽(蛋白质)

IL-6可作用于多种靶细胞产生多种生物学效应

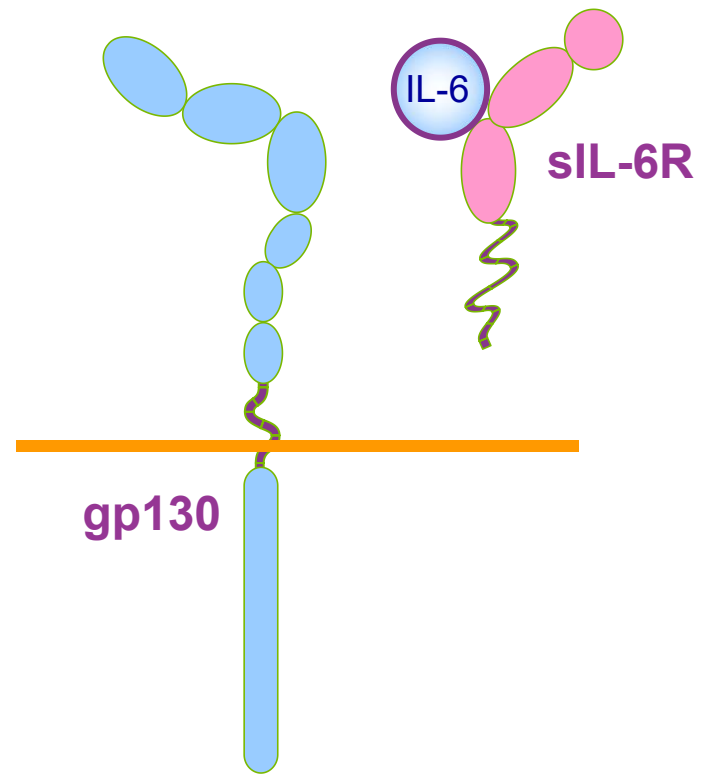
IL-6



IL-6可通过两种途径进行信号转导

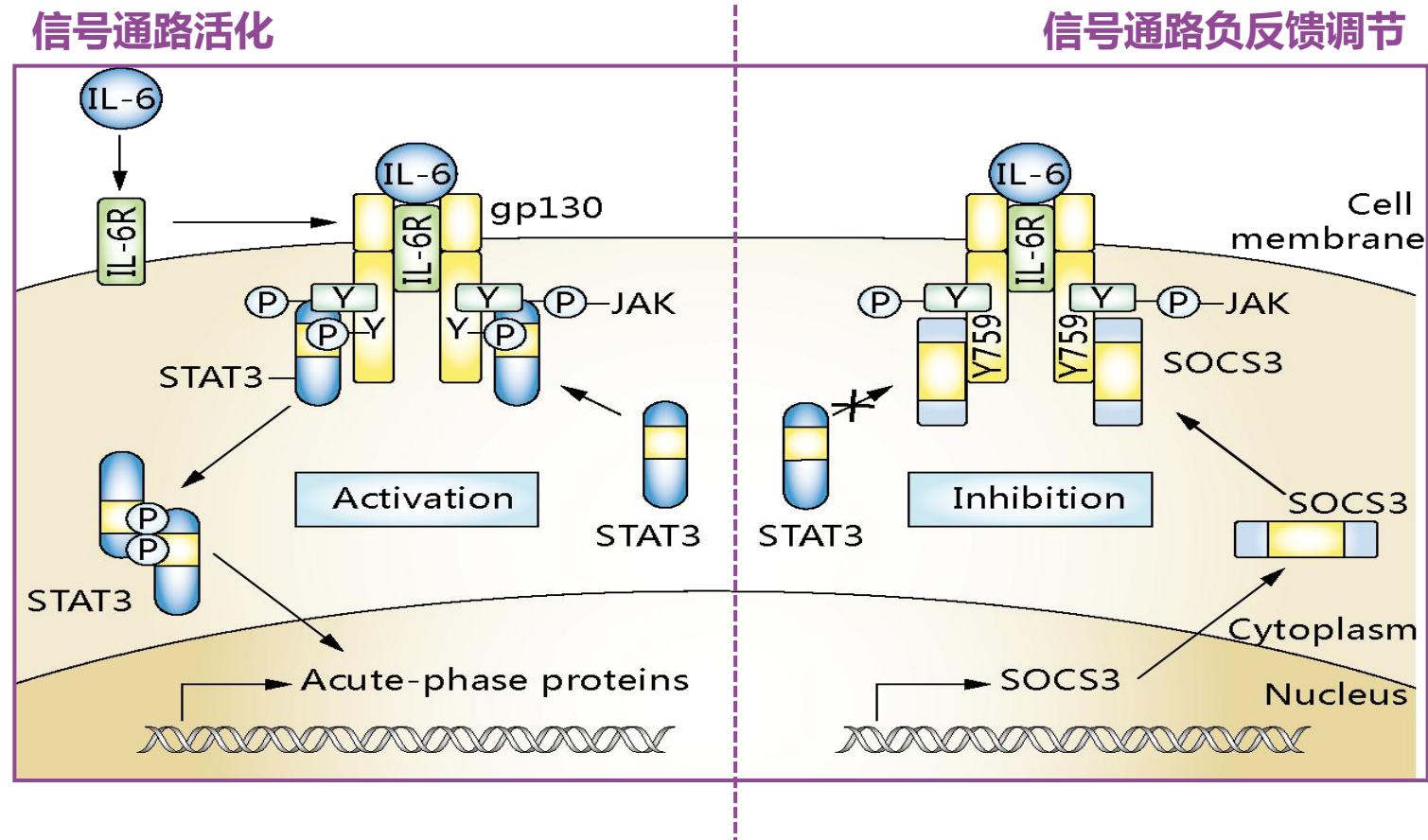


经典膜传导途径
Classical membrane signalling



跨信号转导途径
Trans-signalling

IL-6信号通路转导由信号转导到调控基因转录



STAT3: 信号转导和转录激活因子3

SOCS3: 细胞因子信号传导抑制因子3



01 | IL-6概述及其信号转导



02 | IL-6是RA的关键致病因子



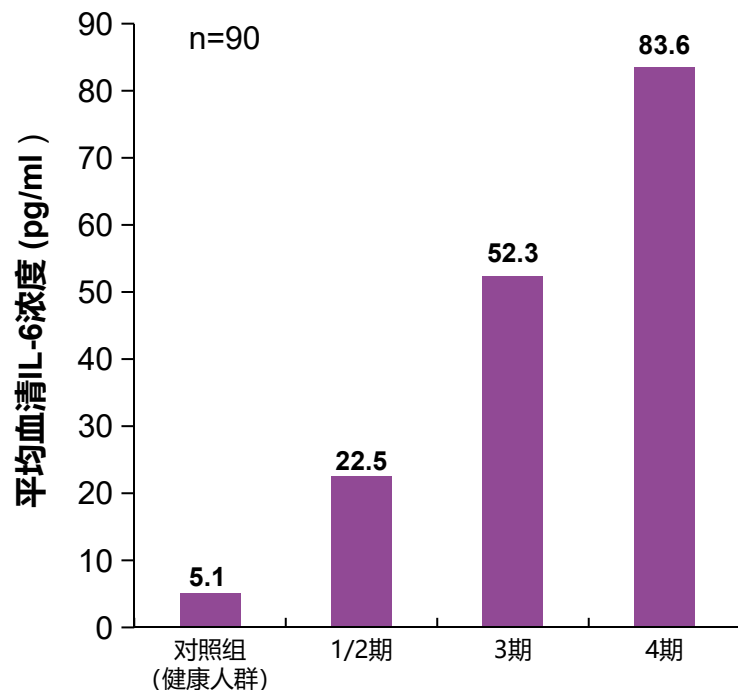
03 | 靶向IL-6的治疗策略

IL-6是RA的核心细胞因子

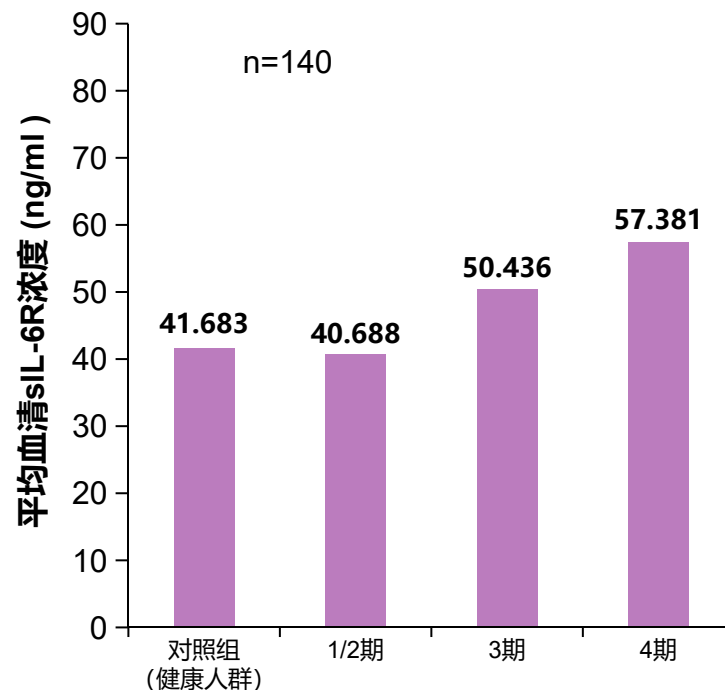
		IL-6	TNF	IL-1
关节炎症	血及滑膜液中的水平	+++++	+	+
	内皮细胞活化	++	++	+
	分叶核细胞 (中性粒细胞迁移)	++	+	+
	蛋白酶 MMP分泌	+	++	+++
骨破坏	破骨细胞活化	++	+	+
	成骨细胞抑制	++	+	+
自身免疫	B细胞分化	++	-	(+)
	TH17细胞活化	++	-	+
全身系统作用	急性期蛋白产生 (CRP)	+++	+	+
	血液系统 (贫血)	++	+	+
	中枢神经系统 (疲劳、抑郁)	+++	++	++

IL-6与RA疾病活动度间存在密切的相关性

血清IL-6浓度随RA病情进展而逐渐升高



血清sIL-6R浓度随RA病情进展而逐渐升高

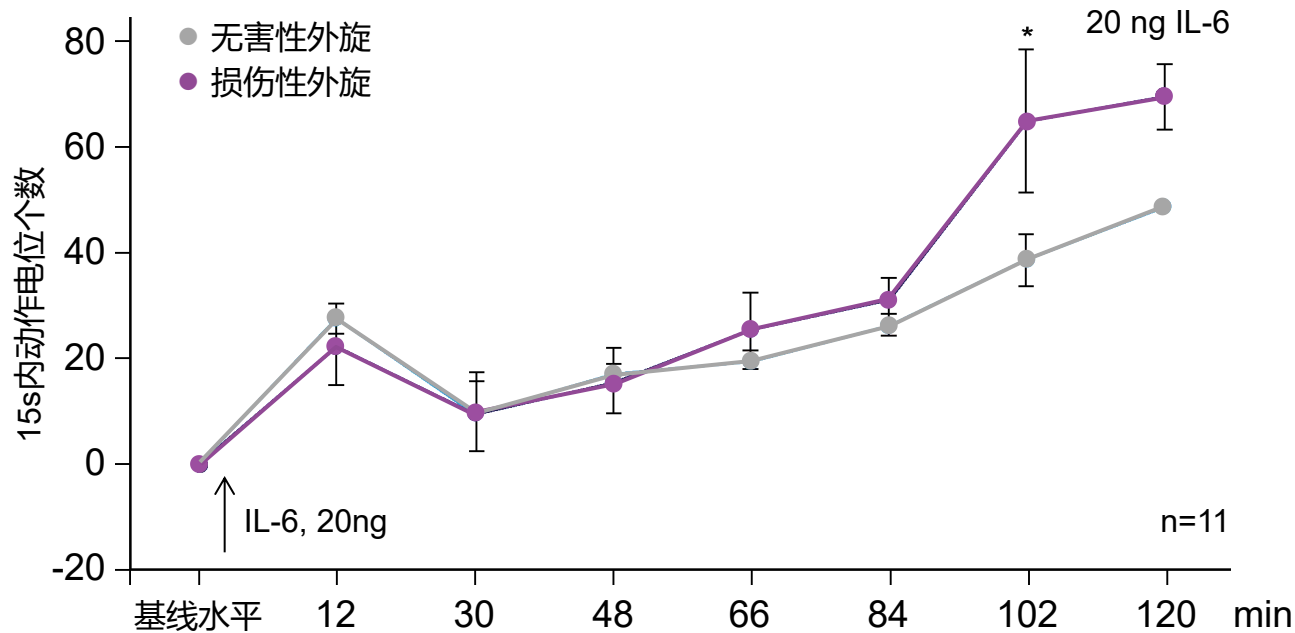


- 根据Mallya和Mace评估疾病活动，使用多变量分析评估平均疾病分级活动(MDGA)，计算4个平均等级
- IL-6：健康人群平均血清浓度显著低于各期RA患者($P<0.05$)；1及2期患者显著低于3、4期
- sIL-6R：健康人群平均血清浓度低于3、4期RA患者($P<0.05$)；1及2期患者显著低于3、4期($P<0.05$)；且3期显著低于4期($P<0.05$)

• 一项研究纳入66例RA患者以及24例健康人群作对照，评估血清IL-6水平与RA疾病活动度之间的关系

IL-6可引起对关节炎导致疼痛的敏感

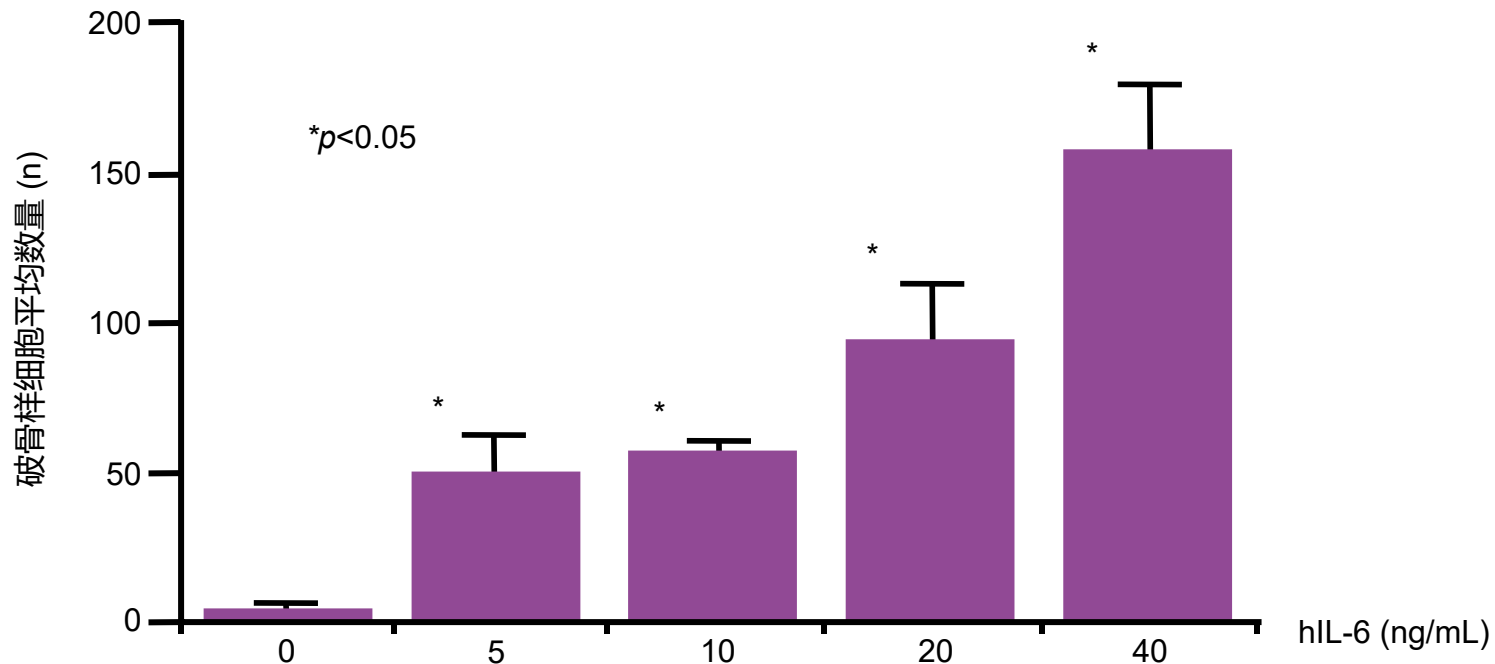
IL-6可引起C纤维对无害性和损伤性外旋刺激的反应逐渐增强



- 在麻醉大鼠上行电生理实验，记录膝关节传入纤维动作电位。记录给药前及关节腔给药1~2小时后胫骨相对大腿骨进行正常旋转和损伤性旋转时神经元电位变化
- 基线水平设为0，箭头表示给药时间。平均值 $\pm$ 标准差，n为纤维数。* $P < 0.05$

IL-6通过活化破骨细胞导致骨关节破坏

- 破骨样细胞的体外形成由IL-6和sIL-6R介导¹
- RA患者的滑膜炎同样能介导破骨样细胞的体外形成¹，这一效应能通过抑制IL-6R信号的传递而被阻断
- 体外试验同样显示IL-6与人外周血单核细胞培养能介导破骨样细胞的形成²

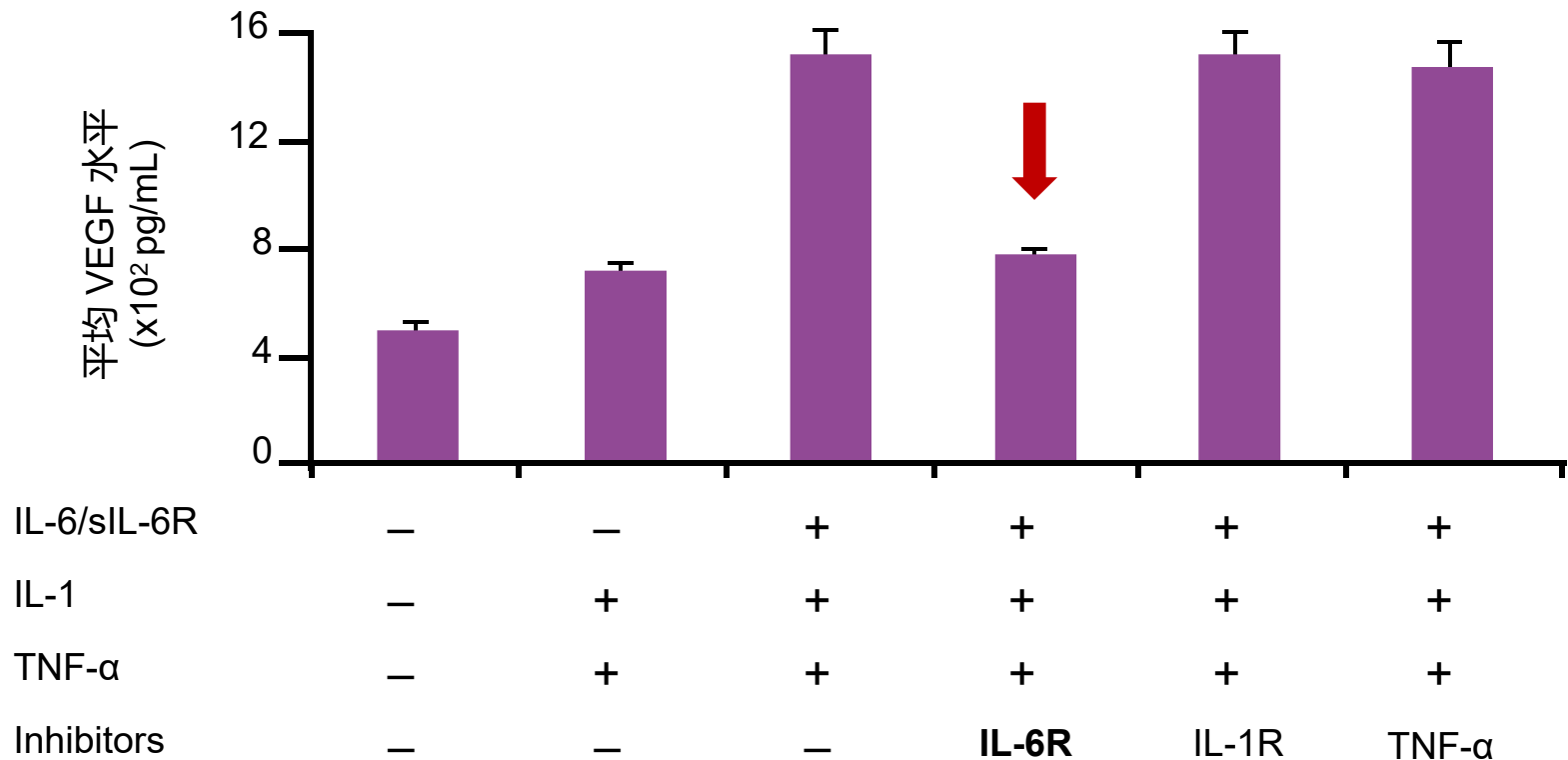


1. Kotake S, et al. J Bone Miner Res 1996; 11:88–95;

2. Kudo O, et al. Bone 2003; 32:1–7.

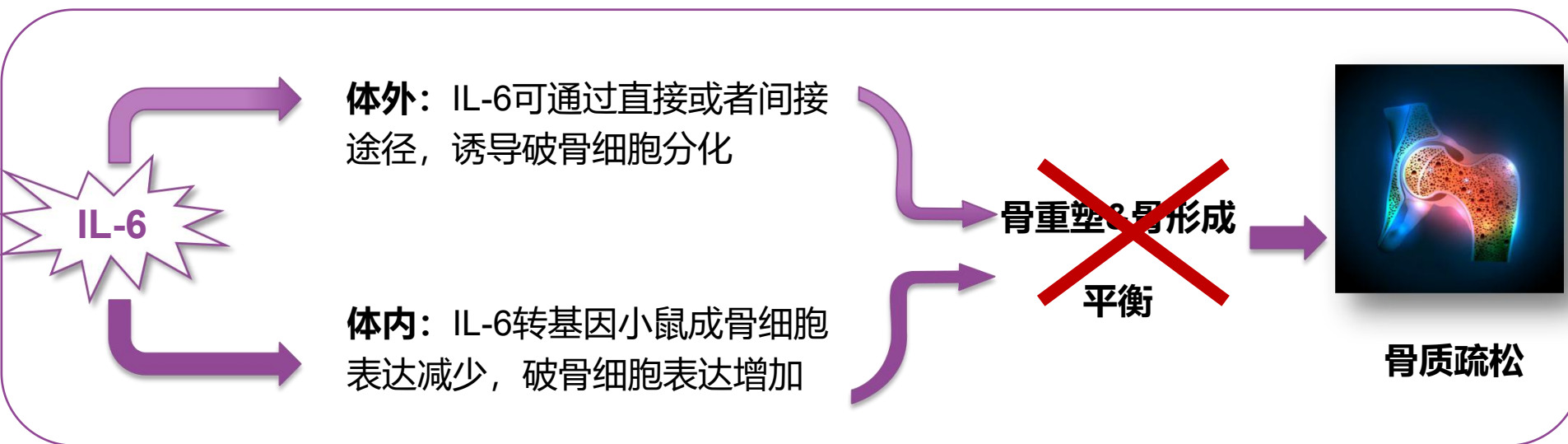
IL-6通过刺激生成VEGF形成血管翳，破坏关节

- IL-6 刺激滑膜原细胞生成血管内皮生长因子(VEGF)从而产生血管翳，最终导致关节破坏
- RA患者升高的血VEGF水平能通过抑制IL-6R而正常化



IL-6是导致RA患者骨质疏松的关键细胞因子

- 骨质疏松的特征表现为骨密度降低以及骨结构破坏¹，导致骨质脆弱以及骨折风险增高
- 骨质疏松是炎症性疾病如类风湿关节炎的常见特征²
- IL-6是破骨细胞诱导骨重吸收的一个潜在刺激因子，在RA患者骨量丢失的发病机制中起着核心作用³
 - ✓ IL-6在骨和软骨破坏中发挥重要作用。正常情况下，破骨细胞介导的骨重塑以及成骨细胞介导的骨形成维持平衡状态，一旦**二者平衡被破坏**，就会引发骨质疏松³

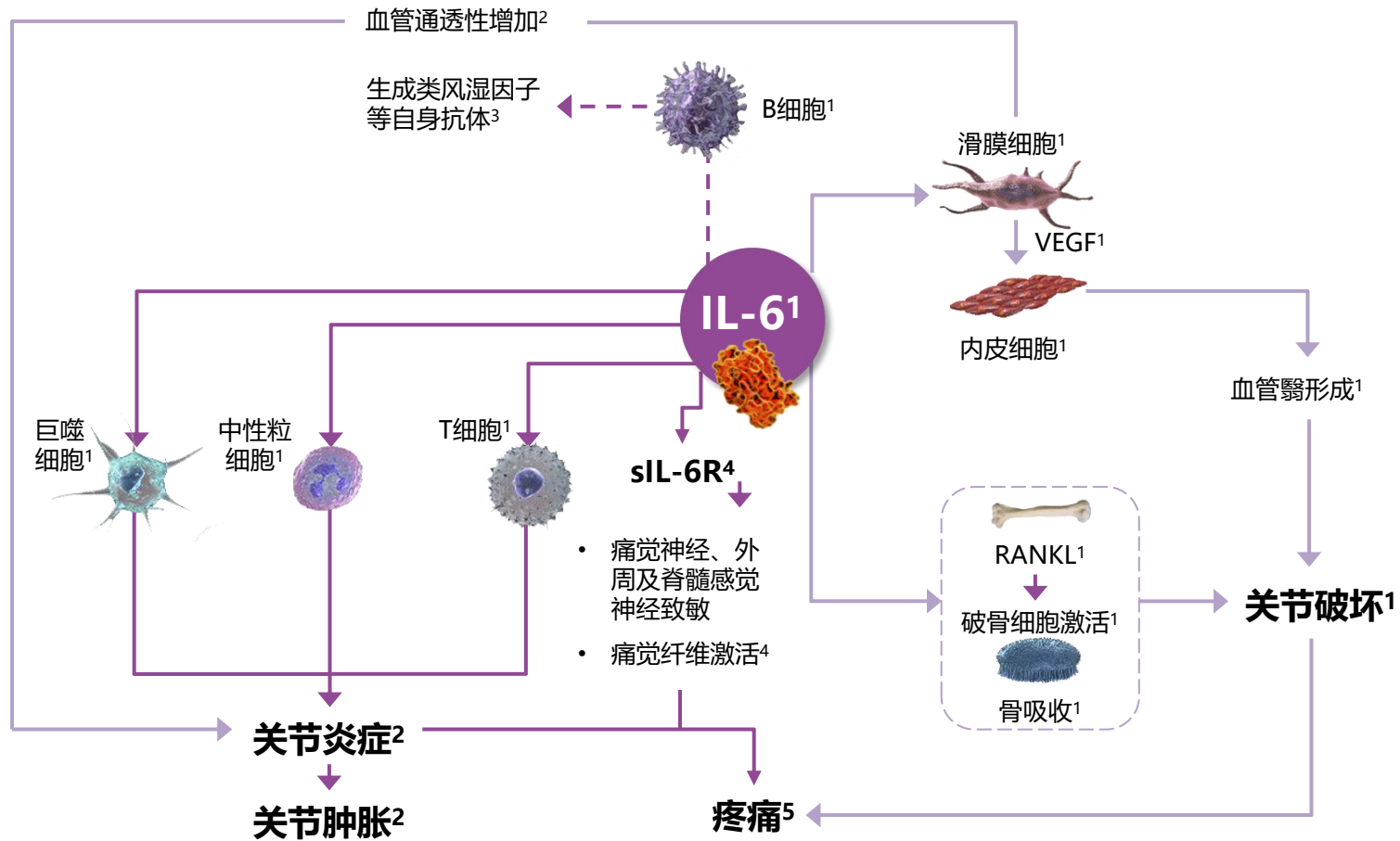


1. Carlsten H, et al. Immunol Rev 2005; 208:194–206;

2. Lipsky PE. Arthritis Res Ther 2006; 8(Suppl 2):S4.

3. Assier E, et al. Joint Bone Spine. 2010;77:532–536.

IL-6在RA关节病变中发挥着重要作用

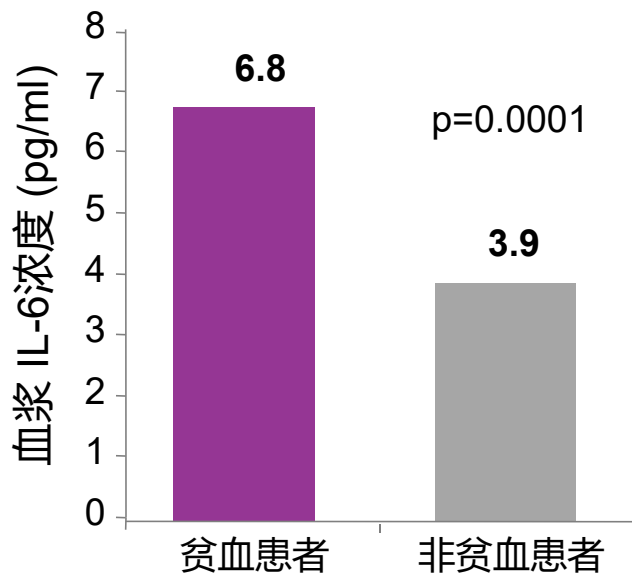


1. Jean-Michel Dayer et al., Rheumatology 2010;49:15–24.
2. Toshio Tanaka et al., Cold Spring Harb Perspect Biol.2014;6(10):1-16.
3. Stephanie Hennigan et al., Therapeutics and Clinical Risk Management 2008;4(4):767–775.
4. I.S. Camilla Svensson. Arthritis Research & Therapy 2010; 12: 145-146.
5. David A. Walsh, Daniel F. McWilliams, Nat Rev Rheumatol 2014; 10: 581-592.

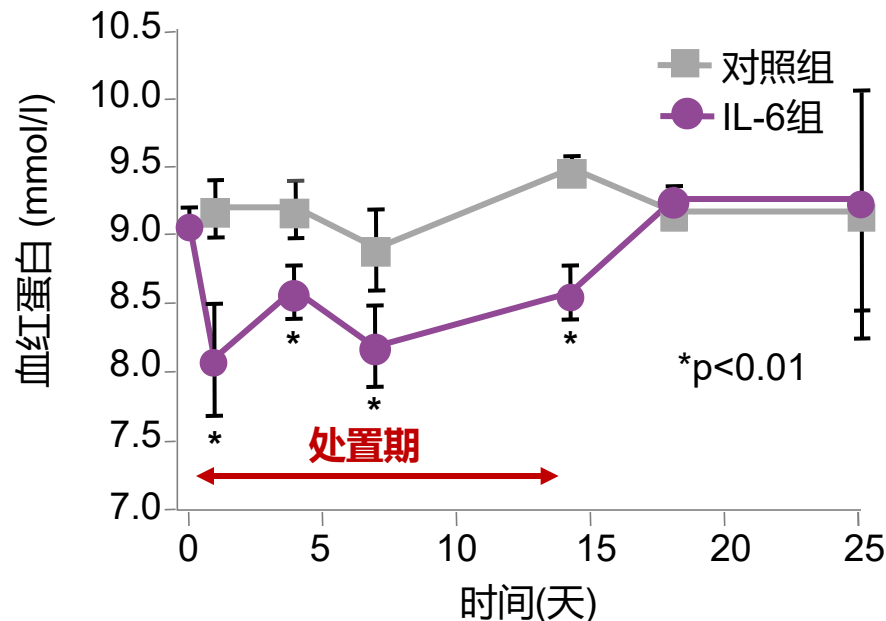
IL-6产生过多可导致贫血

RA患者贫血与血浆内IL-6浓度升高有关¹

在大鼠模型中输注IL-6可诱导贫血²



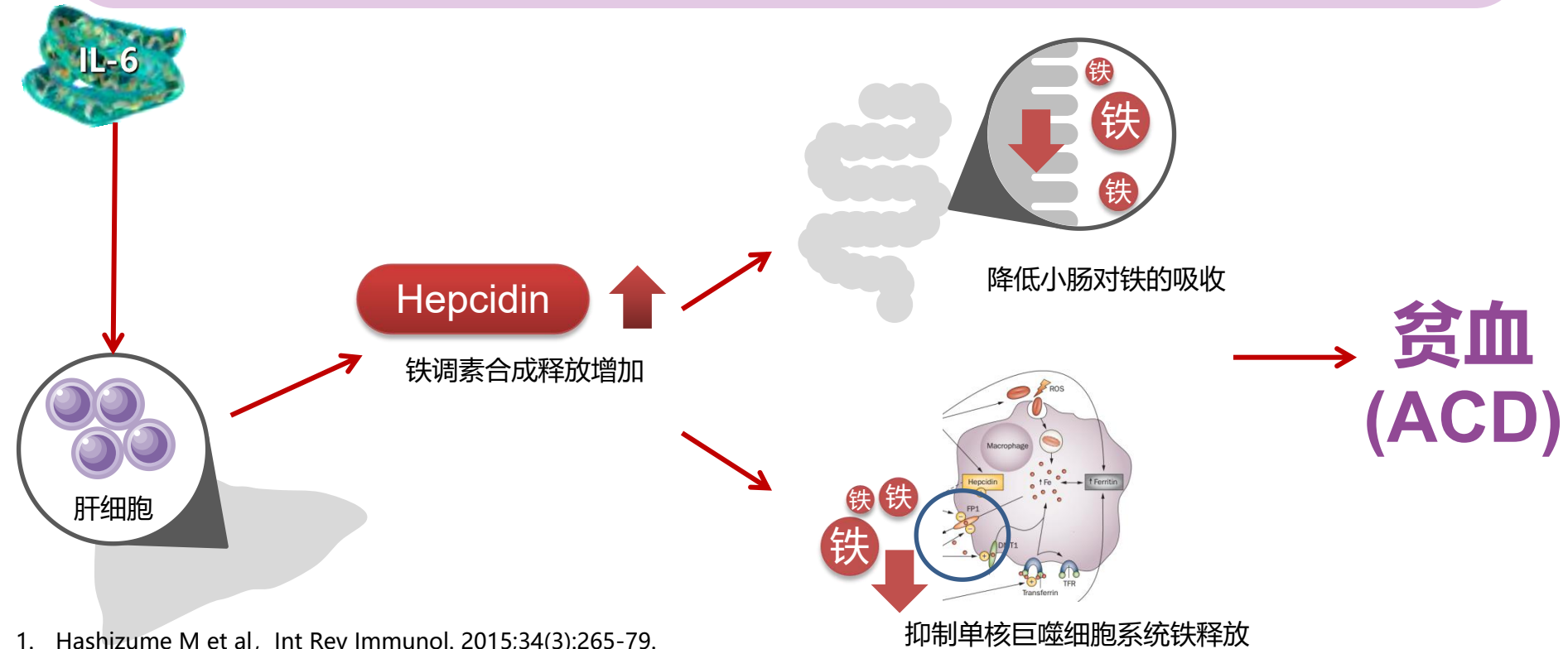
- 一项研究纳入105例贫血RA患者及127例非贫血RA患者，评估贫血RA患者及非贫血RA患者促炎症细胞因子水平差别



- 一项研究评估IL-6在ACD贫血机制中的作用，研究发现，IL-6可以诱导贫血的发生

IL-6促进铁调素的释放，降低铁的利用率，是引起贫血的关键细胞因子

- IL-6可导致肝细胞释放铁调素，引起贫血
- 铁调素可抑制：
 - 巨噬细胞内铁的释放 (在网状内皮组织区域)
 - 饮食中铁的吸收 (铁缺乏)

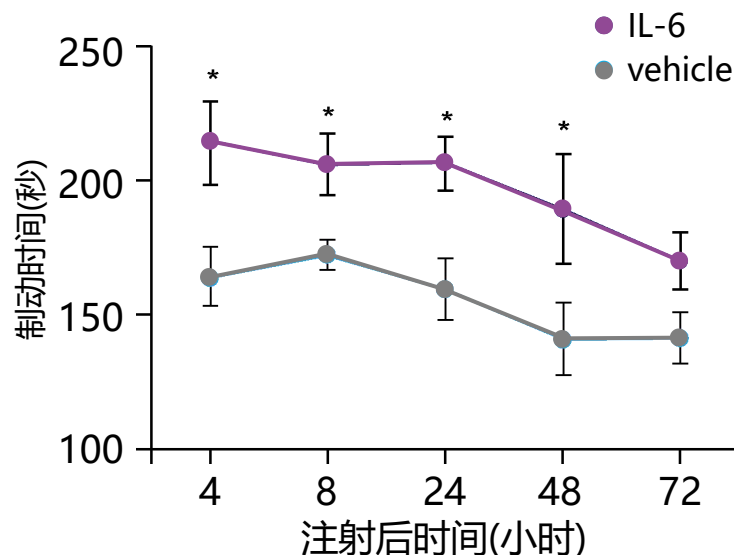


1. Hashizume M et al, Int Rev Immunol. 2015;34(3):265-79.
 2. Weiss G, et al. Nat Rev Rheumatol. 2013 Apr;9(4):205-15.

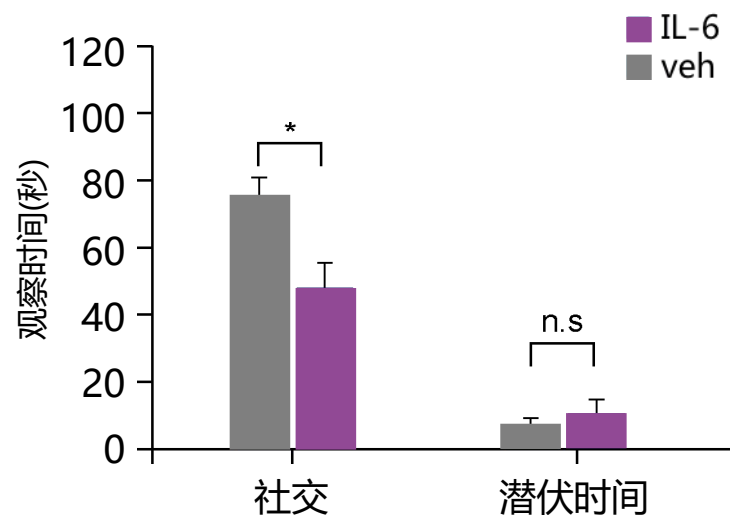
IL-6与RA患者抑郁症状密切相关

脑室注射IL-6后，小鼠出现抑郁样行为

制动时间显著增加

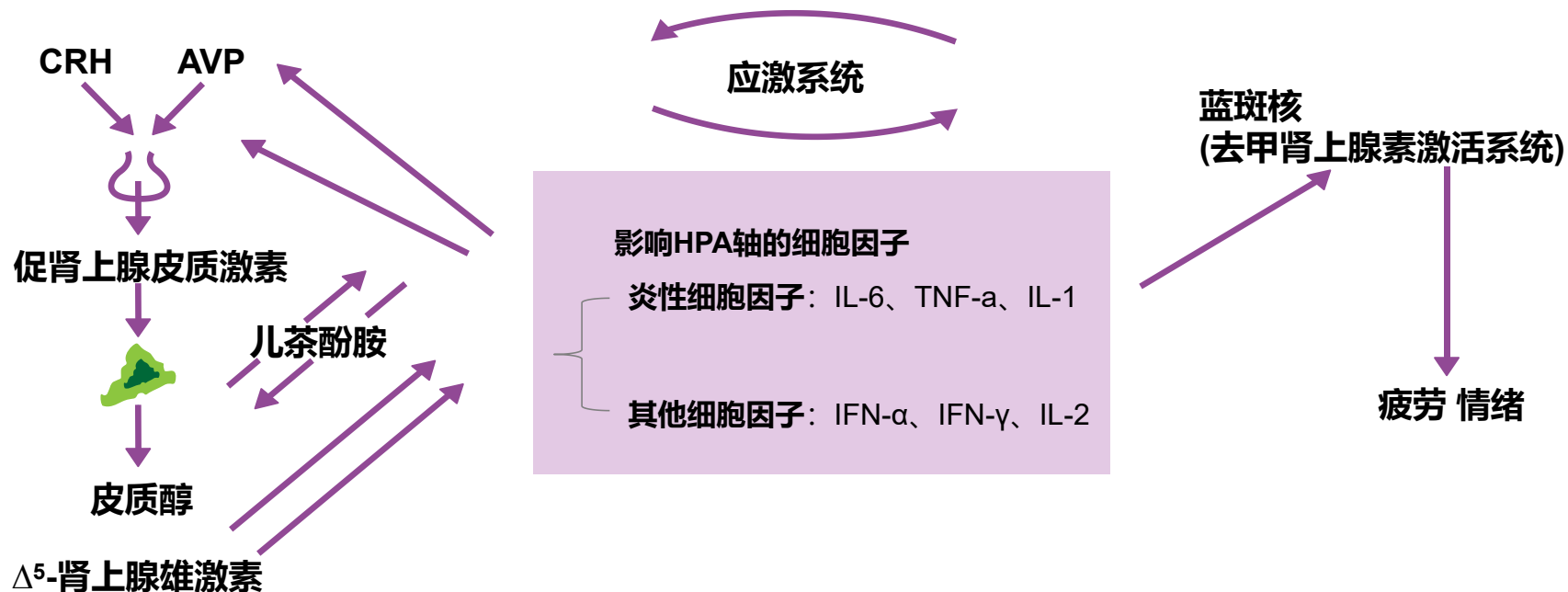


社交活动显著减少



- 向Swiss Webster小鼠的中枢神经系统内注射重组小鼠IL-6。左图为单次脑室注射1 μ g IL-6后，悬尾实验制动时间长达48小时显著增加，表明出现持续抑郁样行为(* $p < 0.05$ vs 空白处理对照组)
- 右图为向正常雌性小鼠中枢内注射IL-6 24小时后，社交活动较空白处理对照组减少(* $p < 0.05$ vs 空白处理对照组)

IL-6与RA的疲劳及情绪影响密切相关



IL-6与RA的疲劳及情绪影响密切相关

CRH=促肾上腺皮质激素释放激素；AVP=精氨酸抗利尿激素；HPA=下丘脑-垂体-肾上腺

1. Chrousos GP. N Engl J Med 1995; 332:1351-1362.



01 | IL-6概述及其信号转导

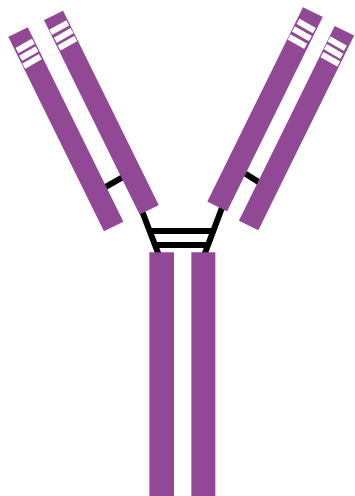


02 | IL-6是RA的关键致病因子



03 | 靶向IL-6的治疗策略

雅美罗®是中国首个IL-6受体单克隆抗体，有效拮抗IL-6受体



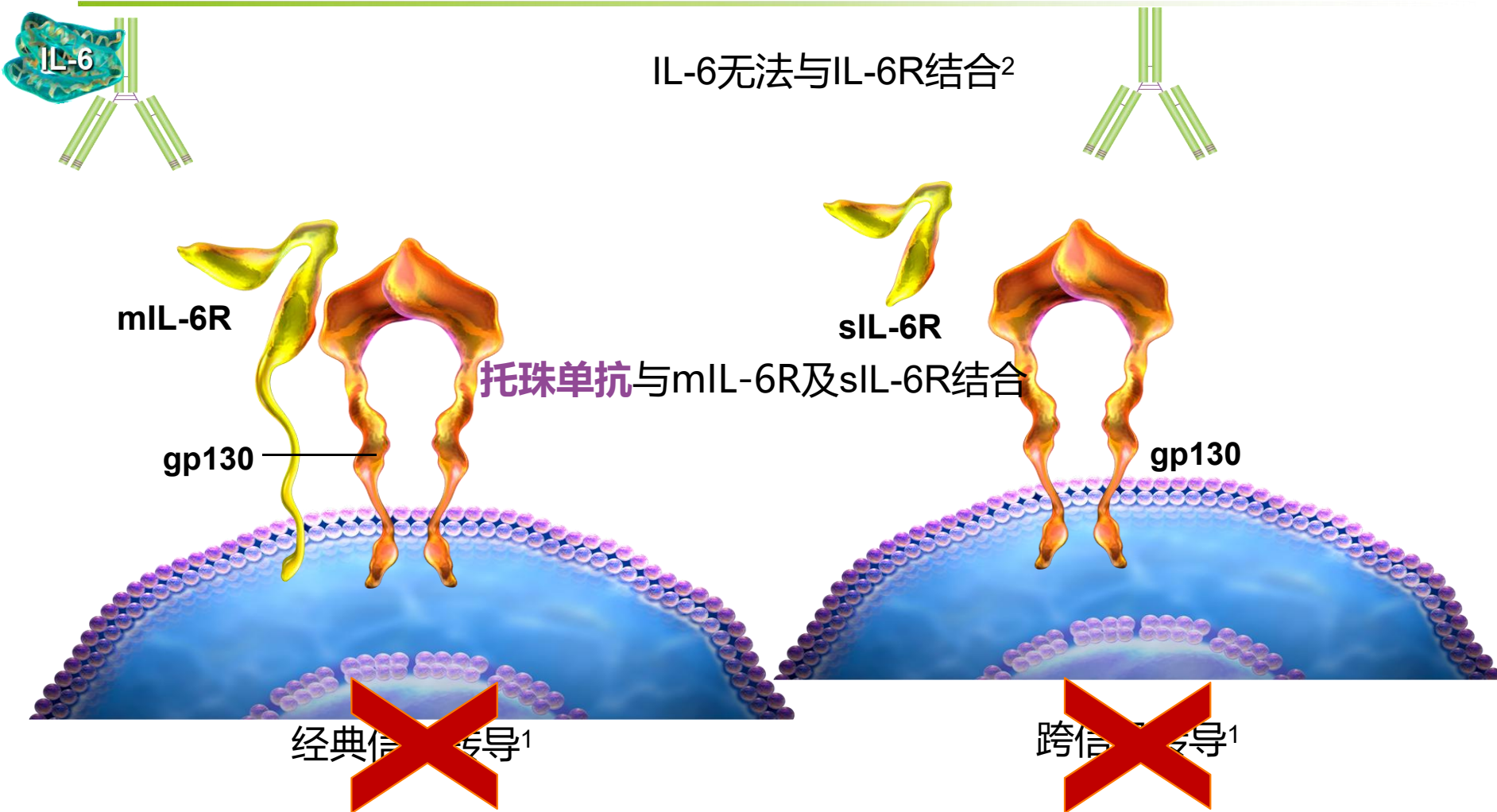
雅美罗®

- 人源化单克隆抗体¹

- 与膜受体及可溶性受体结合¹

- 阻断IL-6与IL-6受体结合并离解IL-6/IL-6R复合物¹

托珠单抗有效抑制IL-6与mIL-6R、sIL-6R的结合

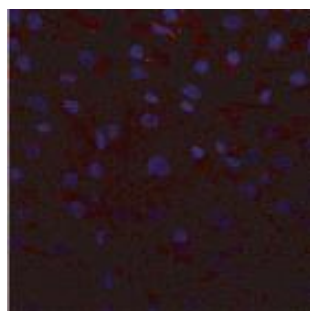


1. Scheller J, Rose-John S. Med Microbiol Immunol. 2006;195(4):173-183.
2. Mihara M. Int Immunopharmacol. 2005 Nov;5(12):1731-40.

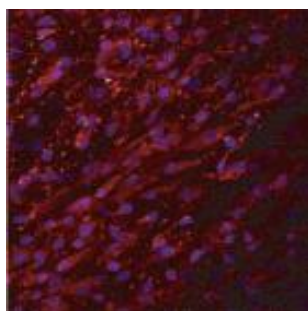
托珠单抗抑制RANKL产生及IL-6信号转导诱发的破骨细胞形成

抑制骨破坏

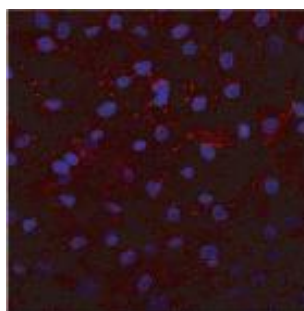
成纤维细胞RANKL产生¹



对照



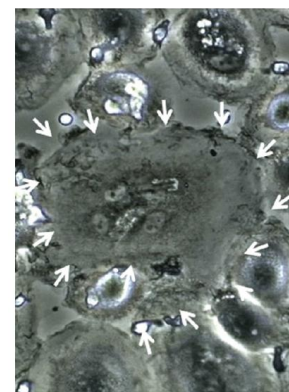
IL-6
sIL-6R



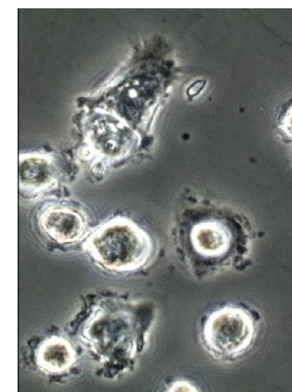
IL-6
sIL-6R
托珠单抗

体外

PBMC2源性破骨细胞形成



IL-6 + sIL-6R



IL-6+sIL-6R +
托珠单抗

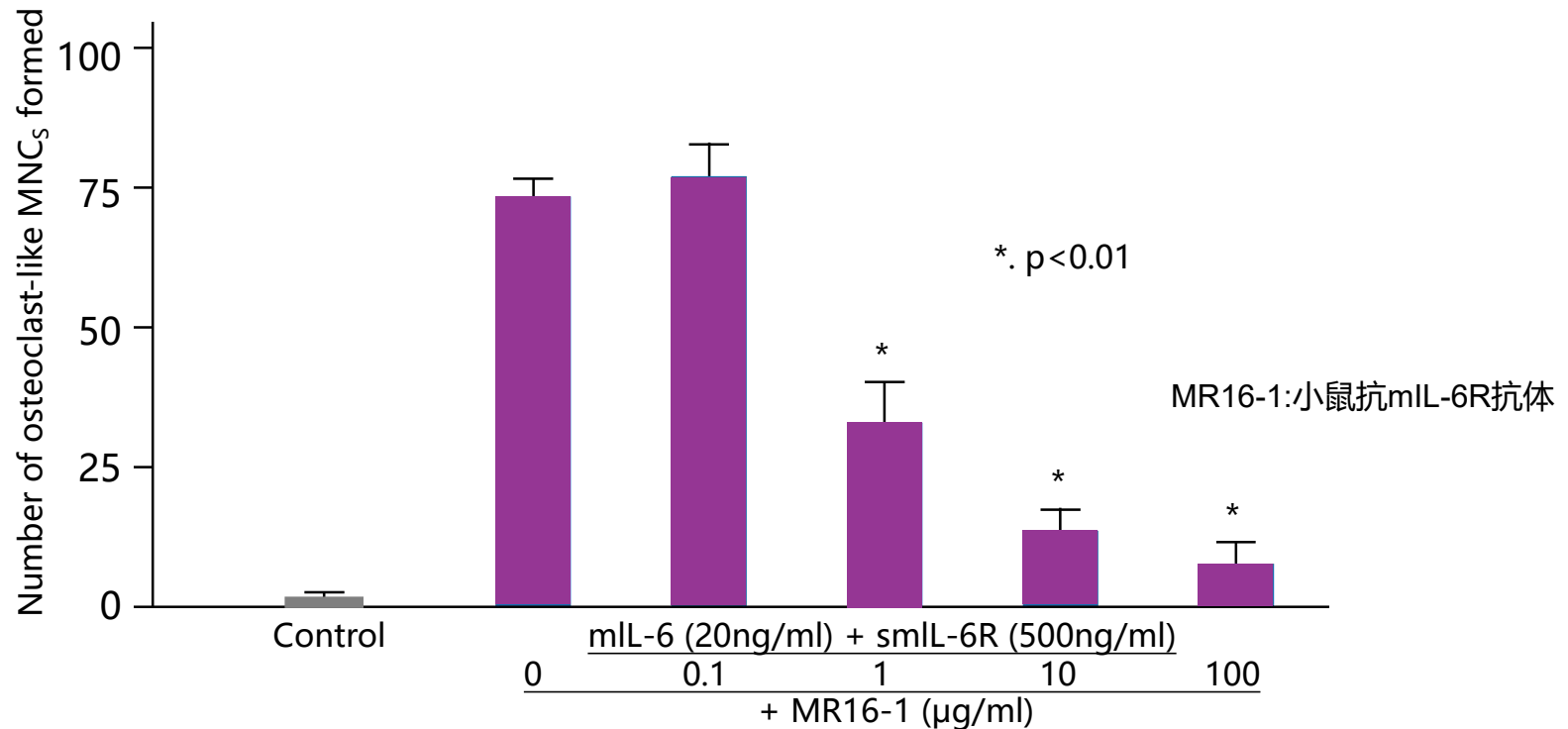
RANKL: 红色, 细胞核: 蓝色.

1. Hashizume M et al, Rheumatology(Oxford). 2008 Nov; 47(11): 1635-40.

2. Hashizume M et al, Int Rev Immunol. 2015 May; 34(3): 265-79.

抗sIL-6R抗体可浓度依赖的抑制破骨细胞形成

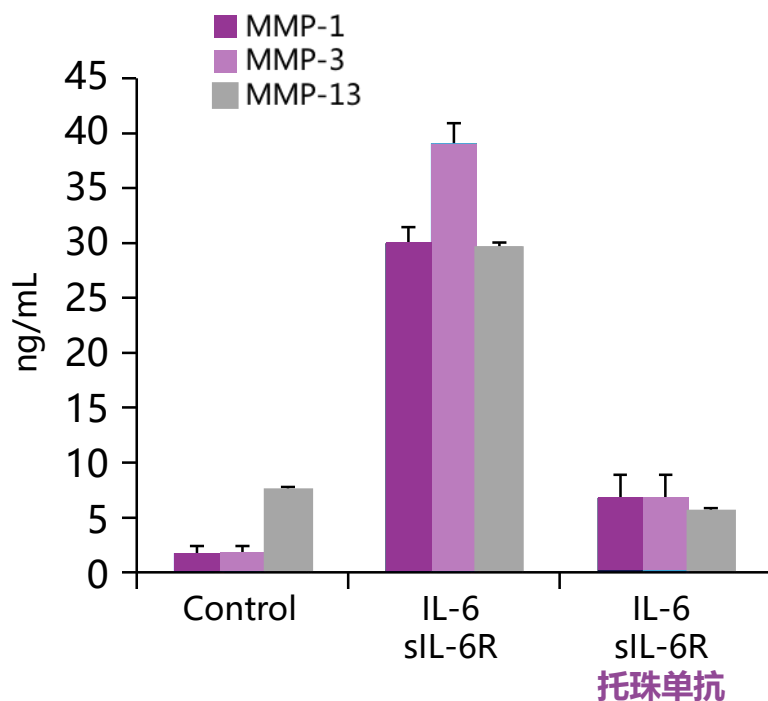
- 体外培养时抗mIL-6R抗体可显著抑制破骨样多核细胞(MNC)形成



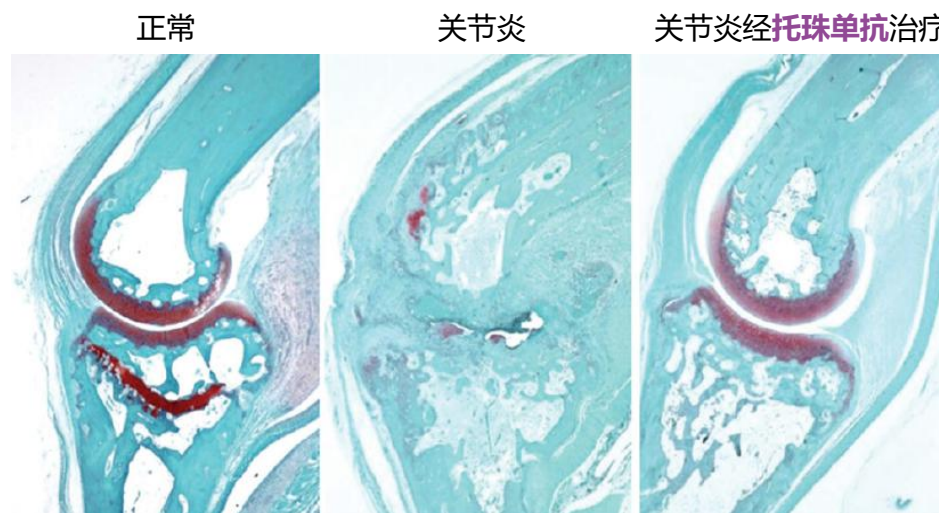
- 小鼠原代成骨细胞和骨髓细胞在相应IL-6和IL-6R浓度中共同培养接受浓度梯度的抗mIL-6R抗体处理7天后, 计算TRAP阳性的MNC数

托珠单抗可抑制MMP分泌，保护关节软骨，减少破坏

- 体外研究显示，托珠单抗可抑制软骨细胞分泌MMP¹



- 关节炎猴类模型研究显示，托珠单抗可保护关节软骨，减少破坏²



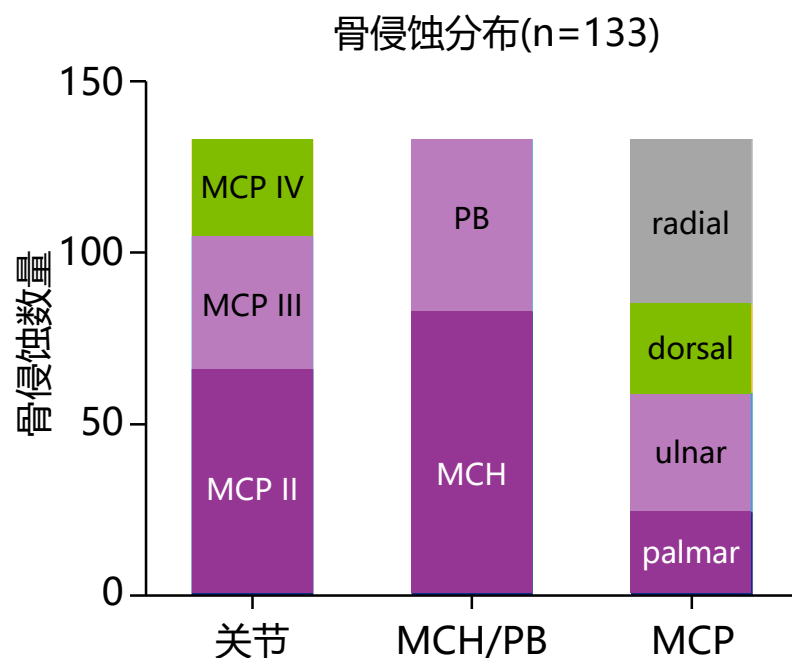
红色: Safranin-O染色, 软骨基质

1. Mihara et al. Open Access Rheumatology: Research and Reviews 2011;3 19–29.

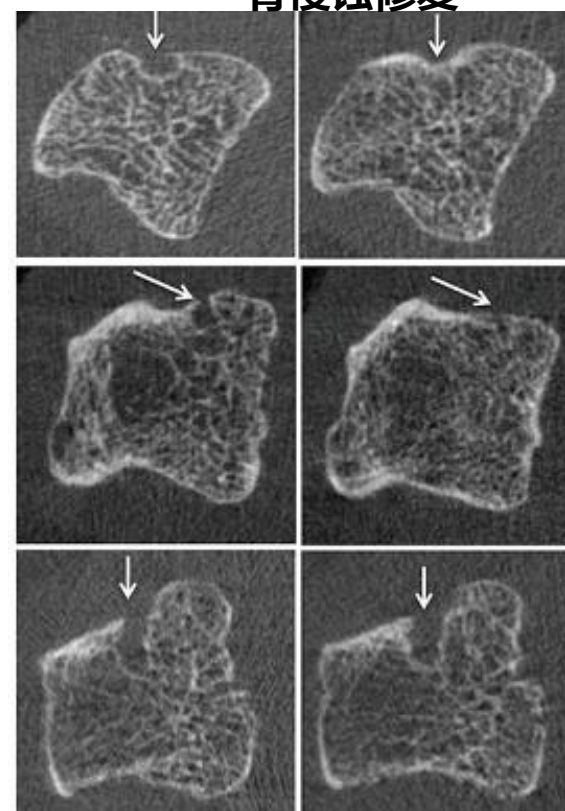
2. Hashizume M et al. Int Rev Immunol. 2015 May;34(3):265–79.

托珠单抗可诱导RA患者骨侵蚀的修复

根据不同分布统计骨侵蚀数量



托珠单抗治疗RA患者 骨侵蚀修复



基线

随访

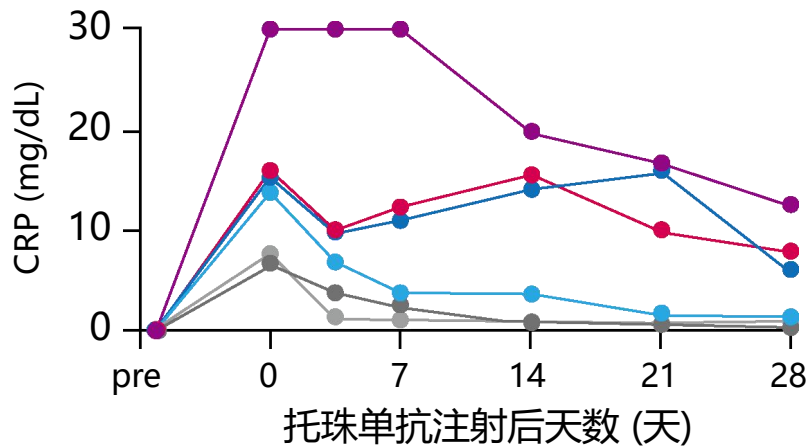
- 对20例接受托珠单抗治疗的RA患者掌指关节骨侵蚀进行微CT扫描检测。治疗1年后比较治疗前后骨侵蚀程度

托珠单抗可降低RA动物模型的CRP水平

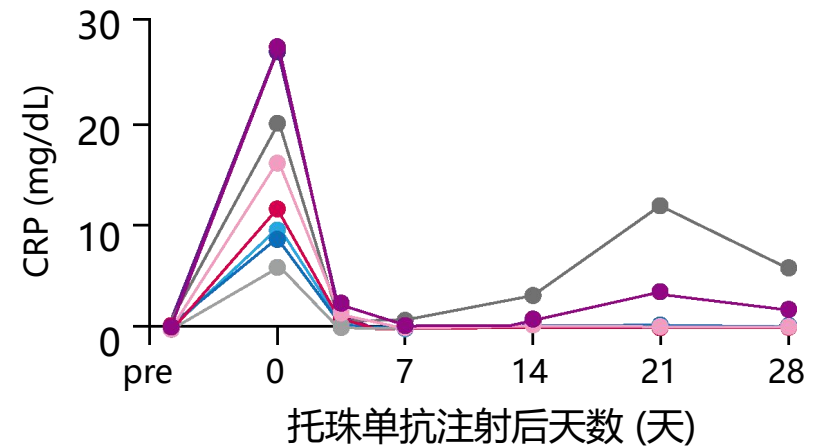
- 对雌性食蟹猴注射胎牛II型胶原诱导关节炎建立疾病动物模型
- 6只受试动物注射PBS作为对照，8只受试动物以30mg/kg注射托珠单抗作为试验组，每周注射一次持续4周
- 研究表明，托珠单抗可降低RA动物模型的CRP

食蟹猴关节炎模型

对照组受试动物 (n=6)

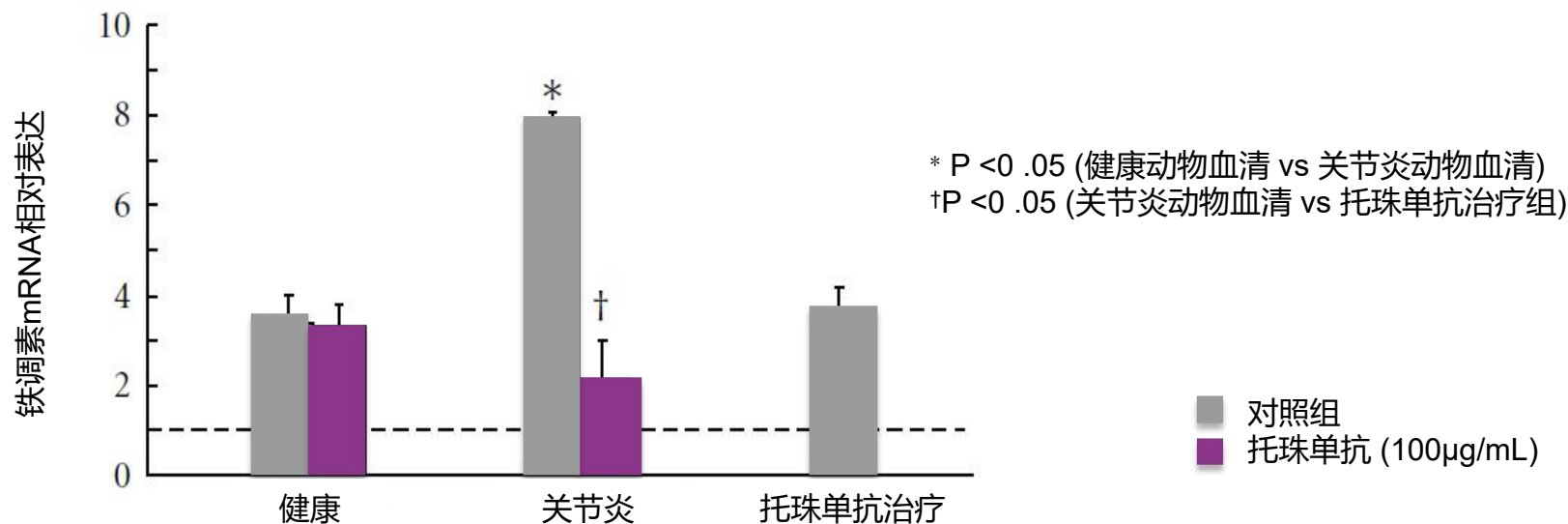


托珠单抗注射组受试动物 (n=8)



阻断IL-6R显著抑制铁调素的表达, 有助改善贫血

阻断IL-6R显著抑制铁调素的表达(动物实验)*



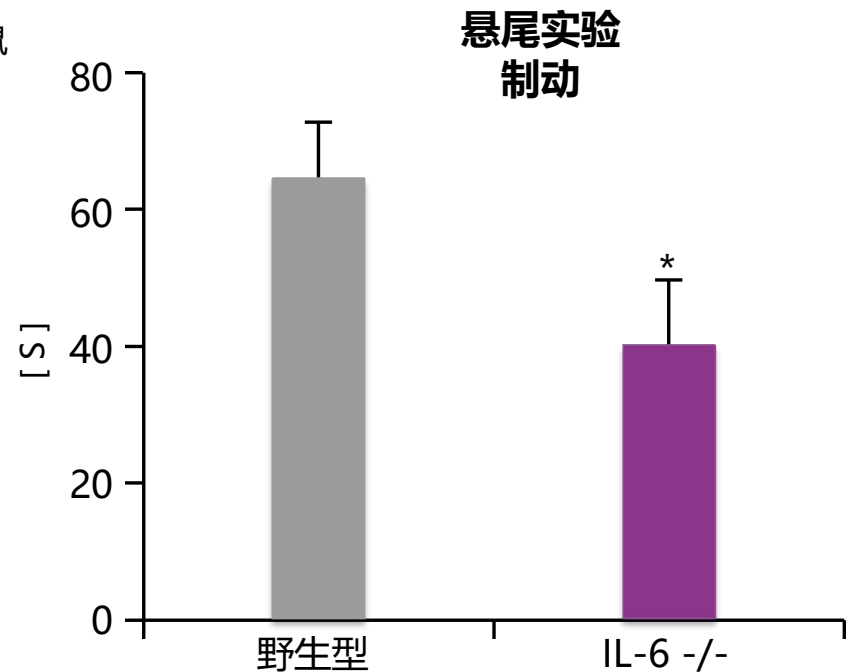
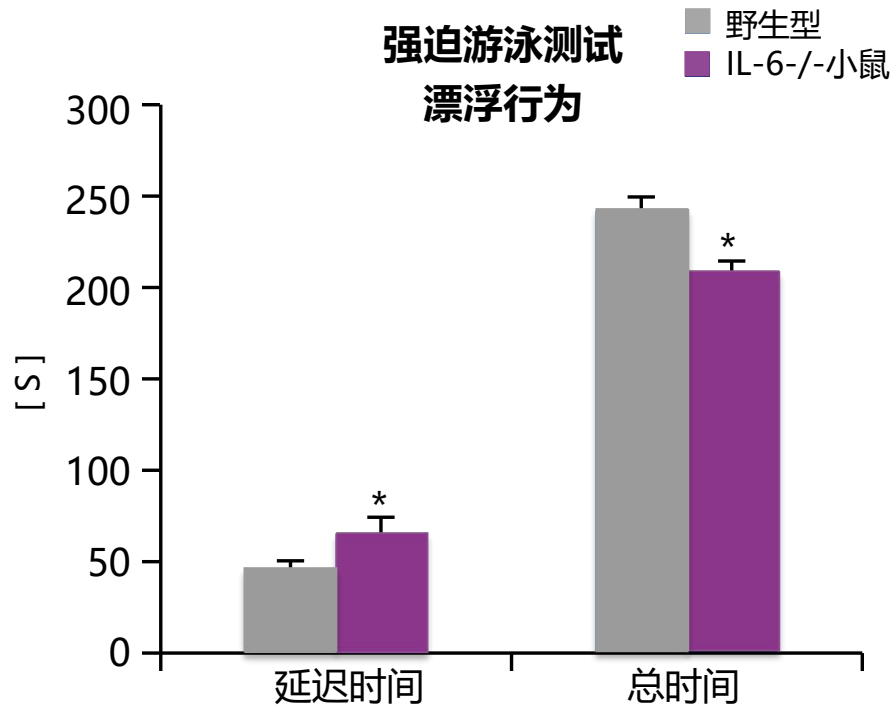
血清铁 (mg/dL)	107.6 ± 20	31.3 ± 12	90 ± 37
Tf-饱和度 (%)	26.9 ± 2	8.9 ± 3	22.7 ± 9
CRP (mg/dL)	0 ± 0	21.3 ± 7	ND

*胶原诱导猴关节炎模型

- 一项研究评估IL-6在RA发病机制中的作用, 研究发现, IL-6在RA发病机制中发挥重要作用, 并且阻断IL-6受体对RA有好处

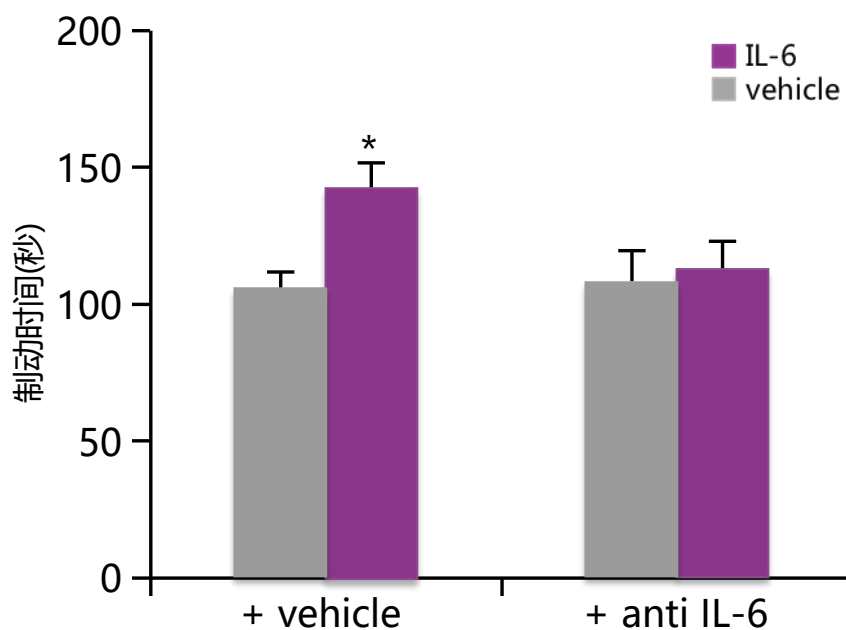
IL-6敲除减少压力诱导的小鼠绝望行为

- 研究表明，强迫游泳和悬尾测试野生型小鼠表现出绝望行为，而IL-6敲除可以减少压力诱导的小鼠的绝望行为
- 在6 min的强迫游泳测试中，IL-6^{-/-}小鼠漂浮发生时间延迟(P = 0.05)，总漂浮时间较野生型小鼠显著缩短(P = 0.044)
- 在悬尾实验中，IL-6^{-/-}小鼠制动时间较野生型小鼠显著缩短(P = 0.04)



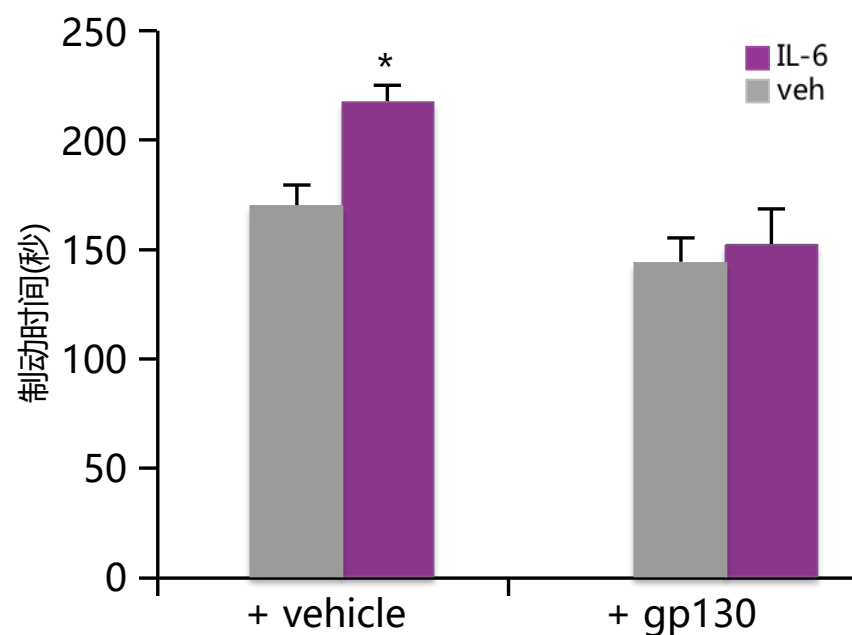
阻断IL-6后，抑郁样行为消失

抗IL-6抗体预处理可逆转IL-6引起的制动时间增加



- 抗IL-6抗体预处理(脑室注射1 μ g)可阻止IL-6引起的制动时间增长(* $p < 0.05$; 每个实验组n = 10-11)

gp130 Fc融合蛋白共同注射可逆转IL-6引起的制动时间增加



- 共同注射可溶性gp130 Fc融合蛋白可阻断IL-6引起的制动时间的延长(* $p < 0.05$; 每个实验组n = 6-9)



雅美罗®(托珠单抗注射液)简明产品信息(RA)

【警告】 存在严重感染风险

【药品名称】

通用名：托珠单抗注射液

商品名：雅美罗®ACTEMRA®

英文名：Tocilizumab Injection

【适应症】 类风湿关节炎 (RA)

本品用于治疗对改善病情的抗风湿药物(DMARDs)治疗应答不足的中到重度活动性类风湿关节炎的成年患者。托珠单抗与甲氨蝶呤(MTX)或其它DMARDs联用。

【禁忌】

对托珠单抗或者对任何辅料发生超敏反应的患者 禁用。

感染活动期患者。

【不良反应】

该产品的完整适应症、不良反应等信息详见产品说明书。
已知不良反应包括：肺炎、鼻窦炎、带状疱疹、腹痛、口腔溃疡、胃炎、皮疹、瘙痒、荨麻疹、头痛、发热、肝酶升高、体重增加、致死性速发过敏反应、Stevens-Johnson综合症等。

PrACT-2018.10-024 Valid Until 2020.10

【生产企业】

公司名称：Roche Pharma (Schweiz) Ltd

谢谢