



Interleukin-33/ST2: nov signalni put u imunosti i imunopatologiji

Interleukin-33/ST2: a new signaling pathway in immunity and immunopathology

Sladjana Pavlović, Nemanja Zdravković, Gordana Radosavljević, Nebojša Arsenijević, Miodrag L. Lukić, Ivan Jovanović

Univerzitet u Kragujevcu, Medicinski fakultet, Centar za molekulska istraživanja, Kragujevac, Srbija

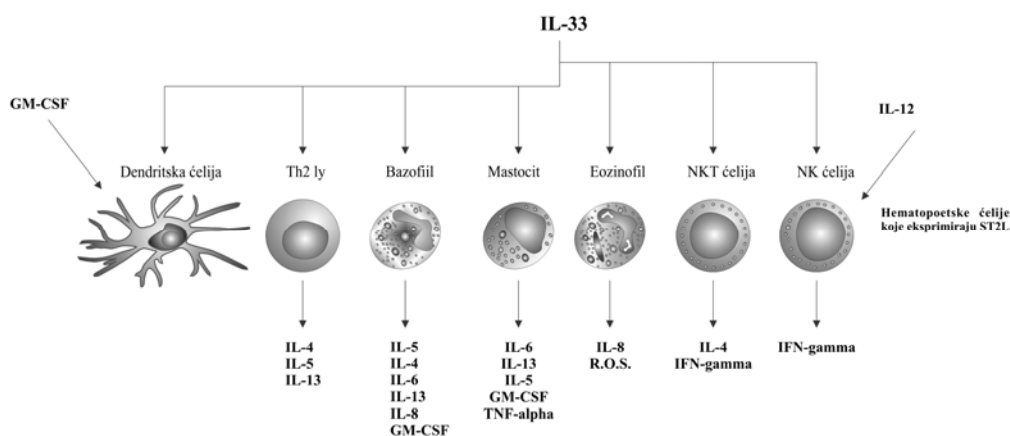
Ključne reči:
th2 ćelije; interleukini; receptori slični toll proteinu.

Key words:
th2 cells; interleukins; toll-like receptors.

Uvod

Toll like receptors (TLR) čine familiju transmembranskih signalnih proteina koji delujući kao senzori za produkte mikroorganizama započinju antimikrobni imunski odgovor. Do danas, kod sisara je poznato 12 TLR gena koji kodiraju isto toliko membranskih glikoproteina sa ekstracelularnim delom bogatim leucinom i intercitoplazmatskim delom sa homologijom (TIR). Toll-IL-1 receptor (TIR) domen sadrži konzerviranu proteinsku sekvencu koja je, osim u ovim receptorima, prisutna i u citoplazmatskom delu receptor tipa I za interleukin-1 (IL-1R1). Citokini koji pripadaju familiji IL-1 ostvaruju svoju funkciju vezujući se za istoimenu familiju receptora (IL-1R), koji pripadaju superfamiliji *Toll-like/IL-1* (TLR-IL-1R) receptora. ST2 gen, prvobitno identifikovan je na mišjim fibroblastima (poznat i kao T1, DER 4, Fit 1) ko-

dira ST2 protein koji je član familije IL-1R¹⁻³. Kao i svi ostali geni IL-1R podgrupe i ST2 se nalazi na mišjem hromozomu 1⁴ i humanom hromozomu 2⁵. Mišji ST2 gen kodira dve mRNA: kraću za sekretornu formu ST2 (sST2) i dužu za transmembransku formu ST2 (ST2L) molekula. Humani ST2 gen uz ove kodira još dve mRNA i to za varijante ST2V i ST2LV⁶. Solubilni ST2 je identičan sa ekstracelularnim regionom ST2L, osim u dodatnih devet aminokiselina koje predstavljaju C-terminus sST2⁷ molekula. Solubilnu formu ST2 molekula stvaraju mnoge ćelije u organizmu: fibroblasti, makrofagi, limfociti Th2, ćelije karcinoma dojke, mnoge embrionalne ćelije^{5,7-10}, dok je membranska forma eksprimirana na mastocitima, bazofilnim i eozinofilnim granulocitima, dendritskim ćelijama, makrofagima, Th2 limfocitima, NK i NKT^{1,9,11} ćelijama (slika 1). Iako je ST2L član IL-1R familije receptora, on ne vezuje IL-1 α , IL-1 β i IL-1Ra^{12,13}.



Sl. 1 – Dejstvo IL-33 na različite vrste ćelija imunskog sistema

Protein ST2 kao selektivni marker Th2 limfocita

Yanagisawa i sar.¹⁴ 1997. pokazali su da je mRNA za ST2L prisutna u D10 ćelijskoj liniji Th2 mišjih ćelija, dok je u Th1 linijama nema. Zatim je dokazana i ekspresija ST2L proteina na Th2 limfocitima koji proizvode IL-4, dok ovog molekula nema na Th1 limfocitima koji sekretuju IFN- γ . Na ćelijskom nivou dokazano je da je ST2 prevashodno prisutan na Th limfocitima koji posle stimulacije, *in vitro* i *ex vivo*, proizvode isključivo IL-4 i IL-5 ili IL-10, dok ga T helperi koji proizvode IFN- γ i IL-2 ne ekspimiraju⁸. Tokom narednih godina brojne studije potvrdile su da prisustvo ST2L diskriminiše Th2 od Th1 limfocita, i mišjih i humanih^{8,15}.

Iako se IL-4 smatra ključnim generatorom Th2 odgovora *in vitro*, detekcija ST2L na Th2 limfocitima kod miševa kojima nedostaje gen za IL-4 ili IL-5 (nokaut miševi: IL-4^{-/-}, IL-5^{-/-}) dokazuje da je bazična ekspresija ovog gena nezavisna od ovih citokina^{8,16}. *In vitro* kultivacija Th2 limfocita sa egzogenim IL-4, odnosno IL-5, intenzivira ekspresiju ovog proteina^{17,18}. Osim IL-4 i IL-5 i proinflamatorni citokini, faktor nekroze tumora (TNF- α), IL-1 i IL-6), takođe, povećavaju ekspresiju ST2L na Th2 limfocitima. Međutim, IFN- γ smanjuje njegovu ekspresiju na Th2^{17,18} limfocitima. Suprotni efekti IL-4 i IFN- γ na ST2L ekspresiju posledica su modulacionog efekta ova dva citokina na distalni promotor ST2L gena¹⁷. Modulacija ST2L ekspresije posredstvom IL-4 (Th2) i IFN- γ (Th1) objašnjava selektivno prisustvo ST2L na Th2² limfocitima.

Brojni eksperimenti pokazuju funkcionalnu ulogu ST2L u Th2 imunskom odgovoru. Tretiranje miševa blokirajućim antitelima anti-ST2 slabi odgovor Th2, a pojačava odgovor Th1¹⁹⁻²⁰. Korišćenjem antitela anti-ST2 uspešno je indukovana rezistencija na bakteriju *Leishmania major* kod miševa BALB/C, preusmeravanjem štetnog Th2 u zaštitni imunski odgovor¹⁹. Th1 zavisni artritis indukovani imunizacijom miševa kolagenom znatno je pogoršan davanjem anti-ST2 antitela životinjama¹⁹. Lohning i sar.⁸ ubrizgavali su ST2-IgG fuzioni protein miševima koji su prethodno primili alergenspecifične Th2 limfocite uz izlaganje aeroalergenima. Davanje fuzionog ST2-IgG proteina značajno je smanjilo eozinofilno zapaljenje disajnih puteva i suprimiralo *in vivo* produkciju Th2 citokina IL-4 i IL-5, pre svega kroz ometanje interakcije liganda ST2L sa receptorom ST2L na primenjenim Th2 limfocitima⁸. Brown i sar.²¹ pokazali su da delecija ST2 signalnog puta pogoršava dijabetes indukovani višestrukim malim dozama streptozotocina (*multiple low dose*, MLD-STZ), koji se razvija kroz Th1 i Th17 imunski odgovor²², što je potvrđeno povećanjem leukocitnog infiltrata u pankreasnim ostrvcima. Naša studija pokazala je da nedostatak signalnog puta IL33/ST2 pomera ravnotežu limfocitnih subsetova u pravcu Th1 i Th17 ćelija²³.

Protein ST2 na makrofagima

Protein ST2L je negativni regulator TLR2, TLR4, TLR9 i IL-1RI receptorskih signala, a njegova povećana ekspresija inhibira TLR4 i IL-1RI zavisnu aktivaciju transkripcionog faktora NF- κ B indukovanu liposaharidom (LPS) i IL-1⁴. Štavi-

še, LPS indukuje povećanu i stabilnu ekspresiju ST2L na mišjim makrofagima. Zato makrofagi BALB/c miševa nakon stimulacije sa LPS i IL-1 smanjeno produkuju proinflamatorne citokine, TNF- α , IL-6, IL-12, u odnosu na ST2^{-/-} miševe⁴, čime je potvrđeno da ST2 molekul ima važnu ulogu u odgovoru Th2, odnosno da ST2L inhibicija TLR signala stimuliše Th2 odgovor. Ipak značajno je pomenuti da ST2L ne inhibira TLR3 posredovanu aktivaciju transkripcionog faktora NF- κ B⁴. Uz sve navedeno, nedavno je pokazano da ST2L može biti snažan negativni regulator TLR signala na dendritskim ćelijama i da njegova povećana ekspresija na ovim ćelijama može da ih učini otpornim na proinflamatorne stimulse koji izazivaju maturaciju²⁴.

IL-33, specifični ligand za ST2

Nedavno je pokazano da je IL-33 specifični ligand za ST2L²⁵, koji je prvi put identifikovan 2005. godine kao nuklearni faktor u venulama visokog endotela limfnog tkiva i koji je povezan sa hromatinom i vrši regulaciju transkripcije, tako da on istovremeno deluje i kao citokin i kao nuklearni faktor²⁶. Tri veoma potentna inflamatorna citokina članovi su citokinske familije IL-1: IL-1 α , IL-1 β , IL-18. IL-3 opisan je kao novi član familije IL-1 koji indukuje imunski odgovor Th2 interakcijom i transmisijom kroz ST2 receptorski kompleks¹⁴. Ovakvo delovanje IL-33 je u suprotnosti sa karakteristikama drugih citokina iz familije IL-1, kao što su IL-1 β i IL-18, koji stimulišu Th1 imunski odgovor^{17,27}.

Interleukin-33 sintetiše se kao prekursor (pro-IL-33) koji tek nakon enzimske obrade stiće optimalnu biološku aktivnost. Enzim kaspaza-1 vrši obradu pro-IL-33, nakon čega nastaje zrela forma IL-33. Ovaj citokin je konstitutivno eksprimiran u mnogim tkivima organizma (pluća, mozak, koža, kičmena moždina)²⁵, pri čemu su njegov glavni izvor endotelne, epitelne i fibroblastne retikularne ćelije, zbog čega on može da ima funkciju „alarma“ koji obaveštava imunski sistem da je došlo do oštećenja endotela ili epitela²⁸. Pomoćni protein IL-1R (IL-1RAcP) i ST2L čine heterodimerni receptorski kompleks, preko koga IL-33 šalje signale^{29,30} i aktivira transkripcioni faktor NF- κ B i *Mitogen-activated protein kinase* (MAPK) u ciljnim ćelijama. Na ovaj način IL-33 stimuliše produkciju Th2 citokina, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 i istovremeno inhibira produkciju Th1 citokina, IFN- γ ^{25,31}. Štaviše, ovaj citokin uzrokuje eozinofiliju, splenomegaliju, i porast broja limfocita, kao i serumskog nivoa IgA, IgE, ali ne utiče na promenu broja neutrofila i monocita u perifernoj krvi. Uz sve navedeno, pokazano je da signalni put IL-33-ST2L sprečava neodgovarajući specifični Th1 polarizovani odgovor u modelu infekcije helmintima³¹, a pojačava Th2 odgovor izazivan IL-4^{25,31,32}. Takođe, pokazano je da je ST2 gen, odgovoran i za Th2 posredovanu rezistentnost na bakterijsku infekciju pseudomonasom kod miševa BALB/c³³.

Solubilni ST2

Pored IL-33 i ST2L i sST2 molekul učestvuje u različitim imunskim procesima. U poslednjih nekoliko godina nizom eksperimenata pokazano je da sST2 blokira produkciju

zapaljenskih medijatora mišjih makrofaga². Vezuje se za površinu makrofaga i čini da oni značajno snize proizvodnju proinflamatornih citokina, TNF- α , IL-6, IL-12, kao i ekspresiju TLR1 i TLR4 na svojoj površini. Istovremeno, sST2 ne utiče na produkciju antiinflamatornih medijatora, IL-10, TGF- β , kao i na produkciju NO, u istom modelu stimulacije sa LPS-om³. Štaviše, LPS značajno povećava vezivanje sST2 za makrofage. U saglasnosti sa ovim je i kasnije otkriće da sST2 suprimira makrofagnu produkciju još jednog proinflamatornog citokina, IL-1³⁴. Takođe, proinflamatorni citokini (TNF- α , IL-1, IL-6) i LPS povećavaju stvaranje sST2 u makrofagima i fibroblastima³⁴. Uz to, tretman miševa sST2 snižava serumski nivo IFN- γ nakon stimulacije sa LPS³. Pored navedenog, važno je pomenuti da sST2 ima antiinflamatornu ulogu i u oboljenjima posredovanim Th2, kao što je astma³⁵. Postoji povećana produkcija sST2 kod Th2 zavisne, ali i kod Th2 nezavisne inflamacije^{36,37}. Novija istraživanja pokazuju da sST2 vezuje slobodni IL-33, čime nastaje kompleks koji ne može da veže ST2L, pa samim tim smanjuje se produkcija Th2 citokina koju izaziva IL-33³⁸ i da čak tretman miševa sST2 čini da ćelije limfnog čvora značajno povećaju produkciju IFN- γ ³⁹. Iz svega navedenog jasno je da sST2 ima snažno antiinflamatorno dejstvo modulirajući aktivnost makrofaga u zapaljenju.

Ćelije NK/NKT i signalni put IL-33-ST2

Skorije studije pokazuju da mali procenat cirkulišućih ST2+ ćelija, takođe, ispoljavaju markere CD3 i CD56, što verovatno predstavlja populaciju invarijantnih NKT ćelija (iNKT)⁴⁰. Invarijantne NKT ćelije predstavljaju suppopulaciju zrelih $\alpha\beta$ -T limfocita, koji poseduju invarijantni TCR α -lanac kao i receptore NK ćelija^{41,42}. Invarijantne NKT ćelije prepoznaju glikolipidne antigene prezentovane u kompleksu sa CD1d molekulima, sličnima MHC. Aktivirane iNKT ćelije proizvode mnoge Th1 i Th2 citokine, pre svega IFN- γ i IL-4^{41,42}. Bourgeois i sar.⁴³ pokazali su da se broj mišjih iNKT ćelija u slezini i jetri udvostručuje nakon sedmodnevnog tretmana miševa IL-33. Invarijantne NKT ćelije ekspresiraju ST2 receptor i reaguju na IL-33 *in vitro* funkcionalnom aktivacijom. Iako je očekivano da IL-33 izazove Th2 efekat, nakon aktivacije TCR sa α -galaktosilkeramidom (α -GC) i tretmana sa IL-33 iNKT ćelije su prevashodno sekretovala IFN- γ , a ne IL-4. Naime, IL-33 dvostruko povećava produkciju IL-4 kod splenocita stimulisanih α -GC, ali indukuje 30 puta veću sekreciju IFN- γ , nakon istog tretmana. Slični rezultati su dobijeni i sa humanim NKT ćelijama⁴⁰. Nakon sortiranja iNKT ćelija i aktivacije sa α -GC i IL-33 zabeležena je dozna zavisna povećana produkcija Th1 (TNF- α i IFN- γ) i Th2 (IL-4, IL-5 i IL-13) citokina. Dakle, i humane i mišje iNKT ćelije ekspresiraju ST2 receptor i nakon tretmana sa IL-33 proizvode velike količine i Th1 i Th2 citokina.

Interleukin-33 indukuje produkciju Th1 i Th2 citokina i kod humanih NK ćelija, kroz sadejstvo sa IL-12⁴⁰. U kombinaciji sa IL-12, IL-33 pojačava produkciju IFN- γ kod iNKT, ali i kod NK ćelija, u mišjem modelu⁴³. Naši preliminarni rezultati pokazuju da ST2 deficijentni miševi imaju veći procenat aktiviranih, citotoksičnih, citokin-produkujućih

NK ćelija u slezini u poređenju sa kontrolnim BALB/C miševima, što ukazuje da odsustvo signalnog puta IL-33-ST2L može da facilitira nespecifični imunski odgovor. Ovo objašnjava pojačanu antitumorsku imunost i otpornost ST2 nokaut miševa na tumor dojke (rad u pripremi).

Funkcionalni značaj ekspresije ST2 na mastocitima, bazofilima i eozinofilima

ST2 ekspresiran na mišjim mastocitima i njihovim progenitorima konstantno je prisutan na površini mastocita⁴⁴. Allakhverdi i sar.⁴⁵ pokazali su da IL-33 aktivira humane mastocite i njihove progenitore. Tretiranje IL-33 dovodi do povećanja produkcije citokina IL-5, IL-13, granulocitno-monocitnog faktora stimulacije rasta kolonija (GM-CSF) i TNF- α . Iikura i sar.⁴⁶ takođe su pokazali prisustvo ST2 receptora na humanim mastocitima, kao i aktivaciju istih stimulacijom sa IL-33. Ovako aktivirani mastociti sekretuju IL-8 i IL-13.

Pushparaj i sar.⁴⁷, u studiji na mišjem modelu atopije, pokazali su da IL-33 indukuje kožnu i sistemsku anafilaktičnu reakciju nezavisno od antigena (alergena) i T- i B-limfocita, izazivajući direktnu aktivaciju mastocita. U *in vitro* uslovima, IL-33 vezujući se za ST2 receptor pokreće degranulaciju i jaku sekreciju eikosanoida i citokina kod IgE-senzibilisanih mastocita. Danas znamo da je ST2 prisutan i na mišjim i humanim mastocitima i da reaguje na vezivanje IL-33 aktivacijom, degranulacijom i sekrecijom pro-inflamatornih citokina.

Kao bazofili, i mastociti nastaju iz istih progenitora⁴⁸, a pokazano je da mastociti ekspresiraju ST2 i reaguju na IL-33⁴⁴⁻⁴⁷, te se postavlja pitanje da li i bazofili pokazuju iste karakteristike. Bazofili imaju sposobnost brze produkcije i oslobađanja velikih količina citokina tipa 2 (IL-4 i IL-13) i hemokina. Smatra se da imaju važnu ulogu u indukciji u pojačavanju Th2 imunskog odgovora u patogenezi kasne faze astme i drugih alergijskih bolesti⁴⁹⁻⁵³. Smithgall i sar.⁴⁰ pokazali su da humani bazofili, kao i mastociti, ekspresiraju ST2 i da nakon stimulacije IL-33 i IL-3 (faktor rasta za bazofile) pojačano sekretuju brojne citokine, uključujući IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 i GM-CSF. Pecaric-Petkovic i sar.¹¹ potvrdili su da IL-33 aktivira humane bazofile preko ST2 receptora, čak iako je nivo ekspresije ST2 ispod granice merljivosti. Da aktivacioni signal ide preko ST2 receptora, potvrdilo je odsustvo aktivacije kod predhodnog tretmana ćelija anti-ST2 antitelima¹¹.

U istoj studiji¹¹, ispitivan je eventualni efekat IL-33 na druge granulocite, osim bazofila. Iako je nivo ekspresije ST2 bio ispod granice merljivosti, pokazano je da IL-33 aktivira humane eozinofile, preko ST2 receptora, ali ne i neutrofile. Eozinofili predstavljaju prozapaljenske granulocite uključene u patogenezu brojnih patoloških stanja, kao što su bronhijalna astma, atopijski dermatitis i imunski odgovor na parazite⁵⁴. Eozinofili tretirani IL-33 i IL-3 pojačano stvaraju IL-8. Kao i kod bazofila, aktivacioni odgovor je inhibiran nakon tretiranja ćelija anti-ST2 antitelima, što pokazuje da IL-33 deluje na eozinofile preko ST2 receptora. Miševi tretirani rekombinantnim solubilnim IL-33 imaju drastične patološke promene

na organima sa velikim brojem mastocita i eozinofila. Nas-taju izrazite promene na plućima i gastrointestinalnom traktu praćene eozinofilijom, splenomegalijom i povećanim serum-skim nivoima IgE i IgA²⁵. Takođe, korišćenje monoklonskih anti-ST2 antitela, ST2 fuzionih proteina ili ST2 deficijentnih miševa pokazalo je smanjenje eozinofilije u sluznicama di-sajnih puteva, nakon infekcije sa *Shistosoma mansonii*⁵⁵. Cherry i sar.⁵⁶ u svojoj studiji potvrđuju prisustvo ST2 na eozinofilima. Oni su pokazali da IL-33 deluje na eozinofile isto tako snažno kao IL-5, indukujući produkciju proinfla-matornih medijatora (superoksid anjona i IL-8). Takođe, potvrđuju da IL-33 produžava „životni vek“ eozinofila.

Zbog značajne uloge mastocita, bazofila i eozinofila u alergijskim reakcijama, navedeni rezultati ukazuju na važ-nost IL-33 u patogenezi alergija, astme i septičnog šoka⁵³.

IL-33-ST2 signalizacija na dendritskim ćelijama

Dendritske ćelije predstavljaju familiju antigen prezen-tujućih ćelija sa jedinstvenom morfologijom, fenotipom i sposobnošću da aktiviraju naivne T-limfocite. Danas, postoje mnoge metode za dobijanje dendritskih ćelija *in vitro*. Uglav-nom se baziraju na tretiranju ćelija koštane srži GM-CSF. U studiji Mayuzumi i sar.⁵⁷ ispitivan je potencijal 65 citokina pojedinačno da indukuju nastanak CD11c+ ćelija, od mišjih ćelija iz koštane srži. Pokazano je da IL-33 podstiče razvoj dendritskih ćelija indirektno, preko GM-CSF. Naime, zna-čajne količine GM-CSF detektovane su u supernatantima kulture ćelija koštane srži tretiranim IL-33. Autori smatraju da bi ćelijski izvor GM-CSF mogli biti bazofili i/ili njihovi prekursori iz kostne srži. Dendritske ćelije dobijene tretma-nom sa IL-33 su fenotipski i funkcionalno nezrele sa sma-njenom osetljivošću na ligande TLR i smanjenim kapacite-tom aktivacije naivnih T-limfocita. Razvoj CD11c+ ćelija delovanjem IL-33 blokiran je gotovo u potpunosti korišće-njem monoklonskih anti-ST2 antitela ili ST2 fuzionih protei-na, što ukazuje na specifično delovanje preko ST2 receptora. Takođe, kada se primene zajedno u niskim koncentracijama, IL-33 i GM-CSF pokazuju sinergističko delovanje na razvoj CD11c+ ćelija.

Signalni put IL-33-ST2 u patološkim stanjima

Astma

Astma je heterogeno oboljenje koje karakteriše povre-mena reverzibilna opstrukcija i hronična inflamacija disajnih puteva, bronhijalna hiperreaktivnost i infiltracija submukoze limfocitima i eozinofilima. Hronična inflamacija igra glavnu ulogu u patogenezi astme. Inflamatorni odgovor u astmi uk-ljučuje povećanje broja eozinofila, mastocita i najvažnije, Th2 limfocita. Životinjski modeli i studije na ljudima uka-zuju na važnu ulogu Th2 limfocita i citokina IL-4, IL-5 i IL-13 u patogenezi ovog oboljenja. Th2 limfociti su odgovorni za inicijalni i prolongiran odgovor kod asmatičara, jer reguli-šu rast, diferencijaciju i regrutovanje mastocita, bazofila i eozinofila. Dakle, neprilagođen adaptivni Th2-polarizovani imunski odgovor na antigene životne sredine igra ključnu ulo-gu u razvoju astme. Interleukin-4 reguliše alergijsku inflama-

ciju, podsticanjem diferencijacije Th2 ćelija, sinteze IgE i po-većane ekspresije IgE receptora, kao i hipersekrecije sluzi⁵⁸⁻⁶⁰. Interleukin-5 je odgovoran za eozinofilnu infiltraciju i infla-maciju disajnih puteva⁶¹. Interleukin-13 je značajan za dife-rencijaciju B-ćelija i indukciju promene klase Ig u IgE⁶².

Najnoviji eksperimentalni rezultati i klinička ispitivanja ukazuju da solubilni ST2 može igrati važnu ulogu u bolestima u kojima Th2 ima dominantnu ulogu. Neke studije pokazuju da davanje rekombinantnog ST2 fuzionog proteina smanjuje eozinofilnu inflamaciju disajnih puteva i suprimira produkciju IL-4 i IL-5 u mišjim modelima astme^{8, 25, 63}. Ovi podaci uka-zuju da sST2 negativno reguliše Th2 posredovani imunski od-govor, suprotno ST2L. Solubilni ST2 protein može da inhibira interakciju membranski vezanog ST2 za IL-33, što dovodi do smanjenja Th2 efektorskih funkcija. Nivo ST2 u serumu kod bolesnika sa astmom koreliše sa jačinom pogoršanja astme, što ukazuje da produkcija ST2 proteina mora da se poveća da bi izazvala suzbijanje alergijske inflamacije, srazmerno težini zapaljenja disajnih puteva koje doprinose akutnim egzacerbaci-jama³⁵. Hayakawa i sar.³⁸ su ispitivali biološku funkciju sST2 u *in vitro* i *in vivo* modelima astme. Oni su zabeležili da sST2 suprimira aktivaciju NF-κB i produkciju Th2 citokina u IL-33 signalizaciji, što ukazuje da ova supresija vodi slabljenju aler-gijske inflamacije u astmi.

Kao što je već pomenuto, ST2 protein se specifično eks-primira na mastocitima i Th2 limfocitima^{1, 9, 11} i predstavlja važan efektorski molekul Th2 odgovora u nekim eksperimen-talnim modelima uključujući mišji model astme. Vezni-vanje IL-33 za ST2 receptor aktivira NF-κB i MAPK što do-vodi do produkcije Th2 citokina koji izazivaju ozbiljne pa-tološke promene u mukozi²⁵. Interleukin-33 ima različite efekte na inflamatorne ćelije. Ovaj citokin izaziva povećanu produkciju proinflamatornih i Th2 citokina u mast ćelijama i Th2 limfocitima^{25, 29, 35, 45, 64-67}, indukuje hemotaksu Th2 će-lija⁶⁷, podstiče adheziju eozinofila i bazofila, produžava op-stanak eozinofila i migraciju bazofila⁶⁸⁻⁷⁰. U studijama na životinjama pokazano je da davanje IL-33 aktivira T limfo-cite koji proizvode IL-5, što vodi pogoršanju alergien-indukovano zapaljenja disajnih puteva⁷¹. Potvrđeno je da IL-33 indukcijom IL-4, IL-5, i IL-13 izaziva hiperreaktivnost disajnih puteva i peharastu hiperplaziju ćelija nezavisno od stečenog imunskog odgovora⁷². Takođe, blokada signalnog puta IL-33 korišćenjem sST2 proteina³⁸ ili ST2 plazmida⁷³ inhibira alergijsku astmu kod miševa. Liu i sar.⁷⁴ su ispi-tivali efekat neutrališućih antitela prema mišjem IL-33 na pulmonalnu inflamaciju u eksperimenatnom mišjem modelu astme. Oni su prvi koji su pokazali da anti-IL-33 antitela in-hibiraju alergijsku inflamaciju disajnih puteva snižavanjem antigenom izazvane reakcije posredovane Th2 limfocitima. Predhodno navedeno jasno ukazuje da IL-33 igra ključnu ulogu u patogenezi astme. Bronhijalne epitelne ćelije pred-stavljaju potencijalni izvor IL-33 i potvrđuju ulogu plućnog tkiva u direktnoj regulaciji zapaljenskih procesa⁵³.

Arterioskleroza i oboljenja srca

Arterioskleroza je oboljenje krvnih sudova, koje karak-teriše postojanje hronične inflamacije u zidovima arterija⁷⁵. U genezi arterioskleroze učestvuju urođeni i stečeni imunitet.

Makrofagi i T-limfociti infiltrišu zidove krvnih sudova i zajedno sa endotelnim ćelijama proizvode proinflammatory citokine i faktore rasta izazivajući zapaljenski proces. Makrofagu i T-limfocitnu produkciju medijatora zapaljenja pokreće prisustvo oksidovanog LDL (ox-LDL) ^{76, 77}. Najvažniju patogenetsku ulogu u razvoju arteriosklerotičnog plaka imaju Th1 limfociti ⁷⁸⁻⁸⁰, dok se generalno smatra da Th2 limfociti imaju protektivnu ulogu u nastanku zapaljenskog procesa ^{80, 81}. Zato, svako pomeranje celularnog odgovora u pravcu Th2 verovatno ima zaštitni efekat, pa tako i sam IL-33 koji stimuliše produkciju Th2 citokina (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), a inhibira produkciju Th1 citokina (IFN- γ) ima zaštitnu ulogu ^{25, 31}. Takođe, pokazano je da aplikacija IL-33 u ApoE/miševima indukuje produkciju Th2 citokina (IL-4, IL-5 i IL-13), inhibira stvaranje IFN- γ i anti-ox-LDL antitela, što sve ukupno ima za posledicu: nastanak manjih arteriosklerotskih lezija u aortnom sinusu i značajno smanjenje procenta arteriosklerotskih plakova ⁷⁹. Tretiranjem ovih miševa sST2, koji kao što je ranije istaknuto vezuje IL-33 i sprečava vezivanje IL-33 za ST2L, značajno povećava nastanak i razvoj arteriosklerotskih plakova. Ipak, to verovatno nije posledica povećane infiltracije inflamatornih ćelija u zidove arterija, niti promene u nivou lipoproteina krvi, već je najverovatnije posledica povećane produkcije IFN- γ u regionalnim limfnim čvorovima nakon aplikacije sST2 ³⁹. Ćelije limfnih čvorova miševa nakon tretmana sa sST2 povećano sekretuju proinflammatory citokin – IFN- γ . Ovi rezultati ukazuju da sST2 posredovano povećanje sekrecije IFN- γ i razvoja arterioskleroze predstavlja potencijalni pokazatelj nepovoljne prognoze kod kardiovaskularnih bolesnika sa visokim nivoom sST2 u serumu ³⁹.

Arteriosklerotske lezije uglavnom se javljaju u velikim i srednjim arterijama što može izazvati ishemične promene na srcu, mozgu ili ekstremitetima, odnosno nastanak infarkta. Kao funkcionalni ligand za IL-33 ST2L je eksprimiran na kardiomiocitima, a mehaničko opterećenje kardiomiocita i srčanih fibroblasta kao i IL-1 β i forbol estar (analize su izvedene na neonatalnim kardiomiocitima pacova) u kardiomiocitima indukuju transkripciju ST2L i sST2 ^{36, 82}. Takođe, mehaničko istezanje, angiotenzin II, i forbol estar u kardiomiocitima i srčanim fibroblastima indukuju transkripciju IL-33 ⁸². Ovako nastali IL-33 pokazuje snažno antihipertrofično dejstvo prema kardiomiocitima, jer blokira angiotenzin II i fenilefrin aktivaciju transkripcionog faktora NF- κ B. Fenilefrin aktivira transkripcioni faktor NF- κ B na dva načina: indukcijom fosforilacije njegovog inhibitora i povećavanjem njegove nuklearne aktivnosti. Nakon prevelikih vrednosti krvnog pritiska izazvanog poprečnim suženjem aorte ST2^{-/-} miševi su imali veću hipertrofiju leve komore, fibrozu miokarda, dilataciju leve komore, a smanjenje ejekcione frakcije i manje preživljavanje u poređenju sa divljim tipom miševa. U istom eksperimentalnom modelu, dodatno ubrizgavanje rekombinantnog IL-33 je smanjivalo hipertrofiju i fibrozu srca i produžavalo preživljavanje divljeg tipa miševa, ali ne i ST2^{-/-} miševa ⁸².

Ustanovljeno je da tretman sST2 antagonizuje sposobnost IL-33 da blokira angiotenzin II i hipertrofiju kardiomiocita indukovano fenilefrinom. Rezultati su dobijeni analizama urađenim na neonatalnim kardiomiocitima i srčanim fibroblastima pacova. Pored toga, stimulacija srčanih fibrobla-

sta sa forbol estrom, indukuje povećanu produkciju sST2 i IL-33, ali se količina nezvezanog IL-33 značajno smanjuje. Ovo ukazuje da sST2 verovatno lokalno vezuje IL-33 čime se blokira aktivnost ovog citokina. Samim tim, verovatno je da je količina lokalno produkovanih supstanci najodgovornija za IL-33-posredovanu signalizaciju. Odnosno, višak sST2 u odnosu na IL-33 može biti štetan za kardiomiocite zbog svoje sposobnosti da interferira sa kardioprotektivnim efektima biohemijski aktiviranog parakrinog sistema fibroblast-kardiomiocit- IL-33/ST2L ³⁶. Različite eksperimentalne i kliničke studije pokazuju povećanje nivoa sST2 u serumu obolelih od različitih srčanih oboljenja. Prolazni porast sST2 je detektovan posle infarkta miokarda kod miševa ³⁶. Povećani nivo sST2 u serumu se registruje kod bolesnika dan nakon akutnog infarkta miokarda, kao i kod bolesnika sa teškim hroničnim srčanim oboljenjima ³⁷. Visoki bazalni nivo sST2 ukazuje na kongestivnu kardiomiopatiju i povećan i mortalitet kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda do 30 dana. U prvih 30 dana je najveća stopa mortaliteta bolesnika i razvoja nove kongestivne kardiomiopatije ^{83, 84}. Nedavno je pokazano da nivo sST2 u serumu akutno dekompenzovanih bolesnika sa oštećenjem srca predstavlja biohemijski marker težine bolesti. Ovo potvrđuje da je serumski nivo sST2 snažan i precizan biohemijski marker za predikciju mortaliteta kod ovih bolesnika ⁸⁵.

Endotoksički šok

Makrofagi reaguju na bakterijske produkte kao što su LPS, bakterijska ili CpG-DNK, peptidoglikan i muramidipeptid produkcijom kaskade proinflammatory citokina, uključujući IL1, IL-6, IL-12, IL-18 i TNF- α , adhezionih molekula i inflamatornih medijatora koji posreduju u urođenoj i stečenoj imunosti. Sistemske bakterijske infekcije su okidač za disregulaciju u proizvodnji ovih molekula, koja rezultira diseminovanom intravaskularnom koagulacijom, oštećenjem brojnih organa i povećanim mortalitetom. Toksični efekti LPS *in vivo* prvenstveno se pripisuju makrofagima ⁸⁶. Aktivacija makrofaga posredovana LPS podrazumeva vezivanje LPS preko CD14 molekula za TLR4 ⁸⁷⁻⁸⁹, što aktivira NF- κ B i transkripciju odgovarajućeg gena ⁹⁰. Jasno je da se mnoštvo drugih signalnih puteva, uključujući MAPK, Erk-1/2, p38, C-jun N-terminalnu kinazu i ceramid aktivirane protein kinaze takođe aktivira vezivanjem LPS za makrofage, i da su ovi signalni putevi kritični za podsticanje i regulisanje imunskog odgovora ⁹¹.

Danas postoje indirektni dokazi da je ST2 uključen u inflamatorni odgovor na LPS. Ekspresija ST2 je detektovana na humanim monocitima nakon stimulacije LPS u *in vitro* uslovima, kao i na mišićnim i slezinskim ćelijama miševa nakon LPS injekcije ⁹². Proinflammatory stimuli, uključujući TNF- α , IL-1 α , i IL-1 β indukuju ST2 ekspresiju na 3T3 ćelijama, a izlaganje UV zracima pokreće ekspresiju ST2 molekula na istim ćelijama, *in vivo* ⁹³.

Solubilni ST2 inhibira proinflammatory funkciju makrofaga. Dodavanje sST2 miševima sa LPS indukovanim šokom značajno smanjuje mortalitet i snižava IL-6, IL-12 i TNF u serumu. Jasno je pokazano da sST2 smanjuje sintezu proteina i ekspresiju gena za TNF- α , IL-1 i IL-6 kod alveolarnih

makrofaga miševa². Antitela ST2-IgG u krvi, koja predstavljaju efikasan surogat ST2, uspešno blokiraju LPS-indukovani šok i produkciju proinflammatoryh citokina, *in vivo*⁶. Nasuprot tome antitela anti-ST2, neutrališu efekat sST2, povećavajući LPS-posredovanu smrtnost i produkciju proinflammatoryh citokina, *in vivo*. Još jedna studija⁴ potvrđuje da sST2 ima veoma važnu ulogu u kontrolisanju endotoksičnog šoka, objašnjavajući je, takođe, preko aktivacije makrofaga i negativne povratne sprege.

Anafilaktički šok

Anafilaktički šok predstavlja sistemski i najteži oblik prvog tipa preosetljivosti (rana preosetljivost) izazvan masivnom degranulacijom mastocita, nakon ponovnog susreta sa određenim antigenom. Mehanizam razvoja rane preosetljivosti podrazumeva stvaranje IgE antitela u odgovoru na antigen, vezivanje IgE za Fc receptore mastocita, unakrsno vezivanje IgE sa antigenom i oslobađanje mastocitnih medijatora. Pushparaj i sar.⁴⁷ pokazali su da IL-33 indukuje anafilaktički šok kod IgE-senzibilisanih miševa, što je praćeno snižavanjem telesne temperature i porastom serumskog nivoa histamina, raznih citokina i hemokina kao i infiltracijom leukocita u plućno tkivo sa sledstvenom zapaljenskom reakcijom. Aplikacija anti-IL-33 antitela zaustavlja razvoj bolesti. Isti autori su detektovali povišene vrednosti IL-33 u serumu bolesnika sa anafilaktičkim šokom, kao i povećanje količine iRNK za IL-33 u kožnim promenama bolesnika sa atopij-

skim dermatitisom. Dokazali su da je mehanizam dejstva IL-33 direktna indukcija degranulacije IgE-senzibilisanih mastocita, preko ST2 receptora, što je praćeno oslobađanjem histamina, proteaza, proinflammatoryh citokina kao i *de novo* sintezom metaboličkih produkata arahidonske kiseline: prostaglandina i leukotrijena⁴⁷.

Zaključak

Interleukin-33 predstavlja kostimulacioni faktor nespecifične imunosti koji vezujući se za ST2 receptor indukuje prevashodno Th2 imunski odgovor, ali pod određenim okolnostima može da pokrene i Th1 imunski odgovor. Signalni put IL-33-ST2 predstavlja ubikvitarni pojačivač imunskog odgovora, čija polarizacija zavisi od mikrosredine (na primer od prisustva IL-12). Takođe, manipulisanje signalnim putem IL-33-ST2 bilo monoklonskim anti-ST2 antitelima, bilo ST2 fuzionim proteinima ili monoklonskim anti-IL-33 antitelima može da predstavlja nov terapijski pristup u lečenju alergijskih zapaljenskih reakcija u kojima nekoliko tipova ćelija (uključujući mastocite, eozinofile, Th2 limfocite) igra značajnu ulogu.

Zahvalnost

Želimo posebno da se zahvalimo Milanu Milojeviću na tehničkoj podršci.

L I T E R A T U R A

1. Bergers G, Reikerstorfer A, Braselmann S, Graninger P, Busslinger M. Alternative promoter usage of the Fos-responsive gene Fit-1 generates mRNA isoforms coding for either secreted or membrane-bound proteins related to the IL-1 receptor. *EMBO J* 1994; 13(5): 1176–88.
2. Trajković V, Sweet MJ, Xu D. T1/ST2 – an IL-1 receptor-like modulator of immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15(2–3): 87–95.
3. Sweet MJ, Leung BP, Kang G, Sogaard M, Schulz K, Trajković V, et al. A novel pathway regulating lipopolysaccharide-induced shock by ST2/T1 via inhibition of Toll-like receptor 4 expression. *J Immunol* 2001; 166(11): 6633–9.
4. Brint EK, Xu D, Liu H, Dunne A, McKenzie AN, O'Neill LA, et al. ST2 is an inhibitor of interleukin 1 receptor and Toll-like receptor 4 signaling and maintains endotoxin tolerance. *Nat Immunol* 2004; 5(4): 373–9.
5. Klemenz R, Hoffman S, Werenskiold AK. Serum and oncoprotein-mediated induction of a gene with sequence similarity to the gene encoding carcinoembryonic antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86(15): 5708–12.
6. Tago K, Noda T, Hayakawa M, Inahara H, Yanagisawa K, Yashiro T, et al. Tissue distribution and subcellular localization of a variant form of the human ST2 gene product, ST2V. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285(5): 1377–83.
7. Tominaga S. A putative protein of growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptors. *FEBS Lett* 1989; 258(2): 301–4.
8. Löhning M, Stroehmann A, Coyle AJ, Grogan JL, Lin S, Gutierrez-Ramos JC, et al. T1/ST2 is preferentially expressed on murine Th2 cells, independent of interleukin 4, interleukin 5, and interleukin 10, and important for Th2 effector function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6930–5.
9. Gächter T, Werenskiold AK, Klemenz R. Transcription of the interleukin-1 receptor-related T1 gene is initiated at different promoters in mast cells and fibroblasts. *J Biol Chem* 1996; 271(1): 124–9.
10. Lecart S, Lecoq N, Subramaniam A, Alkan S, Ni D, Chen R, et al. Activated, but not resting human Th2 cells, in contrast to Th1 and T regulatory cells, produce soluble ST2 and express low levels of ST2L at the cell surface. *Eur J Immunol* 2002; 32(10): 2979–87.
11. Pecaric-Petkovic T, Didichenko SA, Kaempfer S, Spiegel N, Dahinden CA. Human basophils and eosinophils are the direct target leukocytes of the novel IL-1 family member IL-33. *Blood* 2009; 113(7): 1526–34.
12. Gayle MA, Slack JL, Bonnert TP, Renshaw BR, Sonoda G, Taguchi T, et al. Cloning of a putative ligand for the T1/ST2 receptor. *J Biol Chem* 1996; 271: 5784–9.
13. Kumar S, Minnich MD, Young PR. ST2/T1 protein functionally binds to two secreted proteins from Balb/c 3T3 and human umbilical vein endothelial cells but does not bind interleukin 1. *J Biol Chem* 1995; 270(46): 27905–13.
14. Yanagisawa K, Naito Y, Kuroiwa K, Arai T, Furukawa Y, Tomizuka H, et al. The expression of ST2 gene in helper T cells and the binding of ST2 protein to myeloma-derived RPMI8226 cells. *J Biochem* 1997; 121(1): 95–103.
15. Löhning M, Grogan JL, Coyle AJ, Yazdankhah M, Meisel C, Gutierrez-Ramos JC, et al. T1/ST2 expression is enhanced on CD4+ T cells from schistosome egg-induced granulomas: analysis of Th cell cytokine coexpression *ex vivo*. *J Immunol* 1999; 162(7): 3882–9.

16. Dale M, Nicklen MJ. Interleukin-1 receptor cluster: gene organization of IL1R2, IL1R1, IL1RL2 (IL-1Rrp2), IL1RL1 (T1/ST2) and IL18R1 (IL-1Rrp) on human chromosome 2q. *Genomics* 1999; 57(1): 177–9.
17. Carter RW, Sweet MJ, Xu D, Klemenč R, Liew FY, Chan WL. Regulation of ST2L expression on T helper (Th) type 2 cells. *Eur J Immunol* 2001; 31(10): 2979–85.
18. Meisel C, Bonhagen K, Lobning M, Coyle AJ, Gutierrez-Ramos JC, Radbruch A, et al. Regulation and function of T1/ST2 expression on CD4+ T cells: induction of type 2 cytokine production by T1/ST2 cross-linking. *J Immunol* 2001; 166(5): 3143–50.
19. Xu D, Chan WL, Leung BP, Hunter D, Schulz K, Carter RW, et al. Selective expression and functions of interleukin 18 receptor on T helper (Th) type 1 but not Th2 cells. *J Exp Med* 1998; 188(8): 1485–92.
20. Walz G, Matthews S, Kendall S, Gutierrez-Ramos JC, Coyle AJ, Openshaw PJ, et al. Inhibition of T1/ST2 during respiratory syncytial virus infection prevents T helper cell type 2 (Th2)- but not Th1-driven immunopathology. *J Exp Med* 2001; 193(7): 785–92.
21. Mensab-Brown E, Shabin A, Parekh K, Hakim AA, Shamisi MA, Hsu DK, et al. Functional capacity of macrophages determines the induction of type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1084: 49–57.
22. Mensab-Brown EP, Shabin A, Al-Shamisi M, Wei X, Lukic ML. IL-23 leads to diabetes induction after subdiabetogenic treatment with multiple low doses of streptozotocin. *Eur J Immunol* 2006; 36(1): 216–23.
23. Zdravkovic N, Shabin A, Arsenijevic N, Lukic ML, Mensab-Brown EP. Regulatory T cells and ST2 signaling control diabetes induction with multiple low doses of streptozotocin. *Mol Immunol* 2009; 47(1): 28–36.
24. Turnquist HR, Sumpter TL, Tsung A, Zaborchak AF, Nakao A, Nau GJ, et al. IL-1beta-driven ST2L expression promotes maturation resistance in rapamycin-conditioned dendritic cells. *J Immunol* 2008; 181(1): 62–72.
25. Schmitz J, Onyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. 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(5): 479–90.
26. Carriere V, Roussel L, Ortega N, Lacorre DA, Americh L, Aguilar L, et al. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(1): 282–7.
27. Kopf M, Le Gros M, Bachmann M, Lamers MC, Bluethmann H, Kohler G. Disruption of the murine IL-4 gene blocks Th2 cytokine response. *Nature* 1993; 362(6417): 245–8.
28. Moussion C, Ortega N, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? *PLoS One* 2008; 3(10): e3331.
29. Ali S, Huber M, Kolwe C, Bischoff SC, Falk W, Martin MU. 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(47): 18660–5.
30. Chackerian AA, Oldham ER, Murphy EE, Schmitz J, Pflanz S, Kastelein RA. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J Immunol* 2007; 179(4): 2551–5.
31. Humphreys NE, Xu D, Hepworth MR, Liew FY, Grenis RK. IL-33, a potent inducer of adaptive immunity to intestinal nematodes. *J Immunol* 2008; 180(4): 2443–9.
32. Kondo Y, Yoshimoto T, Yasuda K, Futatsugi-Yumikura S, Morimoto M, Hayashi N, et al. Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system. *Int Immunol* 2008; 20(6): 791–800.
33. Huang X, Du W, Barrett RP, Hazlett LD. ST2 is essential for Th2 responsiveness and resistance to pseudomonas aeruginosa keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(10): 4626–33.
34. Oshikawa K, Yanagisawa K, Tominaga S, Sugiyama Y. ST2 protein induced by inflammatory stimuli can modulate acute lung inflammation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 299(1): 18–24.
35. Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, Iwabana H, Yanagisawa K, Ohno S, et al. Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(2): 277–81.
36. Weinberg EO, Shimp M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106(23): 2961–6.
37. Weinberg EO, Shimp M, Hurwitz S, Tomiga S, Rouleau J, Lee RT. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation* 2003; 107(5): 721–6.
38. Hayakawa H, Hayakawa M, Kume A, Tominaga S. Soluble ST2 blocks Interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. *J Biol Chem* 2007; 282(36): 26369–80.
39. Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y, Sattar N, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med* 2008; 205(2): 339–46.
40. Smithgall MD, Comeau MR, Yoon BRP, Kaufman D, Armitage R, Smith DE. 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(8): 1019–30.
41. Kronenberg M, Gapin L. The unconventional lifestyle of NKT cells. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(8): 557–68.
42. Bendelac A, Savage PB, Teyton L. The biology of NKT cells. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 297–336.
43. Bourgeois E, Van LP, Samson M, Diem S, Barra A, Roga S, et al. The pro-Th2 cytokine IL-33 directly interacts with invariant NKT and NK cells to induce IFN-gamma production. *Eur J Immunol* 2009; 39(4): 1046–55.
44. Moritz DR, Rodewald HR, Gheyselinck J, Klemenč R. The IL-1 receptor-related T1 antigen is expressed on immature and mature mast cells and on fetal blood mast cell progenitors. *J Immunol* 1998; 161(9): 4866–74.
45. Allakhverdi Z, Smith DE, Comeau MR, Delespesse G. Cutting edge: The ST2 ligand IL-33 potently activates and drives maturation of human mast cells. *J Immunol* 2007; 179(4): 2051–4.
46. Iikura M, Suto H, Kajiwara N, Oboki K, Okayama Y, Saito H, et al. IL-33 can promote survival, adhesion and cytokine production in human mast cells. *Lab Invest* 2007; 87(10): 971–8.
47. Pushparaj PN, Tay HK, H'ng SC, Pitman N, Xu D, McKenzie A, et al. The cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic shock. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(24): 9773–8.
48. Falcone FH, Haas H, Gibbs BF. The human basophil: a new appreciation of its role in immune responses. *Blood* 2000; 96(13): 4028–38.
49. Marone G, Triggiani M, de Paulis A. Mast cells and basophils: friends as well as foes in bronchial asthma? *Trends Immunol* 2005; 26(1): 25–38.
50. Yanagihara Y, Kajiwara K, Basaki Y, Ikeizawa K, Ebisawa M, Ra C, et al. Cultured basophils but not cultured mast cells induce human IgE synthesis in B cells after immunologic stimulation. *Clin Exp Immunol* 1998; 111(1): 136–43.
51. Macfarlane AJ, Kon OM, Smith SJ, Zeibecoglou K, Khan LN, Barata LT, et al. Basophils, eosinophils, and mast cells in atopic and nonatopic asthma and in late phase allergic reactions in the lung and skin. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (1 Pt 1): 99–107.
52. Bloemen K, Verstraeten S, Van Den Heuvel R, Witters H, Nelissen I, Schoeters G. The allergic cascade: review of the most important molecules in the asthmatic lung. *Immunol Lett* 2007; 113(1): 6–18.

53. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated function of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol* 2010; 10(2): 109–10.
54. Kita H, Adolphson CR, Gleich GJ. Biology of eosinophils. In: *Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER*, editors. *Middleton's allergy principles and practice*. 6th ed. Philadelphia (PA): Mosby-Year Book, Inc; 2003. p. 305–32.
55. Townsend MJ, Fallon PG, Matthews DJ, Jolin HE, McKenzie AN. T1/ST2-deficient mice demonstrate the importance of T1/ST2 in developing primary T helper cell type 2 responses. *J Exp Med* 2000; 191(6): 1069–76.
56. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(6): 1484–90.
57. Mayuzumi N, Matsushima H, Takashima A. IL-33 promotes DC development in BM culture by triggering GM-CSF production. *Eur J Immunol* 2009; 39(12): 3331–42.
58. Seder RA, Paul WE, Davis MM, Fazekas de St Groth B. The presence of interleukin 4 during in vitro priming determines the lymphokine-producing potential of CD4⁺ T cells from T cell receptor transgenic mice. *J Exp Med* 1992; 176(4): 1091–8.
59. Pawankar R, Okuda M, Yssel H, Okumura K, Ra C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the Fc epsilonRI, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells. *J Clin Invest* 1997; 99(7): 1492–9.
60. Dabbagh K, Takeyama K, Lee HM, Ueki IF, Lausier JA, Nadel JA. IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo. *J Immunol* 1999; 162(10): 6233–7.
61. Foster PS, Hogan SP, Ramsay AJ, Matthaei KI, Young IG. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *J Exp Med* 1996; 183(1): 195–201.
62. Cocks BG, de Waal Malefyt R, Galizzi JP, de Vries JE, Aversa G. IL-13 induces proliferation and differentiation of human B cells activated by the CD40 ligand. *Int Immunol* 1993; 5(6): 657–63.
63. Coyle AJ, Lloyd C, Tian J, Nguyen T, Eriksson C, Wang L, et al. Crucial role of the interleukin 1 receptor family member T1/ST2 in T helper cell type 2-mediated lung mucosal immune responses. *J Exp Med* 1990; 190(7): 895–902.
64. Iikura M, Suto H, Kajiwara N, Oboki K, Ohno T, Okayama Y, et al. IL-33 can promote survival, adhesion and cytokine production in human mast cells. *Lab Invest* 2007; 87(10): 971–8.
65. Ho LH, Ohno T, Oboki K, Kajiwara N, Suto H, Iikura M, et al. IL-33 induces IL-13 production by mouse mast cells independently of IgE-Fc epsilonRI signals. *J Leukoc Biol* 2007; 82(6): 1481–90.
66. Moulin D, Donzé O, Talabot-Ayer D, Mézin F, Palmer G, Gabay C. Interleukin (IL)-33 induces the release of pro-inflammatory mediators by mast cells. *Cytokine* 2007; 40(3): 216–25.
67. Komai-Koma M, Xu D, Li Y, McKenzie AN, McInnes IB, Liew FY. IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells. *Eur J Immunol* 2007; 37(10): 2779–86.
68. Suzuki K, Iikura M, Kokeitsu R, Nagase H, Tamura C, Komiya A, et al. An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor. *J Immunol* 2008; 181(9): 5981–9.
69. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(6): 1484–90.
70. Suzuki K, Kokeitsu R, Iikura M, Nakae S, Matsumoto K, Nagase H, et al. Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils. *Lab Invest* 2008; 88(11): 1245–53.
71. Kuronska-Stolarska M, Kevin P, Murphy G, Russo RC, Stolarski B, Garcia CC, et al. IL-33 induces antigen-specific IL-5⁺ T cells and promotes allergic-induced airway inflammation independent of IL-4. *J Immunol* 2008; 181(7): 4780–90.
72. Kondo Y, Yoshimoto T, Yasuda K, Futatsugi-Yumikura S, Morimoto M, Hayashi N, et al. Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system. *Int Immunol* 2008; 20(6): 791–800.
73. Oshikawa K, Yanagisawa K, Tominaga S, Sugiyama Y. Expression and function of the ST2 gene in a murine model of allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(10): 1520–6.
74. Liu X, Li M, Wu Y, Zhou Y, Zeng L, Huang T. Anti-IL-33 antibody treatment inhibits airway inflammation in a murine model of allergic asthma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 386(1): 181–5.
75. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(7): 508–19.
76. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92(9): 3893–7.
77. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6(2): 131–8.
78. Zhou X, Nicoletti A, Elhage R, Hansson GK. Transfer of CD4(+) T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice. *Circulation* 2000; 102(24): 2919–22.
79. Gupta S, Pablo AM, Jiang X, Wang N, Tall AR, Schindler C. IFN-gamma potentiates atherosclerosis in ApoE knock-out mice. *J Clin Invest* 1997; 99(11): 2752–61.
80. Buono C, Binder CJ, Stavrakis G, Witztum JL, Glimcher LH, Lichtman AH. T-bet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(5): 1596–601.
81. Binder CJ, Hartvigsen K, Chang MK, Miller M, Broide D, Palinski W, et al. IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis. *J Clin Invest* 2004; 114(3): 427–37.
82. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007; 117(6): 1538–49.
83. Shimp M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109(18): 2186–90.
84. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode C, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal pro-hormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117(15): 1936–44.
85. Rehman SU, Mueller T, Janusz JL Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(18): 1458–65.
86. Freudenberg MA, Keppler D, Galanos C. Requirement for lipopolysaccharide-responsive macrophages in galactosamine-induced sensitization to endotoxin. *Infect Immun* 1986; 51(3): 891–5.
87. Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998; 282(5396): 2085–8.
88. Qureshi ST, Lariviere L, Leveque G, Clermont S, Moore KJ, Gros O, et al. Endotoxin-tolerant mice have mutations in Toll-like receptor 4 (Tlr4). *J Exp Med* 1999; 189(4): 615–25.

89. *Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, Sanjo H, Ogawa T, Takeda Y, et al.* Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product. *J Immunol* 1999; 162(7): 3749–52.
90. *Kopp EB, Medzhitov R.* The Toll-receptor family and control of innate immunity. *Curr Opin Immunol* 1999; 11(1): 13–8.
91. *Sweet MJ, Hume DA.* Endotoxin signal transduction in macrophages. *J Leukoc Biol* 1996; 60(1): 8–26.
92. *Saccani S, Polentarutti N, Penton-Rol G, Sims JE, Mantovani A.* Divergent effects of LPS on expression of IL-1 receptor family members in mononuclear phagocytes in vitro and in vivo. *Cytokine* 1998; 10(10): 773–80.
93. *Kumar S, Tzimas MN, Griswold DE and Young PR.* Expression of ST2, an interleukin-1 receptor homologue, is induced by pro-inflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235(3): 474–8.
- Primljen 14. IV 2010.
Revidiran 19. VII 2010.
Prihvaćen 27. VII 2010.