

## IL-1 Ailesi ve İlişkili Hastalıklar

## IL-1 Family and Its Related Diseases

Özgür Mehmet Yis, Güler Buğdaycı

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye



## Özet

İnterlökin-1 aile (IL-1F) üyeleri akut ve kronik inflamasyon ile ilişkilidir ve immün cevapta esaslı bir rol oynar. IL-1 aile üyelerinin biyolojik özellikleri tipik olarak pro-inflamatuardır. IL-1 ailesi 11 üyeye sahiptir ve onların prekürsörlerinin uzunluğuna göre alt ailelere sınıflandırılabilir. Bu çalışma IL-1 aile üyelerini tanıtır ve çeşitli hastalıklarda IL-1 ailesi sitokinlerinin işlevlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İnterlökinler, sitokinler, hastalık, otoimmünite, inflamasyon

## Abstract

The interleukin-1 (IL-1) family of members is associated with acute and chronic inflammation, and plays an essential role in the immune response. The biological properties of IL1family members are typically pro-inflammatory. The IL1 family has 11family members and can be categorized into subfamilies according to the length of their precursor. This review introduces the IL-1 family members and examines functional roles of the IL-1 family cytokines in a variety of diseases.

**Keywords:** Interleukins, cytokines, disease, autoimmunity, inflammation.

## GİRİŞ

İnterlökin-1 ailesi (IL-1F) sitokinleri ve reseptörleri doğal inflamatuvar cevaplarda mediyatördürler ve hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar işlev görürler (1). Bu protein molekülleri fiziki hasar ve invaziv patojenik mikroorganizmalara karşı savunmanın ilk hattı olarak inflamasyon ve immün cevaplarda etkilidirler. IL-1 sitokinler, inflamatuvar ve immünolojik hastalıkların gen ekspresyonlarını uyardığı için başlıca proinflamatuvar sitokinlerdir. Çalışmalarda IL-1 aile üyelerinin sitokin isimleri daha yaygın kullanılır. Tablo 1'de IL-1 aile üyelerinin sitokin isimleri, bağlandıkları reseptörler ve ko-reseptörleri ve immün cevapta oynadıkları rollere göre özellikleri verilmiştir (tablo 1) (2).

IL-1 aile ligandlarının biyolojik özellikleri tipik olarak pro-inflamatuardır. IL-1 ailesi her bir prekürsör için pro-parça uzunluğu ve prekürsörlerinin boyutuna göre de alt aile üyeleri olarak sınıflandırılmaktadır (şekil 1). IL-1 alt ailesi IL-1 ailesinin en uzun pro-parçalarına sahipken IL-36 alt ailesi en kısa pro-parçalara

sahiptir. Aslında IL-1 aile üyelerinden interlökin 1 reseptör antagonist (IL-1Ra), sinyal peptidinin onu kolaylıkla sekrete etmesinden dolayı bu alt aile sınıflamasında sınıflandırılmaz (3).

IL-1 $\alpha$ 

IL-1 $\alpha$  sinyal peptidine sahip değildir ve nükleer DNA'ya bağlanır. İşlenmiş protein yada işlenmemiş prekürsör olarak reseptörü olan IL-1R1'e bağlandıktan sonra ölümü üzerine hücreden salınır. Keratinositler, timik epitelyum, hepatositler, endotel hücreleri, fibroblastlar ve mukus membranların epitelyum hücreleri IL-1 $\alpha$  prekürsörlerinin yapısal elemanlarını içeren başlıca hücrelerdir (3). Ayrıca prekürsör IL-1 $\alpha$  özellikle monositler ve B-lenfositlerde membrana bağlı IL-1 $\alpha$  olarak bulunurlar (4). IL-1 $\alpha$ 'nın otokrin büyüme faktörü olarak etki ettiği düşünülür (5). Steril inflamasyonda önemli bir rol oynar ve pro-inflamatuar bir sitokindir (6, 7). Ayrıca trombositler de IL-1 $\alpha$  içerir ve inme modellerindeki beyin hasarında ve aterosklerozda etkili olduğu gösterilmiştir (8, 9).

Tablo 1: IL-1 aile üyeleri

Sitokin	Aile adı	Reseptör	Ko-Reseptör	Özellik
IL-1 $\alpha$	IL-1F1	IL-1RI	IL-1RAcp	Proinflamatuvar
IL-1 $\beta$	IL-1F2	IL-1RI	IL-1RAcp	Proinflamatuvar
IL-1Ra	IL-1F3	IL-1RI		IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ için antagonist
IL-18	IL-1F4	IL-18Ra	IL-1R $\beta$	Proinflamatuvar
IL-36Ra	IL-1F5	IL-36R		IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ için antagonist
IL-36 $\alpha$	IL-1F6	IL-36R	IL-1RAcp	Proinflamatuvar
IL-37	IL-1F7	IL-18Ra		Anti-inflamatuvar, transkripsiyon düzenleyici faktör
IL-36 $\beta$	IL-1F8	IL-36R	IL-1RAcp	Proinflamatuvar
IL-36 $\gamma$	IL-1F9	IL-36R	IL-1RAcp	Proinflamatuvar
IL-38	IL-1F10	IL-36R		IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ için antagonist
IL-33	IL-1F11	ST2	IL-1RAcp	Proinflamatuvar, transkripsiyon düzenleyici faktör

## IL-1 $\beta$

IL-1 $\beta$  başlıca monositler, makrofajlar, dendritik hücrelerle B-lenfositler ve natürel killer (NK) hücrelerin bir ürünü olarak oldukça inflamatuvar bir sitokindir (10). IL-1 $\beta$  Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar, şizofreni gibi gelişimsel hastalıklar ve hatta yaygın hastalıklara neden olan stres durumlarında önemli rol oynar (11, 12).

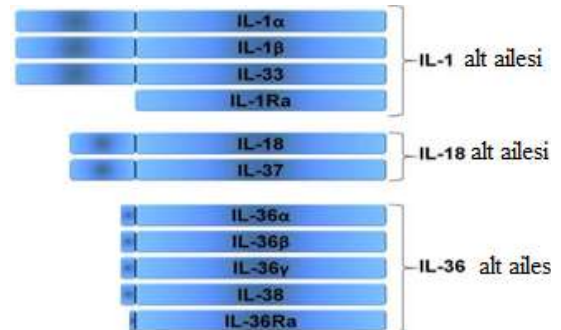
## IL-1Ra

IL-1Ra, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  olarak iki ana subuniti olan bir proteinden oluşan IL-1'in reseptör antagonistidir. Güçlü bir anti-inflamatuvar sitokin olan IL-1Ra, periodontitis, vaginitis, non-Hodgkin lenfoma, gastrik kanser, osteoartrit, prekanseröz lezyonlar ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkilidir (2, 13-19).

## IL-18

IL-1 $\beta$ 'ya benzer şekilde IL-18, biyolojik aktivitesi için kaspaz-1 tarafından işleme gerek duyan inaktif prekürsör olarak sentezlenir. IL-1 $\beta$ 'nın aksine IL-18 prekürsörü, yapısal olarak neredeyse tüm sağlıklı insan ve hayvan hücrelerinde vardır. IL-18'in aktivitesi doğal olarak meydana gelen IL-18 bağlama proteininin (IL-18BP) yüksek afiniteyle varlığı tarafından

dengelebilir. IL-18 T hücrelerinden ve NK hücrelerden interferon- $\gamma$  üretiminde ana rol oynar. İnsanda hastalık şiddetinin artması serbest IL-18 seviyesinin dolaşımda artması ile oluşabilir. Bu durum IL-18BP'ne IL-18'in dengesizliğiyle ilgili olabilir. Birçok otoimmün hastalıkta, miyokardiyal fonksiyonda, amfizemde, metabolik sendromda, psöriyazisde, inflamatuvar barsak hastalığında, hemofagositik sendromda, makrofaj aktivasyon sendromunda, sepsiste ve akut böbrek hasarında IL-18'in bir etkisi gösterilmiştir ve IL-18'in bu etkisi koruyucudur (20).



Şekil 1: IL-1 aile üyelerinin prekürsörlerinin uzunluğuna göre alt aileler.

Tablo 1:IL-36 sitokinler

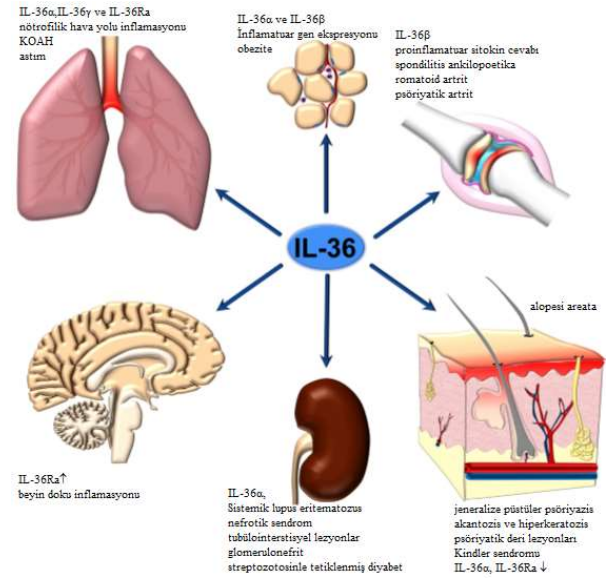
Yeni isimlendirme	Uyarımı	Homoloji IL-1Ra / IL-1β		Tetikleme	Ekspresyon
IL-36Ra	IL-1Rrp2 bağlar ve IL-RAcp engeller	52%	26%		Monositler, B lenfositler, dendritik hücreler, keratinositler, deri, uterus, plasenta, kalp, beyin, böbrek
IL-36α	IL-1Rrp2 bağlar ve IL-RAcp kaydeder NF-κB, MAPK aktivasyonu	24%	30%	IL-17, TNFα, IL-22,EGF	Monositler, T/B lenfositler, dalak, kemik iliği, tonsiller, lenf nodları, deri
IL-36β		27%	31%	IL-36β, IL-17, TNFα, IL-22,EGF, IL-1β	Monositler, T/B lenfositler, kemik iliği, tonsiller, kalp, akciğer, testis, kolon, nöronlar, glia hücreleri
IL-36γ		20%	31%	IL-17, TNFα, IL-22,IL-1, TLR3	Periferel kan lenfositleri, keratinositler, bronş epiteli

### IL-36Ra

IL-36Ra, IL-1Ra ile benzer homolojiyi gösterir ama IL-1Ra'dan yapısal olarak önemli farklılıkları olduğu için IL-1R1 reseptöre bağlanamaz (21). IL-36Ra, IL-36 sitokinlerin (IL-36α, β, γ) antagonistidir. T-helper hücre cevabını uyarma vasıtasıyla immünitenin uyumunda önemli bir rol oynar ve bir çok inflammatuar hastalıkla ilişkidir. IL36RN (IL-36 reseptör antagonist geni resmi sembolü) deki resesif homozigot mutasyonlar jeneralize püstüler psöriyazisin gelişmesi için ana sebeptir. Farelerin derisindeki yoğun IL-36 seviyeleri insan psöriyazis semptomlarına yol açar ancak IL-36Ra-eksik farelerde daha ciddi püstüler psöriyazis gelişir. Bu yüzden IL-36Ra ve IL-36R'nin kombinasyonu ile tedavi IL-36'yı inhibe ederek psöriyazisi iyileştirebilir ve insan derisindeki inflamasyon için ideal bir tedavi stratejisi olabilir(2). IL-36Ra beyinde de anti-inflamatuar sitokin olarak işlev görür(22). IL-36 sitokinler aynı zamanda romatoid artrit, inflammatuar akciğer hastalıkları, obezite, safra kesesi oklüzyon bozuklukları ve kronik glomerulonefritlerin patogeneğinde önemli bir rol oynar. Yapılan çalışmalar IL-36Ra'nın, IL-36 ile ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanışlı olabileceğini göstermiştir (2, 3, 23-25).

### IL-36 sitokinler

Topluca IL-36 sitokinler IL-36α, IL-36β, IL-36γ ve IL-36 reseptör antagonisti (Ra) olarak yeniden adlandırılmıştır (tablo 2) (26). IL-36 sitokinler başlıca keratinositlerde, bronşiyal epitelyumda, beyin dokusunda, monosit ve makrofajlarda eksprese edilir(3). IL-36 sitokinler pro-inflamatuar sitokinlerdir(2).



Şekil 2: IL-36 sitokinlerle ilgili hastalık ve durumlar

IL-36 sitokinler IL-17 ve keratinositlerde TNF ekspresyonu ile sinerjik IL-22 sitokinleri indükleyebilir (27). Ayrıca epidermal büyüme faktör sinyali deride IL-36α ve IL-36β'nin ekspresyonunu düzenler(28). Bu doğrultuda bazal keratinositlerde IL-36α'nın aşırı üretimi psöriyatik deri lezyonlarının karakteristiği olan derinin hiperkeratozisi ve akantozis göstermiştir (29). Bronşiyal epitelyum hücrelerinde IL-36 sitokin ekspresyonu ciddi pro-inflamatuar stimulus oluşturabilir. İnsan akciğer fibroblastlarında IL-36γ, kimokin IL-8 ve Th17 kimokin CCL20 indükler (30). Bu da IL-36 sitokinlerin pro-inflamatuar cevaba ve kısmen nötrofilik hava yolu inflamasyonuna katkı sağlayabilir (3). Şekil 2'de astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), nötrofilik

hava yolu inflamasyonu, obezite, inflamatuvar gen ekspresyonu, proinflamatuvar sitokin cevapları, ankilozan spondilit, romatoid artrit, psöriyatik artrit, beyin doku inflamasyonu, sistemik lupus eritematozus, glomerulonefrit, diyabet, kindler sendromu, püstüler psöriyazis, psöriyatik deri lezyonları gibi hastalık ve durumlarla ilgili IL-36 sitokinler verilmiştir (şekil 2)(31).

### IL-37

Sinyal peptidi eksik olan IL-37 kaspaz-1 yerine sahiptir ve IL-1 $\alpha$  ile IL-33'e benzer şekilde uyarımı takiben nukleusa transloke olur. Kaspaz-1'in inhibisyonu, IL-37'nin nükleer girişini redükte eder(32). IL-37 transkripsiyon düzenleyici faktör ve anti-inflamatuvar etkilere sahiptir(2). IL-37'nin anti-inflamatuvar etkileri sitokinler ve kimokinler ile dendritik hücrelerde gözlenmiştir(33). Makrofajlarda ve diğer epitelyum hücrelerinde IL-37'nin ekspresyonu neredeyse tamamen pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılamaktadır, fakat bu sitokinlerin bolluğu insan kan hücrelerinde endojen IL-37'nin baskılanmasını artırır. IL-37 böylece inflamatuvar ve immün cevabın doğal baskılayıcısı olarak ortaya çıkar(33). IL-37 Toll-like reseptör agonisti ve de IL-1 ve tümör nekrozis faktörü baskılayarak anti-inflamatuvar etki üretir (34).

### IL-38

Solübl IL-1 reseptör tip I (sIL-1RI)'e bağlanabilen IL-38 için, IL-36R de denen IL-38-spesifik reseptör olan IL-1Rrp2'nin reseptör olduğu görülmüştür. IL-38, IL-36R yolağına blokaj yaparak etki etmekte ve IL-36 sitokinleri inhibe etmektedir. Reseptör antagonisti gibi etkisinden dolayı IL-38 anti-inflamatuvar fonksiyona sahiptir(2).

IL-17 eksprese ettiğinden dolayı Th17 hücreler olarak adlandırılan ve T helper-1 (Th-1) ile Th2 hücrelerden farklı olan bu Th17 hücrelerin tanımlanması inflamatuvar süreçlerin daha iyi anlaşılmasını sağladı. Th17 hücreler natürel T-hücre prekürsörlerinden farklı olarak IL-17, IL-22 sitokinler gibi matür hücreler sekrete eder (2, 35). Th17 sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, multiple skleroz, psöriyazis, inflamatuvar barsak hastalığı ve otoimmün troid

hastalıklarının patogeneziyle ilişkilidir(36). Th17 deki IL-38'in etkileri, IL-17 ve IL-22 sekresyonunu baskılayan IL-1R ve IL-36R yolaklarını bloklayarak benzer etki göstermektedir. IL-38 gen polimorfizmi, psöriyatik artrit, ankilozan spondilit ve kardiyovasküler hastalıklar ile de ilişkilidir(2, 37, 38).

### IL-33

TLR1/IL1R süper ailesi reseptörü ST2'ye bağlanan IL-33, yapısal olarak MAP-kinaz yada NF- $\kappa$ B vasıtasıyla klasik sitokin reseptör bağlama ve sinyal için hayati olan C-terminal ucunda  $\beta$ -trefoil yapı taşıyan diğer IL-1F üyelerine benzer(39, 40). IL-1RAcP ve T1/ST2 ye heterotrimerik bağlanma vasıtasıyla IL-33 etkisini gösterir ve uyarlanabilir Tip-2 immün cevap oluşturur(41). C-terminal sitokin domeinine ilaveten nükleusta heterokromatin bağlamasına izin veren, N-terminalinde kromatin bağlama domeini ve bir nükleer lokalizasyon dizilimi içerdiği için IL-33 multifonksiyonel protein olarak tanımlanır(42). IL-33'ün anlaşılması zor bir transkripsiyonel repressör olarak etki ettiği düşünülür ve solübl-IL-33 tuzak reseptör, sST2 ve IL-6 transkripsiyonunu baskılayarak etki edebilir ve ekspresyonunu tetikleyerek IL-13-geninin düzenleyici domeinine bağlanabilir(43-45). İmmün sisteme tehlike uyarım alarmı olarak etki ettiğine inanılan IL-33, sabit şartlar altında nükleusta ham yapıda bulunur ve ST2'ye ekstraselüler bağlanma için sinyalizasyon gerektirir(41). Aslında IL-33 hızlıca örneğin enfeksiyon, yaralanma ve inflamasyon ve astımlı akciğerde sadece aktif enfeksiyon sırasındave influenza enfeksiyonunu takiben saptanan inflamasyon gibi stres şartlarına cevapta hasarlı hücreden pasif olarak salınır(46-48).

IL-33 ilk kez transkripsiyonel baskılayıcı olarak etki ettiği nükleer faktör yüksek endotelial venül (NF-HEV) de tanımlandığından beri, akciğer, gastrointestinal kanal, deri ve beyinde gösterilmiştir ve bu nonhemapoetik dokularda sitokini ifade eder(39, 42) . Mukozal epitelyum hücrelerde, fibroblastlarda, keratinositlerde, düz kas hücrelerinde, endotelial hücrelerde rapor edilmiştir ve böylece sadece pasif bir bariyer değil immün sistemin aktif bir parçası olarak böyle hücrelerin gelişimini destekler(41, 49). Son zamanlarda mast hücreleri, dendritik hücreler,

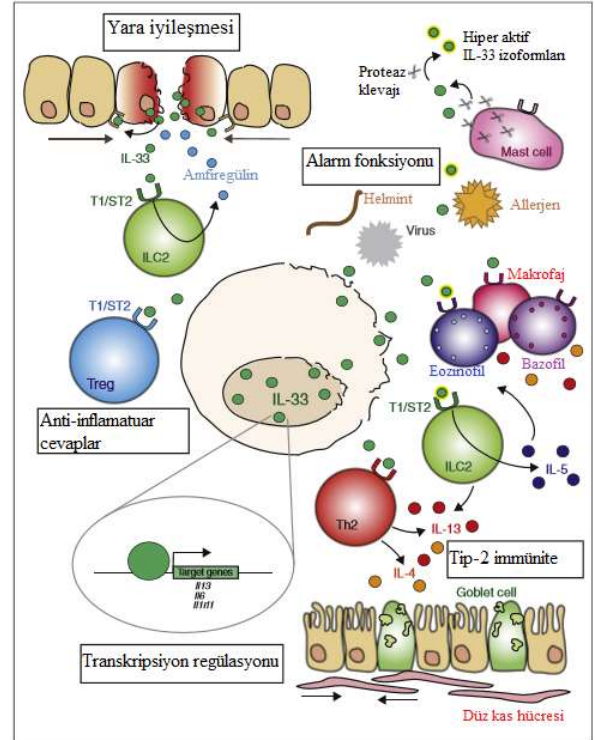
makrofajlar ve monositler dahil hemapoetik kökenli hücrelerin IL-33 ekspresye ettiği gösterilmiştir(50-53).

IL-33'ün ana etkisi ILC2(54), Th2 ve M2 polarize makrofajların aktivasyonu ve akümüasyonu dahil T1/ST2'ye bağlanarak Tip-2 immüniteyi uyarmaktır. IL-1 aile üyeleri tipik olarak biyolojik aktif sitokin oluşturmak için kaspaz-1 ile ayrılıp aktifleşme gerektirir(41). 30 kDa peptid olarak sentez edilen IL-33, 18 kDa'luk olgun peptid oluşturmak için IL-1-like domeininde kaspaz-1 alanında yarıldığı düşünülürdü (55). Fakat daha sonra in vivo biyolojik aktivite için IL-33'ün kaspaz klevajı gerektirmediği ve IL-33'ün proteaz işleminin oldukça aktif izoformlar üretebileceği gösterilmiştir (56). Nötrofiller (elastaz ve katepsin dahil proteazlar) ve mast hücreleri(serin proteaz, kimaz ve triptaz) tarafından üretilen kendi enzimleri ile IL-33 aktivitesini artırabilir(41, 57, 58). Mast hücreleri akciğerde ve alerjik inflamasyonda, nötrofiller viral enfeksiyonda proteazları ile IL-33 cevabını düzenler. Bütün uyarılarda olduğu gibi, IL-33 sinyalini düzenlemek ve aşırı hasara sebep olan inflamasyonu önlemek için katı bir kontrol mekanizması gereklidir. Bu nedenle spesifik kaspaz, onun apoptozis sırasındaki uyarı fonksiyonunu bastırarak IL-33 sinyalini kontrol eder(41, 44). Ev tozu mayt alerjenleriyle uyarı üzerine, mast hücrelerinden kimazların salınımı ve IL-33 klevajı ile ST2'den ayrılmasına neden olarak IL-33 uyarımını kontrol eder(59). Ayrıca oksidasyon ile hızlıca inaktive olan IL-33 bu şekilde Akciğer inflamasyonunda, oksidasyonun bir switch gibi kullanılmasıyla kontrol edilir. IL-33'ün oksidasyonu ST2 bağlanma yeri bozulur ve IL-33 sinyali sonlanır. Bu oksidasyon mekanizması fungal alerjenle karşılaşmış akciğerde ve astımlı hastanın tükürüğünde gözlenmiştir. Eğer akciğer inflamasyonu artarsa bu oksidasyonla kontrol mekanizması bozulur(47).

IL-33/ST2 aksı atopik dermatit, astım, inflamatuvar barsak hastalığı ve artrit dahil immünopatolojik bozukluklarla ilişkilidir(60-62). Ayrıca IL-33 kardiyak hastalıklarda koruyucu etkilere sahiptir(63). IL-33/ ST2'ye bağlanarak hücrelerin doğasında olanı başlatmak ve IL-4, IL-5, IL-13 ile tip 2 immün cevap oluşturması IL-33'ün en karakteristik etkisidir. IL-33'e cevaben

mast hücreleri ve bazofiller aktive olur ve artmış Tip-2 sitokin üretimi ortaya çıkar. İlâveten IL-33 nötrofil ve antiviral T hücre cevapları dahil Th17 ve Th1 aracılı inflamasyonu kontrol eder(41).

Barsaklarda IL-33'ün pre-dominant kaynağı intestinal epitelyum hücreleridir. Barsakta parazitlerin atılmasında, inflamatuvar barsak hastalığında, ülseratif kolitte ST2 ile birlikte etkilidir. IL-33 ekspresyonu ve salınımı parazitler tarafından hasarlanan epitelyumdan indüklenir. IL-33, barsaktan helmintlerin temizlenmesi için IL-13 sekresyonu vasıtasıyla ILC2'yi aktive eder (şekil 3) (41, 54, 61).



**Şekil 3:** İmmün sistemde IL-33'ün çok yönlü etkileri. IL-33 inflamasyonu regüle etmede multipl fonksiyona sahiptir. Alarm fonksiyonu: hücrel nekroz üzerine IL-33 salınır ve tehlikeyi ve hasarlı immün sistemi uyarır.IL-33 helmint yada viral enfeksiyon sırasında ve alerjik maruziyet ardından salınır. Tip2 immünite: T1/St2 bağlama vasıtasıyla IL-33, ILC2, Th2 hücreleri, eozinofilleri, makrofajları ve bazofilleri aktifler ve toplar; tip2 sitokin üretimini epitelyal ve goblet hücre hiperplazisini, mukus üretimi ve düz kas kontraksiyonunu indükler. Alerjenle maruziyet genişletilmiş tesirle IL-33 üreten izoformları ayıran mast hücreleri tarafından serin proteazın salınımı indüklenir. Transkripsiyon regülasyonu: IL-33, onu kromatine bağlayan ve IL-6,13 ve sST2 kodlama dahil hedef genlerin ekspresyonunu kontrol ettiği gösterilmiş nükleer bir role sahiptir. Anti-inflamatuar cevaplar: IL-33 TGFβ için, gelişen farklılaşma ve T hücre kontrol fonksiyonu için kofaktör olarak etki eder. Yara iyileşmesi: IL-33 re-epitelizasyonu indükleyerek ve amfiregülin üretimi gibi ILC2 cevabı geliştirerek yara yerinde salınır.

IL-33 akciğerde, deride, barsakta yara iyileşmesinin önemli bir düzenleyicisidir. IL-33 seviyesi yara yerinde artar. Eksojen IL-33 uygulaması kollajen, fibronektin gibi ekstraselüler matriks bileşenlerin birikimiyle yara iyileşmesini destekler. IL-33 çelişkili olarak yara yerinde makrofajların birikimini de destekler. IL-33 yara yerinde epitelyal hiperplazi ile birlikte nötrofillerin proliferasyonu ile antibakteriyel etki de sağlar(41, 64). Doğrudan yara iyileşmesine ilaveten kutanöz yaralarda IL-33, yara pıhtılaşması ve re-epitelizasyonu indükleyen ILC2 cevabı başlatır. İnfluenza enfeksiyonu sonrasında ILC2 amfiregülin (epitelyal büyüme faktörü) sekresyonu vasıtasıyla re-epitelizasyon oluşturur(65).

Anti-viral immünite hem Th1 hem de Th2 immün cevabı gerektirir ve bunun dengesi için IL-33 önemli rol oynar. IL-33'ün güçlü antiviral CD8 T hücre cevabı için gerekli olduğu gösterilmiştir(66). Viral olarak artan IL-33, ILC2'yi aktive eder ve IL-13 sekrete eder. Bu da astımlı hastada Tip 2 alerjik immüniteyi teşvik eder ve aşırı hava yolu cevabı oluşturur(67). Farklı olarak HSV2 enfeksiyonunda vajinal mikrobiyota disbiyosise de ILC2 infiltrasyonu sonucu virüsün temizlenmesini geciktirerek iyileşmeye engel olur(68).

İnflamatuar immün cevapta IL-33'ün rolü karmaşıktır. IL-33, akciğerde, ILC2, Th2 hücreleri, IL-5, IL-13 ve eozinofiliyi indükler. Deride nötrofilleri, ILC2, Th2 hücreleri, mast hücreleri birikir ve TNF $\alpha$  üretimini tetikler(41). Peritoneal kavite içinde anti-inflamatuar sitokin IL-10 üretmek için B hücreleri uyarır(69). IL-33 astım, dermatit, rinit, alerji ve diğer Tip 2 bozukluklarda gelecek vadeden bir terapötik ajandır. Bunun aksine IL-33 yara iyileşmesi, anti-viral immünite, kardiyovasküler hastalıklar için koruyucu bir rol oynar. IL-33'e karşı geliştirilen monoklonal antikolar deneysel alerjik astım ve alerjik rinit belirtilerini iyileştirmiştir. Farklı bir modelde T1/ST2 antikoru IL-33 bloklayarak Th2 cevabı inhibe etmiş ve anti-inflamatuar etkili olmuştur. İlgili çekici bir terapötik yolda akciğerde proteaz inhibitörleri kullanarak IL-33 etkilerini bloklayabilir(41, 70).

## SONUÇ

İnterlökin 1 ailesi başlıca inflamasyonu uyarır ve

spesifik kazanılmış immün cevabı geliştirir. IL-1Ra ve IL-36Ra gibi bazı üyeleri de inflamasyon üzerinde bir duraklama oluşturur. Bu alanda yapılan bilimsel araştırmaların sonuçları IL-1 aile üyelerinin biyolojik fonksiyonlarının immün cevaba bağlı oluşan hastalıkların patogenezinin anlaşılmasına ve bir çok hastalığın tedavisine katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Ballak DB, Stienstra R, Tack CJ, Dinarello CA, and van Diepen JA. IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: Focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cytokine* 2015; 75(2): 280-290.
2. Yuan X, Peng X, Li Y, and Li M. Role of IL-38 and its related cytokines in inflammation. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 807976.
3. Veerdonk F and Netea M. New Insights in the Immunobiology of IL-1 Family Members. *Frontiers in Immunology* 2013; 4(167).
4. Kurt-Jones EA, Beller DI, Mizel SB, and Unanue ER. Identification of a membrane-associated interleukin 1 in macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1985; 82(4): 1204-1208.
5. Horai R, Asano M, Sudo K, Kanuka H, Suzuki M, Nishihara M, Takahashi M, and Iwakura Y. Production of Mice Deficient in Genes for Interleukin (IL)-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha/\beta$ , and IL-1 Receptor Antagonist Shows that IL-1 $\beta$  Is Crucial in Turpentine-induced Fever Development and Glucocorticoid Secretion. *The Journal of Experimental Medicine* 1998; 187(9): 1463-1475.
6. Cohen I, Rider P, Carmi Y, Braiman A, Dotan S, White MR, Voronov E, Martin MU, Dinarello CA, and Apte RN. Differential release of chromatin-bound IL-1 $\alpha$  discriminates between necrotic and apoptotic cell death by the ability to induce sterile inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010; 107(6): 2574-2579.
7. Rider P, Carmi Y, Guttman O, Braiman A, Cohen I, Voronov E, White MR, Dinarello CA, and Apte RN. IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$  Recruit Different Myeloid Cells and Promote Different Stages of Sterile Inflammation. *The Journal of Immunology* 2011; 187(9): 4835-4843.
8. Thornton P, McColl BW, Greenhalgh A, Denes A, Allan SM, and Rothwell NJ. Platelet interleukin-1 $\alpha$  drives cerebrovascular inflammation. *Blood* 2010; 115(17): 3632-3639.
9. Gawaz M, Brand K, Dickfeld T, Pogatsa-Murray G, Page S, Bogner C, Koch W, Schömig A, and Neumann F-J. Platelets induce alterations of chemotactic and adhesive properties of endothelial cells mediated through an interleukin-1-dependent mechanism. Implications for atherogenesis. *Atherosclerosis*; 148(1): 75-85.
10. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1 $\beta$  as the gatekeeper of inflammation. *European Journal of Immunology* 2011; 41(5): 1203-1217.
11. Meyer U. Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. *Brain, Behavior, and Immunity* 2011; 25(8): 1507-1518.
12. Goshen I and Yirmiya R. Interleukin-1 (IL-1): A central regulator of stress responses. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2009; 30(1): 30-45.

13. Ding C, Zhao L, Sun Y, Li L, and Xu Y. Interleukin-1 receptor antagonist polymorphism (rs2234663) and periodontitis susceptibility: A meta-analysis. *Archives of Oral Biology* 2012; 57(6): 585-593.
14. Fichorova RN, Lai J-J, Schwartz JL, Weiner DH, Mauck CK, and Callahan MM. Baseline variation and associations between subject characteristics and five cytokine biomarkers of vaginal safety among healthy non-pregnant women in microbicide trials. *Cytokine* 2011; 55(1): 134-140.
15. Hosgood HD, Purdue MP, Wang SS, Zheng T, Morton LM, Lan Q, Menashe I, Zhang Y, Cerhan JR, Grulich A, Cozen W, Yeager M, Holford TR, Vajdic CM, Davis S, Leaderer B, Krickler A, Schenk M, Zahm SH, Chatterjee N, Chanock SJ, Rothman N, Hartge P, and Armstrong B. A pooled analysis of three studies evaluating genetic variation in innate immunity genes and non-Hodgkin lymphoma risk. *British Journal of Haematology* 2011; 152(6): 721-726.
16. Persson C, Canedo P, Machado JC, El-Omar EM, and Forman D. Polymorphisms in Inflammatory Response Genes and Their Association With Gastric Cancer: A HuGE Systematic Review and Meta-Analyses. *Am. J. Epidemiol.* 2011; 173(3): 259-270.
17. Kerkhof HJM, Doherty M, Arden NK, Abramson SB, Attur M, Bos SD, Cooper C, Dennison EM, Doherty SA, Evangelou E, Hart DJ, Hofman A, Javaid K, Kerna I, Kisand K, Kloppenburg M, Krasnokutsky S, Maciewicz RA, Meulenbelt I, Muir KR, Rivadeneira F, Samuels J, Sezgin M, Slagboom E, Smith AJP, Spector TD, Tamm A, Tamm A, Uitterlinden AG, Wheeler M, Zhai G, Zhang W, van Meurs JBJ, and Valdes AM. Large-scale meta-analysis of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms on risk of radiographic hip and knee osteoarthritis and severity of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2011; 19(3): 265-271.
18. Peleteiro B, Lunet N, Carrilho C, Durães C, Machado JC, La Vecchia C, and Barros H. Association Between Cytokine Gene Polymorphisms and Gastric Precancerous Lesions: Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2010; 19(3): 762-776.
19. Corleto VD, Pagnini C, Margagnoni G, Guagnozzi D, Torre MS, Martorelli M, Latiano A, Annese V, Caprilli R, and Delle Fave G. IL-1 $\beta$ -511 and IL-1RN\*2 polymorphisms in inflammatory bowel disease: An Italian population study and meta-analysis of European studies. *Digestive and Liver Disease* 2010; 42(3): 179-184.
20. Dinarello CA, Novick D, Kim S, and Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 Binding Protein. *Frontiers in Immunology* 2013; 4: 289.
21. Dunn EF, Gay NJ, Bristow AF, Gearing DP, O'Neill LAJ, and Pei XY. High-Resolution Structure of Murine Interleukin 1 Homologue IL-1F5 Reveals Unique Loop Conformations for Receptor Binding Specificity. *Biochemistry* 2003; 42(37): 10938-10944.
22. Costelloe C, Watson M, Murphy A, McQuillan K, Loscher C, Armstrong ME, Garlanda C, Mantovani A, O'Neill LAJ, Mills KHG, and Lynch MA. IL-1F5 mediates anti-inflammatory activity in the brain through induction of IL-4 following interaction with SIGIRR/TIR8. *Journal of Neurochemistry* 2008; 105(5): 1960-1969.
23. Ramadas RA, Ewart SL, Iwakura Y, Medoff BD, and LeVine AM. IL-36 $\alpha$  Exerts Pro-Inflammatory Effects in the Lungs of Mice. *PLOS ONE* 2012; 7(9): e45784.
24. Asseldonk EJP, Stienstra R, Koenen TB, Tits LHJ, Joosten LAB, Tack CJ, and Netea MG. The Effect of the Interleukin-1 Cytokine Family Members IL-1F6 and IL-1F8 on Adipocyte Differentiation. *Obesity* 2010; 18(11): 2234-2236.
25. Leonhardt J, Stanulla M, von Wasielewski R, Skokowa J, Kübler J, Ure BM, and Petersen C. Gene expression profile of the infective murine model for biliary atresia. *Pediatric Surgery International* 2006; 22(1): 84-89.
26. Gresnigt MS and van de Veerdonk FL. Biology of IL-36 cytokines and their role in disease. *Semin Immunol* 2013; 25(6): 458-65.
27. Carrier Y, Ma H-L, Ramon HE, Napierata L, Small C, O'Toole M, Young DA, Fouser LA, Nickerson-Nutter C, Collins M, Dunussi-Joannopoulos K, and Medley QG. Inter-Regulation of Th17 Cytokines and the IL-36 Cytokines <em>In Vitro</em> and <em>In Vivo</em>: Implications in Psoriasis Pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*; 131(12): 2428-2437.
28. Franzke C-W, Cobzaru C, Triantafyllopoulou A, Löffek S, Horiuchi K, Threadgill DW, Kurz T, van Rooijen N, Bruckner-Tuderman L, and Blobel CP. Epidermal ADAM17 maintains the skin barrier by regulating EGFR ligand-dependent terminal keratinocyte differentiation. *The Journal of Experimental Medicine* 2012; 209(6): 1105-1119.
29. Blumberg H, Dinh H, Trueblood ES, Pretorius J, Kugler D, Weng N, Kanaly ST, Towne JE, Willis CR, Kuechle MK, Sims JE, and Peschon JJ. Opposing activities of two novel members of the IL-1 ligand family regulate skin inflammation. *The Journal of Experimental Medicine* 2007; 204(11): 2603-2614.
30. Chustz RT, Nagarkar DR, Poposki JA, Favoreto S, Avila PC, Schleimer RP, and Kato A. Regulation and Function of the IL-1 Family Cytokine IL-1F9 in Human Bronchial Epithelial Cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45(1): 145-153.
31. Gresnigt MS and van de Veerdonk FL. Biology of IL-36 cytokines and their role in disease. *Seminars in Immunology* 2013; 25(6): 458-465.
32. Sharma S, Kulk N, Nold MF, Gräf R, Kim S-H, Reinhardt D, Dinarello CA, and Bufler P. The IL-1 Family Member 7b Translocates to the Nucleus and Down-Regulates Proinflammatory Cytokines. *The Journal of Immunology* 2008; 180(8): 5477-5482.
33. Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, Palmer BE, Bufler P, and Dinarello CA. Interleukin 37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. *Nature immunology* 2010; 11(11): 1014-1022.
34. Dinarello C, Arend W, Sims J, Smith D, Blumberg H, O'Neill L, Goldbach-Mansky R, Pizarro T, Hoffman H, Bufler P, Nold M, Ghezzi P, Mantovani A, Garlanda C, Boraschi D, Rubartelli A, Netea M, van der Meer J, Joosten L, Mandrup-Poulsen T, Donath M, Lewis E, Pfeilschifter J, Martin M, Kracht M, Muehl H, Novick D, Lukic M, Conti B, Solinger A, Kelk P, van de Veerdonk F, and Gabel C. IL-1 family nomenclature. *Nature immunology* 2010; 11(11): 973-973.
35. Burgler S, Ouaked N, Bassin C, Basinski TM, Mantel P-Y, Siegmund K, Meyer N, Akdis CA, and Schmidt-Weber CB. Differentiation and functional analysis of human TH17 cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 123(3): 588-595.e7.
36. Sims JE and Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* 2010; 10(2): 89-102.
37. Rahman P, Sun S, Peddle L, Snelgrove T, Melay W, Greenwood C, and Gladman D. Association between the interleukin-1 family gene cluster and psoriatic arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2006; 54(7): 2321-2325.

38. Guo ZS, Li C, Lin ZM, Huang JX, Wei QJ, Wang XW, Xie YY, Liao ZT, Chao SY, and Gu JR. Association of IL-1 gene complex members with ankylosing spondylitis in Chinese Han population. *International Journal of Immunogenetics* 2010; 37(1): 33-37.
39. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, Zurawski G, Moshrefi M, Qin J, Li X, Gorman DM, Bazan JF, and Kastelein RA. IL-33, an Interleukin-1-like Cytokine that Signals via the IL-1 Receptor-Related Protein ST2 and Induces T Helper Type 2-Associated Cytokines. *Immunity*; 23(5): 479-490.
40. Lingel A, Weiss TM, Niebuhr M, Pan B, Appleton BA, Wiesmann C, Bazan JF, and Fairbrother WJ. Structure of IL-33 and Its Interaction with the ST2 and IL-1RACP Receptors&#x2014;Insight into Heterotrimeric IL-1 Signaling Complexes. *Structure*; 17(10): 1398-1410.
41. Hardman C and Ogg G. Interleukin-33, friend and foe in type-2 immune responses. *Curr Opin Immunol* 2016; 42: 16-24.
42. Carriere V, Roussel L, Ortega N, Lacorre D-A, Americh L, Aguilar L, Bouche G, and Girard J-P. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007; 104(1): 282-287.
43. Roussel L, Erard M, Cayrol C, and Girard JP. Molecular mimicry between IL-33 and KSHV for attachment to chromatin through the H2A–H2B acidic pocket. *EMBO reports* 2008; 9(10): 1006-1012.
44. Shao D, Perros F, Caramori G, Meng C, Dormuller P, Chou P-C, Church C, Papi A, Casolari P, Welsh D, Peacock A, Humbert M, Adcock IM, and Wort SJ. Nuclear IL-33 regulates soluble ST2 receptor and IL-6 expression in primary human arterial endothelial cells and is decreased in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2014; 451(1): 8-14.
45. Ni Y, Tao L, Chen C, Song H, Li Z, Gao Y, Nie J, Piccioni M, Shi G, and Li B. The Deubiquitinase USP17 Regulates the Stability and Nuclear Function of IL-33. *International Journal of Molecular Sciences* 2015; 16(11): 26063.
46. Moussion C, Ortega N, and Girard J-P. The IL-1-Like Cytokine IL-33 Is Constitutively Expressed in the Nucleus of Endothelial Cells and Epithelial Cells In Vivo: A Novel 'Alarmin'? *PLOS ONE* 2008; 3(10): e3331.
47. Cohen ES, Scott IC, Majithiya JB, Rapley L, Kemp BP, England E, Rees DG, Overed-Sayer CL, Woods J, Bond NJ, Veyssier CS, Embrey KJ, Sims DA, Snaith MR, Vousden KA, Strain MD, Chan DT, Carmen S, Huntington CE, Flavell L, Xu J, Popovic B, Brightling CE, Vaughan TJ, Butler R, Lowe DC, Higazi DR, Corkill DJ, May RD, Sleeman MA, and Mustelin T. Oxidation of the alarmin IL-33 regulates ST2-dependent inflammation. *Nat Commun* 2015; 6: 8327.
48. Goffic RL, Arshad MI, Rauch M, L'Helgoualc'h A, Delmas B, Piquet-Pellorce C, and Samson M. Infection with Influenza Virus Induces IL-33 in Murine Lungs. 2011; 45(6): 1125-1132.
49. Hardman CS, Panova V, and McKenzie AN. IL-33 citrine reporter mice reveal the temporal and spatial expression of IL-33 during allergic lung inflammation. *Eur J Immunol* 2013; 43(2): 488-98.
50. Hsu C-L and Bryce PJ. Inducible IL-33 Expression by Mast Cells Is Regulated by a Calcium-Dependent Pathway. *The Journal of Immunology* 2012; 189(7): 3421-3429.
51. Williams JW, Tjota MY, Clay BS, Vander Lugt B, Bandukwala HS, Hrusch CL, Decker DC, Blaine KM, Fixsen BR, Singh H, Sciammas R, and Sperling AI. Transcription factor IRF4 drives dendritic cells to promote Th2 differentiation. *Nat Commun* 2013; 4: 2990.
52. Nile CJ, Barksby E, Jitprasertwong P, Preshaw PM, and Taylor JJ. Expression and regulation of interleukin-33 in human monocytes. *Immunology* 2010; 130(2): 172-180.
53. Polumuri SK, Jayakar GG, Shirey KA, Roberts ZJ, Perkins DJ, Pitha PM, and Vogel SN. Transcriptional Regulation of Murine IL-33 by TLR and Non-TLR Agonists. *The Journal of Immunology* 2012; 189(1): 50-60.
54. Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, Langford TKA, Bucks C, Kane CM, Fallon PG, Pannell R, Jolin HE, and McKenzie ANJ. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010; 464(7293): 1367-1370.
55. Cayrol C and Girard J-P. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009; 106(22): 9021-9026.
56. Snelgrove RJ, Gregory LG, Peiró T, Akthar S, Campbell GA, Walker SA, and Lloyd CM. Alternaria-derived serine protease activity drives IL-33–mediated asthma exacerbations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014; 134(3): 583-592.e6.
57. Lefrançois E, Roga S, Gautier V, Gonzalez-de-Peredo A, Monsarrat B, Girard J-P, and Cayrol C. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012; 109(5): 1673-1678.
58. Lefrançois E, Duval A, Mirey E, Roga S, Espinosa E, Cayrol C, and Girard J-P. Central domain of IL-33 is cleaved by mast cell proteases for potent activation of group-2 innate lymphoid cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2014; 111(43): 15502-15507.
59. Waern I, Lundquist A, Pejler G, and Wernersson S. Mast cell chymase modulates IL-33 levels and controls allergic sensitization in dust-mite induced airway inflammation. *Mucosal Immunol* 2013; 6(5): 911-920.
60. Kurowska-Stolarska M, Kewin P, Murphy G, Russo RC, Stolarski B, Garcia CC, Komai-Koma M, Pitman N, Li Y, McKenzie ANJ, Teixeira MM, Liew FY, and Xu D. IL-33 Induces Antigen-Specific IL-5<sup>+</sup> T Cells and Promotes Allergic-Induced Airway Inflammation Independent of IL-4. *The Journal of Immunology* 2008; 181(7): 4780-4790.
61. Pastorelli L, Garg RR, Hoang SB, Spina L, Mattioli B, Scarpa M, Fiocchi C, Vecchi M, and Pizarro TT. Epithelial-derived IL-33 and its receptor ST2 are dysregulated in ulcerative colitis and in experimental Th1/Th2 driven enteritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010; 107(17): 8017-8022.
62. Xu D, Jiang H-R, Kewin P, Li Y, Mu R, Fraser AR, Pitman N, Kurowska-Stolarska M, McKenzie ANJ, McInnes IB, and Liew FY. IL-33 exacerbates antigen-induced arthritis by activating mast cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008; 105(31): 10913-10918.
63. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S-i, Solomon SD, Rouleau J-L, and Lee RT. Expression and Regulation of ST2, an Interleukin-1 Receptor Family Member, in Cardiomyocytes and Myocardial Infarction. *Circulation* 2002; 106(23): 2961-2966.
64. Yin H, Li X, Hu S, Liu T, Yuan B, Ni Q, Lan F, Luo X, Gu H, and Zheng F. IL-33 promotes Staphylococcus aureus-infected wound healing in mice. *International Immunopharmacology* 2013; 17(2): 432-438.
65. Monticelli LA, Sonnenberg GF, Abt MC, Alenghat T, Ziegler CGK, Doering TA, Angelosanto JM, Laidlaw BJ,



- Yang CY, Sathaliyawala T, Kubota M, Turner D, Diamond JM, Goldrath AW, Farber DL, Collman RG, Wherry EJ, and Artis D. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol* 2011; 12(11): 1045-1054.
66. Bonilla WV, Fröhlich A, Senn K, Kallert S, Fernandez M, Johnson S, Kreuzfeldt M, Hegazy AN, Schrick C, Fallon PG, Klemenz R, Nakae S, Adler H, Merkler D, Löhning M, and Pinschewer DD. The Alarmin Interleukin-33 Drives Protective Antiviral CD8<sup>+</sup> T Cell Responses. *Science* 2012; 335(6071): 984-989.
67. Jackson DJ, Makrinioti H, Rana BMJ, Shamji BWH, Trujillo-Torralbo M-B, Footitt J, Jerico d-R, Telcian AG, Nikonova A, Zhu J, Aniscenko J, Gogsadze L, Bakhsholiani E, Traub S, Dhariwal J, Porter J, Hunt D, Hunt T, Hunt T, Stanciu LA, Khaitov M, Bartlett NW, Edwards MR, Kon OM, Mallia P, Papadopoulos NG, Akdis CA, Westwick J, Edwards MJ, Cousins DJ, Walton RP, and Johnston SL. IL-33-Dependent Type 2 Inflammation during Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations In Vivo. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190(12): 1373-1382.
68. Oh JE, Kim B-C, Chang D-H, Kwon M, Lee SY, Kang D, Kim JY, Hwang I, Yu J-W, Nakae S, and Lee HK. Dysbiosis-induced IL-33 contributes to impaired antiviral immunity in the genital mucosa. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016; 113(6): E762-E771.
69. Sattler S, Ling G-S, Xu D, Husaarts L, Romaine A, Zhao H, Fossati-Jimack L, Malik T, Cook HT, Botto M, Lau Y-L, Smits HH, Liew FY, and Huang F-P. IL-10-producing regulatory B cells induced by IL-33 (BregIL-33) effectively attenuate mucosal inflammatory responses in the gut. *Journal of Autoimmunity* 2014; 50: 107-122.
70. Mizutani N, Nabe T, and Yoshino S. Interleukin-33 and alveolar macrophages contribute to the mechanisms underlying the exacerbation of IgE-mediated airway inflammation and remodelling in mice. *Immunology* 2013; 139(2): 205-18.