

ОБЗОРЫ

УДК 577.122.8:612.017.1

ИНТЕРЛЕЙКИН 15 И ЕГО РОЛЬ В ИММУННОМ ВОСПАЛЕНИИ

Е.А.Собко^{1,2}, И.А.Соловьева¹, И.В.Демко¹, А.Ю.Крапошина¹, Н.В.Гордеева^{1,2}, С.В.Чубарова^{1,2},
О.П.Ищенко^{1,2}, С.А.Егоров¹, А.С.Базарова¹, С.С.Втюрина¹

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

²Красноярская краевая клиническая больница, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

РЕЗЮМЕ

С момента клонирования интерлейкина-15 проведено немало клинических исследований, посвященных изучению молекулярной и клеточной структуры данного цитокина. Важной особенностью интерлейкина-15 является его структурное и функциональное сходство с интерлейкином-2, однако специфичность интерлейкина-15 обеспечивается уникальной собственной α -цепи рецептора. В обзоре приведены современные данные о молекулярном строении, механизме действия и биологических эффектах интерлейкина-15, роли данного цитокина в развитии заболеваний и его потенциальной клинической значимости в качестве терапевтического агента.

Ключевые слова: интерлейкин-15, системное воспаление.

SUMMARY

INTERLEUKIN 15 AND ITS ROLE IN IMMUNE INFLAMMATION

Е.А.Sobko^{1,2}, I.A.Solov'eva¹, I.V.Demko¹,
A.Yu.Kraposhina¹, N.V.Gordeeva¹,
S.V.Chubarova^{1,2}, O.P.Ishenko^{1,2}, S.A.Egorov¹,
A.S.Bazarova¹, S.S.Vturina¹

¹Krasnoyarsk State Medical University,
1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk,
660022, Russian Federation

²Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital,
3a Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk,
660022, Russian Federation

Since the cloning of interleukin-15, a number of clinical studies on molecular structure of this cytokine has been done. An important feature of interleukin-15

is its structural and functional similarity with interleukin-2, but the specificity of interleukin-15 is provided with its own unique receptor α -chain. The review presents recent data on the molecular structure, mechanism of action and biological effects of interleukin-15, the role of this cytokine in the development of the disease and its potential clinical significance as a therapeutic agent.

Key words: interleukin-15, systemic inflammation.

Интерлейкин-15 (IL-15) обнаружен в 1994 году двумя разными лабораториями одновременно и был назван фактором роста Т клеток [3, 15, 32]. IL-15 является гликопротеином с молекулярной массой 14-15 кДа и закодирован геном размером в 34 кб, расположенным на длинном плече 4 хромосомы – 4q31 [32]. Ген, кодирующий IL-15, состоит из 9 экзонов и 8 интронов, 4 из которых (экзоны с 5 по 8) кодируют белковую часть цитокина (рис. 1) [19, 32]. На сегодняшний день известны две изоформы IL-15. Первая изоформа обозначается как IL-15SSP, поскольку имеет более короткую цепь, состоящую из 21 аминокислоты. Вторая изоформа – IL-15LSP имеет более длинную цепь из 41 аминокислоты. Разные изоформы имеют различное распределение в тканях: например, изоформа IL-15SSP определяется преимущественно в тимусе и яичке. Эксперименты с использованием различных изоформ и зеленого флуоресцентного белка показали, что IL-15SSP определяется преимущественно в цитоплазме и ядре и может играть роль в транскрипционной регуляции белков. В то же время, IL-15LSP экспрессируется преимущественно в аппарате Гольджи, ранних эндосомах и эндоплазматическом ретикуломе, где регулирует трансляцию белков и функционирует как секреторный сигнальный пептид [34].

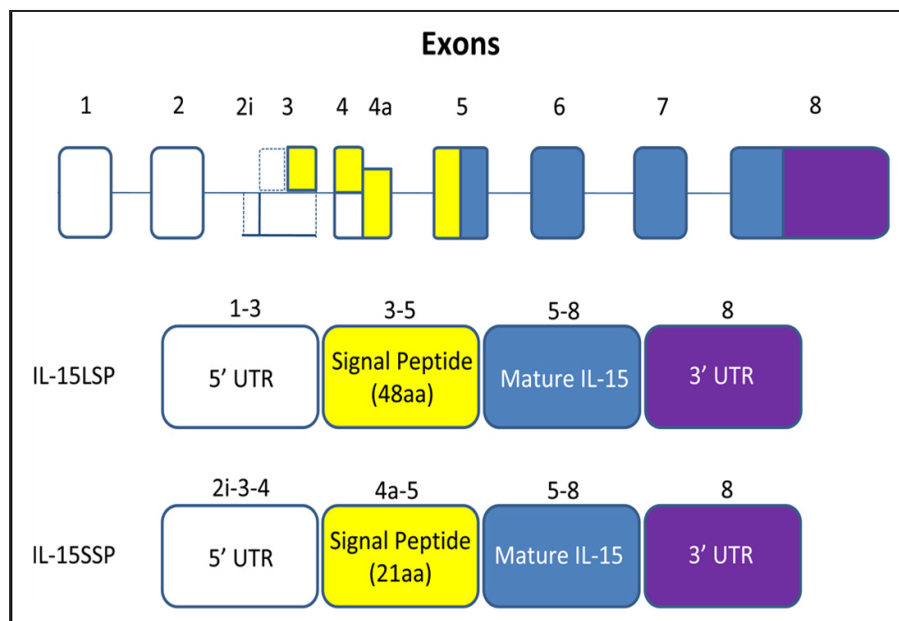


Рис. 1. Локализация и строение гена, кодирующего IL-15 (J.C.Steel, 2012).

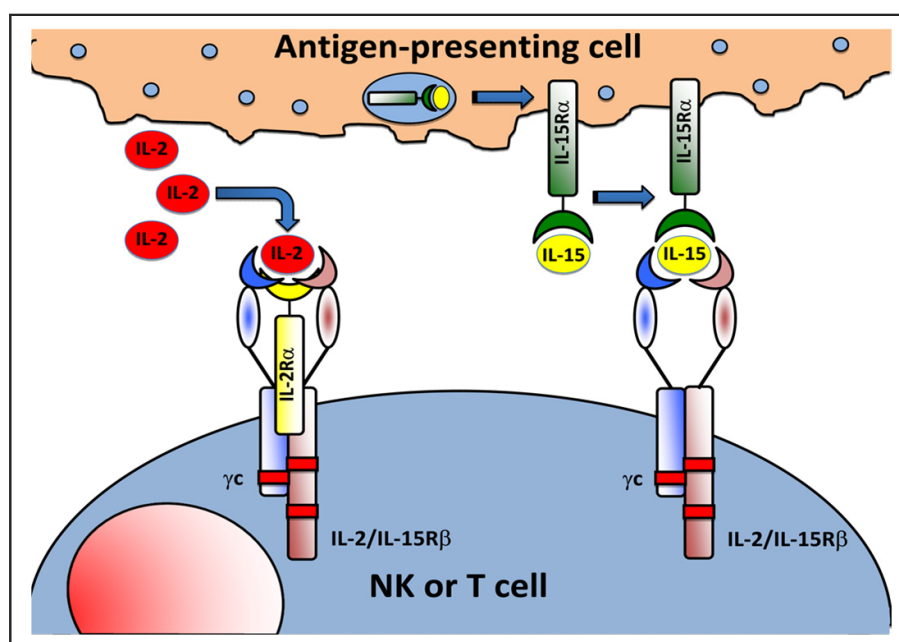


Рис. 2. Механизм действия IL-15 (J.C.Steel, 2012).

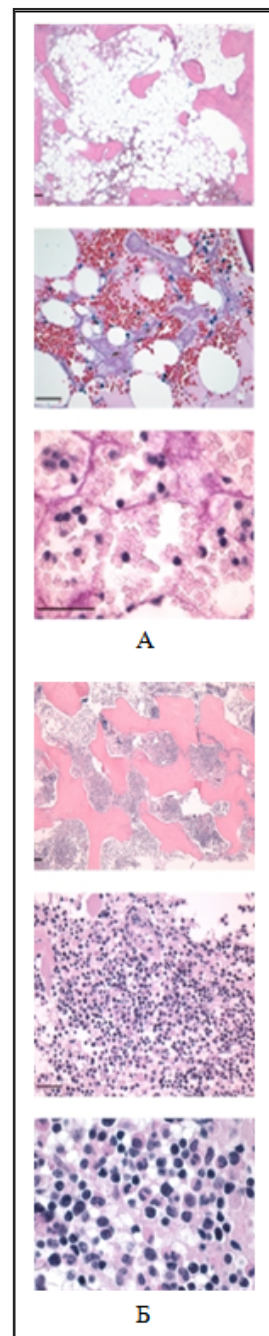


Рис. 3

Рис. 3. А. Изображение микроструктур биопсийного материала бедренной кости макаки, окрашенного гематоксилином-эозином, после 7 дней терапии IL-15 демонстрирует гипоплазию и фокальные геморрагии. Под большим увеличением (в среднем 40×) также выявляется жировой некроз и отек стромы, рассеянные клетки эритроидного ряда, лимфоциты и макрофаги. Нормальные кластеры клеток миелоидного ряда отсутствуют (при увеличении до 100×). Микрофотографии получены камерой Leica DFC320 на микроскопе Leica DM3000 с помощью технологии Leica Application Suite version 3.1.0 (Leica Microsystems GmbH). Фотография обработана с использованием Photoshop 7.0 software (Adobe Systems). Bars represent 100 micrometers. Б. Микрофотографии биопсии костного мозга после терапии IL-15. C.Berger et al. (2009).

Механизм действия интерлейкина-15. Рецептор IL-15 является гетеротримером и состоит из бета субъединицы – IL-2R/15Rβ (CD122), аналогичной с рецепторной системой IL-2, гамма-субъединицы – γс (CD132), аналогичной у IL-4, IL-7, IL-9 и IL-21, и уникальной альфа-субъединицы – IL-15Rα, что обеспечи-

вает специфичность данного рецептора [13]. Известно, что IL-2R/15Rβ субъединица состоит из 525 аминокислот, из которых 214 приходится на экстрацеллюлярный компонент, 25 – на трансмембранный компонент и 286 аминокислот – на цитоплазматический [12]. В субъединице γс 233 аминокислоты приходится на экстрацел-

люлярном компоненте, 28 – на трансмембранном компоненте и 86 – на цитоплазматическом [35]. Альфа субъединица (IL-15R α) содержит 173 аминокислот экстрацеллюлярного компонента, 21 аминокислоту трансмембранного компонента и 37 аминокислот цитоплазматического компонента [35]. Существуют 8 изоформ IL-15R α , которые формируются путем сплайсинга гена IL-15R α . Уровень сродства изоформ уникальной альфа-субъединицы к IL-15 различна: так, степень связывания δ IL-15R α изоформы с интерлейкином ниже по сравнению с другими изоформами. Изоформа IL-15R α локализуется в большей части на ядерной мембране и внутри ядра, в отличие от δ IL-15R α , которая была обнаружена только в неядерных мембранных участках, указывая на высокую роль данной изоформы в посттрансляционном транспорте [8, 16].

IL-15R α широко экспрессируется в организме человека независимо от IL-2R/IL-15R β - γ s [22]. IL-15R α обладает высокой аффинностью к IL-15 ($K_d > 10^{11}$ M) и, связываясь с ним, формирует стабильные комплексы на поверхности активированных моноцитов [7]. Сформировавшиеся на поверхности клеток комплексы IL-15/IL-15R α индуцируют трансэндосомальную утилизацию IL-15 на границе поверхности клеток, при этом доставка IL-15 осуществляется из плазматической мембраны. Эти комплексы могут существовать длительно, обеспечивая тем самым жизнеспособность Т-клеток, даже после использования IL-15 [9, 18]. Установлено, что IL-15R α презентует IL-15 к рецептору IL-2R/IL-15R β - γ s в NK (natural killer) и Т-клетках путем формирования так называемого иммунологического синапса [32] (рис. 2). Механизм формирования иммунологического синапса обеспечивает ограничение циркуляции IL-15 и развитие аутоиммунных заболеваний вследствие гипериммунного ответа. В лимфоцитах презентация IL-15 к IL-2R/IL-15R β - γ s активируется сигнальными путями JAK1/JAK3 (janus kinase) и STAT3/STAT5 (signal transducers and activators of transcription), Syk киназой (spleen tyrosine kinase) и фосфолипазой C (C(PLC)Y), Lck киназой (lymphocyte-specific protein tyrosine), и Shc (spontaneous human combustion) путем активации PI3K/Akt (phosphatidylinositol 3'-kinase) и Ras/Raf/MAPK сигнальных каскадов. Эти пути впоследствии активируют экспрессию bcl-2 (B-cell lymphoma 2), c-myc (myelocytomatosis viral oncogene homolog), c-fos/jun и nf-kb (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [6].

Экспрессия и биологические эффекты интерлейкина-15. IL-15 выполняет схожие функции с IL-2, стимулирует пролиферацию активированных CD4-CD8-, CD4+CD8+, CD4+ и CD8+ Т-клеток, а также осуществляет индукцию цитотоксических Т-лимфоцитов, генерацию, пролиферацию и активацию NK-клеток [29, 36]. Но в отличие от IL-2, IL-15 мало влияет на Treg (regulatory T cells) клетки, в то время как IL-2 необходим для поддержания FOXP3 (forkhead box P3), экспрессирующих CD4+CD25+ Treg-клеток [5, 32, 36]. Кроме того, IL-2 в отличие от IL-15 ингибирует Т-клеточный ответ

посредством активации клеточной гибели CD8+ клеток [22, 25]. Помимо воздействия на Т- и NK-клетки, IL-15 влияет на другие компоненты иммунной системы. Так, IL-15 защищает нейтрофилы от апоптоза, модулирует фагоцитоз и стимулирует секрецию IL-8 и IL-1R. Он функционирует посредством активации JAK2, MAP (mitogen-activated protein) киназ - p38 и ERK1/2 (extracellular signal regulated kinase), Syk-киназы и фактора транскрипции NF-kB [27].

IL-15 индуцирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, увеличивает секрецию иммуноглобулинов [2], а также предотвращает Fas-опосредованный апоптоз и индуцирует выработку антител независимо от CD4-хелперов [31].

Показано, что IL-15 усиливает фагоцитарную активность макрофагов, индуцирует экспрессию IL-8, IL-12, MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) и секрецию IL-6, IL-8 и TNF- α [6]. Инкубация IL-15 с дендритными клетками приводила к увеличению CD83, CD86, CD40, MHC II, резистентности к апоптозу, повышенной секреции γ -интерферона [1]. В тучных клетках IL-15 выступает в качестве фактора роста и ингибитора апоптоза. В этих клетках его активация осуществляется сигнальным путем JAK2/STAT5 без присоединения к γ s цепи [33].

Помимо клеток крови IL-15 оказывает воздействие на другие клетки организма, включая миоциты, адипоциты, кератиноциты, эндотелиальные и нервные клетки. На мышцы он оказывает анаболический эффект и способствует дифференциации мышечных клеток [15, 28], накоплению миоцитами и другими мышцами сократительных белков. Так, в эксперименте у мышей с раковой калексией IL-15 замедлял мышечную атрофию. Показана стимуляция IL-15 ангиогенеза и индукции роста микроглии [28].

Несмотря на то, что IL-15 экспрессируется во многих тканях организма, обнаружение его в супернатантах чрезвычайно затруднено. Например, IL-15 индуцирует липополисахарид γ -интерфероновую активацию моноцитов, но в супернатантах и лизатах этих клеток в эксперименте определялся минимальный уровень IL-15 [4]. Было предположено, что регуляция продукции данного интерлейкина осуществляется на нескольких уровнях, преимущественно на посттранскрипционном, т.е. на уровне трансляции белка и внутриклеточного транспорта, в отличие от других цитокинов, в том числе IL-2. Следовательно, если продукция IL-15 не будет подвергаться трансляционному контролю, то происходит избыточная его экспрессия, что сопровождается нарушением гомеостаза иммунной системы. Действительно, описаны исследования, где определена роль избыточного синтеза IL-15 в развитии воспалительных и аутоиммунных заболеваний посредством стимуляции выработки TNF- α , продукции IL-1 β , а также активации NK и Т-клеток [17, 24].

Предполагается, что внутриклеточный IL-15 может служить запасом внеклеточной формы цитокина и тем самым определять его эффекты [34].

На сегодняшний день активно ведутся исследова-

ния IL-15 как потенциальной молекулы для иммунотерапии, поскольку использование в экспериментах других цитокинов приводит к побочным эффектам. Так, например, сообщаются данные о назначении высоких доз IL-2 небольшой группе пациентов с почечно-клеточной карциномой и меланомой. У этих больных терапия IL-2 приводила к регрессии опухоли, но использование больших доз IL-2 вызвало системные токсические эффекты [30, 37].

Группой ученых выявлено, что дефицит IL-15 или IL-15R α у мышей в эксперименте вызывает выраженное снижение периферических натуральных киллеров и CD8 $^{+}$ клеток памяти [14, 20], в то время как у мышей, дефицитных по IL-2, развивается лимфоидная гиперплазия и происходит развитие аутоиммунного процесса [29, 37].

После трансплантации костного мозга в эксперименте наблюдалось ускоренное восстановление иммунной системы у мышей [23].

Также имеются исследования, где гиперэкспрессия IL-15 способствовала защите мышей от некоторых инфекций, усиливала поствакцинационный ответ, в том числе при дефиците CD4 $^{+}$ Т-клеток, а также способствовала разрушению опухолей в эксперименте [11, 23, 26].

Напротив, у мышей, дефицитных по IL-15 (C57BL/6), созданных с помощью таргетной генетики, наблюдалось снижение нормальных киллеров в периферической крови и в тимусе, CD8 $^{+}$ клеток памяти и снижение субпопуляций кишечных интраэпителиальных лимфоцитов. Но, несмотря на иммунологический дефект, IL-15 $-/-$ мыши оставались здоровыми при попадании в конкретные патогенные условия. Предполагается другой путь активации иммунной защиты у данных животных, поскольку эти мыши не смогли ответить адекватной защитной реакцией на вирус коревой оспы [10, 21].

На сегодня недостаточно сведений, свидетельствующих о безопасности биологических эффектов IL-15, что ограничивает его применение в клинике.

Многие исследования, связанные с IL-15, проводятся на мышах, в то время как идентичность по аминокислотной последовательности у человека и у мышей составляет 73%, а с обезьянами (макаками) – 97%, в связи с чем некоторые исследователи изучают IL-15 на последней группе животных [5]. C.Berger et al. [5] продемонстрировали на макаках, что прерывистое введение рекомбинантного IL-15, в отличие от непрерывного введения, приводит к низкому токсическому эффекту, что можно использовать для направленной иммунотерапии (рис. 3 А, Б).

Проанализировав все вышесказанное можно сделать заключение, что IL-15 вырабатывается во многих тканях организма и обладает множеством биологических эффектов. Его дальнейшее исследование позволит открыть новые аспекты в развитии иммунопосредованных заболеваний и рассмотреть вопросы таргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Short-term cultured, interleukin-15 differentiated dendritic cells have potent immunostimulatory properties / S.Anguille [et al.] // *J. Transl. Med.* 2009. Vol.7. P.109.
2. IL-15 has stimulatory activity for the induction of B cell proliferation and differentiation / R.J.Armitage [et al.] // *J. Immunol.* 1995. Vol.154, №2. P.483–490.
3. The interleukin (IL) 2 receptor beta chain is shared by IL-2 and a cytokine, provisionally designated IL-T, that stimulates T-cell proliferation and the induction of lymphokine-activated killer cells / R.N.Bamford [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol.91, №11. P.4940–4944.
4. Interleukin (IL) 15/IL-T production by the adult T-cell leukemia cell line HuT-102 is associated with a human T-cell lymphotropic virus type I region/IL-15 fusion message that lacks many upstream AUGs that normally attenuates IL-15 mRNA translation / R.N.Bamford [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. Vol. 93, №7. P.2897–2902.
5. Safety and immunologic effects of IL-15 administration in nonhuman primates / C.Berger [et al.] // *Blood.* 2009. Vol.114, №12. P.2417–2426.
6. IL-15/IL-15 receptor biology: a guided tour through an expanding universe / V.Budagian [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006. Vol.17, №4. P.259–280.
7. IL-15R alpha expression on CD8 $^{+}$ T cells is dispensable for T cell memory / P.R.Burkett [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol.100, №8. P.4724–4729.
8. Natural splicing of exon 2 of human interleukin-15 receptor alpha-chain mRNA results in a shortened form with a distinct pattern of expression / S.Dubois [et al.] // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol.274, №38. P.26978–26984.
9. IL-15Ralpha recycles and presents IL-15 In trans to neighboring cells / S.Dubois [et al.] // *Immunity.* 2002. Vol.17, №5. P.537–547.
10. Interleukin-15 interactions with interleukin-15 receptor complexes: characterization and species specificity / J.Eisenman [et al.] // *Cytokine.* 2002. Vol.20, №3. P.121–129.
11. Interleukin-15/interleukin-15R alpha complexes promote destruction of established tumors by reviving tumor-resident CD8 $^{+}$ T cells / M.Epaulaud [et al.] // *Cancer Res.* 2008. Vol.68, №8. P.2972–2983.
12. Interleukin-2 receptor beta chain gene: generation of three receptor forms by cloned human alpha and beta chain cDNA's / M.Hatakeyama [et al.] // *Science.* 1989. Vol.244, №4904. P.551–556.
13. Identification and cloning of a novel IL-15 binding protein that is structurally related to the alpha chain of the IL-2 receptor / J.G.Giri [et al.] // *EMBO J.* 1995. Vol.14, №15. P.3654–3663.
14. Cytokine requirements for acute and Basal homeostatic proliferation of naive and memory CD8 $^{+}$ T cells / A.W.Goldrath [et al.] // *J. Exp. Med.* 2002. Vol.195, №12. P.1515–1522.
15. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor / K.H.Grabstein

[et al.] // *Science*. 1994. Vol.264, №5161. P.965–968.

16. Reversible defects in natural killer and memory CD8 T cell lineages in interleukin 15-deficient mice / M.K.Kennedy [et al.] // *J. Exp. Med.* 2000. Vol.191, №5. P.771–780.

17. Kirman I., Nielsen O.H. Increased numbers of interleukin-15-expressing cells in active ulcerative colitis // *Am. J. Gastroenterol.* 1996. Vol.91, №9. P.1789–1794.

18. Role of trans-cellular IL-15 presentation in the activation of NK cell-mediated killing, which leads to enhanced tumor immunosurveillance / H.Kobayashi [et al.] // *Blood*. 2005. Vol. 105, №2. P.721–727.

19. Genomic structure and chromosomal localization of the human interleukin 15 gene (IL-15) / H.Krause [et al.] // *Cytokine*. 1996. Vol.8, №9. P.667–674.

20. Control of homeostasis of CD8+ memory T cells by opposing cytokines / C.C.Ku [et al.] // *Science*. 2000. Vol.288, №5466. P. 675–678.

21. IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing and proliferation / J.P.Lodolce [et al.] // *Immunity*. 1998. Vol.9, №5. P.669–676.

22. IL-2-induced activation-induced cell death is inhibited in IL-15 transgenic mice / J.Marks-Konczalik [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. Vol.97, №21. P.11445–11450.

23. Adjuvant IL-7 or IL-15 overcomes immunodominance and improves survival of the CD8+ memory cell pool / F.Melchionda [et al.] // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol.115, №5. P.1177–1187.

24. Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor- α production in rheumatoid arthritis / I.B.McInnes [et al.] // *Nat. Med.* 1997. Vol.3, №2. P.189–195.

25. Studies evaluating the antitumor activity and toxicity of interleukin-15, a new T cell growth factor: comparison with interleukin-2 / W.Munger [et al.] // *Cell Immunol.* 1995. Vol.165, №2. P.289–293.

26. IL-15 as a mediator of CD4+ help for CD8+ T cell longevity and avoidance of TRAIL-mediated apoptosis / S.Oh [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008. Vol.105, №13. P.5201–5206.

27. Mechanisms involved in interleukin-15-induced suppression of human neutrophil apoptosis: role of the anti-apoptotic Mcl-1 protein and several kinases including Janus kinase-2, p38 mitogen-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinases-1/2 / M.Pelletier [et al.] // *FEBS Lett.* 2002. Vol.532, №1-2. P.164–170.

28. Quinn L.S., Haugk K.L., Grabstein K.H. Interleukin-15: a novel anabolic cytokine for skeletal muscle // *Endocrinology*. 1995. Vol.136, №8. P.3669–7362.

29. Schluns K.S., Lefrançois L. Cytokine control of memory T-cell development and survival // *Nat. Rev. Immunol.* 2003. Vol.3, №4. P.269–279.

30. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines / F.O.Smith [et al.] // *Clin. Cancer Res.* 2008. Vol.14, №17. P.5610–5618.

31. Interleukin-15 and its receptor augment dendritic

cell vaccination against the neu oncogene through the induction of antibodies partially independent of CD4 help / J.C.Steel [et al.] // *Cancer Res.* 2010. Vol.70, №3. P.1072–1081.

32. Interleukin-15 biology and its therapeutic implications in cancer / J.C.Steel [et al.] // *Trends Pharmacol. Sci.* 2012. Vol.33, №1. P.35–41.

33. Identification of a novel receptor/signal transduction pathway for IL-15/T in mast cells / Y.Tagaya [et al.] // *EMBO J.* 1996. Vol.15, №18. P.4928–4939.

34. Generation of secretable and nonsecretable interleukin 15 isoforms through alternate usage of signal peptides / Y.Tagaya [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. Vol.94, №26. P.14444–14449.

35. Cloning of the gamma chain of the human IL-2 receptor / T.Takeshita [et al.] // *Science*. 1992. Vol.257, №5068. P.379–382.

36. Waldmann T.A., Tagaya Y. The multifaceted regulation of interleukin-15 expression and the role of this cytokine in NK cell differentiation and host response to intracellular pathogens // *Annu. Rev. Immunol.* 1999. Vol.17. P.19–49.

37. Waldmann T.A. The biology of interleukin-2 and interleukin-15: implications for cancer therapy and vaccine design // *Nat. Rev. Immunol.* 2006. Vol.6, №8. P.595–601.

REFERENCES

1. Anguille S., Smits E.L., Cools N., Goossens H., Berneman Z.N., Van Tendeloo V.F. Short-term cultured, interleukin-15 differentiated dendritic cells have potent immunostimulatory properties. *J. Transl. Med.* 2009; 7:109.

2. Armitage R.J., Macduff B.M., Eisenman J., Paxton R., Grabstein K.H. IL-15 has stimulatory activity for the induction of B cell proliferation and differentiation. *J. Immunol.* 1995; 154(2):483–490.

3. Bamford R.N., Grant A.J., Burton J.D., Peters C., Kurys G., Goldman C.K., Brennan J., Roessler E., Waldmann T.A. The interleukin (IL) 2 receptor beta chain is shared by IL-2 and a cytokine, provisionally designated IL-T, that stimulates T-cell proliferation and the induction of lymphokine-activated killer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91(11):4940–4944.

4. Bamford R.N., Battista A.P., Burton J.D., Sharma H., Waldmann T.A. Interleukin (IL) 15/IL-T production by the adult T-cell leukemia cell line HuT-102 is associated with a human T-cell lymphotropic virus type I region /IL-15 fusion message that lacks many upstream AUGs that normally attenuates IL-15 mRNA translation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93(7): 2897–2902.

5. Berger C., Berger M., Hackman R.C., Gough M., Elliott C., Jensen M.C., Riddell S.R. Safety and immunologic effects of IL-15 administration in nonhuman primates. *Blood* 2009; 114(12):2417–2426.

6. Budagian V., Bulanova E., Paus R., Bulfone-Paus S. IL-15/IL-15 receptor biology: a guided tour through an expanding universe. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006; 17(4):259–280.

7. Burkett P.R., Koka R., Chien M., Chai S., Chan F., Ma A., Boone D.L. IL-15R alpha expression on CD8+ T

cells is dispensable for T cell memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100(8):4724–4729

8. Dubois S., Magrangeas F., Lehours P., Raher S., Bernard J., Boisteau O., Leroy S., Minvielle S., Godard A., Jacques Y. Natural splicing of exon 2 of human interleukin-15 receptor alpha-chain mRNA results in a shortened form with a distinct pattern of expression. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (38):26978–26984.

9. Dubois S., Mariner J., Waldmann T.A. Tagaya Y. IL-15Ralpha recycles and presents IL-15 In trans to neighboring cells. *Immunity* 2002; 17(5):537–547.

10. Eisenman J., Ahdieh M., Beers C., Brasel K., Kennedy M.K., Le T., Bonnert T.P., Paxton R.J., Park L.S. Interleukin-15 interactions with interleukin-15 receptor complexes: characterization and species specificity. *Cytokine* 2002; 20(3):121–129.

11. Epardaud M., Elpek K.G., Rubinstein M.P., Yonekura A.R., Bellemare-Pelletier A., Bronson R., Hamerman J.A., Goldrath A.W., Turley S.J. Interleukin-15/interleukin-15R alpha complexes promote destruction of established tumors by reviving tumor-resident CD8+ T cells. *Cancer Res.* 2008; 68(8):2972–2983.

12. Hatakeyama M., Tsudo M., Minamoto S., Kono T., Doi T., Miyata T., Miyasaka M., Taniguchi T. Interleukin-2 receptor beta chain gene: generation of three receptor forms by cloned human alpha and beta chain cDNA's. *Science* 1989; 244(4904):551–556.

13. Giri J.G., Kumaki S., Ahdieh M., Friend D.J., Loomis A., Shanebeck K., DuBose R., Cosman D., Park L.S., Anderson D.M. Identification and cloning of a novel IL-15 binding protein that is structurally related to the alpha chain of the IL-2 receptor. *EMBO J.* 1995; 14(15):3654–3663.

14. Goldrath A.W., Sivakumar P.V., Glaccum M., Kennedy M.K., Bevan M.J., Benoist C., Mathis D., Butz E.A. Cytokine requirements for acute and Basal homeostatic proliferation of naive and memory CD8+ T cells. *J. Exp. Med.* 2002; 195(12):1515–1522.

15. Grabstein K.H., Eisenman J., Shanebeck K., Rauch C., Srinivasan S., Fung V., Beers C., Richardson J., Schoenborn M.A., Ahdieh M., Johnson L., Anderson M.R., Watson J.D., Anderson D.M., Giri J.G. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science* 1994; 264(5161):965–968.

16. Kennedy M.K., Glaccum M., Brown S.N., Butz E.A., Viney J.L., Embers M., Matsuki N., Charrier K., Sedger L., Willis C.R., Brasel K., Morrissey P.J., Stocking K., Schuh J.C., Joyce S., Peschon J.J. Reversible defects in natural killer and memory CD8 T cell lineages in interleukin 15-deficient mice. *J. Exp. Med.* 2000; 191(5):771–780.

17. Kirman I., Nielsen O.H. Increased numbers of interleukin-15-expressing cells in active ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1996; 91(9):1789–1794.

18. Kobayashi H., Dubois S., Sato N., Sabzevari H., Sakai Y., Waldmann T.A., Tagaya Y. Role of trans-cellular IL-15 presentation in the activation of NK cell-mediated killing, which leads to enhanced tumor immunosurveillance. *Blood* 2005; 105(2):721–727.

19. Krause H., Jandrig B., Wernicke C., Bulfone-Paus S., Pohl T., Diamantstein T. Genomic structure and chromosomal localization of the human interleukin 15 gene (IL-15). *Cytokine* 1996; 8(9):667–674.

20. Ku C.C., Murakami M., Sakamoto A., Kappler J., Marrack P. Control of homeostasis of CD8+ memory T cells by opposing cytokines. *Science* 2000; 288(5466):675–678.

21. Lodolce J.P., Boone D.L., Chai S., Swain R.E., Dasopoulou T., Trettin S., Ma A. IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing and proliferation. *Immunity* 1998; 9(5):669–676.

22. Marks-Konczalik J., Dubois S., Losi J.M., Sabzevari H., Yamada N., Feigenbaum L., Waldmann T.A., Tagaya Y. IL-2-induced activation-induced cell death is inhibited in IL-15 transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97(21):11445–11450.

23. Melchionda F., Fry T.J., Milliron M.J., McKirdy M.A., Tagaya Y., Mackall C.L. Adjuvant IL-7 or IL-15 overcomes immunodominance and improves survival of the CD8+ memory cell pool. *J. Clin. Invest.* 2005; 115(5):1177–1187.

24. McInnes I.B., Leung B.P., Sturrock R.D., Field M., Liew F.Y. Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor-alpha production in rheumatoid arthritis. *Nat. Med.* 1997; 3(2):189–195.

25. Munger W., DeJoy S.Q., Jeyaseelan R.Sr., Torley L.W., Grabstein K.H., Eisenmann J., Paxton R., Cox T., Wick M.M., Kerwar S.S. Studies evaluating the antitumor activity and toxicity of interleukin-15, a new T cell growth factor: comparison with interleukin-2. *Cell Immunol.* 1995; 165(2):289–293.

26. Oh S., Perera L.P., Terabe M., Ni L., Waldmann T.A., Berzofsky J.A. IL-15 as a mediator of CD4+ help for CD8+ T cell longevity and avoidance of TRAIL-mediated apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008; 105(13):5201–5206.

27. Pelletier M., Rathé C., Girard D. Mechanisms involved in interleukin-15-induced suppression of human neutrophil apoptosis: role of the anti-apoptotic Mcl-1 protein and several kinases including Janus kinase-2, p38 mitogen-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinases-1/2. *FEBS Lett.* 2002; 532(1-2):164–170.

28. Quinn L.S., Haugk K.L., Grabstein K.H. Interleukin-15: a novel anabolic cytokine for skeletal muscle. *Endocrinology* 1995; 136(8):3669–3672.

29. Schluns K.S., Lefrançois L. Cytokine control of memory T-cell development and survival. *Nat. Rev. Immunol.* 2003; 3(4):269–279.

30. Smith F.O., Downey S.G., Klapper J.A., Yang J.C., Sherry R.M., Royal R.E., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Levy C.L., White D.E., Steinberg S.M., Rosenberg S.A. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14(17):5610–5618.

31. Steel J.C., Ramlogan C.A., Yu P., Sakai Y., Forni G., Waldmann T.A., Morris J.C. Interleukin-15 and its receptor augment dendritic cell vaccination against the neu

oncogene through the induction of antibodies partially independent of CD4 help. *Cancer Res.* 2010; 70(3):1072–1081.

32. Steel J.C., Waldmann T.A., Morris J.C. Interleukin-15 biology and its therapeutic implications in cancer. *Trends Pharmacol. Sci.* 2012; 33(1):35–41.

33. Tagaya Y., Burton J.D., Miyamoto Y., Waldmann T.A. Identification of a novel receptor/signal transduction pathway for IL-15/T in mast cells. *EMBO J.* 1996; 15(18):4928–4939.

34. Tagaya Y., Kurys G Thies T.A., Losi J.M., Azimi N., Hanover J.A., Bamford R.N., Waldmann T.A. Generation of secretable and nonsecretable interleukin 15 isoforms through alternate usage of signal peptides. *Proc.*

Natl. Acad. Sci. USA 1997; 94(26):14444–14449.

35. Takeshita T., Asao H., Ohtani K., Ishii N., Kumaki S., Tanaka N., Munakata H., Nakamura M., Sugamura K.. Cloning of the gamma chain of the human IL-2 receptor. *Science* 1992; 257(5068):379–382.

36. Waldmann T.A., Tagaya Y. The multifaceted regulation of interleukin-15 expression and the role of this cytokine in NK cell differentiation and host response to intracellular pathogens. *Annu. Rev. Immunol.* 1999; 17:19–49.

37. Waldmann T.A. The biology of interleukin-2 and interleukin-15: implications for cancer therapy and vaccine design. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6(8):595–601.

Поступила 12.05.2015

Контактная информация

Елена Альбертовна Собко,

доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №2,

Красноярский государственный медицинский университет,

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

E-mail: vbl2@krasgmu.ru

Correspondence should be addressed to

Elena A. Sobko,

MD, PhD, Associate professor of Department of Internal Medicine №2,

Krasnoyarsk State Medical University,

1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation.

E-mail: vbl2@krasgmu.ru