

# ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG TIẾT IL-6 IN VITRO CỦA TẾ BÀO ĐƯỢC XỬ LÝ BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐỒNG NUÔI CẤY KẾT HỢP GIỮA TẾ BÀO CAR-T VỚI KHÁNG THỂ KHÁNG PD-1

Nguyễn Thị Hiền Hạnh<sup>1</sup>, Bùi Khắc Cường<sup>1\*</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá khả năng tiết IL-6 của tế bào được xử lý bằng phương pháp đồng nuôi cấy kết hợp giữa tế bào CAR-T kết hợp với kháng thể kháng PD-1 (PD-1 Ab) trên các dòng tế bào ung thư bạch cầu.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu thực nghiệm, can thiệp trên 2 dòng tế bào ung thư CD19+ (Daudi và Raji) và 1 dòng tế bào CD19- (K562). Mỗi dòng tế bào, nghiên cứu trên 4 nhóm: nhóm điều trị tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC - nhóm chứng), nhóm điều trị PD-1 Ab, nhóm điều trị bởi CAR-T, nhóm điều trị PD-1 Ab + CAR-T. Định lượng nồng độ cytokine IL-6 tại thời điểm 24 giờ và 48 giờ, sử dụng bộ sinh phẩm IL-6 người ELISA Kit.

**Kết quả:** Hai dòng tế bào CD19+ (Daudi và Raji) có nồng độ IL-6 tương đương và thấp hơn so với tế bào CD19- (K562) ở nhóm PBMC. Khi điều trị với CAR-T và CAR-T + PD-1 Ab, nồng độ IL-6 của tế bào CD19- (K562) cao hơn so với tế bào CD19+ (Daudi và Raji). Sau 24 giờ điều trị, nhóm CAR-T và CAR-T kết hợp PD-1 Ab có nồng độ IL-6 trong dịch nuôi cấy của tế bào K562 và Daudi tăng so với nhóm chứng (PBMC). Tuy nhiên, sau 48 giờ điều trị, nồng độ IL-6 giảm xuống. Hơn nữa, điều trị bởi PD-1 Ab làm tăng nồng độ IL-6 ở tế bào CD19- (K562), nhưng giảm nồng độ IL-6 ở tế bào CD19+ (Daudi và Raji).

**Từ khóa:** CAR-T, PD-1 Ab, IL-6.

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the IL-6 secretion capacity of cells treated by co-cultured therapy of CAR-T cells and anti-PD-1 antibody (PD-1 Ab) on leukemia cell lines.

**Subjects and methods:** This is an experimental study, intervened on two CD19+ cancer cell lines (Daudi and Raji) and a CD19- cell line (K562). In each cell line, the study included four groups: treated by peripheral blood mononuclear cells (PBMC - control group), treated by PD1-Ab, treated by CAR-T and CAR-T/PD-1 Ab combined. IL-6 concentration was measured at 24 and 48 hours post-treatment using human IL-6 ELISA Kit.

**Results:** Two leukemia CD19+ cell lines (Daudi và Raji) showed comparable IL-6 concentration and lower than leukemia CD19- cell lines (K562) in PBMC groups. In the groups treated by CAR-T and CAR-T/PD-1 Ab combined, IL-6 concentration was higher on CD19- (K562) cells compared to CD19- (Daudi và Raji). After treatment 24 hours, on K562 and Daudi cells, CAR-T and CAR-T/PD-1 Ab combined groups showed higher IL-6 concentration than control (PBMC) groups. However, IL-6 concentration decreased at 48 hour post treatment. Moreover, in PD-1 Ab treated groups, IL-6 concentration increased on CD19- (K562) cells but decreased on CD19+ (Daudi and Raji).

**Keywords:** CAR-T, PD-1 Ab, IL-6.

Chịu trách nhiệm nội dung: Bùi Khắc Cường, Email: buikhaccuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 02/5/2024; mời phản biện khoa học: 5/2024; chấp nhận đăng: 30/5/2023

<sup>1</sup>Học viện Quân y.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đáp ứng miễn dịch kháng tế bào ung thư của tế bào lympho T đã được chứng minh, nhưng đáp ứng miễn dịch này thường yếu hoặc không đủ để chống lại/loại bỏ đáng kể tế bào ung thư đã bị biến đổi. Nguyên nhân có thể do sự biểu hiện kiểu hình rõ ràng, tính sinh kháng nguyên nghèo nàn, ít khả năng tương tác với tế bào ung thư. Mặt khác, tế

bào ung thư có khả năng trốn thoát miễn dịch hay ức chế đáp ứng miễn dịch của các tế bào lympho T [1]. Biến đổi cấu trúc tế bào lympho T bằng cách gắn thụ thể kháng nguyên dạng khảm (Chimeric antigen receptors - CARs) tạo ra tế bào CAR-T là phát hiện mới, có hiệu quả tăng kích thích và hoạt hóa đáp ứng của tế bào T chống lại tế bào ung thư [1], [2]. Thông qua sự gắn kết đặc hiệu giữa thụ thể

kháng nguyên khảm trên tế bào CAR-T và kháng nguyên đặc hiệu trên tế bào ung thư, nhiều tín hiệu xuôi dòng được hoạt hóa. Qua đó, thúc đẩy chức năng miễn dịch của tế bào lympho T, như tiết các nhân tố gây độc (trực tiếp), bài tiết các cytokine tấn công vào tế bào ung thư (gián tiếp).

Chức năng kháng ung thư của tế bào T được điều hòa bởi tín hiệu PD-1 biểu hiện trên bề mặt của nó. Hoạt hóa tín hiệu PD-1 sau tương tác giữa PD-1 và phối tử của nó (PD-L1 và PD-L2) ức chế sự tăng sinh tế bào T, sản xuất cytokine và chức năng tiêu tế bào [3]. PD-1 đóng vai trò quan trọng trong việc ức chế phản ứng miễn dịch và thúc đẩy khả năng tự dung nạp thông qua điều chỉnh hoạt động của tế bào T, kích hoạt quá trình tự hủy của tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên và ức chế quá trình tự hủy của tế bào T điều hòa [4]. Sự biểu hiện của PD-1 trên bề mặt tế bào CAR-T có liên quan đến sự suy giảm hiệu quả của liệu pháp CAR-T, đặc biệt trong khối u rắn. Ức chế tín hiệu PD-1 trên tế bào CAR-T bằng chất ức chế hoặc kháng thể kháng PD-1 (PD-1 Ab) giúp tăng cường hiệu quả tiêu diệt khối u của tế bào CAR-T [5]. PD-1 Ab kích hoạt tế bào CAR-T giúp tăng cường hiệu quả, nâng cao chức năng của tế bào CAR-T. Kết hợp liệu pháp tế bào CAR-T và PD-1 Ab đã cho thấy hiệu quả đáng kể trong ức chế ung thư.

Interleukin 6 (IL-6) là một cytokin đa chức năng, được tạo ra bởi nhiều loại tế bào, trong đó, nguồn gốc chủ yếu là tế bào bạch cầu đơn nhân, lympho B và đại thực bào [6]. Bên cạnh vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và mắc phải, IL-6 thúc đẩy viêm và có liên quan đến bệnh sinh nhiều bệnh lý, trong đó có ung thư bạch cầu [6]. Tăng IL-6 gặp sau điều trị bởi liệu pháp CAR-T và liên quan chặt chẽ đến đáp ứng viêm hệ thống, một hội chứng không mong muốn hay gặp sau điều trị bởi liệu pháp CAR-T [7].

Chúng tôi triển khai nghiên cứu này nhằm đánh giá khả năng bài tiết IL-6 của liệu pháp điều trị kết hợp PD-1 Ab với tế bào CAR-T trên thực nghiệm, từ đó, có cơ sở cho việc phát triển kỹ thuật và ứng dụng trong điều trị trên lâm sàng.

## 2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng, vật liệu nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu:

+ Tế bào CAR-T CD19+ (sản phẩm của đề tài mã số KC 10.39/16-20); Keytruda 25 mg/ml (kháng thể đơn dòng ức chế PD-1, PD-1 Ab nhập khẩu từ Merck Hoa Kỳ).

+ Tế bào ung thư hạch lympho CD19+ Burkitt: Daudi (ATCC CCL-231). Tế bào ung thư bạch cầu lympho B CD19(+): Raji (ATCC CCL-86).

+ Dòng tế bào ung thư bạch cầu mạn tính dòng tủy CD19(-): K562 (ATCC CCL-243). Các dòng tế bào được nhập khẩu từ ATCC, Hoa Kỳ.

- Nguyên vật liệu nghiên cứu:

+ Môi trường nuôi cấy tế bào: TexMACS, RPMI bổ sung 10% dung dịch fetal bovin serum (FBS) và 1% kháng sinh penicillin và streptomycin.

+ Vật tư tiêu hao: đĩa, chai nuôi cấy tế bào các kích thước (chai T75, T25; đĩa 10 cm, 6 cm, 6 giếng, 12 giếng, 24 giếng). Ống falcon các kích cỡ khác nhau (50 ml, 15 ml). Đầu côn, eppendorf, lọ vi khuẩn 0,45 μm (ATCC, Hoa Kỳ) và một số dụng cụ tiêu hao khác.

+ Trang bị phục vụ nuôi cấy tế bào: hệ thống phòng thí nghiệm sạch tiêu chuẩn, kính hiển vi soi ngược, tủ ẩm CO<sub>2</sub>, máy li tâm, tủ mát 40°C, tủ âm 200°C, tủ âm 800°C, bình bảo quản chứa N<sub>2</sub> lỏng.

+ Bộ kit ELISA định lượng nồng độ IL-6 sản xuất bởi Thermo Fisher Scientific.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu thực nghiệm, can thiệp, so sánh giữa các nhóm nghiên cứu và so sánh với nhóm chứng. Nghiên cứu tiến hành trên 2 dòng tế bào ung thư CD19(+) (Daudi và Raji); 1 dòng tế bào CD19(-) (K562). Định lượng nồng độ IL-6 trong dung dịch nuôi cấy sau 24 và 48 giờ điều trị tế bào ung thư với PD-1 Ab, CAR-T và CAR-T + PD-1 Ab, so sánh với nhóm chứng bằng phương pháp ELISA.

- Phương pháp tiến hành: thí nghiệm được lặp lại 3 lần trên mỗi dòng tế bào ung thư và tiến hành trên 4 nhóm:

+ Nhóm tế bào đơn nhân máu ngoại vi (Peripheral blood mononuclear cell - PBMC) (nhóm chứng) (n = 3): nuôi đồng thời 40<sup>6</sup>/mL tế bào PBMC cùng 10<sup>6</sup>/mL tế bào ung thư.

+ Nhóm PD-1 Ab (n = 3): nuôi đồng thời 10<sup>6</sup>/mL tế bào ung thư (Daudi/Raji/K562) cùng 20 μg/mL PD-1 Ab.

+ Nhóm CAR-T (n = 3): nuôi đồng thời 10<sup>6</sup>/mL tế bào CAR-T cùng 10<sup>6</sup>/mL tế bào ung thư.

+ Nhóm CAR-T + PD-1 Ab (n = 3): nuôi đồng thời 10<sup>6</sup>/mL tế bào CAR-T + 20 μg/mL PD-1 Ab cùng 10<sup>6</sup>/mL tế bào ung thư.

- Sau 24 giờ và 48 giờ hỗn hợp, thu hoạch dịch nuôi cấy tế bào và định lượng nồng độ IL-6.

- Xử lý số liệu: phân tích thống kê thực hiện trên phần mềm SPSS 20.0. Khác biệt nồng độ IL-6 giữa 3 hoặc 4 nhóm được kiểm định bằng ANOVA một chiều, đi kèm với đa so sánh giữa các nhóm bởi phép kiểm Turkey. Khác biệt có ý nghĩa

thống kê khi  $p < 0,05$  (các kí hiệu \*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\* biểu thị tương ứng  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,0001$ ).

### 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

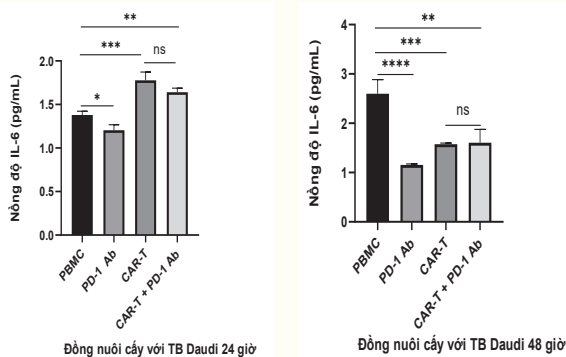
#### 3.1. So sánh khả năng tiết IL-6 của các dòng tế bào ung thư máu khi đồng nuôi cấy với PBMC

**Bảng 1.** Khả năng tiết IL-6 của các dòng tế bào ung thư máu khi đồng nuôi cấy với PBMC

Tế bào	Nồng độ IL-6 (pg/ml)		p
	24 giờ	48 giờ	
Daudi <sup>(1)</sup>	1,37 ± 0,04	2,59 ± 0,28	0,019
Raji <sup>(2)</sup>	1,31 ± 0,1	1,52 ± 0,09	0,208
K562 <sup>(3)</sup>	8,61 ± 0,36	24,39 ± 0,5	< 0,001
p	p < 0,001*; p <sub>(1-2)</sub> = 0,634 <sup>&amp;</sup> ; p <sub>(1-3)</sub> = 0,001 <sup>&amp;</sup> ; p <sub>(2-3)</sub> = 0,001 <sup>&amp;</sup>	p < 0,001*; p <sub>(1-2)</sub> = 0,019 <sup>#</sup> ; p <sub>(1-3)</sub> < 0,001 <sup>#</sup> ; p <sub>(2-3)</sub> < 0,001 <sup>#</sup>	
* ANOVA test; # post hoc Tukey; & post hoc Games-Howell			

Khi đồng nuôi cấy với PBMC, nồng độ IL-6 trong dịch nuôi cấy của tế bào Daudi và Raji (CD19+) tương đương nhau và thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với K562 (CD19-). Kết quả này được ghi nhận ở cả 2 thời điểm 24 và 48 giờ. Như vậy, khả năng tiết IL-6 của tế bào K562 (CD19-) cao hơn so với tế bào Daudi và Raji (CD19+).

#### 3.2. So sánh nồng độ IL-6 giữa 4 nhóm nghiên cứu (PBMC, CAR-T, PD-1 và CAR-T + PD-1) khi đồng nuôi cấy với các tế bào ung thư máu

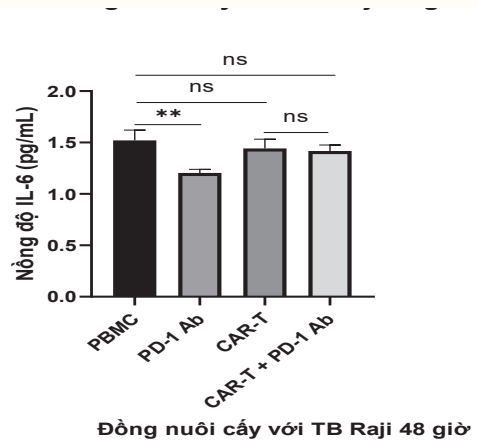
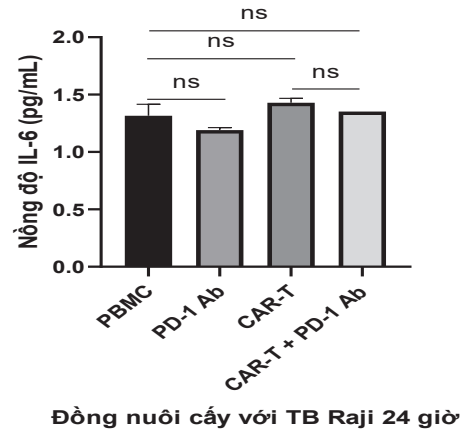


**Hình 1.** So sánh nồng độ IL-6 khi đồng nuôi cấy với tế bào Daudi ở 4 nhóm sau 24 và 48 giờ (ns:  $p > 0,05$ ;  $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*; \*\*\*\*:  $p < 0,0001$ ).

Sau 24 giờ đồng nuôi cấy với tế bào Daudi, nồng độ IL-6 trong dịch nuôi cấy của tế bào CAR-T và CAR-T + PD-1 Ab cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ) so với tế bào PBMC (nhóm chứng). Nhóm sử dụng PD1-Ab có nồng độ IL-6 thấp hơn so với nhóm chứng ( $p < 0,001$ ). Ngược lại, sau 48

giờ đồng nuôi cấy với tế bào Daudi, nồng độ IL-6 trong dịch nuôi cấy của tế bào CAR-T, PD-1 Ab và CAR-T + PD-1 Ab thấp hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) so với nồng độ IL-6 trong dịch nuôi cấy của tế bào PBMC (nhóm chứng).

Cả 2 thời điểm nghiên cứu thấy nồng độ IL-6 giữa nhóm CAR-T và CAR-T + PD-1 Ab khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

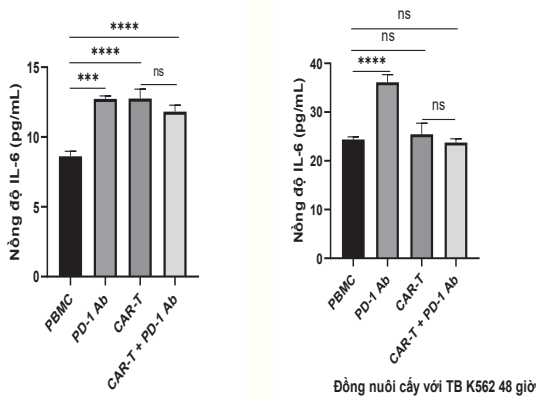


**Hình 2.** So sánh nồng độ IL-6 khi đồng nuôi cấy với tế bào Raji ở 4 nhóm sau 24 và 48 giờ (ns:  $p > 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*\*:  $p < 0,0001$ ).

Sau 24 giờ đồng nuôi cấy với tế bào Raji, nồng độ IL-6 trong dịch nuôi cấy nhóm CAR-T và CAR-T + PD-1 Ab không khác biệt so với nồng độ IL-6 trong dịch nuôi cấy của nhóm chứng PBMC ( $p > 0,05$ ). Sau 48 giờ, nồng độ IL-6 giữa nhóm CAR-T và CAR-T + PD-1 Ab không có sự khác biệt so với nhóm PBMC ( $p > 0,05$ ). Nồng độ IL-6 sau 24 giờ nhóm PD-1-Ab có xu hướng giảm so với nhóm PBMC, nhưng khác biệt không có ý nghĩa, với  $p > 0,05$ ; sau 48 giờ, nồng độ IL-6 nhóm PD-1-Ab thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm PBMC ( $p < 0,01$ ).

Cả hai thời điểm nghiên cứu thấy nồng độ IL-6 giữa nhóm CAR-T và CAR-T + PD-1 Ab khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- So sánh nồng độ cytokine IL-6 khi đồng nuôi cấy với tế bào K562:

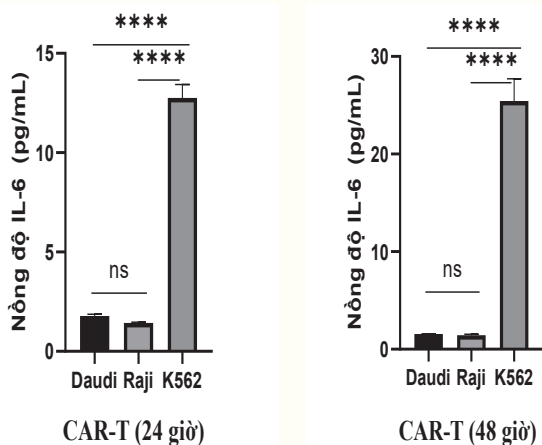


Hình 3. So sánh nồng độ cytokine IL-6 khi đồng nuôi cấy với tế bào K562 ở 4 nhóm sau 24 và 48 giờ. (ns:  $p > 0,05$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ ; \*\*\*\*:  $p < 0,0001$ )

Tại thời điểm 24 giờ, nồng độ IL-6 của nhóm CAR-T, PD-1 Ab và CAR-T + PD-1 Ab cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm PBMC ( $p < 0,001$ ). Tại thời điểm 48 giờ, nồng độ IL-6 của nhóm tế bào CAR-T và CAR-T + PD-1 Ab không có sự khác biệt so với nồng độ IL-6 trong dịch nuôi cấy của nhóm PBMC ( $p > 0,05$ ). Tại cả 2 thời điểm, nồng độ IL-6 trong nhóm PD1-Ab cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng PBMC.

Tại thời điểm 24 giờ và 48 giờ, thấy nồng độ IL-6 của nhóm CAR-T và CAR-T + PD-1 Ab khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

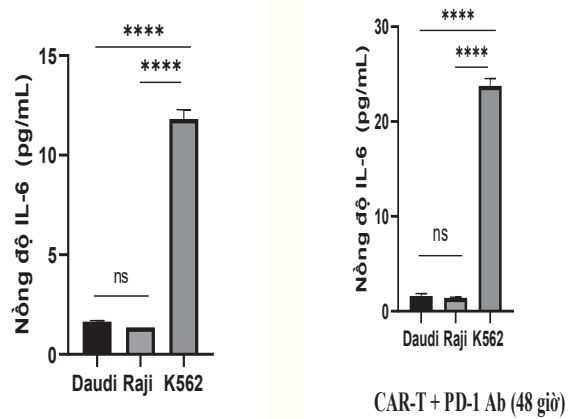
### 3.3. So sánh khả năng bài tiết IL-6 của tế bào CAR-T và CAR-T + PD-1 Ab với ba nhóm tế bào ung thư bạch cầu



Hình 4. So sánh khả năng tiết IL-6 của tế bào CAR-T đồng nuôi cấy với tế bào ung thư bạch cầu sau 24 và 48 giờ (ns:  $p > 0,05$ ; \*\*\*\*:  $p < 0,0001$ ).

Nồng độ IL-6 trong dịch nuôi cấy của tế bào CAR-T với các tế bào ung thư có CD19+ (Raji và Daudi) ở thời điểm 24 giờ và 48 giờ đều thấp hơn

có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) so với nồng độ IL-6 trong dịch nuôi cấy của tế bào CAR-T với tế bào CD19- (K562).



Hình 5. So sánh khả năng tiết IL-6 của tế bào CAR-T + PD-1 Ab đồng nuôi cấy với tế bào ung thư bạch cầu sau 24 và 48 giờ (ns:  $p > 0,05$ ; \*\*\*\*:  $p < 0,0001$ ).

Nồng độ IL-6 trong dịch nuôi cấy của tế bào CAR-T + PD-1 Ab với các tế bào ung thư có CD19+ (Raji và Daudi) ở thời điểm 24 giờ và 48 giờ đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) so với nồng độ IL-6 trong dịch nuôi cấy của tế bào CAR-T với tế bào CD19- (K562).

## 4. BÀN LUẬN

IL-6 là nhân tố trung tâm trong đáp ứng miễn dịch bảo vệ. Nhưng sự tiết kéo dài, tăng và quá mức IL-6 liên quan đến bệnh sinh nhiều bệnh lí, trong đó có ung thư, đặc biệt là ung thư bạch cầu [8]. Vai trò quan trọng trong sự sống của tế bào ung thư bạch cầu của IL-6 và hiệu quả kháng ung thư khi ức chế tín hiệu IL-6 đã được báo cáo, đặc biệt là trên ung thư bạch cầu [8]. Nồng độ của IL-6 trong dịch đồng nuôi cấy PBMC với các tế bào ung thư sau 24 giờ và 48 giờ cho thấy, nồng độ IL-6 khi đồng nuôi cấy với 2 dòng tế bào ung thư bạch cầu CD19+ Raji và Daudi là tương đương nhau. Ngược lại, nồng độ IL-6 cao hơn đáng kể trong dịch đồng nuôi cấy PBMC và tế bào ung thư bạch cầu CD19- K562. Điều này gợi ý về khả năng tiết IL-6 cao hơn ở tế bào CD19- K562 so với tế bào CD19+ Raji và Daudi. Có thể vai trò thúc đẩy ung thư của IL-6 trên các tế bào ung thư bạch cầu CD19+ Raji, Daudi không đáng kể so với tế bào ung thư bạch cầu CD19- K562.

Tín hiệu PD-1 được hoạt hóa khi protein PD-1 tương tác với phối tử của nó (PD-1 L1 hoặc PD-1 L2) trên bề mặt tế bào đích. Qua đó, ức chế sự tăng sinh và thúc đẩy tế bào lympho T chết theo chương trình, ức chế sản xuất cytokine và chức



năng tiêu tế bào [3]. Kết quả là, miễn dịch loại bỏ tế bào ung thư bị ngăn chặn và hỗ trợ tế bào ung thư trốn thoát miễn dịch. Vì thế, nhiều thuốc ức chế tín hiệu PD-1 đã được cấp phép điều trị các bệnh lý ung thư, trong đó có ung thư bạch cầu. Ức chế gắn kết PD-1/PD-L1 kích thích đại thực bào sản xuất IL-6 và điều trị bằng PD-1 Ab tăng nồng độ IL-6 [9]. Kết hợp kháng IL-6 và PD-1 đưa lại hiệu quả điều trị hiệp lực [9], [10]. Kết quả nghiên cứu này phù hợp trên tế bào CD19- (K562), điều trị bởi PD-1 Ab làm tăng nồng độ IL-6. Ngược lại, giảm nồng độ IL-6 ở tế bào CD19+ (Daudi và Raji). Đây là phát hiện mới, gợi ý về sự liên quan chưa được báo cáo giữa biểu hiện CD19 và sự tương tác của giữa tín hiệu IL-6 và PD-1. Phát hiện này là gợi ý cho các đánh giá phân tích cơ bản tiếp theo về vai trò của các tín hiệu này.

Đến nay, chưa có bằng chứng trực tiếp về việc tế bào T hoặc tế bào CAR-T là nguồn sản xuất đáng kể IL-6, nhưng tăng nồng độ cytokine IL-6 liên quan chặt chẽ đến hội chứng giải phóng cytokine sau điều trị bằng liệu pháp CAR-T [11]. Nguồn gốc của các cytokine tiền viêm được cho là từ các tế bào tủy được kích hoạt trong quá trình trị liệu bằng tế bào CAR-T [12]. Bên cạnh tác động thúc đẩy viêm trong đáp ứng viêm hệ thống, tín hiệu IL-6 thúc đẩy tăng trưởng và hoạt động chống ung thư của tế bào CAR T [13]. Nghiên cứu này cho thấy điều trị bằng CAR-T hoặc CAR-T kết hợp PD-1 Ab làm tăng IL-6 sau 24 giờ điều trị so với nhóm PBMC, nhưng tác động này giảm hoặc mất đi sau 48 giờ điều trị. Có thể, ngay sau điều trị và tương tác với tế bào đích, CAR-T gián tiếp thúc đẩy các tế bào như tế bào tủy và tế bào ung thư bạch cầu tiết IL-6 như cơ chế đã được chứng minh. IL-6 được tiết ra thúc đẩy hoạt hoá ngược lên CAR-T và sau thời gian dài hơn, sự tăng nhanh của IL-6 có thể gây ra sự kiệt sức của các tế bào tiết ra nó.

## 5. KẾT LUẬN

Tế bào CD19- (K562) tiết IL-6 nhiều hơn đáng kể so với tế bào CD19+ (Raji và Daudi). PD-1 Ab làm tăng nồng độ IL-6 trên tế bào CD19- (K562), nhưng giảm nồng độ IL-6 ở tế bào CD19+ (Daudi và Raji). Điều trị bằng CAR-T và CAR-T + PD-1 Ab làm tăng IL-6 sau 24 giờ điều trị trên cả 3 dòng tế bào ung thư bạch cầu, nhưng tác động này giảm đi sau 48 giờ điều trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. D'Aloia M. M., Zizzari I. G, Sacchetti B, et al (2018), "CAR-T cells: the long and winding road to solid tumors", *Cell Death Dis*, 9 (3): 282.

2. Dai H, Wang Y, Lu X, et al (2016), "Chimeric Antigen Receptors Modified T-Cells for Cancer Therapy", *J Natl Cancer Inst*, 108(7).
3. Riley J. L (2009), "PD-1 signaling in primary T cells", *Immunol Rev*, 229 (1): 114-25.
4. Han Y, Liu D, Li L (2020), "PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer", *Am J Cancer Res*, 10(3): 727-742.
5. Wang Z, Li N, Feng K, et al (2021), "Phase I study of CAR-T cells with PD-1 and TCR disruption in mesothelin-positive solid tumors", *Cell Mol Immunol*, 18 (9): 2188-2198.
6. Hodge D.R, Hurt E.M, Farrar W.L (2005), "The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer", *Eur J Cancer*, 41(16): 2502-12.
7. Frey N, Porter D (2019), "Cytokine Release Syndrome with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy", *Biol Blood Marrow Transplant*, 25(4): e123-e127.
8. Burger R (2013), "Impact of interleukin-6 in hematological malignancies", *Transfus Med Hemother*, 40 (5): 336-43.
9. Tsukamoto H, Fujieda K, Miyashita A, et al (2018), "Combined blockade of IL6 and PD-1/PD-L1 signaling abrogates mutual regulation of their immunosuppressive effects in the tumor microenvironment", *Cancer Res*, 78 (17): 5011-5022.
10. Huseni Mahrukh A, Wang Lifen, Klementowicz Joanna E, et al (2023), "CD8+ T cell-intrinsic IL-6 signaling promotes resistance to anti-PD-L1 immunotherapy", *Cell Reports Medicine*, 4(1): 100878.
11. Messmer A.S, Que Y.A, Schankin C, et al (2021), "CAR T-cell therapy and critical care: A survival guide for medical emergency teams", *Wien Klin Wochenschr*, 133 (23-24): 1318-1325.
12. Fischer J.W, Bhattarai N (2021), "CAR-T Cell Therapy: Mechanism, Management, and Mitigation of Inflammatory toxicities", *Front Immunol*, 12: 693016.
13. Jiang Zhiwu, Liao Rui, Lv Jiang, et al (2021), "IL-6 trans-signaling promotes the expansion and anti-tumor activity of CAR T cells", *Leukemia*, 35 (5): 1380-1391. □