

IL-15 i IL-2 wykazują podobne właściwości biologiczne *in vitro*. Dzielą wspólną komponentę receptorową (IL-2/15 $\beta\gamma(c)$ ) oraz mają unikalny swoisty łańcuch  $\alpha$ , który uzupełnia kompleks IL-15R $\alpha\beta\gamma$  i IL-2R $\alpha\beta\gamma$ . Mechanizm przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych tych dwóch cytokin jest podobny. IL-15 odgrywa zasadniczą rolę w rozwijaniu się komórek NK. Podobnie jak IL-2 aktywuje cytotoxiczność zależną od przeciwciał (ADCC). Stymuluje komórki NK do produkcji cytokin i chemokin [m.in. (MIP)-1  $\alpha$  i  $\beta$ , INF- $\gamma$ , GM-CSF], która jest zwiększona przy współstymulacji przez IL-12. Efekt działania IL-15+IL-12 na komórki NK można przyrównać do IL-18+IL-12. Monocyty/makrofagi i granulocyty wykazują ekspresję receptora o wysokim powinowactwie do IL-15. IL-15 wywiera także wpływ na TCR  $\alpha\beta$ . IL-15 różnicuje monocyty do komórek dendrytycznych, które mają fenotyp komórek Langerhansa. IL-15 rokuje kliniczne zastosowanie w immunoterapii nowotworów w przyszłości. Podanie IL-15 powoduje ekspansję komórek NK, komórek CD8+ i innych nieklasycznych subpopulacji limfocytów T. Apoptoza powodowana przez komórki endotelialne i nowotworowe jest istotnie niższa po stymulacji IL-15, niż IL-2. IL-15 ma też korzystny wpływ, na przywracanie balansu cytokin typu 1 i typu 2, zwłaszcza że przesunięcie w kierunku typu 2 jest związane z progresją nowotworów. IL-15 pobudza aktywność przeciwko różnym rodzajom nowotworów przez stymulację komórek CD8+, NK oraz chemokin i cytokin. I przeciwnie – IL-15 odgrywa również rolę w patogenezie różnych chorób, w tym chorób nowotworowych. IL-15 może być także przydatna jako adjuwant w szczepionkach przeciwnowotworowych.

Słowa kluczowe: IL-15, komórki NK, immunoterapia, nowotwory.

# Interleukina 15 – właściwości biologiczne i aktywność przeciwnowotworowa

## *Interleukin 15 – biological properties and antitumor activity*

Jacek Mackiewicz, Michał Kasperkiewicz

Zakład Immunologii Nowotworów, Katedra Onkologii Akademii Medycznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

### **BIOLOGIA IL-15**

IL-15 wspólnie z IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, G-CSF, GM-CSF należy do rodziny cytokin, których cechą charakterystyczną jest czwartorzędowa struktura w formie wiązki 4 $\alpha$ -helix.

Receptor o wysokim powinowactwie dla IL-15 utworzony jest przez trzy łańcuchy polipeptydowe, z których łańcuchy  $\alpha$  i  $\beta$  wiążą się z cytokiną, a łańcuch  $\gamma$  służy do przekazywania sygnałów do wnętrza komórki [1]. Łańcuch  $\gamma(c)$  jest wspólny dla kilku cytokin takich jak IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 i IL-15.

IL-15 i IL-2 mają podobne właściwości biologiczne *in vitro*, co jest związane z ich wspólną komponentą receptorową, którą jest IL-2/15R $\beta\gamma$ . Jednak każda z tych cytokin posiada swoisty łańcuch receptora  $\alpha$ . Pomimo tak wielu podobieństw, funkcje IL-2 i IL-15 *in vivo* są często różne [2].

W związku z tym, że IL-2 oraz IL-15 mają wspólną komponentę receptorową, a mianowicie kompleks IL-2/15R $\beta\gamma(c)$  to mechanizm przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych jest podobny, jeśli nie identyczny. Mianowicie przebiega on poprzez aktywację i fosorylację kinaz Jak1 i 3, dalej

aktywację STAT3 i STAT5. Później dimery statów przemieszczają się do jądra i wiążą bezpośrednio z DNA, co powoduje transkrypcję genów regulowanych przez IL-15.

Fizjologicznie IL-15 produkowana jest przez liczne tkanki, takie jak mięśni szkieletowych, nerki, płuca, serca czy łożyska. Tę właściwość wykazują także komórki prezentujące antygen, tj. makrofagi/monocyty, komórki dendrytyczne oraz zrąb komórek szpiku, nabłonek grasiczy i płodowy nabłonek jelitowy. Komórki nabłonkowe i fibroblasty pochodzące z różnych tkanek, np. nerki, jelita, skóry, nabłonek płodowy czy pigmentowy siatkówki oraz keratynocyty produkują mRNA/lub białko IL-15 [2].

### **Prolifercja komórek NK i ich cytotoxiczność**

IL-15 indukuje proliferację komórek NK CD56(*bright*) z podobną wydajnością co IL-2. IL-15, podobnie jak IL-2, aktywuje cytotoxiczność komórek NK zależną od przeciwciał (ADCC) [3]. Obie cytokiny indukują cytotoxiczność na identycznym poziomie i w obu przypadkach jest to zależne od sygnału przekazywanego poprzez IL-2/15R $\beta$ .

*IL-15 and IL-2 demonstrate similar biologic properties in vitro. They share a receptor component (IL-2/15  $\beta\gamma(c)$ ) but have an unique specific  $\alpha$  chain, which completes IL-15R $\alpha\beta\gamma$  and IL-2R $\alpha\beta\gamma$ . The mechanism of signal transduction of these two cytokines is similar. IL-15 plays an essential role in the development of NK cells. Like IL-2, it activates antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). IL-15 stimulates NK cell cytokine and chemokine production [ (MIP)-1  $\alpha$  and  $\beta$ , INF- $\gamma$ , GM-CSF], which is increased with the co-stimulation of IL-12. The effect of combination of IL-15 and IL-12 on NK cells can be compared to IL-18 + IL-12. Monocytes/makrophages and granulocytes demonstrate an expression of high affinity to IL-15R. IL-15 has also an influence on TCR  $\alpha\beta$ . It directs monocyte differentiation into dendritic cells with features of Langerhans cells.*

*IL-15 bears a potential for clinical application in tumour immunotherapy. The IL-15 administration causes the expansion of NK cells, CD8+ cells and other non-classical subpopulations of T cells. Apoptosis caused by endothelial and tumour cells is essentially lower after the stimulation with IL-15 than stimulation IL-2. IL-15 has also a beneficial influence on the restoration of cytokine type 1 and type 2 balance. IL-15 stimulates activity against many types of tumours, by activation of CD8+, NK cells, chemokines and cytokines. IL-15 also plays a role in the pathogenesis in various diseases including tumours. IL-15 can also be useful as an adjuvant in anti-tumour vaccines.*

*Key words: IL-15, NK cells, -immunotherapy, cancer.*

## IL-15 kostymuluje komórki NK do produkcji cytokin i chemokin

Zaktywowane makrofagi poprzez stymulację LPS, INF- $\gamma$ , mikobakteriami, *Toxoplasma gondii*, *C. neoformans* i *Salmonella* wykazują ekspresję IL-15. Po infekcji patogenem makrofagi produkują ponadto monokiny (*monocyte-derived cytokines*), tj. IL-12, IL-18, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , stymulujące komórki NK do wydzielania cytokin aktywujących makrofagi, w tym także INF- $\gamma$ , który pozwala makrofagom zniszczyć dany patogen oraz wzmocnić produkcję monokin [2].

Komórki NK po stymulacji IL-15 produkują makrofagowe białko zapalne (*macrophage inflammatory protein*) (MIP)-1  $\alpha$  i  $\beta$  (C-C chemokiny), których produkcja wzrasta podczas współstymulacji IL-12. Chemokiny C-C stanowią także czynnik chemoaktywny dla komórek NK, w związku z tym mogą stanowić dodatkowy bodziec powodujący wędrówkę komórek NK do miejsca zapalenia. Cytokiny i chemokiny produkowane przez komórki NK po stymulacji IL-15 + IL-12 można przyrównać do tych wydzielanych przez powyższe komórki pobudzone przez IL-18+IL-12. IL-18, IL-15 czy IL-12 stosowane oddzielnie praktycznie nie indukują produkcji cytokin w komórkach NK, z wyjątkiem IL-15, która ma zdolność indukcji sekrecji GM-CSF oraz MIP-1  $\alpha$  i  $\beta$ . IL-18 + IL-12 indukują bardzo wysoką sekrecję INF- $\gamma$  przez komórki NK CD56 głównie przez NK CD56(*bright*) [4].

## Wpływ IL-15 na monocyty/makrofagi i granulocyty

Ludzkie makrofagi po aktywacji przez LPS wykazują ekspresję receptora o wysokim powinowactwie do IL-15. Wykazano, że monocyty wykazują ekspresję IL-2/15R $\beta,\gamma(c)$  i IL-15R $\alpha$ . Sugeruje to, że IL-15 może wykazywać właściwości autokrynne w stosunku do tych komórek. Ludzkie monocyty poddane działaniu IL-15 (10–1 000 ng/mL)

produkują IL-8 i białko chemotaktyczne makrofagów MCP-1, które wykazuje działanie chemotaktyczne dla neutrofilów i monocytów. Bardzo niskie stężenie IL-15 (pikomolarne do atomolarne) ma działanie supresyjne dla prozapalnych cytokin, wydzielanych przez makrofagi, tj. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, natomiast wysokie stężenie IL-15 podnosi produkcję powyższych mediatorów. Ludzkie neutrofile wykazują ekspresję IL-2R $\beta\gamma(c)$ , podjednostek receptorowych IL-2/15 oraz IL-15R $\alpha$ . IL-15 wydajnie aktywuje ludzkie neutrofile, wliczając zmiany morfologiczne, wzrost fagocytozy, wzrost syntezy RNA i białka *de novo*, opóźnianie apoptozy i stymulację inhibitora wzrostu dla *Candidia albicans* [2].

## Wpływ IL-15 na komórki T

Wykazano, że niezaktywowane limfocyty T nie reagują na IL-15. Dopiero ligacja TCR z antygenem indukuje ekspresję IL-15R $\alpha$  umożliwiając działanie IL-15. Takie zachowanie się limfocytów T sugeruje, że ekspresja IL-15 przez komórki prezentujące antygen może mieć istotne znaczenie we wczesnej aktywacji limfocytów T podczas reakcji zapalnej, od razu po połączeniu z TCR. Po stymulacji TCR antygenem, limfocyt T poddany działaniu IL-15 ekspresjonuje na swojej powierzchni liczne antygeny: IL-2R $\alpha$  (CD25), IL2/15R $\beta$  (CD 122), FasL (CD 95), CD30, TNFR $\text{II}$  CD40L, CD69, CD94/NKG2A. Jednocześnie ekspresja IL-15R ulega obniżeniu [2].

Sugeruje się również, że ekspresja IL-15R na limfocytach T może indukować ekspresję IL-2R, które od tej chwili mogą odpowiadać na IL-2.

## Wpływ IL-15 na różnicowanie monocytów w kierunku komórek dendrytycznych noszących cechy komórek Langerhansa

Wysoce oczyszczone monocyty (>98 proc. komórek CD14+) hodowane z IL-15 + GM-CSF ulegają różnicowaniu w kierunku komó-

rek dendrytycznych (tzw. IL-15 DCs), które nabywają antygen powierzchniowy CD1a, tracą natomiast CD14 i są HLA-DR+ [5]. Po podaniu LPS (100 ng/ml), IL-15 powoduje różnicowanie i dojrzewanie komórek dendrytycznych (CD40high, CD38+, CD80high, CD86high i HLA-Dhigh). IL-4 przy współdziałaniu GM-CSF potrafi także stymulować monocyty do różnicowania w kierunku komórek dendrytycznych (tzw. IL-4 DCs), a podobieństwa wynikające z ich aktywności (IL-4/15+GM-CSF) są następujące: obie doprowadzają do ekspresji podstawowego fenotypu komórek dendrytycznych i indukują gwałtowną proliferację limfocytów T. Zasadnicza różnica natomiast jest taka, że ich fenotyp po stymulacji przez IL-15 jest taki, jak komórek Langerhansa (ekspresja kadheryny-E, CCR6-chemokinowy receptor, langeryny, oraz wewnątrzkomórkowej CD-LAMP), zaś po zadziałaniu IL-4 pozyskują one cząsteczki tj: CD9, CD11b, CD32 i CD36.

IL-15 DCs nie można natomiast nazwać komórkami Langerhansa, gdyż nie posiadają swoistych ziarnistości (ziarna Birbecka w kształcie rakiety tenisowej).

IL-15 DCs prezentują antygen limfocytom T CD4+ po stymulacji przez GM-CSF/IL-15, GM-CSF/IL-4, GM-CSF/IL-4/TGF- $\beta$ 1, lub sam GM-CSF. Natomiast do prezentacji antygeny limfocytom T CD8+ dochodzi po stymulacji IL-15 [5].

### Wpływ IL-15 na komórki spoza układu immunologicznego

IL-15 wykazuje także działanie na komórki spoza układu immunologicznego. Cytokina ta wykazuje działanie anaboliczne wobec komórek mięśni szkieletowych i może wspomagać ich różnicowanie. Także komórki nabłonka jelitowego proliferują po stymulacji IL-15 *in vitro*. Cytokina ta indukuje również angiogenezę *in vivo*. Komórki śród-

blonka naczyniowego, które wykazują ekspresję IL-15  $\alpha\beta\gamma(c)$  mRNA odpowiadają na IL-15 poprzez aktywność przekaźnictwa wewnątrzkomórkowego [2].

## IMMUNOTERAPIA NOWOTWORÓW

### Przewaga IL-15 nad IL-2

Niektóre cytokiny, takie jak erytropoetyna, G-CSF, M-CSF, GM-CSF, trombopoetyna, IL-11, IFN- $\gamma$  i IL-2, uzyskane za pomocą technologii rekombinowanego DNA, zostały już zastosowane w leczeniu chorób nowotworowych jako czynniki immunostymulujące lub wspomagające leczenie chemiczne. Zastosowanie IL-15 u chorych na nowotwory może stworzyć nowe możliwości i perspektywy terapeutyczne.

Podobieństwo aktywności biologicznej *in vitro* IL-2 i IL-15 wskazuje, że można oczekiwać podobnych efektów leczniczych u chorych. IL-2 jest dopuszczona przez FDA (*Food and Drug Administration*) do immunoterapii niektórych chorób nowotworowych, takich jak np. czerniak złośliwy czy rak nerki. Wszystko przemawia za tym, że także IL-15 może wykazać się jeszcze lepszymi efektami terapeutycznymi. IL-2 i IL-15 mają wprawdzie wspólne elementy kompleksu receptorowego, ich efekty biologiczne związane są ze swoistym receptorem  $\alpha$ . Dlatego IL-15 może mieć wpływ na inne populacje komórek immunologicznych bez istotnego działania toksycznego.

Teza ta została poparta w badaniach *in vivo* na modelu mysim, w których wykazano, że IL-2 i IL-15 prezentowały różne efekty biologiczne [2].

IL-15 aktywuje komórki NK, przez IL-2/15R $\beta\gamma(c)$  podobnie jak IL-2 w średniej dawce. Dodatkowo IL-15 stymuluje w połączeniu z innymi cytokinami produkcję cytokin (np. IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF) przez komórki CD56. Obserwacje

*in vitro* wskazują, że zastosowanie IL-15 w średniej dawce może wywołać zwiększoną aktywność komórek NK, a przez to zwiększoną cytotoxycyzość i produkcję cytokin. IL-15 jest naturalnym czynnikiem hematopoetycznym dla komórek NK i jest odpowiedzialna za ich przetrwanie. Dodatkowo, dożylne podawanie IL-15 wykazuje zwiększoną akumulację komórek NK w szpiku kostnym, podobnie jak IL-2. Wydaje się, że ekspansja *in vivo* komórek NK przy zastosowaniu IL-15 jest lepsza i efektywniejsza niż terapia za pomocą IL-2. Rzeczywiście w modelach mysich po tygodniowej terapii IL-15 dochodzi do ekspansji komórek NK *in vivo*. Jednakże jak wykazują najnowsze badania zdecydowanie lepszą ekspansję komórek NK można uzyskać łącząc IL-2 lub IL-15 z czynnikami wzrostu. Połączenie niskich dawek IL-15/IL-2 z RTK – (receptor kinazy tyrozynowej), ligandami KL albo FL, indukuje różnicowanie i ekspansję progenitorów NK do prekursorów NK. IL-15/IL-2 podane jako bolus, ewentualnie razem z nowotworowo swoistymi przeciwciałami monoklonalnymi (np. Rituximab, Trastuzumab) aktywuje prekursorzy NK, przez co zaktywowane komórki NK mogą zaatakować komórki nowotworowe [6]. Dalsza przewaga IL-15 nad IL-2 w leczeniu raka może mieć podłoże w różnym wpływie na proces apoptozy. M. Vitale [7] stwierdził, że komórki NK stymulowane przez IL-2 po kontakcie z endotelium albo komórkami nowotworowymi giną na drodze apoptozy. W komórkach stymulowanych przez IL-15, takich istotnych efektów nie stwierdzono. Jest to ważne, gdyż w wyniku terapii IL-2 wiele komórek NK podczas ekstrakcji ginie i tylko mała ich ilość dociera do komórek nowotworowych. Główną rolę w procesie apoptozy mediowanej przez cząsteczki CD18 odgrywa łańcuch  $\alpha$  receptora IL-2, co wykazano stosując



przeciwciała monoklonalne, które blokowały ten proapoptotyczny efekt [7].

Kolejny przykład, wskazujący na przewagę IL-15 nad IL-2 w terapii nowotworowej, to korzystny wpływ IL-15 na balans cytokin typu 1 i typu 2, który wykazano w raku płuc. Jak stwierdzono ekspresja cytokin typu 2 była podwyższona w tkankach nowotworowych, a przesunięcie reakcji typu 1 w kierunku typu 2 związane było z progresją nowotworu. Monocyty opłucnowe produkowały więcej IFN- $\gamma$  (typ 1) po inkubacji z IL-15 lub IL-2, niż monocyty krwi. Poza tym monocyty opłucnowe wytwarzały IL-4 i IL-5 (typ 2) tylko po inkubacji z IL-2, a nie po inkubacji z IL-15. Eozynofilia – jeden ze skutków ubocznych terapii IL-2 związana jest z produkcją IL-5, która pobudza dojrzewanie granulocytów eozynofilowych.

Powyższe dane wskazują, że IL-15 obok indukcji procesu niszczenia komórek nowotworowych, przyczynia się do przywracania balansu pomiędzy typem 1 i typem 2 odpowiedzi immunologicznej [8].

### Komórki NK i limfocyty T CD8+

Czynniki, takie jak rodzaj tkanki nowotworowej, cytokiny, kompleks antygenów zgodności tkankowej MHC itd. mają zdecydowany wpływ na to, które komórki immunologiczne lub cytokiny są dominujące w zwalczaniu komórek nowotworowych.

Badania przeprowadzone we Włoszech, wykazały wpływ IL-15 i IL-12 na komórki immunologiczne i cytokiny, w zwalczaniu komórek raka piersi – TS/A (*adenocarcinoma*). Komórki te zmodyfikowano do wydzielania IL-15, IL-2 lub obu czynników jednocześnie. Komórki TS/A, które wydzierały tylko IL-15, zostały częściowo odrzucone, podczas gdy TS/A-IL-15-TS/A-IL-12 zostały całkowicie wyeliminowane. Zjawiska całkowitego odrzu-

cenia guza u myszy INF- $\gamma$  *knock-out* nie obserwowano przy modyfikowanych komórkach TS/A-IL-15 lub IL-12 oddzielnie, podczas gdy modyfikacja IL-15 łącznie z IL-12 doprowadziła do całkowitej remisji. Wszystkie myszy *knock-out*, które odrzucały komórki TS/A-IL-12-TS/A-IL-15, rozwijały odporność przeciwko komórkom TS/A. Badania w modelu doświadczalnym wykazały, że IFN- $\gamma$  jest głównym mediatorem w momencie, kiedy IL-15 lub IL-12 są zastosowane oddzielnie. Kombinacja IL-15 z IL-12, wskazuje mechanizm antynowotworowy niezależny od IFN- $\gamma$ . W tym przypadku stwierdzono liczne limfocyty T CD8+, granulocyty i różne wtórne mediatory, z których TNF- $\alpha$  odgrywał największą rolę. Komórki te i mediatory, były decydujące w eliminacji komórek nowotworowych, podczas gdy limfocyty CD4+ i komórki NK – odgrywały znacznie mniejszą rolę [9].

O wiele większą rolę (w przeciwieństwie do badań przeprowadzonych we Włoszech) w odrzuceniu guza przypisuje się komórkom NK w czerniakach MHC-1-negatywnych i MHC-1-pozytywnych. Komórki czerniaka wydzielające IL-15 wykazywały zwiększoną aktywność komórek NK, a ich deplecja *in vivo* powodowała zahamowanie aktywności przeciwnowotworowej u przypadku czerniaków MHC-1-negatywnych. Deplecja limfocytów T CD4+ i CD8+ nie miała wpływu na aktywność przeciwczeraniakową. W przypadku czerniaków MHC-1-pozytywnych, także stwierdzono zahamowanie aktywności przeciwnowotworowej po deplecji komórek NK. Również deplecja limfocytów T CD8 miała ten sam efekt. Podsumowując można powiedzieć, że w czerniakach MHC-negatywnych ekspresja IL-15 *in vivo* podwyższa aktywność przeciwnowotworową komórek NK, podczas gdy czerniaki MHC-pozytywne są eliminowane przez komórki NK i CD8+ [10].

### IL-15 jako czynnik w patogenezie nowotworów

Jak już wspomniano, IL-15 jest decydującym czynnikiem aktywującym komórki NK oraz inne typy komórek hematopoetycznych i niehematopoetycznych, takich jak hepatocyty, komórki ostrej białaczki limfatycznej, limfocyty T CD4+ i skórne typu chłoniaki-T. W tym sensie IL-15 jest nie tylko czynnikiem przeciwnowotworowym, ale i ważnym czynnikiem w patogenezie różnych procesów zapalnych, autoimmunologicznych, zakaźnych i nowotworowych (np. białaczka T-komórkowa, *Mycosis fungoides* i syndrom Sezarego, Morbus Kahler itd.). W chwili obecnej prowadzone są badania zastosowania przeciwciał anty-IL-15 w powyższych jednostkach chorobowych [2].

### IL-15 jako adjuwant szczepionek nowotworowych

Nowe perspektywy otwierają się w badaniach nad szczepionką przeciwnowotworową, np. przeciw czerniakowi, rakowi nerki, piersi, jajnika oraz szyjki macicy. Oceniano aktywność komórkowych szczepionek nowotworowych lub tzw. szczepionek antygenowych, np. badania przeprowadzone przez grupę Rosenberga wykazały odpowiedź na leczenie u 35 proc. pacjentów immunizowanych peptydami antygenów czerniakowych w połączeniu z wysoką dawką IL-2.

Innym sposobem jest próba podawania komórek dendrytycznych *karmionych* peptydami nowotworowymi. Przypuszcza się, że jednoczesne podanie IL-2 lub IL-15 z komórkami dendrytycznymi doprowadzi do rekrutacji limfocytów T i komórek dendrytycznych do narządów limfatycznych i aktywacji limfocytów T.

Doświadczenia na zwierzętach potwierdziły powyższą tezę.

W związku z tym, że IL-15 odpowiedzialna jest za proliferację i podtrzymywanie limfocytów T –

w tym komórek pamięci – stwarza to wiele możliwości zastosowania IL-15 w programie szczepionek przeciwnowotworowych. Wymaga to jednak dalszych badań klinicznych w tym kierunku [6].

## PIŚMIENNICTWO

1. Kennedy MK, Park LS. *Charakterization of IL-15 and IL-15 receptor complex*. J Clin Immunol 1996; 16: 134-43.
2. Fehniger TA, Cooper MA, Caliguri MA. *Interleukin 15: biology and relevance to human disease*. Blood 2001; 97: 14-32.
3. Cooper MA, Fehniger TA, Turner SC, Chen KS, Ghaheri BA, Ghayer T, Carson WE, Caliguri MA. *Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory for CD56bright subset*. Blood 2001; 97: 3146-51.
4. Nguyen KB, Salazar-Mather TP, Daldod MY, Van Deusen JB, Wei X-q, Liew FY, Caliguri MA. *Coordinated and Distinct Roles for INF{alfa}{beta}, IL-12, and IL-15 Regulation of NK Cell Responses to Viral Infection*. J Immunol, 2002; 169: 4279-87.
5. Mohamadzadeh M, Berard F, Essert G, Chalouni C, Pulendran B, Palucka K, Banchereau J. *Interleukin IL-15 Skews Monocyte Differentiation into Dendritic Cells with Features of Langerhans Cells*. J Exp Med 2001; 194: 1013-20.
6. Fehniger TA, Cooper MA, Caligiuri MA. *Interleukin-2 and Interleukin-15: immunotherapy for cancer*. Cytokine, Growth Fac Rev 2002; 13: 169-83.
7. Rodella L, Zamai L, Rezzani R, Giovani MA, Falconi M, Facchini A, Pelusi G, Vitale M. *Interleukin 2 and interleukin 15 differentially predispose natural killer cells to apoptosis mediated by endothelial and tumor cells*. Br J Haematol 2001; 115: 442-50.
8. Takeuchi E, Yanagawa H, Suzuki Y, Shinkawa K, Bando H, Sone S. *Interleukin-15 has less activity than Interleukin-2 to promote type 2 cytokine predominance in tumor-associated mononuclear cells from lung cancer patients*. Cytokine 2001; 13: 119-23.
9. Comes A, Di Carlo E, Musiani P, Rosso O, Meazza R, Chiodoni C, Colombo MP, Ferrini S. *IFN- $\gamma$ -independent synergistic effects of IL-12 and IL-15 induce anti-tumor immune responses in synergistic mice*. Eur J Immunol 2002; 32: 1914-23.
10. Yajima T, Nishimura G, Wajjwalku W, Harada M, Kuwano H, Yoshikai Y. *Overexpression of Interleukin-15 in vivo enhances antitumor activity against MHC class 1-negative and -positive malignant melanoma through augmented NK activity and cytotoxic T-cell response*. Int J Cancer. 2002; 99: 573-8.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

**Jacek Mackiewicz**

Zakład Immunologii Nowotworów  
Wielkopolskie Centrum Onkologii  
ul. Garbary 15  
61-866 Poznań