

# Interleucina-15: una citocina relevante en la homeostasis linfoides y en enfermedades autoinmunes

Alicia Santos Savio

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)  
Ave. 31 e/ 158 y 190, Cubanacán, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba  
E-mail: alicia.santos@cigb.edu.cu

## RESUMEN

La interleucina-15 (IL-15) es una citocina que está involucrada en el desarrollo y mantenimiento de células efectoras, las cuales median los mecanismos de defensa del hospedero. Se plantea que actúa en la inmunidad innata, mediada fundamentalmente por neutrófilos, monocitos/macrófagos y por células asesinas naturales (NK), y en la inmunidad adaptativa, mediada por linfocitos T y B activados por antígenos. Realiza otras funciones importantes como la de inhibir la apoptosis y actúa sobre células que no pertenecen al sistema inmunitario. La expresión incontrolada de la IL-15 se relaciona con enfermedades autoinmunes e inflamatorias como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la enfermedad celíaca, la psoriasis, la sarcoidosis y la hepatitis C. Por ello, se ha sugerido el empleo de antagonistas de esta citocina en el tratamiento de esas enfermedades. Recientemente se propuso que la IL-15 pueda ser superior a la IL-2 en el tratamiento del cáncer, y como un componente en vacunas contra el cáncer y las enfermedades infecciosas. Esos criterios se basan en la función de la IL-15 en la inhibición de la muerte celular, inducida por la activación mediada por la IL-2 y en que facilita la persistencia de células T CD8<sup>+</sup> de memoria.

**Palabras claves:** interleucina-15, citocina, receptor de la IL-15, antagonistas, enfermedades autoinmunes

*Biotecnología Aplicada 2006;23:79-86*

## ABSTRACT

**IL-15: a relevant cytokine for lymphoid homeostasis and autoimmune diseases.** IL-15 is involved in broad effectors functions of the immune response in innate immunity mediated by macrophages, neutrophils and NK cells and in acquired immunity mediated by antigen-activated T and B lymphocytes. Besides, IL-15 is an important apoptosis inhibitor and acts on other non immune cells. The deregulated IL-15 expression has been related to autoimmune and inflammatory diseases such as Rheumatoid arthritis, Multiple sclerosis, Celiac disease, Psoriasis, Sarcoidosis, and Hepatitis C. This fact suggests that an IL-15 antagonist could be useful for treatment of these diseases. Recently, it was proposed that IL-15 might be superior to IL-2 in the treatment of cancer and as a component of vaccines directed against cancer or infectious agents because in contrast to IL-2, IL-15 inhibits activation-induced cell death (AICD) and promotes the persistence of memory T CD8<sup>+</sup> cells.

**Keywords:** interleukin-15, cytokine, IL-15 receptor, antagonist, autoimmune diseases

## Introducción

La interleucina-15 (IL-15) se describió por primera vez en 1994, al mismo tiempo, por dos grupos de investigación [1, 2], como un factor soluble presente en el sobrenadante de cultivo de las líneas celulares HuT-102 y CV-1/EBNA, respectivamente, que estimula la proliferación de la línea de células T murina, dependiente de la citocina CTLL-2.

La IL-15 es una proteína de 114 aa, con un peso molecular aparente de 14 a 15 kDa, glicosilada en dos sitios en la región C-terminal: N79 y N112. La proteína madura se clasifica como una citocina perteneciente a la familia de citocinas tipo I, que presenta una estructura común de 4 alfa hélices antiparalelas [3], entre las que se encuentran IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-21. Ejerce su efecto sobre otras células o de forma autocrina, mediante un receptor trimérico IL-15R $\alpha\beta\gamma$ , compuesto por una subunidad  $\alpha$  propia, la subunidad  $\beta$  compartida con la IL-2 y la subunidad  $\gamma$ , común a varias citocinas de la familia.

El gen de la IL-15 humana se mapeó en el cromosoma 4q31 [4]. El ADNc contiene 316 nucleótidos en la región 5' no traducida (UTR), una región codificante de 486 nucleótidos y 400 nucleótidos en la región 3' no traducida.

El ARN mensajero (ARNm) de esta citocina se expresa de manera ubicua y se han encontrado dos isoformas que producen la misma proteína madura, pero diferentes señales de secreción [5]. Una isoforma contiene el exón A, que introduce un codón de parada y produce un péptido señal de 21 aa (SSP), y la isoforma que no contiene este exón y produce un péptido señal de 48 aa (LSP) (Figura 1).

En contraste con la amplia distribución del ARNm, la síntesis y la secreción de la proteína están reguladas al nivel de la traducción del mensaje y el tráfico intracelular. El ARNm contiene un número de elementos regulatorios potenciales que incluye 10 AUGs en la región 5' UTR, antes del codón de iniciación, con una estructura secundaria compleja y secuencias regulatorias negativas, dentro de la secuencia que codifica la proteína.

Otro elemento regulatorio en la expresión de la proteína es el uso de un péptido señal (SP) de 48 aa, inusualmente largo, si se compara con los SP de otras proteínas secretadas [5]. Su estructura secundaria contiene dos elementos hidrofóbicos que propician una traslocación ineficiente al retículo endoplasmático (ER) y están asociados a un codón de iniciación con

1. Burton JD, Bamford RN, Peters C, Grant AJ, Kurys G, Goldman C, et al. A lymphokine, provisionally designated interleukin T and produced by a human adult T-cell leukaemia line, stimulates T-cell proliferation and the induction of lymphokine-activated killer cells. PNAS 1994;91:4935-9.

2. Grabstein K H, Eisenman J, Shanebeck K, Rauch C, Srinivasan S, Fung V, et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. Science 1994;264:965-8.

3. Bazan JF. Haemopoietic receptors and helical cytokines. Immunol Today 1990; 11:350-4.

4. Anderson DM, Johnson L, Glaccum MB. Chromosomal assignment and genomic structure of IL-15. Genomics 1995;25:701-6.

5. Meazza R, Verdiani S, Biassoni R, et al. Identification of a novel interleukin-15 (IL-15) transcript isoform generated by alternative splicing in human small cell lung cancer cell lines. Oncogene 1996; 12:2187-92.

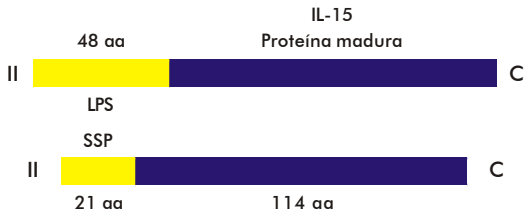


Figura 1. Isoformas del ARNm que codifican para diferentes péptidos señales LSP y SSP pero dan lugar a la misma proteína madura.

un pobre contexto Kozak, que desfavorece la traducción [6]. Esta especie entra en la vía clásica de secreción a través del ER, luego ocurre la N-glicosilación en dos sitios de la molécula y el péptido señal es procesado, secretándose la proteína al medio extracelular.

La proteína con el péptido señal de 21 aa no entra al ER, no se secreta y se detecta como un componente nuclear y citoplasmático. Recientemente se informó que la IL-15 intracelular forma un complejo con la subunidad alfa del receptor de IL-15 (IL-15R $\alpha$ ), y el complejo es traslocado al núcleo, donde puede inhibir la activación transcripcional del gen de IL-15, como respuesta al LPS, e interferir con la unión de factores transcripcionales como IRF-3 al promotor de IL-15 [7] (Figura 2).

Se describió también que una parte de la IL-15, que contiene el péptido señal de 48 aa (LSP-IL-15), entra en el retículo endoplasmático y, seguido de la N-glicosilación, ocurre un procesamiento alternativo en el que se eliminan 29 aa del péptido señal, según lo observado en experimentos en los que se fusionó el LPS a la proteína GFP [8]. Esta especie no se detecta en el sobrenadante de cultivo, por lo que probablemente se retenga en vesículas para posteriormente liberarse al compartimento intracelular o secretarse.

En experimentos en los cuales el LPS es sustituido por el SP de la molécula CD-33 o por el SP de la IL-2 [9], se observa un incremento en la traducción y

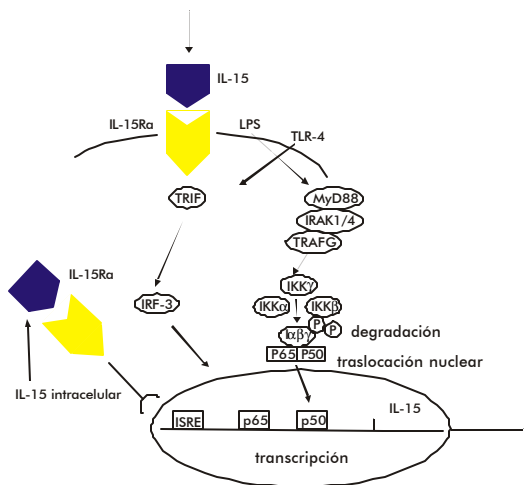


Figura 2. Hipótesis del mecanismo de autorregulación de la activación transcripcional del gen de IL-15 por el complejo intracelular IL-15/IL-15R $\alpha$ .

secreción de la proteína. Ello reafirma que la expresión de la IL-15 es principalmente controlada a nivel de la traducción y la secreción, y que el péptido señal constituye un elemento importante en la regulación del tráfico intracelular en diversos compartimentos celulares, los cuales incluyen ER, citoplasma y núcleo, en dependencia del uso de los distintos péptidos señales.

Además de las formas secretada e intracelular, se encontró expresión de IL-15 en la membrana celular de monocitos humanos y en líneas celulares monocíticas [10]. Posteriormente, se demostró que la IL-15 detectada en la membrana, es producto de un mecanismo en el cual la interleucina se asocia a la cadena alfa de su receptor (IL-15R $\alpha$ ) con elevada afinidad, y este complejo recicla del endosoma a la membrana celular, y de esta forma mantiene la expresión de la citocina [11].

Hace poco se demostró que la IL-15 puede encontrarse como una proteína integral de membrana en la superficie celular de monocitos activados con IFN gamma y en la línea de carcinoma de próstata invasivo PC-3. En esta forma de presentación, la IL-15 provoca una señalización inversa por estimulación con IL-15R $\alpha$  o con un anticuerpo anti-IL-15. Esta estimulación involucra la activación de miembros de la familia de las quinasas MAPK (ERK y p38) y FAK (quinasa de adhesión focal) e induce la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-8 y TNF $\alpha$ . La expresión de IL-15 en la membrana no depende de la existencia de subunidades del receptor para esta citocina. La línea PC-3 no expresa ninguna de las tres subunidades receptoras; y la expresión de la IL-15 en la membrana celular se mantiene después del tratamiento con un búffer ácido o tripsina. Estos autores observaron que en monocitos activados con IFN $\gamma$  existen ambas formas de presentación, como proteína integral de membrana y asociada a la subunidad alfa. Esta observación provee un nuevo nivel de complejidad a la biología de la IL-15, por su comportamiento dual como receptor o ligando que lleva a diferentes vías de señalización [12].

La obtención por vía biotecnológica de la IL-15, se ha descrito poco en la literatura. Nuestro grupo obtuvo elevados niveles de expresión de la IL-15 humana madura, biológicamente activa en la bacteria *Escherichia coli* [13].

### Receptor para IL-15

El análisis de la unión de la IL-15 [<sup>125</sup>I] a su receptor en un panel de líneas celulares, reveló dos tipos de unión, una de elevada afinidad (Kd 10 a 80 pM) y una de afinidad intermedia (Kd 0.27 a 2.5 nM). Estudios funcionales demostraron la interacción física de la IL-15 con la IL-2R $\beta$  y la IL-2R $\gamma$ , y que estas subunidades son esenciales para la señalización por la IL-15 [14; 2]. Ambas subunidades: IL-2R $\beta$  y IL-2R $\gamma$ , son miembros de una superfamilia de receptores de citocinas. La IL-2/IL-15R $\beta$  es compartida por la IL-2 y la IL-15, y la subunidad  $\gamma$  es utilizada por varias citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. El heterodímero IL-2R $\beta$ - $\gamma$  se asocia con Jak1 y Jak3, y activan STAT3 y STAT5. Los eventos que siguen a la unión del ligando incluyen la activación de proteínas nucleares, tales como Myc y Fos, y la inducción de

6. Kozak M. Features in the 5' non-coding sequences of rabbit alpha and beta-globin mRNAs that affect translational efficiency. *J Mol Biol* 1994;235:95-110.

7. Nishimura H, Fujimoto A, Tamura N, Yajima T, Wajjwalku W, Yoshikai Y. A novel autoregulatory mechanism for transcriptional activation of the IL-15 gene by a nonsecretable isoform of IL-15 generated by alternative splicing. *The FASEB Journal* 2005;19:19-28.

8. Onu A, Pohl T, Krause H, Bulfone-Paus S. Regulation of IL-15 secretion via the leader peptide of two IL-15 isoforms. *J Immunology* 1997;158:255-62.

9. Kurys G, Tagaya Y, Bamford R, Hanover JA, Waldmann TA. The long signal peptide isoform and its alternative processing direct the intracellular trafficking of IL-15. *J Biol Chem* 2000;275:30653-9.

10. Musso T, Calosso L, Zucca M. Human monocytes constitutively express membrane-bound, biologically active, and interferon-gamma upregulated interleukin-15. *Blood* 1999;93:3531-9.

11. Dubois S, Mariner J, Waldmann TA, Tagaya Y. IL-15R $\alpha$  recycles and presents IL-15 in trans to neighboring cells. *Immunity* 2002;17:537-47.

12. Budagian V, Bulanova E, Orinska Z, Pohl T, Borden EC, Silverman R, Bulfone-Paus S. Reverse signalling through membrane bound Interleukin-15. *J Biol Chem* 2004;249: 42192-201.

13. Santos A, Morera Y, Araña M, Ferrero J, Moro A, García J, Sanz E, De la Hera A, Perea S. Obtaining Biologically active IL-15 in *E. coli*. *Biotechnología Aplicada* 2000;17: 221-4.

Bcl-2 y Bcl-X<sub>L</sub>, que llevan al aumento de supervivencia o proliferación [15].

La observación de que células T murinas proliferan como respuesta a la IL-15, pero que la IL-15 de simio no se une al complejo IL-2Rβγ murino, llevó a la identificación de la subunidad IL-15Rα específica para la IL-15 [16]. La subunidad alfa del receptor para la IL-15 (IL-15Rα) está estructuralmente relacionada con la subunidad alfa del receptor para la IL-2 (IL-2Rα). Ambas moléculas contienen un dominio similar de unión al ligando (dominio sushi, dominio común en la interacción proteína-proteína), así como una región intracelular relativamente corta (13 aa para IL-2Rα, 41 aa para IL-15Rα). El locus IL-15Rα mapea en el cromosoma 10 humano en las bandas p14-p15, la misma región que contiene el locus IL-2Rα. En contraste, la IL-15Rα muestra una amplia expresión en diferentes tipos de células y una elevada afinidad de unión por la IL-15 en el orden de 10<sup>-11</sup>M similar al receptor trimérico IL-15Rαβγ (Figura 3) [17].

La IL-15Rα puede existir en ocho isoformas [18]. Esta subunidad actúa como un receptor específico de gran afinidad por la IL-15, y el complejo que se forma puede actuar en orientación *cis* o *trans*, lo cual permite que los componentes del receptor sean compartidos entre células adyacentes. La IL-15 asociada a IL-15Rα en la superficie de una célula puede estimular *trans* a células vecinas que presentan solo IL-15Rβγ, por interacción célula-célula, y propiciar la presencia de la IL-15 y su efecto, aun después de retirar la citocina del medio por reciclaje transendosomal (Figura 4) [11]. Recientemente, el uso de quimeras que combinan ratones deficientes del gen de la IL-15 y del gen de la IL-15Rα, evidenció que se requiere la IL-15Rα para la expresión celular de la IL-15. Además, controla la presentación *trans* a las células NK y T CD8+ de memoria, lo que sugiere que este último es el mecanismo fisiológico por el cual la IL-15 propicia la homeostasis linfóide [19].

A pesar de la corta región intracitoplasmática, la IL-15Rα puede mediar la señalización celular. En

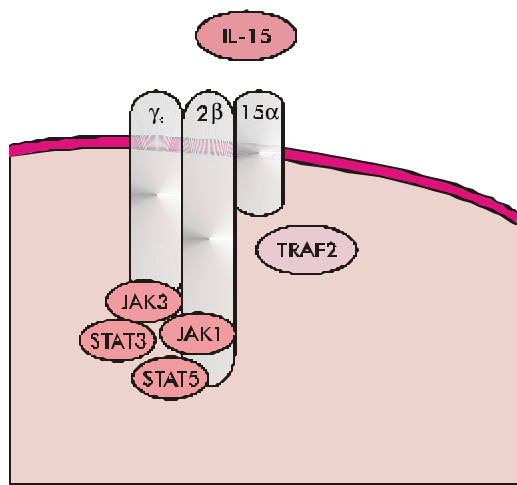


Figura 3. Receptor trimérico para IL-15 compuesto por IL-15Rα, IL-2/IL-15Rβ y la subunidad γ común. Jaks 1 y 3 asociadas a las subunidades β y γ respectivamente y TRAF2 se asocia a IL-15Rα.

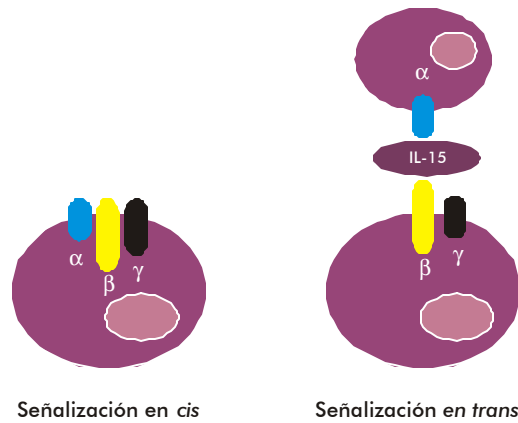


Figura 4. Señalización en *cis* por unión de la IL-15 a una célula que presenta las 3 unidades receptoras y señalización *en trans* por unión de la IL-15 asociada a la IL-15Rα al receptor de afinidad intermedia β γ en una célula vecina.

células B activadas y células Raji se observó la coprecipitación de Syk kinasa con la IL-15Rα, que la IL-15 induce la proliferación de estas células y el rescate de la apoptosis inducida por ceramida-C2 [20]. En mastocitos, la unión de la IL-15 a la IL-15Rα involucra la fosforilación de STAT3, STAT5, STAT6, Jak2 y Syk y promueve la proliferación de las células BA/F3 transfectadas con la IL-15Rα [21, 22].

La IL-15Rα puede liberarse y encontrarse también en forma soluble, debido a un mecanismo proteolítico dependiente de metaloproteinasas. La molécula soluble muestra una elevada afinidad en la unión a la IL-15 y es capaz de inhibir su actividad biológica a muy bajos niveles [23, 24].

Hasta el momento, se desconoce la estructura del complejo de la IL-15 con su receptor, pero se han propuesto modelos estructurales para la IL-15, basados en su homología con la familia de citocinas que presentan una estructura de cuatro alfa hélices antiparalelas y, en particular, con la IL-2. Sobre la base de estos modelos, se identificaron los aminoácidos Asp 8 y Gln 108 de la IL-15 madura como aminoácidos importantes en la unión a las subunidades β y γ del receptor, respectivamente, y se propuso que la secuencia comprendida entre los aminoácidos <sup>21</sup>IQATLYTESQVHP<sup>33</sup> de la proteína madura pueden estar involucrados en la unión a la subunidad alfa del receptor, por homología con la región de unión de la IL-2 a la subunidad alfa de su receptor [25].

Otro estudio más reciente identificó dos posibles regiones de interacción de la IL-15 con la subunidad alfa del receptor comprendidas entre los aminoácidos <sup>44</sup>LLELQVISL<sup>52</sup> y <sup>64</sup>ENLII<sup>68</sup>, al mapear las regiones de la IL-15 que participan en la interacción con anticuerpos o con la subunidad α del receptor y realizar mutagénesis dirigida de los aminoácidos identificados [26].

Recientemente, por resonancia magnética nuclear se obtuvo la estructura del dominio sushi de la subunidad alfa del receptor (región de unión al ligando) y se propuso un modelo de interacción de esta subunidad con la IL-15, que involucra una gran red de interacciones iónicas, donde la IL-15 aporta residuos ácidos y la subunidad alfa aporta residuos básicos.

14. Giri JG, M Ahdieh, Eisenman J, Shanebeck K, Grabstein K, Kumaki S, Namen A, Park LS, Cosman D, y Anderson D. Utilization of the b and g chains of the IL-2 receptor by the novel cytokine, IL-15. EMBO J 1994;13:2822.

15. DiSanto J. Cytokines: Shared receptors, distinct functions, Current Biology 1997;7: R424-6.

16. Giri JG, Kumaki S, Ahdieh D J, Loomis A, Shanebeck K, DuBose R, et al. 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;14:3654-63.

17. Anderson DM, Kumaki S, Ahdieh M, Bertles J, Tometsko M, Loomis A, et al. Functional characterization of the human interleukin-15 receptor alpha chain and close linkage of IL15RA and IL2RA genes. J Biol Chem 1995;270:29862-9.

18. 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.

19. Burkett P, Koka R, Chien M, Chai S, Boone DL, Ma A. Coordinate expression and Trans presentation of Interleukin (IL)-15Rα and IL-15 supports natural killer cell and memory CD8<sup>+</sup> T cell homeostasis. J. Exp Med 2004;200:825-34.

20. Bulanova E, Budagian V, Pohl T, Krause H, Durkop H, Paus R, Bulfone-Paus S. The IL-15R alpha chain signals through association with Syk in human B cells. J Immunology 2001;167:6292-302.

21. Bulanova E, Budagian V, Orinska Z, Krause H, Paus R, Bulfone-Paus S. Mast cells express novel functional IL-15 receptor alpha isoforms. J Immunology 2003;170:5045-55.

22. Masuda A, Matsuguchi T, Yamaki K, Hayakawa T, Yoshikai Y. Interleukin-15 prevents mouse mast cell apoptosis through STAT6-mediated Bcl-x<sub>L</sub> expression. J Biol Chem 2001;276:26107-13.

23. Mortier E, Bernard J, Plet A, Jacques Y. Natural, Proteolytic Release of a Soluble Form of Human IL-15 Receptor alpha Chain That Behaves as a Specific, High Affinity IL-15 Antagonist. J of Immunology 2004;173:1681-8.

Este nuevo tipo de interacción, no observada para otras citocinas con su receptor, justifica la elevada afinidad de la interacción IL-15/IL-15R $\alpha$ , según el modelo propuesto [27].

### Función de la IL-15

La IL-15 está involucrada en el desarrollo y mantenimiento de células efectoras que median los mecanismos de defensa del hospedero. Existen varias líneas de evidencias de la producción de IL-15 en infecciones con varios microbios [28-33] y se plantea que actúa en la inmunidad innata, mediada principalmente por fagocitos (neutrófilos y monocitos/macrófagos), en la “inmunidad primitiva”, mediada por células NK, NK+ $\alpha\beta$ T, T $\gamma\delta$  y BCD5+ y en la inmunidad adaptativa mediada por linfocitos T y B activados por antígenos (Figura 5).

Además, se demostró que la IL-15 induce la maduración en células NK altamente líticas y fenotípicamente maduras [34] de varias poblaciones progenitoras, como las células CD34+ de sangre de cordón [35], las células adultas de médula ósea (BM) CD34+ [36] y los timocitos T/NK [37].

Ratones modificados genéticamente, a los cuales se les interrumpió el gen de la IL-15R $\alpha$  (IL-15R $\alpha$ -/-), muestran múltiples defectos en células efectoras de la inmunidad innata, incluyendo la ausencia de células NK esplénicas, y actividad citotóxica NK [38].

Los ratones a los que se interrumpió el gen de IL-15 (IL-15-/-) son deficientes en células con fenotipo o función NK en bazo e hígado, un efecto que es reversible cuando se administra IL-15 exógena por una semana [39].

El tratamiento de ratones normales con la IL-15 exógena incrementa el porcentaje y el número absoluto de células NK esplénicas [40], y los ratones transgénicos que sobreexpresan IL-15 murina muestran expansión de células NK [41]. Estas evidencias *in vivo* demuestran el efecto crítico y no redundante de la IL-15 durante el desarrollo de las células NK.

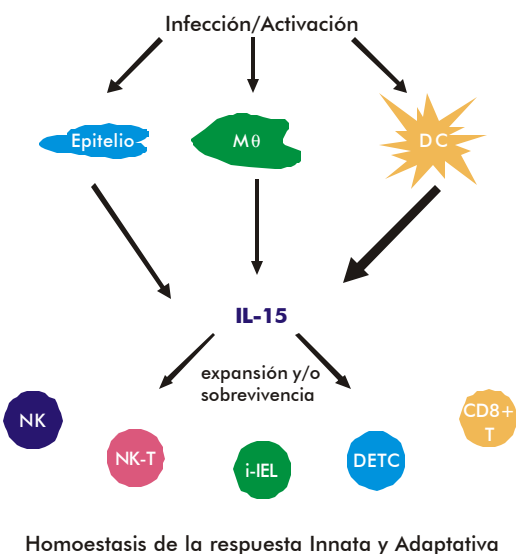


Figura 5. La IL-15 es una citocina pleiotrópica, que actúa en el control de la homeostasis de los linfocitos.

Otro efecto de la IL-15 sobre las células NK es la inducción de otras citocinas y quimoquinas, y actúa como un potente estímulo en la producción de GM-CSF. Además, la IL-15, en combinación con la IL-12, induce factores activadores de macrófagos como el IFN $\gamma$  y el TNF $\alpha$  [42, 43].

La IL-15 también actúa sobre los macrófagos e induce la producción de otras citocinas, efecto que depende de la dosis de tratamiento. Monocitos humanos tratados con IL-15 (de 10 a 1 000 ng/mL) producen la IL-8 y la proteína quimotáctica de macrófago (MCP-1), que actúa sobre neutrófilos y monocitos [10]. Las concentraciones extremadamente bajas de IL-15 suprimen la producción de citocinas proinflamatorias (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1), pero cuando se emplean concentraciones elevadas, aumenta la producción de estos mediadores [44].

La IL-15 activa los neutrófilos humanos y produce efectos que ocasionan cambios morfológicos, incremento de la fagocitosis y en la síntesis de ARN y de proteínas [45].

La IL-15 ejerce su acción, además, sobre otras células de la inmunidad innata: las células T dendríticas de la epidermis TCR  $\gamma\delta$  (DETC). En su crecimiento y supervivencia, después de la activación, la IL-15 es esencial y puede ser importante en la localización selectiva de estas células en la piel [46]. Los linfocitos intraepiteliales intestinales (TCR $\gamma\delta$ -i-IEL) proliferan como respuesta a la IL-15 y, a su vez, la IL-15 protege a estas células de la apoptosis, mediante la regulación positiva de Bcl2 [47]. Los ratones deficientes en IL-15R $\alpha$  y en IL-15 muestran una reducción de 2 veces en el número de linfocitos intraepiteliales (iIEL). Las células NKT murinas proliferan como respuesta a la IL-15, y su número es severamente reducido en ratones IL-2/15R $\beta$  -/-, IRF-1 -/-, IL-15R $\alpha$  -/-, y en IL-15-/- [38, 39, 48, 49].

La expresión de IL-15 por células presentadoras de antígeno (APC) es importante en la activación temprana de células T, en el sitio de la inflamación inmediatamente después de la unión al TCR (receptor de células T). Producto de la estimulación con IL-15, se inducen varios antígenos de activación, tales como IL-2R $\alpha$  (CD25), IL-2/15R $\beta$  (CD122), FasL (CD95), CD30, TNFR1, CD40L, CD69, y CD94/NKG2A [50-53]. La IL-15 actúa como un potente quimioatrayente de células T [54].

Ratones IL-15R $\alpha$  -/- muestran defectos en la migración de células T a nódulos linfáticos periféricos. Esto es una evidencia adicional de la acción fisiológica de la IL-15 en la regulación del tráfico de células T.

La IL-15 estimula la proliferación de células T humanas de memoria CD4 y CD8 (CD45RO+) y CD8 (CD45RO) nativas, y no tiene efecto sobre las CD4 nativas [50]. El receptor IL-2/IL-15R $\beta$  tiene una expresión elevada sobre las células T de memoria CD8+CD44<sup>hi</sup>, selectivamente, estimula este tipo de células *in vivo* e *in vitro* [55]. Ratones IL-15R $\alpha$ -/- muestran un déficit selectivo de células T CD8+, en el timo y en periferia. Ratones IL-15-/- tienen un reducido número de células T CD8+ con fenotipo de memoria en bazo y nódulos linfáticos, que es revertido por la administración de IL-15 exógena. El número de timocitos CD8 en estos ratones es normal, por lo que la IL-15 parece tener una función crítica en la expansión y supervivencia de las células CD8+, más que en su desarrollo.

24. Budagian V, Bulanova E, Orinska Z, Ludwig A, John S, Saffig P, Borden EC, Bulfone-Paus S. Natural soluble IL-15R $\alpha$  is generated by cleavage that involves the tumor necrosis factor- $\alpha$ -converting enzyme (TACE/ADAM17). *J Biol Chem* 2004;279:40368-75.

25. Pettit DK, Bonnert TP, Eisenmann J, Srinivasan S, Paxton R, Beers C, et al. Structure-Function studies of Interleukin-15 using site specific mutagenesis, polyethylene glycol conjugation, and homology modelling. *J Biol Chem* 1997;272:2312-8.

26. Bernard J, Harb C, Mortier E, Quemener A, Meloen RH, Vermot-Desroches, et al. Identification of an Interleukin-15 $\alpha$  receptor-binding site on human Interleukin-15. *J Biol Chem* 2004;279:24313-22.

27. Lorenzen I, Dingley A, Jacques Y, Grötzinger J. The Structure of the IL-15 $\alpha$ -receptor and its implications for ligand binding. *J Biol Chem* 2006;281:6642.

28. Nishimura H, Hirotsu K, Kobayashi N, Grabstein KH, Paxton R, Sugamura K, et al. IL-15 is a novel growth factor for murine gamma delta T cells induced by *Salmonella* infection. *J Immunology* 1996;156:663-9.

29. Takano M, Nishimura H, Kimura Y, Moruno Y, Washizu J, Itohara S, et al. Protective roles of gamma delta T cells and IL-15 in *Escherichia coli* infection in mice. *Infect Immun* 1998;66:3270-8.

30. Hirose K, Suzuki H, Nishimura H, Mitani A, Washizu J, Matsugushi T, Yoshikai Y. Interleukin-15 might be responsible early activation of intestinal intraepithelial lymphocytes after oral infection with *Listeria monocytogenes* in rats. *Infect Immun* 1998;66:5677-83.

31. Jullien D, Sieling PA, Uyemura K, Mar ND, Rea TH, Modlin RL. IL-15 an immunomodulator of T cell responses in intracellular infection. *J Immunology* 1997;158:800-6.

32. Chehimi J, Marshall JD, Salvucci O, Frank I, Chehimi S, Kawecki S, et al. IL-15 enhances immune functions during HIV infection. *J Immunology* 1997;158:5978-87.

33. Kakumu S, Okumura A, Ishikawa T, Yano M, Enomoto A, Nishimura H, et al. Serum levels of IL-10, IL-15, and soluble tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) receptors in type C chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 1997;109:458-63.

34. Gaddy J, Broxmeyer HE. Cord blood CD161562 cells with low lytic activity are possible precursors of mature natural killer cells. *Cell Immunol* 1997;180:132-42.

35. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, et al. 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;88:3901-9.

36. 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.

La IL-15 favorece el incremento de los linfocitos T citotóxicos y de las células asesinas activadas por linfocina (LAK), particularmente las subpoblaciones asesinas inducidas por citocinas y células T asesinas naturales citolíticas (CNK-T), las cuales son altamente efectivas en la citotoxicidad [56].

Se ha descrito otra función importante de la IL-15: es un potente inhibidor de la apoptosis. La IL-15 es un factor de sobrevivencia para células tubulares epiteliales (TEC), y se ha observado un grado mayor de apoptosis inducida por anti-Fas o actinomicina D en estas células en ratones IL-15<sup>-/-</sup> [57]. La IL-15 protege contra señales de muerte inducida mediante el TCR (receptor para células T) [58]. *In vivo* se demostró que las células del hígado, el bazo y el timo de un ratón tratado con anticuerpo anti-Fas son rescatadas de la apoptosis por tratamiento con la proteína de fusión IL-15IγG2β [59]. La IL-15 inhibe la apoptosis de los queratinocitos [60], efecto que se ha asociado con la patogénesis de la psoriasis.

Se propuso un mecanismo para explicar la inhibición por IL-15 de la apoptosis inducida por TNFα, en el cual la unión de IL-15 a IL-15Rα induce el secuestro de TRAF-2 por la región intracitoplasmática de la IL-15Rα, con una afinidad mayor que a los componentes del complejo FADD, TRADD, RIP TNFαRI, que median la apoptosis inducida por TNFα [61] (Figura 6).

Se describió que la IL-15 tiene efectos sobre algunas células que no pertenecen al sistema inmunitario, por ejemplo, actúa como un agente anabólico para células del músculo y propicia la proliferación de estas células [62, 63].

La IL-15 induce angiogénesis *in vivo* y las células endoteliales de la vasculatura expresan ARNm del receptor IL-15Rαβγ y responden a IL-15 [64]. Sin embargo, la IL-15 no parece desempeñar una actividad crítica en estas funciones, porque ratones deficientes en el sistema IL-15-receptor (IL-15<sup>-/-</sup> y IL-15Rα<sup>-/-</sup>) no muestran defectos en músculo, huesos o vasculatura.

### Potencial uso terapéutico de la IL-15

Se han identificado dos líneas de interés sobre el posible uso terapéutico de la IL-15: una, la estimulación de la respuesta inmune por administración de IL-15 exógena, y otra, la eliminación o inhibición de IL-15 que se expresa incontroladamente.

La administración de IL-15 exógena puede favorecer, de manera potencial, el desarrollo, la expansión y la sobrevivencia de células efectoras de la respuesta inmune, de manera similar a la IL-2, cuyo uso en la clínica fue aprobado en 1992 por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, del inglés, Foods and Drugs Administration). La IL-2 ha mostrado efectividad en el incremento de subpoblaciones de linfocitos a bajas dosis y sin una toxicidad significativa [65, 66].

Un análisis más reciente propone que la IL-15 pueda ser superior a la IL-2 en el tratamiento del cáncer, y ser un componente en vacunas para cáncer y enfermedades infecciosas, teniendo en cuenta la función de la IL-15 en la inhibición de la muerte celular inducida por activación (AICD), mediada por la IL-2, y en facilitar la persistencia de células T CD8<sup>+</sup> de memoria [67]. En estos momentos se reclutan pacientes para el

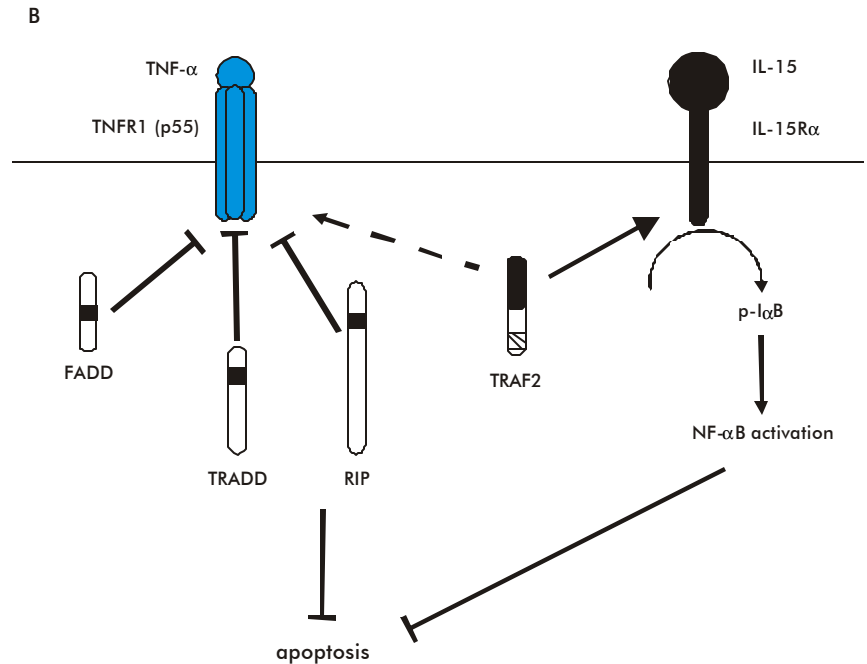


Figura 6. La IL-15 inhibe la apoptosis mediada por TNF. La región intra-citoplasmática de la IL-15Rα secuestra TRAF2 después de la unión a la IL-15.

desarrollo de un ensayo clínico fase I, en el que se utiliza la IL-15 como un adyuvante de la respuesta en una vacuna de ADN con HIV Gag (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00115960).

Otra línea de aplicación terapéutica es el empleo de antagonistas de la IL-15. La expresión incontrolada de la IL-15 se relaciona con una serie de enfermedades autoinmunes e inflamatorias como la artritis reumatoide (AR), la esclerosis múltiple, la enfermedad celiaca, la psoriasis, la sarcoidosis y la hepatitis C [68-71]. Se realizaron numerosos estudios para esclarecer la función de la IL-15 y de la IL-15Rα en la AR, desde los primeros trabajos [67], que propusieron la IL-15 como un factor modulador de la enfermedad que antecede al TNFα en la cascada de citocinas proinflamatorias y actúa como un quimioatrayente de células T hacia el fluido sinovial. En particular, se plantea que las células T activadas por IL-15 pueden inducir la síntesis de TNFα por macrófagos mediante un mecanismo dependiente de contacto celular.

Otras evidencias son los elevados niveles de expresión del ARNm de la IL-15 en células del tejido sinovial de pacientes con AR [72]. Además, se detectó que células endoteliales de pacientes con AR producen IL-15 e incrementan la migración transendotelial de células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> [73], y que la presencia de IL-15 en el suero de los pacientes aumenta progresivamente con el curso de la enfermedad [74]. También se detectó la expresión de IL-15 en los nódulos de AR, una manifestación extraarticular de la enfermedad, no relacionada con la producción de TNFα [75]. Otras fuentes sugieren que la IL-15 y el TNFα promueven la expresión de NKG2D sobre células T CD4 y CD8 y su ligando MIC, al potenciar la estimulación de células T autorreactivas [76], y que la IL-15 aumenta CD40L y el receptor de

37. Mingari MC, Vitale C, Cantoni C, Bellomo R, Ponte M, Schiavetti S, et al. 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;27:1374-80.

38. Lodolce JP, Boone DL, Chai S, Swain RE, Dassopoulos T, Treftin S, Ma A. IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing and proliferation. *Immunity* 1998;9:669-76.

39. Kennedy MK, Glaccum M, Brown SN, Butz EA, Viney JL, Embers M, et al. Reversible defects in natural killer and memory CD8 T cell lineages in IL-15 deficient mice. *J Exp Med* 2000;191:771-80.

40. Evans R, Fuller JA, Christianson G, Krupke DM, Trout AB. IL-15 mediates anti-tumor effects after cyclophosphamide injection of tumor-bearing mice and enhances adoptive immunotherapy: the potential role of NK cell subpopulations. *Cell Immunol* 1997;179:66-73.

41. Fehniger TA, Suzuki K, Ponnappan A, VanDeusen JB, Cooper MA, Florea SM, et al. Fatal leukemia in interleukin 15 transgenic mice follows early expansions in natural killer and memory phenotype CD8+ T cells. *J Exp Med* 2001;193:219-31.

42. Fehniger TA, Carson WE, Caligiuri MA. Costimulation of human natural killer cells is required for optimal interferon gamma (IFN-γ) production. *Transplant Proc* 1999;31:1476-8.

43. Fehniger TA, Shah MH, Turner MJ. 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 Immunology* 1999;162:4511-20.

quimiocina CCR5 sobre células T en artritis reumatoide y favorece la liberación de quimiocinas.

En la soriasis, una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, caracterizada por una hiperplasia de la epidermis, angiogénesis, infiltración de células T activadas y producción de citocinas inflamatorias, se ha observado una elevada expresión de IL-15 y su receptor, y existen evidencias que asocian a la IL-15 de la dermis con la reducción de la apoptosis de los queratinocitos y la activación de células T [77, 78].

La sarcoidosis es una condición granulomatosa crónica de causa no determinada, que afecta progresivamente muchos órganos, especialmente los pulmones. Los macrófagos aislados de pacientes con la enfermedad activa expresan ARNm de IL-15 y la proteína en citoplasma o membrana, lo cual no ocurre en pacientes con la enfermedad inactiva ni en personas normales. Las células T CD4 aisladas de pacientes con la enfermedad activa expresan componentes del receptor para IL-15 y proliferan como respuesta a IL-15. Estos datos sugieren la participación de la IL-15 durante la patogénesis de la sarcoidosis [79, 80].

Existen dos tipos frecuentes de enfermedades inflamatorias intestinales (IBD), la colitis ulcerativa (UC) y la enfermedad de Crohn (CD) [81]. Un porcentaje elevado de las células mononucleares de pacientes con IBD, expresan IL-15 durante la enfermedad activa. La IL-15 se detectó en el suero de pacientes con UC en estadios de moderado a severo, y no se detectó en donantes normales o pacientes con CD. Estudios recientes confirman la producción de IL-15 por macrófagos en la mucosa de pacientes con IBD y proveen evidencias de la modulación de células T por IL-15 [82].

Se detectaron niveles elevados de IL-15 en el suero de pacientes infectados con el virus de la hepatitis C que padecen hepatitis crónica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, cuando se compara con portadores asintomáticos o con donantes sanos [33].

La esclerosis múltiple (MS) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central, cuya causa se ha relacionado con autoinmunidad y con la expresión incontrolada de citocinas [83]. En pacientes con MS se ha detectado un elevado número de células mononucleares que expresan ARNm de IL-15. Algunos pacientes, cuya enfermedad está en un estadio crónico y progresivo, muestran mayor expresión de IL-15 que los pacientes cuya afección está en remisión [84]. También se detectaron niveles elevados de la IL-15 en el suero de pacientes con MS cuando se compara con enfermedades neurológicas inflamatorias y no inflamatorias [85].

Las citocinas contribuyen al rechazo de órganos trasplantados por promover la infiltración y activación de las células inmunes del receptor dentro del órgano trasplantado. La expresión del ARNm de IL-15 se detectó en las 45 biopsias de trasplante de riñón estudiadas, y se incrementó significativamente en los pacientes que rechazaron el órgano, con respecto a los que no lo rechazaron [86]. También se observó la expresión de ARNm de IL-15 y proteína en trasplantes de hígado y corazón [87, 88].

La expresión no controlada de IL-15 también se observó en algunos cánceres de células hematopoyéticas. Se sugiere una posible acción de la IL-15 en

la patogénesis de la leucemia de células T adultas (ATL), fundamentalmente durante la fase de infiltración en tejidos que expresan IL-15, como piel, pulmón, hígado y tracto gastrointestinal [89, 90].

En el linfoma cutáneo de células T (CTCL), la IL-15 actúa como un factor que promueve el crecimiento y la viabilidad de estas células [91].

En desórdenes linfoproliferativos de linfocitos granulares (LDGL), consistentes de poblaciones de células T CD3<sup>+</sup> o NK CD3<sup>-</sup> [92] que expresan los tres componentes del receptor para IL-15, proliferan en presencia de IL-15 y, además, se detectó la presencia de IL-15 en la membrana celular [93].

Una elevada fracción de ratones transgénicos de IL-15 desarrollan una leucemia linfocítica fatal. El curso clínico y las manifestaciones de la enfermedad son similares a las que suceden en los pacientes con leucemia LGL [94, 95].

La IL-15 induce la proliferación de células B malignas, obtenidas de pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B y leucemia de células peludas [96], e induce la proliferación de M-07e, una línea celular de leucemia mieloide aguda (AML) [97]. Las células de mieloma múltiple expresan los componentes del receptor para IL-15. Se propone que la IL-15 puede tener un efecto en la propagación autocrina de estas células [98].

## Antagonistas de la IL-15

Estudios en modelos murinos validaron el efecto de un número de moléculas antagonistas que pueden bloquear la acción de la IL-15 murina *in vivo*; entre ellos se citan:

1. La región extracelular de la IL-15R $\alpha$  fusionada con la región Fc de la IgG<sub>1</sub> humana. Esta proteína de fusión inhibe el desarrollo de la artritis inducida por colágeno en ratones DBA/1 [99] y su administración en un modelo experimental en ratón de alotrasplante cardiaco completamente vascularizado, previene el rechazo e induce un estado de tolerancia inmunológica [100].

2. Mutantes de la IL-15 en los aminoácidos Asp 8 o Gln 108 que intervienen en la unión a las subunidades  $\beta$  y  $\gamma$  del receptor, respectivamente. Se demostró que un mutante en la Gln 108 de la IL-15 fusionado a la región Fc de la IgG2a (IL-15 mutante/Fc $\gamma$ 2a), inhibe la proliferación celular inducida por IL-15, aumenta la supervivencia de ratones con alotrasplante de células pancreáticas y bloquea eficientemente la respuesta a la hipersensibilidad retardada [101]. También se informó recientemente que la administración de la proteína de fusión previene el rechazo en un modelo murino de trasplante cardiaco [102].

3. El anticuerpo 404E4 bloquea la unión de la IL-15 a la subunidad alfa del receptor e inhibe la proliferación de PBMC (células mononucleares de sangre periférica), solo cuando se añade a las células antes de la IL-15 [69].

4. Un anticuerpo humano contra la subunidad beta del receptor (Hu-MiKBeta1) inhibe la estimulación de células T y NK *ex vivo*, mediada por IL-15 y, además, el efecto de la IL-2 sobre el receptor de afinidad intermedia, expresado sobre células NK y células T en reposo [103].

5. El anticuerpo monoclonal humano 146B7 (AMG 714), obtenido a partir de un ratón transgénico para inmunoglobulinas humanas, resultó efectivo en un

44. 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 Immunology* 1997;159:2941-51.

45. 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;88:3176-84.

46. Edelbaum D, Mohamadzadeh M, Bergstresser PR, Sugamura K, Takashima A. Interleukin (IL)-15 promotes the growth of murine epidermal gamma delta T cells by a mechanism involving the beta- and gamma c-chains of the IL-2 receptor. *J Invest Dermatol* 1995;105:837-43.

47. 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;27:2885-91.

48. 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 beta1 cell development. *J Immunol* 1997;159:5931-5.

49. Ohteki T, Yoshida H, Matsuyama T, Duncan GS, Mak TW, Ohashi PS. The transcription factor interferon regulatory factor 1 (IRF-1) is important during the maturation of natural killer 1.1 T cell receptor-alpha/beta1 (NK1.1) T cells, natural killer cells, and intestinal intraepithelial T cells. *J Exp Med* 1998;187:967-72.

50. Kanegane H, Tosato G. Activation of naive and memory T cells by interleukin-15. *Blood* 1996;88:230-5.

51. Ye W, Young JD, Liu CC. Interleukin-15 induces the expression of mRNAs of cytolytic mediators and augments cytotoxic activities in primary murine lymphocytes. *Cell Immunol* 1996;174:54-62.

52. Treiber-Held S, Stewart DM, Kurman CC, Nelson DL. IL-15 induces the release of soluble IL-2Ralpha from human peripheral blood mononuclear cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;79:71-8.

53. Bulfone-Paus S, Durkop H, Paus R, Krause H, Pohl T, Onu A. Differential regulation of human T lymphoblast functions by IL-2 and IL-15. *Cytokine* 1997;9:507-13.

53. Mingari MC, Ponte M, Bertone S, Schiavetti F, Vitale C, Bellomo R, et al. HLA class I-specific inhibitory receptors in human T lymphocytes: interleukin 15-induced expression of CD94/NKG2A in superantigen or alloantigen-activated CD81 T cells. *PNAS* 1998;95:1172-7.

54. Wilkinson PC, Liew FY. Chemotaxis of human blood T lymphocytes by interleukin-15. *Exp Med* 1995;181:1255-9.

55. Zhang X, Sun S, Hwang I, Tough DF, Sprent J. Potent and selective stimulation of memory-phenotype CD81 T cells *in vivo* by IL-15. *Immunity* 1998;8:591-9.

56. Ozdemir O, Ravindranath Y, Savasan S. Mechanisms of superior anti-tumor cytotoxic response of interleukin 15-induced lymphokine-activated killer cells. *J Immunother* 2005;28:44-52.

modelo murino de xenotrasplante de piel con soriasis, en que se evaluó el tratamiento con este anticuerpo y se observó reducción en el grosor de la epidermis, en la infiltración de células mononucleares, el grado de paraqueratosis y de queratinocitos ciclando [69]. Recientemente, se iniciaron los primeros ensayos clínicos con antagonistas de la IL-15. Un estudio clínico fase I con el anticuerpo Mik $\beta$ 1 en pacientes con leucemia de linfocitos granulares grandes de células T (T-LGT), reveló que no hubo toxicidad asociada a este, pero tampoco hubo respuesta clínica al tratamiento, no hubo reducción de las células de leucemia ni ninguna mejoría clínica en los pacientes [104].

Además, se realizó otro ensayo clínico fase I/II con el anticuerpo AMG 714 en pacientes con artritis reumatoide. En él se demostró que el anticuerpo suministrado a diferentes dosis provocó una mejoría significativa en los signos y síntomas de la enfermedad, con respecto al grupo placebo [105]. En estos momentos está en curso la fase II/III de este ensayo clínico.

## Consideraciones finales

La IL-15 es un importante factor que interviene tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa, y está presente en el estroma de los tejidos, a diferencia de la IL-2 que es una citocina producida por células T. Debido a la compleja biología que muestra la IL-15, la cual se presenta como una proteína soluble, fundamentalmente en procesos inflamatorios u otras afecciones como leucemias y linfomas, formando un complejo con la IL-15R $\alpha$  en la membrana celular, como una proteína integral de membrana, y en el citoplasma de la célula formando un complejo con la IL-15R $\alpha$ , es importante dilucidar cuál de estas formas de presentación está relacionada con la duración de la enfermedad. Las evidencias acumuladas en experimentos *in vitro* y en modelos animales avalan su posible uso en el tratamiento de pacientes con SIDA y con cáncer, así como el uso de antagonistas de la IL-15 en enfermedades autoinmunes e inflamatorias como la AR. Los ensayos clínicos que se están realizando abren las puertas para la futura aplicación clínica de esta citocina.

57. Shinozaki M, Hirahashi J, Lebedeva T, Liew FY, Salant DJ, Maron R, Kelley VR. IL-15 a survival factor for kidney epithelial cells, counteracts apoptosis and inflammation during nephritis. *J Clin Investigation* 2002; 109:951-60.
58. Dooms H, Desmedt M, Vancaeneghem S, Rotiers P, Goossens V, Fiers W, et al. Quiescence-inducing and antiapoptotic activities of IL-15 enhance secondary CD4+ T cell responsiveness to antigen. *J Immunol* 1998;161:2141.
59. Bulfone-Paus S, Ungureanu D, Pohl T, Lindner G, Paus R, Ruckert R, et al. Interleukin-15 protects from lethal apoptosis in vivo. *Nature Med* 1997;3:1124-8.
60. Ruckert R, Asadullah K, Seifert M, Budagian VM, Arnold R, Trombotto C, et al. Inhibition of keratinocyte apoptosis by IL-15: A new parameter in the pathogenesis of psoriasis?. *J Immunology* 2000;165:2240-50.
61. Bulfone-Paus S, Bulanova E, Pohl T, Budagian V, Du<sup>o</sup> Rkop H, Ru<sup>o</sup> Ckert R, et al. Death deflected: IL-15 inhibits TNF- $\alpha$ -mediated apoptosis in fibroblasts by TRAF2 recruitment to the IL-15R $\alpha$  chain. *FASEB J* 1999;13:1575-85.
62. Quinn LS, Haugk KL, Damon SE. Interleukin-15 stimulates C2 skeletal myoblast differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;239:6-10.
63. Quinn LS, Haugk KL, Grabstein KH. Interleukin-15: a novel anabolic cytokine for skeletal muscle. *Endocrinology* 1995;136:3669-72.
64. Angiolillo AL, Kanegane H, Sgadari C, Reaman GH, Tosato G. Interleukin-15 promotes angiogenesis *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;233:231-7.
65. Caligiuri MA, Murray C, Robertson MJ, Wang E, Cochran K, Cameron C, et al. Selective modulation of human natural killer cells *in vivo* after prolonged infusion of low dose recombinant interleukin 2. *J Clin Invest* 1993;91:123-32.
66. Jacobson EL, Pilaro F, Smith KA. Rational interleukin 2 therapy for HIV positive individuals: daily low doses enhance immune function without toxicity. *PNAS* 1996; 93:10405-10.
67. Waldmann TA. IL-15 in the life and death of lymphocytes: immunotherapeutic implications. *TRENDS Molecular Medicine* 2003;9:517-21.
68. McInnes IB, Leung BP, Sturrock RD, Field M, Liew FY. Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  production in rheumatoid arthritis. *Nat Med* 1997;3:189-95.
69. Villadsen LS, Schuurman J, Beurskens F, Dam TN, Dagnaes-Hansen F, Skov L, et al. Resolution of psoriasis upon blockade of IL-15 biological activity in a xenograft mouse model. *J Clin Invest* 2003;112:1571-80.
70. Mention JJ, Ahmed MB, Bégué B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003;125:730-45.
71. Azimi N, Nagai M, Jacobson S, Waldmann TA. IL-15 plays a major role in the persistence of Tax-specific CD8 cells in HAM/TSP patients. *PNAS* 2001;98:14559-64.
72. Harada S, Yamamura M, Okamoto H, Morita Y, Kawahima M, Aita T, Makino Y. Production of interleukin-7 and interleukin-15 by fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1508-16.
73. Oppenheimer-Marks N, Brezinschek RL, 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; 101:1261-72.
74. González-Álvarez I, Ortiz AM, García-Vicuna R, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Laffon A. Increased serum levels of interleukin-15 in rheumatoid arthritis with long-term disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:639-42.
75. Hessian PA, Highton J, Kean A, Sun CK, Chin M. Cytokine profile of the rheumatoid nodule suggests that it is a Th1 granuloma. *Arthritis Rheum* 2003;48:334-8.
76. Groh V, Bruhl A, El-Gabalawy H, Nelson JL, Spies T. Stimulation of T cell autoreactivity by anomalous expression of NKG2D and its MIC ligands in rheumatoid arthritis. *PNAS* 2003;100:9452-7.
77. 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;33:3493-503.
78. Yano S, Komine M, Fujimoto M, Okochi H, Tamaki K. Interleukin 15 induces the signals of epidermal proliferation through ERK and PI 3-kinase in a human epidermal keratinocyte cell line, HaCaT. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;301:841-7.
79. Agostini C, Trentin L, Facco M. Role of IL-15, IL-2, and their receptors in the development of T cell alveolitis in pulmonary sarcoidosis. *J Immunology* 1996;57:910-8.
80. Agostini C, Semenzato G. Cytokines in sarcoidosis. *Semin Respir Infect.* 1998;13: 184-96.
81. Ehrhardt RO. New insights into the immunopathology of chronic inflammatory bowel disease. *Semin Gastrointest Dis* 1996;7:144-50.
82. Liu Z, Geboes K, Colpaert S, D'Haens GR, Rutgeerts P, Ceuppens JL. IL-15 is highly expressed in inflammatory bowel disease and regulates local T cell-dependent cytokine production. *J Immunology* 2000;164: 3608-15.
83. Steinman L. Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell* 1996; 85:299-302.
84. Kivisakk P, Matusiewicz D, He B, Soderstrom M, Fredrikson S, Link H. IL-15 mRNA expression is up-regulated in blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells in multiple sclerosis (MS). *Clin Exp Immunol* 1998;111:193-7.
85. Rentzos M, Cambouri C, Rombos A, Nikolaou C, Anagnostouli, Tsoutsou A, et al. IL-15 is elevated in serum and cerebrospinal fluid of patients 3 with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2006;241:25-9.
86. Pavlakis M, Strehlau J, Lipman M, Shapiro M, Maslinski W, Strom TB. Intra-graft IL-15 transcripts are increased in human renal allograft rejection. *Transplantation* 1996; 62:543-5.
87. Baan CC, Knoop CJ, van Gelder T. Anti-CD25 therapy reveals the redundancy of the intra-graft cytokine network after clinical heart transplantation. *Transplantation* 1999;67: 870-6.

88. Baan CC, Niesters HG, Metselaar HJ. Increased intragraft IL-15 mRNA expression after liver transplantation. *Clin Transplant* 1998;12:212-8.
89. Azimi N, Brown K, Bamford RN, Tagaya Y, Siebenlist U, Waldmann TA. Human T cell lymphotropic virus type I Tax protein transactivates interleukin 15 gene transcription through an NFkappaB site. *PNAS* 1998;95:2452-7.
90. Yamada Y, Sugawara K, Hata T, *et al.* Interleukin-15 (IL-15) can replace the IL-2 signal in IL-2-dependent adult T-cell leukemia (ATL) cell lines: expression of IL-15 receptor alpha on ATL cells. *Blood* 1998;91:4265-72.
91. Dobbeling U, Dummer R, Laine E, Potoczna N, Qin JZ, Burg G. Interleukin-15 is an autocrine/paracrine viability factor for cutaneous T-cell lymphoma cells. *Blood* 1998;92:252-8.
92. Zambello R, Semenzato G. Large granular lymphocytosis. *Haematologica* 1998;83:936-42.
93. Zambello R, Facco M, Trentin L, *et al.* Interleukin-15 triggers the proliferation and cytotoxicity of granular lymphocytes in patients with lymphoproliferative disease of granular lymphocytes. *Blood* 1997;89:201-11.
94. Natkunam Y, Smoller BR, Zehnder JL, Dorfman RF, Warnke RA. Aggressive cutaneous NK and NK-like T-cell lymphomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:571-81.
95. Natkunam Y, Warnke RA, Zehnder JL, Cornbleet PJ. Aggressive natural killer-like T-cell malignancy with leukemic presentation following solid organ transplantation. *Am J Clin Pathol* 1999;111:663-71.
96. Trentin L, Cerutti A, Zambello R. Interleukin-15 promotes the growth of leukemic cells of patients with B-cell chronic lymphoproliferative disorders. *Blood* 1996;87:3327-35.
97. Meazza R, Basso S, Gaggero A, *et al.* Interleukin (IL)-15 induces survival and proliferation of the growth factor-dependent acute myeloid leukaemia M-07e through the IL-2 receptor beta/gamma. *Int J Cancer* 1998;78:189-95.
98. Tinhofer I, Marschitz I, Henn T, Egle A, Greil R. Expression of functional interleukin-15 receptor and autocrine production of interleukin-15 as mechanisms of tumor propagation in multiple myeloma. *Blood* 2000;95:610-8.
99. Ruchatz H, Leung BP, Wei XQ, McInnes IB, Liew FY. Soluble IL-15 receptor alpha-chain administration prevents murine collagen-induced arthritis: a role for IL-15 in development of antigen-induced immunotherapy. *J Immunology* 1998;160:5654-60.
100. Smith XG, Bolton EM, Ruchatz H, Wei X, Liew FY, Bradley JA. Selective Blockade of IL-15 by Soluble IL-15 Receptor  $\alpha$ -Chain Enhances Cardiac Allograft Survival. *J Immunology* 2000;165:3444-50.
101. Kim YS, Maslinski W, Zheng XX, Stevens AC, Li XC, Tesch GH, Kelley VR, Strom TB. Targeting the IL-15 receptor with an antagonist IL-15 mutant/Fc  $\alpha$ 2a protein blocks delayed-type hypersensitivity. *J Immunology* 1998;160:5742-8.
102. Zheng XX, Gao W, Donskoy E, Neuberg M, Ruediger M, Strom TB, Moll T. An antagonist mutant IL-15/Fc promotes transplant tolerance. *Transplantation*. 2006;81(1):109-16.
103. Waldmann TA. Targeting the interleukin-15/interleukin-15 receptor system in inflammatory autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther* 2004;6:174-7.
104. Morris JC, Janik JE, White JD, Fleisher TA, Brown M, Tsudo M, *et al.* Preclinical and phase I clinical trial of blockade of IL-15 using Mikb1 monoclonal antibody in T cell large granular lymphocyte leukaemia. *PNAS* 2006;103(2):401-6.
105. Baslund B, Tvede N, Danneskiold-Samsøe B, Larsson P, Panayi G. Targeting Interleukin-15 in Patients With Rheumatoid Arthritis. A Proof-of-Concept Study. *Arthritis & Rheumatism* 2005;9:2686-92.

Recibido en mayo de 2006. Aprobado en junio de 2006.