



## Интерлейкин-15, ИЛ-15 (англ. Interleukin-15, IL-15)

IL-15 – провоспалительный цитокин с плейотропным действием, необходим для развития, выживания и активации НК-клеток. Участвует в индукции цитотоксических эффекторных клеток. Действуя как антагонист

интерлейкина-2, IL-15 способствует поддержанию CD8<sup>+</sup> Т-клеток памяти, а также поддержанию и выживанию CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Действует на ряд других клеток.

Гомология с IL-15 кролика *Oryctolagus cuniculus* составляет 83,9%; мыши *Mus musculus* – 72,8%; крысы – *Rattus norvegicus* 72,2% (по результатам поиска гомологов программой blastp в базе UniProt).

Кодируется геном *IL15*. Цитогенетическая локализация гена: 4q31.21; Геномные координаты: 4:141,636,582-141,733,986.

IL-15 синтезируется в виде двух изоформ предшественника, отличающихся длиной сигнального пептида. Последовательность зрелого белка состоит из 114 аминокислотных остатков. Пространственная структура IL-15 представляет собой связку из четырех  $\alpha$ -спиралей «вверх-вверх-вниз-вниз» с двумя петлями. В молекуле присутствуют две дисульфидные связи, один остаток аспарагина гликозилирован.

IL-15 продуцируется лимфоцитами лимфатических узлов, а также нейронами и глиальными клетками коры головного мозга, гемопоэтическими клетками костного мозга, клетками белой и красной пульпы селезёнки, железистыми клетками в различных отделах желудочно-кишечного тракта, клетками органов мужской (клетки семенных протоков, клетки Лейдига, железистые клетки эпидидимиса, предстательной железы и семенных пузырьков) и женской (железистые клетки фаллопиевых труб, эпителий матки) репродуктивной системы и клетками других типов. IL-15 продуцируется различными клеточными линиями: HDLM-2, Karpas-707, U-266/70 (лимфоидные), RH-30, HeLa и другими.

Клетками-мишенями IL-15 являются НК-клетки, Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы, тучные клетки, антиген-презентирующие клетки, а также некоторые неиммунные клетки.

Рецептор к IL-15 состоит из трёх субъединиц: IL-15R $\alpha$ , IL-2/15R $\beta$  (также являющийся компонентом рецептора к IL-2),  $\gamma$ с (общий компонент рецепторов к интерлейкинам 2, 4, 7, 9, 15, 21). Субъединица IL-2/15R $\beta$  ассоциирована с киназой JAK-1, субъединица  $\gamma$ с – с киназой JAK3. Связывание IL-15 с рецептором запускает проведение сигнала через JAK/STAT-путь, что ведёт к активации транскрипции генов, участвующих в процессах пролиферации, и обеспечивает выживание Т-клеток. Активируются также сигнальные пути Ras/Raf/MAPK-, STAT5- и mTOR, что обеспечивает выживание и пролиферацию НК-клеток. В тучных клетках IL-15 связывается с уникальным рецептором IL-15RX, что ведёт к запуску двух основных путей: JAK-2/STAT5-сигнальный путь опосредует рост клетки, TYK2/STAT6-сигналинг – рост клетки и активацию антиапоптотического белка BCL-xL. В В-лимфоцитах активируются пути IL-15/STAT5 и IL15/SHC/Res/Raf/ERK, проведение сигнала по которым способствует их пролиферации, а также путь IL15/SyK/PLC1, участвующий в ингибировании апоптоза. В нейтрофилах IL-15-индуцированные сигнальные пути приводят к ингибированию

апоптоза, способствуют фагоцитозу и индукции воспаления (Patidar, Yadav, Dalai, 2016).

IL-15 действует как в растворённой форме, так и при транс-презентации, находясь в комплексе с IL-15R $\alpha$  и действуя на цепи IL-2/15R $\beta$  и  $\gamma$ с на клетках-мишенях. IL-15 действует в растворённой форме, а также при cis- и trans-презентации. В последних двух случаях IL-15 в комплексе с IL-15R $\alpha$ , экспрессированном на поверхности IL-15-производящей клетки, действует на субъединицы IL-2/15R $\beta$  b  $\gamma$ с на той же самой или другой клетке. Считается, что в физиологических условиях IL-15 действует в основном как клеточно-связанный цитокин (Jakobisiak, Golab, Lasek, 2011).

IL-15 – цитокин, способствующий выживанию NK-, T-, B-клеток. IL-15, продуцируемый дендритными клетками, обладает хемотаксической активностью в отношении T-лимфоцитов, что инициирует их взаимодействие с дендритными клетками. IL-15 способствует поддержанию популяций CD8+ T-клеток памяти, а также запускает их реактивацию, ингибирует клеточную гибель, индуцированную IL-2. Введение рекомбинантного IL-15 способствует выживанию большинства эффекторных T-клеток. IL-15 задействован в регуляции гуморального иммунного ответа: он индуцирует пролиферацию B-клеток в герминативных центрах и синтез ими иммуноглобулинов, участвует в хоминге B-лимфоцитов.

IL-15 действует на ряд других клеток, а именно, активизирует дендритные клетки, стимулирует дифференцировку моноцитов в дендритные клетки и синтез поверхностных маркёров дендритными клетками, ингибирует апоптоз нейтрофилов и запускает их фагоцитарную активность, способствует росту тучных клеток, выживанию и пролиферации кератиноцитов (Patidar, Yadav, Dalai, 2016).

IL-15 и рецепторы к нему экспрессируются в разных областях головного мозга. IL-15 участвует в серотониновой передаче сигналов, контроле поведения и настроения. Мыши, нокаутированные по гену IL-15R $\alpha$ , демонстрируют признаки депрессии и ослабленную память, но пониженную тревожность. Возможно, таким образом, IL-15 способствует поддержанию адекватного уровня страха и активности. Мыши, лишённые других компонентов рецептора к IL-15 характеризуются рядом неврологических нарушений. Действуя в гипоталамусе, IL-15 участвует в контроле метаболизма, циркадных ритмов, температуры тела. Действуя в гиппокампе, он способствует формированию памяти. IL-15 вовлечён в нейрогенез (Pan et al., 2013).

Повышенная экспрессия IL-15 ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями, болезнью Альцгеймера, диабетом I типа, лейкозом из больших гранулярных лимфоцитов, он вовлечён в патогенез острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза. Анти-IL-15-терапия может быть использована для предотвращения отторжения имплантов (Patidar, Yadav, Dalai, 2016).

IL-15 рассматривается, как лекарственное средство, при лечении ВИЧ-инфекции, туберкулёза и малярии, поскольку он поддерживает T-клеточное звено иммунитета и NK-клетки, а также способствует гуморальному ответу. IL-15 может быть применён как адъювант при вакцинации против ряда патогенов, включая вирус гриппа, *Toxoplasma gondii* и другие (Patidar, Yadav, Dalai, 2016). IL-15 – перспективное средство при лечении злокачественных новообразований, благодаря комплексному действию на клетки, участвующие в реализации противоопухолевого иммунного ответа. Повышение эффективности IL-15 как противоопухолевого препарата может быть достигнуто за счёт увеличения времени полужизни в организме, минимизации побочных эффектов, применения IL-15 в комплексе с другими средствами (Jakobisiak,

Golab, Lasek, 2011; Van den Bergh, Van Tendeloo, Smits, 2015; Robinson, Schluns, 2017).

Перспективной областью применения IL-15 является разработка и получение биомедицинских клеточных продуктов на основе генетически модифицированных лимфоцитов, несущих химерный рецептор к опухолевым антигенам (CAR-T cells). В таком случае IL-15 (вместе с IL-2 и IL-7) используется для экспансии культур трансдуцированных вирусными векторами Т-лимфоцитов и, иногда, NK-клеток.

### **Список литературы**

Arenas-Ramirez N., Woytschak J., Boyman O. // Trends in Immunology (2015), 36(12): 763

Doersch K.M., DelloStritto D.J., Newell-Rogers M.K. // Exp Bio Med (2017), 242(4): 384

Collins R.A. et al. // Vet Immunol Immunopathol (1994), 40(4): 313

Levashov P.A. et al. // Biochemistry (2012), 77(11): 1312

Liao W., Lin J.-X., Leonard W.J. // Curr Opin Immunol (2011), 23(5): 598

Liao W., Lin J.-X., Leonard W.J. // J Immuni (2013), 38(1): 13

McKay D.B. // Science (1992), 257(5068): 412 (<http://www.rcsb.org/structure/3INK>)

Pan et al., 2013

Patidar, Yadav, Dalai, 2016

Tang A., Harding F. // Cytokine: X (2019), 1(1): 10001

Reih A., Szepietowski J.C. // Mediators of Inflammation (2007): ID64727

Ross S.H., Cantrell D.A. // Annu Rev Immunol (2018), 36: 411

<https://www.uniprot.org/uniprot/P60568>

<https://omim.org/entry/147680?search=Interleukin%20&highlight=%22interleukin%20%22%20%20interleukin#mapping> (режим доступа: <https://tinyurl.com/s72bq22>)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3558>

<b>000 «Диаэм»</b>		Москва ул. Магаданская, д. 7, к. 3 ■ тел./факс: (495) 745-0508 ■ <a href="mailto:sales@dia-m.ru">sales@dia-m.ru</a>		<a href="http://www.dia-m.ru">www.dia-m.ru</a>	
<b>С.-Петербург</b> +7 (812) 372-6040 <a href="mailto:spb@dia-m.ru">spb@dia-m.ru</a>	<b>Новосибирск</b> +7 (383) 328-0048 <a href="mailto:nsk@dia-m.ru">nsk@dia-m.ru</a>	<b>Воронеж</b> +7 (473) 232-4412 <a href="mailto:vrn@dia-m.ru">vrn@dia-m.ru</a>	<b>Йошкар-Ола</b> +7 (927) 880-3676 <a href="mailto:nba@dia-m.ru">nba@dia-m.ru</a>	<b>Красноярск</b> +7 (923) 303-0152 <a href="mailto:krsk@dia-m.ru">krsk@dia-m.ru</a>	
<b>Казань</b> +7 (843) 210-2080 <a href="mailto:kazan@dia-m.ru">kazan@dia-m.ru</a>	<b>Ростов-на-Дону</b> +7 (863) 303-5500 <a href="mailto:rnd@dia-m.ru">rnd@dia-m.ru</a>	<b>Екатеринбург</b> +7 (912) 658-7606 <a href="mailto:ekb@dia-m.ru">ekb@dia-m.ru</a>	<b>Кемерово</b> +7 (923) 158-6753 <a href="mailto:kemerovo@dia-m.ru">kemerovo@dia-m.ru</a>	<b>Армения</b> +7 (094) 01-0173 <a href="mailto:armenia@dia-m.ru">armenia@dia-m.ru</a>	