

DOI 10.36074/logos-14.10.2022.41

IL-6: ВІД АРТРИТУ ДО CAR-T-КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ ТА COVID-19

Братчук Кирило Вадимович

здобувач вищої освіти медичного факультету
Харківський національний медичний університет

Оксененко Юлія Романівна

здобувач вищої освіти медичного факультету
Харківський національний медичний університет

В'юн Тетяна Іванівна

канд. мед. наук,
асистент кафедри загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб
Харківський національний медичний університет

УКРАЇНА

IL-6 діє не лише на імунну систему, але й майже на всі тканини та клітини, включаючи печінку, кістки, м'язи, кровотворні клітини та нейрональну тканину. У клітинах печінки IL-6 діє як фактор, що стимулює гепатоцити, індукує різні білки гострої фази, такі як С-реактивний білок (CRP), фібриноген і гепсидин, і пригнічує вироблення альбуміну. Завдяки своїй унікальній рецепторній системі, що складається з двох поліпептидних ланцюгів, IL-6 зв'язується з 80-кДа рецептора IL-6 (IL-6R), отриманий комплекс IL-6–рецептор димеризується з gp130, після чого сигнали можуть трансдукуватися через gp130. IL-6 здатний виконувати широкий спектр біологічних функцій у всьому організмі та є плейотропним цитокином.

Клінічних спостережень свідчать про те, що гіперпродукція як IL-6, так і розчинного IL-6R в сироватці крові виявляється у пацієнтів з різними аутоімунними запальними захворюваннями. Для лікування виготовлено антитіло, спрямоване проти 80-кДа IL-6R, тоцилізумаб. Він блокує зв'язування IL-6 з IL-6R, а також перешкоджає утворенню комплексів IL-6 із розчинним IL-6R та інгібує димеризацію gp130. Ця сигнальна система називається трансигналізацією IL-6.

Терапія Т-клітинами рецептора химерного антигену (CAR), спрямованих проти В-клітинного антигену CD19 (кластерна диференціація 19), може ефективно лікувати рефрактерний В-провісник гострого лімфобластного лейкозу (B-ALL) у дітей. Зв'язування CAR з CD19 B-ALL призводить до проліферації Т-клітин, що також активує макрофаги, для вироблення IL-6 і викликає значний побічний ефект синдромами вивільнення цитокінів (CRS). Введення тоцилізумаб блокує функцію великої кількості IL-6, що виділяється стимульованими Т-клітинами макрофагами, і запобігає CRS.

Надмірні імунні відповіді на бактеріальні, вірусні інфекції або пошкодження тканин викликають гіперпродукцію різних цитокінів, що асоціюються з клінічними проявами CRS. Тяжкість системного запалення пов'язана з ушкодженням ендотелію судин і коагулопатією, предиктором прогресування є підвищується рівень інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1). Тоцилізумаб блокує вироблення IL-6 та кількох інших цитокінів, а також PAI-1 за допомогою механізму транс-сигналізації IL-6.

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), спричинена (SARS-CoV-2), викликає інтерстиціальну пневмонію, розвивається ГРВІ та тромбоз, що призводить до важкої васкулопатії. IL-6 один із основних цитокінів разом із підвищенням PAI-1, пов'язаних із прогресуванням пошкодження легень під час цитокінового шторму, спричиненого COVID-19. Лікування тоцилізумабом знизило ці рівні та клінічні симптоми пневмонії. Передача сигналу IL-6 в ендотелії судин відіграє ключову роль.

Як згадувалося, комплекс IL-6 та IL-6R передає сигнали всередину клітин через gp130. Дімеризація gp130 активує сигнальні шляхи JAK–STAT3. Як і очікувалося, блокування сигнального шляху JAK–STAT3 анти-JAK-кіназою, барицитинібом, демонструє сприятливий ефект разом із ремдесивіром у госпіталізованих пацієнтів.

Висновки. Ми побачили, що блокада функції IL-6 антитілом до IL-6, тоцилізумаб, ефективна для лікування хронічних аутоімунних запальних захворювань. Також він пом'якшує цитокіновий шторм, спричинений терапією T-клітинами-CAR. Ефективен при COVID-19, бо блокує CRS. На сьогодні залишається цікавим питання, як регулюється вироблення IL-6 та мережа передачі сигналу між IL-6 і PAI-1, яке необхідно розглянути.

Список використаних джерел:

- [1] Kang, S., Narazaki, M., Metwally, H. and Kishimoto, T. 2020. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J. Exp. Med.* 217:e2019034
- [2] Kang, S., Tanaka, T., Inoue, H. et al. 2020. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 117:22351.
- [3] The REMAP-CAP Investigators; Gordon A. C., Mouncey, P. R., Al-Beidh F. et al. 2021. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19—preliminary report. *medRxiv*, doi:10.1101/2021.01.07.21249390, 9 January, preprint: not peer reviewed.