

УДК 571.27

**ТРАНСГЕННАЯ МЫШЬ СО СВЕРХЭКСПРЕССИЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 ЧЕЛОВЕКА
В МИЕЛОИДНЫХ КЛЕТКАХ****Е.А. Горшкова, Р.В. Зварцев, М.А. Носенко, К.В. Корнеев, Д.В. Купраш, М.С. Друцкая, А.В. Дейкин,
С.А. Недоспасов***Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия*

Интерлейкин-6 (IL-6) обладает множеством функций в организме, таких как регуляция воспаления и метаболизма, но также может играть патогенную роль в аутоиммунных заболеваниях и образовании опухолей [1]. Для терапии некоторых заболеваний широко применяются нейтрализующие антитела к IL-6 человека (силтуксимаб, сирукумаб, клазакизумаб, олокизумаб) [2]. Перспективным подходом к изучению эффектов блокаторов IL-6 *in vivo* является использование «гуманизованных» мышей. При помощи Cre-LoxP системы геномного редактирования мы впервые получили мышей, у которых наблюдается сверхэкспрессия интерлейкина-6 человека в миелоидных клетках, сопровождающаяся продукцией маркерного флуоресцентного белка GFP [3]. Дизайн генетической конструкции позволяет перенести трансген IL-6 человека на генетическую основу с полным нокаутом гена IL-6 мыши, то есть произвести «гуманизацию». Работа системы была подтверждена *in vitro* в модели костномозговых макрофагов. *In vivo* высокая экспрессия IL-6 человека в миелоидных клетках приводит к гибели мышей в раннем постнатальном периоде: половина мышат погибает до четвертого дня жизни [4]. На третий день жизни сверхэкспрессия IL-6 человека в миелоидных клетках приводит к увеличению числа миелоидных клеток на периферии, а также анемии, выражающейся в значительном снижении эритроцитов селезенки у таких мышей, что, по всей видимости, приводит к гибели животного. Таким образом, мы выявили безусловную патогенную роль сверхэкспрессии IL-6 человека в миелоидных клетках, приводящую к увеличению ранней смертности мышей и выраженному воспалительному фенотипу. Описанная в нашей работе уникальная линия мышей, а также клетки, выделенные из таких мышей, могут быть использованы для оценки эффективности блокаторов IL-6 в моделях летальной токсичности. Кроме того, мы получили мышей, у которых сверхэкспрессия IL-6 человека в миелоидных клетках происходит контролируемо, при введении тамоксифена, что позволит расширить применимость модели в биомедицинских исследованиях. *Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 14-25-00160.*

Ключевые слова: интерлейкин-6, воспаление, трансгенные мыши, неонатальная смертность.

Литература

1. Drutskaya M.S., Nosenko M.A., Atrekhany K.S.N., Efimov G.A., Nedospasov S.A. Interleukin-6: From molecular mechanisms of signal transduction to physiological properties and therapeutic targeting *Molecular Biology*. 2015. Т. 49. № 6. С. 837-842.
2. Garbers C., Heink S., Korn T., Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018. №17. 395-412.
3. Корнеев К.В., Свириева Е.Н., Друцкая М.С., Купраш Д.В., Недоспасов С.А. Разработка системы для индуцируемой Cre-зависимой продукции интерлейкина-6 человека в клетках мыши и человека. *Российский иммунологический журнал*. 2016. V. 10. № 2(19). P. 188-192.
4. Зварцев Р.В., Коршунова Д.С., Горшкова Е.А., Носенко М.А., Корнеев К.В., Максименко О.Г., Коробко И.В., Купраш Д.В., Друцкая М.С., Недоспасов С.А., Дейкин А.В. Неонатальная летальность и воспалительный фенотип у новых трансгенных мышей со сверхэкспрессией интерлейкина-6 человека в миелоидных клетках. *Доклады Академии Наук* (в печати)