

# Krotitelé cytokinových bouří – potenciál umělých analog estrogenu pro snížení mortality pacientů s COVID-19

4. 11. 2020

---

Čeští vědci již v červnu 2020 navrhli využít umělá analoga estrogenu basedoxifen a raloxifen k potlačení cytokinové bouře, a tím ke zmírnění syndromu akutní dechové tísně (ARDS) a snížení mortality pacientů s pneumonií vyvolanou virem SARS-CoV-2. Tyto přípravky blokují vazbu interleukinu 6 (IL-6), který se zásadním způsobem podílí na vzniku a rozvoji cytokinové bouře, na jeho receptor. Basedoxifen a raloxifen mají navíc i přímý protivirový účinek.

## Interleukin 6 a cytokinová bouře

COVID-19 je virové respirační infekční onemocnění, které u starších osob a jedinců se závažnými komorbiditami může nezřídka vést k fatálním plicním komplikacím. Za poškození plic u těchto pacientů je podobně jako při onemocnění SARS (*severe acute respiratory syndrome*) a MERS (*Middle East respiratory syndrome*) velmi pravděpodobně zodpovědná cytokinová bouře charakterizovaná vysokou hladinou IL-6, IL-10 a tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ).

IL-6 hraje důležitou roli při zahájení imunitní infekce. V lidském organismu je rozeznáván pomocí 2 typů receptorů. Při nadprodukcii IL-6 v důsledku přítomnosti velkého množství antigenu dochází spolu se zapojením dalších producentů cytokinů k cytokinové bouři. IL-6 má ovšem i další nežádoucí funkce: zvyšuje pravděpodobnost metastazování maligních nádorů a podporuje rozvoj kachexie ve stáří a u pacientů s maligními nádory.

## Blokáda působení IL-6

Blokáda signální dráhy IL-6 se úspěšně využívá v léčbě autoimunitních nemocí, v kombinaci s látkami na potlačení dalších cytokinů je využitelná v protinádorové léčbě a bylo prokázáno, že dokáže potlačit cytokinovou bouři. Známé terapeutické modalitty využívající principu blokády IL-6 zahrnují monoklonální protilátky proti receptoru pro IL-6 (tocilizumab; ve fázi vývoje také sarilumab a siltuximab), antimalarika, která snižují tvorbu IL-6 (chlorochin a hydroxychlorochin), a syntetická analoga estrogenu, jež brání interakci mezi IL-6 a jeho receptorem (basedoxifen a raloxifen).

**Tocilizumab**, jenž se používá v léčbě revmatoidní artritidy, předběžně prokázal účinnost u pacientů s plicními komplikacemi COVID-19 a postoupil do III. fáze klinického hodnocení v této indikaci. Ve fázi I–III jsou také sarilumab a siltuximab. Jde ovšem o nákladnou biologickou léčbu.

Kandidáty pro léčbu těžkého průběhu zápalu plic u COVID-19 jsou také **antimalarika** využívaná v terapii autoimunitních onemocnění – nescifických střevních zánětů nebo *lupus erythematodes*. I přes komplikace spojené s jejich užíváním by přínos u závažné infekce COVID-19 nejspíš měl převažovat nad riziky. Na druhou stranu výstupy stran jejich skutečné účinnosti jsou zatím nejednoznačné.

**Syntetická analoga estrogenů** se používají v léčbě postmenopauzální osteoporózy. Bazedoxifén vykazuje protizánětlivé účinky u artritidy a v experimentálních podmínkách také protinádorovou účinnost. Díky blokádě vazby IL-6 na jeho receptor jsou syntetická analoga estrogenů nadějnými léky pro léčbu závažného průběhu pneumonie u pacientů s COVID-19, kde by se mohl uplatnit jejich přímý protizánětlivý účinek. Navíc jde – zejména ve srovnání s biologickou terapií – o poměrně levné léky bez významných nežádoucích účinků.

## Česká výzkumná stopa

Vědci z 1. lékařské fakulty UK a Přírodovědecké fakulty UK v Praze sdružení v Centru nádorové ekologie (CNE) proto pod vedením prof. MUDr. Karla Smetany, DrSc., ml. a doc. RNDr. Jana Brábka, Ph.D., již v dubnu 2020 zvažovali klinickou studii s bazedoxifénem u pacientů s COVID-19. Docent Brábek kontaktoval ředitele amerického Národního ústavu pro alergie a infekční onemocnění (NIAID/NIH) profesora Anthonyho Fauciho a inicioval preklinické testování uvedených látek v tomto ústavu.

## Závěr

Inhibitory IL-6 jsou díky své účinnosti na potlačení cytokinové bouře slibnou terapeutickou možností u pacientů se závažným průběhem pneumonie způsobené onemocněním COVID-19.

(zza)

Zdroje:

1. Smetana K. jr., Brábek J. Role of interleukin-6 in lung complications in patients with COVID-19: therapeutic implications. *In Vivo* 2020 Jun; 34 (3 Suppl.): 1589–1592, doi: 10.21873/invivo.11947.
2. Smetana K. jr., Rosel D., Brábek J. Raloxifene and bazedoxifene could be promising candidates for preventing the COVID-19 related cytokine storm, ARDS and mortality. *In Vivo* 2020 Sep-Oct; 34 (5): 3027–3028, doi: 10.21873/invivo.12135.
3. Nadějí pro léčbu covid-19 je zamezit rozvoji cytokinové bouře. 1. lékařská fakulta UK, 1. 7. 2020. Dostupné na: [www.lf1.cuni.cz/nadeji-pro-lecbu-covid-19-je-zamezit-rozvoji-cytokinove-boure](http://www.lf1.cuni.cz/nadeji-pro-lecbu-covid-19-je-zamezit-rozvoji-cytokinove-boure)