

Beata Tokarz-Deptuła<sup>\*1</sup>, Tymoteusz Miller<sup>1</sup>, Wiesław Deptuła<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Nauk Przyrodniczych, Uniwersytet Szczeciński,  
71-412 Szczecin, ul. Felczaka 3c

Wpłynęło w kwietniu 2011 r.

1. Wprowadzenie. 2. Charakterystyka interleukin zaliczanych do rodziny IL-1. 2.1. IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  oraz IL-1Ra. 2.2. IL-1F5, IL-1F6, IL-1F8, IL-1F9, IL-1F10. 2.3. IL-18. 2.4. IL-33. 2.5. SIGIRR. 2.6. IL-36 i IL-37. 3. Podsumowanie

### The interleukin-1 family of cytokines

**Abstract:** Interleukins, proteins, forming of groups within cytokines, i.a. serve as communication links between the immune system cells, and form an important element of both innate and adaptive immunity. 15 cytokines belonging to the interleukin-1 family have been described and characterized which are related to interleukins synthesis site and cooperation with other cytokines or factors playing significant role in immune system reaction.

1. Introduction. 2. Characteristics and significance of interleukin-1 family of cytokines. 2.1. IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$  and IL-1Ra. 2.2. IL-1F5, IL-1F6, IL-1F8, IL-1F9, IL-1F10. 2.3. IL-18. 2.4. IL-33. 2.5. SIGIRR. 2.6. IL-36 i IL-37. 3. Summary

**Słowa kluczowe:** cytokiny, interleukiny, rodzina IL-1

**Key words:** cytokines, interleukins, IL-1 family

## 1. Wprowadzenie

Interleukiny (IL) tworzą jedną z grup cytokin, służącą m.in. do komunikowania się komórek układu odpornościowego, które stanowią elementy odporności wrodzonej i nabytej [7]. Są to substancje o charakterze białkowym, produkowane głównie przez leukocyty, choć również przez inne elementy makroorganizmu np.: IL-33 produkowana jest przez fibroblasty, komórki endotelialne, komórki tłuszczowe-adipocyty oraz przez komórki okrężnicy i szpiku kostnego [7, 20]. Do roku 2010 opisano 37 interleukin [7, 15, 16], które ze względu na ich różne cechy biologiczne, w tym zróżnicowanie molekularne i ich strukturę, zgrupowano w trzy rodziny [4]. Pierwsza – bez nazwy – obejmuje dwie podrodziny, to jest podrodzinę interleukiny 2, do której zalicza się IL-3-7, 9, 11-15, 21, 23, 30 oraz takie substancje jak CSF (colony-stimulating factor), LIF (leukemia inhibitory factor), prolaktynę oraz podrodzinę interferonów (IFN), która reprezentowana jest przez INF- $\alpha$  i INF- $\beta$ . Drugą rodzinę tworzy IL-1 obejmująca: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  oraz IL-18 wraz z ich pochodnymi, choć Burger i wsp. [3], w oparciu o wysoce konserwatywną strukturę genów kodujących i homologię sekwencji aminokwasowych, zaliczyli do tej rodziny, oprócz wymienionych wcześniej IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , także IL-1Ra (receptor antagonist), IL-1F5, IL-1F6, IL-1F7, IL-1F8, IL-1F9, IL-1F10 oraz IL-33. Natomiast do trzeciej rodziny zalicza się interleukinę 17A, B, C, D, F oraz IL-8, 25 (dawniej IL-17E) i 27, a także IL-31, 32 i 33. Znane są także kryteria podziału IL, oparte o strukturalne podobieństwo ich genów kodu-

jących [5], co spowodowało wyodrębnieniem wśród nich, dodatkowej nadrodziny IL-10, do której zaliczono IL-10 oraz IL-19, 20, 22, 24, 26, 28 i 29. Obecnie przyjmuje się [3,4,7], że rodzinę interleukiny 1 tworzą IL wcześniej wymieniane tj. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-1F5, IL-1F6, IL-1F7, IL-1F8, IL-1F9, IL-1F10, IL-18, IL-33, ale także IL-36 i IL-37 oraz SIGIRR (SIGIRR – single immunoglobulin IL-1 receptor-related molecule) – członek rodziny IL-1R [12, 15, 16, 21].

## 2. Charakterystyka interleukin zaliczanych do rodziny IL-1

### 2.1. IL-1 $\alpha$ i IL-1 $\beta$ oraz IL-1Ra

Ze względu na podobną aktywność biologiczną i przechodzenie sygnału przez ten sam receptor dla IL-1, u IL-1 $\alpha$  (IL-1F1) i IL-1 $\beta$  (IL-1F2), opisywane są one często tylko jako jedna IL-1 [1, 3, 5, 19, 22]. Trzeba jednak stwierdzić, że różnią się one między sobą choćby miejscem syntezy. IL-1 $\alpha$  syntetyzowana jest przez monocyty, makrofagi, neutrofile, limfocyty, komórki glejowe, keratynocyty, komórki śródbłona [3, 5, 21], natomiast IL-1 $\beta$  głównie przez monocyty – makrofagi [1, 19, 20, 21]. Nadto ta ostatnia (IL-1 $\beta$ ), podobnie jak IL-18 i IL-33, wytwarzana jest w postaci prointerleukiny, która wskutek przekształceń, przy pomocy kaspazy 1, zmienia się w formę dojrzałą [1, 20, 21]. Dalsza różnica między nimi polega na tym, że IL-1 $\alpha$  jest związana z błoną komórek produkujących ją i stąd oddziałuje

\* Autor korespondencyjny: Katedra Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Nauk Przyrodniczych, Uniwersytet Szczeciński; ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin; tel. (91) 444-16-05; e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl

ona na komórki będące w najbliższym sąsiedztwie, czyli działa lokalnie, natomiast IL-1 $\beta$  jest wydzielana do krwi i ma działanie ogólnoustrojowe [21]. Cytokiny te różnią się także wkładem w tworzenie odpowiedzi immunologicznej, na skutek zróżnicowanej regulacji genów w czasie ich rozwoju oraz jako efekt reakcji na oddziaływanie środowiskowe [21]. Badania przeprowadzone na myszach *knockout*, wykazały istotny wpływ IL-1 $\alpha$  na aktywność limfocytów T w alergii kontaktowej i udział jej w indukcji syntezy surowiczej IgE po immunizacji np.: albuminami [21]. Natomiast rola IL-1 $\beta$  w porównaniu do IL-1 $\alpha$ , w większym stopniu odpowiada za indukcję gorączki [21]. Wykazano, że w warunkach zdrowia makroorganizmu, cytokiny te występują na niskim poziomie aktywności, zaś w warunkach choroby, ich aktywność wzrasta, co objawia się m.in. stanami gorączkowymi, wysypką, a nawet zapaleniem stawów [3, 5, 21]. Obie interleukiny pobudzają bazoofile do wydzielania histaminy, co wzmacnia efekt działania IL-18 i IL-33, a także IgE [21]. Efektem wspólnego ich działania oraz IL-18, jest aktywacja komórek dendrytycznych (DC) manifestująca się zwiększoną ekspresją receptorów TNF, głównie TNFRSF4 (TNF receptor super family) (dawniej OX40, CD134), TNFRDF5 (dawniej CD40) oraz czynnika przenoszącego sygnał aktywujący limfocyty (SLAM – signalling lymphocytic activation molecule) i IL-12 [21]. IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  wspomagają także odpowiedź komórek T oraz są jednymi z podstawowych substancji warunkujących powstawanie komórek T<sub>h</sub>17 [21, 23]. Syntetyzowane przez komórki MN oddziałują bezpośrednio na różnicowanie się limfocytów T naiwnych oraz limfocytów T pamięci [21]. Zwiększają one także ekspresję IL-2R, przez co aktywują ścieżki sygnałowe, mające działanie antyapoptotyczne, np. poprzez drogę NF- $\kappa$ B lub PI-3 kinazę, przez co dochodzi do zwiększenia proliferacji limfocytów efektorowych (T<sub>eff</sub>) i regulatorowych (T<sub>reg</sub>) jak też wydzielania przez te ostatnie IL-17 [21]. Substancje te, pełnią również kluczową rolę w pobudzaniu limfocytów T pamięci do syntezy nie tylko IL-17 ale także IL-22 [21]. Wspomagają one, jak wspomniano, nie tylko rozwój limfocytów T<sub>h</sub>17, przez indukcję czynnika regulującego gen dla interferonu, ale także komórek T<sub>h</sub>2 [21]. Zaobserwowano również, że limfocyty T $\gamma\delta$  pod wpływem stymulacji IL-1 $\alpha$  i  $\beta$  oraz IL-23, zwiększają syntezę IL-17 [21, 23]. Także ich działanie wraz z IL-18 i 33 oraz IL-2 i IL-11, wzmacnia różnicowanie limfocytów T poprzez STAT (signac transducers and activators of transcription) – których wymienia się sześć, od STAT1 do STAT6 [10], a które aktywowane przez wiele interleukin i czynniki wzrostu, pełnią ważne funkcje np. w powstawaniu stanu zapalnego wątroby. W przypadku cytokin z rodziny IL-1, liczą się głównie STAT 3, 4 i 5, jako że poprzez STAT5 wzmacnia się różnicowanie komórek T w T<sub>h</sub>2, STAT3 – w T<sub>h</sub>17, zaś STAT4 w T<sub>h</sub>1 [10, 21]. Dowiedziono [21],

że kombinacja tych STAT i właściwych sygnałów dla IL-1R (receptor dla IL-1), prowadzi dodatkowo do zwiększenia ekspresji innych swoistych czynników transkrypcyjnych dla subpopulacji limfocytów T min. T-bet dla T<sub>h</sub>1, GATA3 dla T<sub>h</sub>2 oraz ROR $\gamma$ t dla T<sub>h</sub>17 [21]. Dowiedziono również, że IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  w obecności immunoglobulin powierzchniowych i ligacji receptora CD40, silnie aktywują proliferację limfocytów B [19, 21]. Indukują one także ekspresję CD40L i OX40 (znany również jako TNFRSF4) na limfocytach [21], z tym że poprzez CD40L stymulują limfocyty B do proliferacji i zmiany syntetyzowanych klas Ig, zaś poprzez regulację OX40L pobudzają produkcję cytokin przez komórki T<sub>h</sub>2 [21]. W przypadku IL-1Ra (receptor antagonist – antagonist receptora dla IL-1), wykazano że wiążąc się z receptorem IL-1R1 [7, 14]) uniemożliwia łączenie się IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  oraz IL-1RAP (receptor dla tzw. białek pomocniczych) [1, 2, 21, 22]. Opisano także że IL-1 $\alpha$  i  $\beta$  działa blokująco poprzez dwa receptory tj. znacznik IL-1R1 i IL-1R2 [1, 6, 21, 22]. Trzeba dodać, że bodźcami indukującymi ekspresję IL-1Ra jest LPS, agregaty IgG, a także anty-zapalne cytokiny, takie jak IL-4 i 10 [8, 21]. Dowiedziono również, że antagonist dla IL-1Ra, może być pochodzenia zewnątrzkomórkowego i wewnątrzkomórkowego [8, 21]. Wykazano, że w budowie IL-1R2 [1, 2, 6, 8, 21] występuje pozakomórkowy region, który jest podobny w swojej strukturze do IL-1R1, choć ma on krótszą domenę cytoplazmatyczną, która nie może pełnić funkcji sygnalizacyjnych, przez co receptor IL-1R2, działa jak „receptor-pułapka”. Biorąc pod uwagę możliwość słabego wiązania się IL-1R2 z IL-1Ra, należy stwierdzić, że antagoniści IL-1 raczej wzmacniają, niż anulują wzajemne działania [1, 6, 21]. IL-1R1 podobnie jak IL-1R2 ulegają ekspresji na komórkach produkujących IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  i ich główną rolą jest zapobieganie samoaktywacji tych komórek, przez IL-1 [21]. Zarejestrowano, że receptor IL-1R2 „zrzucany” z powierzchni komórki w postaci białka rozpuszczalnego, wykazuje także zdolności inhibicyjne, bo w wyniku oddziaływania z postacią rozpuszczalną IL-1RAP, zwiększa aktywność hamującą IL-1R2 i IL-1Ra [21].

## 2.2. IL-1F5, IL-1F6, IL-1F8, IL-1F9, IL-1F10

Według informacji zawartej w *Nature Immunology* [9] nazewnictwo IL-1F5, IL-1F6, IL-1F8, IL-1F9, jest następujące IL-1F5 to IL-36Ra, IL-1F6 to IL-36 $\alpha$ , IL-1F8 to IL-36 $\beta$ , a IL-1F9 to IL-36 $\gamma$ . Ich synteza zachodzi m.in. w keratynocytach, a także w monocytach [21], a w przypadku IL-1F5, która wykazuje trójwymiarową strukturę [21], produkcję jej stwierdzono także w komórkach łożyska, mózgu, grasicy i nerek [19]. Interleukiny 1F5, 1F6, 1F8, 1F9, wchodząc w interakcje z receptorem IL-1RL2 występującym na makrofagach i komórkach dendrytycznych, są zdolne do ich pobudzenia [21].

Nadto IL-1F6, IL-1F8 i IL-1F9 aktywują czynnik jądrowy NF- $\kappa$ B i cząsteczki MAPKs (kinazy aktywowane mio-genami), wpływając na ekspresję genów, podziały i różnicowanie komórek UO oraz ich apoptozę [12, 21, 23]. Działanie tych cytokin, regulowane jest przez antagonistę receptora dla IL-1F5, analogicznego do IL-1Ra [21, 22]. W przypadku IL-1F9, dodatkowo wykazano, że zwiększa się jej synteza w obliczu stymulacji keratynocytów przez IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  i IFN $\gamma$  [6, 12], choć obraz taki zarejestrowano również w przypadkach łuszczycy oraz podczas infekcji HSV (*Herpes simplex virus*), co dowodzi roli IL-1F9 również w procesach zapalnych skóry [12]. Odnosnie IL-1F10 wiadomo jedynie, że jest wydzielana tylko w warstwie podstawnej naskórka i w centrach rozrodczych migdałków, choć także podczas proliferacji limfocytów B [21]. Genomowa struktura i sekwencja aminokwasów IL-1F10, wskazują na bliższe pokrewieństwo do IL-1Ra i IL-1F5 niż do reszty rodziny IL-1, sugerując, że może pełnić przeciwną rolę [13, 21].

### 2.3. IL-18

Cytokina ta jest syntetyzowana przez wiele komórek UO, m.in. makrofagi, komórki Browicz-Kupffera oraz DC, keratynocyty i komórki nabłonkowe [3, 5, 6, 8, 21]. Jej aktywność jest regulowana przez białko rozpuszczalne IL-18BP, które wiąże IL-18 jako receptor „pułapkę”, uniemożliwiając jej wchodzenie w interakcje z receptorami na komórkach układu odpornościowego [21]. W warunkach zdrowia stężenie białka IL-18BP jest zwykle 20-krotnie wyższe niż stężenie IL-18, jednak podczas zapalenia, stosunek ten ulega zmianie, co przyczynia się do zwiększenia tych ostatnich stanów [21]. IL-18 głównie wzmacnia odpowiedź immunologiczną warunkowaną komórkami Th2, dzięki temu, że indukuje i zwiększa syntezę IL-4 i IL-13 [21]. Wykazano, że IL-18 również pobudza komórki NK do produkcji IFN $\gamma$ , a po działaniu IL-12 zwiększa jego uwalnianie [3, 5, 6, 17, 21]. Zwiększa ona także cytotoksyczność komórek NK przez indukowanie zwiększonej ekspresji perforyn i ligandu FAS (FASL – zwanego również jako CD95L) [21]. Wraz z IL-33 aktywuje komórki NKT, które wykazują zwiększoną produkcję IL-4, 5, 13, GM-CSF oraz czynnika TNF [21, 22], a współdziałając z IL-12, indukują niezależną od antygeny ekspresję IFN $\gamma$  [18, 21, 22]. Współdziałanie z IL-33, wzmacnia siłę bójącą nie tylko komórek NKT, ale także i komórek NK, w infekcjach bakteryjnych i wirusowych [cyt. 21]. Dowiedziono, że IL-18 pobudza również limfocyty T $_h$ 1 do proliferacji i wpływa na syntezę IFN $\gamma$ , jako, że receptor dla IL-18 (IL-18R), jest unikalnie wytwarzany przez T $_h$ 1 w odpowiedzi na IL-12 [21,23]. Cytokina ta poprzez oddziaływanie stymulujące na limfocyty T naiwne i limfocyty T $_h$ 1, wpływa na syntezę cytokin typu T $_h$ 2 oraz

wykazuje supresorową aktywność wobec limfocytów T $_{reg}$  w modelu ksenoprzeszczepu [21]. Sugeruje to, że IL-18 dodatkowo oprócz aktywacji limfocytów T, oddziałuje na odpowiedź immunologiczną związaną z działaniem hamującym limfocytów T $_{reg}$  [21]. Zauważono także, że IL-18 w obecności IL-12 oddziałując na T $_h$ , zwiększa swoją aktywność, co doprowadza do zwiększenia produkcji IFN $\gamma$  i hamuje syntezę IgE [21, 26].

### 2.4. IL-33

IL-33 (IL-1F11), w przeciwieństwie do innych członków tej rodziny, nie jest syntetyzowany przez leukocyty, a obficie jest wytwarzana w wielu tkankach, m.in. wysokim śródbłonku naczyń włosowatych, mięśniach gładkich dróg oddechowych, centralnym układzie nerwowym – w szczególności w astrocytach, kolonocytach okrężnicy, szpiku kostnym, natomiast w stanach chorobowych również w migdałkach i błonie maziowej stawów [7, 14, 20, 21, 24]. Jej struktura jest podobna do IL-18 [14]. Receptorem dla IL-33 jest glikoproteina ST2 (IL-1RL1 – podobna do IL-1R) [14, 20, 21, 24] – marker charakterystyczny dla limfocytów T $_{h2}$  [14, 20, 21, 24] i stąd stymuluje ona limfocyty T $_{h2}$  do produkcji IL-5 i IL-13 [13, 14]. Ze względu na ekspresję receptora ST2, IL-33 działa bezpośrednio na eozynofile, zwiększając ich przeżywalności i „przyczepność” oraz produkcję nadtlenków i chemokin CXCL8 [3,5,21,24]. Współdziałając z IL-3 i 5 oraz GM-CSF, wpływa mobilizującą na odpowiedź immunologiczną związaną z eozynofilami [19]. Stymuluje ona także komórki tuczne do produkcji np. IL-5 i 6 [19] i przyspiesza ich dojrzewanie oraz ich czas życia, a wraz z IL-25 i IL-23, wpływa na procesy immunosupresyjne komórek UO [23]. Indukuje ona degranulację komórek tucznych i w ten sposób może wywoływać anafilaksję, bez obecności specyficznego alergenów [21]. Także pomimo, że rola IL-33 związana jest z odpowiedzią typu Th2, wpływa ona na indukcję produkcji IFN $\gamma$  przez komórki NK [21].

### 2.5. IL-36 i IL-37

IL-36 jak i IL-37 to cytokiny, które były wymieniane wcześniej jako IL-1F7 [12, 15, 16, 22]. Są one syntetyzowane w większości tkanek, ale największą ich produkcję obserwuje się w komórkach jąder, grasicy i macicy, jak również w makrofagach oraz komórkach nabłonkowych, z tym że w przypadku IL-37 dodatkowym miejscem jej syntezy są makrofagi oraz komórki nabłonkowe w wyniku stymulacji min. IL-18, IL-1 $\beta$ , TNF i IFN $\gamma$  [14, 16, 21]. Obecność IL-37 została stwierdzona również w komórkach plazmatycznych migdałków oraz komórkach nowotworowych piersi [16]. Synteza IL-36 zachodzi w postaci niedojrzalej prointerleukiny, która pod wpływem kaspazy 1



i 4, zostaje odszczepiona i powstaje w pełni aktywna IL-36 [11]. Natomiast w przypadku IL-37 stwierdzono, że występuje w postaci izoform, tj. IL-37a-e (IL-F7a-e) [16]. Aktywność biologiczna IL-36 i IL-37, związana jest z supresją wrodzonej odporności immunologicznej poprzez współdziałanie z TGF- $\beta$  poprzez sygnał białko SMAD3 (białko modulujące aktywność TGF- $\beta$ ) [15, 16], co skutkuje zahamowaniem produkcji mediatorów prozapalnych takich jak IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, TNF $\alpha$ , G-CSF i GM-CSF [11, 15, 16]. Wykazano również, że IL-18, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , TNF i dinukleotyd CpG, powodują wzrost poziomu syntezy IL-37, choć IL-4 w połączeniu z GM-CSF istotnie ją hamują [16]. Przykładami oddziaływań IL-36 i IL-37, jest i to, że po wyciszeniu endogennej syntezy IL-36 i IL-37 w ludzkich komórkach krwi – PBMC (peripheral blood mononuclear cell), w czasie gdy poziom przeciwzapalnych cytokin (np. IL-10) pozostaje niezmienny, obserwuje się wzrost poziomu IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  oraz GM-CSF [15, 16]. Natomiast w chwili wprowadzenia IL-36 do mysich lub ludzkich makrofagów, czy ludzkich komórek nabłonkowych płuc, obserwuje się całkowite zahamowanie produkcji IL-1 $\alpha/\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  i GM-CSF [15, 16]. Udowodniono, że w makrofagach ludzkich właściwości supresyjne IL-36 i IL-37 zmniejszają się, gdy aktywność białka Smad3 zostaje zahamowana [15, 16]. Znaczący wpływ na powyższe interakcje ma TGF- $\beta$ 1, ponieważ jego niskie stężenia indukują endogenną IL-37. IL-36 i IL-37 wiążąc się z receptorami IL-18R, a także IL-18BP, zwiększają swoją zdolność do wzmacniania aktywności IL-18 [11, 16]. Wykazano, że IL-37 jest jedyną cytokiną wiążącą białko SMAD3, które po fosforylacji zostaje przeniesione do jądra komórkowego, co po związaniu z DNA, w komórkach DC i makrofagach powoduje zahamowanie ich aktywacji, w tym ich cytotosycyzność oraz stan ten zwiększa tolerancję limfocytów T [16].

## 2.6. SIGIRR

Cząsteczka ta zawiera jedną domenę immunoglobulinową powiązaną z IL-1R, zwana jest także TIR8 (Toll-IL-1R 8) i jest jednym z inhibitorów receptorów dla IL-1R [17, 21]. Cząsteczka SIGIRR wykazuje także rolę regulatorową, przez wytworzone kompleksy z receptorem dla IL-1, 18, 33 oraz IL-1F6, IL-1F8, IL-1F9 oraz receptorów TLR (Toll-like receptor) [21]. Jest to cząsteczka o bardzo wysokiej ekspresji w komórkach nabłonkowych nerek pierwotnych i jelit oraz średniej ekspresji w splenocytach i komórkach dendrytycznych [17]. Natomiast stymulacja monocytów, makrofagów i keratynocytów, LPS prowadzi do zmniejszenia ekspresji SIGIRR, co wskazuje również na jej rolę w procesach zapalnych [21]. W przypadku braku SIGIRR, aktywność interleukin rodziny IL-1 jest bardziej uwydatniona, chociażby poprzez wzmocnienie procesów zapalnych

[17, 21]. Wykazano też, że SIGIRR hamuje syntezę IL-1 $\alpha$  i  $\beta$ , czego efektem jest osłabione powstawanie komórek T<sub>h</sub>17 [21].

## 3. Podsumowanie

Cytokiny rodziny interleukiny 1 są produkowane przez komórki nabłonkowe (np. IL-18, IL-36, IL-37), śródbłonkowe (np. IL-1 $\alpha$ , IL-33), dendrytyczne (np. IL-18, IL-1F5, IL-1F6, IL-1F8, IL-1F9), glejowe (np. IL-1 $\alpha$ , IL-33), makrofagi (np. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-1F5, IL-1F6, IL-1F8, IL-1F9), monocyty (np. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), neutrofile (np. IL-1 $\alpha$ ), limfocyty (np. IL-1 $\alpha$ ), keratynocyty (np. IL-1 $\alpha$ , IL-18, IL-1F5, IL-1F6, IL-1F8, IL-1F9, IL-36, IL-37) i fibroblasty (np. IL-33). Interleukiny stwierdzono w tkance nabłonkowej, mięśniowej, oraz skórze i krwi (np. IL-1 $\alpha$ , IL-1F5, IL-1F6, IL-1F8, IL-1F9, IL-1F10, IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33, IL-36 i IL-37) [3, 6–8, 14, 21], mózgu (np. IL-33, IL-1F5) [14, 19, 21], płucach (np. IL-33) [14, 21], grasicy (np. IL-36, IL-37, IL-1F5) [15, 16, 19, 21], jądrach (np. IL-36, IL-37) [15, 16, 21], jajnikach (np. IL-36, IL-37) [15, 16, 21], macicy (np. IL-1F5, IL-36, IL-37) [14, 15, 19, 21], migdałkach (np. IL-33, IL-1F10) [14, 21] oraz szpiku (np. IL-33) [7]. Stanowią one grupę cytokin pełniących fundamentalną rolę w układzie immunologicznym, jako że wykazują stymulujące działanie na UO oraz indukują procesy zapalne, chociażby poprzez pobudzanie limfocytów T i ich subpopulacji (T<sub>h</sub>1, T<sub>h</sub>2, T<sub>h</sub>17, T<sub>reg</sub>, T $\gamma\delta$ ) (np. IL-1, IL-18), bazofili (komórek tucznych) (np. IL-1, IL-18, IL-33), eozynofili (np. IL-33), komórek dendrytycznych (np. IL-1, IL-18) oraz komórek NK i NKT (np. IL-18, IL-33). Cytokiny te, wykazują także działania supresyjne na UO, co dotyczy szczególnie IL-36 i IL-37, które ograniczają odporność wrodzoną, hamując produkcję cytokin prozapalnych oraz hamując działanie IL-18, jak też zaktywowanych komórek DC i oraz makrofagów, a nadto hamują kinazę STAT1-4, receptor IL-1Ra, IL-1F10 (spokrewnienie z IL-1Ra- antagonistą receptora IL-1), SIGIRR (inhibicja działania IL-1) oraz IL-33 (np. poprzez IL-23 wobec DC).

## Piśmiennictwo)

1. Allan S.M., Tyrrell P.J., Rothwell N.J.: Interleukin-1 and neuronal injury. *Nature Rev. Immunol.* 5, 629–640 (2005)
2. Boutin H., Kimber I., Rothwell N.J., Pinteaux E.: The expanding interleukin-1 family and its receptors. *Molec. Neurobiol.* 27, 239–248 (2003)
3. Burger D., Dayer J.M., Palmer G., Gabay C.: Is IL-1 a good therapeutic target in the treatment of arthritis? *Best Practice & Res. Clin. Rheumatol.* 20, 879–896 (2006).
4. Collinsom L.W., Vignali D.A.A.: Interleukin-35: odd one out or part of the family? *Immunol. Rev.* 226, 248–262 (2008)

5. Commins S.P., Borish L., Steinke J.W.: Immunologic messenger molecules: Cytokines, interferons, and chemokines *J. Allergy Clin. Immunol.* **125**, 53–72 (2009)
6. Debets R., R.A. Kastelein i wsp.: Two novel IL-1 family members, IL-1d and IL-1e, function as an antagonist and agonist of NF- $\kappa$ B activation through the orphan IL-1 receptor-related protein 2. *J. Immunol.* **167**, 1440–1446 (2001) (cytowana praca jest dziełem 11 autorów)
7. Deptuła W., Tokarz-Deptuła B., Stosik M.: Immunologia dla biologów – wydanie nowe. US Szczecin, Szczecin 2008.
8. Dewberry R.M., King A.R., Crossman C.D., Francis S.E.: Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) modulates endothelial cell proliferation. *FEBS Letters*, **582**, 886–890 (2008).
9. Dinarello C., C. Gabel i wsp.: IL-1 family nomenclature. *Nature Immunol.* **11**, 973 (2010) (cytowana praca jest dziełem 30 autorów).
10. Gao B.: Cytokines, STATs and liver disease. *Cell. Moll. Immunol.* **2**, 92–100 (2005).
11. Kumar S., M.T. Lotze.: Interleukin-1F7B (IL-1H4/IL-1F7) is processed by caspase-1 and mature IL-1F7B to the IL-18 receptor but does not induce INF- $\gamma$  production. *Cytokine*, **18**, 61–71 (2002) (cytowana praca jest dziełem 13 autorów)
12. Kumar S., P.R. Young.: Identification and initial characterization of four novel members of the interleukin-1 family. *J. Biol. Chem.* **275**, 10308–10314 (2000) (cytowana praca jest dziełem 11 autorów)
13. Lin H., Ho A.S., Haley-Vicente D., Zhang J., Bernal-Fussell J., Pace A.M., Hansen D., Schweighofer K., Mize N.K., Ford J.E.: Cloning and characterization of IL-1HY2, a novel interleukin-1 family member. *J. Biol. Chem.* **276**, 20597–20602 (2001)
14. Nile C.J., Barksby E., Jitprasertwong P., Preshaw P.M., Taylor J.J.: Expression and regulation of interleukin-33 in human monocytes. *Immunology*, **130**, 172–180 (2009)
15. Nold M.F., Nold-Petry C.A., Zepp J.A., Bufler P., Palmer B.E., Dinarello C.A.: IL-36 (Formerly IL-1F7) suppresses innate immunity by inhibiting inflammatory cytokines and dendritic cell activation by association with SMAD 3. *Cytokine*, **52**, 3–4, (2010)
16. Nold M.F., Nold-Petry C.A., Zepp J.A., Palmer B.E., Bufler P., Dinarello C.A.: IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. *Nat. Immunol.* **11**, 1014–1022 (2010)
17. Qin J., Qian Y., Yao J., Grace Q., Li X.: SIGIRR inhibits interleukin-1 receptor- and Toll-like receptor 4-mediated signaling through different mechanisms. *J. Biol. Chem.* **280**, 25233–25241 (2005)
18. Reilly C.E., Wands J.R., Brossay L.: Cytokine dependent and independent iNKT cell activation. *Cytokine*, **51**, 227–231 (2010)
19. Schmitz J., R.A. Kastelein.: 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**, 479–490 (2005) (wyżej cytowana praca jest dziełem 11 autorów)
20. Seidelin J.B., Bjerrum J.T., Coskun M., Widjaya B., Vainer B., Nielsen O.H.: IL-33 is upregulated in colonocytes of ulcerative colitis. *Immunol. Lett.* **128**, 80–85, 2010
21. Sims J.E., Smith D.E.: The IL-1 family: regulators of immunity. *Nature Rev. Immunology*, **10**, 89–102 (2010)
22. Smith D.E., Renshaw B.R., Ketchum R.R., Kubin M., Garka K.E., Sims J.E.: Four new members expand the interleukin-1 superfamily. *J. Biol. Chem.* **275**, 1169–1175, (2000)
23. Sutton C.E., Lalor S.J., Sweeney C.M., Brereton C.F., Lavelle E.C., Mills K.H.G.: Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gd T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. *Immunity*, **31**, 331–341 (2009)
24. Swamy M., Jamora C., Havran W., Hayday A.: epithelial decision markers: In search of the “epimicrobiome”. *Nature Immunol.* **11**, 656–665 (2010)
25. Towne J.E., Garka K.E., Renshaw B.R., Virca G.D., Sims J.E.: Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 signal through IL-1Rrp2 and IL-1RAcP to activate the pathway leading to NF- $\kappa$ B and MAPKs. *J. Biol. Chem.* **279**, 13677–13688 (2004)
26. Yoshimoto T., Okamura H., Tagawa Y., Iwakura Y., Nakanishi K.: Interleukin 18 together with interleukin 12 inhibits IgE production by induction of interferon- $\gamma$  production from activated B cell. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 3948–3953 (1997)