

ИНТЕРЛЕЙКИН- 7

© 2018 г. О. Ф. Еремин*, И. П. Балмасова, М. М. Гульяев,
Н. В. Глухоедова, Н. Д. Юшук

*ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова, Научно-исследовательский медико-
стоматологический Институт, Москва, Россия, Москва, Россия*

**E-mail: immunolab@mail.ru*

Поступила: 05.02.2017. Принята: 25.12.2017

IL-7 продуцируется эпителиальными клетками в тимусе, костном мозге, кишечнике, печени, дендритными клетками, клетками скелетной мускулатуры, фибробластными ретикулярными дендритными клетками, кератиноцитами, но не продуцируется нормальными лимфоцитами. IL-7 вызывает пролиферацию незрелых Т- и В-клеток у человека и животных, является критическим цитокином для клеточного развития и гомеостаза. IL-7R α (CD127) экспрессируется на незрелых В-клетках, а также на CD4+CD8+ наивных Т-лимфоцитах и клетках памяти, естественных киллерах, тимоцитах (кроме CD4/CD8 дважды положительных тимоцитов) и клетках стромы костного мозга. IL-7R α представляет собой гетеродимерный комплекс трансмембранных белков: α -цепи рецептора интерлейкина 7 (IL-7R α , или CD127) и трансмембранного гликопротеина, γ -цепи рецептора интерлейкина 2 (IL-2R γ , γ -цепь или CD132), а также совместно с рецепторами IL-4, IL-9, IL-13, IL-15, IL-21. Масса рецептора составляет 60–90 kD. IL-7 играет одну из ключевых ролей в функционировании врожденного и адаптивного иммунитета.

Ключевые слова: интерлейкин-7, лимфопоетин-1 (LP-1), В-лимфоциты, факторы роста

DOI:

Адрес: 105037, г. Москва, ул. Первомайская, д. 14, Еремина Ольга Федоровна. Тел.: 84991659568.

E-mail: immunolab@mail.ru

Авторы:

Еремина О.Ф., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Научно-исследовательский медико-стоматологический Институт, Москва, Россия, Москва, Россия;

Балмасова И.П., д.м.н., профессор, заведующая лабораторией патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Научно-исследовательский медико-стоматологический Институт, Москва, Россия, Москва, Россия;

Гульяев М.М., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Научно-исследовательский медико-стоматологический Институт, Москва, Россия, Москва, Россия;

Глухоедова Н.В., к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Научно-исследовательский медико-стоматологический Институт, Москва, Россия, Москва, Россия;

Юшук Н.Д., д.м.н., академик РАМН, зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Россия, Москва, Россия;

ВВЕДЕНИЕ

Интерлейкин-7 относится к группе интерлейкинов (от лат. Interleukin), являющихся иммунорегуляторами локального действия, выполняющих разнообразные функции в иммунной системе. Наиболее важными функциями интерлейкинов являются активация лимфоцитов и макрофагов, усиление роста В- и Т-лимфоцитов, регуляция выработки и функции лимфокинов, улучшение процессов заживления ран и выживаемости больных [1, 2, 3]. При этом каждый интерлейкин имеет свое предназначение, действуя на отдельную, ограниченную группу клеток, экспрессирующих специфичные для данного интерлейкина рецепторы [4].

Важной особенностью IL-7, отличающей его от других цитокинов, является ограниченность тканевой локализации цитокина — в основном, это клетки стромы костного мозга и тимуса [5].

IL-7 был открыт Namen A. E. с соавторами в 1988 г. при изучении этапов развития ранних предшественников В-клеток. В этих исследованиях впервые был обнаружен фактор, полученный из стромальных мышиных клеток,

способный индуцировать рост пре-В- клеток *in vitro*, обладающий влиянием на созревание В-лимфоцитов, названный впоследствии интерлейкином 7 (IL-7) или фактором роста для про-пре-В-клеток. Впоследствии было показано, что клетки, более продвинутые в дифференцировке и начавшие экспрессию поверхностного иммуноглобулина (зрелые В- клетки), остаются инертными к воздействию цитокина [6]. В дальнейшем, кроме влияния на В-клетки, были открыты и другие функции цитокина, в частности, участие IL-7 в активации макрофагов, регуляции выработки и функции лимфокинов [7, 8]. Кроме этого, было установлено, что IL-7 генерирует опухоль-специфические Т-киллеры различной локализации, принимает участие в процессе генерации ЛАК-клеток, действуя как синергист с IL-2 [9, 10, 11]. Однако, следует отметить, что интерлейкину-7 требуется более длительный период культивирования, чем IL-2 для индукции ЛАК-клеточной пролиферации. Но, в то же время, ЛАК-клетки, индуцированные IL-7, являются более эффективными с точки зрения цитотоксичности и сохраняют свойство лизировать опухолевые клетки широкого спектра в течение более длительного периода. Так как IL-7 регулирует экспрессию гена IL-2-активированных Т-лимфоцитов, при снижении производства IL-7 может возникнуть негативное воздействие и на производство IL-2 [12, 13].

В последние годы стало известно об участии IL-7 в созревании не только вторичных, но и третичных лимфоидных органов [12]. Таким образом, вышеперечисленные многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что IL-7 играет ключевую роль в функционировании адаптивной иммунной системы [13, 14, 15].

Продукция IL-7 выявлена в различных клетках организма, прежде всего, в негематopoэтических дендритных клетках, включая стромальные клетки в костном мозге и тимусе, а также некоторых клетках, относящихся к системе врожденного иммунитета. IL-7 продуцируется также в коже и кишечнике (TSLP), эозинофилах, тимусе, костном мозге, печени плода и взрослых особей, клетками скелетной мускулатуры, фибробластными ретикулярными дендритными клетками, кератиноцитами, Т-хелперами и стволовыми клетками [16, 17]. При этом, очень важно помнить, что IL-7 не продуцируется нормальными лимфоцитами. Кроме того, недавние исследования выявили, что лимфатические эндотелиальные клетки также выступают как основной источник

IL-7 в иммиграционных процессах, т.е. они не только производят IL-7, а также цепи рецептора IL-7Ra и CD132, но, как показали эксперименты на IL-7Ra(–/–) химерах костного мозга, повышение активности интерлейкина-7 и экспрессия IL-7Ra также зависели в большой степени от стромальных клеток. Наконец, исследования, проведенные на IL-7Ra(–/–) мышах убедительно доказали, что насосная деятельность клеток стромы у животных была нормальной, в то время как механизм поглощения жидкости в лимфатические капилляры был не исправлен. В целом, эти данные указывают на неожиданно новую роль IL-7 в качестве потенциального посредника лимфооттока [18, 19].

Установлено, что Т-лимфоциты и естественные киллеры более чувствительны к отсутствию IL-7, чем В-лимфоциты, а В-лимфоциты мышей более чувствительны к отсутствию цитокина, по сравнению с В-лимфоцитами человека. Так, при отсутствии IL-7 полностью блокируется процесс формирования Т-лимфоцитов $\gamma\delta$. Т-лимфоциты $\alpha\beta$ созревают, но их количество снижается [20]. В то же время при увеличении содержания IL-7 уровень В- и Т-лимфоцитов в крови повышается [18]. По-видимому, IL-7 принимает участие и в формировании некоторых групп лимфоузлов, потому что они могут быть необычно маленькими или не сформированными вообще у мышей при отсутствии гена IL-7 [19]. Также показано, что IL-7 принимает участие в ингибции апоптоза Т-лимфоцитов с помощью мезенхимальной системы без увеличения пролиферации и цитокиновой секреции [20, 21].

Строение IL-7

IL-7 состоит из низкомолекулярных белков и представляет собой короткоцепочечный цитокин 1-го типа семейства гематопоэтинов. Этот интерлейкин занимает особое положение среди других цитокинов из-за его уникальной функции в гемопоэзе, так как эта его функция не дублируется никакими другими факторами [17]. У мышей IL-7 представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 14,9 кДа, содержащий 129 аминокислотных остатков. Положения 69 и 95 являются местами связывания углеводов. В молекуле цитокина имеется 6 цистеиновых остатков, образующих внутримолекулярные дисульфидные связи, которые определяют функционально активную конформацию IL-7. Нарушение дисульфидных связей приводит к потере биологической активности цитокина.

Строение IL-7 человека и мыши сходно, но в цитокине человека между положениями 96 и 114 имеется вставка из 19 аминокислот. Однако было установлено, что эта вставка не влияет на основную функцию белка. Выявлена высокая степень гомологии между аминокислотными последовательностями IL-7 мыши и человека, равная 60%.

Рецепторы интерлейкина 7 (IL-7R) состоят из альфа-цепей, обуславливающих низкую и промежуточную аффинность, и гамма-цепей, обеспечивающих высокую аффинность рецептора [22, 23–26, 27].

Существует выраженная в разной степени гомология IL-7R (идентичность аминокислотной последовательности) с другими рецепторами цитокинов человека, таких как IL-2R (14,6%), IL-6R (13,2%), GM-CSF рецептора (16,0%), GИ-рецептора (12,9%) [21].

Ген IL-7 у человека находится в хромосоме 8, имеет около 72Kb в длину. Белок, кодируемый этим геном, содержит 177 аминокислот в длину с молекулярной массой 20 кДа. Активной формой IL-7 человека является гликопротеин с молекулярной массой в 25 кДа. Утрата организмом гена IL-7 (нокаут) вызывает опустошение тимуса, тотальную лимфопению, тяжелый иммунодефицит, снижение интенсивности (в 7–10 раз) ответа иммунокомпетентных клеток на действие стимуляторов. При этом полностью блокируется процесс формирования гамма/дельта Т-лимфоцитов, ослабляется процесс образования альфа/бета Т-клеток [21, 28]. При избытке IL-7 уровень В- и Т-лимфоцитов в периферической крови повышается. Имеется соответствие содержания IL-7 в периферической крови и моче у женщин [29–32].

Рецептор интерлейкина-7

В организме все сигналы, связанные с IL-7, передаются опосредовано через его рецептор (IL-7R). Рецептор IL-7 регистрируется на Т- и В-лимфоцитах, а также на некоторых негемопоэтических клетках, в частности, на остеокластах и эндотелиоцитах.

IL-7R синтезируется клетками лимфоидного ряда, включая развивающиеся Т- и В-лимфоциты, а также естественные киллеры [28, 29]. Белок, предшественник IL-7R α , состоит из сигнального пептида (20 аминокислот), в общей сложности содержит 459 аминокислот. Зрелый белок проходит несколько посттрансляционных модификаций, включая гликозилирование (6 потенциальных площадок N-гликозилирования во внеклеточной области) и формирования дисульфидных связывающих образований. Внеклеточный домен

имеет 219 аминокислот (аминокислот, охватывающих область от 21 до 239), трансмембранный домен состоит из 25 аминокислот (охватывающих от аминокислоты 240 до 264), а цитоплазматический хвост простирается от аминокислоты 265 до 459 (195 аминокислот). На иммунокомпетентных клетках существуют как высоко-, так и низкоаффинные участки связывания IL-7.

Растворимым изоформам рецептора не хватает трансмембранного домена (экзон 6) и, в связи с измененной трансляцией рамки считывания (потенциал для транскрипции в РНК и трансляции в белок), они содержат 27 уникальных аминокислот на С-конце.

IL-7 не имеет биологически активных аналогов, поэтому отсутствие его или блокада гена IL-7, или его рецептора моноклональными антителами приводит к опустошению тимуса, формированию лимфопении и тяжелого иммунодефицита. Экспрессия IL-7R α и нормальные сигнальные пути необходимы не только для правильного развития В- и Т-клеток, но и гомеостаза. Следует отметить, что экспрессия гена IL-7 может зависеть от условий роста лимфоцитов в определенных тканях.

Функциональный белок, т.е. IL-7R, локализован в плазматической мембране, где он образует гетеродимерный комплекс, состоящий из двух субъединиц: альфа-цепей рецептора IL-7 (IL-7R α , или CD127), обуславливающих низкую и промежуточную аффинность, и гамма-цепи (IL-2R γ , CD132), обуславливающей высокоаффинный иммунный ответ [17].

Альфа-цепь IL-7-рецептора (CD127) спонтанно экспрессируется на Т-лимфоцитах крови новорожденных детей и взрослых, преимущественно на CD7⁺CD62L⁺ Т-клетках с центральным путем рециркуляции. Исходное количество CD127⁺-лимфоцитов в крови детей и взрослых существенно не различается, однако экспрессия этой молекулы на лимфоцитах детей в условиях *in vitro* менее стабильна.

Добавление IL-7 к лимфоцитам новорожденных вызывает практически полное исчезновение IL-7 с мембраны лимфоцитов. Глюкокортикоид дексаметазон частично восстанавливает подавленную IL-7- экспрессию. Альфа-цепь IL7R определяет отдельные сигнальные события через свою связь с цитоплазматическими сигнальными молекулами. IL-7R α -эндоцитоз с помощью клатрин-покрытых углублений (ниш), по-видимому, необходимым для максимальной IL-7-передачи сигналов [30, 33 34]. Первоначально альфа-цепь IL7R была охарактеризована в 1995 г. группой авторов во главе с S. Sakaguchi в связи с изучением регуляторных Т-клеток (T-reg), а именно

CD4 Т-клеток. В дальнейшем эти исследования проводились и другими авторами [35, 36, 37, 38]. Было доказано, что Т-reg конституционно экспрессируют рецептор α -цепи IL-2 (CD25) у мышей. Последующие исследования показали, что только CD4⁺ Т-клетки, экспрессирующие высокий уровень CD25 (CD25^{high}), имеют *in vitro* супрессорную активность. Хотя CD25 используется для определения Тreg, в последнее время было показано, что он также экспрессируется и на активированных CD4⁺Т-клетках. Поэтому в настоящее время большинство исследователей для идентификации Тreg стали использовать CD127 (α -цепь IL-7). Напомним, что к Тreg-клеткам относят CD127^{low}, а CD127^{high} — к активированным Т-клеткам. Гамма цепь (IL-7R γ , CD132) IL-7 является сигналиндуцирующей (предназначена для трансдукции IL-7-сигналов) и представляет цитокин-специфичную субъединицу с молекулярной массой 68 кД, имеет 439 аминокислотных остатков. Сигналиндуцирующая гамма-цепь является общей для рецепторов IL-2, IL-4 и других цитокинов. Кроме того, общая гамма-цепь предназначена для трансдукции сигналов цитокинического рецептор-подобного фактора 2 / тимического стромального лимфопоэтин-рецептора (CRLF2 / TSLPR) для трансдукции TSLP-сигнального пути [32].

Критическим сигнальным местом внутриклеточной области рецептора IL-7 является остаток тирозина в 449 положении. Это критическое сигнальное место быстро фосфорилируется (phosphorylated janus) киназами после того, как рецептор IL-7 будет занят. Показано, что сила передачи сигналов рецептора В-клеток (BCR), является критической для развития В1а и В1b клеток. Дело в том, что у IL-7 — / — или IL-7R α — / — мышей утрачивается способность генерировать В1а и В1b клеточные пулы, т.е. мыши ХИД являются дефектными в передаче сигналов BCR и имеют недостаточную функциональную активность В1а и В1b субпопуляций клеток и, как следствие, пониженные уровни сывороточного IgM [31, 32, 39]. Неисправный сигнал BCR также несет ответственность за нарушенные ответы Т1 у ХИД мышей. Предполагается, что сниженная эффективность Т1 у этих мышей возникает не из-за дефекта в силе BCR — сигналов, так как установлено, что В-клетки в отсутствие сигналов с IL-7R α обычно продолжают генерировать спонтанный IgM или Ig G.

Также показано, что базальные уровни сывороточного IgM- и IgG-антител у наивных IL-7 — / — или IL-7R α — / — мышей значительно выше,

чем у мышей дикого типа. Эти результаты позволяют предположить, что поврежденные ответы на конкретные Т1 антигены (например, PPS) не связаны с дефектом сигнального пути BCR-сигналов (рецептора), а возникают по другой причине.

Доказана роль IL-7 в процессах регуляции В-1а, В-1b и В-2 В —клеток, генерируемых в раннем возрасте [32, 40]. Они, как было показано, играют роль в начале контроля за патогеном при бактериальных и вирусных инфекциях.

Установлено, что существует и независимый от IL-7 лимфопоэз. К настоящему времени проведены экспериментальные исследования, подтверждающие это предположение. Так, было показано, что молодые особи мышей не развивают достаточную защиту от отдельных бактериальных инфекций и при полноценном развитии репертуара В1b клеток, т.е. существуют причины, кроме неполноценного IL-7-зависимого лимфопоэза, оказывающие влияние на развитие В-клеток [17].

По данным некоторых исследователей, локализация мутации IL-7R α , по-видимому, выгодна для рецепторной функции. Авторы установили, что имеется три главных области IL-7R с мутационными существующими «горячими точками». Большие мутации ограничены экзоном 6 и затрагивают juxta-трансмембранную область. Мутации В-все (all), хотя более редкие, могут также затронуть экзон 5 (S185C) [30]. Гамма-цепь интерлейкина участвует в цитокинных активаторных сигнальных путях, необходимых для проявления митогенных и противоапоптотических эффектов. Сигнальные пути IL-7, наряду с другими цитокинами, играют ключевую роль в регуляции гомеостаза, пролиферации, и/или функции различных типов иммунокомпетентных клеток. Потери, вызванные инактивирующими мутациями цитокинных сигнальных путей ГХ в семье цитокинов, рецепторов, или множества внутриклеточных сигнальных молекул, вовлеченных в эти пути, приводит к различным функциональным нарушениям. Формирование индуцируемых цитокинами сигнальных путей происходит следующим образом. В результате действия цитокинов образуется рецепторный кластер, состоящий из двух или большего числа рецепторных молекул, конформационные изменения которых индуцируют образование сигнала, передаваемого внутрь клетки через цитоплазматические регионы клеточного рецептора. В целом этот путь, активируемый цитокинами, именуется сигнальным путем Jak-STAT. Однако, строение

репторного аппарата разных семейств цитокинов характеризуется особенностями, обусловленными отличиями в деталях молекул, участвующих в проведении сигнала.

Формирование сигнального пути Jak-STAT индуцируется цитокинами (IL-2, IL-7, IL-9, IL-11, IL-13, IL-15, G-CSF и GM-CSF), взаимодействующими с рецепторами типа I для цитокинов, и цитокинами (IFN $\alpha\beta\gamma$, IL-10, IL-20, IL-24, IL-26), взаимодействующими с соответствующими рецепторами типа II. В состоянии покоя цитоплазматические домены двух цепей каждого из этих рецепторов соединены нековалентной связью с киназами Jak (от Janus-associated family kinase – киназы семейства Янус), находящимися в неактивном состоянии. При связывании цитокина рецепторными молекулами рецептор диполимеризуется, киназы Jak активируются в результате индукции процесса трансфосфорилирования, и фосфорилируют тирозиновые остатки цитоплазматических участков рецепторного кластера. С некоторыми из них через домен SH2 (от Src homology 2 – гомолог 2 молекулы Src) связываются мономерные цитозольные белки STAT (от Signal transducers and activators of transcription – передатчики сигнала и активаторы транскрипции). Затем один из этих белков фосфорилируется киназами Jak и через эти фосфорилированные участки соединяется при помощи домена SH2 с другой молекулой STAT. Образовавшийся димер молекул STAT отделяется от цитоплазматических участков рецепторной молекулы и мигрирует в ядро, где активирует транскрипцию соответствующего гена.

Следует отметить, что как киназы Jak, так и белки STAT неоднородны и включают ряд различающихся по строению форм. Так, среди киназ Jak различают четыре типа (Jak1–3 и Тук2), среди белков STAT – семь (STAT1–4, 5a, 5b и 6). Различные рецепторы характеризуются активацией разных сочетаний этих молекул. Так, например, рецептор для IL-2 состоит из трех цепей – α (CD25), β (CD122) и γ (CD132). При этом β -цепь рецептора связывает киназу Jak1, а γ – цепь – киназу Jak3. Обе цепи обеспечивают проведение внутриклеточного сигнала, тогда как α -цепь рецептора связывает IL-2, а транскрипцию гена индуцируют белки STAT5a и STAT5b.

Особенности формирования сигнального каскада в результате активации лигандом рецептора семейства TNF в значительной степени определяются типом экспрессируемой рецепторной молекулы и клеточной формой,

экспрессирующей рецепторные структуры. Это семейство содержит большое количество различных типов рецепторов – рецепторы типа I (TNF-RI) и типа II (TNF-RII)1 рецептор для лимфоток-сина- β (LT- β R), рецепторы Fas, CD40, RANK, GITR и др. Указанные подсемейства рецепторов определяют широкий спектр функций экспрессирующих их клеток – от продукции провоспалительных цитокинов до индукции апоптоза. Так, рецепторы, именуемые рецепторами смерти (DR – Death receptors) и включающие рецепторы для TNF типа I (TNF-RI), рецепторы Fas для FasL (от Fas ligand- лиганд для рецептора Fas) и рецепторы DR4 или DR5 содержат в их цитоплазматической части домены DD (от Death domain – домены смерти). При индукции процесса активации рецепторы тримеризуются, и в процесс формирования внутриклеточного сигнала вовлекается адаптерный белок TRADD (от TNF-receptor associated death domain – домен смерти для фактора некроза опухоли), взаимодействующий с доменами DD. Далее происходит дивергенция. Либо белок TRADD связывается с белком FADD (от Fas-associated death domain – ассоциированный с рецептором Fas домен смерти), активация которого приводит к каскадно развивающейся программируемой гибели клетки – апоптозу, либо развивающиеся процессы приводят к участию клетки в воспалительном ответе. В этом случае с белком TRADD связывается адаптерный белок TRAF-2 (от TNF receptor-associated factor 2 – фактор 2, ассоциированный с рецептором для ФНО) через серин/треониновую киназу RIP (от Receptor-interacting protein – взаимодействующий с рецептором белок). Последующие этапы активации клетки связаны с процессами активации фактора транскрипции NF- κ B белком RIP, опосредованной через активацию киназы IKK, и активации белком TRAF-2 киназы MAP, включающей активацию молекул JNK и фактора Jun – компонента комплекса AP-1. Механизмы приведенной выше дивергенции не установлены.

Рецепторы TNF-RII, LT- β R, CD40 доменов смерти (DD) не содержат. Поэтому они апоптотические сигналы непосредственно не включают, их цитоплазматические домены непосредственно связываются с белками TRAF (с рецептором TNF-RII связываются TRAF-1 и TRAF-2, с LT- β R – TRAF-4, с CD40 – TRAF-2 и TRAF-3). Последующие каскадные этапы активации ядерного фактора κ B (NF- κ B) и активационного белка-1 (AP-1 – от Activation

protein-1) не отличаются от вышеописанных белков. Формирование сигнального пути при активации рецепторов семейства ИЛ-1 осуществляется через активацию их цитоплазматического домена TIR. Взаимодействие активированного домена TIR с фактором MyD88 через адаптерный белок TIRAP с вовлечением в процесс формирования сигнального пути протеинкиназы IRAK, приводящего к каскадной активации фактора транскрипции NF- κ B, описано ранее. Особенности формирования сигнальных путей для цитокинов отличаются также хемокиновые рецепторы, характеризующиеся наличием семичленной трансмембранной α -спиральной структуры, подобно змейке, четырежды пронизывающей клеточную мембрану. Эти рецепторы функционируют в качестве молекул, обеспечивающих замену нуклеотида гуанина – GEFs (от Guanine nucleotide exchange factors). При их активации сигнал передается на G-белки (от Guanosine triphosphate (GTP)-binding proteins – белки, связывающие гуанозинтрифосфат). Эти белки в неактивном состоянии не связаны с цитоплазматическими доменами рецептора, состоят их трех субъединиц (Ga, G β , Gy), а α -субъединица связана с гуанозиндифосфатом (GDP). При активации рецептора GDP с помощью α -субъединицы замещается на GTP, что приводит к диссоциации тримера и к отделению α -субъединицы от субъединиц G β . Дальнейшая передача сигнала осуществляется активированным димером G β , индуцирующим активацию различных эффекторных молекул – фосфолипазы A2, C (субтипы β 2 и β 3) и D, фосфатидилинозит-3-киназы γ (PI-3 γ), протеинтирозинкиназы (РТК), фосфатаз, GTPаз низкой молекулярной массы, митогенактивированных протеинкиназ. Последующие этапы формирования сигнального пути характеризуют функцию этих ферментов в индуцируемом хемокинами хемотаксисе. По указанным выше механизмам PLC гидролизует PIP2 до образования DAG и IP3, обеспечивающих высвобождение Ca⁺ и активацию РКС – процессОВ, необходимых для активации факторов транскрипции, а PI-3 γ фосфорилирует PIP2 до образования PIP3 с последующим вовлечением в развивающийся процесс белков через домены PH или PX и активацией этих белков, важных для клеточной подвижности, эндоцитоза и образования иммуносинапса. В значительной степени формирование этих процессов зависит от локальной полимеризации F-актина, координируемой большим числом белков,

связывающих актин. Опытным путем установлено, что IL-7/IL-7R- сигнальные пути оказывают большое влияние на выживание и пролиферацию Т-клеток [18, 55]. Подтверждением этого являются клинические наблюдения, свидетельствующие о прогрессировании лейкоза у больных при наличии мутаций, причем онкогенные IL7R- активирующие мутации происходили во всех субпопуляциях Т-клеток.

Также мутации IL-7R происходят во всех популяциях В-клеток. Причем процесс выживания и распространения клеток связан с маркером CD127⁺ на всех В-клетках, по сравнению с отсутствием этого маркера (CD127⁻) у здоровых людей. Ортологи человеческого IL-7R найдены и у других видов организмов. Так, мышинный IL7- рецептор имеет 64% / 67,2% / ДНК- идентичности белка, у рыбок Данио IL7 имеет 20,5% идентичности белка, по сравнению с человеческим рецептором.

На математической модели развития периферических наивных Т-клеток человека изучено изменение числа наивных Т-клеток от рождения до совершеннолетия параллельно с изменениями в тимусе и доступности интерлейкина-7 (IL-7). В тимусе в течение жизни IL-7 убывает по времени вплоть до атрофии тимуса у стареющих людей. Предполагается, что каждая Т – клетка обладает двумя рецепторами интерлейкина-7 [6, 10].

Имеется 2 вида сигнальных эффектов: порог выживаемости и второй, более высокий порог эффекта. Если сила сигнализации IL-7R ниже порога выживаемости, клетка может подвергаться апоптозу. Если уровень сигналов превышает порог выживаемости, но ниже порога пролиферации, клетка выживает, но не делится. Сигнал силой выше порога пролиферации соответствует началу клеточного цикла. Если предположить, что индивидуальные клеточные пороги в длительном времени нормально распределены, возникает сообщество клеток, в котором происходит нормально апоптоз и вступление в клеточный цикл.

У здорового человека модель предсказывает уникальное равновесное в количестве Т-клеток в течение жизни человека. Диапазон параметров при вирусной или бактериальной инфекции нарушается, а уменьшение тимуса может привести к краху репертуара наивных Т-клеток. Эти данные, полученные на математической модели, свидетельствуют о важном значении уровней IL-7 для длительного существования клеточного развития, от вступления их в цикл развития до наступления апоптоза.

Ответы на антибактериальный антиген Т1 зависят от В-клеток, генерируемых во время IL-7-зависимого В-лимфопоэза. Важно отметить, что ответы Т1 у молодых могут быть восстановлены интерлейкином-7. В настоящее время изучается достаточно широко причина (ы) из-за отсутствия конкретных ответов на антибактериальные тимуснезависимые антигены (АБ ТИ АГ) у мышей, дефицитных по IL-7 сигналам. Число клеток у молодых мышей IL-7- сопоставимы с показателями молодых контрольных мышей дикого типа, но они генерируют значительно больший АВ ответ на PPS. При снижении количества B1b клеток у IL-7 – / – мышей только в два раза, они не генерировали анти-PPS ответ даже после 14 дня после иммунизации. Таким образом, неспособность IL-7-/- взрослых мышей генерировать ответ Т1 может быть связана с качественной, а не количественной разницей в В-клетках. Не способность генерировать качественно и количественно полноценный репертуар BCR клетками может быть потенциальной причиной для отсутствия антиген-специфических реакций на бактериальные антигены не только у IL-7-/- мышей, но и у молодых мышей дикого типа, хотя их репертуар дистальнее DJ сегмента. В отличие от этого, В-клетки молодых мышей дикого типа предпочтительно экспрессируют гены VH проксимальнее DJ, но не основных семейств VH генов, которые дистальнее DJ и, как известно, являются критическим для обширного разнообразия В-клеточного рецептора.

Таким образом, IL-7-сигнальные пути играют важную роль в формировании более широкого спектра BCR-разнообразия. Вполне возможно, что В-клетки в раннем возрасте, или при условии, когда созревание проходило в отсутствие передачи сигналов IL-7R α , могут иметь “дырку в BCR репертуаре”, что может объяснить отсутствие широкого диапазона Т1 – ответов на антигенные стимулы, такие как NP-фиколл и ППС. Кроме роли в генерации BCR разнообразия, IL-7R α также участвует в передаче различных сигналов, необходимых для пролиферации и дифференцировки В-клеток (В-лимфопоэза).

Некоторые авторы пришли к заключению, что IL-7-зависимые лимфоциты, которые развиваются в костном мозге, могут быть качественно отличными от В-клеток, генерируемых в раннем возрасте, созревание которых зависит от присутствия IL-7. R α IL-7R α опосредует, кроме сигнализации IL-7, и сигналы TSLP цитокинов. Цитоплазматический хвост IL-7R, ассоциированных непосредственно с JAK1 для

трансдукции внутриклеточной сигнализации вместе с JAK3 или JAK2, которые связаны с IL-2R γ или TSLPR, соответственно.

Хотя природные антитела, как правило, обладают низкой аффинностью к аутоантигенам или эволюционно консервативным АГ, они, как было показано, все-таки играют роль в начале контроля за патогеном при некоторых бактериальных и вирусных инфекциях. В тех случаях, когда природные АТ не играют критическую роль в уничтожении некоторых АГ, в частности, бактериального возбудителя *Borrelia hermsii*, так как для нейтрализации таких антигенов требуется участие (наличие) В1- клеток. Причина заключается в том, что природные АТ не узнают FhbA-фрагмент антигенов. Именно поэтому антигены *B. hermsii* являются целью только для В1-клеток. Но следует отметить, что В1-клетки имеют значение только на ранних этапах иммунного ответа. Рост-стимулирующая активность IL-7 распространяется и на незрелые пре-Т-клетки костного мозга и тимуса. Для развития Т-клеток на различных стадиях и правильного функционирования внутриклеточных сигнальных путей PI3K / Akt / MTOR, а также в некоторых случаях MEK / Эрк требуется также IL-7 / IL-7R -сигналы [3, 34]. В дважды отрицательных стадиях (DN; CD4-CD8-), участие IL-7/IL-7R особенно необходимо для выживания и пролиферации Т-клеток. Необходимо также присутствие IL-7/IL-7R -сигналов для инициирования рекомбинации в локусе TCR γ , IL-7/IL-7R -сигналы абсолютно необходимы и для развития $\gamma\delta$ Т-клеток. Рецептор подавляется в двойной положительной стадии (DP; CD4⁺ CD8⁺) (SP; CD4⁺ или CD8⁺) MEK/Erk [34, 41, 42]. Авторы делают вывод, что на определенном этапе клеточного развития IL-7R, по-видимому, участвует в спецификации клонов CD4/CD8 (по крайней мере, у мышей, возможно, и у человека) и выживании клеток в целом.

Утилизация IL-7 увеличивается с помощью механизма цитокиновой переработки. В экспериментах установлено, что Т-клетки, обработанные рецепторами IL-7, немедленно вызвали экспрессию p-STAT5 и становились способными перерабатывать биологически активный цитокин соседних клеток в растворимые формы. Способность перерабатывать сигналы IL-7 зависит от IL-7R α -цепь (CD127) и эндоцитоза. Эти данные согласуются с моделью, посредством которой IL-7 перерабатывается (усваивается) рецепторными взаимодействиями до его утилизации. Эти наблюдения

доказывают наличие нового механизма, который позволяет клеткам оптимально использовать IL-7 [19, 35, 43, 44]. Существенно больше работ, посвященных значению IL-7 в развитии патологических состояний, появилось в течение последних лет. Так, группой датских исследователей было показано, что IL-7, возможно, является новым прогностическим маркером при острой реакции трансплантат против хозяина: уровень интерлейкина-7 в течение семи дней (только) после аллогенной миелоаблативной трансплантации кроветворных стволовых клеток может предсказывать скорость восстановления Т-клеток и развития острой реакции трансплантат против хозяина. В работе был представлен анализ данных, объясняющих иммунологические механизмы, участвующие в комплексном восстановлении Т-клеточного иммунитета, играющих центральную роль в развитии тяжелых осложнений после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [36, 45, 46, 47, 48]. Основные выводы авторов заключаются в том, что имеется возможность использования IL-7 в качестве прогностического маркера отторжения трансплантата в момент времени, когда число лимфоцитов остается неизмеримо малым. Авторы считают, что эти знания могут обеспечить новые инструменты для индивидуализации лечения. Кроме этого, было предложено лечение рекомбинантным IL-7 для восстановления длительно существующего Т-клеточного дефицита у пациентов, перенесших трансплантацию аллогенных стволовых клеток. Однако, часть пациентов, страдающих медленным восстановлением содержания Т-клеток, на самом деле имеют самые высокие уровни IL-7, что предполагает, что до-регулирование на основе меньшего потребления IL-7 Т-клетками не может в полной мере компенсировать лимфопению. Именно по этой причине, наличие ассоциации высоких уровней IL-7 и аллореактивности дает основание предположить, что IL-7 следует использовать с осторожностью при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Группой авторов было показано, что характер ответов TI у человека и мышей имеет поразительное сходство. Идентичная реактивность сыворотки *B. hermsii*-инфицированных мышинных клеток B1b FhA показывает, что люди имеют функциональные эквиваленты B1b клеткам мыши. Вакцина PPS создает защитную реакцию как в организме человека, так и в мышинной системе, B1b клетки формируют основную

часть защитного антибактериального ответа на PPS. Вполне возможно, что молодые животные, не имеющие достаточную защиту из-за недостаточного развития репертуара B1b клеток, обусловленного IL-7-B- зависимым лимфопоезом.

Наличие большого числа B1 и MZ-клеток у IL-7-/-мышей свидетельствует о том, что эти пулы В-клеток могут быть генерированы путем IL-7-независимого В лимфопоеза [31, 49, 50, 51]. Этот IL-7-независимый путь развития В-клеток может быть опосредован действием Flt3L из примитивных клеток-предшественников В-клеток в печени плода, в то же время мыши, лишенные и Flt3L и IL-7, имеют полный дефицит В- лимфопоеза.

Участие IL-7 в иммунопатогенезе мультисклероза доказано в работе нескольких авторов. У пациентов до начала лечения красной волчанки было зарегистрировано аномальное увеличение числа CD4⁺CD25⁻Foxp3⁺ Т-клеток, которые коррелируют с активностью заболевания и значительно уменьшились после лечения. Тем не менее, до сих пор мало известно о природе этих событий, происходящих в этой клеточной популяции [14, 19, 23, 52–56].

Терапия моноклональными антителами против CD127⁺ клеток может вызвать сдвиг иммунного ответа у аллотрансплантата или аутоиммунных детерминант к толерантности, устраняя / нейтрализуя наивных и Т-клеток памяти, сохраняя Treg клетки [18, 32, 47, 49].

В семейство TNF-рецепторов входит В-лимфоцит-активирующий фактор (ИРФ-I), оказывающий влияние на созревание В-клеток. Сообщалось, что снижение экспрессии этих рецепторов на В-клетках прямо связано с отсутствием гуморальных ответов у новорожденных Толл-рецепторы (TLR), по-видимому, принимают участие в работе В-клеток у новорожденных. TLR стимуляция может положительно регулировать экспрессию TACI на В-клетках у новорожденных. Агонисты TLR, такие как CpG-олигонуклеотиды, как было показано, способны восстановить анти-NP-Ficolл ответ в молодом возрасте [39, 40, 57].

Белки IL-7 и IL-7R были выражены в линии HL клеток. IL-7 аутокринная петля присутствовала, что свидетельствовало о базальной пролиферации этих клеток и эти клетки могли бы еще отвечать на экзогенно добавленный IL-7.

Клинические исследования выявили существенную роль IL-7 в патогенезе многих заболеваний человека. Результатом отсутствия функционального интерлейкина-7 в организме является лимфопения и, как следствие,

тяжёлый иммунодефицит, онкологические заболевания [27, 52, 58, 59, 60].

Значительное количество исследований посвящено тимическому стромальному лимфопоэтину (ТСП), который является IL-7-связанным цитокином, участвующим в патогенезе atopических заболеваний и различных ревматических заболеваний. Он участвует в процессе развития Т-клеток в вилочковой железе и способствует развитию гомеостатических Т-клеток, а также классических дендритных клеток. Однако, при нерегулируемой экспрессии IL-7 он выступает в качестве сильного посредника в иммунопатологических реакциях, вызывает сильную активацию Т-клеток и выработку провоспалительных цитокинов у человека и животных [46].

Участие IL-7 в повышенной регуляции остеокластогенеза у больных с солидными опухолями. В последние годы IL-7 стал применяться и в трансплантологии, появилось много публикаций, свидетельствующих об участии IL-7 в патогенезе и течении ВИЧ-инфекции [27, 43] в регуляции HIV Tat 3 белка [6, 60]. Как присутствие IL-7, так и экспрессия IL-7R были найдены в 7 проанализированных образцах крови больных кожной Т-клеточной лимфомой CTL. По мнению группы авторов, IL-7 mRNA хотя и присутствует, но избыточно не экспрессируется при микозах и полиморфных Т-клеточных лимфомах, и по этой причине вряд ли является аутокринным фактором роста в естественных условиях. (CDK4 kinase activity). Дефекты в генах обнаружены у больных при коллатеральном раке, при синдроме Вискотт-Олдриджа. Группой авторов было установлено, что IL-7 участвует в становлении противовирусного иммунитета [6, 50].

Участие IL-7 доказано в протективном иммунитете к *Streptococcus pneumonia* [51].

Достаточно много работ, в основном зарубежных, посвящено изучению роли IL-7 в иммунопатогенезе острой лимфобластной анемии, а именно IL-7 может индуцировать апоптоз опухолевых клеток, вызывая дифференцировку клеток, встречающихся при остром миелобластном лейкозе [52].

Установлено, что при ревматоидном артрите (РА) IL-7 и IL-7R были вовлечены в патогенез, так как пациенты с РА и большей активностью заболевания имели более высокие уровни IL-7, IL-7R, и TNF-альфа в моноцитах [4, 14, 46]. В этих исследованиях было установлено, что IL-7 является новым мощным хемоаттрактантом, что привлекает IL-7R + моноциты

через активацию PI3K/AKT1 и ERK путей при аналогичных концентрациях IL-7, обнаруженных в РА синовиальной жидкости.

Хотя доказана роль IL-7 и IL-7R, вовлеченных в патогенез ревматоидного артрита (РА), большинство исследований были сосредоточены на эффекте IL-7/IL-7R в развитии Т-клеток и их функции. Наши новые данные, однако, подтверждают, что пациенты с РА и большей активностью заболевания имеют более высокие уровни IL-7, IL-7R, и TNF-альфа в моноцитах при РА, что предлагает наличие регулирования (обратной связи) между IL-7/IL-7R и TNF-альфа в пуле миелоидных клеток, которые связаны с прогрессированием хронических заболеваний определить механизм их действия. Углубленные исследования механизма показали, что IL-7 является новым мощным хемоаттрактантом, который привлекает через IL-7R⁺ моноциты путем активацию PI3K/AKT1 и ERK путей в аналогичных концентрациях IL-7, обнаруженных в синовиальной жидкости. Чтобы определить, является ли IL-7R потенциальной мишенью для лечебных препаратов в лечении РА и определить механизм их действия, коллаген, индуцированный при артрите (CIA), был обработан анти-IL-7-антителами (контроль — IgG). Обработка анти-IL-7 антителами значительно снижала количество моноцитов и дифференциацию остеокластов, что предполагает наличие прямых и косвенных путей реализации эффекта. Таким образом, авторами было впервые установлено, что экспрессия IL-7/IL-7R в миелоидных клетках сильно коррелирует с активностью заболевания РА, а также способствует движению моноцитов (являясь хемоаттрактантом), дифференциации остеокластов и васкуляризации очага заболевания в эффекторной фазе CIA [58]. Кроме этого, выявлено участие IL-7 в патогенезе системной красной волчанки [19], мультисклерозе [8, 52].

Итак, IL-7 является одним из основных лимфопоэтических факторов с молекулярной массой 25 кД, состоящий из 152 аминокислот. Синтезируется в основном эпителиальными клетками, эозинофилами, стромальными клетками костного мозга и тимуса. Детерминирует и дифференцирует рост В-лимфоцитов. Оказывает влияние на пролиферацию и Т-лимфоцитов. Способствует коммитированию предшественников ИКК в направлении образования В-лимфоцитов и тимоцитов. Уменьшение содержания IL-7, а также утрата организмом гена IL-7 (нокаут) вызывает опустошение тимуса, вследствие чего возникает тотальная

лимфопения и, как следствие, тяжелый иммунодефицит, о чем свидетельствует снижение интенсивности (в 7–10 раз) ответа практически всех иммунокомпетентных клеток (ИКК), в том числе и на действие иммуностимуляторов. При этом полностью блокируется процесс формирования гамма/дельта Т-лимфоцитов, ослабляется процесс образования альфа/бета Т-клеток, функциональные возможности В-лимфоцитов. При избытке IL-7 в периферической крови уровень В- и Т-лимфоцитов повышается. Таким образом, данные литературы, приведенные в данном обзоре, указывают на существенную роль IL-7 не только в процессах врожденного, но и приобретенного иммунитета в ответ на различные антигены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Patil N.K., Bohannon J.K., Sherwood E.R. Immunotherapy: A promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Pharmacology Research*. 2016; 1, 25, 111, 688–702.
2. Hanabuchi S., Ito T., Park W.R., Watanabe N., Shaw J.L., Roman E., Arima K., Wang Y.H., Voo K.S., Cao W., Liu Y.J. Thymic stromal lymphopoietin-activated plasmacytoid dendritic cells induce the generation of FOXP3+ regulatory T cells in human thymus. *J Immunol*. 2010, 15, 184(6), 2999–3007.
3. Nguyen T.P., Bazdar D.A., Mudd J.C., Lederman M.M., Harding C.V., Hardy G.A., Sieg S.F. Interferon- α inhibits CD4 T cell responses to interleukin-7 and interleukin-2 and selectively interferes with Akt signaling. *J Leukoc Biol*. 2015, 97(6), 1139–1146.
4. Penaranda C., Kuswanto W., Hofmann J., Keneflick R., Narendran P., Walker L.S., Bluestone J.A., Abbas A.K., Dooks H. IL-7 receptor blockade reverses autoimmune diabetes by promoting inhibition of effector/memory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012, 31, 109(31), 12668–12673.
5. Ribeiro A.R., Rodrigues P.M., Meireles C., Di Santo J.P., Alves N.L. Thymocyte selection regulates the homeostasis of IL-7-expressing thymic cortical epithelial cells in vivo. *J Immunol*. 2013; 1; 191(3):1200–1209.
6. Carreno, Beatriz M.; Becker-Hapak, Michelle; Linette, Gerald P. CD40 regulates human dendritic cell-derived IL-7 production that, in turn, contributes to CD8+ T-cell antigen-specific expansion. *Immunology & Cell Biology*. 2009, 87 Issue 2, 167–183.
7. Allgauer A., Schreiner E., Ferrazzi F., Ekici A.B., Gerbitz A., Mackensen A., Völkl S. IL-7 Abrogates the Immunosuppressive Function of Human Double-Negative T Cells by Activating Akt/mTOR Signaling. *J Immunol*. 2015, 1, 195(7), 3139–3148.
8. Auderset F., Desgranges F., Schuster S., Koch U., Charmoy M., Merck E., Fiorini E., Wilson A., Favre S., Trottein F., Alexander J., Luther S.A., MacDonald H.R., Radtke F., Tacchini-Cottier F. Notch signaling regulates follicular helper T cell differentiation. *J Immunol*. 2013, 191(5), 2344–2345.
9. Fry T.J., Mackall C.L. Interleukin-7: from bench to clinic. *Blood*. 2013, 29, 11, 3892–3904.
10. Nobles C., Bertone-Johnson E.R., Ronnenberg A.G., Faraj J.M., Zagarins S., Takashima-Uebelhoefer B.B., Whitcomb B.W. Correlation of urine and plasma cytokine levels among reproductive-aged women. *Eur J Clin Invest*. 2015, 45(5), 460–465.
11. Iwabuchi M., Narita M., Uchiyama T., Iwaya S., Oiwa E., Nishizawa Y., Hashimoto S., Bonehill A., Kasa-hara N., Takizawa J., Takahashi M. Enhancement of the antigen-specific cytotoxic T lymphocyte-inducing ability in the PMDC11 leukemic plasmacytoid dendritic cell line via lentiviral vector-mediated transduction of the caTLR4 gene. *Mol Med Rep*. 2015, 12(2), 2443–2450.
12. Huang H.Y., Luther S.A. Expression and function of interleukin-7 in secondary and tertiary lymphoid organs. Review. *Semin Immunol*. 2012, 24(3), 175–89.
13. Chetoui N., Boisvert M., Gendron S., Aoudjit F. Interleukin-7 promotes the survival of human CD4+ effector/memory T cells by up-regulating Bcl-2 proteins and activating the JAK/STAT signalling pathway. *Immunology*. 2010, 130(3), 418–426.
14. O'Doherty C., Alloza I., Rooney M., Vandenbroeck K. IL7RA polymorphisms and chronic inflammatory arthropathies. *Tissue Antigens*. 2009, 74(5), 429–431.
15. Passtoors W.M., van den Akker E.B., Deelen J., Maier A.B., van der Breggen R., Jansen R., Trompet S., van Heemst D., Derhovanessian E., Pawelec G., van Ommen G.J., Slagboom P.E., Beekman M. IL7R gene expression network associates with human healthy ageing. *Immun Ageing*. 2015, 11, 12, 21–27.
16. Vogt T.K., Link A., Perrin J., Finke D., Luther S.A. Novel function for interleukin-7 in dendritic cell development. *Blood*, 2009, 13, 17, 3961–3968.
17. Simonetta F., Chiali A., Cordier C., Urrutia A., Girault I., Bloquet S., Tanchot C., Bourgeois C. Increased CD127 expression on activated FOXP3+CD4+ regulatory T cells. *Eur J Immunol*. 2010, 40(9), 2528–2538.
18. Vignali D., Gürth C.M., Pellegrini S., Sordi V., Siz-zano F., Piemonti L., Monti P. IL-7 Mediated Homeostatic Expansion of Human CD4+CD25+FOXP3+ Regulatory T Cells After Depletion With Anti-CD25 Monoclonal Antibody. *Transplantation*. 2016, 100(9), 1853–1861.
19. Hartgring S.A., Roon J.A., van Wijk M. Elevated expression of interleukin-7 receptor in inflamed joints mediates interleukin-7-induced immune activation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009, 60, 2595–2605.
20. Normanton M., Alvarenga H., Hamerschlak N., Ribeiro A., Kondo A., Rizzo L.V., Marti L.C. Interleukin 7 plays a role in T lymphocyte apoptosis inhibition driven by mesenchymal stem cell without favoring proliferation and cytokines secretion. *PLoS One*. 2014, 3, 9(9): e.
21. Osborne L.C., Patton D.T., Seo J.H., Abraham N. Elevated IL-7 availability does not account for T cell

- proliferation in moderate lymphopenia. *J Immunol.* 2011, 15, 186(4), 1981–1988.
22. *Simonetta F., Gestermann N., Martinet Kim Zita, Boniotto M., Tissières P., Seddon B., Bourgeois Ch.* Interleukin-7 Influences FOXP3+CD4+ Regulatory T Cells Peripheral Homeostasis. *PLoS ONE*, 2012, 7 Issue 5, 1–12.
 23. *Yang H., Zhang W., Zhao L., Yang L., Zhang F., Tang F., He W., Zhang X.* Are CD4+CD25-Foxp3+ cells in untreated new-onset lupus patients regulatory T cells? *Arthritis Res. Ther.* 2009, 11, R153.
 24. *Tung J.N., Lee W.Y., Pai M.H., Chen W.J., Yeh C.L., Yeh S.L.* Glutamine modulates CD8 α (+) TCR α β(+) intestinal intraepithelial lymphocyte expression in mice with polymicrobial sepsis. *Nutrition*. 2013;29(6): 911–917.
 25. *Younas M., Hue S., Lacabartz C., Guguin A., Wiedemann A., Surenaud M., Beq S., Croughs T., Lelièvre J.D., Lévy Y.* IL-7 modulates in vitro and in vivo human memory T regulatory cell functions through the CD39/ATP axis. *J Immunol.* 2013, 15, 191(6):3161–3168.
 26. *Palmer M.J., Mahajan V.S., Trajman L.C., Irvine D.J., Lauffenburger D.A., Chen J.* Interleukin-7 receptor signaling network: an integrated systems perspective. *Cell Mol Immunol.* 2008, 5, 79–89.
 27. *Ribeiro D., Barata J.T.* IL7R (interleukin 7 receptor). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2014, 18(4), 229–235.
 28. *Patton D.T., Plumb A.W., Redpath S.A., Osborne L.C., Perona-Wright G., Abraham N.* The development and survival but not function of follicular B cells is dependent on IL-7Ra Tyr449 signaling. *Plos One*. 2014, 13, 9(3), e93316.
 29. *Hillen M.R., Radstake T.R., Hack C.E., van Roon J.A.* Thymic stromal lymphopoietin as a novel mediator amplifying immunopathology in rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2015, 54(10), 1771–1779.
 30. *Henriques C.M., Rino J., Nibbs R.J., Graham G.J., Barata J.T.* IL-7 induces rapid clathrin-mediated internalization and JAK3-dependent degradation of IL-7Ra in T cells. *Blood* 2010, 115(16), 3269–77.
 31. *Mourcin F., Breton C., Tellier J., Narang P., Chasson L., Jorquera A., Coles M., Schiff C., Mancini S.J.* Galectin-1-expressing stromal cells constitute a specific niche for pre-BII cell development in mouse bone marrow. *Blood*. 2011, 117(24), 6552–61.
 32. *Jensen C.T., S. Kharazi, C. Böiers, M. Cheng, A. Lübking, E. Sitnicka, S.E. Jacobsen.* FLT3 ligand and not TSLP is the key regulator of IL-7-independent B-1 and B-2 B lymphopoiesis. 2008, *Blood*, 112, 2297–2304.
 33. *Bazdar D.A., Kalinowska M., Panigrahi S., Sieg S.F.* Recycled IL-7 Can Be Delivered to Neighboring T Cells. *J Immunol.* 2015, 194(10), 4698–4704.
 34. *Maki K.* MEK1/2 induces STAT5-mediated germline transcription of the TCRgamma locus in response to IL-7R signaling. *J Immunol.* 2008, 181(1), 494–502.
 35. *Čierný D., Hányšová S., Michalík J., Kantorová E., Kurča E., Škereňová M., Lehotský J.* Genetic variants in interleukin 7 receptor α chain (IL-7Ra) are associated with multiple sclerosis risk and disability progression in Central European Slovak population. *J Neuroimmunol.* 2015, 15, 282, 80–84.
 36. *Liu Z.H., Wang M.H., Ren H.J., Qu W., Sun L.M., Zhang Q.F., Qiu X.S., Wang E.H.* Interleukin 7 signaling prevents apoptosis by regulating bcl-2 and bax via the p53 pathway in human non-small cell lung cancer cells. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014, 15,7(3), 870–881.
 37. *O'Doherty C., Alloza I., Rooney M., Vandenbroeck K.* IL7RA polymorphisms and chronic inflammatory arthropathies. *Tissue Antigens.* 2009, 74(5), 429–431.
 38. *Guimond M., Veenstra R.G., Grindler D.J.* Interleukin 7 signaling in dendritic cells regulates the homeostatic proliferation and niche size of CD4+ T cells. *Nat Immunol.* 2009, 10, 149–157.
 39. *Jin J.O., Shinohara Y., Yu Q.* Innate immune signaling induces interleukin-7 production from salivary gland cells and accelerates the development of primary Sjögren's syndrome in a mouse model. *PLoS One*. 2014, 9(9), e108573.
 40. *Plumb A.W., Patton D.T., Seo J.H., Loverday E.K., Redpath S.A., Osborne L.C., Perona-Wright G., Abraham N.* IL-7 mediates protection against influenza A. Interleukin 7, but not Thimic stromal lymphopoietin plays a key role in the T-cell response to influenza A virus. *Plos One* 2012, 7 (11).
 41. *Silva A., Laranjeira A.B., Martins L.R., Cardoso B.A., Demengeot J., Yunes J.A., Seddon B., Barata J.T.* IL-7 contributes to the progression of human T-cell acute lymphoblastic leukemias. *Cancer Res.* 2011, 71(14), 4780–4789.
 42. *Shindo Y., Unsinger J., Burnham C.A., Green J.M., Hotchkiss R.S.* Interleukin-7 and anti-programmed cell death 1 antibody have differing effects to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Shock*. 2015, 43(4), 334–43.
 43. *Vandergeeten C., Fromentin R., DaFonseca S., Lawani M.B., Sereti I., Lederman M.M., Ramgopal M., Routy J.P., Sekaly R.P., Chomont N.B.* Interleukin-7 promotes HIV persistence during B antiretroviral therapy. *Blood*. 2013, 121(21), 4321–4329.
 44. *Reth M., Nielsen P.* Signaling circuits in early B-cell development. *Adv. Immunology*. 2014, 122, 129–175.
 45. *van Roon J.A., Hartgring S., Willis C.R., Bijlsma J., Lafeber F.P.* Interleukin-7-aggravated joint inflammation and tissue destruction in collagen-induced arthritis is associated with T-cell and B-cell activation. *Arthritis Research & Therapy*. 2012, 14, R137.
 46. *Dooms H.* Interleukin-7: Fuel for the autoimmune attack. *J Autoimmun.* 2013, 45, 40–48.
 47. *Kielsen K., Jordan K.K., Uhlying H.H., Pontoppidan P.L., Shamim Z., Ifversen M., Heilmann C., Nielsen C.H., Sengeløv H., Ryder L.P.* T cell Reconstitution in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prognostic Significance of Plasma Interleukin-7. *Scand J Immunol.* 2015 Jan; 81(1):72–80.
 48. *Qiu Y., Peng K., Liu M., Xiao W., Yang H.* CD8 α TCR α β Intraepithelial Lymphocytes in the Mouse Gut. *Dig Dis Sci.* 2016, 1(6), 1451–1460.
 49. *Levy Y., Lacabartz C., Weiss L., Viard J.P., Goujard C., Lelièvre J.D., Boue F., Molina J.M., Rouzioux C., Avettand-Fenoel V., Croughs T., Beq S., Thiebaut R., Chene G., Morre M., Delfraissy J.F.* Enhanced

- T cell recovery in HIV-1-infected adults through IL-7 treatment. *J Clin Invest.*, 2009, 119(4), 997–1007.
50. Chai Q., Onder L., Scandella E., Gil-Cruz C., Perez-Shibayama C., Danuser R., Sparwasser T., Luther S.A., Thiel V., Rülcke T., Stein J.V., Hehlhans T., Ludewig B. Maturation of lymph node fibroblastic reticular cells from myofibroblastic precursors is critical for antiviral immunity. *Immunity*. 2013, 23, 38(5), 1013–1024.
 51. Shriner A.K., Liu H., Sun G., Guimond M., Alugupalli K.R. IL-7-dependent B lymphocytes are essential for the anti-polysaccharide response and protective immunity to *Streptococcus pneumoniae*. *J Immunol*. 2010, 1, 185(1), 525–31.
 52. Sieg S.F. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Curr HIV Res*. 2012, 10(4), 341–347.
 53. Hall B.M., Verma N.D., Tran G.T., Hodgkinson S.J. Distinct regulatory CD4+T cell subsets; differences between naïve and antigen specific T regulatory cells. *Curr Opin Immunol*. 2011, 23(5), 641–647.
 54. Demehri S., Morimoto M., Holtzman M.J., Kopan. Skin-derived TSLP triggers regression from epidermal-barrier defects to asthma. *PLoS Biol*, 2009, 7 (5).
 55. Gomez-Eerland R., Nuijen B, Heemskerk B, van Rooij N., van den Berg J.H., Beijnen J.H., Uckert W., Kvistborg P., Schumacher T.N., Haanen J.B., Jorritsma A. Manufacture of gene-modified human T-cells with a memory stem/central memory phenotype. *Hum Gene Ther Methods*. 2014, 25(5), 277–287.
 56. Kim M.S., Chung N.G., Yoo N.J., Lee S.N. Somatic mutation of IL7R exon 6 in acute leukemias and solid cancers. *Hum. Patol.*, 2013, 44(4), 551–555.
 57. Jaworski M., Marsland B.J., Gehrig J., Held W., Favre S., Luther S.A., Perroud M., Golshayan D., Gaide O., Thome M. Malt1 protease inactivation efficiently dampens immune responses but causes spontaneous autoimmunity. *EMBO Journal*. 2014, 33(23), 2765–2781.
 58. Zhenlong Chen, Seungjae Kim, Nathan D. Chamberlain, Sarah R. Pickens, M.V. Volin, S. Volkov, S. Arami, J.W. Christman, B.S. Prabhakar, W. Swedler, A. Mehta, N. Sweiss, S. Shahrara. The Novel Role of IL-7 Ligation to IL-7 Receptor in Myeloid Cells of Rheumatoid Arthritis and Collagen-Induced Arthritis. *J. Immunology*, 2013, 190, 10–19.
 59. Bikker A., van Woerkom J.M., Kruize A.A., Wenting-van Wijk M., de Jager W., Bijlsma J.W., Laffert F.P., van Roon J.A. Increased expression of interleukin-7 in labial salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome correlates with increased inflammation. *Arthritis Rheum*. 2010, 62(4), 969–677.
 60. Crawley A.M., Faucher S., Angel J.B. Soluble IL-7R alpha (sCD127) inhibits IL-7 activity and is increased in HIV infection. *J Immunol*. 2010, 184(9), 679–4685.

?

Interleukin 7 (IL-7) is a protein that in humans is encoded by the IL7 gene. IL-7 is a hematopoietic growth factor secreted by stromal cells in the bone marrow and thymus. It is also produced by keratinocytes, dendritic cells, hepatocytes, neurons, and epithelial cells but is not produced by normal lymphocytes. IL-7 stimulates the differentiation of multipotent (pluripotent) hematopoietic stem cells into lymphoid progenitor cells. It also stimulates proliferation of all cells in the lymphoid lineage (B cells, T cells and NK cells). IL-7 is a cytokine important for B and T cell development. This cytokine and the hepatocyte growth factor (HGF) form a heterodimer that functions as a pre-pro-B cell growth-stimulating factor. IL-7 binds to the IL-7 receptor, a heterodimer consisting of Interleukin-7 receptor alpha and common gamma chain receptor. Binding results in a cascade of signals important for T-cell development within the thymus and survival within the periphery. Knockout mice which genetically lack IL-7 receptor exhibit thymic atrophy, arrest of T-cell development at the double positive stage, and severe lymphopenia, increases in B and T cells.

Key words: (IL-7, IL-7, Interleukin –7, Lymphopoietin-1 (LP-1), Pre-B cell growth factor, Thymocyte growth factor, IL-7Rα (CD127), common gamma chain (γс или CD132).