·综 述·

白介素 15 在肿瘤免疫治疗中的临床研究进展

丁子文[1]，汪 璐[1]，任 燕[1]，郑 岩[2]，李 渊[2]，张婧妍[2]*，倪 娜[1,2]*
（1. 中国医药工业研究总院药物临床研究中心，上海 200437；2. 上海瀛科隆医药开发有限公司，上海 200437）

摘要：白介素 15（interleukin-15，IL-15）是一种多效性细胞因子，对自然杀伤细胞和记忆 T 细胞有其独特作用，提示具有肿瘤免疫治疗的潜力。随着肿瘤免疫治疗的发展及相关药物的研发应用，IL-15 相关的临床研究正在全世界范围内有序开展。该文围绕 IL-15 的肿瘤免疫治疗，现就临床研究方向的研究现状与进展作一综述。

关键词：白介素 15；肿瘤免疫治疗；临床研究
中图分类号：R730.3 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）01-0087-04
DOI：10.13683/j.wph.2022.01.016

Clinical research progress of interleukin-15 in tumor immunotherapy

DING Ziwen[1], WANG Lu[1], REN Yan[1], ZHENG Yan[2], LI Yuan[2], ZHANG Jingyan[2]*, NI Na[1,2]*
（*1. Clinical Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China;*
2. Shanghai Clinical Research Organization for Medicines, Shanghai 200437, China）

Abstract: Interleukin-15（IL-15）is a pleiotropic cytokine, which has a unique effect on natural killer cells（NK cells）and memory T cells, suggesting that it has tumor immunotherapy potential. With the rapid development of tumor immunotherapy and related drug research, clinical research related to IL-15 is being carried out in an orderly manner around the world. This article reviewed the current status and progress of clinical research on tumor immunotherapy of IL-15.

Key words: interleukin-15; tumor immunotherapy; clinical research

白介素 15（interleukin-15，IL-15）是分子量为 14 ～ 15 kDa 的糖蛋白，由 169 个氨基酸构成。IL-15 由不同细胞产生，如单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、基质细胞、上皮细胞等，属于四个 α- 螺旋束细胞因子家族。IL-2 是 IL 家族中最早、最广泛地被应用于肿瘤免疫治疗的 IL，IL-15 受体（IL-15R）同 IL-2 受体（IL-2R）均为异源三聚体，由 IL-15Rα、IL-2/15Rβ 及 γc 链组成，IL-15R 与 IL-2R 共享 β 链及 γc 链[1]。IL-15 研发时主要有单体（sIL-15）或单体与 sIL-15Rα 结合形成异二聚体复合物（sIL-15/IL-15Rα）两种形式，并且两者均具有抗肿瘤活性，均已进入Ⅰ/Ⅱ期临床研究阶段。

近年来，越来越多的肿瘤免疫治疗药物相继获批上市，肿瘤免疫治疗受到极大关注，相关疗法包括细胞因子治疗、抗体类治疗［治疗性单克隆抗体、免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）单克隆抗体等］、细胞免疫治疗［嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor T-cell，CAR-T）、嵌合抗原受体 NK 细胞（CAR-NK）等］、肿瘤疫苗、溶瘤病毒等[2]。本文围绕 IL-15 的肿瘤免疫治疗，就近年来 IL-15 在临床研究方向的研究进展作一综述。

收稿日期：2021-07-07；修回日期：2021-12-22
作者简介：丁子文，硕士研究生，研究方向：抗肿瘤药的临床药学研究。
通信作者：张婧妍，助理研究员，研究方向：抗肿瘤药的临床药学研究。
倪娜，副研究员，研究方向：抗肿瘤药的临床药学研究。

1 IL-15 的生理功能

因 IL-15R 与 IL-2R 共享 β 链和 γc 链，IL-15 与 IL-2 有着相似的生物学特性，包括刺激 T 细胞和 NK 细胞增殖活化，诱导 B 细胞合成免疫球蛋白等 [3]。尽管存在上述相似性，但 IL-15 和 IL-2 在体内具有不同的功能，尤其在特异性免疫反应中。例如，IL-2 是调节性 T 细胞发育和存活所必需的，其与活化诱导的细胞死亡（activation induced cell death，AICD）密切相关。然而，IL-15 是维持 NK 细胞和 $CD8^+$ 记忆 T 细胞持久性的主要力量，其不介导而抑制 IL-2 诱导的 AICD[4]。

IL-15 与 IL-2 生理功能上的差别，提示 IL-15 在治疗恶性肿瘤方面可能优于 IL-2。多数情况下，IL-15 与高亲和力配体 IL-15Rα 结合形成复合物，并在多种细胞表面表达。当细胞被激活后，信号经 IL-15/IL-15Rα 反式递呈到表达 β/γc 受体的效应细胞中，主要经 JAK-STAT、PI 3K-AKt 和 RTK-Ras-MAPK 3 条信号通路调节下游效应分子，如 B 淋巴细胞瘤 -2 基因（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）、Bcl-2 家族促凋亡蛋白 Bim、核因子 κB（nuclear factor-κB，NF-κB）、γ 干扰素（interferon-γ，IFN-γ）等发挥作用 [4]。

2 IL-15 的临床研究

临床前的动物试验研究中，IL-15 在研究中的疗效已得到证实，包括前列腺癌、黑色素瘤、结肠癌模型等，提示 IL-15 可能比 IL-2 在癌症治疗中的作用更为有效 [5-6]。研究者对恒河猴持续静脉输注 10 d 剂量为 20 μg/kg/d 的重组人 IL-15（recombinant human IL-15，rhIL-15）后，$CD8^+$ 记忆 T 细胞增加 80 ～ 100 倍 [7]。一项对恒河猴皮下注射 IL-15 的毒理实验显示，给予 IL-15 14 d 后出现可逆性严重中性粒细胞减少、贫血、体质量减轻、全身皮疹及 T 细胞大量扩增等现象 [8]。美国国家癌症研究所对恒河猴静脉输注 12 d 剂量为 10、20、50 μg/kg/d 的 rhIL-15 后，$CD8^+$ 中央型记忆 T 细胞增加 4 倍，$CD8^+$ 效应型记忆 T 细胞增加 6 倍，3/4 级短暂中性粒细胞减少 [9]。

IL-15 可促进 NK 细胞和 T 细胞的增殖、维持 CD8 ＋记忆性 T 细胞的持久性及抑制 AICD 效应，故被认为是一种具有广阔前景的抗肿瘤药物，相关的临床研究也在全球范围内有序开展中，IL-15 的具体给药方案可分为单药治疗和联合用药治疗。

2.1 IL-15 的单药治疗

rhIL-15 的首次人体临床研究是通过静脉推注，在转移性肾细胞癌和黑色素瘤患者中开展的，研究者在患者的外周血中观察到 NK 细胞和 $CD8^+$ 记忆性 T 细胞显著增加，但同时伴有剂量限制毒性 [10]。相关研究表明，静脉推注 rhIL-15 对 $CD8^+$ T 细胞和 NK 细胞有显著作用。研究者在一些晚期癌症患者中发现了 rhIL-15 具有潜在抗肿瘤作用，但观察到的最佳反应是疾病稳定 [11]。在另一项小规模门诊临床研究中，研究者将 rhIL-15 皮下注射到晚期实体肿瘤患者体内，结果显示其耐受性良好，NK 细胞和 $CD8^+$ T 细胞显著增加，无客观临床反应，有几例患者表现出疾病稳定 [12]。

上述研究提示 IL-15 单药治疗方案疗效有限，需考虑其单药治疗疗效受限机制及进一步的改进方案。IL-15 的单药治疗效果可能受到体内 IL-15Rα 表达的限制，而后者是 IL-15 发挥生物活性所必需的。其次，由于 rhIL-15 分子量小，给药后半衰期相对较短。为解决上述问题，相关研究者研发出由 IL-15 蛋白 N72D 突变后结合 IL-15Ra 及 IgG1Fc 共同表达的融合蛋白 ALT-803（又称 N-803），该融合蛋白是一种独特的新型 IL-15 超级激动剂。相关研究显示，此 IL-15 衍生物具有良好的分布和持久性，其治疗潜力优于天然 IL-15[13]。

2.2 IL-15 与 ICIs 联合应用

ICIs，特别是程序性死亡蛋白 -1（programmed death-1，PD-1）抑制剂 / 程序性死亡蛋白配体 -1（programmed death ligand-1，PD-L1）抑制剂，在过去的 10 年中使癌症免疫治疗得到了迅速发展。IL-15 与 PD-1/PD-L1 单抗联合应用比单独用药更有效 [14]。默克尔细胞癌（Merkel cell carcinoma，MCC）

是一种罕见的侵袭性皮肤癌，起源于神经内分泌细胞。PD-L1 单克隆抗体阿维单抗（avelumab）已被美国 FDA 批准用于治疗 MCC，但作为单一疗法无效，临床使用有限。一项个案研究报道了 1 例 71 岁男性 MCC 患者，经阿维单抗联合 ALT-803 和纳米白蛋白结合型紫杉醇（abraxane）治疗后，获得并维持完全缓解，提示将阿维单抗与 ALT-803 联合低 / 中剂量化疗，可能为单独使用阿维单抗治疗无效的 MCC 患者提供一种可行的治疗选择 [15]。

2018 年发表在柳叶刀杂志上的一项 ALT-803 联合 PD-1 单克隆抗体纳武利尤单抗（nivolumab）治疗晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung carcinoma，NSCLC）的Ⅰ b 期临床研究显示，2016 年 1 月 18 日至 2017 年 6 月 28 日期间纳入的 23 例患者中，有 21 例患者接受了 4 个剂量水平的 ALT-803 联合纳武利尤单抗治疗。结果表明，21 例患者中有 29% 获得客观缓解（均为部分缓解），76% 出现疾病控制（疾病稳定和部分缓解）。对 PD-1 耐药的 11 例患者中，91% 获得疾病控制。安全性方面，该研究显示 ALT-803 不增加与纳武利尤单抗相关的免疫介导的不良事件发生风险 [16]。

2.3 IL-15 与治疗性单克隆抗体联合应用

一项皮下注射 rhIL-15 联合阿仑单抗（alemtuzumab）治疗难治性或复发性成人 T 细胞淋巴瘤的 I 期临床研究中，rhIL-15 以标准 3 ＋ 3 剂量递增方案（剂量组 1：0.5 μg/kg，剂量组 2：1 μg/kg，剂量组 3：2 μg/ kg），每周 3 次静脉注射阿仑单抗 30 mg，持续 4 周。所有患者淋巴细胞计数中位数增加 2.1 倍，$CD8^+$ T 细胞增加 2.5 倍，NK 细胞增加 7.2 倍。11 例患者中，总体缓解率为 45%，完全缓解为 2 例，部分缓解为 3 例。但值得注意的是，所有白血病患者在血液中都达到了完全缓解，且研究中无严重不良事件发生 [17]。

一项联合用药的Ⅰ / Ⅱ期的临床研究中，研究者使用利妥昔单抗联合 ALT-803 治疗复发 / 难治性惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤（B-non-hodgkinlymphoma，B-NHL）患者，包括利妥昔单抗难治性患者，结果显示该免疫疗法组合安全、耐受性良好，并可维持持久的临床反应。皮下注射 ALT-803 联合并使用利妥昔单抗可诱导外周血 NK 细胞和 $CD8^+$ T 细胞的持续增殖、扩增和活化，末次 ALT-803 治疗 8 周后 NK 细胞和 T 细胞增加 [18]。该结果提示 ALT-803 与利妥昔单抗联合应用，可增强其在患者体内的肿瘤靶向性，值得开展进一步的研究。

此外，rhIL-15 联合奥滨尤妥珠单抗（obinutuzumab）治疗慢性淋巴细胞白血病与 rhIL-15 联合莫格利组单抗（mogamulizumab）治疗成人 T 细胞白血病的研究也进入临床研究阶段。

2.4 其他联合应用

在 rhIL-15 联合单倍体相合 NK 细胞治疗晚期急性髓系白血病（acute myelocytic leukemia，AML）的首次人体临床研究中，26 例患者在化疗联合单倍体相合 NK 细胞疗法后给予静脉注射 rhIL-15，16 例患者在化疗联合单倍体相合 NK 细胞疗法后给予皮下注射 rhIL-15。结果显示，静脉注射的患者中 32% 获得完全缓解，皮下注射的患者 40% 获得完全缓解 [19]。与给予 IL-2 的临床研究相比，在化疗诱导的淋巴清除后使用 rhIL-15 可使过继转移的单倍体相合供者 NK 细胞的体内扩增率更高 [14]。

卡介苗（bacillus calmette-guerin vaccine，BCG vaccine）作为免疫制剂，被认为是对膀胱癌患者膀胱灌注治疗最有效的药物 [20]。而对卡介苗治疗无反应的非肌层浸润性原位膀胱癌（non muscle-invasive bladder cancer，NMIBC）患者，其治疗选择十分有限。未接受卡介苗的 NMIBC 患者的 Ib 期临床研究表明，在膀胱内给予 ALT-803 和卡介苗可在 9 例受试者中诱导完全缓解，并且患者在持续 24 个月的研究时间内无复发 [21]。Ⅱ / Ⅲ期临床研究显示 ALT-803 ＋卡介苗治疗后，患者在任意时间的完全缓解率为 72%。对于达到完全缓解的患者，维持完全缓解 12 个月的概率为 59%，完全缓解的中位持续时间为 19.2 个月。安全性方面，1% 的患者出现严重不良反应，但均与

治疗无关[22]。对于NMIBC，此前美国FDA曾授予ALT-803治疗该疾病的快速通道资格，并于2019年授予其突破性疗法认定。由此可见，ALT-803在未来膀胱癌的免疫治疗领域潜力巨大。

此外，IL-15还被应用于抗体-细胞因子融合蛋白方向。抗体-细胞因子融合蛋白的优势在于可提高免疫细胞因子的靶向性，减少不良反应。目前针对IL-15，L19-IL15、Anti-GD2-RLI（IL15）和scFv-RD-IL15的临床前研究正在进行中，基于IL-2、IL-12和肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）的融合蛋白，如L19-IL2、anti-CD20-IL2、NHS-IL12、L19-TNF等已进入临床研究阶段[23]。

3 结语

IL-15在NK细胞与$CD8^+$ T细胞的分化和增殖过程中发挥着关键作用。临床前研究数据显示，IL-15作为癌症免疫疗法之一的潜力巨大，目前已开展170多项使用不同IL-15制剂（包括rhIL-15和ALT-803）治疗癌症的临床研究，随着相关临床研究的推进，IL-15在肿瘤免疫治疗中的协同作用仍有待进一步开展。

参考文献：

[1] Bergamaschi C, Jalah R, Kulkarni V, *et al*. Secretion and biological activity of short signal peptide IL-15 is chaperoned by IL-15 receptor alpha *in vivo*[J]. J Immunol, 2009, 183(5): 3064-3072.

[2] 邢续扬，王孝春，何伟. 肿瘤免疫治疗及其药物研发进展[J]. 中国药科大学学报，2021, 52(1): 10-19.

[3] Waldmann TA. The biology of interleukin-2 and interleukin-15: implications for cancer therapy and vaccine design[J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(8): 595-601.

[4] Read KA, Powell MD, McDonald PW, *et al*. IL-2, IL-7, and IL-15: Multistage regulators of CD4(+) T helper cell differentiation[J]. Exp Hematol, 2016, 44(9): 799-808.

[5] Klebanoff CA, Finkelstein SE, Surman DR, *et al*. IL-15 enhances the *in vivo* antitumor activity of tumor-reactive CD8+ T Cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(7): 1969-1974.

[6] Teague RM, Sather BD, Sacks JA, *et al*. Interleukin-15 rescues tolerant CD8+ T cells for use in adoptive immunotherapy of established tumors[J]. Nat Med, 2006, 12(3): 335-341.

[7] Sneller MC, Kopp WC, Engelke KJ, *et al*. IL-15 administered by continuous infusion to rhesus macaques induces massive expansion of CD8+ T effector memory population in peripheral blood[J]. Blood, 2011, 118(26): 6845-6848.

[8] Waldmann TA, Lugli E, Roederer M, *et al*. Safety (toxicity), pharmacokinetics, immunogenicity, and impact on elements of the normal immune system of recombinant human IL-15 in rhesus macaques[J]. Blood, 2011, 117(18): 4787-4795.

[9] Lugli E, Goldman CK, Perera LP, *et al*. Transient and persistent effects of IL-15 on lymphocyte homeostasis in nonhuman primates[J]. Blood, 2010, 116(17): 3238-3248.

[10] Conlon KC, Lugli E, Welles HC, *et al*. Redistribution, hyperproliferation, activation of natural killer cells and CD8 T cells, and cytokine production during first-in-human clinical trial of recombinant human interleukin-15 in patients with cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(1): 74-82.

[11] Conlon KC, Potter EL, Pittaluga S, *et al*. IL15 by continuous intravenous infusion to adult patients with solid tumors in a phase I trial induced dramatic NK-cell subset expansion[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(16): 4945-4954.

[12] Miller JS, Morishima C, McNeel DG, *et al*. A first-in-human phase I study of subcutaneous outpatient recombinant human IL15 (rhIL15) in adults with advanced solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(7): 1525-1535.

[13] Bessard A, Solé V, Bouchaud G, *et al*. High antitumor activity of RLI, an interleukin-15 (IL-15)-IL-15 receptor alpha fusion protein, in metastatic melanoma and colorectal cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8(9): 2736-2745.

[14] Cooley S, He F, Bachanova V, *et al*. First-in-human trial of rhIL-15 and haploidentical natural killer cell therapy for advanced acute myeloid leukemia[J]. Blood Adv, 2019, 3(13): 1970-1980.

[15] Drusbosky L, Nangia C, Nguyen A, *et al*. Complete response to avelumab and IL-15 superagonist N-803 with Abraxane in Merkel cell carcinoma: a case study[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e001098.

[16] Wrangle JM, Velcheti V, Patel MR, *et al*. ALT-803, an IL-15 superagonist, in combination with nivolumab in patients with metastatic non-small cell lung cancer: a non-randomised, open-label, phase 1b trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(5): 694-704.

（下转第104页）

[10] 邓桃妹, 彭灿, 彭代银, 等. 甘草化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的探讨[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2660-2676.
[11] 周静芳, 张维娜, 张云淑, 等. 不同严重程度的寻常性痤疮患者心理及与外周血BDNF/TrKB表达的关系[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2019, 33(4): 383-389.
[12] 李廷利. 从改善睡眠作用研究四逆散的疏肝解郁功效[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(7): 1367-1371.
[13] 缪晓, 王一飞, 耿琳, 等. 白地祛脂合剂联合中医挑治治疗脓疱性痤疮疗效观察[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2016, 32(1): 13.
[14] 耿琳, 李斌, 陈洁, 等. 白地祛脂合剂治疗寻常痤疮临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(1): 49-51.
[15] 郭婉军, 郭冬婕, 明知民, 等. 清肺祛脂方联合夫西地酸乳膏治疗轻中度寻常痤疮的疗效观察[J]. 世界临床药物, 2018, 39(7): 470-474.
[16] 李斌, 张明, 庞惠芳. 清肺祛脂方治疗寻常痤疮的机理研究[J]. 上海中医药大学学报, 2000, 4(2): 30-31.
[17] 鞠强, 李斌, 耿琳, 等. 白地祛脂合剂对人皮脂腺细胞雄激素受体表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(9): 2698-2700.

(编辑：沈佳婕)

(上接第90页)

[17] Miljkovic MD, Conlon KC, Albert J, *et al*. Phase 1 study of subcutaneous recombinant human (rh) interleukin-15 and intravenous alemtuzumab in patients with rrelapsed/refractory T-cell lymphoma[J]. Blood, 2020, 136(S1): 23-24.
[18] Foltz JA, Hess BT, Bachanova V, *et al*. Phase I trial of N-803, an IL15 receptor agonist, with rituximab in patients with indolent non-hodgkin lymphoma[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(12): 3339-3350.
[19] Bachanova V, Cooley S, Defor TE, *et al*. Clearance of acute myeloid leukemia by haploidentical natural killer cells is improved using IL-2 diphtheria toxin fusion protein[J]. Blood, 2014; 123(25): 3855-3863.
[20] 刘建萍 , 龚志勇 . 卡介苗膀胱灌注新进展 [J]. 临床泌尿外科杂志 , 2020, 35(11): 933-938.
[21] Rosser CJ, Tikhonenkov S, Nix JW, *et al*. Safety, tolerability, and long-term clinical outcomes of an IL-15 analogue (N-803) admixed with bacillus Calmette-Guérin (BCG) for the treatment of bladder cancer[J]. Oncoimmunology. 2021, 10(1): 1912885.
[22] Chamie K, Chang S, Gonzalgo ML, *et al*. Phase II/III clinical results of IL-15RαFc superagonist N-803 with BCG in BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) carcinoma *in situ* (CIS) patients[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(S6):510-510.
[23] Hutmacher C, Neri D. Antibody-cytokine fusion proteins: biopharmaceuticals with immunomodulatory properties for cancer therapy[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2019, 141:67-91.

(编辑：史琦琪)