

Received: 2013.01.04
Accepted: 2014.03.28
Published: 2014.06.17

Biologiczna rola interleukiny 33 i znaczenie w patofizjologii układu sercowo-naczyniowego*

Biological role of Interleukin 33 and its importance in pathophysiology of cardiovascular system

Agnieszka Czyżewska-Buczyńska¹, Natalia Żuk¹, Katarzyna Romanowska-Micherda¹, Wojciech Witkiewicz^{1,2}

¹Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy

²Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Oddział Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Onkologicznej

Streszczenie

Interleukina 33 (IL-33) należy do rodziny cytokin IL-1. Podlega ekspresji w wielu komórkach i tkankach, głównie w komórkach nabłonka i śródbłónka. Jest cytokiną pełniącą dwojakie funkcje. Może działać jako tradycyjna cytokina oraz jako wewnątrzkomórkowy czynnik jądrowy, pełniąc rolę regulatora transkrypcji. Funkcja biologiczna IL-33, pełniona dzięki interakcji z powierzchniowym receptorem ST2 oraz białkami towarzyszącymi receptorowi IL-1 (IL-1RAcP), wiąże się przede wszystkim z indukcją odpowiedzi immunologicznej typu Th2, wzmagając syntezę IL-5 i IL-13. Rola ta ograniczana jest przez rozpuszczalną postać receptora ST2.

IL-33 wykazuje dobre właściwości immunomodulujące. W zależności od typu aktywowanych komórek, mikrośrodowiska oraz obecności czynników kostymulujących IL-33 może wykazywać działanie pro- lub przeciwzapalne. Ostatnie badania wskazują na ochronną rolę szlaku sygnałowego z udziałem IL-33/ST2 w miażdżycy tętnic, otyłości, zaburzeniach gospodarki cukrowej oraz w chorobach serca.

W pracy przedstawiono stan wiedzy na temat budowy i biologicznej funkcji IL-33 oraz jej receptora ST2, ze szczególnym uwzględnieniem jej roli w patofizjologii układu sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe:

Interleukina 33 • ST2 • układ sercowo-naczyniowy • miażdżycy • otyłość • cukrzyca

Summary

Interleukin 33 (IL-33) is a member of the IL-1 cytokin family. It is expressed by various cells and tissues, mainly epithelial and endothelial cells. It is a cytokine with dual function. It may act both as a traditional cytokine and as intracellular nuclear factor, functioning as transcription regulator. Its biological effect via interaction with membrane-bound ST2 receptor and IL-1 receptor accessory protein (IL-1RAcP) is associated with the induction of Th2-type immune response and IL-5 and IL-13 synthesis.

* Publikacja jest częścią projektu "Wrovasc – Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej", współfinansowanego przez Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego, w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka na lata 2007-2013 realizowanego w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu, Ośrodku Badawczo-Rozwojowym.

Keywords:	IL-33 has a strong immunoregulatory properties. Depending on the type of activated cells, microenvironment, and costimulatory factors, IL-33 can act either as a pro- or anti-inflammatory cytokine. Recent studies indicate various protective effect of IL-33/ST2 signaling in atherosclerosis, obesity, disorders in glucose homeostasis and in heart diseases. The paper presents current state of knowledge about the structure and biological function of IL-33 and its receptor ST2, with particular emphasis on its role in pathophysiology of cardiovascular system. Interleukin 33 • ST2 • cardiovascular system • atherosclerosis • obesity • diabetes
Full-text PDF: Word count: Tables: Figures: References:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1109218 6082 – – 57

Adres autorki: dr n. med. Agnieszka Czyżewska-Buczyńska, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, ul. H. Kamieńskiego 73A, 51-124 Wrocław; e-mail: buczyńska@wssk.wroc.pl

Wykaz skrótów: **ApoE** – apolipoproteina E (apolipoprotein E); **CBM** – motyw wiążący chromatynę (chromatin binding motif); **CTGF** – czynnik wzrostu tkanki łącznej (connective tissue growth factor); **HUVEC** – komórki śródbłonkowe ludzkiej żyły pępowinowej (human umbilical vein endothelial cells); **ICAM-1** – cząsteczka adhezji międzykomórkowej typu 1 (intracellular cell adhesion molecule-1); **IFN-γ** – interferon γ; **IκBα** – białko inhibitorowe czynnika jądrowego κB (inhibitory protein of NF-κB); **IL** – interleukina (interleukin); **IL-1RAcP** – białko towarzyszące receptorowi z rodziny IL-1 (IL-1 receptor accesory protein); **IRAK** – kinaza związana z receptorem IL-1 (IL-1R-associated kinase); **komórka NK** – naturalna komórka cytotoksyczna (natural killer); **komórka NKT** – naturalna komórka cytotoksyczna typu T (natural killer T cells); **MAP** – kinaza białkowa aktywowana mitogenami (mitogen-activated protein kinase); **MCP-1** – białko chemotaktyczne dla monocytów typu 1 (monocyte chemoattractant protein 1); **NF-HEV** – czynnik jądrowy komórek wysokiego śródbłonka (nuclear factor-high endothelial venules); **NF-κB** – transkrypcyjny czynnik jądrowy κB (nuclear factor κB); **ox-LDL** – utlenowane cząsteczki cholesterolu LDL (oxidized LDL); **SIGIRR** – cząsteczka związana z receptorem IL-1 zawierająca jedną domenę immunoglobulinową (single-immunoglobulin IL-1 receptor-related molecule); **ST2** – białko tłumienia rakotwórczości (suppression of tumorigenicity 2); **TCR** – receptor limfocytów T (T cell receptor); **TLR** – receptor Toll-podobny (Toll-like receptor); **TNF-α** – czynnik nekrozy nowotworu α (tumor necrosis factor α); **TRAF** – czynnik związany z receptorem TNF (TNF receptor-associated factor); **VCAM-1** – cząsteczka adhezji komórkowej naczyń typu 1 (vascular cell adhesion molecule-1).

WSTĘP

Interleukina 33 (IL-33) należy do nadrodziny cytokin IL-1. Na podstawie podobieństwa w strukturze aminokwasów oraz zdolności wiązania się do receptorów z rodziny IL-1 cytokinę zakwalifikowano do grupy, do której należą również IL-1 i IL-18 [44]. Pierwotnie IL-33 została opisana jako DVS27, gen ulegający nadekspresji w skurczu naczyń mózgowych u psa, a także jako czynnik jądrowy komórek wysokiego śródbłonka (NF-HEV) [4,38].

IL-33 jest białkiem, które może funkcjonować zarówno jako tradycyjna cytokina, jak i wewnątrzkomórkowy

czynnik jądrowy, pełniący funkcję regulatora transkrypcji. Zewnątrzkomórkowa IL-33 wiąże się z receptorem przezłonowym ST2 (suppression of tumorigenicity 2), należącym do nadrodziny receptorów TLR (Toll-like receptor/IL-1R). Po związaniu z receptorem IL-33 bierze udział w aktywacji mastocytów, bazofilów, eozynofików, monocytów, makrofagów oraz komórek NK i NKT. Kompleks białek IL-33/ST2 może również promować polaryzację limfocytów T w kierunku odpowiedzi immunologicznej typu Th2 lub Th1, w zależności od typu aktywowanych komórek, mikrośrodowiska oraz charakteru sieci cytokin obecnej w otaczającej tkance. IL-33 bierze udział w reakcjach zapalnych, chociaż jej funkcja biologiczna nie jest jeszcze dokładnie wyjaśniona [27].

Badanie ostatnich lat wskazują na istotną rolę układu białek IL-33/ST2 w doświadczalnych modelach chorób, takich jak: cukrzyca typu 1, rak piersi, zapalenie tkanki mózgowej o charakterze autoimmunologicznym oraz zapalenie wątroby [17,40]. Ekspresję IL-33 wykazano w komórkach śródbłonna błony maziowej w przewlekłym reumatoidalnym zapaleniu stawów, w śródbłonku jelitowym w chorobie Crohna oraz w zmianach skórnych u pacjentów z łuszczycą [7,51]. Podwyższone stężenie IL-33 wykazano także w surowicy i płynie maziowym pochodzącym od chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów [50]. Wzrost stężenia IL-33 notuje się również w chorobach alergicznych [37].

Dotychczasowa wiedza na temat roli IL-33 w układzie naczyniowym ograniczała się jedynie do stwierdzenia obecności tej cytokiny. Badania ostatnich lat rzucają nowe światło na rolę tego białka w immunoregulacji komórek oraz udział w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych, takich jak włóknienie mięśnia sercowego, hipertrofia kardiomiocytów, miażdżycza tętnic, otyłość czy cukrzyca typu 2. W pracy omówiono rolę interleukiny 33 i jej receptora ST2 w układzie naczyniowym, ze zwróceniem szczególnej uwagi na funkcje regulacyjne oraz udział w procesach zapalnych.

IL-33 i ST2

Interleukina 33 jest ekspresjonowana w wielu narządach u ludzi i u myszy. Obecność mRNA IL-33 stwierdzono m.in. w tkance mózgowej, rdzeniu kręgowym, płucach, skórze oraz w węzłach chłonnych, trzustce, wątrobie, nerkach i w sercu [32]. Na poziomie białka jest syntetyzowana przede wszystkim w komórkach nabłonkowych oraz w komórkach śródbłonna. Komórki układu odpornościowego, makrofagi i komórki dendrytyczne, wydzielają IL-33 po stymulacji, m.in. TNF- α , IL-1, IFN- γ [34].

Sekwencję genu IL-33 zlokalizowano u człowieka na chromosomie 9 (9p24.1). Koduje on białko o wielkości 30 kDa, zawierające 270 aminokwasów. IL-33 wykazuje bliską homologię z innym członkiem rodziny IL-1, IL-18, głównie za pośrednictwem wspólnej domeny β -koniczyny, umiejscowionej na C-końcu cząsteczki, za pośrednictwem której wiąże się z receptorem ST2, należącym do rodziny IL-1 [32].

Analiza strukturalna cząsteczki IL-33 wykazała brak sekwencji liderowej i dotychczas nie jest pewne w jaki sposób cytokina jest uwalniana z komórki. Przypuszcza się, że IL-33 umiejscowiona w jądrze komórkowym może działać jako swoista „alarmina”, uwalniana z komórek strukturalnych, lecz nie hematopoetycznych, w odpowiedzi na uszkodzenie tkanek w wyniku nekrozy. Działa tym samym jako endogenne sygnały ostrzegające tkanki objęte uszkodzeniem i aktywujący układ odpornościowy do właściwej odpowiedzi na uszkodzenie [23]. Wyniki badań Cohena i wsp. wskazują na istnienie podobnego mechanizmu w przypadku IL-1 α [12].

Poszukując analogii z innymi cytokinami z rodziny IL-1 początkowo sądzono, że do uzyskania pełnej biologicznej aktywności uwolnione białko prekursorowe IL-33 wymaga cięcia za pośrednictwem kaspaz [44]. Okazało się jednak, że proteolityczna aktywacja cząsteczki nie jest wymagana do pełnienia funkcji biologicznej [49]. Badania strukturalne wskazują na istnienie aktywnego biologicznie molekularnego wariantu (spIL-33), który nie zawiera sekwencji rozpoznawanej przez kaspazy [15]. Inne badania wskazują, że kaspazy 3 i 7 uwolnione z komórek w wyniku apoptozy inaktywują IL-33 [8,26]. Niedawne doniesienia zwracają uwagę na wpływ środowiska zapalnego w modyfikacji aktywności biologicznej IL-33. Wykazano, że elastaza i katepsyna G uwalniane z aktywowanych neutrofilów mają zdolność do proteolitycznego cięcia biologicznie aktywnej, pełnej postaci IL-33₁₋₂₇₀ i generowania krótszych fragmentów: IL-33₉₅₋₂₇₀, IL-33₉₉₋₂₇₀ i IL-33₁₀₉₋₂₇₀. Na podstawie testów komórkowych okazało się, że krótsze fragmenty cząsteczki wykazują 10-krotnie wyższą aktywność biologiczną w porównaniu z cząsteczką o pełnej długości [24].

RECEPTORY ST2

Jako cytokina IL-33 funkcjonuje za pośrednictwem receptora ST2. Wykazano, że gen ST2 koduje co najmniej trzy izoformy białka ST2 powstające w wyniku molekularnego składania: białko przezbłonowe (ST2L), wydzielnicza postać rozpuszczalna ST2 (sST2) oraz wariant ST2 (ST2V) obecny głównie w jelicie ludzkim [48]. Po związaniu IL-33 z ST2L oba białka tworzą kompleks z białkami towarzyszącymi receptorowi z rodziny IL-1 (IL-1RAcP). W przekazywaniu sygnału wewnątrzkomórkowego uczestniczą m.in. białko adaptorowe MyD88 i inne białka cytosolu oraz kinazy (IRAK-1/4, TRAF6 oraz MAP), w wyniku czego dochodzi do aktywacji czynników transkrypcyjnych, w tym czynnika jądrowego NF- κ B. Długa postać przezbłonowa receptora ST2 (ST2L) jest umiejscowiona przede wszystkim na powierzchni limfocytów Th2, mastocytów, komórek dendrytycznych, granulocytów oraz komórek NK i NKT. Brak ekspresji receptora ST2L stwierdzono na powierzchni limfocytów Th1 [1,25,27,39,44].

Wydzielnicza postać receptora ST2 służy jako receptor „pułapka”, wychwytyjący cząsteczki IL-33, hamując tym samym jej aktywność biologiczną. Zwiększoną syntezę receptora sST2 mogą indukować cytokiny o charakterze prozapalnym, tj. TNF- α i IL-6 [34]. W hamowaniu sygnału komórkowego mediowanego przez IL-33 za pośrednictwem receptora TLR-IL-1R może brać także udział inny receptor z rodziny IL-1: SIGIRR (Toll IL-1R8). Jak wykazano w badaniach *in vitro* pod wpływem stymulacji IL-33 receptor SIGIRR może tworzyć kompleks z receptorem ST2, hamując działanie biologiczne wywoływane przez IL-33 [6].

JĄDROWA POSTAĆ IL-33

Przy braku czynników stymulujących o charakterze zapalnym IL-33 podlega ekspresji wyłącznie w jądrze

komórkowym. Za jądrowe umiejscowienie i wiązanie IL-33 z chromatyną odpowiada N-końcowa domena o charakterze „spinki do włosów”. Biologiczna rola IL-33 jako czynnika jądrowego dotąd pozostaje niewyjaśniona. Wykazano, że za pośrednictwem krótkiego motywu wiążącego chromatynę (CBM) IL-33 wiąże się z kompleksem nukleosomów, zawierającym H2A i H2B (tzw. „kwaśna kieszonka”), uczestnicząc w regulacji zagęszczania chromatyny, przez promowanie interakcji między nukleosomami i tworzenia heterochromatyny [7,27,41]. W ten sposób IL-33 może brać udział w hamowaniu transkrypcji wielu genów. Ali i wsp. wykazali, że wewnątrzkomórkowa IL-33 może wchodzić w interakcje z podjednostką p65 czynnika transkrypcyjnego NF- κ B zarówno w jądrze komórkowym, jak i w cytosolu, a oddziaływanie to jest dodatkowo wzmacniane po aktywacji szlaku sygnałowego przez IL-1 [2]. Interakcje mogą wywoływać opóźnienie lub całkowitą redukcję ekspresji genów, będących pod kontrolą NF- κ B, takich jak I κ B α , TNF- α i białka C-REL [2]. Sugeruje się również, że IL-33 może funkcjonować także jako „wzmocniacz” ekspresji genów przez wyciszenie na heterochromatynie czynników hamujących transkrypcję, obniżając ich miejscowe stężenie na swoistych promotorach, co ułatwia aktywatorom transkrypcji wydajne wiązanie z odpowiednimi sekwencjami promotorowymi. Tego typu mechanizm opisano dla czynnika transkrypcyjnego Ikaros, uczestniczącego w regulacji ekspresji genów odpowiedzialnych za rozwój limfocytów [7]. Wyjaśnienie jądrowej funkcji IL-33 wymaga jednak dalszych badań.

FUNKCJA BIOLOGICZNA IL-33

W odróżnieniu od pozostałych cytokin z rodziny IL-1, interleukina 33 odpowiada przede wszystkim za indukcję odpowiedzi immunologicznej typu Th2 w wielu typach komórek układu odpornościowego [36]. Uczestniczy w polaryzacji naiwnych limfocytów T w kierunku fenotypu Th2, stymulując limfocyty do wydzielania m.in. IL-4, -5 i -13 [44]. Działa również jako chemoatraktant dla komórek Th2 zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* [19]. IL-33 może również aktywować limfocyty B typu B1 *in vivo*, wzmagając syntezę przeciwciał klasy IgM oraz IL-5 i IL-13 [18,44]. Wykazano, że IL-33 jest silnym aktywatorem mastocytów i bazofilów, indukując degranulację i dojrzewanie komórek oraz syntezę i wydzielanie wielu czynników zapalnych, w tym m.in. IL-1 β , IL-4, -5, -6, -8, -13 oraz GM-CSF [16,47]. IL-33 jest także aktywatorem eozynofików, wywołując syntezę IL-8 i anionu nadciśnieniowego oraz degranulację komórek [9]. Na powierzchni makrofagów wykazano konstytutywną ekspresję receptora ST2L, co wskazuje na zdolność tych komórek do odpowiedzi na sygnał przekazywany za pośrednictwem IL-33. Jak wskazują badania, cytokina ta może wzmacniać polaryzację alternatywnie aktywowanych makrofagów M2 oraz indukować dojrzewanie komórek dendrytycznych [21].

Nieliczne badania wskazują, że IL-33 może także indukować odpowiedź typu Th1. Wskazuje na to obecność

w układzie krążenia niewielkiego odsetka komórek NKT wykazujących ekspresję receptora ST2L [20]. W badaniach *in vitro* stwierdzono zdolność do odpowiedzi komórek NK i NKT na stymulację IL-33, związaną z indukcją syntezy cytokin typu Th1 (TNF- α , IFN- γ), a także Th2 (IL-4, -5, -13) [5,47]. Zdolność IL-33 do promowania nabytej odpowiedzi immunologicznej typu Th1, w zależności od miejscowej stymulacji, wykazał zespół Yanga [55]. Cytowani badacze stwierdzili wzrost syntezy IFN- γ przez cytotoksyczne limfocyty T typu 1 (TC1) po stymulacji IL-33 komórek w hodowli, w sposób zależny od receptora TCR oraz ekspresję receptora ST2 przez te komórki, zarówno na poziomie mRNA, jak i białka. Wzrost ekspresji receptora obserwowano w kostymulacji komórek za pośrednictwem receptora TCR i/lub w obecności IL-12, podczas gdy IL-4 powodowała niemal całkowite zahamowanie ekspresji ST2 na komórkach CD8⁺. Wykazano, że ekspresja receptora ST2 przez komórki Tc1 nie jest zależna od obecności IFN- γ . Podlega natomiast regulacji przez czynnik transkrypcyjny typu T-bet, będący głównym czynnikiem regulującym funkcje efektorowe komórek T CD8⁺ [55].

ROLA IL-33 W UKŁADZIE SERCOWO-NACZYNIOWYM

Badania eksperymentalne wykazały ekspresję IL-33 i receptora ST2 w ścianie tętnicy piersiowej u myszy dzikich oraz u myszy ApoE^{-/-}, a także w pierwotnych hodowlach ludzkich komórek śródbłonka naczyniowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych [33]. Istniejące dane wskazują na prozapalną aktywność IL-33 w komórkach śródbłonka naczyniowego. Demyanets i wsp. wykazali, że stymulacja za pośrednictwem IL-33 komórek śródbłonka naczyń wieńcowych w hodowli wywołuje wzrost ekspresji cząsteczek adhezyjnych na powierzchni komórek [13]. Towarzyszy temu również wzrost syntezy E-selektyny oraz białka chemotaktycznego dla monocytów (MPC-1), co powoduje wzrost adhezji leukocytów do komórek śródbłonka naczyniowego. Podobny efekt obserwowano w przypadku eksplantów blaszki miażdżycowej. Wykazano, że wzrost ekspresji cząsteczek adhezyjnych jest wywoływany za pośrednictwem czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, ulegającego translokacji do jądra komórkowego pod wpływem IL-33. W warunkach fizjologicznych krążące leukocyty słabo przylegają do komórek śródbłonkowych. Aktywowane komórki śródbłonka wykazują wzrost ekspresji cząsteczek adhezyjnych, umożliwiając napływ leukocytów i wzrost syntezy cytokin prozapalnych. Wyniki te mogą wskazywać zatem na zdolność IL-33 do regulacji aktywacji komórek śródbłonka naczyniowego przez wpływ na migrację leukocytów i syntezę cytokin. Obserwacje wzrostu adhezji leukocytów w hodowlach eksplantów blaszek miażdżycowych mogą sugerować udział tej cytokiny w powstawaniu dysfunkcji śródbłonka naczyniowego we wczesnym etapie procesów miażdżycowych.

Wzrost ekspresji cząsteczek adhezyjnych za pośrednictwem IL-33 umiejscowionej w jądrze komórkowym wykazał zespół Choi [11]. Cytowani badacze wyka-

zali, że IL-33 wchodzi w interakcje z podjednostką p65 czynnika jądrowego NF- κ B, za pośrednictwem którego indukuje ekspresję cząsteczek adhezyjnych: ICAM-1 i VCAM-1 w spoczynkowych komórkach śródbłonka naczyniowego oraz komórkach stymulowanych TNF- α . W warunkach fizjologicznych cząsteczki adhezyjne kontrolują integralność komórkową, w procesie patologicznym regulują zapalenie. Wykazano, że ekspresja wewnątrzkomórkowej IL-33 w komórkach śródbłonka ludzkiej żyły pępowinowej (HUVECs) wzmacnia ekspresję ICAM-1 i VCAM-1 zarówno na poziomie mRNA, jak i białka. Wyciszanie jądrowej IL-33 przez siRNA hamuje ekspresję czynników adhezyjnych, również po zastosowaniu stymulacji komórek za pomocą TNF- α . Wykazano, że funkcję jądrową IL-33 odgrywa w sposób niezależny od receptora ST2 [11]. Jądrowe białko IL-33 może zatem, niezależnie od postaci zewnątrzkomórkowej, odpowiadać na stymulację czynnikami o charakterze prozapalnym indukując ekspresję czynników adhezyjnych, tym samym uczestnicząc w regulacji odpowiedzi zapalnej na podstawowym poziomie.

Badania Choi i wsp. wykazały wpływ egzogennej IL-33 na indukcję proliferacji, migracji i zmian morfologicznych w stymulowanych komórkach śródbłonka, porównywalne ze zmianami obserwowanymi w procesie angiogenezy [10]. Wykazano też, że stymulacja komórek śródbłonka IL-33 powoduje wzrost syntezy tlenu azotu oraz wzmacnia przepuszczalność śródbłonka, czemu towarzyszy osłabienie połączeń międzykomórkowych za pośrednictwem interakcji naczyniowych cząsteczek adhezyjnych i kadheryn. Aoki i wsp., badając wpływ IL-33 na komórki różnych linii komórkowych śródbłonka naczyniowego, wykazali, że IL-33 nie ma znaczącego wpływu na wzrost komórek śródbłonkowych w hodowli [3]. Stymulacja komórek śródbłonkowych IL-33 indukuje natomiast wydzielanie cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 i IL-8 w sposób zależny od stężenia. W stymulowanych hodowlach nie wykazano obecności innych cytokin zapalnych (IL-1 β i TNF- α), a także cytokin typu Th2 (IL-4, IL-5 i IL-13). Dodatkowo okazało się, że stymulowane komórki śródbłonka wydzielają również sST2, co sugeruje istnienie lokalnego systemu regulacji stężenia IL-33 za pośrednictwem wydzielniczej postaci receptora ST2 w obrębie śródbłonka naczyniowego [3].

W przeciwieństwie do powyższych danych oraz wyników wskazujących na zwiększone stężenie IL-33 w przewlekłych chorobach zapalnych, badania *in vitro* przeprowadzone przez Kücklera i wsp. wskazują na utratę ekspresji IL-33 przez komórki śródbłonka poddane działaniu czynników prozapalnych i angiogennych [22]. Cytowani autorzy wykazali, że ekspresja IL-33 w komórkach śródbłonka naczyniowego spada we wczesnym etapie procesu angiogenezy przebiegającego w czasie gojenia się ran, do poziomu niemal niewykrywalnego w naczyniach guza ludzkiego. W hodowli komórek śródbłonka obserwowano syntezę IL-33 do chwili uzyskania pełnej konfluencji i zatrzymania proliferacji. Podczas migracji komórek obserwowano spadek ekspresji IL-33 [22].

UDZIAŁ W CHOROBAH SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Choroby serca

Pierwotnie IL-33 opisano w jądrze komórkowym komórek śródbłonkowych naczyń wysokiego śródbłonka w migdałkach, kępkach Peyera, węzłach chłonnych, a także w tkankach objętych procesem zapalnym [4]. Ekspresję IL-33 potwierdzono również w komórkach śródbłonkowych i w komórkach mięśni gładkich naczyń wieńcowych oraz w fibroblastach sercowych [30]. Tak różnorakie występowanie tej cytokiny może sugerować udział tego białka w patogenezie chorób serca. Koncepcję tę potwierdziły badania wskazujące na zwiększone stężenie rozpuszczalnej postaci receptora dla IL-33 (sST2) w surowicy w czasie ostrego zawału mięśnia sercowego, duszności oraz przewlekłej niewydolności serca [52]. Uzyskane wyniki wskazują na potencjalną rolę białka sST2 jako biomarkera do oceny ryzyka wystąpienia zgonu oraz zawału serca u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi [46,54].

Badania na myszach wskazują, że IL-33 i sygnał komórkowy przesyłany za pośrednictwem receptora ST2L stanowi ważny system pełniący funkcję ochronną w wielu chorobach sercowo-naczyniowych. Sanada i wsp. wykazali zwiększony poziom ekspresji IL-33 przez kardiomiocyty i fibroblasty serca pod wpływem stresu biomechanicznego, co chroniło te komórki przed przerostem [43]. Wydzielnicza postać receptora ST2 (sST2) znosiła poza tym skutek ochronny tej cytokiny. Wykazano również, że IL-33 może hamować proces włóknienia i apoptozy kardiomiocytów, a także poprawiać funkcję lewej komory serca *in vivo*, przez hamowanie aktywności kaspazy 3 i zwiększanie ekspresji białek z rodziny inhibitorów apoptozy [45]. Jak pokazują badania, ochronne działanie IL-33 na komórki serca może być blokowane przez czynnik neurohormonalny, endotelinę 1, która wywołuje wzrost ekspresji receptora sST2 [56].

Otyłość i cukrzyca typu 2

Otyłość i cukrzyca typu 2 są głównymi czynnikami ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, przede wszystkim miażdżycy i choroby naczyń wieńcowych. Otyłość jest związana z obecnością przewlekłego stanu zapalnego w tkance tłuszczowej, co może być przyczyną współwystępujących często zaburzeń metabolicznych (choroby metabolicznej lub cukrzycy typu 2). Komórki białej tkanki tłuszczowej wydzielają adipokiny, z których większość działa prozapalnie. Źródłem cytokin zapalnych są również komórki układu odpornościowego, limfocyty Th1 i prozapalne makrofagi o fenotypie M1, przenikające tkankę tłuszczową [31].

Wykazano, że IL-33 ulega ekspresji w adipocytach i pre-adipocytach tkanki tłuszczowej. Czynniki o charakterze zapalnym, tj. niedotlenienie oraz zwiększone stężenie TNF- α powodują dalszy wzrost ekspresji IL-33 w tkance tłuszczowej [53]. Jak sugerują badania, miejscowym źró-

dłem IL-33 mogą być również naczynia krwionośne przenikające tkankę tłuszczową [35]. Oprócz IL-33 adipocyty wykazują ekspresję receptora ST2 oraz białka towarzyszącego receptorowi IL-1 (IL-1RAcP). Obecność receptora dla IL-33 wykryto również na powierzchni makrofagów tkanki tłuszczowej [31]. Ostatnie doniesienia wskazują na ważne znaczenie białek szlaku IL-33/ST2 w biologii tkanki tłuszczowej. Podwyższony poziom receptora ST2 wykazano w krążeniu osób ze skrajną otyłością [57]. W badaniach na szczurach stwierdzono udział receptora sST2 w procesie przebudowy śródbłonka naczyniowego i stymulacji syntezy białek macierzy zewnątrzkomórkowej, tj. kolagenu typu I i fibronektyny oraz cytokin mających znaczenie w procesie włóknienia (TGF- β i CTGF) [28].

Wydaje się, że rola IL-33 w tkance tłuszczowej jest związana przede wszystkim z ochroną przed metabolicznymi skutkami otyłości. Wykazano, że stymulacja adipocytów mysich za pomocą IL-33 wywołuje napływ limfocytów Th2, wzrost syntezy IL-5 i IL-13 oraz polaryzację makrofagów w kierunku fenotypu M2. IL-33 ogranicza także magazynowanie tłuszczu, zmniejsza wielkość adipocytów, obniża stężenie cholesterolu całkowitego oraz powoduje spadek ekspresji rezystyny, mediatora odpowiedzialnego za rozwój insulinooporności i cukrzycy typu 2, wpływając dodatkowo na metabolizm glukozy. Uważa się, że działanie ochronne jest generowane prawdopodobnie dzięki zdolności IL-33 do hamowania ekspresji genów odpowiedzialnych za adipogenezę oraz metabolizm lipidów [31].

Miażdżyca tętnic

Miażdżyca tętnic jest przewlekłą chorobą naczyń o charakterze zapalnym. W ścianie naczyń objętych procesem chorobowym stwierdza się nagromadzenie makrofagów i limfocytów T. W odpowiedzi na obecność utlenionych cząsteczek LDL (ox-LDL) komórki tkanek strukturalnych oraz komórki układu odpornościowego syntetyzują i wydzielają cytokiny, czynniki wzrostu i inne mediatory reakcji zapalnej. W zależności od fenotypu odpowiedź limfocytów T może wzmacniać reakcję zapalną w ścianie naczyń (Th1) lub powodować jej wygaszenie (Th2/Treg) [14].

W badaniach eksperymentalnych wykazano zwiększoną ekspresję IL-33 w tętnicach i małych naczyniach krwionośnych u myszy Apo E^{-/-}, będących na diecie wysokotłuszczowej [33]. Ekspresję IL-33 i receptora ST2

wykazano również w komórkach śródbłonka naczyniowego tętnicy szyjnej objętej procesem miażdżycowym, zarówno na poziomie mRNA, jak i białka [13]. Obserwacje te mogą sugerować udział IL-33 w regulacji rozwoju zmian miażdżycowych. Zaobserwowano, że egzogenne podanie IL-33 myszom ApoE^{-/-} powodowało przesunięcie odpowiedzi immunologicznej z Th1 w kierunku Th2, ze wzrostem syntezy IL-4, IL-5 i IL-13 oraz spadkiem liczby komórek Th1 w węzłach chłonnych i spadkiem syntezy IFN- γ , a także wzrostem syntezy swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczkom ox-LDL. Myszy ApoE^{-/-}, którym podawano rekombinowaną IL-33 wykazywały mniejsze zmiany miażdżycowe w zatoce aorty, miały więcej makrofagów alternatywnie aktywowanych (typu M2 o fenotypie F4/80⁺) oraz mniej limfocytów T CD3⁺ [33].

Jak wykazano w badaniach *in vitro*, IL-33 wpływa także na funkcjonowanie komórek piankowatych [29]. Modyfikujący wpływ IL-33 jest związany ze zmniejszeniem wychwytu acetylowanych cząsteczek LDL oraz ox-LDL i zwiększonym wyrzutem cholesterolu przez komórki piankowate. Obserwowany skutek biologiczny jest związany ze zdolnością IL-33 do regulacji ekspresji genów zaangażowanych w gospodarkę lipidową. Przeciwmiażdżycową rolę IL-33 potwierdza również to, że podanie zwierzętom rekombinowanego białka sST2 powoduje wzrost blaszki miażdżycowej [33].

PODSUMOWANIE

IL-33 jest nową „alarminą”, która dzięki oddziaływaniu na wiele typów komórek bierze udział w patofizjologii licznych schorzeń; wykazuje działanie pleiotropowe. Promuje wydzielanie cytokin typu Th2, hamując rozwój reakcji zapalnej. Może również uczestniczyć w indukcji odpowiedzi komórkowej typu Th1, wzmagając wydzielanie cytokin prozapalnych przez promowanie funkcji efektorowych komórek T CD8⁺, w zależności od obecności czynników kostymulujących (np. IL-12). Dzięki takiemu biologicznemu dualizmowi, IL-33 może stanowić cel terapii wielu chorób. Z dotychczasowych danych wynika, że w odpowiedzi na zwiększone stężenie IL-33 wrasta także poziom rozpuszczalnej postaci receptora ST2 (sST2), co wskazuje, że działa on jako negatywny regulator IL-33, wspomagając utrzymanie homeostazy. Modulowanie stężenia IL-33 z wykorzystaniem sST2 może się stać jednym z elementów postępowania terapeutycznego w wielu chorobach o podłożu zapalnym.

PIŚMIENNICTWO

[1] Ali S., Huber M., Kollewe C., Bischoff S.C., Falk W., Martin M.U.: IL-1 receptor accessory protein is essential for IL-33-induced activation of T lymphocytes and mast cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 18660-18665

[2] Ali S., Mohs A., Thomas M., Klare J., Ross R., Schmitz M.L., Martin M.U.: The dual function cytokine IL-33 interacts with the transcription factor NF- κ B to dampen NF- κ B-stimulated gene transcription. *J. Immunol.*, 2011; 187: 1609-1616

[3] Aoki S., Hayakawa M., Ozaki H., Takezako N., Obata H., Ibaraki N., Tsuru T., Tominaga S., Yanagisawa K.: ST2 gene expression is proliferation-dependent and its ligand, IL-33, induces inflammatory reaction in endothelial cells. *Mol. Cell. Biochem.*, 2010; 335: 75-81

[4] Baekkevold E.S., Roussigné M., Yamanaka T., Johansen F.E., Jahnsen F.L., Amalric F., Brandtzaeg P., Erard M., Haraldsen G., Girard J.P.: Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules. *Am. J. Pathol.*, 2003; 163: 69-79

- [5] Bourgeois E., Van L.P., Samson M., Diem S., Barra A., Roga S., Gombert J.M., Schneider E., Dy M., Gourdy P., Girard J.P., Herbelin A.: The pro-Th2 cytokine IL-33 directly interacts with invariant NKT and NK cells to induce IFN- γ production. *Eur. J. Immunol.*, 2009; 39: 1046-1055
- [6] Bulek K., Swaidani S., Qin J., Lu Y., Gulen M.F., Herjan T., Min B., Kastelein R.A., Aronica M., Kosz-Vnenchak M., Li X.: The essential role of single Ig IL-1 receptor-related molecule/Toll IL-1R8 in regulation of Th2 immune response. *J. Immunol.*, 2009; 182: 2601-2609
- [7] Carriere V., Roussel L., Ortega N., Lacorre D.A., Americh L., Aguilar L., Bouche G., Girard J.P.: IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 282-287
- [8] Cayrol C., Girard J.P.: The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 9021-9026
- [9] Cherry W.B., Yoon J., Bartemes K.R., Iijima K., Kita H.: A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008; 121: 1484-1490
- [10] Choi Y.S., Choi H.J., Min J.K., Pyun B.J., Maeng Y.S., Park H., Kim J., Kim Y.M., Kwon Y.G.: Interleukin-33 induces angiogenesis and vascular permeability through ST2/TRAF6-mediated endothelial nitric oxide production. *Blood*, 2009; 114: 3117-3126
- [11] Choi Y.S., Park J.A., Kim J., Rho S.S., Park H., Kim Y.M., Kwon Y.G.: Nuclear IL-33 is a transcriptional regulator of NF- κ B p65 and induces endothelial activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012; 421: 305-311
- [12] Cohen I., Rider P., Carmi Y., Braiman A., Dotan S., White M.R., Voronov E., Martin M.U., Dinarello C.A., Apte R.N.: Differential release of chromatin-bound IL-1 α discriminates between necrotic and apoptotic cell death by the ability to induce sterile inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107: 2574-2579
- [13] Demyanets S., Konya V., Kastl S.P., Kaun C., Rauscher S., Niessner A., Pentz R., Pfaffenberger S., Rychli K., Lemberger C.E., de Martin R., Heinemann A., Huk I., Gröger M., Maurer G., Huber K., Wojta J.: Interleukin-33 induces expression of adhesion molecules and inflammatory activation in human endothelial cells and in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2011; 31: 2080-2089
- [14] Hansson G.K., Libby P.: The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006; 6: 508-519
- [15] Hong J., Bae S., Jhun H., Lee S., Choi J., Kang T., Kwak A., Hong K., Kim E., Jo S., Kim S.: Identification of constitutively active interleukin 33 (IL-33) splice variant. *J. Biol. Chem.*, 2011; 286: 20078-20086
- [16] Iikura M., Suto H., Kajiura N., Oboki K., Ohno T., Okayama Y., Saito H., Galli S.J., Nakae S.: IL-33 can promote survival, adhesion and cytokine production in human mast cells. *Lab. Invest.*, 2007; 87: 971-978
- [17] Jovanovic I., Radosavljevic G., Mitrovic M., Juranic V.L., McKenzie A.N., Arsenijevic N., Jonjic S., Lukic M.L.: ST2 deletion enhances innate and acquired immunity to murine mammary carcinoma. *Eur. J. Immunol.*, 2011; 41: 1902-1912
- [18] Komai-Koma M., Gilchrist D.S., McKenzie A.N., Goodyear C.S., Xu D., Liew F.Y.: IL-33 activates B1 cells and exacerbates contact sensitivity. *J. Immunol.*, 2011; 186: 2584-2591
- [19] Komai-Koma M., Xu D., Li Y., McKenzie A.N., McInnes I.B., Liew F.Y.: IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells. *Eur. J. Immunol.*, 2007; 37: 2779-2786
- [20] Kronenberg M.: Toward an understanding of NKT cell biology: progress and paradoxes. *Annu. Rev. Immunol.*, 2005; 23: 877-900
- [21] Kurowska-Stolarska M., Stolarski B., Kewin P., Murphy G., Corrigan C.J., Ying S., Pitman N., Mirchandani A., Rana B., van Rooijen N., Shepherd M., McSharry C., McInnes I.B., Xu D., Liew F.Y.: IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation. *J. Immunol.*, 2009; 183: 6469-6477
- [22] Küchler A.M., Pollheimer J., Balogh J., Sponheim J., Manley L., Sorensen D.R., De Angelis P.M., Scott H., Haraldsen G.: Nuclear interleukin-33 is generally expressed in resting endothelium but rapidly lost upon angiogenic or proinflammatory activation. *Am. J. Pathol.*, 2008; 173: 1229-1242
- [23] Lamkanfi M., Dixit V.M.: IL-33 raises alarm. *Immunity*, 2009; 31: 5-7
- [24] Lefrançois E., Roga S., Gautier V., Gonzalez-de-Peredo A., Mon-sarrat B., Girard J.P., Cayrol C.: IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012; 109: 1673-1678
- [25] Lingel A., Weiss T.M., Niebuhr M., Pan B., Appleton B.A., Wiesmann C., Bazan J.F., Fairbrother W.J.: Structure of IL-33 and its interaction with the ST2 and IL-1RAcP receptors - insight into heterotrimeric IL-1 signaling complexes. *Structure*, 2009; 17: 1398-1410
- [26] Lüthi A.U., Cullen S.P., McNeela E.A., Duriez P.J., Afonina I.S., Sheridan C., Brumatti G., Taylor R.C., Kersse K., Vandenabeele P., Lavelle E.C., Martin S.J.: Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. *Immunity*, 2009; 31: 84-98
- [27] Martin M.U.: Special aspects of interleukin-33 and the IL-33 receptor complex. *Semin. Immunol.*, 2013; 25: 449-457
- [28] Martínez-Martínez E., Miana M., Jurado-López R., Rousseau E., Rossignol P., Zannad F., Cachofeiro V., López-Andrés N.: A role for soluble ST2 in vascular remodeling associated with obesity in rats. *PLoS One*, 2013; 8: e79176
- [29] McLaren J.E., Michael D.R., Salter R.C., Ashlin T.G., Calder C.J., Miller A.M., Liew F.Y., Ramji D.P.: IL-33 reduces macrophage foam cell formation. *J. Immunol.*, 2010; 185: 1222-1229
- [30] Miller A.M.: Role of IL-33 in inflammation and disease. *J. Inflamm.*, 2011; 8: 22
- [31] Miller A.M., Asquith D.L., Hueber A.J., Anderson L.A., Holmes W.M., McKenzie A.N., Xu D., Sattar N., McInnes I.B., Liew F.Y.: Interleukin-33 induces protective effects in adipose tissue inflammation during obesity in mice. *Circ. Res.*, 2010; 107: 650-658
- [32] Miller A.M., Liew F.Y.: The IL-33/ST2 pathway - a new therapeutic target in cardiovascular disease. *Pharmacol. Therap.*, 2011; 131: 179-186
- [33] Miller A.M., Xu D., Asquith D.L., Denby L., Li Y., Sattar N., Baker A.H., McInnes I.B., Liew F.Y.: IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J. Exp. Med.*, 2008; 205: 339-346
- [34] Milovanovic M., Volarevic V., Radosavljevic G., Jovanovic I., Pejnovic N., Arsenijevic N., Lukic M.L.: IL-33/ST2 axis in inflammation and immunopathology. *Immunol. Res.*, 2012; 52: 89-99
- [35] Moussion C., Ortega N., 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: e3331
- [36] Oboki K., Ohno T., Kajiura N., Arae K., Morita H., Ishii A., Nambu A., Abe T., Kiyonari H., Matsumoto K., Sudo K., Okumura K., Saito H., Nakae S.: IL-33 is a crucial amplifier of innate rather than acquired immunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107: 18581-18586
- [37] Ohno T., Morita H., Arae K., Matsumoto K., Nakae S.: Interleukin-33 in allergy. *Allergy*, 2012; 67: 1203-1214
- [38] Onda H., Kasuya H., Takakura K., Hori T., Imaizumi T., Takeuchi T., Inoue I., Takeda J.: Identification of genes differentially expressed in canine vasospastic cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1999; 19: 1279-1288
- [39] Palmer G., Lipsky B.P., Smithgall M.D., Meininger D., Siu S., Talbot-Ayer D., Gabay C., Smith D.E.: The IL-1 receptor accessory protein (AcP) is required for IL-33 signaling and soluble AcP enhances the ability of soluble ST2 to inhibit IL-33. *Cytokine*, 2008; 42: 358-364
- [40] Roth G.A., Zimmermann M., Lubczyk B.A., Pilz J., Faybik P., Hetz H., Hacker S., Mangold A., Bacher A., Krenn C.G., Ankersmit H.J.: Up-

-regulation of interleukin 33 and soluble ST2 serum levels in liver failure. *J. Surg. Res.*, 2010; 163: 79-83

[41] Roussel L., Erard M., Cayrol C., Girard J.P.: Molecular mimicry between IL-33 and KSHV for attachment to chromatin through the H2A-H2B acidic pocket. *EMBO Rep.*, 2008; 9: 1006-1012

[42] Saleh H., Eeles D., Hodge J.M., Nicholson G.C., Gu R., Pompolo S., Gillespie M.T., Quinn J.M.: Interleukin-33, a target of parathyroid hormone and oncostatin M, increases osteoblastic matrix mineral deposition and inhibits osteoclast formation *in vitro*. *Endocrinology*, 2011; 152: 1911-1922

[43] Sanada S., Hakuno D., Higgins L.J., Schreiter E.R., McKenzie A.N., Lee R.T.: IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 1538-1549

[44] Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan T.K., Zurawski G., Moshrefi M., Qin J., Li X., Gorman D.M., Bazan J.F., Kastelein R.A.: 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*, 2005; 23: 479-490

[45] Seki K., Sanada S., Kudina A.Y., Steinhäuser M.L., Handa V., Gannon J., Lee R.T.: Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circ. Heart Fail.*, 2009; 2: 684-691

[46] Shah R.V., Januzzi J.L.Jr.: ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 2010; 7: 9-14

[47] Smithgall M.D., Comeau M.R., Yoon B.R., Kaufman D., Armitage R., Smith D.E.: IL-33 amplifies both Th1- and Th2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells. *Int. Immunol.*, 2008; 20: 1019-1030

[48] Tago K., Noda T., Hayakawa M., Iwahana H., Yanagisawa K., Yashiro T., Tominaga S.: Tissue distribution and subcellular localization of a variant form of the human ST2 gene product, ST2V. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001; 285: 1377-1383

[49] Talabot-Ayer D., Lamacchia C., Gabay C., Palmer G.: Interleukin-33 is biologically active independently of caspase-1 cleavage. *J. Biol. Chem.*, 2009; 284: 19420-19426

[50] Talabot-Ayer D., McKee T., Gindre P., Bas S., Baeten D.L., Gabay C., Palmer G.: Distinct serum and synovial fluid interleukin (IL)-33 levels in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis. *Joint Bone Spine*, 2012; 79: 32-37

[51] Theoharides T.C., Zhang B., Kempuraj D., Tagen M., Vasiadi M., Angelidou A., Alysandratos K.D., Kalogeromitros D., Asadi S., Stavrianas N., Peterson E., Leeman S., Conti P.: IL-33 augments substance P-induced VEGF secretion from human mast cells and is increased in psoriatic skin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107: 4448-4453

[52] Weinberg E.O., Shimp M., De Keulenaer G.W., MacGillivray C., Tominaga S., Solomon S.D., Rouleau J.L., Lee R.T.: Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*, 2002; 106: 2961-2966

[53] Wood I.S., Wang B., Trayhurn P.: IL-33, a recently identified interleukin-1 gene family member, is expressed in human adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009; 384: 105-109

[54] Yanavitski M., Givertz M.M.: Novel biomarkers in acute heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 2011; 8: 206-211

[55] Yang Q., Li G., Zhu Y., Liu L., Chen E., Turnquist H., Zhang X., Finn O.J., Chen X., Lu B.: IL-33 synergizes with TCR and IL-12 signaling to promote the effector function of CD8⁺ T cells. *Eur. J. Immunol.*, 2011; 41: 3351-3360

[56] Yndestad A., Marshall A.K., Hodgkinson J.D., Tham el L., Sugden P.H., Clerk A.: Modulation of interleukin signalling and gene expression in cardiac myocytes by endothelin-1. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2010; 42: 263-272

[57] Zeyda M., Wernly B., Demyanets S., Kaun C., Hämmerle M., Hantusch B., Schranz M., Neuhofer A., Itariu B.K., Keck M., Prager G., Wojta J., Stulnig T.M.: Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue. *Int. J. Obes.*, 2013; 37: 658-665

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.