



## Интерлейкин 7 человека ИЛ-7 (англ. Interleukin-7, IL-7).

IL-7 – гемопоэтический ростовой фактор, который стимулирует дифференцировку Т-лимфоцитов и поддерживает гомеостаз наивных Т-клеток и Т-клеток памяти. Возможно, IL-7 человека участвует в регуляции постнатального развития В-лимфоцитов.

IL-7 играет важную роль в развитии вторичных лимфоидных органов.

Гомология с IL-7 крысы *Rattus norvegicus* составляет 62,1%; мыши *Mus musculus* – 61,5% (по результатам поиска гомологов программой blastp в базе UniProt).

IL-7 человека и мыши демонстрируют межвидовую кросс-реактивность (Barata et al., 2006).

Белок кодируется геном *IL7*. Цитогенетическая локализация гена: 8q21.13;

Геномные координаты: 78,675,869-78,806,829.

IL-7 синтезируется в виде пропептида, сигнальная последовательность в котором занимает позиции 1—25. Каноническая последовательность зрелого белка состоит из 152 аминокислотных остатков. Пространственная структура IL-7 представляет собой связку из 4  $\alpha$ -спиралей «вверх-вверх-вниз-вниз» с двумя петлями. В структуре природного белка присутствуют 3 дисульфидные связи, три остатка аспарагина гликозилированы.

IL-7 экспрессируется в стромальных клетках костного мозга, лимфатических узлов, эпителиальных клетках кишечника и дыхательных путей, в железистых клетках аппендикса, в поперечно-полосатой мышечной ткани скелетных мышц и клеток сердца, в гладкомышечных клетках, клетках щитовидной и паращитовидных желёз, надпочечников и множеством клеток других типов. IL-7 также продуцируется клеточными линиями HMC-1, HEL, HDLM-2 (лимфоидные) и другими.

Эффекты IL-7 опосредованы его взаимодействием с рецептором – IL-7R. Он формируется двумя цепями: цепь  $\alpha$  (IL-7R $\alpha$ , IL-7R, CD127) и цепь  $\gamma$  ( $\gamma$ c, CD132). Последняя является общим компонентом рецепторов к интерлейкинам 2, 4, 7, 9, 15, 21. Высокоаффинное лиганд-рецепторное взаимодействие обеспечивается присутствием обеих цепей, однако возможно низкоаффинное взаимодействие с компонентом CD127. При связывании с лигандом происходит гетеродимеризация цепей рецептора и активация киназ JAK1, ассоциированной с IL-7R $\alpha$ , и JAK3, ассоциированной с  $\gamma$ c. Фосфорилирование субъединиц рецептора этими киназами ведёт к привлечению белков STAT5A и STAT5B и, в меньшей степени, STAT1 и STAT3. Затем белки STAT димеризуются, транслоцируются в ядро и стимулируют экспрессию ряда генов, контролирующих выживание клеток и пролиферацию: BCL-XL, c-myc, циклины типа D. Возможно, IL-7 также запускает сигнальный каскад PI3K/AKT, что ведёт к экспрессии генов белков-транспортёров GLUT-1 и трансферрина, а также ингибированию апоптотических белков и белка p27, являющегося ингибитором клеточного цикла. Связывание IL-7 с рецептором также приводит к стабильной экспрессии гена белка Cdc25A, что способствует пролиферации Т-лимфоцитов (Kittipatarin, Khaled, 2007).

IL-7 человека играет важную роль в развитии и гомеостазе Т-лимфоцитов. Мутации в генах IL-7R $\alpha$ ,  $\gamma$ c, JAK3 приводят к снижению количества Т-лимфоцитов и развитию синдрома тяжёлого комбинированного иммунодефицита (ТКИН), при этом количество В-лимфоцитов и натуральных (естественных) киллеров остаётся нормальным (Lundström, Fewkes, Mackall, 2012). У мышей IL-7 необходим для развития и Т-, и В-клеток. Исследования *in vitro* показали, что у человека IL-7 может участвовать в постнатальном развитии В-клеток (Ceredig, Rolink, 2012).

IL-7R экспрессируется в лимфоидных клетках врождённого иммунитета (ILC), а именно в клетках-индукторах лимфоидной ткани (LTi, ROR $\gamma$ t<sup>+</sup> ILC) и в натуральных хелперах (NH, нуоциты), но не в натуральных (естественных) киллерах (NK). Наиболее хорошо изучены эффекты IL-7 на LTi-клетки. IL-7 стимулирует появление LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2 на поверхности LTi-клеток, что необходимо для развития и нормального формирования вторичных лимфоидных органов. IL-7-сигналинг строго необходим для развития Пейеровых бляшек, но не лимфатических узлов. Он также необходим для нормального постнатального развития

лимфоидной ткани кишечника. IL-7 участвует в развитии клеток с фенотипом NKR+RORγt+, не относящиеся к NK-линии и не являющиеся незрелой формой NK-клеток. IL-7 стабилизирует экспрессию RORγt ILC-клетками. Микробиота кишечника способствует продукции IL-7 клетками эпителия кишечника (Vonarbourg, Diefenbach, 2012).

Повышенный уровень IL-7 наблюдается при лимфопении. Несколько вариантов однонуклеотидного полиморфизма гена IL7R ассоциированы с аутоиммунными заболеваниями: рассеянный склероз, диабет I типа, первичный билиарный холангит, язвенный колит, саркоидоз. Мутации в генах, контролирующих IL-7-сигналинг, встречаются при T- и B-клеточном остром лимфобластном лейкозе (Lundström, Fewkes, Mackall, 2012).

IL-7 – перспективное терапевтическое средство. Введение препарата рекомбинантного человеческого IL-7 в организм человека приводит к повышению количества циркулирующих T-лимфоцитов пропорционально дозе препарата. Особенно значительно повышается количество недавних эмигрантов из тимуса, наивных T-клеток и центральных T-клеток памяти. Количество клеток T-reg (CD4+FOXP3+) не изменяется, но их относительное количество снижается. Введение рекомбинантного IL-7 влияет на клеточный цикл T-лимфоцитов: количество делящихся клеток возрастает с 5% до 50% от всего пула T-клеток. Время полужизни рекомбинантного IL-7 в организме человека составляет 7—23 часов, некоторые фармакодинамические эффекты проявляются после клиренса препарата (Lundström, Fewkes, Mackall, 2012).

Перспективной областью применения IL-7 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-7 (вместе с IL-2 и IL-15) используется для экспансии культур трансдуцированных вирусными векторами T-лимфоцитов.

## Использованная литература

- Barata et al. // Exp Hematol (2006), 34(9): 1133  
Ceredig R., Rolink A.G. // Semin Immunol (2012), 24(3): 159  
Kittipatarin C., Khared A.R. // Cytokine (2007), 39(1): 75  
Lundström W., Fewkes N.M., Mackall C.L. // Semin Immunol (2012), 24(3): 218  
McElroy C.A., Dohm J.A., Walsh S.T.R. // Structure (2009), 17(1): 54  
(<https://www.rcsb.org/structure/3DI3>)  
Vonarbourg C., Diefenbach A. // Semin Immunol (2012), 24(3): 165  
<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000104432-IL7/tissue>  
<https://www.uniprot.org/uniprot/P13232>  
<https://omim.org/entry/146660?search=IL7&highlight=il7>

<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>	