

INTERLEUKINA 15: CHARAKTERYSTYKA I AKTYWNOŚĆ W WARUNKACH FIZJOLOGICZNYCH

INTERLEUKIN 15: GENERAL CHARACTERISTICS AND ACTIVITY IN PHYSIOLOGICAL CONDITIONS

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 wielokierunkowym wpływie na układ odpornościowy. Początkowo uważana była za cytokinę o działaniu zbliżonym do IL-2, jednak z czasem zgromadzone dowody świadczące o jej odmienności działania. IL-15 wpływa zarówno na mechanizmy odporności swoistej, jak i nieswoistej. Indukuje ona powstawanie oraz różnicowanie komórek NK, a także jest dla nich czynnikiem chemotaktycznym. Prowadzi do nasilenia aktywności cytotoksycznej komórek NK, jak też intensywnego wydzielania IFN- γ przez te komórki. IL-15 wpływa również na aktywność makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych. Równie istotny jest wpływ IL-15 na limfocyty T. W przeciwieństwie do IL-2, która indukuje śmierć pobudzonych limfocytów T, IL-15 działa antyapoptotycznie na te komórki, prowadząc do ich proliferacji. Stanowi czynnik wzrostu dla limfocytów T CD8⁺ pamięci, a w określonych warunkach wyzwała ich aktywację niezależną od antygeny i właściwości cytotoksyczne. Jest także czynnikiem chemotaktycznym dla limfocytów T. Wpływa również na aktywację komórek dendrytycznych. Według najnowszych poglądów, aktywną fizjologicznie formą IL-15 wydaje się być IL-15 w kompleksie z jej receptorem IL-15R α o wysokim powinowactwie. W ten sposób, cytokina ta może być „ujawniana” komórkom efektorowym. W pracy przedstawiono przegląd aktualnych badań dotyczących podstawowych właściwości IL-15, jej receptorów oraz oddziaływania na poszczególne populacje komórek układu odpornościowego.

Słowa kluczowe: interleukina 15, immunomodulacja, limfocyty T pamięci.

Summary: Interleukin 15 (IL-15) is a cytokine that reveals multiple actions on immune system. Initially it was thought to resemble IL-2, but there is still growing evidence that IL-15 has multiple, unique properties, in some cases acting opposingly to IL-2. IL-15 influences mechanisms of both innate and acquired immunity. It induces differentiation and proliferation of NK cells, increases their cytotoxic properties and ability of IFN- γ secretion and also serves as chemoattractant for them. IL-15 acts also on macrophages/monocytes as well as on neutrophils. In contrary to IL-2, which induces activation-induced cell death (AICD) of T lymphocytes, IL-15 potently inhibits this process and induces their proliferation. It serves as growth factor for CD8⁺ memory T lymphocytes. In certain conditions IL-15 causes their

antigen-independent activation and enhances cytotoxic properties. IL-15 seems to be essential in early activation of dendritic cells. Surprisingly, in many of its actions, the physiologically active form of IL-15 is thought to be bound to its high-affinity receptor IL-15R α and presented *in trans* to effector cells. The current article summarizes actual opinions and findings on basic properties of IL-15, its receptor complex and also its impact on immune system.

Keywords: interleukin 15, immunomodulation, memory T lymphocytes.

Wykaz skrótów: **ADCC** (*antibody dependent cellular cytotoxicity*) – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał; **AICD** (*activation induced cell death*) – śmierć komórki indukowana jej aktywacją; **APC** (*antigen presenting cells*) – komórki prezentujące antygen; **CTL** (*cytotoxic T lymphocytes*) – limfocyty T cytotoksyczne; **DC** (*dendritic cells*) – komórki dendrytyczne; **IEL** (*intraepithelial lymphocytes*) – limfocyty śródnabłonkowe; **IFN- γ** – interferon γ ; **IL** – interleukina; **IL-15/IL-15R α** – kompleks IL-15 i receptora o wysokim powinowactwie IL-15R α ; **LSP-IL-15** (*long signal peptide IL-15*) – forma IL-15 o długim peptydzie sygnałowym; **MCP-1** (*monocyte chemotactic protein*) – białko chemotaktyczne dla monocytów; **Myszy IL-15tg** – myszy modyfikowane genetycznie o podwyższonej konstytucyjnej ekspresji IL-15; **Myszy IL-15^{-/-}** – myszy modyfikowane genetycznie niewykazujące ekspresji IL-15; **Myszy IL-15R α ^{-/-}** – myszy modyfikowane genetycznie niewykazujące ekspresji IL-15R α ; **NO** – tlenek azotu; **NK pre** (*NK cell precursors*) – komórki prekursorowe komórek NK; **NK pro** (*NK cell progenitors*) – komórki progenitorowe komórek NK; **NKT** (*natural killer T cell*) – komórka NKT; **SSP-IL-15** (*short signal peptide IL-15*) – forma IL-15 o krótkim peptydzie sygnałowym; **TCR** (*T cell receptor*) – receptor limfocytów T; **Th** (*T helper*) – limfocyty pomocnicze; **TNF- α** (*tumor necrosis factor α*) – czynnik martwicy nowotworu α ; **UTR** – rejon niepodlegający translacji.

OGÓLNE WŁAŚCIWOŚCI IL-15

IL-15 jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 14-15 kDa, zbudowaną ze 114 aminokwasów [54], zawierającą 2 mostki dwusiarczkowe w pozycjach C42-C88 oraz C35-C85 oraz dwa miejsca glikozylacji N79 oraz N112 na końcu C [110]. Należy ona do rodziny cytokin mających w strukturze cztery helisy α połączone pętlami, obejmującej także IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7 i IL-9 [12, 54]. IL-15 jest białkiem konserwatywnym ewolucyjnie – pomiędzy IL-15 człowieka i myszy jest 73% podobieństwa [54].

Pomimo powszechnego występowania w wielu tkankach mRNA kodującego IL-15, zdolność do syntezy białka wykazują tylko niektóre komórki, a inne nabywają ją dopiero po aktywacji. W rozpoczynającej się odpowiedzi immunologicznej, ważnym źródłem IL-15 są makrofagi i monocyty, a następnie również komórki dendrytyczne. Produkowana jest także przez komórki podścieliska szpiku, komórki nabłonkowe grasicy oraz nabłonek płodowego jelita, co ma przypuszczalnie związek z aktywnością IL-15 podczas hematopoezy, jak też przez komórki nabłonkowe oraz fibroblasty [40].

Gen kodujący IL-15 znajduje się u człowieka na chromosomie 4q31, natomiast u myszy w centralnej części chromosomu 8 [5]. Składa się z 9 egzonów (egzony 1–8 oraz egzon 4a, odkryty jako ostatni, kodujący alternatywny peptyd liderowy) [90]. W cząsteczce mRNA wyróżniamy rejon niepodlegający translacji (UTR) 5' o długości 316 par zasad (pz), ramkę odczytu o długości 486 pz oraz UTR 3' o długości co najmniej 400 pz. Koduje ona prekursor IL-15 o dłuższym niż u większości innych białek peptydzie liderowym (składającym się z 48 aminokwasów). Klasyczny, długi peptyd liderowy (LSP-IL-15) jest kodowany przez egzon 3, 4 i 5 genu dla ludzkiej IL-15 [5]. IL-15 istnieje także

pod postacią białka o krótkim peptydzie liderowym (SSP-IL-15). 21-aminokwasowy peptyd sygnałowy jest kodowany wtedy przez egzon 5 oraz dodatkowy egzon 4a [90]. Jednak forma SSP-IL-15 nie jest wydzielana, lecz jest raczej przechowywana wewnątrzkomórkowo w jądrze i cytoplazmie. Natomiast forma LSP-IL-15 jest wykrywana w siateczce śródplazmatycznej i następnie wydzielana [90, 125].

Pomimo powszechnego występowania transkryptu, IL-15 podlega bardzo mało wydajnej translacji i sekrecji. Produkcja IL-15 jest bowiem ściśle regulowana. Umiarkowana kontrola ekspresji ma miejsce na poziomie transkrypcji, natomiast jej główna część odbywa się na etapie translacji oraz transportu wewnątrzkomórkowego. W regulacji poziomu transkrypcji biorą udział sekwencje regulatorowe IRF-E oraz NF- κ B wiążące się odpowiednio z czynnikami IRF-1/2 oraz NF- κ B [132]. Regulacja ekspresji poszczególnych rodzajów mRNA kodujących SSP-IL-15 lub LSP-IL-15 może odbywać się przez alternatywny *splicing* lub/i przez działanie dodatkowego, nieznanego promotora odpowiedzialnego za powstawanie krótszej formy mRNA [125]. Uważa się, że za kontrolę wytwarzania IL-15 na etapie posttranskrypcyjnym odpowiedzialne są trzy główne mechanizmy regulatorowe: liczne kodony startu (AUG) w rejonie niepodlegającym translacji 5' (5'-UTR), dwa różne peptydy sygnałowe oraz negatywny fragment regulatorowy w pobliżu końca C białka prekursorowego. Ominięcie za pomocą inżynierii genetycznej tych trzech etapów pozwoliło na 250-krotne zwiększenie poziomu wydzielania IL-15 [10]. Zasugerowano jednocześnie, że poprzez przechowywanie nieaktywnego translacyjnie mRNA dla IL-15, komórki mogłyby odpowiadać na infekcje wewnątrzkomórkowe i inne bodźce za pomocą gwałtownego przekształcania mRNA w formę aktywnie podlegającą translacji. Zasugerowano, że regulacyjny wpływ na poziom IL-15 może mieć także jej gwałtowne pochłanianie przez komórki wykazujące ekspresję receptora dla IL-15 o wysokim powinowactwie [47].

Dotychczas zidentyfikowano dwa typy receptorów dla IL-15. Najlepiej poznano budowę i funkcje receptora typu I, zbudowanego z trzech podjednostek α , β i γ (γ_c) (ryc. 1). Dwie ostatnie wchodzi także w skład receptora dla IL-2: IL-2/15R β oraz IL-2/15R γ (γ_c) [51], co warunkuje pewne cechy wspólne tych cytokin. Zarówno IL-2, jak i IL-15 mają jednak odrębne łańcuchy α : IL-2R α dla IL-2 oraz IL-15R α dla IL-15 [52]. IL-2/15R β oraz γ_c występują konstytutywnie na powierzchni komórek NK, a także monocytów i limfocytów T [63]. Pomimo że do optymalnego przekazywania sygnału wymagany jest kompleks receptorowy złożony z trzech podjednostek, receptor IL-2/15R $\beta\gamma_c$ może przewodzić sygnał także samodzielnie, wiążąc IL-15 z pośrednim powinowactwem [6].

IL-15R α występuje na aktywowanych, ale nie spoczynkowych makrofagach, komórkach NK, limfocytach CD4⁺ i CD8⁺ [27]. Jednak transkrypt dla IL-15R α wykryto także m.in. w sercu, wątrobie, śledzionie, płucach, mięśniach szkieletowych oraz na aktywowanych komórkach śródbłonna [52]. IL-15R α charakteryzuje wiązanie IL-15 z wysokim powinowactwem [6]. Choć początkowo sądzono, że IL-15R α nie ma zdolności do samodzielnego przekazywania sygnału, ostatnie doniesienia sugerują, że może on wpływać na właściwości antyapoptotyczne IL-15 [18], jak również regulować poziom ekspresji czynnika jądrowego aktywowanych limfocytów T (NF-AT) [37].

Ze względu na to, że IL-15 oraz IL-2 mogą wiązać się ze wspólnym receptorem IL-2/15R $\beta\gamma$, wydaje się, że w pewnym zakresie ich szlak przekazywania sygnału może wyglądać podobnie, jeśli nie identycznie. W aktywowanych limfocytach T, przyłączenie IL-15 do IL-15R β aktywuje kinazę Janusową 1 (JAK1) oraz białko STAT3, natomiast w przypadku podjednostki γ_c następuje aktywacja JAK3 oraz STAT5 [61]. Szlaki przekazywania sygnałów przez IL-2 i IL-15 w limfocytach T obejmują także fosforylację cytoplazmatycznych kinaz tyrozynowych p56^{lck} oraz p72^{syk}, indukcję ekspresji białka antyapoptotycznego Bcl-2 oraz stymulację szlaku kinaz MAP, prowadzącą do aktywacji czynników Fos/Jun [92]. Wykazano, że stymulacja za pomocą IL-15 prowadzi w leukocytach krwi obwodowej do aktywacji czynników transkrypcyjnych NF- κ B oraz AP-1, natomiast w neutrofilach jedynie NF- κ B [89].

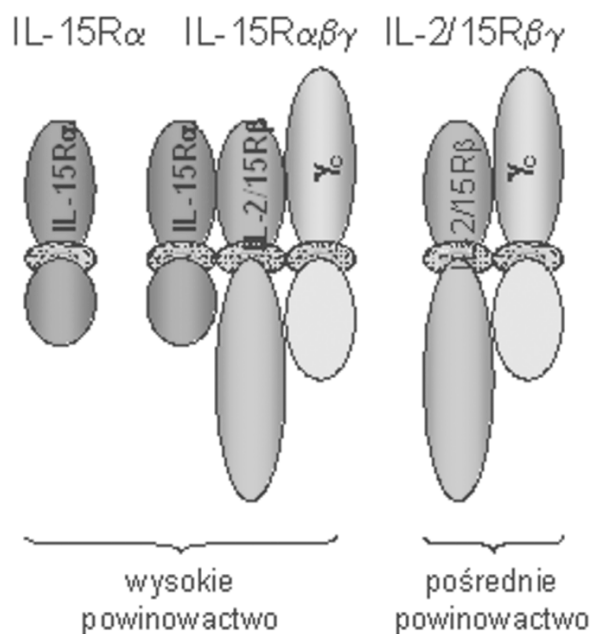
W obliczu opisanych powyżej podobieństw w szlaku przekazywania sygnału przez IL-2 oraz IL-15 wydaje się, że różnice działania tych cytokin mogą zależeć od odmiennej

dystrybucji ich receptorów α [42]. Jednak doniesienia o odrębnym przekazywaniu sygnałów przez IL-15R α , być może każą zweryfikować ten pogląd.

Odkryto także receptor dla IL-15 typu II, o masie 60–65 kDa, który nazwano IL-15RX. Występuje on na komórkach tłuszcznych, nie zawiera żadnego z elementów powyżej opisanego receptora i odpowiedzialny jest za przewodzenie innego rodzaju sygnału wewnątrzkomórkowego [124].

Czynnikiem istotnie wpływającym na aktywność IL-15 w organizmie jest jej występowanie w formie związanej z błoną komórkową. Wykazano, że wolna IL-15 jest wydzielana nawet przez monocyty jedynie w warunkach przewlekłej stymulacji. Zwykle gromadzą one IL-15 wewnątrzkomórkowo, natomiast po aktywacji gwałtownie przemieszczają ją do

błony komórkowej [98]. Według ostatnich doniesień, występująca na powierzchni komórek IL-15 jest związana z receptorem o wysokim powinowactwie – IL-15R α . Komórki mające IL-15R α mogą dzięki temu wychwytywać IL-15 występującą nawet



RYCINA 1. Heterotrimeryczny receptor dla IL-15 o wysokim powinowactwie składa się z trzech podjednostek IL-15R α , IL-2/15R β i γ_c . Receptor dla IL-15 może występować także w formie monomerycznej jako IL-15R α , wiążący IL-15 z wysokim powinowactwem oraz IL-2/15R $\beta\gamma$ o pośrednim powinowactwie do IL-15 (wiążący jednak z wysokim powinowactwem IL-15 ujawnianą na powierzchni IL-15R α – wyjaśnienie zjawiska w dalszej części tekstu)

w niskich, fizjologicznych stężeniach i dostarczać ją innym komórkom. Szczególnie istotny jest fakt, że kompleks IL-15/IL-15R α , w przeciwieństwie do wolnej IL-15, aktywuje równie silnie komórki mające heterotrimeryczny receptor IL-15R α /IL-2/IL-15R $\beta\gamma$, jak też sam IL-2/IL-15R $\beta\gamma$ [34]. Przypuszczalnie, zmiana konformacji IL-15 po związaniu z IL-15R α wpływa na wzrost powinowactwa do IL-2/IL-15R $\beta\gamma$. Dlatego eliminuje to potrzebę ekspresji IL-15R α na efektorowych limfocytach T i komórkach NK *in vivo*. Zasugerowano, że IL-15/IL-15R α może być formą aktywną IL-15, co tłumaczyłoby fakt, że IL-15, w warunkach fizjologicznych, praktycznie nie można wykryć w płynach organizmu [70]. Ponadto, produkcja IL-15 oraz IL-15R α może odbywać się w tych samych komórkach, umożliwiając tworzenie kompleksów na powierzchni monocytów, komórek dendrytycznych i komórek podścieliska [34]. Wysłunięto hipotezę mówiącą, że komórki mające IL-15R α mogą stanowić także rezerwuár IL-15 znajdującej się albo w kompleksie z receptorem, albo, po endocytozie, przechowywanej wewnątrzkomórkowo [70].

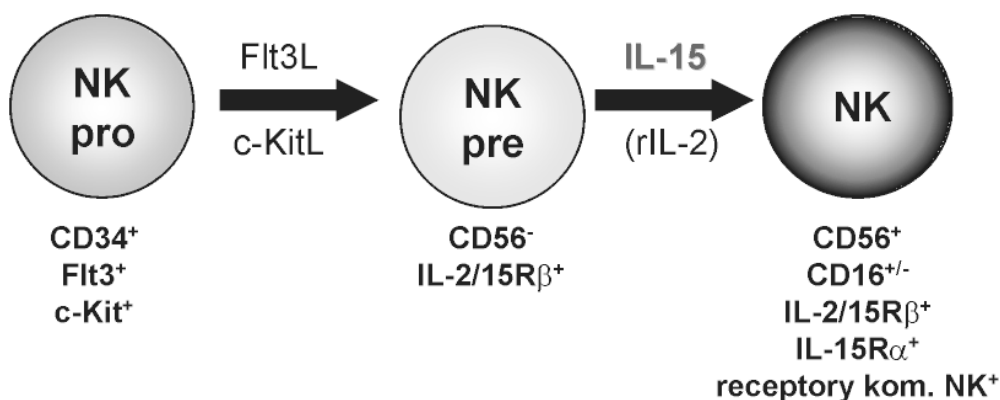
W świetle najnowszych doniesień, powierzchniowa IL-15 może działać nie tylko jako ligand, ale także jako receptor [99]. Po związaniu nieznanego ligandu (przypuszczalnie IL-2/IL-15R), przekazuje sygnał wewnątrzkomórkowy aktywując małe GTP-azy oraz kinazy MAP, co prowadzi do zjawisk związanych z adhezją komórek oraz produkcją cytokin.

Pragnąc zbadać wpływ IL-15 na różnorodne populacje komórkowe oraz ich wzajemne zależności, skonstruowano myszy pozbawione IL-15 (IL-15 $^{-/-}$) [68] lub IL-15R α (IL-15R $\alpha^{-/-}$) [81]. Badania wykazały, że zwierzęta te cechują się podobnymi defektami w zakresie komórek NK, NKT, limfocytów śródnamionkowych (IEL) oraz limfocytów T CD8 $^{+}$. Myszy te mają wybitnie obniżoną liczbę komórek NK, a ich splenocyty nie wykazują aktywności cytotoksycznej. Charakteryzują się także znacznie obniżoną liczbą komórek NKT oraz IEL, wśród których najbardziej zredukowana została liczba limfocytów T $\gamma\delta$. Także liczebność populacji limfocytów CD8 $^{+}$, zwłaszcza o fenotypie komórek pamięci, jest znacznie obniżona. Jednak fenotypy myszy IL-15 $^{-/-}$ oraz IL-15R $\alpha^{-/-}$ nie są identyczne. U myszy IL-15 $^{-/-}$ rozwój limfocytów CD4 $^{+}$ i CD8 $^{+}$ w grasicy zachodzi prawidłowo. W przeciwieństwie do nich, myszy IL-15R $\alpha^{-/-}$ charakteryzują się upośledzonym rozwojem limfocytów CD8 $^{+}$, jak też znaczną limfopenią.

Z drugiej strony, myszy transgeniczne z upośledzoną potranskrypcyjną kontrolą ekspresji IL-15, które wydajnie syntetyzują oraz wydzielają IL-15, cechują się znaczną limfocytozą krwi obwodowej ze wzrostem odsetka komórek NK oraz limfocytów pamięci CD8 $^{+}$, a po kilku miesiącach rozwijają białaczkę limfoblastyczną typu NK lub NKT [45].

KOMÓRKI NK

IL-15 jest czynnikiem niezbędnym dla zachodzącego w szpiku kostnym rozwoju funkcjonalnych komórek NK. Komórki progenitorowe komórek NK (NKpro) w wyniku działania czynników c-KitL oraz Flt3L, różnicują się w wykazujące ekspresję IL-2/



RYCINA 2. Schemat rozwoju komórek NK (adaptowane z [42]). Uważa się, że IL-15 jest fizjologicznym czynnikiem różnicowania komórek NKpre w dojrzałe komórki NK. Tę samą rolę, w warunkach eksperymentalnych lub po ingerencji terapeutycznej, może spełniać IL-2, jednak w warunkach fizjologicznych występuje w szpiku jedynie w niewielkich ilościach

15Rβ komórki prekursorowe (NKpre). Te z kolei odpowiadają na IL-15 różnicując się do dojrzałych komórek NK [42] (ryc. 2). W warunkach eksperymentalnych *in vitro* wykazano również zdolność do różnicowania komórek NK pod wpływem IL-15 z komórek CD34⁺ z krwi pępowinowej [21, 26], komórek CD34⁺ ze szpiku [21], pochodzących z płodowej wątroby komórek CD34⁺CD38[±] [59] oraz komórek progenitorowych pochodzących z grasicy [91].

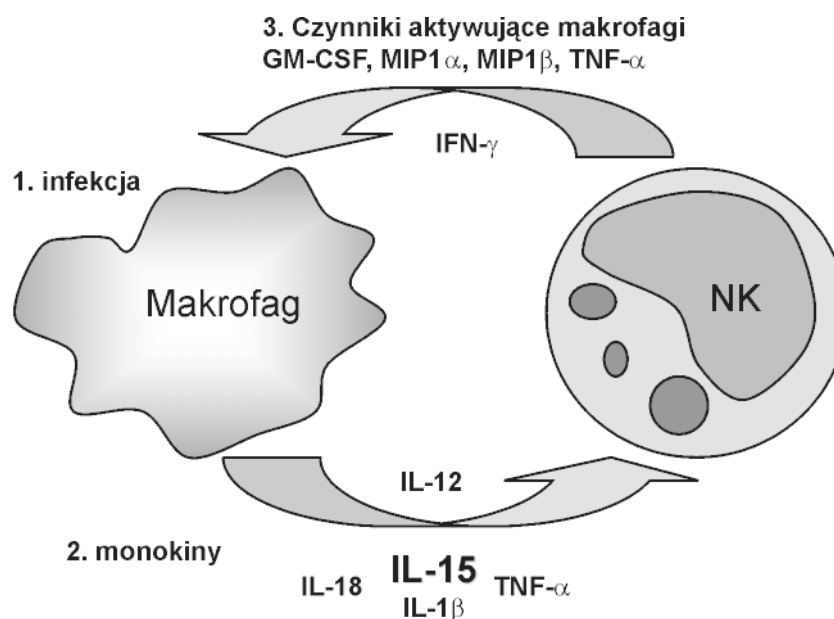
Komórki NK powstające *in vitro* pod wpływem IL-15 z komórek hematopoetycznych przypominają subpopulację komórek NK CD56^{bright}, które w warunkach fizjologicznych stanowią niewielki procent ogólnej populacji komórek NK. Nie mają one na swojej powierzchni receptorów KIR ani Ly-49 [140]. Wprawdzie wykazują one właściwości cytotoksyczne względem komórek nowotworowych, ale ich charakterystyczną właściwością jest intensywne wydzielanie cytokin i chemokin po uprzedniej stymulacji [42].

Przypuszczalnie, w warunkach fizjologicznych, komórki podścieliska dostarczają sygnałów niezbędnych do ekspresji receptorów KIR lub Ly-49 na komórkach NK. Pomimo że komórki podścieliska wykazują ekspresję mRNA kodującego IL-15, wydzielają jedynie niewielkie ilości IL-15 [95]. Wykazują jednak także ekspresję IL-15Rα. W kontekście ostatnich doniesień dotyczących ujawniania IL-15 na powierzchni błony komórkowej przez IL-15Rα można wysnuć przypuszczenia, że komórki podścieliska mogą dostarczać IL-15 prekursorom komórek NK w drodze kontaktu bezpośredniego [34]. Analogicznie wykazano, że fibroblasty pochodzące ze śledziony wykazują konstytutywną ekspresję IL-15/IL-15Rα, przez co mają wpływ na różnicowanie komórek CD34⁺ do dojrzałych, wykazujących ekspresję KIR oraz właściwości cytotoksyczne komórek NK [17]. Być może, ekspresja receptorów KIR lub Ly-49 zależy od zdolności IL-15/IL-15Rα do pobudzania komórek prekursorowych niemających receptora IL-15Rα. Ponadto zasugerowano, że komórki NKpre mogą bezpośrednio indukować ekspresję IL-15 w komórkach podścieliska [56].

IL-15 wpływa także na podtrzymanie liczebności populacji dojrzałych komórek NK w organizmie przedłużając ich okres przeżycia, jak też stymulując ich powolną, podstawową proliferację (tzw. proliferację homeostatyczną) [114]. Dojrzałe komórki NK wykazują znacznie obniżony czas życia w organizmie myszy IL-15^{-/-} w porównaniu z myszami niemodyfikowanymi (5 dni vs. 5 tygodni) [30]. Wydaje się, że komórki NK, aby przeżyć, wymagają ciągłych sygnałów od komórek wykazujących ekspresję IL-15R α , natomiast same nie muszą mieć IL-15R α [71]. Jedną z hipotez tłumaczących to zjawisko mówi, że komórki inne niż NK, pod wpływem stymulacji IL-15R α mogą wydzielać niezidentyfikowane rozpuszczalne lub błonowe czynniki, które bezpośrednio wpływają na przeżycie komórek NK. Najprawdopodobniej jednak związane jest to ze zjawiskiem ujawniania IL-15 w formie związanej z IL-15R α , dzięki której mogłyby zostać pobudzone komórki NK mające jedynie IL-2/15R $\beta\gamma$. Podczas gdy wydaje się, że obecność IL-15R α na komórkach NK nie jest wymagana dla przeżycia obwodowych, spoczynkowych komórek NK, możliwe jest, że wpływa ona na funkcje efektorowe komórek NK, takie jak aktywność cytotoksyczna i wydzielanie cytokin. Wykazano, że istotną rolę w przedłużaniu przeżycia komórek NK odgrywa indukowana przez IL-15 ekspresja czynnika antyapoptotycznego Bcl-2 [30]. Działanie antyapoptotyczne IL-15 ma także znaczenie podczas kontaktu aktywowanych przez IL-2 komórek NK ze śródbłonkiem naczyń. W tych warunkach często podlegają one apoptozie, której zapobiega IL-15 [116].

IL-15 ma zdolność indukcji proliferacji dojrzałych komórek NK subpopulacji CD56^{bright} [24], a *in vitro* pozwala im przeżyć nawet w pożywce bez surowicy [23]. Sama IL-15 nie jest jednak wystarczającym bodźcem, aby zapoczątkować proliferację dojrzałych komórek NK innych subpopulacji. Natomiast działając łącznie z IL-12 lub IL-10 silnie stymuluje ich podziały [133]. IL-15 istotnie nasila także właściwości cytotoksyczne i zdolność do cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC) komórek NK [24]. Przypuszczalnie jednym z mechanizmów zwiększania cytotoksyczności przez IL-15 jest indukcja ekspresji cząsteczki LFA-1 na komórkach NK, co wpływa na zdolność wiązania atakowanej komórki [11]. Wykazano także, że IL-15 działa bezpośrednio chemotaktycznie na komórki NK, jak również zwiększa ich właściwości adhezyjne do komórek śródbłonka naczyń [2].

IL-15, jeżeli działa samodzielnie, nie wywiera znaczącego wpływu na profil wydzielania cytokin przez komórki NK. Natomiast silnie pobudza wydzielanie cytokin działając równolegle z innymi monokinami – głównie z IL-12. Chociaż sama IL-15 wpływa jedynie w niewielkim stopniu na poziom wydzielania IFN- γ przez komórki NK i limfocyty T, a działa pod tym względem synergistycznie z IL-18, IL-21 [122] oraz IL-12 [24], jest wręcz uważana za czynnik niezbędny do optymalnej produkcji IFN- γ przez komórki NK [41]. Stosunkowo dobrze udokumentowano wydzielanie cytokin przez komórki NK stymulowane łącznie IL-15 i IL-12. Razem wzmagają wydzielanie IL-10, TNF- α , MIP-1 α i MIP-1 β [24, 44]. IL-15 w kombinacji z IL-18 optymalnie indukuje syntezę GM-CSF [44]. Ludzkie komórki NK pod wpływem IL-15 wydzielają liczne chemokiny: MIP-1 α i MIP-1 β [15, 43], MCP-1 α oraz RANTES [28], które mogą działać chemotaktycznie na same komórki NK. Przypuszczalnie, opisany powyżej wpływ IL-15 na wydzielanie cytokin dotyczy głównie populacji CD56^{bright} komórek NK [42]. Podobnie, jedynie te komórki reagują na bodziec



RYCINA 3. IL-15 uczestniczy w mechanizmach komunikacji pomiędzy aktywowanymi monocytami/makrofagami a komórkami NK

wynikający ze związania receptora CD94 w połączeniu ze stymulacją IL-15 produkując IFN- γ oraz intensywnie proliferując [130].

Spostrzeżenia dotyczące produkcji cytokin przez komórki NK pod wpływem monokin nabierają szczególnego znaczenia podczas odpowiedzi zapalnej z udziałem monocytów/makrofagów i komórek NK (ryc. 3). Monocyt lub makrofag, w odpowiedzi na czynnik zakaźny wydziela m.in. monokiny: IL-15, IL-12, IL-18. Czynniki te wpływają synergistycznie na produkcję IFN- γ przez komórki NK, co z kolei wzmacnia m.in. aktywność monocytów/makrofagów. Jednocześnie, IL-15 może uwrażliwiać komórki NK i limfocyty T na działanie IL-12 i IL-18 indukując na ich powierzchni ekspresję IL-12R β 2 oraz IL18R [123]. Podobne znaczenie może mieć zaobserwowana ostatnio interakcja komórek NK z komórkami dendrytycznymi (DC) w obrębie drugorzędowych narządów limfatycznych [46]. Przypuszczalnie, IL-15 prezentowana przez DC w formie związanej z IL-15R α może odgrywać zasadniczą rolę w indukcji proliferacji komórek NK, natomiast wydzielana przez te same DC IL-12 wydaje się bezpośrednio wpływać na wydzielanie IFN- γ przez komórki NK.

Jednym z modeli, na których badano oddziaływanie IL-15 na komórki NK, były komórki linii NK-92 (przypominające fenotypowo komórki NK CD56^{bright}), do których wprowadzono gen dla IL-15 [141]. Transfekcja znacznie przyspieszyła tempo proliferacji tych komórek, co związane było ze zmianą zdolności do przylegania i ekspresji CD54, a także stanem aktywacji, który wyrażał się nadekspresją CD69. Wzrosła także ich cytotoksyczność przeciwko wielu liniom komórek nowotworowych, co prawdopodobnie było związane ze wzrostem ekspresji perforyny, FasL, IFN- γ , receptora aktywującego NKG2D oraz obniżeniem ekspresji receptora hamującego NKG2A/CD94.

LIMFOCYTY T

Odkrycie IL-15 związane było z jej zdolnością do stymulacji proliferacji linii limfocytów CTLL zależnych od IL-2 bądź limfocytów stymulowanych mitogenem, przy braku IL-2 [19, 54]. Została więc zidentyfikowana jako czynnik wzrostu limfocytów T, co świadczy o jej istotnym znaczeniu dla tej populacji komórek. Występujące fizjologicznie limfocyty T spoczynkowe wydają się być niewrażliwe na IL-15. Natomiast po aktywacji receptora TCR nabywają wrażliwości na IL-15, co prawdopodobnie może być związane z pojawieniem się ekspresji IL-15R α na ich powierzchni [40]. Taka stymulacja sprawia, że nabywają one ekspresji IL-2R α , IL-2/15R β , FasL, CD30, TNFRII, CD40L, CD69 oraz CD94/NKG2A, natomiast obniża się poziom IL-15R α , co wiąże się z wtórnym zmniejszeniem wrażliwości na IL-15 [40]. U ludzi IL-15 wydaje się wpływać na proliferację limfocytów T pamięci CD8 $^{+}$ i CD4 $^{+}$ oraz limfocytów dziewiczych CD8 $^{+}$, ale nie CD4 $^{+}$, co związane jest z obecnością receptora IL-2/15R β [67]. Natomiast u myszy, jak ostatnio wykazano, IL-15 zastosowana w wysokich dawkach może stymulować także proliferację limfocytów T CD4 $^{+}$ dziewiczych [100].

IL-15 jest czynnikiem chemotaktycznym dla limfocytów T izolowanych z ludzkiej krwi [135]. Oddziałując bezpośrednio na limfocyty T indukuje na nich ekspresję receptorów dla chemokin typu CC, jak również stymuluje wydzielanie chemokin należących do wszystkich grup (CC, CXC i C), m.in. RANTES, MIP-1 α i MIP-1 β [109]. Dzięki indukcji ekspresji hialuronianu na komórkach śródbłónki naczyń (dla którego ligandem jest cząsteczka CD44 na powierzchni limfocytów), jak też zwiększając właściwości wiążące cząsteczek LFA-1 leukocytów [105], IL-15 nasila migrację limfocytów T przez śródbłonek naczyń. Podobnie, zaobserwowano, że myszy IL-15R $\alpha^{-/-}$ wykazują znaczną limfopenię, pomimo prawidłowego rozwoju limfocytów T i B, co wiąże się z osłabieniem proliferacji oraz migracji limfocytów T do węzłów chłonnych [81].

Najlepiej udokumentowany został wpływ IL-15 na limfocyty pamięci CD8 $^{+}$ (CD44 $^{\text{high}}$). Bezpośrednich dowodów dostarczają opisy myszy IL-15 $^{-/-}$ oraz IL-15R $\alpha^{-/-}$ [68, 81], mających wybitnie obniżoną liczbę limfocytów T pamięci CD8 $^{+}$. Także po przebyciu infekcji wirusowej, odnotowano u nich znacznie obniżoną zarówno liczebność, jak też proliferację specyficznych w stosunku do antygeny limfocytów pamięci CD8 $^{+}$, w porównaniu z myszami kontrolnymi [13, 119]. Na podstawie analizy populacji limfocytów w grasicy i na obwodzie u myszy IL-15 $^{-/-}$ zaproponowano model, według którego IL-15 nie jest czynnikiem niezbędnym dla rozwoju limfocytów CD8 $^{+}$, może być natomiast wymagana dla ich namnażania i przeżycia [68]. Myszy transgeniczne (IL-15tg) mają bardzo liczną populację limfocytów T CD8 $^{+}$ pamięci, szczególnie po immunizacji [84, 137]. Najczęściej rozważa się bezpośrednie oddziaływanie IL-15 na limfocyty T pamięci CD8 $^{+}$. Istnieją jednak także uzasadnione domniemania, że IL-15 wpływa na te komórki za pośrednictwem komórek dendrytycznych [35].

Wpływ IL-15 na liczebność limfocytów pamięci można rozpatrywać w trzech aspektach: (1) namnażania specyficznych antygenowo limfocytów CD8 $^{+}$ podczas odpowiedzi pierwotnej, (2) bezpośredniego wpływu na przeżycie limfocytów pamięci oraz (3)

odnowy ich populacji w wyniku powolnej proliferacji. Pomimo że niektórzy autorzy sugerują, że proces wymieniony w punkcie pierwszym może mieć istotne znaczenie [119], nie dostarczają jednak jednoznacznych na to dowodów. Obecnie uważa się, że IL-15 odgrywa rolę przede wszystkim w tzw. homeostatycznej proliferacji limfocytów pamięci $CD8^+$ [13]. Jeśli limfocyty te przestają otrzymywać sygnały ze strony IL-15, ich liczba stopniowo zmniejsza się [53]. Natomiast podanie IL-15 w warunkach eksperymentalnych stymuluje proliferację limfocytów pamięci $CD8^+$ zarówno *in vitro*, jak też *in vivo* [142]. Ostatnio wykazano, że IL-15 może utrzymywać homeostatyczną proliferację limfocytów T pamięci $CD8^+$ indukując w nich stabilną ekspresję telomerazy [78].

Populacje limfocytów pamięci $CD8^+$ różnią się w zakresie zapotrzebowania na IL-15 i ekspresji IL-15R β [48]. U myszy IL-15 $^{-/-}$ oraz IL-15R $\alpha^{-/-}$ występują nieliczne populacje limfocytów $CD44^{high}$, które charakteryzują się relatywnie szybką proliferacją i zdolnością do wydzielania cytokin [65]. IL-15 wpływa także na liczebność limfocytów pamięci $CD8^+$ działając bezpośrednio jako czynnik antyapoptotyczny. Zwiększa w nich ekspresję białka antyapoptotycznego Bcl-2 oraz Bcl-xL [14, 136], a komórki te stają się odporne na apoptozę indukowaną przez CD95/Fas [96]. W przeciwieństwie do IL-15, porównywana z nią często IL-2 hamuje proliferację limfocytów pamięci T $CD8^+$ [131].

Aktywność IL-15 jako czynnika nasilającego przeżycie limfocytów pamięci $CD8^+$ może prowadzić także do zjawisk niepożądanych. Prawdopodobnie limfocyty pamięci mogą współzawodniczyć w naturalnych warunkach o IL-15, a wywołana przez IL-15 indukcja klonów limfocytów skierowanych przeciwko określonemu antygenowi może upośledzać funkcje istniejących już w organizmie limfocytów pamięci [29]. W wieku starszym, zarówno u ludzi jak i u myszy, zaobserwowano charakterystyczne, bardzo liczne klony limfocytów $CD8^+$, podlegające bardzo powolnym podziałom, które do podtrzymania proliferacji wymagają IL-15 [72]. Możliwe jest, że współzawodniczą one z limfocytami pamięci $CD8^+$ o tą cytokinę, co może prowadzić do zwiększonej zapadalności na infekcje.

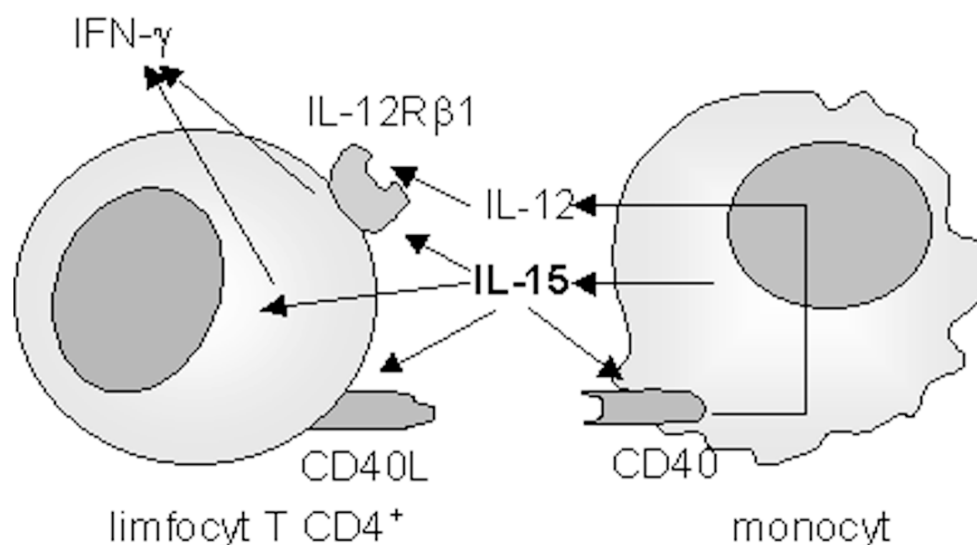
IL-15 jest nie tylko czynnikiem wzrostu i przeżycia limfocytów pamięci $CD8^+$, ale także aktywuje te komórki. Yajima i in. zasugerowali, że IL-15 odgrywa zasadniczą rolę już we wczesnych etapach aktywacji limfocytów T pamięci $CD8^+$ [138]. Może także je aktywować niezależnie od związania TCR. W podobnym stopniu co związanie receptora TCR indukuje ich cytotoksyczność, ekspresję cząsteczek efektorowych: IFN- γ , TNF- β , granzymu B i perforyny oraz proliferację [134]. Limfocyty T $CD8^+$ pamięci aktywowane za pomocą IL-15 wykazują także w 77% identyczną ekspresję genów, co aktywowane za pomocą TCR [80].

W toku badań nad rolą IL-15 w procesie homeostatycznej proliferacji limfocytów T $CD8^+$ wykazano, że zależy ona od ekspresji IL-15R α na powierzchni komórek innych niż limfocyty $CD8^+$, przypuszczalnie komórek wywodzących się ze szpiku kostnego i komórek podścieliska [72, 118]. Pierwotnie sugerowano, że komórki mające IL-15R α mogłyby pod wpływem IL-15 wydzielać nieznany czynnik oddziałujący na komórki pamięci $CD8^+$ [82]. Obecnie wydaje się, że ujawniają one limfocytom $CD8^+$ IL-15 związaną z receptorem IL-15R α , a proces ten ma znaczenie zarówno w warunkach fizjologicznych, jak też po podaniu egzogennej IL-15 [72, 118]. Rola receptora IL-15R α na samych limfocytach $CD8^+$ nie została jeszcze wyjaśniona. Podczas gdy dziewczęce limfocyty $CD8^+$ nie wykazują jego

ekspresji, pojawia się on na komórkach aktywowanych i utrzymuje się na limfocytach pamięci $CD8^+$ [119]. Chociaż $IL-15R\alpha$ nie ma większego znaczenia dla indukcji proliferacji ani wpływu $IL-15$ na przeżycie limfocytów, wydaje się, że znacznie wzmacnia wrażliwość tych komórek na niskie stężenia $IL-15$ [14, 118].

Znacznie mniej jest wiadomo o wpływie $IL-15$ na limfocyty dziewicze $CD8^+$ ($CD44^{low}$). Myszy $IL-15^{-/-}$ oraz $IL-15R\alpha^{-/-}$ mają znacznie mniej liczne populacje dziewiczych limfocytów T [68, 81, 136]. U myszy $IL-15R\alpha^{-/-}$ może to być spowodowane upośledzeniem dojrzewania tych limfocytów w grasicy, ponieważ mają one znacznie obniżoną populację tymocytów „pojedynczo-pozytywnych” $CD8^+$ [81]. Liczne badania dowodzą, że $IL-15$ nie wpływa na proliferację mysich limfocytów dziewiczych zarówno *in vitro*, jak *in vivo* [142]. $IL-15$ może natomiast przedłużać ich okres życia podwyższając poziom białka antyapoptotycznego Bcl-2 [14]. Jakkolwiek ludzkie dziewicze limfocyty T $CD8^+$ reagują na $IL-15$ obniżając ekspresję $CD45RA$ i $CD28$ (ale utrzymując $CD27$), nabywają właściwości cytotoksycznych, ekspresji perforyny i granzymu B, a także wydzielają cytokiny: $IFN-\gamma$ i $TNF-\alpha$ [4]. Jednak komórki te są stosunkowo mało wrażliwe na $IL-15$, prawdopodobnie dlatego że mają niską ekspresję $IL-2/15R\beta$ [48].

$IL-15$ odgrywa również istotną rolę w procesie dojrzewania powinowactwa limfocytów T $CD8^+$ poprzez zwiększanie ekspresji $CD8^+$ [102]. Limfocyty o największym powinowactwie do antygeny wykazują najwyższy poziom ekspresji $IL-15R\alpha$, dzięki czemu utrzymują się dłużej w organizmie w wyniku homeostatycznej proliferacji.



RYCINA 4. Wpływ $IL-15$ na interakcje pomiędzy limfocytami T $CD4^+$ a monocytami. Aktywowane za pomocą $IL-15$ limfocyty T $CD4^+$ wykazują wysoką ekspresję cząsteczek $CD40L/CD154$. Jednocześnie, $IL-15$ może zwiększać ekspresję $CD40$ na powierzchni monocytów, a interakcja tych cząsteczek prowadzi do aktywacji monocytu oraz m.in. produkcji $IL-12$. $IL-15$ uwrażliwia też limfocyty T na $IL-12$ zwiększając ekspresję $IL-12R\beta1$. $IL-12$ synergistycznie z $IL-15$ wpływa m.in. na wydzielanie $IFN-\gamma$ [89]

IL-15 nie wpływa ani na proliferację, ani aktywację ludzkich limfocytów T CD4⁺ dziewiczych [67, 120]. Jednak aktywowane limfocyty T CD4⁺ nabywają wrażliwości na IL-15, która stymuluje ich proliferację [120], jak również indukuje ekspresję CD40L/CD154 na ich powierzchni [121]. Dzięki temu, mogą one aktywować komórki dendrytyczne, limfocyty B i monocyty (ryc. 4). IL-15 jest także jednym z czynników mających wpływ na różnicowanie limfocytów T CD4⁺ w kierunku populacji typu Th1, charakteryzujących się produkcją IFN- γ [100, 120].

Przypuszczalnie IL-15 odgrywa ważną rolę podczas pierwotnej odpowiedzi immunologicznej, w końcowym okresie ekspansji specyficznych antygenowo limfocytów T CD4⁺, działając jako ich czynnik przeżycia. Zwykle, aktywowane antygenem limfocyty T CD4⁺ rozpoczynają intensywną proliferację, związaną z odpowiedzią na produkowaną auto- i parakrynnie IL-2. Jeżeli w tym stadium ponownie zostaną pobudzone antygenem, na ich powierzchni pojawiają się cząsteczki FasL, co z kolei może prowadzić do ich śmierci w procesie zwanym AICD (*activation-induced cell death*) – śmierć komórki w wyniku aktywacji. IL-2 jest czynnikiem bezpośrednio przyczyniającym się do procesu AICD [131]. W przeciwieństwie do niej, IL-15 wpływa na przedłużenie przeżycia tych limfocytów hamując proces AICD [84]. Inne z kolei badania wykazały, że IL-15 może zapobiegać śmierci aktywowanych limfocytów CD4⁺ sprawiając, że nabywają one fenotypu „komórek wyciszonych”, zatrzymują podziały komórkowe i obniżają ekspresję CD71, CD95 i CD25. Natomiast powstałe w ten sposób komórki, po ponownej stymulacji antygenowej bardzo intensywnie się dzielą, a także są odporne na śmierć indukowaną aktywacją TCR [33].

Limfocyty pamięci T CD4⁺, zarówno ludzkie jak i mysie, nabywają pod wpływem IL-15 zdolności do proliferacji oraz ekspresji niektórych markerów aktywacji [67, 100]. IL-15 może wpływać na indukcję receptora CXCR4 na limfocytach pamięci T CD4⁺ [64], co może mieć znaczenie zarówno podczas chemotaksji, jak też infekcji HIV. Jednak ostatnie badania przeprowadzone na modelu mysim sugerują, że w przeciwieństwie do limfocytów pamięci CD8⁺, homeostatyczna proliferacja limfocytów pamięci CD4⁺ wydaje się nie zależeć od IL-15 [126].

Wykazano, że IL-15 wpływa zarówno na rozwój, jak i na funkcje jelitowych limfocytów śród nabłonkowych (iIEL – *intestinal intraepithelial lymphocytes*) oraz dendrytycznych naskórkowych limfocytów T $\gamma\delta$ (*dendritic epidermal TCR $\gamma\delta$ T cells* – DETC) biorących udział m.in. w mechanizmach odporności związanej z błonami śluzowymi. Zarówno myszy IL-15R $\alpha^{-/-}$ [81], jak też IL-15 $^{-/-}$ [68] miały dwukrotnie mniej iIEL niż myszy typu „dzikiego”. iIEL wykazują ekspresję IL-15R α i proliferują w odpowiedzi na IL-15. Cytokina ta chroni je również przed spontaniczną apoptozą podnosząc w nich poziom Bcl-2 [57]. IL-15 stymuluje proliferację, cytotoksyczność i produkcję IFN- γ przez ludzkie iIEL TCR $\gamma\delta$ [36]. Odgrywa także rolę we wzmacnianiu przeżycia iIEL TCR $\alpha\beta$ w warunkach braku stymulacji antygenowej, jak również w ich namnażaniu i żywotności po stymulacji antygenem [76]. Liczne badania potwierdzają także, że IL-15 jest czynnikiem niezbędnym do wzrostu i przeżycia aktywowanych DETC oraz że może odgrywać rolę w ich lokalizacji w skórze [40].

IL-15 wpływa również na namnażanie oraz utrzymywanie się populacji komórek NKT [40]. Mysie komórki NKT proliferują w odpowiedzi na IL-15, a ich liczebność jest znacznie obniżona u myszy IL-15 $^{-/-}$ [68], IL-15R $\alpha^{-/-}$ [81] oraz IL-2/15R $\beta^{-/-}$ [103].

KOMÓRKI PREZENTUJĄCE ANTYGEN (APC)

Niestymulowane komórki dendrytyczne (DC) wydzielają IL-15 w niewielkich ilościach. Jednak jej produkcja znacznie wzrasta pod wpływem fagocytozy [62], stymulacji DC *in vitro* czynnikami imitującymi działanie czynnika infekcyjnego (dsRNA, LPS, IFN- α/β) [88] oraz kostymulacji w drodze interakcji cząsteczki CD40 z ligandem [75]. Podobne sytuacje powodują wzrost ekspresji IL-15R α na DC [88]. W związku z tym wydaje się prawdopodobne, że produkcja IL-15 przez DC, a zwłaszcza jej ujawnianie przez te komórki w kompleksie z IL-15R α może mieć zasadnicze znaczenie w interakcjach DC z limfocytami T CD8 $^+$ [117], komórkami NK [46] oraz limfocytami B [106].

Ponadto, równie istotny jest wpływ IL-15 na same komórki dendrytyczne. IL-15 jest uważana za czynnik niezbędny dla wczesnej aktywacji DC, dzięki której mogą one odpowiadać na IL-12, jak też same nabywają zdolności do jej produkcji [104]. Ekspozycja DC na IL-15 wpływa na wzrost ekspresji cząsteczek kostymulujących, produkcję IFN- γ przez te komórki, jak też wzmacnia ich zdolność do stymulacji proliferacji specyficznych antygenowo limfocytów T CD8 $^+$ [88]. Wykazano wręcz, że IL-15 ujawniana przez DC w kompleksie z IL-15R α jest absolutnie niezbędna do wykształcenia odpowiedzi typu Th1, ze strony limfocytów T CD8 $^+$ [117]. Przypuszczalnie, w początkowej fazie odpowiedzi immunologicznej, DC za pomocą działającej chemotaktycznie IL-15 mogą także przyciągać limfocyty T [62]. Ostatnie badania doniosły, że DC są zdolne do wydzielania IL-2 po kontakcie z patogenem [39]. Jednocześnie wykazano jednak, że zależy to od możliwości koekspresji IL-15 przez te komórki.

Według ostatnich doniesień, poprzez ekspozycję IL-15 w kompleksie z receptorem, DC odgrywają ważną rolę w regulacji proliferacji oraz przeżycia komórek NK, głównie subpopulacji CD56^{bright} [46]. IL-15 może także indukować ekspresję cząsteczek MICA/B (*MHC class I-related chain A and B*) na powierzchni samych DC, które oddziałując z receptorami NKG2D stymulują komórki NK [60]. Podobną rolę przypisuje się IL-15/IL-15R α w interakcjach DC z limfocytami B, gdzie może wpływać ona na podtrzymywanie przeżycia i proliferacji limfocytów B w centrach namnażania grudek chłonnych [106].

IL-15 może służyć także jako czynnik wzrostu i różnicowania komórek dendrytycznych z komórek hematopoetycznych CD34 $^+$ [20]. Podobnie, za pomocą IL-15 można doprowadzić do różnicowania monocytów w komórki o cechach komórek Langerhansa [94]. Sytuacja taka może mieć miejsce w organizmie, gdzie IL-15 wydzielana jest przez keratynocyty. Mysie DC, do których różnicowania wykorzystywano GM-CSF oraz IL-15, mają zdolność do stymulacji limfocytów T CD4 $^+$, a ponadto szczególnie efektywnej stymulacji limfocytów T CD8 $^+$, które wykazują dzięki temu silne właściwości cytotoksyczne [111]. Istnieją przypuszczenia, że interakcje DC z limfocytami pamięci T CD8 $^+$, w których pośredniczy wydzielana przez DC IL-15, leżą u podstaw procesu homeostatycznej proliferacji limfocytów [35].

DC transdukowane genem dla IL-15 wykazywały zwiększoną ekspresję cząsteczek CD83, CD86, CD40, IL-15R α , podwyższony poziom wydzielania IL-12 oraz wzmożone właściwości stymulacji proliferacji limfocytów T. Natomiast w bezpośrednim kontakcie

z komórkami nowotworowymi wykazywały oporność na indukowany przez komórki nowotworowe proces apoptozy [127].

Monocyty/makrofagi, podobnie jak DC, po stymulacji wydzielają IL-15 [25, 32, 93], ale cytokina ta może działać na nie także w sposób autokryny. Aktywowane makrofagi reagują na wysokie stężenia IL-15 syntezą cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1, IL-6), jak też przeciwzapalnych (IL-10). Jednak bardzo niskie stężenia IL-15 mogą wręcz hamować wydzielanie cytokin prozapalnych, ale nie przeciwzapalnych przez makrofagi [3]. Pod wpływem IL-15, monocyty mogą wydzielać IL-8 i MCP-1, działające chemotaktycznie na neutrofile [9]. Bardzo istotną rolę w odpowiedzi immunologicznej odgrywają interakcje pomiędzy monocytami a limfocytami T, które zilustrowano na rycinie 4. Ponadto dowiedziono, że IL-15 może zwiększać ekspresję cząsteczek kostymulujących CD80 i CD86 na powierzchni makrofagów, wpływając tym samym na wzrost ich zdolności do prezentacji antygenów, ale też zdolności do wydzielania IFN- γ i samej IL-15 [1]. Zgodnie z ostatnimi doniesieniami, po związaniu IL-15 prezentowanej przez IL-15R α na powierzchni monocytów dochodzi także do wstecznego przekazywania sygnału w tych komórkach [99]. Prowadzi to do adhezji monocytów, w co zaangażowane są GTP-azy, aktywacji kinaz ERK-1 i 2, p38 i MAPK, jak też wydzielania IL-8 przez monocyty.

Przypuszczalnie, IL-15 może także wpływać na bezpośredni efekt cytotoksyczny/cytostatyczny wywierany przez monocyty i makrofagi. IL-15 może indukować syntezę NO oraz IFN- β przez linię komórek makrofagalnych RAW 264.7 [79]. Badano wpływ IL-15 na aktywność monocytów w walce z grzybami. Monocyty stymulowane IL-15 wykazywały wzrost cytotoksyczności przeciwko *C. albicans* oraz przejściowy wzrost produkcji rodników tlenowych [129]. Jednak nie wpływało to na ich zdolność do fagocytozy ani na produkcję TNF- α , IL-1 β , jak też IL-12. IL-15 działając na makrofagi bezpośrednio lub pośrednio, przez indukcję IL-12, wzmacniała także ich aktywność przeciwko *Leishmania donovani* [31].

LIMFOCYTY B

IL-15 wydaje się nie wpływać na spoczynkowe limfocyty B, natomiast działając na limfocyty B aktywowane, *in vitro* stymuluje ich proliferację oraz produkcję immunoglobulin [128]. Podobnie w organizmie, DC grudkowe prezentują IL-15 w formie związanej z IL-15R α stymulowanym antygenem limfocytom B z centrów rozmnazania grudek chłonnych, wydłużając ich przeżycie i wpływając na proliferację [106]. IL-15 wpływa ponadto na produkcję przeciwciał przez limfocyty B stymulowane za pomocą CD40L [8]. Stymulacja wydzielania przeciwciał przez IL-15 może być współodpowiedzialna za hipergammaglobulinemię towarzyszącą niekiedy infekcji HIV [66]. Wydaje się, że IL-15 jest także ważnym czynnikiem dla różnicowania w błonach śluzowych limfocytów B1 do komórek wydzielających IgA [55]. Podobnie jak w przypadku limfocytów T, IL-15 działając na limfocyty B podwyższa na nich ekspresję IL-2R α , natomiast obniża ekspresję swojego receptora IL-15R α [73].

GRANULOCYTY

Granulocyty obojętnochłonne (neutrofile) wykazują ekspresję zarówno IL-15R β i γ_c [50], jak i IL-15R α [49]. Wykazano, że pod wpływem IL-15 dochodzi do zmiany ich kształtu, charakterystycznej dla aktywacji tych komórek [50]. Zwiększa się ich aktywność fagocytarna [50, 97], jak też synteza mRNA i białek [50]. Nie dochodzi jednak do nasilenia odpowiedzi związanej z produkcją rodników tlenowych [50, 86]. Działając na neutrofile, IL-15 zwiększa ich chemotaksję oraz zdolności zabijania grzybów [86], jak również wpływa na przedłużenie ich przeżycia [50]. W proces hamowania apoptozy neutrofilów pod wpływem IL-15 zaangażowane są kinazy JAK2, JAK3, p38, MAPK oraz ERK. IL-15 zapobiega też spadkowi poziomu białka antyapoptotycznego Mcl-1 [108]. Ostatnio wykazano, że IL-15 wpływa na wzrost ekspresji cząsteczek CD11b i CD18 (będących składowymi integryny Mac-1) na neutrofilach. W związku z podobnymi zmianami indukowanymi na powierzchni nabłonka oddechowego, IL-15 może być przyczyną naciekania dróg oddechowych przez granulocyty obojętnochłonne [107].

IL-15 może pośrednio wpływać na chemotaksję neutrofilów stymulując wydzielanie przez monocyty chemokin IL-8 i MCP-1 [9]. Działając bezpośrednio na neutrofile aktywuje w nich czynnik transkrypcyjny NF- κ B oraz wydzielanie IL-8 [89, 97]. Jednak, w przeciwieństwie do oddziaływania na monocyty, IL-15 hamuje wydzielanie IL-8 i MCP-1 przez enterocyty, dzięki czemu może zmniejszać naciekanie neutrofilów w ścianie jelita [83]. Wykazano, że IL-15 podana razem z IL-18 indukuje wydzielanie rozpuszczalnego receptora dla IL-6: sgp130 [58] oraz IL-1R α [16] przez neutrofile, co także może działać przeciwzapalnie.

KOMÓRKI I TKANKI NIENALEŻĄCE DO UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO

IL-15 jest produkowana w niewielkich ilościach przez miocyty, ale jest też czynnikiem działającym na nie anabolicznie [113]. Pod jej wpływem, miocyty gromadzą białka kurczliwe [113]. IL-15 wpływa także na różnicowanie szczerzych mioblastów [112], jak również zapobiega utracie masy mięśniowej przez szczury w stanie kacheksji wywołanej nowotworem, hamując apoptozę miocytów [22]. IL-15 jest także czynnikiem różnicowania osteoklastów, co może mieć znaczenie w procesie erozji kości w reumatoidalnym zapaleniu stawów [101]. Wpływ IL-15 na komórki tuczne, wykazujące ekspresję IL-15RX, nie został jeszcze dobrze zbadany. Dowiedziono jedynie, że hamuje ona apoptozę tych komórek indukując czynnik antyapoptotyczny Bcl-xL [87]. IL-15 jest zarówno produkowana przez komórki nabłonka jelitowego, jak też jest dla nich czynnikiem wzrostowym [115]. IL-15, działając bezpośrednio na enterocyty – jak wspomniano wyżej – hamuje wydzielanie przez nie IL-8 i MCP-1, co może zmniejszać naciekanie nabłonka jelitowego przez neutrofile [83]. Oddziałując na znajdujące się w ścianie jelita limfocyty IEL, IL-15 ma bezpośredni wpływ na pierwszą linię obrony przeciwko patogenom. Dowiedziono jednak, że aktywowane

przez wydzielaną przez enterocyty IL-15 limfocyty śródnabłonkowe, szczególnie wykazujące ekspresję markerów komórek NK, mogą jednocześnie przyczyniać się do śmierci enterocytów [69].

Nierozstrzygnięta jest rola IL-15 w rozwoju i funkcjonowaniu układu nerwowego. Gen dla IL-15 podlega konstytutywnej ekspresji w tkance nerwowej, a w trakcie różnicowania neuronów wykryto w nich dwie odmienne izoformy mRNA dla IL-15. Wykazano, że w fizjologicznych warunkach IL-15 jest obecna jedynie w neuronach, natomiast komórki gleju zawierają ją jedynie wtedy, gdy zostaną aktywowane czynnikami zapalnymi [85]. Dlatego ludzkie astrocyty i komórki mikrogleju, które wykazują nieznaczną ekspresję IL-15, po stymulacji cytokinami prozapalnymi znacznie zwiększają jej syntezę [77].

Łożyisko jest bogatym źródłem IL-15. Przypuszczalnie ma ona wpływ na proces inwazyjnego wzrostu cytotrofoblastu. Wykazano bezpośredni wpływ IL-15 na zdolność do inwazji oraz migracji komórek cytotrofoblastu, ale nie proliferacji. Pod wpływem IL-15 wydzielają one metaloproteinazę typu 1 [143].

Udowodniono również aktywność proangiogenną IL-15 *in vivo* [7, 74], jak też działanie antyapoptotyczne na komórki śródbłonna naczyniowego [139].

PODSUMOWANIE

IL-15 odgrywa bardzo istotną rolę w funkcjonowaniu układu odpornościowego, a co z tym się wiąże, także całego organizmu. Jej ekspresja podlega ścisłej kontroli, a organizm wykorzystuje określone sposoby, aby zwiększyć specyficzność jej działania. W literaturze opisywane jest szereg schorzeń, w których patogenezie istotną rolę odgrywa IL-15. Są to zwłaszcza niektóre choroby z autoagresji, ale także infekcje wirusowe, choroby alergiczne, zjawiska związane z przeszczepianiem komórek lub tkanek oraz niektóre choroby nowotworowe. Jednocześnie, w wielu prowadzonych badaniach próbuje się wykorzystać potencjał IL-15 do walki m.in. z nowotworami oraz infekcją wirusem HIV. Zagadnienia te będą przedmiotem odrębnego opracowania.

PIŚMIENNICTWO

- [1] 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.
- [2] ALLAVENA P, GIARDINA G, BIANCHI G, MANTOVANI A. IL-15 is chemotactic for natural killer cells and stimulates their adhesion to vascular endothelium. *J Leukoc Biol* 1997; **61**: 729–735.
- [3] ALLEVA DG, KASER SB, MONROY MA, FENTON MJ, BELLER DI. IL-15 functions as a potent autocrine regulator of macrophage proinflammatory cytokine production: evidence for differential receptor subunit utilization associated with stimulation or inhibition. *J Immunol* 1997; **159**: 2941–2951.

- [4] ALVES NL, HOOIBRINK B, AROSA FA, van LIER RA. IL-15 induces antigen-independent expansion and differentiation of human naive CD8⁺ T cells *in vitro*. *Blood* 2003; **102**: 2541–2546.
- [5] ANDERSON DM, JOHNSON L, GLACCUM MB, COPELAND NG, GILBERT DJ, JENKINS NA, VALENTINE V, KIRSTEIN MN, SHAPIRO DN, MORRIS SW et al. Chromosomal assignment and genomic structure of IL15. *Genomics* 1995; **25**: 701–706.
- [6] ANDERSON DM, KUMAKI S, AHDIEH M, BERTLES J, TOMETSKO M, LOOMIS A, GIRI J, COPELAND NG, GILBERT DJ, JENKINS NA et al. Functional characterization of the human interleukin-15 receptor alpha chain and close linkage of IL15RA and IL2RA genes. *J Biol Chem* 1995; **270**: 29862–29869.
- [7] ANGIOLILLO AL, KANEGANE H, SGADARI C, REAMAN GH, TOSATO G. Interleukin-15 promotes angiogenesis *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; **233**: 231–237.
- [8] ARMITAGE RJ, MACDUFF BM, EISENMAN J, PAXTON R, GRABSTEIN KH. IL-15 has stimulatory activity for the induction of B cell proliferation and differentiation. *J Immunol* 1995; **154**: 483–490.
- [9] BADOLATO R, PONZI AN, MILLESIMO M, NOTARANGELO LD, MUSSO T. Interleukin-15 (IL-15) induces IL-8 and monocyte chemotactic protein 1 production in human monocytes. *Blood* 1997; **90**: 2804–2809.
- [10] BAMFORD RN, DEFILIPPIS AP, AZIMI N, KURYS G, WALDMANN TA. The 5' untranslated region, signal peptide, and the coding sequence of the carboxyl terminus of IL-15 participate in its multifaceted translational control. *J Immunol* 1998; **160**: 4418–4426.
- [11] BARAO I, HUDIG D, ASCENSAO JL. IL-15-mediated induction of LFA-1 is a late step required for cytotoxic differentiation of human NK cells from CD34⁺Lin-bone marrow cells. *J Immunol* 2003; **171**: 683–690.
- [12] BAZAN JF. Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; **87**: 6934–6938.
- [13] 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.
- [14] BARARD M, BRANDT K, BULFONE-PAUS S, TOUGH DF. IL-15 promotes the survival of naive and memory phenotype CD8⁺ T cells. *J Immunol* 2003; **170**: 5018–5026.
- [15] BLUMAN EM, BARTYNSKI KJ, AVALOS BR, CALIGIURI MA. Human natural killer cells produce abundant macrophage inflammatory protein-1 alpha in response to monocyte-derived cytokines. *J Clin Invest* 1996; **97**: 2722–2727.
- [16] BOUCHARD A, RATTHE C, GIRARD D. Interleukin-15 delays human neutrophil apoptosis by intracellular events and not via extracellular factors: role of Mcl-1 and decreased activity of caspase-3 and caspase-8. *J Leukoc Biol* 2004; **75**: 893–900.
- [17] BRIARDD, BROUTY-BOYE D, AZZARONE B, JASMIN C. Fibroblasts from human spleen regulate NK cell differentiation from blood CD34(+) progenitors via cell surface IL-15. *J Immunol* 2002; **168**: 4326–4332.
- [18] BULFONE-PAU SS, BULANOVA E, POHL T, BUDAGIAN V, DURKOP H, RUCKERT R, KUNZENDORF U, PAUS R, KRAUSE H. Death deflected: IL-15 inhibits TNF-alpha-mediated apoptosis in fibroblasts by TRAF2 recruitment to the IL-15Ralpha chain. *Faseb J* 1999; **13**: 1575–1585.
- [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] BYKOVSKAIA SN, BUFFO M, ZHANG H, BUNKER M, LEVITT ML, AGHA M, MARKS S, EVANS C, ELLIS P, SHURIN MR, SHOGAN J. The generation of human dendritic and NK cells from hemopoietic progenitors induced by interleukin-15. *J Leukoc Biol* 1999; **66**: 659–666.
- [21] CARAYOL G, ROBIN C, BOURHIS JH, BENNACEUR-GRISCELLI A, CHOUAIB S, COULOMBEL L, CAIGNARD A. NK cells differentiated from bone marrow, cord blood and peripheral blood stem cells exhibit similar phenotype and functions. *Eur J Immunol* 1998; **28**: 1991–2002.
- [22] CARBO N, LOPEZ-SORIANO J, COSTELLI P, BUSQUETS S, ALVAREZ B, BACCINO FM, QUINN LS, LOPEZ-SORIANO J, ARGILES JM. Interleukin-15 antagonizes muscle protein waste in tumour-bearing rats. *Br J Cancer* 2000; **83**: 526–531.
- [23] CARSON WE, FEHNIGER TA, HALDAR S, ECKHERT K, LINDEMANN MJ, LAI CF, CROCE CM, BAUMANN H, CALIGIURI MA. A potential role for interleukin-15 in the regulation of human natural killer cell survival. *J Clin Invest* 1997; **99**: 937–943.

- [24] CARSON WE, GIRI JG, LINDEMANN MJ, LINETT ML, AHDIEH M, PAXTON R, ANDERSON D, EISENMAN 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.
- [25] 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.
- [26] CAVAZZANA-CALVO M, HACEIN-BEY S, DE SAINT BASILE G, DE COENE C, SELZ F, LE DEIST F, FISCHER A. Role of interleukin-2 (IL-2), IL-7, and IL-15 in natural killer cell differentiation from cord blood hematopoietic progenitor cells and from gamma c transduced severe combined immunodeficiency X1 bone marrow cells. *Blood* 1996; **88**: 3901–3909.
- [27] CHAE DW, NOSAKA Y, STROM TB, MASLINSKI W. Distribution of IL-15 receptor alpha-chains on human peripheral blood mononuclear cells and effect of immunosuppressive drugs on receptor expression. *J Immunol* 1996; **157**: 2813–2819.
- [28] CHANG KH, KIM JM, YOO NC, KIM WH, PARK JH, CHOI IH, KIM HS, LEE KW, SONG YG, HONG SK, KIM HY. Restoration of P-glycoprotein function is involved in the increase of natural killer activity with exogenous interleukin-15 in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Yonsei Med J* 2000; **41**: 600–606.
- [29] CHAPDELAINE Y, SMITH DK, PEDRAS-VASCONCELOS JA, KRISHNAN L, SAD S. Increased CD8+ T cell memory to concurrent infection at the expense of increased erosion of pre-existing memory: the paradoxical role of IL-15. *J Immunol* 2003; **171**: 5454–5460.
- [30] COOPER MA, BUSH JE, FEHNIGER TA, VANDEUSEN JB, WAITE RE, LIU Y, AGUILA HL, CALIGIURI MA. *In vivo* evidence for a dependence on interleukin 15 for survival of natural killer cells. *Blood* 2002; **100**: 3633–3638.
- [31] D'AGOSTINO P, MILANO S, ARCOLEO F, DI BELLA G, LA ROSA M, FERLAZZO V, CARUSO R, CHIFARIN, VITALE G, MANSUETO S, CILLARI E. Interleukin-15, as interferon-gamma, induces the killing of *Leishmania infantum* in phorbol-myristate-acetate-activated macrophages increasing interleukin-12. *Scand J Immunol* 2004; **60**: 609–614.
- [32] DOHERTY TM, SEDER RA, SHER A. Induction and regulation of IL-15 expression in murine macrophages. *J Immunol* 1996; **156**: 735–741.
- [33] DOOMS H, DESMEDT M, VANCAENEGHEM S, ROTTIERS P, GOOSSENS V, FIERIS W, GROOTEN J. Quiescence-inducing and antiapoptotic activities of IL-15 enhance secondary CD4+ T cell responsiveness to antigen. *J Immunol* 1998; **161**: 2141–2150.
- [34] DUBOIS S, MARINER J, WALDMANN TA, TAGAYA Y. IL-15Ralpha recycles and presents IL-15 in trans to neighboring cells. *Immunity* 2002; **17**: 537–547.
- [35] DUBOIS SP, WALDMANN TA, MULLER JR. Survival adjustment of mature dendritic cells by IL-15. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; **102**: 8662–8667.
- [36] EBERT EC. Interleukin 15 is a potent stimulant of intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology* 1998; **115**: 1439–1445.
- [37] EICHER DM. IL-2 and IL-15 manifest opposing effects on activation of nuclear factor of activated T cells. *Cell Immunol* 2003; **223**: 133–142.
- [38] ESTESS P, NANDI A, MOHAMADZADEH M, SIEGELMAN MH. Interleukin 15 induces endothelial hyaluronan expression *in vitro* and promotes activated T cell extravasation through a CD44-dependent pathway *in vivo*. *J Exp Med* 1999; **190**: 9–19.
- [39] FEAU S, FACCHINETTI V, GRANUCCI F, CITTERIO S, JARROSSAY D, SERESINI S, PROTTI MP, LANZAVECCHIA A, RICCIARDI-CASTAGNOLI P. Dendritic cell-derived IL-2 production is regulated by IL-15 in humans and in mice. *Blood* 2005; **105**: 697–702.
- [40] FEHNIGER TA, CALIGIURI MA. Interleukin 15: biology and relevance to human disease. *Blood* 2001; **97**: 14–32.
- [41] FEHNIGER TA, CARSON WE, CALIGIURI MA. Costimulation of human natural killer cells is required for interferon gamma production. *Transplant Proc* 1999; **31**: 1476–1478.
- [42] FEHNIGER TA, COOPER MA, CALIGIURI MA. Interleukin-2 and interleukin-15: immunotherapy for cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; **13**: 169–183.
- [43] FEHNIGER TA, HERBEIN G, YU H, PARA MI, BERNSTEIN ZP, O'BRIEN WA, CALIGIURI MA. Natural killer cells from HIV-1+ patients produce C-C chemokines and inhibit HIV-1 infection. *J Immunol* 1998; **161**: 6433–6438.

- [44] FEHNIGER TA, SHAH MH, TURNER MJ, VANDEUSEN JB, WHITMAN SP, COOPER MA, SUZUKI K, WECHSER M, GOODSaid F, CALIGIURI MA. Differential cytokine and chemokine gene expression by human NK cells following activation with IL-18 or IL-15 in combination with IL-12: implications for the innate immune response. *J Immunol* 1999; **162**: 4511–4520.
- [45] FEHNIGER TA, SUZUKI K, PONNAPPAN A, VANDEUSSEN JB, COOPER MA, FLOREA SM, FREUD AG, ROBINSON ML, DURBIN J, CALIGIURI MA. Fatal leukemia in interleukin 15 transgenic mice follows early expansions in natural killer and memory phenotype CD8+ T cells. *J Exp Med* 2001; **193**: 219–231.
- [46] FERLAZZO G, PACK M, THOMAS D, PALUDAN C, SCHMID D, STROWIG T, BOUGRAS G, MULLER WA, MORETTA L, MUNZ C. Distinct roles of IL-12 and IL-15 in human natural killer cell activation by dendritic cells from secondary lymphoid organs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**: 16606–16611.
- [47] GAGGERO A, AZZARONE B, ANDREI C, MISHAL Z, MEAZZA R, ZAPPIA E, RUBARTELLI A, FERRINI S. Differential intracellular trafficking, secretion and endosomal localization of two IL-15 isoforms. *Eur J Immunol* 1999; **29**: 1265–1274.
- [48] GEGINAT J, LANZAVECCHIA A, SALLUSTO F. Proliferation and differentiation potential of human CD8+ memory T-cell subsets in response to antigen or homeostatic cytokines. *Blood* 2003; **101**: 4260–4266.
- [49] GIRARD D, BOIANI N, BEAULIEU AD. Human neutrophils express the interleukin-15 receptor alpha chain (IL-15Ralpha) but not the IL-9Ralpha component. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; **88**: 232–240.
- [50] GIRARD D, PAQUET ME, PAQUIN R, BEAULIEU AD. Differential effects of interleukin-15 (IL-15) and IL-2 on human neutrophils: modulation of phagocytosis, cytoskeleton rearrangement, gene expression, and apoptosis by IL-15. *Blood* 1996; **88**: 3176–3184.
- [51] GIRI JG, AHDIEH M, EISENMAN J, SHANEBECK K, GRABSTEIN K, KUMAKI S, NAMEN A, PARK LS, COSMAN D, ANDERSON D. Utilization of the beta and gamma chains of the IL-2 receptor by the novel cytokine IL-15. *Embo J* 1994; **13**: 2822–2830.
- [52] GIRI JG, KUMAKI S, AHDIEH M, FRIEND DJ, LOOMIS A, SHANEBECK K, DUBOSE R, COSMAN D, PARK LS, ANDERSON DM. Identification and cloning of a novel IL-15 binding protein that is structurally related to the alpha chain of the IL-2 receptor. *Embo J* 1995; **14**: 3654–3663.
- [53] 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.
- [54] GRABSTEIN KH, EISENMAN J, SHANEBECK K, RAUCH C, SRINIVASAN S, FUNG V, BEERS C, RICHARDSON J, SCHOENBORN MA, AHDIEH M et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science* 1994; **264**: 965–968.
- [55] HIROI T, YANAGITA M, OHTA N, SAKAUE G, KIYONO H. IL-15 and IL-15 receptor selectively regulate differentiation of common mucosal immune system-independent B-1 cells for IgA responses. *J Immunol* 2000; **165**: 4329–4337.
- [56] IIZUKA KD, CHAPLIN DD, WANG Y, WU Q, PEGG LE, YOKOYAMA WM, FU YX. Requirement for membrane lymphotoxin in natural killer cell development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; **96**: 6336–6340.
- [57] INAGAKI-OHARA K, NISHIMURA H, MITANI A, YOSHIKAI Y. Interleukin-15 preferentially promotes the growth of intestinal intraepithelial lymphocytes bearing gamma delta T cell receptor in mice. *Eur J Immunol* 1997; **27**: 2885–2891.
- [58] JABLONSKA E, MARCINCZYK M. Role of interleukin-15 and interleukin-18 in the secretion of sIL-6R and sgp130 by human neutrophils. *Mediators Inflamm* 2003; **12**: 179–183.
- [59] JALECO AC, BLOM B, RES P, WEIJER K, LANIER LL, PHILLIPS JH, SPITS H. Fetal liver contains committed NK progenitors, but is not a site for development of CD34+ cells into T cells. *J Immunol* 1997; **159**: 694–702.
- [60] JINUSHI M, TAKEHARA T, TATSUMI T, KANTO T, GROH V, SPIES T, SUZUKI T, MIYAGI T, HAYASHI N. Autocrine/paracrine IL-15 that is required for type I IFN-mediated dendritic cell expression of MHC class I-related chain A and B is impaired in hepatitis C virus infection. *J Immunol* 2003; **171**: 5423–5429.
- [61] JOHNSTON JA, BACON CM, FINBLOOM DS, REES RC, KAPLAN D, SHIBUYA K, ORTALDO JR, GUPTA S, CHEN YQ, GIRI JD ET AL. Tyrosine phosphorylation and activation of STAT5, STAT3, and Janus kinases by interleukins 2 and 15. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; **92**: 8705–8709.

- [62] JONULEIT H, WIEDEMANN K, MULLER G, DEGWEIT J, HOPPE U, KNOP J, ENK H. Induction of IL-15 messenger RNA and protein in human blood-derived dendritic cells: a role for IL-15 in attraction of T cells. *J Immunol* 1997; **158**: 2610–2615.
- [63] JOSHI PC, ZHOU X, CUCHENS M, JONES Q. Prostaglandin E2 suppressed IL-15-mediated human NK cell function through down-regulation of common gamma-chain. *J Immunol* 2001; **166**: 885–891.
- [64] JOURDAN P, VENDRELL JP, HUGUET MF, SEGONDY M, BOUSQUET J, PENE J, YSSEL H. Cytokines and cell surface molecules independently induce CXCR4 expression on CD4⁺ CCR7⁺ human memory T cells. *J Immunol* 2000; **165**: 716–724.
- [65] JUDGE AD, ZHANG X, FUJII H, SURH CD, SPRENT J. Interleukin 15 controls both proliferation and survival of a subset of memory-phenotype CD8(+) T cells. *J Exp Med* 2002; **196**: 935–946.
- [66] KACANI L, STOIBER H, DIERICH MP. Role of IL-15 in HIV-1-associated hypergammaglobulinaemia. *Clin Exp Immunol* 1997; **108**: 14–18.
- [67] KANEGANE H, TOSATO G. Activation of naive and memory T cells by interleukin-15. *Blood* 1996; **88**: 230–235.
- [68] KENNEDY MK, GLACCUM M, BROWN SN, BUTZ EA, VINEY JL, EMBERS M, MATSUKI N, CHARRIER K, SEDGER L, WILLIS CR, BRASEL K, MORRISSEY JP, STOCKING K, SCHOH JC, JOYCE S, PESCHON JJ. Reversible defects in natural killer and memory CD8 T cell lineages in interleukin 15-deficient mice. *J Exp Med* 2000; **191**: 771–780.
- [69] KINOSHITA N, HIROI T, OHTA N, FUKUYAMA S, PARK EJ, KIYONO H. Autocrine IL-15 mediates intestinal epithelial cell death via the activation of neighboring intraepithelial NK cells. *J Immunol* 2002; **169**: 6187–6192.
- [70] KOBAYASHI H, DUBOIS S, SATO N, SABZEVARI H, SAKAI Y, WALDMANN TA, TAGAYA Y. The role of trans-cellular IL-15-presentation in the activation of NK-mediated killing, which leads to enhanced tumor immunosurveillance. *Blood* 2005; **105**: 721–727.
- [71] KOKA R, BURKETT PR, CHIEN M, CHAI S, CHAN F, LODOLCE JP, BOONE DL, MA A. Interleukin (IL)-15R[alpha]-deficient natural killer cells survive in normal but not IL-15R[alpha]-deficient mice. *J Exp Med* 2003; **197**: 977–984.
- [[71a] KOSMARZEWSKA A, FRYDECKA I, CISZAK L, BOĆKO D. Struktura i biologia kompleksu receptora limfocytów T (TCR/CD3). *Post Biol Kom* 2001; **28**: 161–183.
- [72] KU CC, KAPPLER J, MARRACK P. The growth of the very large CD8⁺ T cell clones in older mice is controlled by cytokines. *J Immunol* 2001; **166**: 2186–2193.
- [73] KUMAKIS, ARMITAGE R, AHDIEH M, PARK L, COSMAN D. Interleukin-15 up-regulates interleukin-2 receptor alpha chain but down-regulates its own high-affinity binding sites on human T and B cells. *Eur J Immunol* 1996; **26**: 1235–1239.
- [74] KUNIYASU H, OHMORI H, SASAKI T, SASAHIRA T, YOSHIDA K, KITADAY Y, FIDLER IJ. Production of interleukin 15 by human colon cancer cells is associated with induction of mucosal hyperplasia, angiogenesis, and metastasis. *Clin Cancer Res* 2003; **9**: 4802–4810.
- [75] KUNIYOSHI JS, KUNIYOSHI CJ, LIM AM, WANG FY, BADE ER, LAU R, THOMAS EK, WEBER JS. Dendritic cell secretion of IL-15 is induced by recombinant huCD40LT and augments the stimulation of antigen-specific cytolytic T cells. *Cell Immunol* 1999; **193**: 48–58.
- [76] LAI YG, GELFANOV V, GELFANOVA V, KULIK L, CHU CL, JENG SW, LIAO NS. IL-15 promotes survival but not effector function differentiation of CD8⁺ TCRalpha beta⁺ intestinal intraepithelial lymphocytes. *J Immunol* 1999; **163**: 5843–5850.
- [77] LEE YB, SATOH J, WALKER DG, KIM SU. Interleukin-15 gene expression in human astrocytes and microglia in culture. *Neuroreport* 1996; **7**: 1062–1066.
- [78] LI Y, ZHI W, WARESKEI P, WENG NP. IL-15 activates telomerase and minimizes telomere loss and may preserve the replicative life span of memory CD8⁺ T cells *in vitro*. *J Immunol* 2005; **174**: 4019–4024.
- [79] LIU G, ZHAI Q, SCHAFFNER D, BRADBURN C, WU A, HAYFORD A, POPOV S, GRENE C, BAILEY C, ALIBEK K. IL-15 induces IFN-beta and iNOS gene expression, and antiviral activity of murine macrophage RAW 264.7 cells. *Immunol Lett* 2004; **91**: 171–178.
- [80] LIU K, CATALFAMO M, LI Y, HENKART PA, WENG NP. IL-15 mimics T cell receptor crosslinking in the induction of cellular proliferation, gene expression, and cytotoxicity in CD8⁺ memory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; **99**: 6192–6197.
- [81] LODOLCE JP, BOONE DL, CHAI S, SWAIN RE, DASSOPOULOS T, TRETTIN S, MA A. IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing and proliferation. *Immunity* 1998; **9**: 669–676.

- [82] LODOLCE JP, BURKETT PR, BOONE DL, CHIEN M, MA A. T cell-independent interleukin 15/Ralpha signals are required for bystander proliferation. *J Exp Med* 2001; **194**: 1187–1194.
- [83] LUGERING N, KUCHARZIK T, MAASER C, KRAFT M, DOMSCHKE W. Interleukin-15 strongly inhibits interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 production in human colonic epithelial cells. *Immunology* 1999; **98**: 504–509.
- [84] 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.
- [85] MASLINSKA D. The cytokine network and interleukin-15 (IL-15) in brain development. *Folia Neuropathol* 2001; **39**: 43–47.
- [86] MASTROIANNI CM, D'ETTORRE G, FORCINA G, LICHTNER M, MENGONI F, D'AGOSTINO C, CORPOLONGO A, MASSETTI P, VULLO V. Interleukin-15 enhances neutrophil functional activity in patients with human immunodeficiency virus infection. *Blood* 2000; **96**: 1979–1984.
- [87] MASUDA A, MATSUGUCHI T, YAMAKI K, HAYAKAWA T, YOSHIKAI Y. Interleukin-15 prevents mouse mast cell apoptosis through STAT6-mediated Bcl-xL expression. *J Biol Chem* 2001; **276**: 26107–26113.
- [88] MATTEI F, SCHIAVONI G, BELARDELLI F, TOUGH DF. IL-15 is expressed by dendritic cells in response to type I IFN, double-stranded RNA, or lipopolysaccharide and promotes dendritic cell activation. *J Immunol* 2001; **167**: 1179–1187.
- [89] MCDONALD PP, RUSSO MP, FERRINI S, CASSATELLA MA. Interleukin-15 (IL-15) induces NF-kappaB activation and IL-8 production in human neutrophils. *Blood* 1998; **92**: 4828–4835.
- [90] MEAZZA R, VERDIANIS, BIASSONI R, COPPOLECCHIA M, GAGGERO A, ORENGO AM, COLOMBO MP, AZZARONE B, FERRINI S. Identification of a novel interleukin-15 (IL-15) transcript isoform generated by alternative splicing in human small cell lung cancer cell lines. *Oncogene* 1996; **12**: 2187–2192.
- [91] MINGARI MC, VITALE C, CANTONI C, BELLOMO R, PONTE M, SCHIAVETTI F, BERTONE S, MORETTA A, MORETTA L. Interleukin-15-induced maturation of human natural killer cells from early thymic precursors: selective expression of CD94/NKG2-A as the only HLA class I-specific inhibitory receptor. *Eur J Immunol* 1997; **27**: 1374–1380.
- [92] MIYAZAKI T, LIU ZJ, KAWAHARA A, MINAMI Y, YAMADA K, TSUJIMOTO Y, BARSOUMIAN EL, PERMUTTER RM, TANIGUCHI T. Three distinct IL-2 signaling pathways mediated by bcl-2, c-myc, and lck cooperate in hematopoietic cell proliferation. *Cell* 1995; **81**: 223–231.
- [93] MODY CH, SPURRELL JC, WOOD CJ. Interleukin-15 induces antimicrobial activity after release by *Cryptococcus neoformans*-stimulated monocytes. *J Infect Dis* 1998; **178**: 803–814.
- [94] MOHAMADZADEH M, BERARD F, ESSERT G, CHALOUNI C, PULENDRAN B, DAVOUST J, BRIDGES G, PALUCKA AK, BANCHEREAU J. Interleukin 15 skews monocyte differentiation into dendritic cells with features of Langerhans cells. *J Exp Med* 2001; **194**: 1013–1020.
- [95] MROZEK E, ANDERSON P, CALIGIURI MA. Role of interleukin-15 in the development of human CD56+ natural killer cells from CD34+ hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1996; **87**: 2632–2640.
- [96] MUELLER YM, MAKAR V, BOJCZUK PM, WITEK J, KATSIKIS PD. IL-15 enhances the function and inhibits CD95/Fas-induced apoptosis of human CD4+ and CD8+ effector-memory T cells. *Int Immunol* 2003; **15**: 49–58.
- [97] MUSSO T, CALOSSO L, ZUCCA M, MILLESIMO M, PULITI M, BULFONE-PAUS S, MERLINO C, SAVOIA D, CAVALLO R, PONZI AN, BADOLATO R. Interleukin-15 activates proinflammatory and antimicrobial functions in polymorphonuclear cells. *Infect Immun* 1998; **66**: 2640–2647.
- [98] MUSSO T, CALOSSO L, ZUCCA M, MILLESIMO M, RAVARINO D, GIOVARELLI M, MALAVASI F, PONZI AN, PAUS R, BULFONE-PAUS R. Human monocytes constitutively express membrane-bound, biologically active, and interferon-gamma-upregulated interleukin-15. *Blood* 1999; **93**: 3531–3539.
- [99] NEELY GG, EPELMAN S, MA LL, COLARUSSO P, HOWLETT CJ, AMANKWAH EK, MCINTYRE AC, ROBBINS SM, MOODY CH. Monocyte surface-bound IL-15 can function as an activating receptor and participate in reverse signaling. *J Immunol* 2004; **172**: 4225–4234.
- [100] NIEDBALA W, WEI X, LIEW FY. IL-15 induces type 1 and type 2 CD4+ and CD8+ T cells proliferation but is unable to drive cytokine production in the absence of TCR activation or IL-12/IL-4 stimulation *in vitro*. *Eur J Immunol* 2002; **32**: 341–347.
- [101] 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.
- [102] OH S, PERERA LP, BURKE DS, WALDMANN TA, BERZOFSKY JA. IL-15/IL-15Ralpha-mediated avidity maturation of memory CD8+ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**: 15154–15159.

- [103] 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.
- [104] 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.
- [105] OPPENHEIMER-MARKS N, BREZINSCHKE RI, MOHAMADZADEH M, VITA R, LIPSKY PE. Interleukin 15 is produced by endothelial cells and increases the transendothelial migration of T cells *in vitro* and in the SCID mouse-human rheumatoid arthritis model *in vivo*. *J Clin Invest* 1998; **101**: 1261–1272.
- [106] PARK CS, YOON SO, ARMITAGE RJ, CHOI YS. Follicular dendritic cells produce IL-15 that enhances germinal center B cell proliferation in membrane-bound form. *J Immunol* 2004; **173**: 6676–6683.
- [107] 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.
- [108] PELLETIER M, RATTHE C, GIRARD D. Mechanisms involved in interleukin-15-induced suppression of human neutrophil apoptosis: role of the anti-apoptotic Mcl-1 protein and several kinases including Janus kinase-2, p38 mitogen-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinases-1/2. *FEBS Lett* 2002; **532**: 164–170.
- [109] PERERA LP, GOLDMAN CK, WALDMANN TA. IL-15 induces the expression of chemokines and their receptors in T lymphocytes. *J Immunol* 1999; **162**: 2606–2612.
- [110] PETIT DK, BONNERT TP, EISENMAN J, SRINIVASAN S, PAXTON R, BEERS C, LYNCH D, MILLER B, YOST J, GRABSTEIN KH, GOMBOTZ WR. Structure-function studies of interleukin 15 using site-specific mutagenesis, polyethylene glycol conjugation, and homology modeling. *J Biol Chem* 1997; **272**: 2312–2318.
- [111] PULENDRAN B, DILLON S, JOSEPH C, CURIEL T, BANCHEREAU J, MOHAMADZADEH M. Dendritic cells generated in the presence of GM-CSF plus IL-15 prime potent CD8+ Tc1 responses *in vivo*. *Eur J Immunol* 2004; **34**: 66–73.
- [112] QUINN LS, HAUGK KL, DAMON SE. Interleukin-15 stimulates C2 skeletal myoblast differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; **239**: 6–10.
- [113] QUINN LS, HAUGK KL, GRABSTEIN KH. Interleukin-15: a novel anabolic cytokine for skeletal muscle. *Endocrinology* 1995; **136**: 3669–3672.
- [114] RANSON T, VOSSHEINRICH CA, CORCUFF E, RICHARD O, MULLER W, DI SANTO JP. IL-15 is an essential mediator of peripheral NK-cell homeostasis. *Blood* 2003; **101**: 4887–4893.
- [115] REINECKER HC, MACDERMOTT RP, MIRAU S, DIGNASS A, PODOLSKY DK. Intestinal epithelial cells both express and respond to interleukin 15. *Gastroenterology* 1996; **111**: 1706–1713.
- [116] RODELLA L, ZAMAI L, REZZANI R, ARTICO M, PERI G, FALCONI M, FACCHINI A, PELUSI G, VITALE M. Interleukin 2 and interleukin 15 differentially predispose natural killer cells to apoptosis mediated by endothelial and tumour cells. *Br J Haematol* 2001; **115**: 442–450.
- [117] RUCKERT R, BRANDT K, BULANOVA E, MIRGHOMIZADEH F, PAUS R, BULFONE-PAUS S. Dendritic cell-derived IL-15 controls the induction of CD8 T cell immune responses. *Eur J Immunol* 2003; **33**: 3493–3503.
- [118] SCHLUNS KS, KLONOWSKI KD, LEFRANCOIS L. Transregulation of memory CD8 T-cell proliferation by IL-15 α + bone marrow-derived cells. *Blood* 2004; **103**: 988–994.
- [119] SCHLUNS KS, WILLIAMS K, MA A, ZHENG XX, LEFRANCOIS L. Cutting edge: requirement for IL-15 in the generation of primary and memory antigen-specific CD8 T cells. *J Immunol* 2002; **168**: 4827–4831.
- [120] SEDER RA. High-dose IL-2 and IL-15 enhance the *in vitro* priming of naive CD4+ T cells for IFN- γ but have differential effects on priming for IL-4. *J Immunol* 1996; **156**: 2413–2422.
- [121] SKOV S, BONYHADI M, ODUM N, LEDBETTER JA. IL-2 and IL-15 regulate CD154 expression on activated CD4 T cells. *J Immunol* 2000; **164**: 3500–3505.
- [122] STRENGELL M, MATIKAINEN S, SIREN J, LEHTONEN A, FOSTER D, JULKUNEN I, SARENEVA T. IL-21 in synergy with IL-15 or IL-18 enhances IFN- γ production in human NK and T cells. *J Immunol* 2003; **170**: 5464–5469.
- [123] STRENGELL M, SARENEVA T, FOSTER D, JULKUNEN I, MATIKAINEN S. IL-21 up-regulates the expression of genes associated with innate immunity and Th1 response. *J Immunol* 2002; **169**: 3600–3605.
- [124] TAGAYA Y, BURTON JD, MIYAMOTO Y, WALDMANN TA. Identification of a novel receptor/signal transduction pathway for IL-15/T in mast cells. *Embo J* 1996; **15**: 4928–4939.

- [125] TAGAYA Y, KURYS G, THIES TA, LOSI JM, AZIMI N, HANOVER JA, BAMFORD RN, WALDMANN TA. Generation of secretable and nonsecretable interleukin 15 isoforms through alternate usage of signal peptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; **94**: 14444–14449.
- [126] TAN JT, ERNST B, KIEPER WC, LEROY E, SPRENT J, SURH CD. Interleukin (IL)-15 and IL-7 jointly regulate homeostatic proliferation of memory phenotype CD8⁺ cells but are not required for memory phenotype CD4⁺ cells. *J Exp Med* 2002; **195**: 1523–1532.
- [127] TOURKOVA IL, YURKOVETSKY ZR, GAMBOTTO A, MAKARENKOVA VP, PEREZ L, BALKIR L, ROBBINS PD, SHURIN MR, SHURIN GV. Increased function and survival of IL-15-transduced human dendritic cells are mediated by up-regulation of IL-15Ralpha and Bcl-2. *J Leukoc Biol* 2002; **72**: 1037–1045.
- [128] TRENTIN L, ZAMBELLO R, FACCO M, SANCETTA R, AGOSTINI C, SEMENZATO G. Interleukin-15: a novel cytokine with regulatory properties on normal and neoplastic B lymphocytes. *Leuk Lymphoma* 1997; **27**: 35–42.
- [129] VAZQUEZ N, WALSH TJ, FRIEDMAN D, CHANOCK SJ, LYMAN CA. Interleukin-15 augments superoxide production and microbicidal activity of human monocytes against *Candida albicans*. *Infect Immun* 1998; **66**: 145–150.
- [130] VOSS SD, DALEY J, RITZ J, ROBERTSON MJ. Participation of the CD94 receptor complex in costimulation of human natural killer cells. *J Immunol* 1998; **160**: 1618–1626.
- [131] WALDMANN TA, DUBOIS S, TAGAYA Y. Contrasting roles of IL-2 and IL-15 in the life and death of lymphocytes: implications for immunotherapy. *Immunity* 2001; **14**: 105–110.
- [132] WALDMANN TA, TAGAYA Y. The multifaceted regulation of interleukin-15 expression and the role of this cytokine in NK cell differentiation and host response to intracellular pathogens. *Annu Rev Immunol* 1999; **17**: 19–49.
- [133] WARREN HS, KINNEAR BF, KASTELEIN RL, LANIER LL. Analysis of the costimulatory role of IL-2 and IL-15 in initiating proliferation of resting (CD56dim) human NK cells. *J Immunol* 1996; **156**: 3254–3259.
- [134] 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.
- [135] WILKINSON PC, LIEW FY. Chemoattraction of human blood T lymphocytes by interleukin-15. *J Exp Med* 1995; **181**: 1255–1259.
- [136] 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.
- [137] YAJIMA T, NISHIMURA H, ISHIMITSU R, WATASE T, BUSCH DH, PAMER EG, KUWANO H, YOSHIKAI Y. Overexpression of IL-15 *in vivo* increases antigen-driven memory CD8⁺ T cells following a microbe exposure. *J Immunol* 2002; **168**: 1198–1203.
- [138] YAJIMA T, NISHIMURA H, SAD S, SHEN H, KUWANO H, YOSHIKAI Y. A novel role of IL-15 in early activation of memory CD8⁺ CTL after reinfection. *J Immunol* 2005; **174**: 3590–3597.
- [139] 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.
- [140] YU H, FEHNIGER TA, FUCHSHUBER P, THIEL KS, VIVIER E, CARSON WE, CALIGIURI MA. Flt3 ligand promotes the generation of a distinct CD34(+) human natural killer cell progenitor that responds to interleukin-15. *Blood* 1998; **92**: 3647–3657.
- [141] ZHANG J, SUN R, WEI H, TIAN Z. Characterization of interleukin-15 gene-modified human natural killer cells: implications for adoptive cellular immunotherapy. *Haematologica* 2004; **89**: 338–347.
- [142] ZHANG X, SUN S, HWANG I, TOUGH DF, SPRENT J. Potent and selective stimulation of memory-phenotype CD8⁺ T cells *in vivo* by IL-15. *Immunity* 1998; **8**: 591–599.
- [143] ZYGMUNT M, HAHN D, KIESENBAUER N, MUNSTEDT K, LANG U. Invasion of cytotrophoblastic (JEG-3) cells is up-regulated by interleukin-15 *in vitro*. *Am J Reprod Immunol* 1998; **40**: 326–331.

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