

Received: 21.05.2019
Accepted: 23.08.2019
Published: 25.11.2019

IL-33 – pozytywna czy negatywna rola w progresji raka?

IL-33 – positive or negative role in cancer progression?

Joanna Jarosz¹, Diana Papiernik², Joanna Wietrzyk¹

¹ Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. L. Hirszfelda PAN we Wrocławiu

² OncoArendi Therapeutics SA, Warszawa

Streszczenie

Interleukina-33 (IL-33) jest cytokiną należącą do rodziny IL-1, która wiąże się do receptora ST2 (suppression of tumorigenicity 2). Pełni ona podwójną funkcję; może działać zarówno jako tradycyjna cytokina, jak i wewnątrzkomórkowy czynnik jądrowy. Odgrywa rolę w wielu chorobach, takich jak: alergii, choroby zapalne, cukrzyca i choroby serca. W ostatnich latach intensywnie bada się jej udział w rozwoju nowotworów. Badacze obserwują zarówno jej działanie pro-, jak i przeciwnowotworowe. IL-33 przez wpływ nad ekspresję cytokin promujących proliferację, angiogenezę, migrację, przebudowę macierzy, hamowanie apoptozy oraz rekrutację poszczególnych komórek układu odpornościowego, promuje rozwój nowotworów. Przeciwnowotworowe działanie IL-33 odbywa się poprzez rekrutację i aktywację limfocytów T CD8+, naturalnych komórek cytotoksycznych (komórki NK) oraz promowanie odpowiedzi immunologicznej typu drugiego przez wrodzone komórki limfoidalne typu 2 (ILC2). Mimo licznych badań dotyczących roli IL-33 w rozwoju nowotworów, nadal w pełni nie rozumiano mechanizmów, za pomocą których cytokina ta wpływa na rozwój i stopień złośliwości różnych typów nowotworów. W artykule omówiono podwójną rolę IL-33 w rozwoju najczęściej występujących nowotworów, aby lepiej zrozumieć jej znaczenie w procesie nowotworzenia.

Słowa kluczowe: nowotwór • interleukina-33 • receptor ST2 • immunologia nowotworów

Summary

Interleukin-33 (IL-33) is a IL-1 family member of cytokines which binds the ST2 (suppression of tumorigenicity 2) receptor. This cytokine has a dual function. It may act both as a traditional cytokine and as an intracellular nuclear factor. IL-33 plays a role in many diseases such as: allergy, inflammatory diseases, diabetes and heart diseases. The role of IL-33 in the development of cancer has been intensively studied in recent years and researchers observe both its pro- and anti-cancer effects. IL-33 promotes the development of tumors by affecting expression of cytokines promoting proliferation, angiogenesis, migration, matrix remodeling, the inhibition of apoptosis and recruitment of individual cells of the immune system. Antitumor action of IL-33 is carried out by recruiting and activating CD8+T lymphocytes, natural killer (NK) cells and by promoting second type immune response by the type 2 innate lymphoid cells (ILC2). Despite numerous studies on the role of IL-33 in the development of cancer, we still do not fully understand the mechanisms by which IL-33 impacts the development and malignancy of various types of cancers. This review summarizes the dual role of IL-33 in the development of the most common cancers in the world to better understand its importance in the carcinogenesis.

Keywords: cancer • interleukin-33 • ST2 receptor • tumor immunology

GICID	01.3001.0013.5955
DOI:	10.5604/01.3001.0013.5955
Word count:	6177
Tables:	–
Figures:	1
References:	74

Adres autorki: Joanna Jarosz, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu. ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław. e-mail: joanna.jarosz@hirszfeld.pl

Wykaz skrótów: α -SMA – alfa-aktyna mięśni gładkich (alpha-smooth muscle actin); **AP-1** – białko aktywujące -1 (activator protein 1); **AREG** – amfiregulina (amphiregulin); **Breg** – komórki B regulatorowe (regulatory B cells); **CBM** – motyw wiążący chromatynę (chromatin binding motif); **CXCR** – receptor chemokinowy o motywie C-X-C (C-X-C chemokine receptor); **Cys** – cysteina (cysteine); **ER** – receptor estrogenowy (estrogen receptor); **Foxp3** – czynnik transkrypcyjny z rodziny forkhead (forkhead box P3); **GLUT1** – transporter glukozy-1 (glucose transporter 1); **Ig** – immunoglobulina (immunoglobulin); **IL -33** – intereukina-33 (interleukin-33); **IL-33_{FL}** – interleukina-33 o pełnej długości (full-length interleukin-33); **ILC** – wrodzone komórki limfoidalne (innate lymphoid cells); **IFN- γ** – interferon γ (interferon γ); **IRAK** – kinaza związana z receptorem IL-1 (IL-1R-associated kinase); **komórka NK** – naturalna komórka cytotoksyczna (natural killer cell); **limfocyty Th1** – limfocyty T pomocnicze typu 1 (type 1 T helper lymphocytes); **limfocyty Th2** – limfocyty T pomocnicze typu 2 (type 2 T helper lymphocytes); **MAPK** – kinazy aktywowane mitogenami (mitogen-activated protein kinases); **MDSC** – komórki supresyjne pochodzące z linii mieloidalnej (myeloid-derived depressor cells); **MHC** – kompleks zgodności tkankowej (major histocompatibility complex); **MMP** – metaloproteinaza macierzy pozakomórkowej (matrix metalloproteinase); **NF- κ B** – transkrypcyjny czynnik jądrowy κ B (nuclear factor κ B); **NLS** – sekwencja lokalizacji jądrowej (nuclear localization sequences); **NSCLC** – niedrobnokomórkowy rak płuc (non-small-cell lung carcinoma); **PDGF-C** – płytkopochodny czynnik wzrostu C (platelet-derived growth factor C); **sST2** – rozpuszczalna postać receptora ST2 (soluble ST2); **ST2** – białko tłumienia rakotwórczości (suppression of tumorigenicity 2); **TGF- β_1** – transformujący czynnik wzrostu β_1 (transforming growth factor β_1); **TRAF** – czynnik związany z receptorem TNF (TNF receptor-associated factor); **Treg** – limfocyty T regulatorowe (regulatory T cells); **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego (vascular endothelial growth factor).

WSTĘP

Nowotwory złośliwe są jedną z głównym przyczyn zgonów na świecie. Zgodnie z niedawno opublikowanymi badaniami statystycznymi prognozuje się, że w 2019 r. w USA zdiagnozowanych zostanie ponad 1,7 mln nowych przypadków. Do najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych należą nowotwory: płuc, jelita grubego, stercza, piersi oraz czerniak [61]. W artykule omówiono najnowsze dane o roli IL-33 w przebiegu najczęściej diagnozowanych nowotworów.

Początkowo IL-33 opisywano jako DVS27, czynnik wykazujący nadekspresję w tętnicach mózgowych w modelu krwotoku podpajęczynówkowego u psów [52] oraz jako „czynnik jądrowy z żył o wysokim śródbłonku” (nuclear factor from high endothelial venules) [7]. W 2005 r. IL-33 została zidentyfikowana jako członek rodziny IL-1 [59]. Cytokina ta charakteryzuje się silnymi właściwościami immunomodulującymi, podobnie jak IL-1 β oraz IL-18. Początkowo opisywano jej działanie jako inicjatora odpowiedzi typu 2 przez aktywację komórek Th2 oraz komórek tucznych [59]. Dalsze badania wykazały jednak

znacznie szerszy profil jej działania. Rola IL-33 została dokładnie przebadana w chorobach zapalnych, jednak jej znaczenie w rozwoju nowotworów nie zostało w pełni wyjaśnione. Po raz pierwszy wpływ IL-33 na rozwój nowotworu zaobserwowano w raku piersi, gdzie utrata receptora ST2 u myszy hamowała wzrost guzów mysiego raka 4T1 oraz zmniejszała liczbę przerzutów [30]. Obecnie autorzy doniesień postulują jej działanie pronowotworowe lub antynowotworowe, a obie funkcje są związane z działaniem IL-33 jako silnego modulatora środowiska guza.

BUDOWA IL-33

Schmitz i wsp. w 2005 r. opisali IL-33, której C-koniec charakteryzował się wysoką homologią do trójwymiarowej struktury charakterystycznej dla rodziny IL-1, a jej aktywność była związana z indukcją odpowiedzi immunologicznej typu 2 za pośrednictwem receptora ST2. Trójwymiarowa struktura domeny cytokinowej IL-33 została ustalona zarówno za pomocą rezonansu magnetycznego [39], jak i krystalografii rentgenowskiej [40]. Struktura krystalograficzna kompleksu IL-33 z recep-

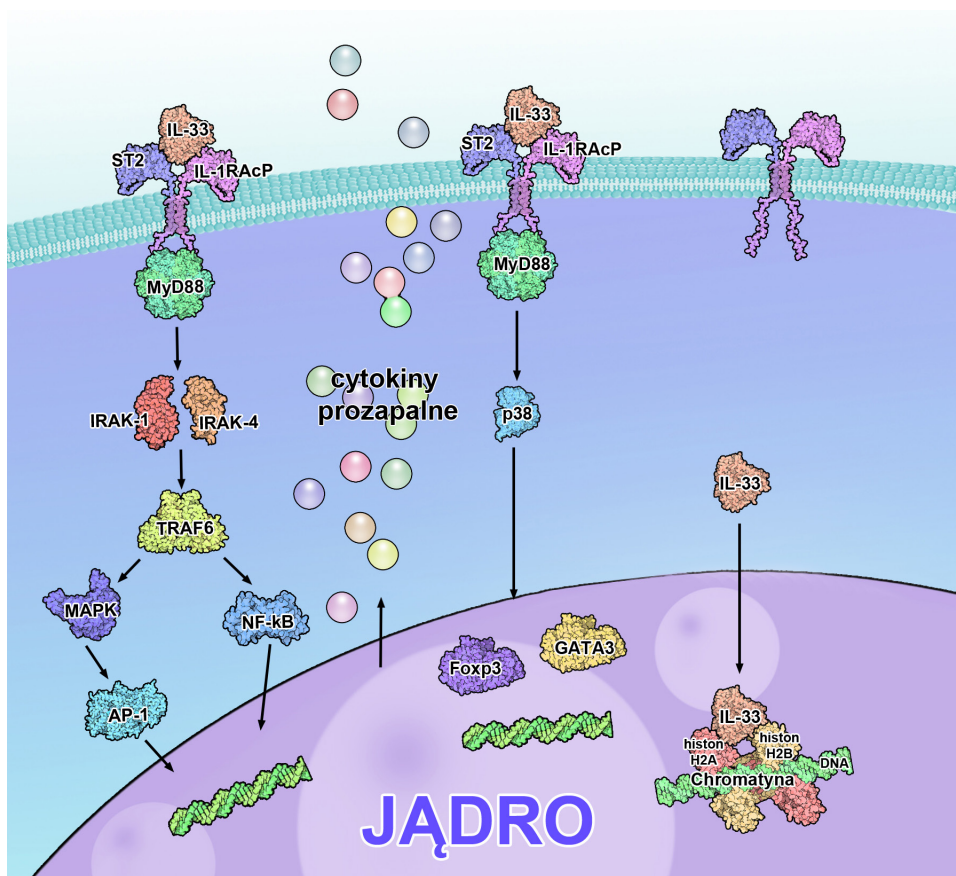
torem ST2 ujawniła dodatkowo, że IL-33 oddziałuje ze wszystkimi trzema domenami podobnymi do immunoglobuliny (Ig) receptora ST2, a ładunek elektryczny odgrywa krytyczną rolę w swoistym rozpoznawaniu IL-33 przez ST2 [40].

N-końcowa domena IL-33 składa się z sekwencji lokalizacji jądrowej (NLS) oraz motywu wiązania chromatyny (CBM) [7]. Za pomocą motywu CBM, IL-33 przyłącza się do kieszeni utworzonej przez histony H2A-H2B na powierzchni chromatyny i reguluje zagęszczenie chromatyny przez promowanie interakcji nukleosom-nukleosom [55]. Gromadzenie się IL-33 w jądrze komórkowym zaobserwowano m.in. w komórkach śródbłonna, nabłonkowych, fibroblastach [49], glejowych [54], a także hematopoetycznych CD45⁺, takich jak: makrofagi i komórki tuczne [60]. Jako wewnątrzkomórkowy czynnik jądrowy IL-33 bierze udział w regulacji transkrypcji genów [10]. Poprzez domenę NLS, IL-33 jest zatrzymywana w jądrze komórkowym w celu ograniczenia jej aktywności prozapalnej. Zablockowanie lokalizacji jądrowej powoduje konstytutywne wydzielanie IL-33, a to narusza homeostazę układu immunologicznego, prowadząc do rozwoju letalnego stanu zapalnego [8].

MECHANIZM DZIAŁANIA I REGULACJA AKTYWNOŚCI IL-33

Związanie się IL-33 do transbłonowego receptora ST2 powoduje utworzenie heterodimeru ST2 z IL-1RAcP i rekrutację MyD88 do jego domeny wewnątrzkomórkowej, co wywołuje aktywację kinaz IRAK-1, IRAK-4 i TRAF6 i w następstwie aktywację szlaku AP-1 (activator protein 1) oraz NF-κB (nuclear factor κB) (Ryc. 1). Aktywacja tych szlaków powoduje ekspresję cytokin prozapalnych [38]. W komórkach T regulatorowych (Treg) wiązanie się IL-33 do receptora ST2 promuje ekspresję Foxp3 (forkhead box P3) i GATA3 (Ryc. 1). IL-33 stymuluje odpowiedź Treg przez wzmocnienie różnicowania komórki Treg za pośrednictwem transformującego czynnika wzrostu β₁ (TGF-β₁) (przez mechanizmy zależne od p38) oraz akumulację i utrzymanie Treg w miejscach objętych stanem zapalnym [58].

IL-33 może działać jako sygnał alarmowy „alarmina” i być wydzielana do przestrzeni pozakomórkowej przez komórki śródbłonna [11]. Dokładne mechanizmy uwalniania IL-33 *in vivo* nie są jeszcze poznane, lecz z pewnością uszkodzenie komórek lub tkanek jest głównym czynnikiem w tym procesie. W wielu modelach potwier-



Ryc. 1. Mechanizm działania IL-33. Wydzielona do przestrzeni pozakomórkowej IL-33 wiąże się do receptora ST2 obecnego na powierzchni komórki, co powoduje przyłączenie się receptora pomocniczego IL-1RAcP oraz rekrutację MyD88. Wiązanie MyD88 promuje rekrutację kinazy IRAK-1, IRAK-4 oraz TRAF6, co uaktywnia szlak NF-κB oraz AP-1 promujących ekspresję cytokin zapalnych. W komórkach Treg sygnalizacja IL-33/ST2 promuje ekspresję Foxp3 oraz GATA3, jednocześnie promując funkcję Treg. Natomiast wewnątrzkomórkowa IL-33 przyłącza się do histonów H2A-H2B na powierzchni chromatyny i moduluje jej strukturę.

dzono, że uszkodzenie nabłonka płuc wywołanego np. zakażeniem wirusem grypy, rinowirusem lub syncytialnym wirusem oddechowym uwalnia IL-33 przez komórki nabłonka płuc. Uwolnienie endogennej IL-33 obserwowano także po mechanicznym uszkodzeniu skóry oraz śródskórnej iniekcji gronkowca złocistego [12].

Są doniesienia mówiące o istotnym wpływie stresu komórkowego, zewnątrzkomórkowego wydzielania ATP, wytwarzania reaktywnych form tlenu oraz wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia na uwalnianie IL-33 w sytuacjach, gdy komórki nie ulegają śmierci komórkowej [26, 34, 65]. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach tych nie wykluczono istnienia zakłóceń wynikających ze śmierci komórkowej. Dlatego też niezbędne jest prowadzenie dalszych badań dotyczących wydzielania IL-33 w warunkach, w których komórki nie ulegają śmierci [51].

Początkowo uważano, że wydzielona do przestrzeni pozakomórkowej IL-33 wymaga cięcia przez enzymy, aby mogła oddziaływać z receptorem ST2. W 2009 r. odkryto, że niedojrzała postać IL-33 o pełnej długości (IL-33_{FL}) jest postacią bioaktywną [11]. Zarówno przyłączenie się IL-33_{FL}, jak i postaci dojrzałych IL-33 (powstałych w wyniku cięcia przez proteazy) do receptora ST2 wywołuje efekt biologiczny. Dojrzałe postaci IL-33 charakteryzują się znacznie większą aktywnością biologiczną niż ich prekursor- IL-33_{FL} [35]. Dojrzewanie proteolityczne IL-33 jest więc ważnym elementem regulacji bioaktywności IL-33.

W związku z tym, że IL-33 jest bardzo aktywną cytokiną konstytutywnie wyrażaną w zdrowych tkankach, niezwykle ważna jest regulacja jej aktywności. Proteazy zapalne mogą zarówno zwiększać bioaktywność IL-33, jak też ją znosić. Wykazano, że chymaza komórek tucznych u myszy odpowiada za degradację IL-33 [66]. Natomiast proteinaza 3 neutrofilów odgrywa podwójną rolę, biorąc udział zarówno w dojrzewaniu IL-33_{FL} i wytworzeniu przez to jej aktywniejszej postaci oraz inaktywacji przez degradację białka [6]. IL-33 jest cięta i inaktywowana również przez kaspazy uwalnianych z komórek ulegających apoptozie [11].

Innym sposobem inaktywacji IL-33 jest utlenianie na resztach cysteinowych Cys208, Cys227, Cys232 i Cys259 oraz utworzenie dwóch mostków disiarczkowych. Zmiana konformacyjna wywołana utworzeniem mostków disiarczkowych znosi aktywność biologiczną IL-33. Mechanizm ten jest bardzo istotny, o czym świadczy znacznie przedłużona aktywność IL-33 w mikrośrodkowisku płuc po wprowadzeniu mutacji w wyżej wymienione miejsca i zastąpieniu reszt cysteinowych serynowymi [13].

Uwolniona do przestrzeni pozakomórkowej IL-33 może zostać „wyłapana” przez rozpuszczalny receptor ST2 (sST2), wydzielany m.in. przez komórki tuczne i Th2. Wysoki poziom sST2 stwierdza się w wielu chorobach, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń układowy, idiopatyczne zwłóknienie płuc i astma.

Ponadto sST2 hamuje wytwarzanie cytokin zapalnych, które są wywołane przez stymulację lipopolisacharydem w mysich makrofagach i linii komórek monocytarno-makrofagowych – THP-1 [21].

Jednym z głównych mechanizmów regulacji IL-33 wydaje się jednak sekwestracja IL-33 w jądrze komórkowym. Delecja N-końcowej domeny IL-33 zawierającej motyw CBM, odpowiedzialny za wiązanie IL-33 z chromatyną jądrową, powodowała śmierć myszy w modelu knock-in 3 miesiące po urodzeniu. U myszy heterozygotycznych obserwowano wielonarządowe zapalenie oraz nacieki eozynofili, monocytów zapalnych, neutrofilów i makrofagów [8]. Eksperyment ten dowiódł, że zatrzymanie IL-33 w jądrze komórkowym ma podstawowe znaczenie dla uniknięcia niepożądanego aktywności IL-33.

RECEPTOR ST2

Receptor ST2 był dokładnie badany jeszcze przed poznaniem samej IL-33. Po raz pierwszy został zidentyfikowany w mysich fibroblastach – BALB/c-3T3, gdzie zaobserwowano jego duże podobieństwo do zewnątrzkomórkowej domeny mysiego receptora IL-1 [63]. Receptor ten kodowany jest przez *IL1RL1*, a dzięki alternatywnemu splicingowi wyróżnia się jego 4 izoformy: ST2L, sST2, ST2V oraz ST2LV. Największą homologię do receptorów rodziny IL-1 wykazuje transbłonowy receptor ST2L, zbudowany z trzech zewnątrzkomórkowych domen podobnych do immunoglobulin, pojedynczej domeny transbłonowej oraz domeny wewnątrzkomórkowej [32]. W celu transdukcji sygnału wywołanego przez przyłączenie się IL-33, ST2L tworzy heterodimerski kompleks z białkiem towarzyszącym receptorowi z rodziny IL-1 (IL-1RAcP). Receptor ten jest obecny na powierzchni takich komórek jak: fibroblasty, komórki ILC2, komórki tuczne, eozynofile, limfocyty Th2 oraz Th1, komórki dendrytyczne, bazoofile, neutrofile, komórki NK, makrofagi, limfocyty B, komórki B regulatorowe (Breg) oraz Treg [1]. Receptor sST2 zwany także receptorem „wabikowym” składa się z domeny zewnątrzkomórkowej i dodatkowych 9 aminokwasów na C-końcu. Jak opisano wyżej, pełni on istotną rolę w regulacji aktywności IL-33, przez sekwestrację pozakomórkowej IL-33 [22]. Receptor sST2 jest wytwarzany głównie przez fibroblasty i komórki nabłonkowe [4]. ST2V i ST2LV są wariantami wyżej opisanych receptorów, jednak ich rola nie jest jeszcze dokładnie poznana [29, 63].

ROLA IL-33 W NOWOTWORACH

Rak piersi

Większość doniesień dotyczących roli IL-33 w raku piersi wskazuje jej pronowotworowe działanie. W pierwszych opublikowanych badaniach u transgenicznych myszy pozbawionych receptora ST2 (ST2^{-/-}) obarczonych mysim rakiem gruczołu mlekowego 4T1, zaobserwowano zahamowanie wzrostu guza oraz zmniejszenie liczby przerzutów w porównaniu do myszy szczepu dzikiego. Odnotowano także podwyż-

szone stężenia IL-17, IFN- γ i TNF- α oraz spadek IL-4 w surowicy myszy ST2^{-/-}, czemu towarzyszył wzrost odsetka aktywowanych komórek NK i limfocytów T CD8⁺ [30]. Podanie myszom szczepu dzikiego IL-33 przyspieszyło wzrost guza 4T1 oraz zwiększyło liczbę przerzutów do płuc i wątroby, co mogło się wiązać ze zwiększoną akumulacją immunosupresyjnych MDSC (myeloid-derived suppressor cells) – CD11b⁺Gr-1⁺TGF- β 1⁺, komórek ILC Lin-Sca-1⁺ST2⁺ wytwarzających IL-13 oraz Treg CD4⁺Foxp3⁺ST2⁺IL-10⁺. Podanie IL-33 znacznie obniżało aktywność cytotoksyczną wywołaną przez komórki NK. Nie zaobserwowano wpływu na komórki T CD8⁺. W badaniu tym wykazano także wpływ podania IL-33 na zwiększenie gęstości niedojrzałych naczyń krwionośnych w guzie 4T1, o czym świadczy zwiększenie liczby komórek CD31⁺, α -SMA⁺ oraz zwiększony stosunek ekspresji CD31/ α -SMA [31]. Wpływ szlaku IL-33/ST2 na angiogenezę udowodniono również w innych badaniach, w których obserwowano nasilenie martwicy nowotworu, zahamowanie wzrostu guza oraz zmniejszenie ekspresji VEGF (vascular endothelial growth factor) i IL-33 w nowotworze 4T1 transgenicznym myszy ST2^{-/-} w porównaniu do myszy szczepu dzikiego [48].

Wzrost stężenia IL-33 zaobserwowano we wtórnych ogniskach nowotworowych płuc myszy obciążonych tym samym nowotworem gruczołu mlekowego (4T1). W płucach myszy z obecnymi przerzutami odnotowano znaczny wzrost odsetka komórek Treg ekspresjonujących na swojej powierzchni receptor ST2. Komórki Treg ST2⁺ wytwarzają znacznie więcej czynnika wzrostu amfifreguliny (AREG) niż komórki Treg ST2⁻. AREG natomiast indukuje proliferację, inwazję, migrację i oporność na apoptozę komórek nowotworowych. Donosowe podanie rekombinowanego białka IL-33 istotnie zwiększyło liczbę przerzutów w płucach w sposób zależny od AREG [21].

W większości badań przeprowadzonych na zwierzętach obserwuje się więc pronowotworowe działanie IL-33, jednak komórki 4T1 z nadekspresją IL-33 charakteryzowały się wolniejszą kinetyką wzrostu *in vivo* oraz brakiem przerzutów do płuc. Nie zaobserwowano natomiast różnic w tempie wzrostu komórek 4T1 oraz 4T1 z nadekspresją IL-33 u myszy ST2^{-/-}. W badaniu tym wykazano również, że do działania przeciwnowotworowego IL-33 niezbędne były komórki T CD8⁺ oraz NK [20].

W najnowszych badaniach przedstawiono nowy mechanizm przeciwnowotworowego działania IL-33 z wykorzystaniem m.in. linii mysiego raka gruczołu mlekowego EMT6. W badaniu tym wykazano, że IL-33 pochodząca z komórek nowotworowych, poprzez receptor ST2 pośredniczy w zaangażowaniu eozynofili w odpowiedzi immunologicznej na nowotwór. W warunkach fizjologicznych może to być słabe oddziaływanie, lecz wzmocnienie go przez systemy nadekspresyjne, czy też podawanie rekombinowanego białka może wzmocnić przeciwnowotworowy efekt wywołany przez eozynofile [25].

U pacjentek cierpiących na raka piersi odnotowano wysoką ekspresję IL-33 oraz sST2, co korelowało ze wzrostem poziomu VEGF, MMP-11 (matrix metalloproteinase-11), PDGF-C (platelet-derived growth factor C) oraz złymi rokowaniami i krótszym czasem przeżycia [73]. Dowiedziono, że IL-33 indukuje oporność raka piersi ER⁺ (estrogen receptor) na tomoksyfen przez wzmocnienie cech macierzystych komórek nowotworowych [27]. Po radykalnej mastektomii u pacjentek z rakiem piersi ER⁺ odnotowano obniżenie poziomu IL-33, sST2 oraz VEGF [43].

Rak jelita grubego

Interleukina-33 jest silną cytokiną prozapalną, odgrywającą ważną rolę w zapaleniu błony śluzowej jelita grubego, będącego główną przyczyną rozwoju raka jelita grubego [5, 53]. W wielu badaniach wykazano pronowotworowe działanie IL-33 w raku jelita grubego. W mysim modelu Apc^{Min/+} knock-out IL-33 lub receptora ST2 hamował rozwój nowotworu, angiogenezę oraz indukował apoptozę [46, 47]. Ponadto knock-out IL-33 zmniejszył nacieki komórek tłuszczowych i komórek Treg odgrywających znaczącą rolę w polipowatości myszy Apc^{Min/+}, natomiast nadekspresja IL-33 promowała rekrutację Treg ST2⁺ i indukowała aktywację makrofagów w jelitach [46].

Nadekspresja IL-33 w mysich komórkach CT26 oraz MC-38 przyspieszała wzrost guza i zwiększała liczbę przerzutów do wątroby w modelu ortotopowym. Podwyższone stężenie IL-33 w komórkach nowotworowych wzmagało rekrutację makrofagów, MDSC [74] oraz komórek tłuszczowych [56]. Rekrutacja MDSC i makrofagów może spowodować dodatkowo stymulację komórek nowotworowych do ekspresji IL-33 i wydzielania VEGF oraz S100A8, powodujących angiogenezę i inwazyjność nowotworu [74]. Nadekspresja IL-33 w ludzkich komórkach raka okrężnicy SW620 także promowała wzrost guzów nowotworowych, przerzuty do płuc oraz skracająca czas przeżycia myszy, podczas gdy zmniejszenie ekspresji IL-33 miało skutek przeciwny [41]. Inny skutek osiągnięto, gdy w komórkach SW620 wyindukowano nadekspresję sST2, hamowało to wzrost nowotworu, tworzenie przerzutów oraz angiogenezę wywołaną przez IL-33. Knock-out sST2 w komórkach o niskim potencjale przerzutowym SW480 przyspieszał wzrost guza, zwiększał liczbę przerzutów oraz gęstość naczyń [3]. W najnowszych badaniach wykazano, że sygnalizacja IL-33/ST2 podnosi ekspresję cyklooksygenazy-2 za pośrednictwem NF- κ B, zwiększając wytwarzanie prostaglandyny E2, która pośredniczy w promowaniu proliferacji komórek nowotworowych [37].

IL-33 zapobiega apoptozie komórek nowotworowych wywołanej 5-fluorouracylem. Sugeruje to, że sygnalizacja IL-33/ST2 indukuje cechy macierzyste w komórkach nowotworowych przez aktywację genów: *NANOG*, *NOTCH3* i *OCT 3/4*. Ponadto IL-33 wpływa na rekrutację makrofagów do mikrośrodowiska guza, gdzie wydzie-

lają prostaglandynę E2, która dodatkowo promuje wzrost nowotworu [17]. Stymulacja komórek raka jelita grubego IL-33 powoduje także wzrost ekspresji IL-6, CXCR4 (C-X-C chemokine receptor type 4), MMP2 (matrix metalloproteinase-2) oraz MMP9 (matrix metalloproteinase-9) [41].

Dzięki wykorzystaniu zwierząt transgenicznych z nadekspresją IL-33 w komórkach nabłonka jelit udowodniono istotny wpływ IL-33 z tego źródła na rozwój raka jelita grubego. Nadekspresja IL-33 promowała ekspansję komórek Treg ST2⁺, polaryzację makrofagów w kierunku makrofagów M2 oraz zmiany w ekspresji genów kodujących białka przeciwbakteryjne, takich jak: *Ang4*, *Retnlb* i *Muc2*. Nieprawidłowa ekspresja tych genów może potencjalnie modyfikować florę bakteryjną oraz sprzyjać rozwojowi nowotworów jelita grubego [24].

Jak wykazano wyżej, w wielu badaniach przedstawiono pronowotworowy charakter IL-33 w rozwoju nowotworów jelita grubego, jednak istnieje wiele doniesień o jej przeciwnowotworowych właściwościach. Tłumienie ekspresji ST2 w mysich komórkach raka jelita grubego CT26 przyspieszało wzrost guza, zmniejszało nacieki makrofagów oraz limfocytów T CD8⁺. W badaniach tych przedstawiono także dane wskazujące, że niski poziom ST2 koreluje ze złym rokowaniem i czasem przeżycia [50]. W innym modelu transgenicznych myszy IL-33^{-/-} były bardziej podatne na zapalenie jelita grubego wywołane podaniem dekstranu siarczanu sodu. Na początku choroby u myszy IL-33^{-/-} zaobserwowano duże stężenie IL-1 α , która była głównym czynnikiem napędzającym rozwój choroby. IL-33 była również niezbędna do wydajnego wytwarzania IgA w sposób zależny od TGF- β , a jej zmniejszone stężenie u myszy IL-33^{-/-} wiązało się z rozwojem mikroflory dysbiotycznej [45]. W innych badaniach brak sygnalizacji IL-33/ST2 przyspieszał rozwój nowotworu, podczas gdy podanie IL-33 zmniejszało wzrost guza w modelu MC-38, za pośrednictwem odpowiedzi immunologicznej zależnej od interferonu- γ (IFN- γ) [16]. Najnowsze badania wskazują, że szlak IL-33/ST2 jest krytycznym mechanizmem, za pomocą którego komórki tuczne pośredniczą w wytwarzaniu IL-12 i IL-22 w celu ograniczenia stanu zapalnego i naprawy nabłonka [23]. Wskazuje to wpływ IL-33 na zaangażowanie układu odpornościowego w procesy gojenia śluzówki zmniejszając w ten sposób prawdopodobieństwo rozwoju raka jelita grubego.

W wielu badaniach, z wykorzystaniem materiału biologicznego pochodzącego od pacjentów, wykazano podwyższone stężenie IL-33 w gruczolakach, jak i na wczesnych etapach rozwoju raka jelita grubego w stosunku do guzów w bardziej zaawansowanych stadiach choroby [14, 41, 74].

Rak płuc

W niedrobnokomórkowym raku płuc (NSCLC) nadekspresja IL-33 wzmagala wzrost guza oraz tworzenie przerzutów, podczas gdy knock-out IL-33 znacznie ograniczał progresję NSCLC. W badaniu tym zaobser-

wowano także, że szlak IL-33/ST2 reguluje ekspresję transportera glukozy-1 (GLUT1) na komórkach NSCLC, zwiększając przez to wychwytywanie glukozy oraz glikolizę. Hamowanie ekspresji GLUT1 zatrzymywało wzrost guza oraz przerzuty indukowane przez IL-33 [67]. IL-33 zwiększyła również zdolność do migracji i inwazji ludzkich komórek raka płuc A549, czemu towarzyszyła podwyższona ekspresja metaloproteiny-2 i -9 [72]. Blokowanie działania IL-33 przez podanie przeciwciał neutralizujących hamowało wzrost guza przez zniesienie polaryzacji makrofagów w kierunku makrofagów M2 oraz zmniejszenie akumulacji komórek Treg [68]. Knock-out IL-33 zniósł udział bakterii Gram-ujemnych w progresji NSCLC poprzez regulację aktywności metabolicznej [62].

W wielu badaniach *in vivo* wykazano również przeciwnowotworowe działanie IL-33 w raku płuc. W jednym z badań nadekspresja IL-33 w raku płuc Lewis wiązała się ze zmniejszeniem liczby przerzutów. W modelu tym zaobserwowano, że IL-33 stymuluje sygnalizację NF- κ B w celu promowania proliferacji, aktywacji i akumulacji cytotoksycznych komórek T CD8⁺ oraz komórek NK w guzach nowotworowych, a to hamowało przerzuty nowotworowe [19]. IL-33 może również stymulować nacieki komórek ILC2, które następnie pośredniczą w nadzorze immunologicznym guza przez współpracę z komórkami dendrytycznymi i promowanie odpowiedzi cytolitycznej komórek T. Zgodnie z najnowszymi badaniami IL-33 wzmacnia funkcje efektorowe komórek T CD8⁺, które odgrywają krytyczną rolę w przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w NSCLC [36].

U pacjentów z NSCLC zaobserwowano podwyższone stężenie IL-33 w surowicy w stosunku do zdrowych ochotników oraz pacjentów z łagodnymi chorobami płuc [28]. Zarówno ekspresja IL-33, jak i ST2 w tkance nowotworowej, pozytywnie korelowała z progresją guza u pacjentów z NSCLC [67]. W jednym z ostatnio opublikowanych badań opisano, że szlak sygnałowy IL-33/ST2 w mikrośrodowisku guza NSCLC wzmacnia odpowiedź komórek Th2, która może korzystnie wpływać na wzrost guza [70]. W innym badaniu u pacjentów onkologicznych wykazano jednak niższy poziom ST2 w tkance nowotworowej płuc w stosunku do zdrowej tkanki [2]. Ponadto ekspresja IL-33 była odwrotnie skorelowana z zaawansowaniem nowotworu płuc, a jej niższe stężenia były związane ze złymi rokowaniami [71].

Rak prostaty

Podobnie jak w innych nowotworach, rola IL-33 w rozwoju raka prostaty nie jest jednoznacznie wyjaśniona. Na podstawie pomiaru stężenia IL-33 w surowicy pacjentów z rakiem prostaty stwierdzono, że jej wysokie stężenie może być związane ze złym rokowaniem. W badaniu tym poziom IL-33 był istotnie wyższy u pacjentów z przerzutującym rakiem gruczołu krokowego niż u pacjentów w stadium B i C [69]. W innej dostępnej pracy na temat roli IL-33 w roz-

woju raka gruczołu krokowego, wykorzystując dane z atlasu ekspresji genów Europejskiego Instytutu Biostatystyki stwierdzono, że ekspresja IL-33 jest niższa w guzach pacjentów z przerzutującym rakiem prostaty w stosunku do zmian łagodnych. Zaobserwowano również, że ekspresja IL-33 dodatnio korelowała z ekspresją głównego kompleksu zgodności tkankowej klasy I (MHC-I). Nadekspresja IL-33 w przerzutujących komórkach raka gruczołu krokowego A9 spowodowała zmniejszenie liczby przerzutów, co było związane z indukcją MHC-I. W guzach utworzonych przez komórki A9 z wyindukowaną nadekspresją IL-33 zaobserwowano ponadto kumulację komórek CD8⁺ oraz zmniejszenie odsetka komórek Treg [57].

Czerniak

Wczesne badania nad rolą IL-33 w raku skóry wykazały, że dawki zapalne promieniowania UVB indukowały ekspresję IL-33 w naskórku zarówno ludzi, jak i myszy. Podanie myszom IL-33 tłumilo indukcję odpowiedzi immunologicznej za pośrednictwem Th1. W badaniu tym wykazano także, że nacieki komórek tucznych oraz neutrofilii w skórze są związane z indukowanymi przez promieniowanie UV fibroblastami wykazującymi ekspresję IL-33 [9]. W innych badaniach zaobserwowano, że podanie myszom IL-33 znacząco hamuje wzrost mysiego czerniaka B16.F10 oraz czerniaka indukowanego PTF^{V600E} [15, 44]. W badaniach tych podanie IL-33 indukowało działanie przeciwnowotworowe przez mechanizm zależny od aktywacji komórek T CD8⁺, NK i nacieku eozynofili oraz zwiększonej ekspresji IFN- γ [15, 44]. Donosowe podanie IL-33 spowodowało kumulację eozynofili w płucach i zmniejszyło liczbę przerzutów po dożylnym podaniu komórek B16.F10. Podobne mechanizmy przeciwnowotworowe IL-33 obserwowano po zastosowaniu u myszy transgenicznych [19, 20]. Ponadto podanie IL-33 aktywowało MDSC u myszy obarczonych nowotworem, przywracało przeciwnowotworową aktywność komórek T i zwiększało krzyżową prezentację antygeny. Warto zauważyć, że terapia IL-33 z agonistycznymi przeciwciałami anti-CD40 wykazała synergistyczną aktywność przeciwnowotworową, zwłaszcza w mysim modelu czerniaka BPS1 [15]. Inny mechanizm przeciwnowotworowego działania IL-33 zaproponowano w eksperymencie podskórnego wszczepienia komórek B16 z nadekspresją IL-33. W badaniu tym zaobserwowano działanie IL-33 hamujące wzrost nowotworu niezależne od komórek CD8⁺ i NK, lecz spowodowane akumulacją komórek ILC2 wykazujących ekspresję ligandów CXCR2 [33].

Dzięki badaniom z wykorzystaniem myszy Rag^{-/-} (pozbawionych limfocytów T i B) wykazano, że podanie rekombinowanej IL-33 lub jej ektopowa ekspresja w komórkach czerniaka jest wystarczająca do zahamowania wzrostu guza. W badaniach tych przeciwnowotworowe działanie IL-33 było związane z ekspansją i aktywowaniem komórek NK. Jednak IL-33 wywoływała także ekspansję

aktywnych ILC2, co hamowało aktywację NK i cytotoxyczność. Ta zależność wynika prawdopodobnie z ekspresji na powierzchni komórek ILC2 cząsteczki CD73, która łącznie z CD39 katabolizuje rozkład ATP, aby przeciwdziałać odpowiedzi przeciwnowotworowej [42].

PODSUMOWANIE

IL-33 oraz jej receptor ST2 są intensywnie badane w ostatnich latach. Wprawdzie jej znaczenie w szlakach zapalnych, odpowiedzi immunologicznej, uszkodzeniu tkanek i alergiach zostało gruntownie przebadane, to rola cytokiny IL-33 w rozwoju choroby nowotworowej jest nadal niedokładnie wyjaśniona. W przeglądzie przedstawiono jej poznaną dotąd rolę w wybranych nowotworach złośliwych, które są główną przyczyną zgonów osób z chorobami nowotworowymi. Należy jednak zaznaczyć, że rola IL-33 była badana także w innych typach nowotworów, gdzie również obserwowano zarówno jej działanie pro-, jak i przeciwnowotworowe [18].

Istnieje wiele dowodów wskazujących na pronowotworowy charakter IL-33. Sygnalizacja IL-33/ST2 wpływa na ekspresję cytokin promujących ważne procesy w rozwoju nowotworu, takie jak: proliferacja, angiogeneza, migracja, przebudowa macierzy pozakomórkowej, hamowanie apoptozy [17, 31, 41, 46, 48]. IL-33 w znaczny sposób wpływa na układ immunologiczny, rekrutując w miejsce rozwoju guza makrofagi, MDSC, neutrofile, eozynofile oraz komórki Treg, które wspierają wzrost i inwazyjność nowotworów [31, 68, 74]. W wielu modelach zaobserwowano jednak przeciwnowotworowe działanie IL-33, głównie przez rekrutację i aktywację limfocytów T CD8⁺ oraz komórek NK i wydziałanie przez nie IFN- γ [16, 19, 20, 44, 50, 57]. Istotną rolę w przeciwnowotworowym działaniu IL-33 pełnią także komórki ILC2, które wspierają odpowiedź immunologiczną typu 2 [33, 42].

Różny wpływ wywołany przez IL-33 na rozwój nowotworów może być związany z jej lokalnym stężeniem. Trwałe i wysokie stężenia IL-33 w tkankach nowotworowych sprzyjają odpowiedzi immunologicznej typu 1. Nadekspresja lub podanie rekombinowanego białka IL-33 wzmacnia przeciwnowotworowe działanie wywołane przez eozynofile [25]. W przeciwieństwie do tego niskie, ogólnoustrojowe poziomy IL-33 mogą spowodować tolerancję immunologiczną [9, 31]. Istotną rolę może odgrywać także różnorodność izoform IL-33. Podobnie jak w innych przewlekłych chorobach zapalnych, także w nowotworach IL-33 może występować w kilku postaciach powstających w wyniku modyfikacji potranslacyjnych lub alternatywnego splicingu [1]. W dostępnej literaturze brak jednak informacji na temat obecności poszczególnych izoform IL-33 w różnych nowotworach. W celu lepszego zrozumienia roli IL-33 w przebiegu chorób nowotworowych konieczne są dalsze badania, w ramach których badane będą także różne izoformy IL-33.

PIŚMIENICTWO

- [1] Afferni C., Buccione C., Andreone S., Galdiero M.R., Varricchi G., Marone G., Matti F., Schiavoni G.: The pleiotropic immunomodulatory functions of IL-33 and its implications in tumor immunity. *Front. Immunol.*, 2018; 9: 2601
- [2] Akimoto M., Hayashi J.I., Nakae S., Saito H., Takenaga K.: Interleukin-33 enhances programmed oncosis of ST2L-positive low-metastatic cells in the tumour microenvironment of lung cancer. *Cell Death Dis.*, 2016; 7: e2057
- [3] Akimoto M., Maruyama R., Takamaru H., Ochiya T., Takenaga K.: Soluble IL-33 receptor sST2 inhibits colorectal cancer malignant growth by modifying the tumour microenvironment. *Nat. Commun.*, 2016; 7: 13589
- [4] Akimoto M., Takenaga K.: Role of the IL-33/ST2L axis in colorectal cancer progression. *Cell. Immunol.*, 2019; 343: 103740
- [5] Ameri A.H., Moradi Tuchayi S., Zaalberg A., Park J.H., Ngo K.H., Li T., Lopez E., Colonna M., Lee R.T., Mino-Kenudson M., Demehri S.: IL-33/regulatory T cell axis triggers the development of a tumor-promoting immune environment in chronic inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2019; 116: 2646–2651
- [6] Bae S., Kang T., Hong J., Lee S., Choi J., Jhun H., Kwak A., Hong K., Kim E., Jo S., Kim S.: Contradictory functions (activation/termination) of neutrophil proteinase 3 enzyme (PR3) in interleukin-33 biological activity. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287: 8205–8213
- [7] Baekkevold E.S., Roussigné M., Yamanaka T., Johansen F.E., Jahnson 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
- [8] Bessa J., Meyer C.A., de Vera Mudry M.C., Schlicht S., Smith S.H., Iglesias A., Cote-Sierra J.: Altered subcellular localization of IL-33 leads to non-resolving lethal inflammation. *J. Autoimmun.*, 2014; 55: 33–41
- [9] Byrne S.N., Beaugie C., O'Sullivan C., Leighton S., Halliday G.M.: The immune-modulating cytokine and endogenous Alarmin interleukin-33 is upregulated in skin exposed to inflammatory UVB radiation. *Am. J. Pathol.*, 2011; 179: 211–222
- [10] 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
- [11] Cayrol C., Girard J.P.: The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 9021–9026
- [12] Cayrol C., Girard J.P.: Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunol. Rev.*, 2018; 281: 154–168
- [13] Cohen E.S., Scott I.C., Majithiya J.B., Rapley L., Kemp B.P., England E., Rees D.G., Overed-Sayer C.L., Woods J., Bond N.J., Veyssier C.S., Embrey K.J., Sims D.A., Snaith M.R., Voursden K.A. i wsp.: Oxidation of the alarmin IL-33 regulates ST2-dependent inflammation. *Nat. Commun.*, 2015; 6: 8327
- [14] Cui G., Qi H., Gundersen M.D., Yang H., Christiansen I., Sørbye S.W., Goll R., Florholmen J.: Dynamics of the IL-33/ST2 network in the progression of human colorectal adenoma to sporadic colorectal cancer. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2015; 64: 181–190
- [15] Dominguez D., Ye C., Geng Z., Chen S., Fan J., Qin L., Long A., Wang L., Zhang Z., Zhang Y., Fang D., Kuzel T.M., Zhang B.: Exogenous IL-33 restores dendritic cell activation and maturation in established cancer. *J. Immunol.*, 2017; 198: 1365–1375
- [16] Eissmann M.F., Dijkstra C., Wouters M.A., Baloyan D., Mouradov D., Nguyen P.M., Davalos-Salas M., Putoczki T.L., Sieber O.M., Mariadason J.M., Ernst M., Masson F.: Interleukin 33 signaling restrains sporadic colon cancer in an interferon- γ -dependent manner. *Cancer Immunol. Res.*, 2018; 6: 409–421
- [17] Fang M., Li Y., Huang K., Qi S., Zhang J., Zgodzinski W., Majewski M., Wallner G., Gozdz S., Macek P., Kowalik A., Pasiarski M., Grywalska E., Vatan L., Nagarsheth N. i wsp.: IL33 promotes colon cancer cell stemness via JNK activation and macrophage recruitment. *Cancer Res.*, 2017; 77: 2735–2745
- [18] Fournié J.J., Poupot M.: The pro-tumorigenic IL-33 involved in antitumor immunity: A yin and yang cytokine. *Front. Immunol.*, 2018; 9: 2506
- [19] Gao K., Li X., Zhang L., Bai L., Dong W., Gao K., Shi G., Xia X., Wu L., Zhang L.: Transgenic expression of IL-33 activates CD8⁺ T cells and NK cells and inhibits tumor growth and metastasis in mice. *Cancer Lett.*, 2013; 335: 463–471
- [20] Gao X., Wang X., Yang Q., Zhao X., Wen W., Li G., Lu J., Qin W., Qi Y., Xie F., Jiang J., Wu C., Zhang X., Chen X., Turnquist H., Zhu Y., Lu B.: Tumoral expression of IL-33 inhibits tumor growth and modifies the tumor microenvironment through CD8⁺ T and NK cells. *J. Immunol.*, 2015; 194: 438–445
- [21] Halvorsen E.C., Franks S.E., Wadsworth B.J., Harbourne B.T., Cederberg R.A., Steer C.A., Martinez-Gonzalez I., Calder J., Lockwood W.W., Bennewith K.L.: IL-33 increases ST2⁺ Tregs and promotes metastatic tumour growth in the lungs in an amphiregulin-dependent manner. *Oncimmunology*, 2018; 8: e1527497
- [22] Hayakawa H., Hayakawa M., Kume A., Tominaga S.: Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 26369–26380
- [23] He Z., Chen L., Souto F.O., Canasto-Chibuque C., Bongers G., Deshpande M., Harpaz N., Ko H.M., Kelley K., Furtado G.C., Lira S.A.: Epithelial-derived IL-33 promotes intestinal tumorigenesis in Apc^{Min/+} mice. *Sci. Rep.*, 2017; 7: 5520
- [24] He Z., Song J., Hua J., Yang M., Ma Y., Yu T., Feng J., Liu B., Wang X., Li Y., Li J.: Mast cells are essential intermediaries in regulating IL-33/ST2 signaling for an immune network favorable to mucosal healing in experimentally inflamed colons. *Cell Death Dis.*, 2018; 9: 1173
- [25] Hollande C., Boussier J., Ziai J., Nozawa T., Bondet V., Phung W., Lu B., Duffy D., Paradis V., Mallet V., Eberl G., Sandoval W., Scharfner J.M., Pol S., Barreira da Silva R., Albert M.L.: Inhibition of the dipeptidyl peptidase DPP4 (CD26) reveals IL-33-dependent eosinophil-mediated control of tumor growth. *Nat. Immunol.*, 2019; 20: 257–264
- [26] Hristova M., Habibovic A., Veith C., Janssen-Heininger Y.M., Dixon A.E., Geiszt M., van der Vliet A.: Airway epithelial dual oxidase 1 mediates allergen-induced IL-33 secretion and activation of type 2 immune responses. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016; 137: 1545–1556
- [27] Hu H., Sun J., Wang C., Bu X., Liu X., Mao Y., Wang H.: IL-33 facilitates endocrine resistance of breast cancer by inducing cancer stem cell properties. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2017; 485: 643–650
- [28] Hu L.A., Fu Y., Zhang D.N., Zhang J.: Serum IL-33 as a diagnostic and prognostic marker in non-small cell lung cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2013; 14: 2563–2566
- [29] Iwahana H., Hayakawa M., Kuroiwa K., Tago K., Yanagisawa K., Noji S., Tominaga S.: Molecular cloning of the chicken ST2 gene, a novel variant form of the ST2 gene product, ST2LV. *Biochim. Biophys. Acta*, 2004; 1681: 1–14
- [30] 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
- [31] Jovanovic I.P., Pejnovic N.N., Radosavljevic G.D., Pantic J.M., Milovanovic M.Z., Arsenijevic N.N., Lukic M.L.: Interleukin-33/ST2 axis promotes breast cancer growth and metastases by facilitating intratumoral accumulation of immunosuppressive and innate lymphoid cells. *Int. J. Cancer*, 2014; 134: 1669–1682

- [32] Kakkar R., Lee R.T.: The IL-33/ST2 pathway: Therapeutic target and novel biomarker. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2008; 7: 827–840
- [33] Kim J., Kim W., Moon U.J., Kim H.J., Choi H.J., Sin J.I., Park N.H., Cho H.R., Kwon B.: Intratumorally establishing type 2 innate lymphoid cells blocks tumor growth. *J. Immunol.*, 2016; 196: 2410–2423
- [34] Kouzaki H., Iijima K., Kobayashi T., O’Grady S.M., Kita H.: The danger signal, extracellular ATP, is a sensor for an airborne allergen and triggers IL-33 release and innate Th2-type responses. *J. Immunol.*, 2011; 186: 4375–4387
- [35] Lefrançois E., Roga S., Gautier V., Gonzalez-de-Peredo A., Monsarrat 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
- [36] Li X., Lv Q., Feng Y., Gu Y., Xia R., Ma J., He H., Zhu Y.: Interleukin-33 a potential cytokine expressed in tumor microenvironment involves in antitumor immunotherapy through facilitates CD8⁺ T cells. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2018; 38: 491–499
- [37] Li Y., Shi J., Qi S., Zhang J., Peng D., Chen Z., Wang G., Wang Z., Wang L.: IL-33 facilitates proliferation of colorectal cancer dependent on COX2/PGE₂. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2018; 37: 196
- [38] Liew F.Y., Girard J.P., Turnquist H.R.: Interleukin-33 in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016; 16: 676–689
- [39] 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
- [40] Liu X., Hammel M., He Y., Tainer J.A., Jeng U.S., Zhang L., Wang S., Wang X.: Structural insights into the interaction of IL-33 with its receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013; 110: 14918–14923
- [41] Liu X., Zhu L., Lu X., Bian H., Wu X., Yang W., Qin Q.: IL-33/ST2 pathway contributes to metastasis of human colorectal cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2014; 453: 486–492
- [42] Long A., Dominguez D., Qin L., Chen S., Fan J., Zhang M., Fang D., Zhang Y., Kuzel T.M., Zhang B.: Type 2 innate lymphoid cells impede IL-33-mediated tumor suppression. *J. Immunol.*, 2018; 201: 3456–3464
- [43] Lu D.P., Zhou X.Y., Yao L.T., Liu C.G., Ma W., Jin F., Wu Y.F.: Serum soluble ST2 is associated with ER-positive breast cancer. *BMC Cancer*, 2014; 14: 198
- [44] Lucarini V., Ziccheddu G., Macchia I., La Sorsa V., Peschiaroli F., Buccione C., Sistigu A., Sanchez M., Andreone S., D’Urso M.T., Spada M., Macchia D., Afferni C., Mattei F., Schiavoni G.: IL-33 restricts tumor growth and inhibits pulmonary metastasis in melanoma-bearing mice through eosinophils. *Oncoimmunology*, 2017; 6: e1317420
- [45] Malik A., Sharma D., Zhu Q., Karki R., Guy C.S., Vogel P., Kanneganti T.D.: IL-33 regulates the IgA-microbiota axis to restrain IL-1 α -dependent colitis and tumorigenesis. *J. Clin. Invest.*, 2016; 126: 4469–4481
- [46] Maywald R.L., Doerner S.K., Pastorelli L., De Salvo C., Benton S.M., Dawson E.P., Lanza D.G., Berger N.A., Markowitz S.D., Lenz H.J., Nadeau J.H., Pizarro T.T., Heaney J.D.: IL-33 activates tumor stroma to promote intestinal polyposis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2015; 112: E2487–E2496
- [47] Mertz K.D., Mager L.F., Wasmer M.H., Thiesler T., Koelzer V.H., Ruzzante G., Joller S., Murdoch J.R., Brümendorf T., Genitsch V., Lugli A., Cathomas G., Moch H., Weber A., Zlobec I.: The IL-33/ST2 pathway contributes to intestinal tumorigenesis in humans and mice. *Oncoimmunology*, 2015; 5: e1062966
- [48] Milosavljevic M.Z., Jovanovic I.P., Pejnovic N.N., Mitrovic S.L., Arsenijevic N.N., Simovic Markovic B.J., Lukic M.L.: Deletion of IL-33R attenuates VEGF expression and enhances necrosis in mammary carcinoma. *Oncotarget*, 2016; 7: 18106–18115
- [49] 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
- [50] O’Donnell C., Mahmoud A., Keane J., Murphy C., White D., Carey S., O’Riordain M., Bennett M.W., Brint E., Houston A.: An antitumorigenic role for the IL-33 receptor, ST2L, in colon cancer. *Br. J. Cancer*, 2016; 114: 37–43
- [51] Ohno T., Oboki K., Morita H., Kajiwara N., Arae K., Tanaka S., Ikeda M., Iikura M., Akiyama T., Inoue J., Matsumoto K., Sudo K., Azuma M., Okumura K., Kamradt T., Saito H., Nakae S.: Paracrine IL-33 stimulation enhances lipopolysaccharide-mediated macrophage activation. *PLoS One*, 2011; 6: e18404
- [52] 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. Cerebr. Blood Flow Metab.*, 1999; 19: 1279–1288
- [53] Patel M., Horgan P.G., McMillan D.C., Edwards J.: NF- κ B pathways in the development and progression of colorectal cancer. *Transl. Res.*, 2018; 197: 43–56
- [54] Pichery M., Mirey E., Mercier P., Lefrançois E., Dujardin A., Ortega N., Girard J.P.: Endogenous IL-33 is highly expressed in mouse epithelial barrier tissues, lymphoid organs, brain, embryos, and inflamed tissues. *In situ analysis using a novel IL-33-LacZ gene trap reporter strain. J. Immunol.*, 2012; 188: 3488–3495
- [55] 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
- [56] Saadalla A.M., Osman A., Gurish M.F., Dennis K.L., Blatner N.R., Pezeshki A., McNagny K.M., Cheroutre H., Gounari F., Khazaie K.: Mast cells promote small bowel cancer in a tumor stage-specific and cytokine-dependent manner. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2018; 115: 1588–1592
- [57] Saranchova I., Han J., Huang H., Fenninger F., Choi K.B., Munro L., Pfeifer C., Welch I., Wyatt A.W., Fazli L., Gleave M.E., Jefferies W.A.: Discovery of a metastatic immune escape mechanism initiated by the loss of expression of the tumour biomarker interleukin-33. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 30555
- [58] Schiering C., Krausgruber T., Chomka A., Fröhlich A., Adelman K., Wohlfert E.A., Pott J., Griseri T., Bollrath J., Hegazy A.N., Harrison O.J., Owens B.M.J., Löhning M., Belkaid Y., Fallon P.G., Powrie F.: The alarmin IL-33 promotes regulatory T-cell function in the intestine. *Nature*, 2014; 513: 564–568
- [59] 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
- [60] Shimokawa C., Kanaya T., Hachisuka M., Ishiwata K., Hisaeda H., Kurashima Y., Kiyono H., Yoshimoto T., Kaisho T., Ohno H.: Mast cells are crucial for induction of group 2 innate lymphoid cells and clearance of Helminth infections. *Immunity*, 2017; 46: 863–874
- [61] Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.: Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.*, 2019; 69: 7–34
- [62] Sun M., Bai Y., Zhao S., Liu X., Gao Y., Wang L., Liu B., Ma D., Ma C.: Gram-negative bacteria facilitate tumor progression through TLR4/IL-33 pathway in patients with non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*, 2018; 9: 13462–13473
- [63] Tominaga S.: A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett.*, 1989; 258: 301–304
- [64] Tominaga S.I., Kuroiwa K., Tago K., Iwahana H., Yanagisawa K., Komatsu N.: Presence and expression of a novel variant form of ST2 gene product in human leukemic cell line UT-7/GM. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999; 264: 14–18
- [65] Uchida M., Anderson E.L., Squillace D.L., Patil N., Maniak P.J., Iijima K., Kita H., O’Grady S.M.: Oxidative stress serves as a key checkpoint for IL-33 release by airway epithelium. *Allergy*, 2017; 72: 1521–1531

- [66] Waern I., Lundequist A., Pejler G., Wernersson S.: Mast cell chymase modulates IL-33 levels and controls allergic sensitization in dust-mite induced airway inflammation. *Mucosal. Immunol.*, 2013; 6: 911–920
- [67] Wang C., Chen Z., Bu X., Han Y., Shan S., Ren T., Song W.: IL-33 signaling fuels outgrowth and metastasis of human lung cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2016; 479: 461–468
- [68] Wang K., Shan S., Yang Z., Gu X., Wang Y., Wang C., Ren T.: IL-33 blockade suppresses tumor growth of human lung cancer through direct and indirect pathways in a preclinical model. *Oncotarget*, 2017; 8: 68571–68582
- [69] Xiaoli Z., Jin C., Hong J., Le C., Min W., Wei Z.: Up-regulation of interleukin-33 serum levels in metastatic prostate cancer. *Am. J. BioMed.*, 2014; 2: 928–939
- [70] Xu J., Qiu T., Li X., Zhou Y., Zhou P.: Role of IL-33 and ST2 signaling and inflammatory responses in non-small cell lung cancer. *Trop. J. Pharm. Res.*, 2018; 17: 767–771
- [71] Yang M., Feng Y., Yue C., Xu B., Chen L., Jiang J., Lu B., Zhu Y.: Lower expression level of IL-33 is associated with poor prognosis of pulmonary adenocarcinoma. *PLoS One*, 2018; 13: e0193428
- [72] Yang Z., Gao X., Wang J., Xu L., Zheng Y., Xu Y.: Interleukin-33 enhanced the migration and invasiveness of human lung cancer cells. *Onco Targets Ther.*, 2018; 11: 843–849
- [73] Yang Z.P., Ling D.Y., Xie Y.H., Wu W.X., Li J.R., Jiang J., Zheng J.L., Fan Y.H., Zhang Y.: The association of serum IL-33 and sST2 with breast cancer. *Dis. Markers*, 2015; 2015: 516895
- [74] Zhang Y., Davis C., Shah S., Hughes D., Ryan J.C., Altomare D., Peña M.M.: IL-33 promotes growth and liver metastasis of colorectal cancer in mice by remodeling the tumor microenvironment and inducing angiogenesis. *Mol. Carcinog.*, 2017; 56: 272–287

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.