

PERAN INTERLEUKIN-6 SELAMA INFEKSI VIRUS

Sumihar M. R. Pasaribu

Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia, Medan, Indonesia

Email: sumiharpasaribu@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.46880/methoda.Vol12No2.pp133-142>

ABSTRACT

This latter finding supports the hypothesis that upregulation of IL-6 during certain viral infections may increase viral survival and/or clinical disease exacerbation. The number of genes regulated by IL-6 activity may explain the pleiotropic properties of these interleukins. The number of genes regulated by IL-6 activity may explain the pleiotropic properties of these interleukins. Thus, the biological consequences of IL-6 production have been associated with pro and anti-inflammatory effects (Scheller et al., 2011), highlighting the important role of IL-6 in the activation and regulation of immune responses. Biological activities affected by IL-6 production include: controlling monocyte differentiation into macrophages by regulating the expression of macrophage colony-stimulating factors (Chomarat et al., 2000), increasing B cell IgG production by regulating IL-21 expression (Yang et al., 2016).), negative regulation of dendritic cell maturation by activation of the STAT3 signaling pathway (Park et al., 2004), as well as promotion of Th2 responses by inhibiting Th1 polarization (Diehl and Rincon, 2002). Moreover, in combination with growth-altering beta factor, IL-6 induces the differentiation of naive CD4 into Th17 cells, which are essential for defense against pathogens at mucosal sites (Guglani and Khader, 2010). Also, the synergistic interaction of IL-6 with IL-7 and IL-15 induces the differentiation and cytolytic capacity of CD8 T cells (Cox et al., 2013). Importantly, IL-6 is a potent pyrogenic cytokine, and has an important role in regulating lymphocyte trafficking to lymphoid organs during febrile events (Evans et al., 2015).

Keyword: IL-6, Vesicular Stomatitis Virus (VSV), Lymphoid.

ABSTRAK

Temuan terakhir ini mendukung hipotesis bahwa peningkatan regulasi IL-6 selama infeksi virus tertentu dapat meningkatkan kelangsungan hidup virus dan/atau eksaserbasi penyakit klinis. Jumlah gen yang diatur oleh aktivitas IL-6 dapat menjelaskan sifat pleotropik interleukin ini. Dengan demikian, konsekuensi biologis dari produksi IL-6 telah dikaitkan dengan efek pro dan anti-inflamasi (Scheller et al., 2011), menyoroti peran penting IL-6 dalam aktivasi dan regulasi respon imun. Aktivitas biologis yang dipengaruhi oleh produksi IL-6 meliputi: mengontrol diferensiasi monosit menjadi makrofag dengan mengatur ekspresi faktor perangsang koloni makrofag (Chomarat et al., 2000), meningkatkan produksi IgG sel B dengan mengatur ekspresi IL -21 (Yang et al., 2016), regulasi negatif pematangan sel dendritik dengan aktivasi jalur pensinyalan STAT3 (Park et al.,

2004), serta promosi respons Th2 dengan menghambat polarisasi Th1 (Diehl dan Rincon, 2002). Selain itu, dalam kombinasi dengan faktor beta yang mengubah pertumbuhan, IL-6 menginduksi diferensiasi CD4 naif menjadi sel Th17, yang penting untuk pertahanan melawan patogen di situs mukosa (Guglani dan Khader, 2010). Juga, interaksi sinergis IL-6 dengan IL-7 dan IL-15 menginduksi diferensiasi dan kapasitas sitolitik sel T CD8 (Cox et al., 2013). Yang penting, IL-6 adalah sitokin pirogenik yang kuat, dan memiliki peran penting dalam mengatur peredaran limfosit ke organ limfoid selama kejadian demam (Evans et al., 2015).

Kata Kunci: IL-6, *Virus Stomatitis Vesikular (VSV)*, Lymphoid.

PENDAHULUAN

Karakterisasi patogenesis virus stomatitis vesikular (VSV) pada babi, mengidentifikasi peningkatan regulasi sistemik interleukin 6 (IL-6) selama fase infeksi akut (Velazquez-Salinas et al., 2018). Peningkatan regulasi ini diamati selama infeksi dengan galur VSV yang sangat virulen, menunjukkan hubungan potensial antara tingkat IL-6 dan virulensi virus pada babi. Dalam hal ini, Penulis ingin mengeksplorasi lebih detail fungsi biologis IL-6 dalam model virus yang berbeda, dan menyajikan perspektif mengenai peran IL-6 yang dapat diperdebatkan selama infeksi virus. Sementara beberapa penelitian menunjukkan peran penting IL-6 untuk meningkatkan respon imun yang tepat selama beberapa infeksi virus, yang lain menghubungkan sitokin ini dengan eksaserbasi penyakit virus. Temuan terakhir ini mendukung hipotesis bahwa peningkatan regulasi IL-6 selama infeksi virus tertentu dapat meningkatkan kelangsungan hidup virus dan/atau eksaserbasi penyakit klinis.

IL-6 adalah sitokin pleotropik yang diproduksi sebagai respons terhadap kerusakan jaringan dan infeksi (Tanaka et al., 2014). Beberapa jenis sel termasuk fibroblas, keratinosit, sel mesangial, sel endotel vaskular, sel mast, makrofag, sel dendritik, dan sel T dan B dikaitkan dengan produksi sitokin ini (Mauer et al., 2015). Setelah menargetkan reseptor spesifiknya, IL-6 memulai serangkaian peristiwa

pensinyalan yang terutama terkait dengan jalur aktivasi JAK/STAT3 (Wang et al., 2013) yang mempromosikan transkripsi beberapa gen hilir yang terkait dengan proses pensinyalan seluler, termasuk sitokin, reseptor, protein adaptor, dan protein kinase (Pim-1, reseptor LDL, GADD45 beta, SOCS1, MAP3K8, SOCS3, GLUT3, HB-EGF, ICAM1, Mx1, PTP4A3, SGK, Pim-2, RHOBTB3, cAMP-GEFII, PDGF- reseptor alfa, MLCK). Ini juga mengontrol produksi protein yang terlibat dalam regulasi ekspresi gen (Blimp1, id-2H, MAFF, TTP, C/EBP-beta, SRY, TCF8, c-jun, junB, Bcl-3, Bcl-5, DEC1, Nmi, Stat1, eIF5, OBF-1, Okt-2, Stat3; Brocke-Heidrich dkk., 2004). Jumlah gen yang diatur oleh aktivitas IL-6 dapat menjelaskan sifat pleotropik interleukin ini. Dengan demikian, konsekuensi biologis dari produksi IL-6 telah dikaitkan dengan efek pro dan anti-inflamasi (Scheller et al., 2011), menyoroti peran penting IL-6 dalam aktivasi dan regulasi respon imun. Aktivitas biologis yang dipengaruhi oleh produksi IL-6 meliputi: mengontrol diferensiasi monosit menjadi makrofag dengan mengatur ekspresi faktor perangsang koloni makrofag (Chomarat et al., 2000), meningkatkan produksi IgG sel B dengan mengatur ekspresi IL-21 (Yang et al., 2016), regulasi negatif pematangan sel dendritik dengan aktivasi jalur pensinyalan STAT3 (Park et al., 2004), serta promosi respons Th2 dengan menghambat polarisasi Th1 (Diehl dan Rincon, 2002). Dua mekanisme yang

berbeda telah dijelaskan untuk mempromosikan penghambatan polarisasi Th1 oleh IL-6: (1) IL-6 merangsang sel T CD4 untuk mensekresi IL-4 dan mengarahkan respon terhadap Th2, dan (2) IL-6 mempengaruhi sekresi IFN γ oleh sel CD4T, interferon penting untuk mempromosikan polarisasi Th1. Efek serupa dihasilkan dalam sel Th1, di mana penghambatan sekresi IFN γ dalam sel-sel ini mempengaruhi aktivasi sel T CD8 (Dienz dan Rincon, 2009; Green et al., 2013). Selain itu, dalam kombinasi dengan faktor beta yang mengubah pertumbuhan, IL-6 menginduksi diferensiasi CD4 naif menjadi sel Th17, yang penting untuk pertahanan melawan patogen di situs mukosa (Guglani dan Khader, 2010). Juga, interaksi sinergis IL-6 dengan IL-7 dan IL-15 menginduksi diferensiasi dan kapasitas sitolitik sel T CD8 (Cox et al., 2013). Yang penting, IL-6 adalah sitokin pirogenik yang kuat, dan memiliki peran penting dalam mengatur peredaran limfosit ke organ limfoid selama kejadian demam (Evans et al., 2015).

METODOLOGI

Artikel ini dibuat berdasarkan metode penyusunan tinjauan pustaka (*literature review* atau *review article*) yaitu dengan menggabungkan beberapa hasil penelitian yang sudah pernah dilakukan sebelumnya (*integrative literature*). Sifat dari tinjauan pustaka adalah naratif dan tidak dibuat secara sistematis, serta pemilihan hasil-hasil penelitian yang akan digabungkan dan dibahas dalam artikel ini berdasarkan subjektivitas penulis, berbeda dengan tinjauan sistematis (*systematic review*) dan analisis meta yang membutuhkan acuan perencanaan terstruktur dalam pemilihan artikel dan penggunaan analisis statistika secara formal (*preferred reporting items for*

systematic reviews and meta-analysis/PRISMA) (Sastroasmoro, 2014).

Kriteria pemilihan artikel yang ditetapkan dalam tinjauan ini adalah penelitian-penelitian tentang Peran Interleukin-6 Selama infeksi virus. Penulis melakukan penelusuran artikel secara daring melalui mesin pencari peramban Google dan tidak melakukan penilaian kualitas artikel-artikel dan tidak melakukan penapisan berdasarkan apakah artikel-artikel yang dipilihnya sudah menjalani proses *peer review*.

HASIL

Selain perannya memodulasi respon imun inang, IL-6 telah terlibat dalam perkembangan beberapa virus menular. IL-6 dianggap sebagai salah satu sitokin terpenting selama infeksi, bersama dengan interleukin 1 (IL-1) dan tumor necrosis factor alpha (TNF- α ; Dienz dan Rincon, 2009). Bukti langsung yang mendukung pentingnya IL-6 selama infeksi virus telah dikumpulkan pada infeksi eksperimental menggunakan tikus yang kekurangan IL-6. Menggunakan model ini, IL-6 telah terbukti penting untuk kelangsungan hidup tikus yang terinfeksi virus influenza dengan mempromosikan regulasi optimal dari respon sel T, resolusi inflamasi, remodeling jaringan mempromosikan perbaikan paru-paru, migrasi dan aktivitas fagositosis makrofag, mencegah virus - menginduksi apoptosis pada sel epitel paru, dan regulasi peralihan isotipe IgG (Lauder et al., 2013; Yang et al., 2017).

Laporan lain juga menekankan pentingnya IL-6 selama infeksi virus. Gangguan gen IL-6 pada tikus yang terinfeksi virus vaccinia mengganggu respon imun dengan mengurangi aktivitas sel T sitotoksik spesifik, sedangkan infeksi murine dengan VSV mengganggu produksi antibodi IgG spesifik (Kopf et al., 1994).

Bukti tambahan fungsi IL-6 selama infeksi virus diamati selama infeksi virus limfosit choriomeningitis tikus di mana aktivitas IL-6 dan / atau IL-6R diblokir menggunakan antibodi monoklonal spesifik. Dalam model ini, respon T helper dan sel B berkurang selama tahap akhir infeksi, secara negatif mempengaruhi pembersihan virus (Harker et al., 2011). Virus rabies yang direkayasa secara genetik yang membawa gen IL-6 dalam tulang punggung genomiknya telah digunakan sebagai model eksperimen alternatif untuk menilai relevansi IL-6 selama infeksi virus (Luo et al., 2018). Tikus normal yang terinfeksi virus ini menunjukkan resistensi yang lebih tinggi terhadap infeksi virus dibandingkan dengan tikus yang terinfeksi virus induknya. Hewan yang terinfeksi virus rekayasa memiliki peningkatan permeabilitas sawar darah-otak dengan jumlah sel CD8-T dan B-spesifik yang lebih tinggi, peningkatan kadar antibodi penetralisir yang bersirkulasi, dan respons imun bawaan yang intensif di otak seperti yang didefinisikan oleh up-regulasi dari beberapa gen yang distimulasi interferon (ISG15, ISG20, OAS1, OAS2, dan MX2).

Sebagai sinyal peringatan selama infeksi virus, reseptor pengenalan patogen seluler imun yang berbeda, termasuk Toll-like reseptor (TLR:2, 3, 4, 7, 8, dan 9), reseptor seperti domain oligomerisasi pengikat nukleotida, reseptor DNA, dan reseptor mirip gen-1 yang dapat diinduksi asam retinoat, mampu merasakan berbagai pola molekul terkait patogen yang ditampilkan oleh virus (glikoprotein amplop, RNA untai tunggal dan ganda, dan DNA CpG yang tidak termetilasi), yang merangsang transkripsi IL-6 di antara sitokin proinflamasi lainnya (Kawai dan Akira, 2010; Tanaka et al., 2014). Dalam konteks ini, telah ditunjukkan bahwa substitusi asam

amino spesifik dalam struktur mirip TLR dalam protein NS4B dari strain virus demam babi klasik (CSFV) yang sangat virulen menghasilkan fenotipe yang sepenuhnya dilemahkan pada babi. Infeksi babi dengan CSFV mutan ini ditandai dengan akumulasi berkelanjutan IL-6 di amandel. Eksperimen *in vitro* lebih lanjut menggunakan IL-6 eksogen mengkonfirmasi kemampuan sitokin ini untuk menekan replikasi CSFV dalam sel mononuklear darah perifer babi, sel target alami selama infeksi CSFV pada babi (Fernandez-Sainz et al., 2010).

Demikian pula, bukti efek antivirus IL-6 dijelaskan selama studi *in vitro* yang dilakukan dengan virus hepatitis B (HBV) di mana kemampuan langsung IL-6 eksogen untuk menekan replikasi virus ini dijelaskan. Gangguan replikasi HBV ditandai dengan penurunan jumlah nukleokapsid yang mengandung genom virus, sebuah efek yang dimediasi secara independen interferon (Kuo et al., 2009). Lebih lanjut, IL-6 mampu memblokir infeksi HBV di hepatosit dengan menghambat ekspresi reseptor HBV di hati manusia, yaitu polipeptida pengangkut asam empedu Na (+)/taurocholate (Bouezzedine et al., 2015), dan secara efektif mengganggu kontrol epigenetik dari mini-kromosom cccDNA nuklir, menghambat transkripsi HBV (Palumbo et al., 2015) dan ekspresi faktor transkripsi nuklir hepatosit 1 dan 4 alfa (Hosel et al., 2009). Namun, bukti ilmiah eksperimental juga menunjukkan potensi konsekuensi negatif yang mungkin ditimbulkan oleh peningkatan kadar IL-6 pada respons imun seluler terhadap virus. Dalam konteks ini, mekanisme potensial yang berbeda yang melibatkan sitokin ini dapat mempengaruhi pembersihan virus, yang pada akhirnya mendukung pembentukan status persisten virus pada pejamu yang terinfeksi. Pertama, sekresi *in vitro* IL-6 oleh splenosit yang teraktivasi,

sebagai konsekuensi dari stimulasi reseptor seperti tol 1/2 oleh agonis P3C, menghambat respons sel T CD8 efektor dengan mengganggu produksi interferon gamma (IFN- γ) bila dibandingkan dengan splenosit yang diaktifkan dan distimulasi serupa dari tikus IL-6^{-/-} (Wu et al., 2015). Hasil serupa diperoleh dengan menyediakan sumber IL-6 eksogen, mengkonfirmasi kemampuan IL-6 untuk mengatur secara negatif respon sel T CD8 efektor setelah aktivasi sel T.

Penghambatan ini diatur melalui jalur pensinyalan STAT3 yang menghasilkan peningkatan regulasi penekan pensinyalan sitokin (SOCS3) yang mengurangi jalur fosforilasi STAT4 yang diinduksi oleh IL-12, yang penting untuk diferensiasi sel efektor CD8-T (Wu et al., 2015). Lebih lanjut, penghambatan *in vivo* IL-6 menggunakan antibodi monoklonal selama infeksi akut pada tikus dengan virus leukemia murine mengakibatkan penurunan viral load, dan peningkatan produksi IFN- γ dan serin protease granzyme B (penting untuk menghasilkan apoptosis pada sel target; Wu et al., 2015). Kedua, interaksi sinergis antara IL-6 dan interleukin 17 (IL-17) telah dikaitkan dengan persistensi virus dan memperburuk hasil klinis selama infeksi virus ensefalomyelitis murine Theiler (TMEV). Tikus rekayasa genetika yang membawa transgen IL-6 manusia memiliki produksi IL-6 yang berlebihan, yang menyebabkan peningkatan produksi sel Th17 selama respon imun. Interaksi sinergis IL-6 dan IL-17 mengarah pada induksi molekul anti-apoptosis (Bcl-2 dan Bcl-xL) yang menghambat penghancuran sel yang terinfeksi TMEV oleh sel T CD8⁺ spesifik virus, oleh karena itu mendukung kelangsungan hidup virus (Hou dkk., 2014). Juga, penghambatan apoptosis oleh IL-17 tampaknya terkait dengan kemampuan sitokin ini untuk memblokir jalur Fas-FasL

(Hou et al., 2009). Menariknya, induksi imunopatologi, pencegahan sel Th1, dan penghambatan produksi IL-2 dan IFN- γ telah disebutkan sebagai faktor merugikan potensial yang diinduksi oleh sel Th17 selama infeksi virus yang disebabkan oleh virus influenza, virus hepatitis tikus, virus hepatitis C, virus herpes simpleks, dan virus coxsackie B3 (Martinez et al., 2012).

Mekanisme potensial terakhir menghubungkan IL-6 dengan molekul co-stimulator negatif yang memprogram kematian sel satu (PD-1) dan ligannya (PDL-1). Dalam kondisi normal, PD-1 dan PDL-1 mencegah autoimunitas dengan menginduksi regulasi sel T dan mempertahankan toleransi diri (Bardhan et al., 2016). Namun, selama infeksi virus kronis, ligasi sel T PD-1 oleh PDL-1, diekspresikan pada sel yang terinfeksi, mengubah kekebalan terhadap virus dengan mencegah pembentukan dan ekspansi sel T (Bardhan et al., 2016). Bukti eksperimental mengevaluasi induksi PD-1 dan PDL-1 setelah infeksi TMEV pada tikus IL-6 normal dan transgenik menunjukkan bahwa produksi berlebihan IL-6 yang ditunjukkan oleh tikus transgenik setelah infeksi berkorelasi positif dengan peningkatan regulasi PD-1 dan molekul PDL-1 di sistem saraf pusat, dan akibatnya dengan penurunan fungsi sitolitik CD8⁺ (Jin et al., 2013). Menariknya, up-regulasi PD-1 dan PDL-1 tampaknya merupakan hasil dari kerja sama antara IL-6 dan interferon tipe I, dengan IL-6 penting untuk ekspresi tingkat maksimum PDL-1 (Jin et al., 2013).

Virus Andes (Angulo et al., 2017), virus influenza (Zheng et al., 2017), HBV (Torre et al., 1994), virus hepatitis C (Spanakis et al., 2002), human immunodeficiency virus (HIV; Borges et al., 2015), virus demam berdarah Krimea-Kongo (Ergonul et al., 2017), dan virus Chikungunya

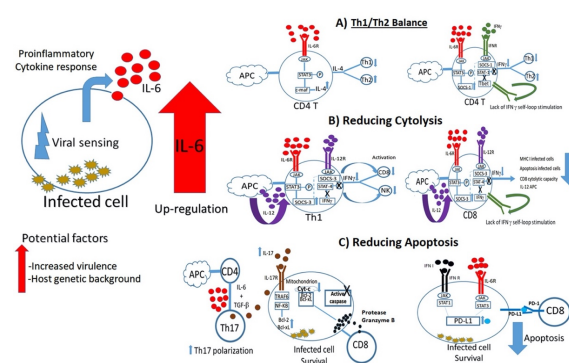
(Chirathaworn et al., 2013). Hasil serupa telah dilaporkan pada babi dan kuda yang terinfeksi VSV dan virus influenza, di mana virulensi dari strain yang berbeda mungkin berkorelasi positif dengan deteksi lokal dan sistemik IL-6 (Wattrang et al., 2003; Velazquez-Salinas et al., 2018). Selain itu, analisis transkriptom dari jaringan faring yang terinfeksi secara persisten yang dikumpulkan dari sapi dengan virus penyakit kaki dan mulut menunjukkan peningkatan lokal ekspresi IL-6 (Pacheco et al., 2015), menunjukkan bahwa ekspresi berlebih IL-6 mungkin merupakan mekanisme yang mungkin mendukung kegigihan. dari beberapa virus. Demikian pula, pada orang yang terinfeksi HIV, peningkatan kadar IL-6 berkorelasi positif dengan tingkat viremia residual, sedangkan pada jaringan ektoserviks, keberadaan IL-6 berkorelasi dengan peningkatan kadar transkripsi HIV-1 (Rollenhagen dan Asin, 2011).

KESIMPULAN

Banyak bukti yang mendukung peran signifikan IL-6 selama infeksi virus. Namun, skenario tertentu menciptakan perbedaan produksi IL-6 yang dapat merusak respon imun seluler selama infeksi virus. Dua hipotesis berbeda dapat dipertimbangkan untuk menjelaskan perubahan produksi IL-6 selama respon imun terhadap infeksi virus: (i) peningkatan kemampuan beberapa strain virus untuk mengatasi respon imun menggunakan berbagai strategi penghindaran (Beachboard dan Horner, 2016).), dan akibatnya mengatur produksi IL-6 sebagai akibat dari peningkatan viral load, dan (ii) polimorfisme dalam promotor gen IL-6 yang merangsang ekspresi berlebihan IL-6 selama respon imun, sebuah fakta yang telah ditunjukkan berkorelasi dengan perkembangan HBV (Lan et al., 2015). Hipotesis terakhir ini mungkin

menjelaskan laporan klinis yang menghubungkan ekspresi berlebih IL-6 dengan eksaserbasi hasil klinis pada subkelompok individu selama wabah yang disebabkan oleh satu jenis virus. Menariknya, ini konsisten dengan bukti eksperimental pada tikus IL-6 transgenik (dibahas di bawah).

Bukti eksperimental mendukung pengamatan bahwa overekspresi IL-6 selama respon imun virus dapat menginduksi persistensi virus dengan merusak polarisasi dan fungsionalitas sel Th1 dan kapasitas litik sel T CD8 melalui mekanisme yang berbeda, yang mengarah ke infeksi kronis (Gambar 1). Sebagai konsekuensi dari stimulasi antigen yang konstan, sel T CD8 menjadi tidak responsif dan gagal berkembang.



Gambar 1. Overexpression of IL-6 and its potential negative consequences on the viral immune response. Current scientific evidence supports different scenarios where imbalance on the IL-6 production after viral infection can affect viral clearance, promoting viral persistence and chronic infections.

Keterangan Gambar:

(A) IL-6 might favor Th2 polarization by stimulating STAT3 pathway, and consequently increasing the production of IL-4, and the suppressor of cytokine signaling one protein (SOCS-1). SOCS-1 affects STAT 1 phosphorylation, impairing

IFN γ production by decreasing IFN γ self-loop stimulation.

(B) IL-6 might impair cytotoxicity by inducing the production of SOCS-3, affecting phosphorylation of STAT 4, and consequently impairing IFN γ production, an essential IFN type II interferon molecule to promote CD8 and NK cells activation.

(C) IL-6 might promote infected cell survival by inducing apoptosis. Overexpression of this cytokine increments Th17 polarization, increasing IL-17 production in the cellular environment. IL-17 pathway induce the production of the anti-apoptotic B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) and B-cell lymphoma extra-large (Bcl-xL) proteins, which prevent mitochondrion to produce the cytochrome complex protein (Cyt-c) after stimulation by the pro-apoptotic molecule protease Granzyme B, impairing the production of active apoptotic caspase molecules. An additional scenario includes the production of the programmed death ligand 1 protein (PD-L1) by the concerted action of IFN type I and IL-6. Matching between PD-L1 and programmed death protein 1 (PD-1) switches off apoptosis mediated by CD8 T cells.

Peningkatan kadar IL-6 mungkin juga memperburuk imunopatologi selama infeksi kronis dengan meningkatkan peradangan diikuti oleh sekresi sitokin dan rekrutmen seluler seperti yang dijelaskan selama penyakit autoimun (Srirangan dan Choy, 2010). Faktanya, kondisi peningkatan peradangan ini dapat menjadi keuntungan bagi beberapa virus dengan menyediakan target seluler baru untuk infeksi virus berikutnya (Pingen et al., 2016). Sebuah pertanyaan menarik muncul mengenai potensi beberapa virus untuk secara selektif mengatur tingkat IL-6 sebagai kemungkinan strategi penghindaran kekebalan. Meskipun

saat ini tidak ada bukti ilmiah untuk mendukung hubungan kausal antara tingkat IL-6 dan virulensi, hal itu dapat membuka jalur penelitian baru mengingat kemampuan mikroorganisme intraseluler lainnya, seperti *Mycobacterium tuberculosis*, untuk menginduksi ekspresi berlebih dari IL-6 untuk menghambat proses autophagy pada sel yang terinfeksi (Dutta et al., 2012)

Pekerjaan lebih lanjut diperlukan untuk mengklarifikasi peran pasti IL-6 selama infeksi virus dan peran potensial sitokin ini untuk digunakan sebagai biomarker virulensi virus. Pekerjaan tambahan yang mengeksplorasi penggunaan terapeutik potensial dari pemblokiran IL-6 atau produk berbeda yang dipengaruhi oleh aktivitasnya dapat memberikan wawasan tentang pengendalian infeksi virus yang persisten. Perhatian diperlukan untuk jenis penelitian ini, mengingat efek yang saling bertentangan dari interleukin ini selama perkembangan infeksi virus yang berbeda. Ada kemungkinan bahwa fungsi kontradiktif dari IL-6 mungkin bergantung pada beragam peristiwa pemicu yang dapat secara langsung dikaitkan dengan karakteristik yang melekat pada setiap infeksi virus. Pleiotropisme fungsi IL-6 mungkin berasal dari rangsangan virus yang berbeda mengaktifkan pola yang berbeda dari mekanisme host efektor dan konsekuensi yang sesuai.

DAFTAR PUSTAKA

- Angulo, J., Martinez-Valdebenito, C., Marco, C., Galeno, H., Villagra, E., Vera, L., et al. (2017). Serum levels of interleukin-6 are linked to the severity of the disease caused by Andes Virus. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 11:e0005757. doi: 10.1371/journal.pntd.0005757
- Bardhan, K., Anagnostou, T., and Boussiotis, V. A. (2016). The PD1:PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation. *Front.*

- Immunol.* 7:550. doi: 10.3389/fimmu.2016.00550
- Beachboard, D. C., and Horner, S. M. (2016). Innate immune evasion strategies of DNA and RNA viruses. *Curr. Opin. Microbiol.* 32, 113–119. doi: 10.1016/j.mib.2016.05.015
- Borges, A. H., O'Connor, J. L., Phillips, A. N., Ronsholt, F. F., Pett, S., Vjecha, M. J., et al. (2015). Factors associated with plasma IL-6 levels during HIV infection. *J. Infect. Dis.* 212, 585–595. doi: 10.1093/infdis/jiv123
- Bouezzedine, F., Fardel, O., and Gripon, P. (2015). Interleukin 6 inhibits HBV entry through NTCP down regulation. *Virology* 481, 34–42. doi: 10.1016/j.virol.2015.02.026
- Brocke-Heidrich, K., Kretschmar, A. K., Pfeifer, G., Henze, C., Loffler, D., Koczan, D., et al. (2004). Interleukin-6-dependent gene expression profiles in multiple myeloma INA-6 cells reveal a Bcl-2 family-independent survival pathway closely associated with Stat3 activation. *Blood* 103, 242–251. doi: 10.1182/blood-2003-04-1048
- Chirathaworn, C., Poovorawan, Y., Lertmaharit, S., and Wuttirattanakowit, N. (2013). Cytokine levels in patients with chikungunya virus infection. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 6, 631–634. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60108-X
- Chomarat, P., Banchereau, J., Davoust, J., and Palucka, A. K. (2000). IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *Nat. Immunol.* 1, 510–514. doi: 10.1038/82763
- Cox, M. A., Kahan, S. M., and Zajac, A. J. (2013). Anti-viral CD8T cells and the cytokines that they love. *Virology* 435, 157–169. doi: 10.1016/j.virol.2012.09.012
- Diehl, S., and Rincon, M. (2002). The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol. Immunol.* 39, 531–536. doi: 10.1016/S0161-5890(02)00210-9
- Dienz, O., and Rincon, M. (2009). The effects of IL-6 on CD4 T cell responses. *Clin. Immunol.* 130, 27–33. doi: 10.1016/j.clim.2008.08.018
- Dutta, R. K., Kathania, M., Raje, M., and Majumdar, S. (2012). IL-6 inhibits IFN-gamma induced autophagy in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv infected macrophages. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 44, 942–954. doi: 10.1016/j.biocel.2012.02.021
- Ergonul, O., Seref, C., Eren, S., Celikbas, A., Baykam, N., Dokuzoguz, B., et al. (2017). Cytokine response in crimean-congo hemorrhagic fever virus infection. *J. Med. Virol.* 89, 1707–1713. doi: 10.1002/jmv.24864
- Evans, S. S., Repasky, E. A., and Fisher, D. T. (2015). Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat. Rev. Immunol.* 15, 335–349. doi: 10.1038/nri3843
- Fernandez-Sainz, I., Gladue, D. P., Holinka, L. G., O'Donnell, V., Gudmundsdottir, I., Prarat, M. V., et al. (2010). Mutations in classical swine fever virus NS4B affect virulence in swine. *J. Virol.* 84, 1536–1549. doi: 10.1128/JVI.02050-09
- Green, A. M., Difazio, R., and Flynn, J. L. (2013). IFN-gamma from CD4T cells is essential for host survival and enhances CD8T cell function during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J. Immunol.* 190:270–277. doi: 10.4049/jimmunol.1200061
- Guglani, L., and Khader, S. A. (2010). Th17 cytokines in mucosal immunity and inflammation. *Curr. Opin. HIV AIDS* 5, 120–127. doi: 10.1097/COH.0b013e328335c2f6
- Harker, J. A., Lewis, G. M., Mack, L., and Zuniga, E. I. (2011). Late interleukin-6 escalates T follicular helper cell responses and controls a chronic viral infection. *Science* 334, 825–829. doi: 10.1126/science.1208421
- Hosel, M., Quasdorff, M., Wiegmann, K., Webb, D., Zedler, U., Broxtermann, M., et al. (2009). Not interferon, but

- interleukin-6 controls early gene expression in hepatitis B virus infection. *Hepatology* 50, 1773–1782. doi: 10.1002/hep.23226
- Hou, W., Jin, Y. H., Kang, H. S., and Kim, B. S. (2014). Interleukin-6 (IL-6) and IL-17 synergistically promote viral persistence by inhibiting cellular apoptosis and cytotoxic T cell function. *J. Virol.* 88, 8479–8489. doi: 10.1128/JVI.00724-14
- Hou, W., Kang, H. S., and Kim, B. S. (2009). Th17 cells enhance viral persistence and inhibit T cell cytotoxicity in a model of chronic virus infection. *J. Exp. Med.* 206, 313–328. doi: 10.1084/jem.20082030
- Jin, Y. H., Hou, W., Kang, H. S., Koh, C. S., and Kim, B. S. (2013). The role of interleukin-6 in the expression of PD-1 and PDL-1 on central nervous system cells following infection with Theiler's murine encephalomyelitis virus. *J. Virol.* 87:11538–11551. doi: 10.1128/JVI.01967-13
- Kawai, T., and Akira, S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat. Immunol.* 11, 373–384. doi: 10.1038/ni.1863
- Kopf, M., Baumann, H., Freer, G., Freudenberg, M., Lamers, M., Kishimoto, T., et al. (1994). Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature* 368, 339–342. doi: 10.1038/368339a0
- Kuo, T. M., Hu, C. P., Chen, Y. L., Hong, M. H., Jeng, K. S., Liang, C. C., et al. (2009). HBV replication is significantly reduced by IL-6. *J. Biomed. Sci.* 16:41. doi: 10.1186/1423-0127-16-41
- Lan, T., Chang, L., Wu, L., and Yuan, Y. F. (2015). IL-6 plays a crucial role in HBV infection. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 3, 271–276. doi: 10.14218/JCTH.2015.00024
- Lauder, S. N., Jones, E., Smart, K., Bloom, A., Williams, A. S., Hindley, J. P., et al. (2013). Interleukin-6 limits influenza-induced inflammation and protects against fatal lung pathology. *Eur. J. Immunol.* 43, 2613–2625. doi: 10.1002/eji.201243018
- Luo, J., Zhang, B., Wu, Y., Tian, Q., Mo, M., Long, T., et al. (2018). Recombinant rabies virus expressing interleukin-6 enhances the immune response in mouse brain. *Arch. Virol.* 163, 1889–1895. doi: 10.1007/s00705-018-3808-8
- Martinez, N. E., Sato, F., Kawai, E., Omura, S., Chervenak, R. P., and Tsunoda, I. (2012). Regulatory T cells and Th17 cells in viral infections: implications for multiple sclerosis and myocarditis. *Future Virol.* 7, 593–608. doi: 10.2217/fvl.12.44
- Mauer, J., Denson, J. L., and Bruning, J. C. (2015). Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol.* 36, 92–101. doi: 10.1016/j.it.2014.12.008
- Pacheco, J. M., Smoliga, G. R., O'Donnell, V., Brito, B. P., Stenfeldt, C., Rodriguez, L. L., et al. (2015). Persistent foot-and-mouth disease virus infection in the nasopharynx of cattle; tissue-specific distribution and local cytokine expression. *PLoS ONE* 10:e0125698. doi: 10.1371/journal.pone.0125698
- Palumbo, G. A., Scisciani, C., Pediconi, N., Lupacchini, L., Alfalate, D., Guerrieri, F., et al. (2015). IL6 inhibits HBV transcription by targeting the epigenetic control of the nuclear cccDNA minichromosome. *PLoS ONE* 10:e0142599. doi: 10.1371/journal.pone.0142599
- Park, S. J., Nakagawa, T., Kitamura, H., Atsumi, T., Kamon, H., Sawa, S., et al. (2004). IL-6 regulates *in vivo* dendritic cell differentiation through STAT3 activation. *J. Immunol.* 173, 3844–3854. doi: 10.4049/jimmunol.173.6.3844
- Pingen, M., Bryden, S. R., Pondeville, E., Schnettler, E., Kohl, A., Merits, A., et al. (2016). Host inflammatory response to mosquito bites enhances the severity of arbovirus infection.

- Immunity*. 44:1455–1469. doi: 10.1016/j.immuni.2016.06.002
- Rollenhagen, C., and Asin, S. N. (2011). Enhanced HIV-1 replication in *ex vivo* ectocervical tissues from postmenopausal women correlates with increased inflammatory responses. *Mucosal Immunol.* 4, 671–681. doi: 10.1038/mi.2011.34
- Scheller, J., Chalaris, A., Schmidt-Arras, D., and Rose-John, S. (2011). The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim. Biophys. Acta* 1813, 878–888. doi: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034
- Shin, H., and Wherry, E. J. (2007). CD8 T cell dysfunction during chronic viral infection. *Curr. Opin. Immunol.* 19:408–415. doi: 10.1016/j.coi.2007.06.004
- Spanakis, N. E., Garinis, G. A., Alexopoulos, E. C., Patrinos, G. P., Menounos, P. G., Sklavounou, A., et al. (2002). Cytokine serum levels in patients with chronic HCV infection. *J. Clin. Lab. Anal.* 16, 40–46. doi: 10.1002/jcla.2060
- Srirangan, S., and Choy, E. H. (2010). The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2:247–256. doi: 10.1177/1759720X10378372
- Tanaka, T., Narazaki, M., and Kishimoto, T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 6:a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295
- Torre, D., Zeroli, C., Giola, M., Ferrario, G., Fiori, G. P., Bonetta, G., et al. (1994). Serum levels of interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor in patients with acute viral hepatitis. *Clin. Infect. Dis.* 18, 194–198. doi: 10.1093/clinids/18.2.194
- Velazquez-Salinas, L., Pauszek, S. J., Stenfeldt, C., O’Hearn, E. S., Pacheco, J. M., Borca, M. V., et al. (2018). Increased virulence of an epidemic strain of vesicular stomatitis virus is associated with interference of the innate response in pigs. *Front. Microbiol.* 9:1891. doi: 10.3389/fmicb.2018.01891
- Wang, Y., van Boxel-Dezaire, A. H., Cheon, H., Yang, J., and Stark, G. R. (2013). STAT3 activation in response to IL-6 is prolonged by the binding of IL-6 receptor to EGF receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 16975–16980. doi: 10.1073/pnas.1315862110
- Wattrang, E., Jessett, D. M., Yates, P., Fuxler, L., and Hannant, D. (2003). Experimental infection of ponies with equine influenza A2 (H3N8) virus strains of different pathogenicity elicits varying interferon and interleukin-6 responses. *Viral Immunol.* 16, 57–67. doi: 10.1089/088282403763635456
- Wu, W., Dietze, K. K., Gibbert, K., Lang, K. S., Trilling, M., Yan, H., et al. (2015). TLR ligand induced IL-6 counter-regulates the anti-viral CD8(+) T cell response during an acute retrovirus infection. *Sci. Rep.* 5:10501. doi: 10.1038/srep10501