

#28 Ruolo dell' interleuchina-6

-S. Kang et al. *Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. Immunity* 50, 1007–1023 (2019).

-T. Tanaka et al., *Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. Immunotherapy* 8, 959–970 (2016).

IL-6 può agire attraverso due percorsi principali definiti come “segnalazione **cis e trans**” .Nella segnalazione **cis**, IL-6 si lega al recettore IL-6 legato alla membrana (mIL-6R) in un complesso con gp130;

In particolare: La traduzione del segnale a valle è mediata dai JAK (Janus chinasi) e STAT3 (trasduttore di segnale e attivatore della trascrizione. La gp130 legata alla membrana è ubiquitariamente espressa, mentre l'espressione di mIL-6R è limitata in gran parte alle cellule immunitarie. L'attivazione della *segnalazione cis* provoca *effetti pleiotropici* sul sistema immunitario acquisito (cellule B e T) e sul sistema immunitario innato (neutrofili, macrofagi e cellule natural killer tutti fatto che possono contribuire ad incrementare l'intensità della tempesta citochimica . **Nella segnalazione trans**, alte concentrazioni circolanti di IL-6 si legano alla forma solubile di IL-6R (sIL-6R), formando un complesso con un dimero gp130 su potenzialmente tutte le superfici cellulari. La risultante segnalazione IL-6 – sIL-6R – JAK-STAT3 viene quindi attivata in cellule che non esprimono mIL-6R, come le cellule endoteliali. Ciò si traduce in una tempesta di citochinica" sistemica