

ROLA INTERLEUKINY 15 W PATOGENEZIE ORAZ TERAPII CHOROÓB CZŁOWIEKA

ROLE OF INTERLEUKIN 15 IN PATHOGENESIS AND THERAPY OF HUMAN DISEASES

Grzegorz Władysław BASAK^{1,2}, Witold LASEK¹

¹Zakład Immunologii, Centrum Biostruktury oraz ²Katedra i Klinika Hematologii,
Onkologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie

Streszczenie: Interleukina 15 (IL-15) jest cytokiną o silnym działaniu na układ odpornościowy, wpływającą na patogenezę wielu chorób człowieka. W warunkach naturalnych uczestniczy w obronie przeciwwirusowej, w tym w zakażeniu wirusem HIV. IL-15 odgrywa także istotną rolę w wielu procesach autoimmunizacyjnych, zwłaszcza w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Potencjalne strategie terapeutyczne mogą zmierzać w kierunku zahamowania jej funkcji. Podobnie, aktywność IL-15 może wpływać na proces odrzucania przeszczepów narządowych. W przypadku przeszczepiania komórek macierzystych, z jednej strony może odpowiadać za reakcję przeszczep przeciwko gospodarzowi, z drugiej strony jednak może nasilać reakcję przeszczep przeciwko nowotworowi oraz przyspieszać odnowę parametrów układu odpornościowego. W reakcjach alergicznych, IL-15 może wprawdzie hamować ostre reakcje, jednak z drugiej strony może nasilać reakcje przewlekłe. W artykule omówiono wyniki dotychczasowych badań nad rolą IL-15 w procesach patologicznych oraz wynikające z nich możliwości działania terapeutycznego.

Słowa kluczowe: interleukina 15, HIV, reumatoidalne zapalenie stawów.

Summary: Interleukin 15 (IL-15) is a cytokine with strong impact on immunological system, that affects pathogenesis of multiple human disorders. Naturally, it participates in antiviral defence. Infected peripheral blood mononuclear cells secrete IL-15 which, *via* its impact on NK cells and T lymphocytes, exerts antiviral properties. IL-15 may find its application in HIV infection treatment. Stimulating proliferation of antigen-activated T cells and inhibiting their apoptosis, IL-15 may counteract AIDS-associated lymphocytopenia. It may directly and indirectly influence anti-HIV reactions: enhancing CD8⁺ T cell and NK cell responses as well as increasing secretion of chemokines, which act competitively with HIV molecules. However, there are several concerns regarding IL-15 as factor stimulating HIV replication. IL-15 plays an important role in many autoimmune processes. In rheumatoid arthritis, IL-15 is extensively secreted by synoviocytes. It supports chemotaxis of inflammatory cells to affected joints and directly stimulates secretion of proinflammatory cytokines. Novel therapeutic strategies for rheumatoid arthritis may involve inhibition of IL-15 function. IL-15 seems to play an important role in the pathogenesis of other autoimmune disorders such as colitis ulcerosa, Crohn's disease, multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Similarly, IL-15

may contribute to the process of solid organ transplant rejection and may constitute for a target of future immunosuppressive therapies. In case of stem cell transplantation, IL-15 may exacerbate graft-versus-host reaction, but also enhance graft-versus-tumour reaction and shorten time to renewal of immunological parameters. During allergic reactions, IL-15 seems to inhibit acute response, but also potentiates chronic reactions. The article describes results of former investigations on IL-15 functions in pathological processes and resulting possibilities of therapeutic approaches.

Key words: interleukin 15, HIV, rheumatoid arthritis.

Wykaz skrótów: **ADCC** (*antibody dependent cellular cytotoxicity*) – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał; **AICD** (*activation induced cell death*) – śmierć komórki indukowana jej aktywacją; **BMT** (*bone marrow transplantation*) – zabieg przeszczepienia szpiku kostnego; **CNAR** (*CD8⁺ cell noncytotoxic anti-HIV response*) – zjawisko hamowania replikacji wirusa HIV przez limfocyty T CD8⁺ bez zabijania zakażonej komórki; **CsA** – cyklosporyna A; **CU** (*colitis ulcerosa*) – wrzodziejące zapalenie jelita grubego; **DLE** (*discoid lupus erythematosus*) – skóra, krążkowa postać tocznia rumieniowatego; **EBV** – wirus Ebsteina-Barr; **ER** (*enterocolitis regionalis*) – choroba Leśniowskiego-Crohna; **FK-506** – takrolimus; **GM-CSF** – czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytarno-makrofagalnych; **GvHD** (*graft versus host disease*) – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; **GvT** (*graft versus tumour*) – reakcja przeszczep przeciwko nowotworowi; **HAART** (*highly active antiretroviral therapy*) – trójkowa terapia antyretrowirusowa stosowana w przypadku zakażenia wirusem HIV; **HHV** (*human herpes virus*) – ludzki herpeswirus; **HSV** (*herpes simplex virus*) – wirus opryszczki zwykłej; **IEL** (*intraepithelial lymphocytes*) – limfocyty śród nabłonkowe; **IFN- γ** – interferon γ ; **IL** – interleukina; **NKT** (*natural killer T cell*) – komórka NKT; **PBMC** (*peripheral blood mononuclear cells*) – komórki jednojądrzaste krwi obwodowej; **PBSCT** (*peripheral blood stem cell transplantation*) – zabieg przeszczepienia komórek macierzystych izolowanych z krwi obwodowej; **RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów; **SCID** (*severe combined immunodeficiency*) – ciężki, złożony zespół upośledzenia odporności; **SLE** (*systemic lupus erythematosus*) – toczeń układowy rumieniowaty; **SM** (*sclerosis multiplex*) – stwardnienie rozsiane; **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworów α .

WSTĘP

Interleukina 15 (IL-15) jest cytokiną zdolną do stymulacji i podtrzymywania wzrostu zależnych od IL-2 komórek linii limfocytarnej CTLL, przy braku IL-2 [19], z czym wiązało się jej odkrycie. W związku z tym wykazuje ona szereg właściwości wspólnych z IL-2, bowiem cytokiny te wykorzystują wspólny receptor IL-2/15R $\beta\gamma$. Jednak IL-15 ma także swój unikalny receptor IL-15R α , co wpływa na jej liczne, odrębne funkcje. IL-15 oddziałuje zarówno na mechanizmy odporności swoistej, jak i nieswoistej. Jest uważana za podstawowy czynnik w procesach dojrzewania i aktywacji komórek NK [59], wzmacnia ich cytotoksyczność [21] i wydzielanie przez nie IFN- γ [22]. IL-15 jest również istotnym czynnikiem w procesie różnicowania komórek NKT [80].

IL-15 uczestniczy w rozwoju optymalnej odpowiedzi nabytej, ze strony limfocytów T. W przeciwieństwie do IL-2, która indukuje proces śmierci aktywowanych limfocytów (AICD – *activation-induced cell death*), IL-15 hamuje to zjawisko [66]. IL-15 (lecz nie IL-2) odgrywa główną rolę w inicjacji proliferacji limfocytów T *in vivo* [57] i oddziałuje na nie chemotaktycznie [110]. IL-15 przyczynia się do tzw. homeostatycznej proliferacji [40] oraz wydłużenia czasu przeżycia limfocytów T pamięci CD8⁺ [111], jak również wzmacnia ich funkcje efektorowe [108]. Będąc czynnikiem niezbędnym do

wczesnej aktywacji komórek dendrytycznych [81], IL-15 wzmacnia także prezentację antygenów.

IL-15 w sposób wszechstronny wpływa na układ odpornościowy, co związane jest także z oddziaływaniem na pozostałe układy i narządy. Poniżej opisana została rola IL-15 w różnych stanach chorobowych.

INFEKCJE WIRUSOWE

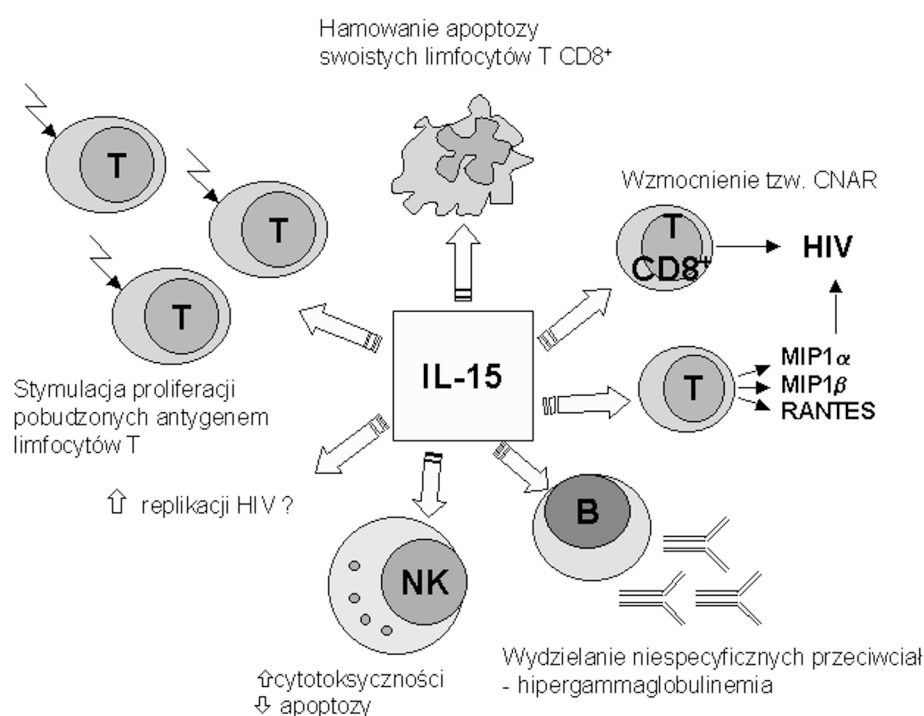
Wirusy są jednym z czynników indukujących wydzielanie IL-15 przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (*peripheral blood mononuclear cells* – PBMC), które w przebiegu infekcji wirusowej jako pierwsze wydzielają tę cytokinę [32]. Związane jest to z obecnością w promotorze genu dla IL-15 tzw. obszaru indukowalnego przez wirusy („*virus-inducible region*”) [10]. Wydzielana przez PBMC IL-15 bezpośrednio przyczynia się do aktywacji działających przeciwwirusowo komórek NK, co wykazano w warunkach zakażenia PBMC *in vitro* wirusami HHV-6 [35], HHV-7 [8], HSV, EBV oraz RSV [32]. Oprócz bezpośredniego wpływu na cytotoksyczność komórek NK, IL-15 działa także pośrednio, przez indukcję wydzielania IFN- γ przez komórki NK i limfocyty T CD4⁺ [42]. Prawdopodobnie w ten sposób IL-15 przyczynia się także do obniżenia replikacji wirusa HSV-1 w zainfekowanych komórkach [4]. O aktywności przeciwwirusowej IL-15 świadczy także zwiększona podatność myszy IL-2/15R $\beta^{-/-}$ na uogólnione zakażenie wirusem HSV-2 [104]. Podobnie, iniekcje IL-15, poprzez zwiększenie liczby komórek NK oraz specyficznych limfocytów T typu Th1, pozwoliły na wyraźne obniżenie śmiertelności myszy typu dzikiego zakażonych wirusem HSV-2 [104]. Także myszy transgeniczne, wykazujące zwiększoną ekspresję IL-15 w keratynocytach, wykazywały znacznie łagodniejsze zmiany skórne zarówno po infekcji pierwotnej, jak też reinfekcji wirusem HSV-1 niż myszy typu dzikiego [61]. Ponadto, myszy transgeniczne wytwarzały wysoki poziom przeciwciał anti-HSV [61]. Ostatnio Gill i wsp. wykazali jednak, że IL-15 przyczynia się do obrony przed infekcją HSV-2, także w mechanizmie niezależnym od komórek NK i NKT [37].

W przebiegu ostrej infekcji wirusowej, IL-15 podtrzymuje tzw. homeostatyczną proliferację powstałych w wyniku pierwotnej odpowiedzi immunologicznej limfocytów T CD8⁺ [15, 109]. Jednak w sytuacji przewlekłego zakażenia wirusowego, homeostatyczna proliferacja limfocytów pamięci T CD8⁺ wydaje się nie zależeć od IL-15 [76]. Przypuszczalnie, IL-15 może pełnić w organizmie także zadanie profilaktyczne. Wykazano na modelu mysim, że w przebiegu indukowanego wirusem HSV zapalenia rogówki jednego oka, w oku drugim syntetyzowana jest IL-15. Co interesujące, dochodzi do tego już w chwili, gdy wirus pojawia się w zwoju nerwu trójdzielnego, a więc potencjalnie mógłby zainfekować drugie oko [24]. Przypuszczalnie, mechanizmy obronne związane z wydzielaniem IL-15 mogą także przyczyniać się do wystąpienia objawów chorobowych. Jako przykład może służyć mielopatia związana z ludzkim wirusem T-limfotropowym typu I/tropikalna spastyczna parapareza (HAM/TSP). W chorobie tej dochodzi do reakcji zapalnej w ośrodkowym układzie nerwowym, związanej z wysoką liczebnością limfocytów T CD8⁺ w konsekwencji zakażenia wirusem

HTLV-1. Najprawdopodobniej wirus ten bezpośrednio stymuluje wydzielanie IL-15 przez zainfekowane limfocyty T, która w sposób auto- i parakrynnny nasila ich proliferację [9].

IL-15 może znaleźć zastosowanie jako adiuwant szczepionek przeciwwirusowych. Udowodniono m.in., że nasila ona skuteczność szczepienia przeciwko wirusowi grypy w modelu mysim [55]. Podobnie, zaobserwowano, że donosowe podanie plazmidu kodującego IL-15, łącznie z plazmidem kodującym antygen wirusa HSV wywołuje znaczne nasilenie odpowiedzi pierwotnej i wtórnej ze strony limfocytów T $CD8^+$ oraz odpowiedzi humoralnej [103].

IL-15 jest czynnikiem istotnie wpływającym na przebieg zakażenia wirusem HIV, bierze się ją pod uwagę także w próbach immunoterapii tej infekcji. Początkowo zaobserwowano, że IL-15 nasila proliferację pobudzonych antygenem limfocytów T izolowanych od pacjentów HIV^+ . Sugerowano więc możliwość przeciwdziałania



RYCINA 1. Właściwości IL-15, istotne dla przebiegu zakażenia wirusem HIV. IL-15 stymuluje proliferację pobudzonych antygenem limfocytów T, co może przyczyniać się do nasilenia odporności przeciwko różnym patogenom, w tym również HIV. Poprzez hamowanie apoptozy swoistych przeciwwirusowo limfocytów T $CD8^+$, z jednej strony IL-15 zapobiega limfopenii i nasila odpowiedź przeciwko HIV, z drugiej strony jednak umożliwia przetrwanie wirusa w zakażonych limfocytach. Może nasilać odpowiedź typu CNAR ($CD8^+$ cell noncytotoxic anti-HIV response), dzięki której limfocyty te hamują proliferację wirusa. Zwiększona pod wpływem IL-15 synteza chemokin hamuje rozprzestrzenianie się wirusa przez zablokowanie wspólnych receptorów. Poprzez stymulację limfocytów B, IL-15 może nasilać niespecyficzną hipergammaglobulinemię w przebiegu infekcji. Duże nadzieje wiąże się z aktywacją działających przeciwwirusowo komórek NK. Istnieje jednak prawdopodobieństwo, że IL-15 może nasilać replikację wirusa

limfopenii towarzyszącej infekcji HIV za pomocą IL-15 [96]. Limfocyty T $CD8^+$, odgrywające podstawową rolę w odpowiedzi przeciwko wirusowi HIV, bardzo łatwo podlegają apoptozie. Wykazano natomiast, że IL-15 hamuje zarówno spontaniczną, jak też indukowaną przez CD95/Fas apoptozę specyficznych w stosunku do wirusa HIV limfocytów pamięci $CD8^+$. Aktywuje te komórki, wzmacnia ich właściwości cytotoksyczne jak również nasila wydzielanie $IFN-\gamma$ [72]. Ostatnio odkryto właściwość limfocytów $CD8^+$, dzięki której mogą one hamować replikację wirusa bez zabijania zakażonej komórki – zjawisko to nazwano CNAR (*CD8⁺ cell noncytotoxic anti-HIV response*). Wykazano, że przyczyną CNAR jest wydzielanie IL-15 przez DC. Podobnie, podanie IL-15 powoduje wzmocnienie efektu CNAR [23]. IL-15 może także przyczyniać się do kontroli infekcji wirusem HIV poprzez indukcję wydzielania chemokin MIP-1 α , MIP-1 β i RANTES przez limfocyty T pacjentów HIV⁺. Chemokiny te mogą bowiem kompetycyjnie blokować receptory, z którymi wiąże się wirus [36] (ryc. 1).

W zaawansowanym stadium infekcji wirusem HIV dochodzi do niedoboru lub braku limfocytów pomocniczych $CD4^+$, podobnie jak wydzielanej przez nie IL-2. Natomiast wciąż można wykryć limfocyty cytotoksyczne, aktywne w stosunku do wirusa. Prawdopodobnie przyczynia się do tego zachodząca w opisanym stadium choroby oligoklonalna proliferacja limfocytów $CD8^+$ w narządach obwodowych, m.in. w płucach. Zasugerowano model, według którego IL-15, wydzielana przez makrofagi znajdujące się w tych narządach, wpływa na utrzymanie populacji limfocytów cytotoksycznych w stosunku do wirusa HIV oraz na ich aktywację [2]. Jednak w ten sposób IL-15 może bezpośrednio przyczyniać się także do wystąpienia przewlekłego zakażenia wirusem HIV. Wykazano, że podczas ostrej infekcji retrowirusowej limfocyty T $CD8^+$ mające koreceptor CCR5, a więc potencjalnie zakażone, wykazują wysoką podatność na spontaniczną apoptozę, ale także zwiększoną ekspresję mRNA dla IL-15R α . Z drugiej strony, pod wpływem IL-15 dochodzi do zahamowania w nich aktywności kaspazy, wzrasta poziom białka Bcl-2, a limfocyty zaczynają intensywnie proliferować. Zasugerowano, że limfocyty zakażone podczas pierwotnej infekcji mogą przemieszczać się do tkanek, gdzie w obecności IL-15 mogłyby przeżyć, a nawet proliferować, stanowiąc rezerwuuar wirusa [114]. Istnieją dowody, że obwodowa produkcja IL-15 przez zakażone wirusem HIV makrofagi może bezpośrednio wpływać na populację limfocytów T zakażonych pacjentów. W przeciwieństwie do makrofagów izolowanych z pęcherzyków płucnych osób zdrowych, makrofagi izolowane od osób HIV⁺ stale wydzielają IL-15 i $IFN-\gamma$ oraz wykazują ekspresję wszystkich łańcuchów IL-15R jak też cząsteczek kostymulujących CD80 i CD86 [3]. Wydajnie stymulują one proliferację limfocytów bezpośrednio zależną od IL-15 oraz od ekspresji cząsteczek kostymulujących przez makrofagi.

Komórki NK pacjentów HIV⁺ wykazują znacznie obniżoną aktywność cytotoksyczną. Jednak stymulacja tych komórek za pomocą IL-15, poprzez wzrost ekspresji czynnika TRAIL (*tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*) w tych komórkach, pozwala znacznie zwiększyć ich cytotoksyczność w stosunku do komórek zakażonych wirusem HIV [63]. IL-15 może także zwiększać zdolność do cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC) komórek jednojądrzastych pocho-

dzących od pacjentów HIV⁺ [58], jak również hamować apoptozę izolowanych od pacjentów HIV⁺ komórek NK [74]. Zaproponowano więc zastosowanie IL-15 u pacjentów HIV⁺ w celu przywrócenia aktywności komórek NK.

Wraz z postępowaniem infekcji HIV, w surowicy pacjentów wzrasta poziom IL-15, najprawdopodobniej wydzielanej przez monocyty/makrofagi [47]. Zauważono także wyraźny związek podwyższonego stężenia IL-15 ze wzrostem poziomu przeciwciał klasy IgG. Zaproponowano więc, że IL-15 mogłaby wpływać na występowanie częstej u pacjentów HIV⁺ hipergammaglobulinemii [47]. Przypuszczalnie, w późnym stadium choroby, IL-15 może wpływać na poliklonalną aktywację i proliferację limfocytów B, jak też na wydzielanie niespecyficznych przeciwciał [46]. Dzięki temu, IL-15 może przyczyniać się do upośledzenia odpowiedzi humoralnej u pacjentów z AIDS. Zaobserwowano wręcz, że w tych warunkach, IL-15 zapobiega aktywacji i wydzielaniu specyficznych przeciwciał przez aktywowane antygenem limfocyty B [39].

Pacjenci HIV⁺ nie mają w pełni funkcjonalnych granulocytów. Wykazano, że IL-15 może bezpośrednio zwiększać ich żywotność, jak również zdolność do chemotaksji oraz aktywność przeciwrzybiczą zarówno u pacjentów nieleczonych, otrzymujących HAART, jak też opornych na tę terapię [67].

Przypuszczalnie, IL-15 może wpływać pozytywnie na wyniki leczenia antyretrowirusowego. Monocyty pochodzące od pacjentów wykazujących korzystną reakcję na HAART wydzielają znacznie więcej IL-15, a pochodzące od pacjentów opornych na HAART znacznie mniej IL-15, w porównaniu z osobami zdrowymi [30, 36]. Przypuszczalnie u pacjentów z korzystną reakcją, IL-15 może odgrywać rolę w procesie odnowy liczebności populacji limfocytów. Jednocześnie wykazano, że IL-15 może przywracać zdolność do prawidłowego wydzielania IFN- γ przez limfocyty T pacjentów nieleczonych lub opornych na HAART [36].

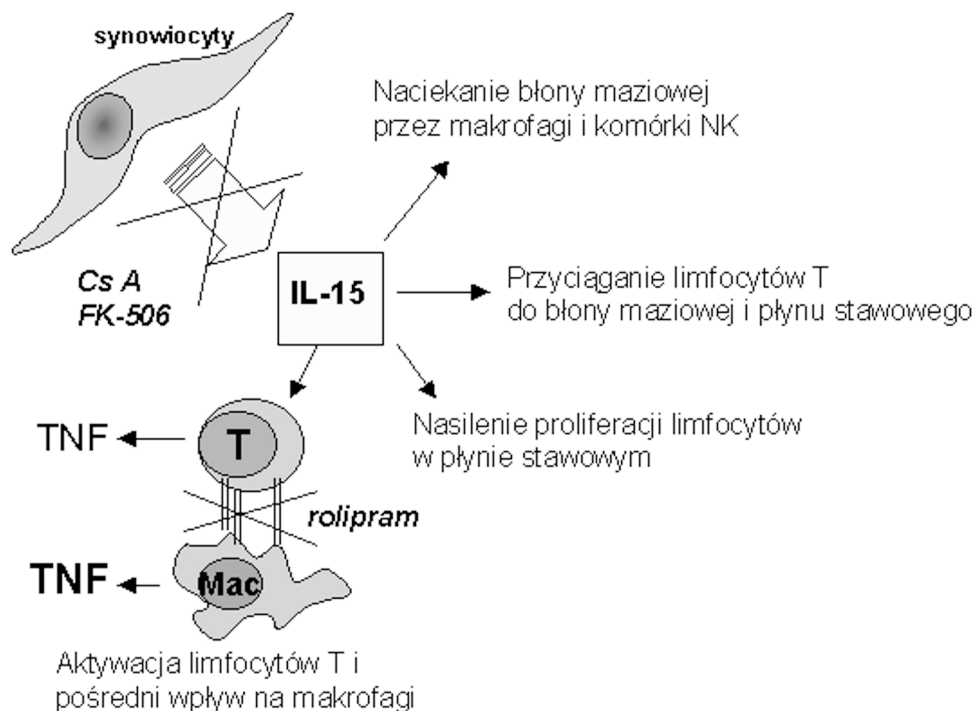
Podjęto próby wzmocnienia odpowiedzi immunologicznej w stosunku do wirusa HIV przy pomocy IL-15. Podawano myszom szczepionki DNA kodujące antygeny gp120 [112] bądź też gp160 [78] wirusa HIV łącznie z plazmidem kodującym IL-15. Uzyskano silną, długotrwałą odpowiedź ze strony specyficznych limfocytów T CD8⁺ oraz produkcję specyficznych przeciwciał. Ponadto, IL-15 nie tylko w znacznym stopniu nasila proliferację i aktywuje specyficzne limfocyty T CD8⁺, wydłuża odpowiedź z ich strony, ale przede wszystkim jest zdolna do tego działania nawet przy wybitnie obniżonej liczebności limfocytów CD4⁺, co jest zjawiskiem leżącym u podstaw AIDS [55]. IL-15 może więc w przyszłości odegrać ważną rolę w strategii szczepienia przeciwko HIV.

Zastosowanie IL-15 w terapii zakażenia wirusem HIV budzi jednak pewne obawy, ze względu na obserwowane w niektórych badaniach nasilenie replikacji wirusa. IL-15 może powodować nawet 100-krotny wzrost replikacji wirusa HIV *in vitro* [14]. Wydaje się jednak, że efekt ten zależy od stanu aktywacji zainfekowanych leukocytów i w związku z tym działanie IL-15 może różnić się w zależności od fazy choroby [14]. Inne badania wykazały natomiast, że wzrost replikacji wirusa nie zależy ani od proliferacji zainfekowanych komórek, ani wydzielania wtórnych cytokin [5]. Zaproponowano, że w przebiegu infekcji, białko Nef wirusa HIV stymuluje wydzielanie endogennej IL-15 przez zainfekowane makrofagi, która z kolei zarówno

nasila replikację wirusa HIV, jak też proliferację niezakażonych leukocytów [88]. Część nowszych badań nie potwierdziła jednak wpływu IL-15 na replikację wirusa HIV [30].

CHOROBY AUTOIMMUNIZACYJNE

mRNA kodujące IL-15 występuje powszechnie w różnych komórkach i tkankach naszego organizmu. Jednak tylko niektóre komórki wydzielają IL-15. Ekspresja IL-15 jest bowiem bardzo ściśle kontrolowana, nie tylko na etapie transkrypcji, ale przede wszystkim na etapie translacji oraz wydzielania cząsteczek białka. Ponadto, wiązanie wydzielanej IL-15 z receptorem o wysokim powinowactwie IL-15R α pozwala na szybkie usunięcie jej z organizmu oraz na ewentualne ujawnianie w formie związanej z receptorem. W ten sposób organizm zabezpiecza się przed działaniem czynnika, który potencjalnie mógłby okazać się dla niego niebezpieczny. Wysoka reaktywność immunologiczna IL-15 sprawia, że mechanizmy regulujące jej ekspresję wydają się



RYCINA 2. W reumatoidalnym zapaleniu stawów, w objętych procesem zapalnym stawach IL-15 jest produkowana głównie przez synowiocyty. Zarówno cyklosporyna A (CsA), jak i takrolimus (FK-506) hamują ten proces. IL-15 wpływa na naciekanie błony maziowej przez makrofagi, komórki NK oraz, przede wszystkim, limfocyty T. Pod jej wpływem, limfocyty T proliferują w płynie maziowym oraz są aktywowane. IL-15 nasila syntezę czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) również przez limfocyty, ale w głównej mierze przez pobudzane przez nie makrofagi. Rolipram poprzez blokowanie interakcji limfocytów i makrofagów hamuje syntezę TNF- α

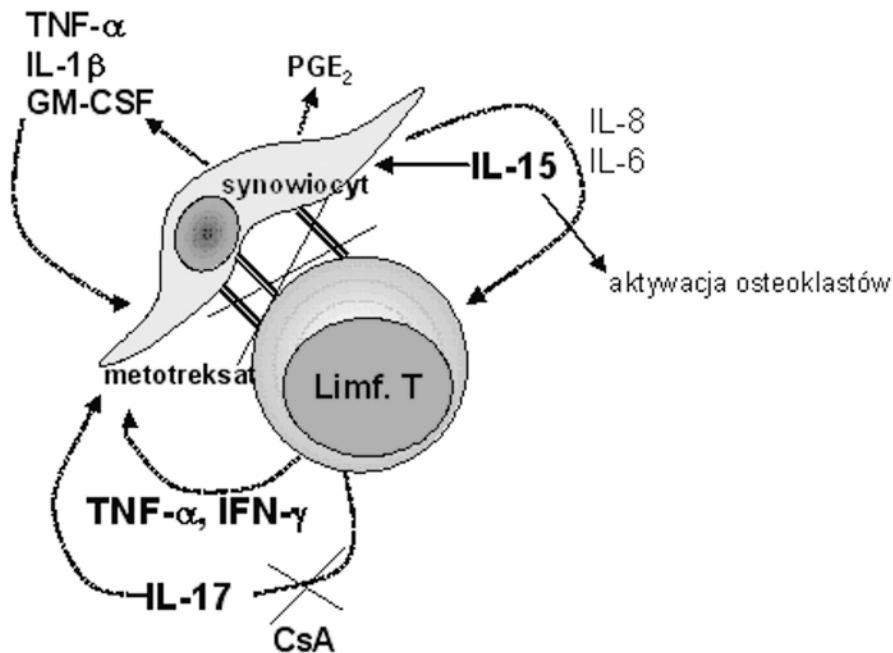
niezbędne, aby nie doszło do patologicznego, nadmiernego pobudzenia komórek układu odpornościowego, także tych autoreaktywnych. Zaburzenia ekspresji IL-15 mogą wywoływać m.in. choroby z autoagresji. Według ostatnich doniesień, IL-15 może być jednym z głównych czynników przyczyniających się do przełamania tolerancji obwodowej autoreaktywnych limfocytów T [64]. Wykazano związek IL-15 z patogenezą szeregu chorób autoimmunizacyjnych.

W płynie stawowym pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) odnotowano wysokie stężenie IL-15 [68]. Za jej produkcję najprawdopodobniej odpowiedzialne są synowioocyty [43]. Wydaje się, że IL-15 może przyciągać komórki nacieku zapalnego, głównie limfocyty T, do błony maziowej i aktywować je – dostawowe podanie IL-15 wywoływało w modelu mysim lokalną reakcję zapalną z naciekiem limfocytów T [68]. Limfocyty izolowane z płynu stawowego dynamicznie proliferują pod wpływem IL-15 [68]. IL-15 wpływa także na naciekanie błony maziowej przez makrofagi i komórki NK [102] (ryc. 2).

Czynnik martwicy nowotworów (TNF- α) jest uważany za jeden z głównych czynników przyczyniających się do patogenezы RZS. Wykazano, że TNF- α jest wydzielany przez pobudzone w wyniku działania IL-15 limfocyty, ale przede wszystkim przez aktywowane przez te limfocyty makrofagi [69]. Aktywacja makrofagów przez limfocyty stymulowane IL-15 zależna jest od bezpośredniego kontaktu tych komórek, w którym pośredniczą cząsteczki powierzchniowe. Fakt ten może zostać wykorzystany w terapii. Leki immunosupresyjne aktywujące kinazę białkową A, m.in. rolipram, obniżają wydzielanie TNF- α przez makrofagi wykorzystując to zjawisko – hamują wywołaną przez IL-15 aktywację limfocytów T i ekspresję ich cząsteczek powierzchniowych [48]. Podobnie cyklosporyna A (CsA), stosowana w leczeniu RZS, zapobiega indukowanej przez IL-15 ekspresji cząsteczek CD69 na powierzchni limfocytów płynu stawowego [83]. CsA oraz FK-506 obniżają także produkcję samej IL-15 przez synowioocyty, często indukując w nich ekspresję działającej przeciwzapalnie IL-10 [26] (zagadnienie cytokin przeciwzapalnych zostało obszernie omówione w [51a]).

U chorych na RZS istnieje pętla wzajemnego oddziaływania i stymulacji pomiędzy synowiocytami a limfocytami T (ryc. 3). Produkowana przez synowioocyty IL-15 indukuje wydzielanie prozapalnych cytokin: TNF- α , IFN- γ i IL-17 przez limfocyty T. Z kolei one wzmagają produkcję IL-15, IL-8 i IL-6 przez synowioocyty. Mechanizm ten zależy także od bezpośredniego kontaktu tych komórek. Metotreksat, przez zmniejszenie adhezji limfocytów do synowiocytów, osłabia tę pętlę wzajemnego oddziaływania [71]. Szczególną rolę przypisuje się indukcji wydzielania IL-17 przez IL-15. IL-17 stymuluje synowioocyty do produkcji licznych prozapalnych czynników: IL-6, IL-8, GM-CSF i PGE₂ [115]. Natomiast CsA hamuje indukowane przez IL-15 wydzielanie IL-17 [115]. Wykazano też, że IL-15 przyczynia się do zwiększenia ekspresji cyklooksygenazy typu II (COX-2) w synowiocytach zarówno bezpośrednio, jak też przez wzmożenie produkcji TNF- α i IL-1 β [70], co również może przyczyniać się do nasilenia procesu zapalnego.

W przebiegu RZS dochodzi do patologicznego rozrostu synowiocytów, najprawdopodobniej związanego z oddziaływaniem IL-15. Wykazano, że synowioocyty mają w



RYCINA 3. Interakcje pomiędzy synowiocytami a limfocytami T w stawach pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Produkowana przez synowioocyty IL-15 stymuluje limfocyty T do produkcji cytokin prozapalnych, które z kolei wpływają na liczne funkcje synowiocytów, m.in. zwrótnie stymulują je do produkcji IL-15, ale także innych czynników bezpośrednio przyczyniających się do patogenezy RZS. Jednocześnie, IL-15 w sposób autokrynnny oddziałuje na synowioocyty stymulując ich podziały, hamując apoptozę i aktywując te komórki. Leki immunosupresyjne mogą osłabiać tę interakcję – metotreksat przez hamowanie adhezji limfocytów do synowiocytów, natomiast CsA poprzez zahamowanie syntezy IL-17

pełni funkcjonalny receptor IL-15R $\alpha\beta\gamma$, a jego zablokowanie może osłabiać tempo proliferacji komórek, obniżać poziom antyapoptotycznych białek Bcl-2 i Bcl-xL, a następnie wywoływać samą apoptozę [53]. W związku z tym wydaje się, że IL-15 jest autokrynnym czynnikiem aktywującym te komórki, prowadzącym do ich podziałów i zapobiegającym apoptozie. IL-15 może także przyczyniać się do niszczenia stawów przez stymulację rozwoju osteoklastów [77]. Zaproponowano też model, w którym IL-15 przyczynia się do neowaskularyzacji błony maziowej zwiększając możliwość migracji limfocytów do objętego procesem zapalnym stawu. Komórki śródbłonna naczyniowego wykazują bowiem ekspresję IL-15R, a IL-15 działa na nie antyapoptotycznie [113].

Stężenie IL-15 w surowicy pacjentów z RZS jest istotnie wyższe niż u osób zdrowych [29], szczególnie u pacjentów o długim okresie trwania choroby [41]. Co ciekawe, stężenie to nie zależy od aktywności procesu chorobowego i nie ulega obniżeniu nawet po sterydoterapii [29].

Podjęmowane są próby terapii hamującej aktywność IL-15. Wykazano na mysim modelu RZS, że podawanie wolnego receptora IL-15R α w znacznym stopniu

spowalnia rozwój choroby. Dochodzi także do spowolnienia proliferacji autoreaktywnych splenocytów, zmniejszenia wydzielania IFN- γ , a także obniżenia poziomu specyficznych przeciwciał [92]. Podobnie korzystnie działało podawanie białka fuzyjnego złożonego ze zmutowanej IL-15 i fragmentu Fc γ 2a przeciwciała (CRB-15) u myszy. Antagonizując funkcje IL-15R, terapia ta działała zarówno profilaktycznie, jak też prowadziła do trwałego zahamowania rozwoju eksperymentalnego zapalenia stawów u myszy [33].

IL-15 uczestniczy także w patogenezie przewlekłych zapalnych chorób jelit. Zarówno u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (*colitis ulcerosa*, CU), jak z chorobą Leśniowskiego-Crohna (*enterocolitis regionalis*, ER) wykazano wzrost odsetka PBMC wykazujących ekspresję IL-15 [51]. W surowicy, IL-15 była wykrywana jedynie u pacjentów z CU o umiarkowanym i znacznym nasileniu, natomiast nie zaobserwowano jej u pacjentów w remisji oraz z łagodną postacią choroby, ani u pacjentów z ER [51]. Wydaje się, że IL-15 jest wydzielana głównie w miejscu procesu chorobowego. Wykazano wysoki poziom IL-15 w supernatantach z hodowli skrawków błony śluzowej odbytnicy pochodzących od pacjentów z aktywną chorobą zapalną jelita [95]. Najprawdopodobniej była ona wydzielana przez makrofagi oraz komórki nabłonka, natomiast pod jej wpływem, komórki jednojądrzaste pochodzące z blaszki właściwej skrawków intensywnie proliferowały [95], jak również same produkowały IL-15 [60]. Limfocyty T izolowane z blaszki właściwej błony śluzowej, zwłaszcza z ER, pod wpływem IL-15 wydzielają IFN- γ i TNF- α pomimo braku stymulacji antygenowej [60]. Ponadto, w drodze interakcji cząsteczek CD40L i CD40 stymulowały monocyty do produkcji prozapalnych cytokin: TNF- α i IL-12, a interakcja ta była znacznie nasilona w warunkach inkubacji z IL-15 [60]. Także myszy transgeniczne, które wykazywały wybiórczą wzmożoną ekspresję IL-15 w komórkach nabłonka jelitowego, spontanicznie rozwijały proces zapalny dotyczący bliższego odcinka jelita cienkiego [79]. Stopień ciężkości choroby korelował z naciekiem blaszki właściwej jelita przez limfocyty oraz zwiększonym wydzielaniem przez nie TNF- α i IFN- γ . Limfocyty te wykazywały wzmożoną odporność na proces śmierci zależnej od aktywacji komórki (*activation-induced cell death* – AICD). Pojawiają się jednak sugestie, że nadekspresja IL-15 w chorobie Leśniowskiego-Crohna może być tylko przejawem reakcji obronnych przeciwko nadmiernej odpowiedzi ze strony limfocytów Th1 [99].

Nadekspresja IL-15 może przyczynić się także do patogenezy choroby trzewnej. IL-15 może indukować limfocyty śródnabłonkowe IEL CD94+, wydzielające intensywnie IFN- γ i IL-10. Z kolei IL-10 nasila zabijanie enterocytów w drodze interakcji Fas-FasL [31].

IL-15 może odgrywać rolę w patogenezie stwardnienia rozsianego (*sclerosis multiplex* – SM). Częstość występowania PBMC wykazujących ekspresję IL-15 [85], jak też stężenie IL-15 w surowicy [62] jest znacznie wyższe u pacjentów z SM niż u osób zdrowych. Jednocześnie, liczba tych komórek koreluje z ciężkością i czasem trwania choroby [85]. Wykazano jednak, że u pacjentów z postacią nawrotową SM, poziom mRNA dla IL-15 w PBMC jest w fazie remisji podobny do tego u ludzi zdrowych, natomiast dochodzi do jego wzrostu w okresach nawrotów [16]. Wykazano negatywną korelację pomiędzy poziomem mRNA a długością

okresów remisji u pacjentów [16]. Podobnie, poziom IL-15 w surowicy koreluje ze stanem aktywności choroby w postaci nawracającej [62].

Stężenie IL-15 w surowicy pacjentów z toczniem układowym rumieniowatym (SLE) jest istotnie wyższe niż u osób zdrowych [84]. Dotyczy to jednak tylko ok. 38% pacjentów [7]. Stężenie IL-15 nie korelowało ze stanem pacjentów ani z parametrami laboratoryjnymi świadczącymi o ciężkości choroby [84]. IL-15 mogła być jednak odpowiedzialna za występowanie u pacjentów niektórych zjawisk immunologicznych, charakterystycznych dla SLE. Zauważono korelację występowania podwyższonego poziomu IL-15 oraz wzrostu ekspresji cząsteczek CD25 oraz stężenia białka antyapoptotycznego Bcl-2 w limfocytach [7]. W sprzeczności z powyższymi wynikami pozostają jednak nowsze badania na reprezentatywnej, licznej grupie pacjentów z SLE, z których wynika, że poziom IL-15 u pacjentów z SLE nie różni się istotnie od poziomu u zdrowych ludzi [90].

W toku przewlekłych chorób zapalnych tkanki łącznej, fibroblasty nabywają zdolności do pobudzania proliferacji aktywowanych limfocytów T w drodze bezpośredniego kontaktu. Przypuszczalnie, odpowiedzialna za to może być IL-15, występująca na błonie komórkowej fibroblastów stymulowanych przez czynniki prozapalne, np. TNF- α [89]. Wykazano, że fibroblasty izolowane ze zmian skórnych w „krążkowej”, skórnej postaci tocznia rumieniowatego (*dyscoid lupus erythematosus* – DLE), w przeciwieństwie do izolowanych ze zdrowej skóry, wykazują błonową ekspresję IL-15 [89]. Być może podobna sytuacja ma miejsce w zapaleniu skórnomięśniowym i wielomięśniowym, gdzie stymulowane mioblasty są pobudzane do produkcji m.in. IL-15 przez naciekające, autoreaktywne limfocyty w drodze interakcji cząsteczek CD40 i CD40L [101].

Keratynocyty izolowane ze zmian skórnych w łuszczycy, wykazywały wysoką ekspresję zarówno IL-15, jak i IL-15R w porównaniu z keratynocytami osób zdrowych. Wykazano też, że IL-15 wpływa hamująco na indukowaną wiązaniem FasL apoptozę tych keratynocytów [93]. W mysim modelu przeszczepu ksenogenicznego ludzkiej skóry ze zmianami łuszczycowymi, zastosowano działające antagonistycznie w stosunku do IL-15 przeciwciała. Spowodowało to zmniejszenie grubości naskórka, ograniczenie parakeratozy, liczby komórek nacieku zapalnego oraz liczby dzielących się keratynocytów [106].

Na modelu mysim cukrzycy insulinozależnej – u myszy NOD wykazano, że w okresie bezpośrednio poprzedzającym naciekanie wysp trzustki dochodzi w nich do ekspresji IL-15. Koreluje z nią również wzrost ekspresji IL-18 i IL-12 [91]. Wydzielanie IL-15 przez komórki wysp trzustki wydaje się zachodzić m.in. pod wpływem prozapalnych cytokin, w warunkach eksperymentalnych był to IFN- γ [20]. Zaproponowano, że IL-15 może być cytokiną odpowiedzialną za naciekanie i aktywację komórek jednojądrzastych, a w rezultacie niszczenie wysp. Jednak badania z zastosowaniem u myszy NOD białka fuzyjnego IL-15-IgG2b (IL-15 o przedłużonym czasie półtrwania) dostarczają przeciwstawnych wyników. Iniekcje spowodowały spadek częstości występowania cukrzycy u leczonych myszy, ale nie wpłynęły na proces zapalenia wysp trzustkowych [98]. Wiązano to przede wszystkim z zahamowaniem apoptozy komórek β wysp trzustkowych.

ASTMA

IL-15, zwłaszcza poprzez wpływ na równowagę limfocytów Th1/Th2, może odgrywać pewną rolę w zjawiskach nadwrażliwości. Wykazano, że nadekspresja IL-15 *in vivo* przeciwdziała reakcjom alergicznym w drogach oddechowych. Odbywa się to dzięki hamowaniu odpowiedzi typu Th2 przez powstałe pod wpływem IL-15 limfocyty T CD8⁺ [45]. Jednak istnieją również dane, według których IL-15 nasila procesy zachodzące w astmie oskrzelowej. Osoby cierpiące na umiarkowaną i ciężką postać astmy wykazują zwiększoną ekspresję IL-15 w warstwie podśluzowej drzewa oskrzelowego [44]. Sugerowany jest model, według którego IL-15 nasila objawy poprzez hamowanie apoptozy naciekających oskrzela granulocytów kwasochłonnych [44]. Przypuszczalnie istnieje także związek pomiędzy polimorfizmem genu dla IL-15 a występowaniem astmy i innych chorób atopowych [54]. Obniżona ekspresja IL-15 może przyczynić się też do podatności na atopowe zapalenie skóry (AZS). PBMC pacjentów z AZS wydzielają znacznie mniej IL-15, a ich monocyty wykazywały obniżoną ekspresję błonowej IL-15 [82]. Natomiast inkubacja PBMC z IL-15 powodowała znaczne obniżenie wydzielania IgE przez te komórki.

TRANSPLANTOLOGIA

Zauważono, że odrzucaniu przeszczepu allogenicznego nerki towarzyszy wzrost ekspresji mRNA kodującego IL-15 w próbkach pobranych w biopsji [86]. Podobne zjawisko zaobserwowano w przebiegu odrzucania przeszczepu wysp trzustkowych w modelu zwierzęcym [65], przeszczepu serca [11] oraz odrzucaniu przeszczepów płuc u ludzi [97]. Udokumentowano zarówno wzrost poziomu IL-15 w surowicy, jak też jej ekspresji w odrzucanym przeszczepie wątroby, szczególnie w przebiegu ostrego odrzucania opornego na steroidy oraz w odrzucaniu przewlekłym [27]. Zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny, jak też steroidów nie wpływało na wydzielanie IL-15 [27]. Inne badania natomiast nie wykazały korelacji ekspresji IL-15 z samym procesem odrzucania wątroby, a tym bardziej z jego stopniem zaawansowania [12]. Dopatrywano się nawet związku pomiędzy występowaniem podwyższonego poziomu mRNA IL-15 w wątrobie, a zwiększoną akceptacją przeszczepu [28].

Ważną rolę IL-15 w procesie odrzucania przeszczepów potwierdził też eksperyment, w którym w mysim modelu transplantacji serca podawano antagonistę IL-15 – sIL-15R α [100]. Zastosowana terapia pozwoliła zapobiec odrzucaniu niezgodnych pod względem słabego antygeny zgodności tkankowej przeszczepów, choć wyniki nie były tak zachęcające przy całkowitej niezgodności pod względem MHC. Zastosowanie antagonisty IL-15 łącznie z pojedynczą dawką przeciwciał anti-CD4 pozwoliło jednak na znaczne wydłużenie czasu przeżycia przeszczepu w tym ostatnim przypadku. Podobne wyniki uzyskano po zastosowaniu fuzyjnego białka IL-15 mutant/Fc γ 2a (antagonisty IL-15). Szczególnie silną tolerancję względem nie w pełni zgodnych z

gospodarzem przeszczepów wysp trzustkowych uzyskano stosując razem antagonistę IL-15 z białkiem fuzyjnym CTLA4/Fc (działającym tolerogennie – przeciwnie do sygnałów przewodzonych przez cząsteczki kostymulujące CD28) [34].

Wydaje się, że IL-15 może odgrywać rolę co najmniej w niektórych przypadkach odrzucania przeszczepów nerek u ludzi. Wykazano, że ludzkie komórki nabłonka kanalików nerkowych nabywały zdolności do wydzielania IL-15, wskutek interakcji z naciekającymi limfocytami. Czynniki zasadniczymi w tej interakcji były cząsteczki CD40L oraz IFN- γ wydzielany przez te limfocyty [107]. Natomiast wydzielana IL-15 stymulowała proliferację limfocytów. Pomimo że stosowane konwencjonalnie środki immunosupresyjne – deksametazon i rapamycyna nie wywierały wpływu na syntezę IL-15 przez komórki kanalików nerkowych, efektywnie hamowały aktywność IL-15. W przeciwieństwie do nich, cyklosporyna nie hamowała tej aktywności. Zasugerowano, że zjawisko to może leżeć u podstawy mechanizmów oporności na cyklosporynę [56]. Jednocześnie zasugerowano, że IL-15, ze względu na jej właściwości antyapoptotyczne i prozapalne, może odgrywać rolę w patogenezie indukowanego przez cyklosporynę przerostu drąża [18].

Jedną z nowych strategii zapobiegania odrzucaniu przeszczepów allogenicznym nerek jest zastosowanie przeciwciała przeciwko cząsteczce CD25 (IL-2R α) – basiliximabu. Udowodniono, że hamuje ono odpowiedź ze strony alloreaktywnych limfocytów nie tylko przez blokowanie sygnału przekazywanego przez IL-2, ale także przez IL-15, ponieważ obniża też poziom IL-2/15R β [13].

Intensywnie badany jest udział IL-15 w przeszczepianiu szpiku (BMT) i komórek macierzystych krwi obwodowej (PBSCT). Jednym z ich powikłań jest niepełna odbudowa populacji limfocytów T po przeszczepieniu. Występują w obniżonej liczbie, są podatne na spontaniczną apoptozę oraz mają zaburzone liczne funkcje. Wykazano, że stymulowane *in vitro* za pomocą IL-15 nabywają oporności na apoptozę, jak też zdolności do proliferacji stymulowanej antygenem [94]. Przeprowadzone ostatnio badanie, z zastosowaniem IL-15 u myszy po allogenicznym przeszczepieniu szpiku opisuje jej wpływ na parametry immunologiczne po zabiegu [6]. Odnotowano wzrost liczby pochodzących od dawcy limfocytów CD8⁺, komórek NK i NKT. IL-15 stymulowała homeostatyczną proliferację limfocytów CD8⁺ dawcy, ich ekspresję Bcl-2 oraz liczbę proliferujących komórek CD8⁺ i NK. Zmniejszała także odsetek komórek apoptotycznych wśród komórek CD8⁺. Zasugerowano więc zastosowanie IL-15 w celu stymulacji upośledzonych po przeszczepieniu mechanizmów odporności.

Wykazano, że IL-15 osiągała maksymalne stężenie w surowicy pacjentów w przeciągu 15 dni po allogenicznym BMT, lecz powracało ono do poziomu podstawowego w ciągu 25 dni [52]. Jednak u pacjentów z ciężką postacią ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) (III lub IV stopień) podwyższony poziom IL-15 utrzymywał się znacznie dłużej [52]. Ponadto, maksymalny poziom stężenia IL-15 w surowicy był istotnie wyższy u pacjentów z ostrą GVHD [25]. Dlatego wydaje się, że IL-15 może wpływać na proces zapalny w ostrej GVHD. Ponadto, badania Blasera i wsp. wykazały, że wystąpienie GVHD w modelu mysim zależy bezpośrednio od ekspresji IL-15 przez komórki szpiku dawcy [17]. Wydzielanie IL-15 przez przeszczepione komórki szpiku powodowało wzrost liczby populacji

alloreaktywnych limfocytów T CD8⁺ pamięci pochodzących od dawcy, jak też ich aktywację. Zasugerowano, że produkowana cytokina była następnie wychwytywana przez IL-15R α na pochodzących od biorcy komórkach dendrytycznych, które w ten sposób ujawniały ją allogenicznym limfocytom T CD8⁺. Przypuszczalnie polimorfizm genu dla IL-15 i genów odpowiedzialnych za jej kontrolę ekspresji w komórkach dawcy mogą wpływać na jej wydzielanie po przeszczepieniu przyczyniając się do częstszego występowania ostrej GVHD w określonych przypadkach [17]. Z tego samego względu należy z ostrożnością podchodzić do prób stosowania IL-15 u biorców szpiku. Jednak wydaje się, że jeżeli przeszczep zostanie pozbawiony limfocytów T, podawanie IL-15 jest bezpieczne [6]. Alternatywnie, zablokowanie sygnału przekazywanego przez IL-15 mogłoby stanowić możliwość leczenia lub profilaktyki ostrej GVHD [17], jakkolwiek nie wiadomo, jak taka terapia mogłaby wpływać na reakcję przeszczep przeciwko nowotworowi (GVT). Wcześniejsze badania wykazały bowiem, że podawanie IL-15 po BMT w modelu mysim, zarówno syngenicznym [49] jak i allogenicznym [6], może nasilać korzystną reakcję GVT.

ZABURZENIA ODPORNOŚCI

Ciężki, złożony niedobór odporności (SCID) u ludzi wiąże się niekiedy z brakiem łańcucha γ_c lub biorącego udział w przekazywaniu sygnału z tego łańcucha białka JAK3 [75, 105]. Jest to związane z upośledzeniem przekazywania sygnałów z receptorów dla IL-15, ale także z receptorów dla IL-2, IL-7 i IL-9. Odnotowano również przypadek, kiedy SCID wynikał z braku ekspresji IL-2/15R β [38]. U pacjenta zaobserwowano niedobór komórek NK, obniżoną liczbę limfocytów T oraz prawidłową liczbę limfocytów B. Wykazano u niego upośledzoną odporność komórkową i humoralną, czego skutkiem były ciężkie i nawracające infekcje wirusowe i grzybicze.

PODSUMOWANIE

Zaburzenia ekspresji i nadmierna aktywność IL-15 w organizmie prowadzi zwykle do procesów patologicznych. Dlatego opracowywane są metody blokowania jej działania za pomocą przeciwciał monoklonalnych, rozpuszczalnych receptorów lub działających antagonistycznie białek fuzyjnych. Opublikowane ostatnio wyniki badania fazy I/II z zastosowaniem ludzkich przeciwciał anti-IL-15 (HuMax-IL15) u pacjentów z RZS [13a] sugerują, że terapia skierowana przeciwko IL-15 może w najbliższej przyszłości stać się integralną częścią schematów leczenia tej choroby. Jednak w przypadku niektórych chorób bądź działań terapeutycznych uzasadnione może być również podawanie IL-15.

PIŚMIENNICTWO

- [1] AGOSTINI C, TRENTIN L, FACCO M, SANCETTA R, CERUTTI A, TASSINARI C, CIMAROSTO L, ADAMI F, CIPRIANI A, ZAMBELLO R, SAMENZATO G. Role of IL-15, IL-2, and their receptors in the development of T cell alveolitis in pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996; **157**: 910–918.
- [2] AGOSTINI C, TRENTIN L, SANCETTA R, FACCO M, TASSINARI C, CERUTTI A, BORTOLIN M, MILANI A, SIVIERO M, ZAMBELLO R, SEMENZATO G. Interleukin-15 triggers activation and growth of the CD8 T-cell pool in extravascular tissues of patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Blood* 1997; **90**: 1115–1123.
- [3] AGOSTINI C, ZAMBELLO R, FACCO M, PERIN A, PIAZZA F, SIVIERO M, BASSO U, BORTOLIN M, TRENTIN L, SEMENZATO G. CD8 T-cell infiltration in extravascular tissues of patients with human immunodeficiency virus infection. Interleukin-15 upmodulates costimulatory pathways involved in the antigen-presenting cells-T-cell interaction. *Blood* 1999; **93**: 1277–1286.
- [4] AHMAD A, SHARIF-ASKARI E, FAWAZ L, MENEZES J. Innate immune response of the human host to exposure with herpes simplex virus type 1: *in vitro* control of the virus infection by enhanced natural killer activity via interleukin-15 induction. *J Virol* 2000; **74**: 7196–7203.
- [5] AL-HARTHI L, ROEBUCK KA, LANDAY A. Induction of HIV-1 replication by type 1-like cytokines, interleukin (IL)-12 and IL-15: effect on viral transcriptional activation, cellular proliferation, and endogenous cytokine production. *J Clin Immunol* 1998; **18**: 124–131.
- [6] ALPDOLGAN O, ENG JM, MURIGLAN SJ, WILLIS LM, HUBBARD VM, TJOE KH, TERWEY TH, KOCHMAN A, VAN DEN BRINK MR. Interleukin-15 enhances immune reconstitution after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2005; **105**: 865–873.
- [7] ARINGER M, STUMMVOLL GH, STEINER G, ARINGER M, STUMMVOLL GH, STEINER G, KOLLER M, STEINER CW, HOFER E., HIESBERGER H, SMOLEN JS, GRANINGER WB. Serum interleukin-15 is elevated in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (Oxford) 2001; **40**: 876–881.
- [8] ATEDZOE BN, AHMAD A, MENEZES J. Enhancement of natural killer cell cytotoxicity by the human herpesvirus-7 via IL-15 induction. *J Immunol* 1997; **159**: 4966–4972.
- [9] AZIMI N, MARINER J, JACOBSON S, WALDMANN TA. How does interleukin 15 contribute to the pathogenesis of HTLV type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis? *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000; **16**: 1717–1722.
- [10] AZIMI N, SHIRAMIZU KM, TAGAYA Y, MARINER J, WALDMANN TA. Viral activation of interleukin-15 (IL-15): characterization of a virus-inducible element in the IL-15 promoter region. *J Virol* 2000; **74**: 7338–7348.
- [11] BAAN CC, KNOOP CJ, HOLWEG CT, VAN GELDER T, METSELAAR HJ, NIESTERS HG, ZONDERVAN PE, BALK AH, WEIMAR W. The macrophage-derived T-cell growth factor interleukin-15 is present in interleukin-2-independent rejection after clinical heart and liver transplantation. *Transplant Proc* 1999; **31**: 2726–2728.
- [12] BAAN CC, NIESTERS HG, METSELAAR J, MOL WM, LOONEN EH, ZONDERVAN PE, TILANUS HW, JM IJ, SCHALM SW, WEIMAR W. Increased intra-graft IL-15 mRNA expression after liver transplantation. *Clin Transplant* 1998; **12**: 212–218.
- [13] BAAN CC, VAN RIEMSDIJK-OVERBEEKE IC, BOELAARS-VAN HAPEREN MJ, JM IJ, WEIMAR W. Inhibition of the IL-15 pathway in anti-CD25 mAb treated renal allograft recipients. *Transpl Immunol* 2002; **10**: 81–87.
- [13a] BASLUND B, TVEDE N, DANNESKIOLD-SAMSOE B, LARSSON P, PANAYI G, PETERSEN J, PETERSEN LJ, BEURSKENS FJ, SCHURMAN J, VAN DE WINKEL JG, PARREN PW, GRACIE JA, JONGBLOED S, LIEW FY, MCINNES IB. Targeting interleukin-15 in patients with rheumatoid arthritis: a proof-of-concept study. *Arthritis Rheum* 2005; **52**: 2686–2692.
- [14] BAYARD-MCNEELEY MH, DOO MH, HE S, HAFNER A, JOHNSON WD JR, HO JL. Differential effects of interleukin-12, interleukin-15, and interleukin-2 on human immunodeficiency virus type 1 replication *in vitro*. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996; **3**: 547–553.
- [15] BECKER TC, WHERRY EJ, BOONE D, MURALI-KRISHNA K, ANTIA R, MA A, AHMED R. Interleukin 15 is required for proliferative renewal of virus-specific memory CD8 T cells. *J Exp Med* 2002; **195**: 1541–1548.

- [16] BLANCO-JEREZ C, PLAZA JF, MASJUAN J, ORENSANZ LM, ALVAREZ-CERMENO JC. Increased levels of IL-15 mRNA in relapsing-remitting multiple sclerosis attacks. *J Neuroimmunol* 2002; **128**: 90–94.
- [17] BLASER BW, ROYCHOWDHURY S, KIM DJ, SCHWIND NR, BHATT D, YUAN W, KUSEWITT DF, FERKETICH AK, CALIGIURI MA, GUIMOND M. Donor Derived IL-15 is Critical for Acute Allogeneic Graft-Versus-Host Disease. *Blood* 2005; **105**: 894–901.
- [18] BUDUNELI E, GENEL F, ATILLA G, KUTUKCULER N. Evaluation of p53, bcl-2, and interleukin-15 levels in gingival crevicular fluid of cyclosporin A-treated patients. *J Periodontol* 2003; **74**: 506–511.
- [19] BURTON JD, BAMFORD RN, PETERS C, GRANT AJ, KURYS G, GOLDMAN CK, BRENNAN J, ROESSLER E, WALDMANN TA. A lymphokine, provisionally designated interleukin T and produced by a human adult T-cell leukemia line, stimulates T-cell proliferation and the induction of lymphokine-activated killer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; **91**: 4935–4939.
- [20] CARDOZO AK, PROOST P, GYSEMANS C, CHEN MC, MATHIEU C, EIZIRIK DL. IL-1beta and IFN-gamma induce the expression of diverse chemokines and IL-15 in human and rat pancreatic islet cells, and in islets from pre-diabetic NOD mice. *Diabetologia* 2003; **46**: 255–266.
- [21] CARSON WE, GIRI JG, LINDEMANN MJ, LINETT ML, AHDIEH M, PAXTON R, ANDERSON D, EISENMANN J, GRABSTEIN K, CALIGIURI MA. Interleukin (IL) 15 is a novel cytokine that activates human natural killer cells via components of the IL-2 receptor. *J Exp Med* 1994; **180**: 1395–1403.
- [22] CARSON WE, ROSS ME, BAIOCCHI RA, MARIEN MJ, BOIANI N, GRABSTEIN K, CALIGIURI MA. Endogenous production of interleukin 15 by activated human monocytes is critical for optimal production of interferon-gamma by natural killer cells *in vitro*. *J Clin Invest* 1995; **96**: 2578–2582.
- [23] CASTELLI J, THOMAS EK, GILLIET M, LIU YJ, LEVY JA. Mature dendritic cells can enhance CD8+ cell noncytotoxic anti-HIV responses: the role of IL-15. *Blood* 2004; **103**: 2699–2704.
- [24] CAVALIERI H, GAMBA G, COURREGES MC, MASSOUH EJ, BENENCIA F. Expression of IL-15, IL-18 and NOS-II in contralateral eyes of BALB/c mice during the development of HSV-induced keratitis. *Immunol Lett* 2005; **96**: 295–298.
- [25] CHIK KW, LI K, PONG H, SHING MM, LI CK, YUEN PM. Elevated serum interleukin-15 level in acute graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; **25**: 960–964.
- [26] CHO ML, KIM WU, MIN SY, MIN DJ, MIN JK, LEE SH, PARK SH, CHO CS, KIM HY. Cyclosporine differentially regulates interleukin-10, interleukin-15, and tumor necrosis factor α production by rheumatoid synoviocytes. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 42–51.
- [27] CONTI F, FRAPPIER J, DHARANCY S, CHEREAU C, HOUSSIN D, WEILL B, CALMUS Y. Interleukin-15 production during liver allograft rejection in humans. *Transplantation* 2003; **76**: 210–216.
- [28] COOKSON S, DOHERTY DG, TODRYK S, GIBBS P, PORTMANN B, O'GRADY J, RELA M, HEATON N, NORRIS S. Hepatic expression of IL-15 mRNA is associated with liver graft acceptance. *Transpl Immunol* 2003; **11**: 39–48.
- [29] CORDERO OJ, SALGADO FJ, MERA-VARELA A, NOGUEIRA M. Serum interleukin-12, interleukin-15, soluble CD26, and adenosine deaminase in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2001; **21**: 69–74.
- [30] D'ETTORRE G, FORCINA G, LICHTNER M, MENGONI F, D'AGOSTINO C, MASSETTI AP, MASTROIANNI CM, VULLO V. Interleukin-15 in HIV infection: immunological and virological interactions in antiretroviral-naïve and -treated patients. *Aids* 2002; **16**: 181–188.
- [31] EBERT EC. IL-15 converts human intestinal intraepithelial lymphocytes to CD94 producers of IFN-gamma and IL-10, the latter promoting Fas ligand-mediated cytotoxicity. *Immunology* 2005; **115**: 118–126.
- [32] FAWAZ LM, SHARIF-ASKARI E, MENEZES J. Up-regulation of NK cytotoxic activity via IL-15 induction by different viruses: a comparative study. *J Immunol* 1999; **163**: 4473–4480.
- [33] FERRARI-LACRAZ S, ZANELLI E, NEUBERG M, DONSKOY E, KIM YS, ZHENG XX, HANCOCK WW, MASLINSKI W, LI XC, STROM B, MOLL T. Targeting IL-15 receptor-bearing cells with an antagonist mutant IL-15/Fc protein prevents disease development and progression in murine collagen-induced arthritis. *J Immunol* 2004; **173**: 5818–5826.
- [34] FERRARI-LACRAZ S, ZHENG XX, KIM YS, LI Y, MASLINSKI W, LI XC, STROM TB. An antagonist IL-15/Fc protein prevents costimulation blockade-resistant rejection. *J Immunol* 2001; **167**: 3478–3485.
- [35] FLAMAND L, STEFANESCU I, MENEZES J. Human herpesvirus-6 enhances natural killer cell cytotoxicity via IL-15. *J Clin Invest* 1996; **97**: 1373–1381.

- [36] FORCINA G, D'ETTORRE G, MASTROIANNI CM, CARNEVALINI M, SCORZOLINI L, CECCARELLI G, D'AGOSTINO C, LICHTNER M, MASSETTI AP, VULLO V. Interleukin-15 modulates interferon-gamma and beta-chemokine production in patients with HIV infection: implications for immune-based therapy. *Cytokine* 2004; **25**: 283–290.
- [37] GILL N, ROSENTHAL KL, ASHKAR AA. NK and NKT cell-independent contribution of interleukin-15 to innate protection against mucosal viral infection. *J Virol* 2005; **79**: 4470–4478.
- [38] GILMOUR KC, FUJII H, CRANSTON T, DAVIES EG, KINNON C, GASPAR HB. Defective expression of the interleukin-2/interleukin-15 receptor beta subunit leads to a natural killer cell-deficient form of severe combined immunodeficiency. *Blood* 2001; **98**: 877–879.
- [39] GIORDANI L, GIACOMINI E, QUARANTA MG, VIORA M. HIV-1 Nef protein inhibits the *in vitro* induction of a specific antibody response to *Candida albicans* by an early up-regulation of IL-15 production. *Clin Exp Immunol* 2000; **122**: 358–363.
- [40] GOLDRATH AW, SIVAKUMAR PV, GLACCUM M, KENNEDY MK, BEVAN MJ, BENOIST C, MATHIS D, BUTZ EA. Cytokine requirements for acute and Basal homeostatic proliferation of naive and memory CD8⁺ T cells. *J Exp Med* 2002; **195**: 1515–1522.
- [41] GONZALEZ-ALVARO I, ORTIZ AM, GARCIA-VICUNA R, Balsa A, PASCUAL-SALCEDO D, LAFON A. Increased serum levels of interleukin-15 in rheumatoid arthritis with long-term disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003; **21**: 639–642.
- [42] GOSSELIN J, TOMOLU A, GALLO RC, FLAMAND L. Interleukin-15 as an activator of natural killer cell-mediated antiviral response. *Blood* 1999; **94**: 4210–4219.
- [43] HARADA S, YAMAMURA M, OKAMOTO H, MORITA Y, KAWASHIMA M, AITA T, MAKINO H. Production of interleukin-7 and interleukin-15 by fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; **42**: 1508–1516.
- [44] HOONTRAKOON R, CHU HW, GARDAI SJ, WENZEL SE, MCDONALD P, FADOK VA, HENSON PM, BRATTON DL. Interleukin-15 inhibits spontaneous apoptosis in human eosinophils via autocrine production of granulocyte macrophage-colony stimulating factor and nuclear factor-kappaB activation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; **26**: 404–412.
- [45] ISHIMITSU R, NISHIMURA H, YAJIMA T, WATASE T, KAWAUCHI H, YOSHIKAI Y. Overexpression of IL-15 *in vivo* enhances Tc1 response, which inhibits allergic inflammation in a murine model of asthma. *J Immunol* 2001; **166**: 1991–2001.
- [46] KACANI L, SPRINZL GM, ERDEI A, DIERICH MP. Interleukin-15 enhances HIV-1-driven polyclonal B-cell response *in vitro*. *Exp Clin Immunogenet* 1999; **16**: 162–172.
- [47] KACANI LH, STOIBER H, DIERICH MP. Role of IL-15 in HIV-1-associated hypergammaglobulinaemia. *Clin Exp Immunol* 1997; **108**: 14–18.
- [48] KASYAPA CS, STENTZ CL, DAVEY MP, CARR DW. Regulation of IL-15-stimulated TNF-alpha production by rolipram. *J Immunol* 1999; **163**: 2836–2843.
- [49] KATSANIS E, XU Z, PANOSKALTSIS-MORTARI A, WEISDORF DJ, WIDMER MB, BLAZAR BR. IL-15 administration following syngeneic bone marrow transplantation prolongs survival of lymphoma bearing mice. *Transplantation* 1996; **62**: 872–875.
- [50] KIM YS, MASLINSKI W, ZHENG XX, STEVENS AC, LI XC, TESCH GH, KELLEY VR, STROM TB. Targeting the IL-15 receptor with an antagonist IL-15 mutant/Fc gamma2a protein blocks delayed-type hypersensitivity. *J Immunol* 1998; **160**: 5742–5748.
- [51] KIRMAN I, NIELSEN OH. Increased numbers of interleukin-15-expressing cells in active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996; **91**: 1789–1794.
- [51a] KOJ A. Niektóre cytokiny przeciwzapalne – własności i działania. *Post Biol Kom* 2001; **28**: 5–14.
- [52] KUMAKI S, MINEGISHI M, FUJIE H, SASAHARA Y, OHASHI Y, TSUCHIYA S, KONNO T. Prolonged secretion of IL-15 in patients with severe forms of acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation in children. *Int J Hematol* 1998; **67**: 307–312.
- [53] KUROWSKA M, RUDNICKA W, KONTNY E, JANICKA I, CHORAZY M, KOWALCZEWSKI J, ZIOLKOWSKA M, FERRARI-LACRAZ S, STROM TB, MASLINSKI W. Fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients express functional IL-15 receptor complex: endogenous IL-15 in autocrine fashion enhances cell proliferation and expression of Bcl-x(L) and Bcl-2. *J Immunol* 2002; **169**: 1760–1767.
- [54] KURZ T, STRAUCH K, DIETRICH H, BRAUN S, HIERL S, JERKIC SP, WIENKER TF, DEICHMANN KA, HEINZMANN A. Multilocus haplotype analyses reveal association between 5 novel IL-15 polymorphisms and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **113**: 896–901.

- [55] KUTZLER MA, ROBINSON TM, CHATTERGOON MA, CHOO DK, CHOO AY, CHOE PY, RAMANATHAN MP, PARKINSON R, KUDCHODKAR S, TAMURA Y, SIDHU M, ROOPCHAND V, KIM JJ, PAVLAKIS GN, FELBER BK, WALDMANN TA, BOYER JD, WEINER DB. Coimmunization with an Optimized IL-15 Plasmid Results in Enhanced Function and Longevity of CD8 T Cells That Are Partially Independent of CD4 T Cell Help. *J Immunol* 2005; **175**: 112–123.
- [56] LEWIS E, WEILER M, CHAIMOVITZ C, DOUVDEVANI A. Interleukin-15 is the main mediator of lymphocyte proliferation in cultures mixed with human kidney tubular epithelial cells. *Transplantation* 2001; **72**: 886–890.
- [57] LI XC, DEMIRICI G, FERRARI-LACRAZ S, GROVES C, COYLE A, MALEK TR, STROM TB. IL-15 and IL-2: a matter of life and death for T cells *in vivo*. *Nat Med* 2001; **7**: 114–118.
- [58] LIN SJ, ROBERTS RL, ANK BJ, NGUYEN QH, THOMAS EK, STIEHMER. Human immunodeficiency virus (HIV) type-1 GP120-specific cell-mediated cytotoxicity (CMC) and natural killer (NK) activity in HIV-infected (HIV+) subjects: enhancement with interleukin-2(IL-2), IL-12, and IL-15. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; **82**: 163–173.
- [59] LIU CC, PERUSSIA B, YOUNG JD. The emerging role of IL-15 in NK-cell development. *Immunol Today* 2000; **21**: 113–116.
- [60] LIU Z, GEBOES K, COLPAERT S, D'HAENS GR, RUTGEERTS P, CEUPPENS JL. IL-15 is highly expressed in inflammatory bowel disease and regulates local T cell-dependent cytokine production. *J Immunol* 2000; **164**: 3608–3615.
- [61] LOSER K, MEHLING A, APELT J, STANDER S, ANDRES PG, REINECKER HC, EING BR, SKRYABIN BV, VARGA G, SCHWARZ T, BEISSERT S. Enhanced contact hypersensitivity and antiviral immune responses *in vivo* by keratinocyte-targeted overexpression of IL-15. *Eur J Immunol* 2004; **34**: 2022–2031.
- [62] LOSY J, NIEZGODA A, ZAREMBA J. IL-15 is elevated in sera of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Folia Neuropathol* 2002; **40**: 151–153.
- [63] LUM JJ, SCHNEPPLE DJ, NIE Z, SANCHEZ-DARDON J, MBISA GL, MIHOWICH J, HAWLEY N, NARAYAN S, KIM JE, LYNCH DH, BADLEY AD. Differential effects of interleukin-7 and interleukin-15 on NK cell anti-human immunodeficiency virus activity. *J Virol* 2004; **78**: 6033–6042.
- [64] MAEKAWA Y, TSUKUMO S, OKADA H, KISHIHARA K, YASUTOMO K. Breakdown of peripheral T-cell tolerance by chronic interleukin-15 elevation. *Transplantation* 2003; **76**: 415–420.
- [65] MANFRO RC, ROY-CHAUDHURY P, ZHENG XX, STEIGER J, NICKERSON PW, LI Y, MASLINSKI W, STROM TB. Interleukin-15 gene transcripts are present in rejecting islet allografts. *Transplant Proc* 1997; **29**: 1077–1078.
- [66] MARKS-KONCZALIK J, DUBOIS S, LOSI JM, SABZEVARI H, YAMADA N, FEIGENBAUM L, WALDMANN TA, TAGAYA Y. IL-2-induced activation-induced cell death is inhibited in IL-15 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; **97**: 11445–11450.
- [67] MASTROIANNI CM, D'ETTORRE G, FORCINA G, LICHTNER M, MENGONI F, D'AGOSTIMO C, CORPOLOGO A, MASSETTI AP, VULLO V. Interleukin-15 enhances neutrophil functional activity in patients with human immunodeficiency virus infection. *Blood* 2000; **96**: 1979–1984.
- [68] MCINNES IB, AL-MUGHHALES J, FIELD M, LEUNG BP, HUANG FP, DIXON R, STURROCK RD, WILKINSON PC, LIEW FY. The role of interleukin-15 in T-cell migration and activation in rheumatoid arthritis. *Nat Med* 1996; **2**: 175–182.
- [69] MCINNES IB, LEUNG BP, STURROCK RD, FIELD M, LIEW FY. Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor- α production in rheumatoid arthritis. *Nat Med* 1997; **3**: 189–195.
- [70] MIN SY, HWANG SY, JUNG YO, JEONG J, PARK SH, CHO CS, KIM HY, KIM WU. Increase of cyclooxygenase-2 expression by interleukin 15 in rheumatoid synoviocytes. *J Rheumatol* 2004; **31**: 875–883.
- [71] MIRANDA-CARUS ME, Balsa A, BENITO-MIGUEL M, PEREZ DE AYALA C, MARTIN-MOLA E. IL-15 and the initiation of cell contact-dependent synovial fibroblast-T lymphocyte cross-talk in rheumatoid arthritis: effect of methotrexate. *J Immunol* 2004; **173**: 1463–1476.
- [72] MUELLER YM, BOJCZUK PM, HALSTEAD ES, KIM AH, WITEK J, ALTMAN JD, KATSIKIS PD. IL-15 enhances survival and function of HIV-specific CD8+ T cells. *Blood* 2003; **101**: 1024–1029.
- [73] MURO S, TAHA R, TSICOPOULOS A, OLIVENSTEIN R, TONNEL AB, CHRISTODOULOPOULOS P, WALLAERT B, HAMID Q. Expression of IL-15 in inflammatory pulmonary diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108**: 970–975.

- [74] NAORA H, GOUGEON ML. Enhanced survival and potent expansion of the natural killer cell population of HIV-infected individuals by exogenous interleukin-15. *Immunol Lett* 1999; **68**: 359–367.
- [75] NOGUCHI M, YI H, ROSENBLATT HM, FILIPOVICH AH, ADELSTEIN S, MODI WS, MCBRIDE OW, LEONARD WJ. Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell* 1993; **73**: 147–157.
- [76] OBAR JJ, CRIST SG, LEUNG EK, USHERWOOD EJ. IL-15-independent proliferative renewal of memory CD8+ T cells in latent gammaherpesvirus infection. *J Immunol* 2004; **173**: 2705–2714.
- [77] OGATA Y, KUKITA A, KUKITA T, KOMINE M, MIYAHARA A, MIYAZAKI S, KOHASHI O. A novel role of IL-15 in the development of osteoclasts: inability to replace its activity with IL-2. *J Immunol* 1999; **162**: 2754–2760.
- [78] OH S, BERZOFKY JA, BURKE DS, WALDMANN TA, PERERA LP. Coadministration of HIV vaccine vectors with vaccinia viruses expressing IL-15 but not IL-2 induces long-lasting cellular immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100**: 3392–3397.
- [79] OHTA N, HIROI T, KWEON MN, KINOSHITA N, JANG MH, MASHIMO T, MIYAZAKI J, KIYONO H. IL-15-dependent activation-induced cell death-resistant Th1 type CD8 alpha beta+ NK1.1+ T cells for the development of small intestinal inflammation. *J Immunol* 2002; **169**: 460–468.
- [80] OHTEKI T, HO S, SUZUKI H, MAK TW, OHASHI PS. Role for IL-15/IL-15 receptor beta-chain in natural killer 1.1+ T cell receptor-alpha beta+ cell development. *J Immunol* 1997; **159**: 5931–5935.
- [81] OHTEKI T, SUZUE K, MAKI C, OTA T, KOYASU S. Critical role of IL-15-IL-15R for antigen-presenting cell functions in the innate immune response. *Nat Immunol* 2001; **2**: 1138–1143.
- [82] ONG PY, HAMID QA, TRAVERS JB, STRICKLAND I, AL KERITHY M, BOGUNIEWICZ M, LEUNG DY. Decreased IL-15 may contribute to elevated IgE and acute inflammation in atopic dermatitis. *J Immunol* 2002; **168**: 505–510.
- [83] ORTIZ AM, GARCIA-VICUNA R, SANCHO D, LAFFON A, SANCHEZ-MADRID F, GONZALEZ-ALVARO I. Cyclosporin A inhibits CD69 expression induced on synovial fluid and peripheral blood lymphocytes by interleukin 15. *J Rheumatol* 2000; **27**: 2329–2338.
- [84] PARK YB, KIM DS, LEE WK, SUH CH, LEE SK. Elevated serum interleukin-15 levels in systemic lupus erythematosus. *Yonsei Med J* 1999; **40**: 343–348.
- [85] PASHENKOV M, MUSTAFA M, KIVISAKK P, LINK H. Levels of interleukin-15-expressing blood mononuclear cells are elevated in multiple sclerosis. *Scand J Immunol* 1999; **50**: 302–308.
- [86] PAVLAKIS M, STREHLAU J, LIPMAN M, SHAPIRO M, MASLINSKI W, STROM TB. Intragraft IL-15 transcripts are increased in human renal allograft rejection. *Transplantation* 1996; **62**: 543–545.
- [87] PELLETIER M, GIRARD D. Interleukin-15 increases neutrophil adhesion onto human respiratory epithelial A549 cells and attracts neutrophils *in vivo*. *Clin Exp Immunol* 2005; **141**: 315–325.
- [88] QUARANTA MG, CAMPONESCHI B, STRAFACE E, MALORNI W, VIORA M. Induction of interleukin-15 production by HIV-1 nef protein: a role in the proliferation of uninfected cells. *Exp Cell Res* 1999; **250**: 112–121.
- [89] RAPPL G, KAPSOKEFALOU A, HEUSER C, ROSSLER M, UGUREL S, TILGEN W, REINHOLD U, ABKEN H. Dermal fibroblasts sustain proliferation of activated T cells via membrane-bound interleukin-15 upon long-term stimulation with tumor necrosis factor-alpha. *J Invest Dermatol* 2001; **116**: 102–109.
- [90] ROBAK E, ROBAK T, WOZNIAKA A, ZAK-PRELICH M, SYSA-JEDRZEJOWSKA A, STEPIEN H. Proinflammatory interferon-gamma-inducing monokines (interleukin-12, interleukin-18, interleukin-15) – serum profile in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw* 2002; **13**: 364–368.
- [91] ROTHE H, HAUSMANN A, KOLB H. Immunoregulation during disease progression in prediabetic NOD mice: inverse expression of arginase and prostaglandin H synthase 2 vs. interleukin-15. *Horm Metab Res* 2002; **34**: 7–12.
- [92] RUCHATZ H, LEUNG BP, WEI XQ, MCINNES IB, LIEW FY. Soluble IL-15 receptor alpha-chain administration prevents murine collagen-induced arthritis: a role for IL-15 in development of antigen-induced immunopathology. *J Immunol* 1998; **160**: 5654–5660.
- [93] RUCKERT R, ASADULLAH K, SEIFERT M, BUDAGIAN VM, ARNOLD R, TROMBOTTO C, PAUS R, BULFONE-PAUS S. Inhibition of keratinocyte apoptosis by IL-15: a new parameter in the pathogenesis of psoriasis? *J Immunol* 2000; **165**: 2240–2250.
- [94] RUTELLA S, PIERELLI L, BONANNO G, MARIOTTI A, SICA S, SORA F, CHIUSOLO P, SCAMBIA G, RUMI C, LEONE G. Immune reconstitution after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: effect of interleukin-15 on T-cell survival and effector functions. *Exp Hematol* 2001; **29**: 1503–1516.

- [95] SAKAI T, KUSUGAMI K, NISHIMURA H, ANDO T, YAMAGUCHI T, OHSUGA M, INA K, ENOMOTO A, KIMURA Y, YOSHIKAI Y. Interleukin 15 activity in the rectal mucosa of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; **114**: 1237–1243.
- [96] SEDER RA, GRABSTEIN KH, BERZOFKY JA, MCDYER JF. Cytokine interactions in human immunodeficiency virus-infected individuals: roles of interleukin (IL)-2, IL-12, and IL-15. *J Exp Med* 1995; **182**: 1067–1077.
- [97] SHI R, YANG J, JARAMILLO A, STEWARD NS, ALOUSH A, TRULOCK EP, ALEXANDER PATTERSON G, SUTHANTHIRAN M, MOHANAKUMAR T. Correlation between interleukin-15 and granzyme B expression and acute lung allograft rejection. *Transpl Immunol* 2004; **12**: 103–108.
- [98] SIGNORE A, ANNOVAZZI A, GIACALONE P, BEALES PE, VALORANI MG, VESTRI AR, RUBERTI G, MANFRINI S, POZZILLI P, BULFONE-PAUS S. Reduced cumulative incidence of diabetes but not insulinitis following administration of chimeric human IL-15-murine IgG2b in NOD mice. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; **19**: 464–468.
- [99] SILVA MA, MENEZES J, DESLANDRES C, SEIDMAN EG. Anti-inflammatory role of interleukin-15 in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; **11**: 219–230.
- [100] SMITH XG, BOLTON EM, RUCHATZ H, WEI X, LIEW FY, BRADLEY JA. Selective blockade of IL-15 by soluble IL-15 receptor alpha-chain enhances cardiac allograft survival. *J Immunol* 2000; **165**: 3444–3450.
- [101] SUGIURA T, KAWAGUCHI Y, HARIGAI M, TAKAGI K, OHTA S, FUKASAWA C, HARA M, KAMATANI N. Increased CD40 expression on muscle cells of polymyositis and dermatomyositis: role of CD40-CD40 ligand interaction in IL-6, IL-8, IL-15, and monocyte chemoattractant protein-1 production. *J Immunol* 2000; **164**: 6593–6600.
- [102] THURKOW EW, VAN DER HEIJDEN IM, BREEDVELD FC, SMEETS TJ, DAHA MR, KLUIN PM, MEINDERS AE, TAK PP. Increased expression of IL-15 in the synovium of patients with rheumatoid arthritis compared with patients with *Yersinia*-induced arthritis and osteoarthritis. *J Pathol* 1997; **181**: 444–450.
- [103] TOKA FN, ROUSE BT. Mucosal application of plasmid-encoded IL-15 sustains a highly protective anti-Herpes simplex virus immunity. *J Leukoc Biol* 2005; **78**: 178–186.
- [104] TSUNOBUCHI H, NISHIMURA H, GOSHIMA F, DAIKOKU T, SUZUKI H, NAKASHIMA I, NISHIYAMA Y, YOSHIKAI Y. A protective role of interleukin-15 in a mouse model for systemic infection with herpes simplex virus. *Virology* 2000; **275**: 57–66.
- [105] URIBE L, WEINBERG KI. X-linked SCID and other defects of cytokine pathways. *Semin Hematol* 1998; **35**: 299–309.
- [106] VILLADSEN LS, SCHUURMAN J, BEURSKENS F, DAM TN, DAGNAES-HANSEN F, SKOV L, RYGAARD J, VOORHORST-OGINK MM, GERRITSEN AF, VAN DIJK MA, PARREN PW, BAADSGAARD O, VAN DE WINKEL JG. Resolution of psoriasis upon blockade of IL-15 biological activity in a xenograft mouse model. *J Clin Invest* 2003; **112**: 1571–1580.
- [107] WEILER M, KACHKO L, CHAIMOVITZ, VAN KOOTEN C, DOUVDEVANI A. CD40 ligation enhances IL-15 production by tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**: 80–87.
- [108] WENG NP, LIU K, CATALFAMO M, LI Y, HENKART PA. IL-15 is a growth factor and an activator of CD8 memory T cells. *Ann NY Acad Sci* 2002; **975**: 46–56.
- [109] WHERRY EJ, BECKER TC, BOONE D, KAJA MK, MA A, AHMED R. Homeostatic proliferation but not the generation of virus specific memory CD8 T cells is impaired in the absence of IL-15 or IL-15Ralpha. *Adv Exp Med Biol* 2002; **512**: 165–175.
- [110] WILKINSON PC, LIEW FY. Chemoattraction of human blood T lymphocytes by interleukin-15. *J Exp Med* 1995; **181**: 1255–1259.
- [111] WU TS, LEE JM, LAI YG, HSU JC, TSAI CY, LEE YH, LIAO NS. Reduced expression of Bcl-2 in CD8+ T cells deficient in the IL-15 receptor alpha-chain. *J Immunol* 2002; **168**: 705–712.
- [112] XIN KQ, HAMAJIMA K, SASAKI S, TSUJI T, WATABE S, OKADA E, OKUDA K. IL-15 expression plasmid enhances cell-mediated immunity induced by an HIV-1 DNA vaccine. *Vaccine* 1999; **17**: 858–866.
- [113] YANG L, THORNTON S, GROM AA. Interleukin-15 inhibits sodium nitroprusside-induced apoptosis of synovial fibroblasts and vascular endothelial cells. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 3010–3014.

- [114] ZAUNDERS JJ, MOUTOUH-DE PARSEVAL L, KITADA S, REED JC, ROUGHT S, GENINID, LEONI L, KELLEHER A, COOPER DA, SMITH DE, GREY P, ESTAQUIER J, LITTLE S, RICHMAN DD, CORBEIL J. Polyclonal proliferation and apoptosis of CCR5+ T lymphocytes during primary human immunodeficiency virus type 1 infection: regulation by interleukin (IL)-2, IL-15, and Bcl-2. *J Infect Dis* 2003; **187**: 1735–1747.
- [115] ZIOLKOWSKA M, KOC A, LUSZCZYKIEWICZ G, KSIEZOPOLSKA-PIETRZAK, KLIMCZAK E, CHWALINSKA-SADOWSKA H, MASLINSKI W. High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers *in vitro* IL-17 production via cyclosporin A-sensitive mechanism. *J Immunol* 2000; **164**: 2832–2838.

Redaktor prowadzący – Jerzy Kawiak

Otrzymano: 20.02. 2006 r.

Przyjęto: 24.04. 2006 r.

ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa;

e-mail: gbasak@ib.amwaw.edu.pl