



## Интерлейкин-2 человека, ИЛ-2 (англ. Interleukin-2, IL-2)

Альтернативное название: фактор роста Т-клеток (англ. T-cell growth factor, TCGF).

Интерлейкин 2 – цитокин, обладающий плейотропными свойствами и обеспечивающий регуляцию нескольких функциональных ответов клеток мишеней. Он индуцирует пролиферацию Т-клеток (действуя как фактор роста) и синтез эффекторными Т-клетками цитокинов, таким образом обеспечивая эффекторный ответ. IL-2 также является ключевым фактором для развития, экспансии и поддержания регуляторных Т-клеток, что играет важную роль в обеспечении баланса и регуляции иммунного ответа, предотвращении аутоиммунных заболеваний. Интерлейкин 2 способен активировать и целый ряд других клеток (В-лимфоциты, НК-клетки, нейтрофилы), запускать в них процессы активации и экспрессии генов рецепторов, синтез эффекторных молекул и пути фосфорилирования множества внутриклеточных белков.

Белок кодируется геном *IL2*. Цитогенетическая локализация гена: 4q27;

Геномные координаты: chr4:122,449,478-122,456,494.

Гомология с *IL-2* кролика *Oryctolagus cuniculus* составляет 80,1%; свиньи *Sus scrofa* – 71,4%; крысы *Rattus norvegicus* – 66,2%; быка *Bos taurus* – 62,5%; мыши *Mus musculus* – 57,8% (по результатам поиска гомологов программой blastp в базе UniProt). Известно, что рекомбинантный IL-2 человека способен поддерживать пролиферацию Т-лимфоцитов быка, свиньи, мыши (Collins R.A. et al., 1994).

Предшественник IL-2 состоит из 153 аминокислотных остатков, сигнальный пептид занимает позиции 1—20. В структуре зрелого белка, состоящего из 133 аминокислотных остатков, присутствуют 4 альфа-спирали, одна дисульфидная связь. Природный интерлейкин-2 человека имеет гликозилированный остаток Thr-23 (номер указан с учётом сигнальной последовательности).

Интерлейкин-2 синтезируется, главным образом, CD4+ Т-клетками в ответ на антигенную и митогенную стимуляцию. В меньших количествах производится CD8+ Т-клетками, НК-клетками (натуральными киллерами), дендритными и тучными клетками. Продуцируется некоторыми модельными клеточными линиями (например, Т-клеточная лимфома MOLT-4).

Клетки-мишени IL-2: CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты, В-лимфоциты, НК-клетки, нейтрофилы.

Эффекты интерлейкин-2 опосредованы взаимодействием с рецептором – IL-2R. IL-2R формируется тремя цепями: цепь  $\alpha$  (IL-2R $\alpha$ , CD25, известная также как Tac-антиген), цепь  $\beta$  (IL-2R $\beta$ , CD122), субъединица  $\gamma$  ( $\gamma$ c, CD132). Последняя является общей субъединицей рецепторов к интерлейкинам 2, 4, 7, 9, 15, 21, формирующим семейство интерлейкина-2. Большинство биологических эффектов IL-2 опосредовано высокоаффинным взаимодействием с полной формой рецептора. Известны более низкоаффинные взаимодействия, которые происходят между IL-2 и рецептором без компонента CD25 или только с компонентом CD25. Связывание IL-2R с лигандом приводит к запуску нескольких внутриклеточных сигнальных путей (Ross, Cantrell, 2018; Liao, Lin, Leonard, 2013).

IL-2R $\beta$  соединён с JAK1,  $\gamma$ c-субъединица – с JAK3. JAK фосфорилируют соответствующие субъединицы рецептора, что ведёт к привлечению белков STAT, после чего JAK фосфорилируют белки STAT. В случае IL-2-индуцированного сигналинга в качестве

транскрипционных факторов выступают в основном белки STAT5A и STAT5B, но также могут быть вовлечены STAT1 и STAT3. После фосфорилирования происходит димеризация белков STAT, в результате чего они транслоцируются в ядро и функционируют как транскрипционные факторы, взаимодействуя с сайтом GAS (gamma-interferon-activated sequence). STAT5 регулируют экспрессию ряда генов, включая FoxP3, Il2ra, Il4ra, Il12rb и других.

Фосфорилирование Tyr-341 в составе IL-2R $\beta$  ведёт к рекрутированию SHC1, его фосфорилированию и запуску классического MAPK-пути.

Активация IL-2R ведёт также к запуску нескольких путей внутриклеточного сигналинга, участвующих в регуляции метаболизма клетки-мишени: синтез белков-транспортёров лейцина, глюкозы (GLUT1 и GLUT3), ионов железа, ферментов биосинтеза холестерина. IL-2 запускает пути фосфорилирования многих клеточных субстратов, в том числе белков цитоскелета, транспортных белков, белков, участвующих в процессах трансляции и целого ряда других.

IL-2 синтезируется CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами в ответ на антигенную и митогенную стимуляцию и демонстрирует плеiotропное действие. Влияя на экспрессию рецепторов и транскрипционных факторов и действуя в синергизме с другими цитокинами, IL-2 способствует дифференцировке Т-лимфоцитов в различные субпопуляции. Совместно с интерлейкином-12 он обеспечивает поляризацию Т-лимфоцитов в направлении Th1 (Т-хелперы первого типа). Совместно с интерлейкином-4 – в направлении Th2 (Т-хелперы второго типа). Совместно с TGF- $\beta$  – в направлении Treg с фенотипом FoxP3<sup>+</sup>, которые в свою очередь участвуют в регуляции аутоиммунных процессов. Супрессирует дифференцировку в направлениях Th17 и Tfh. IL-2 супрессирует дифференцировку CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в субпопуляции Th17 (Т-хелперы третьего типа) и Tfh (фолликулярные Т-хелперы) (Ross, Cantrell, 2018; Liao, Lin, Leonard, 2011).

IL-2 в высоких дозах обеспечивает терминальную дифференцировку эффекторных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), усиливая синтез ими IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , лимфотоксина  $\alpha$ , а также цитолитических молекул гранзима В и перфорина. В низких дозах IL-2 способствует образованию CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток памяти (Ross, Cantrell, 2018).

Интерлейкин-2 способствует пролиферации В-лимфоцитов и усиливает выработку ими антител; способствует пролиферации NK-клеток, повышает продукцию цитокинов и усиливает их цитолитическую активность, усиливает производство цитокинов нейтрофилами (Liao, Lin, Leonard, 2011).

IL-2 проявляет антимикробную активность в отношении *E. coli*. (Levashov et al., 2012).

Недостаточность рецепторной субъединицы  $\gamma_c$  и JAK3 ассоциирована с тяжёлым комбинированным иммунодефицитом. На ранней фазе Т-клеточной лейкемии/лимфомы у взрослых наблюдается аутокринно поддерживаемый рост CD4<sup>+</sup> Т-клеток с участием IL-2 и IL-2R. Возможно участие IL-2 и других цитокинов в патогенезе псориаза. IL-2 обнаружен в иммунореактивных клетках в увеличенных количествах в случае зудящих поражений при псориазе в сравнении с незудящими (Reih, Szepietowski, 2007). IL-2 участвует в заживлении ран, действуя системно и локально: усиливая иммунный ответ, влияя на секрецию факторов роста, стимулируя реваскуляризацию раны совместно с INF- $\alpha$  и ремоделирование матрикса соединительной ткани (Doersch, DelloStritto, Newell-Rogers, 2017).

В целом, основные сферы терапевтического использования IL-2 – лечение злокачественных опухолей и аутоиммунных заболеваний. Терапевтическая форма IL-2 – aldesleukin, доступная в виде препарата Proleukin® (Chiron) одобрена FDA для лечения почечно-клеточной

карциномы и метастатической меланомы. Есть несколько других перспективных препаратов рекомбинантного IL-2, например, Ронколейкин. Идёт разработка мутеинов со сниженными побочными эффектами. Главными сложностями при терапевтическом использовании IL-2 являются токсичность белка в высоких физиологических концентрациях (узкое терапевтическое окно) и плейотропность (Tang, Harding, 2019). В настоящее время ведётся разработка комплексов IL-2/mAb, связывающихся либо с клетками с высоким содержанием CD122 или CD25, что определяет специфику иммуномодулирующего действия (Arenas-Ramirez, Woytschak, Boyman, 2015). Отдельные разработчики предлагают использовать IL-2 местно для стимуляции регенерации при заживлении ран.

Перспективной областью применения IL-2 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-2 (вместе с IL-15 и IL-7) используется для экспансии культур трансдуцированных вирусными векторами Т-лимфоцитов и, иногда, НК-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>)

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%20%20interleukin#mapping> (режим доступа: <https://tinyurl.com/s72bq22>)

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

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