



白介素-33对树突状细胞的免疫调控效应及其在疾病中的作用*

贺鹏翼 郑丽玉 祝筱梅** 姚咏明**

(中国人民解放军总医院医学创新研究部, 第四医学中心, 北京 100853)

摘要 白介素(interleukin, IL)-33是近年来广泛研究的白介素-1家族细胞因子。既往研究大多集中在IL-33对其经典靶细胞,如肥大细胞、2型固有淋巴细胞的作用。树突状细胞(dendritic cell, DC)是目前所知功能最强的专职抗原呈递细胞。已证实,IL-33可以通过其特异性受体对DC发挥免疫调控作用,进而影响机体免疫功能状态和介导疾病的发生与发展过程。本文就IL-33调控DC的作用及机制做一综述,为进一步探究其免疫效应与调理途径提供新线索。

关键词 白介素-33, 树突状细胞, 免疫调控, 疾病

中图分类号 Q26, Q28

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0129

树突状细胞(dendritic cell, DC)是体内功能最强的专职抗原呈递细胞,拥有强大的抗原呈递、免疫应答和免疫调节作用。许多资料证实,DC在固有免疫和适应性免疫应答中起着关键桥梁作用,其功能状态决定T细胞的激活或抑制,处于免疫应答调控的核心地位^[1]。未成熟DC分布于全身各组织中,在摄取抗原或接受某些刺激因素后可分化成熟,表现为主要组织相容复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子、共刺激分子、黏附分子的表达增加。DC成熟分化及功能状态受所处免疫微环境的刺激和调控,对感染性疾病、肿瘤、自身免疫、变态反应等多种疾病的发生、发展产生重要影响。以DC功能分化及其免疫调节关键环节为靶点开发、设计新的有针对性的治疗方案和策略是目前研究热点。

白介素(interleukin, IL)-33是2005年发现的重要细胞因子,由于其在慢性炎症性疾病与自身免疫性疾病中的作用而备受关注。新近,学者们观察到其对固有免疫细胞和适应性免疫细胞均具有广泛调节作用。研究表明,IL-33参与介导2型免疫反应,但初始T细胞表面并不存在ST2(serum stimulation-2)受体,IL-33诱导CD4⁺T细胞向辅助性Th2细胞(T helper 2 cell)分化的作用是通过调

控DC免疫活性实现的^[2]。而且,DC受到刺激因素作用后IL-33的表达和分泌水平明显升高,可能通过IL-33-DC-IL-33的正反馈放大机制对体内炎症免疫反应发挥重要影响^[3]。基于免疫细胞中DC的重要地位以及IL-33对DC的独特意义,本文就IL-33对DC免疫调控效应及相关机制研究综述,为探索机体免疫应答失调过程及其与疾病发生发展的本质联系提供新思路。

1 IL-33及其特异性受体的生物学功能

1.1 IL-33的结构特点

IL-33最初被认为是一种高表达于上皮细胞和内皮细胞的核因子,并被命名为高内皮小静脉细胞核因子(nuclear factor from high endothelial venules, NF-HEV)^[4]。2005年Schmitz等^[5]将其重新定义为IL-1家族新成员和ST2的特异性配体,随后IL-33介导2型免疫反应的重要作用逐渐被人

* 国家自然科学基金(81871557, 82130062, 81730057)资助项目。

** 通讯联系人。

姚咏明 Tel: 010-66867394, E-mail: c_ff@sina.com

祝筱梅 Tel: 010-66867389, E-mail: yru304@163.com

收稿日期: 2022-04-01, 接受日期: 2022-06-17

们所重视。IL-33基因在人、鼠、猪中具有较好的保守性^[6]。编码IL-33的基因在人类9号染色体短臂(9p24.1)和小鼠19号染色体(19qC1)，它包含8个外显子、1个干扰素(interferon, IFN)刺激反应元件和数个IFN- γ 激活位点^[7-9]，人与小鼠IL-33基因结构如图1所示。转录后IL-33 mRNA可以形成9种可变剪接体，进一步翻译形成不同亚型的IL-33^[10]。有研究认为，不同种类的细胞和刺激将决定机体内的IL-33亚型^[11]。

IL-33蛋白质分子全长共有270个氨基酸，大小约30 ku^[12]。其N端核结构域(N-terminal nuclear domain, 氨基酸1~65)包括染色质结合基序(chromatin-binding motif, CBM)和核定位序列(nuclear localization sequence, NLS)^[13]。通过

CBM介导的蛋白质-蛋白质相互作用，IL-33可以与染色质相互结合发挥核因子的作用^[14]。IL-33的C端IL-1样细胞因子结构域(C-terminal IL-1-like cytokine domain, 氨基酸112~270)为IL-1家族所共有的三叶草结构，通过电荷互补与ST2在两个结合位点相互作用从而形成结合位面^[15]。而IL-33的中间结构域(central domain, 氨基酸66~111)则存在多个蛋白酶切割位点。炎性蛋白酶在胞外切割全长IL-33分子，去除其核结构域，使其活性上升10~40倍^[16]。而在凋亡过程中，胞内活化的胱天蛋白酶(cysteiny aspartate-specific protease, caspase)-3/7于IL-1样细胞因子结构域剪切破坏并灭活IL-33^[17]。这些数据表明，炎症微环境中的细胞和分子可以通过改变IL-33结构影响其活性。

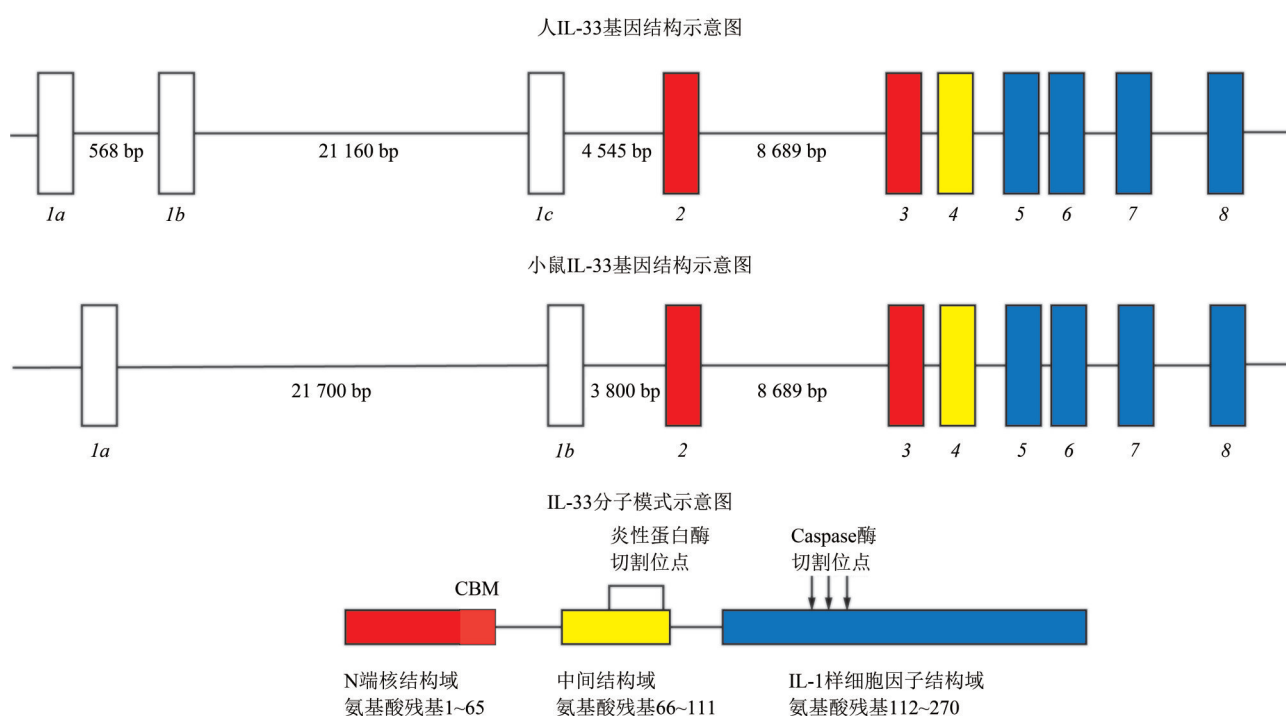


Fig. 1 The gene and protein molecular structure of IL-33

图1 IL-33基因及蛋白质分子结构

1.2 IL-33的特异性受体

ST2是目前唯一确认的IL-33的特异性受体，通过重复IG结构域识别并结合IL-33的C端。最初的研究认为其由ST2基因编码，并将其命名为肿瘤发生抑制蛋白2，随后被证实它由IL1RL1基因编码。由于其拥有两套启动子序列，导致基因编码产生不同的蛋白质：跨膜型ST2 (ST2L) 和可溶性ST2 (sST2)。前者是ST2在体内的主要类型，在

细胞膜上接受IL-33信号^[18]；后者与胞外游离的IL-33相结合，阻断IL-33的作用。ST2L在体内存在两个可变剪接产生的异构体：ST2V和ST2LV^[19]。其中ST2V在胃肠道内富集，参与黏膜免疫反应，这可能与其疏水性C端有关；而ST2LV亚型则缺少跨膜区域，仅能在细胞内发挥功能，其作用和特点仍需进一步研究。ST2受体高表达于固有免疫细胞，如肥大细胞、巨噬细胞和2型固有淋巴

细胞 (group 2 innate lymphoid cells, ILC2)。近年来, ST受体在适应性免疫细胞上的表达时有报道, 表明 IL-33-ST2 信号通路在免疫系统中具有广泛作用^[18]。另有报道发现, ST2 在免疫细胞表达存在构成型和诱导型两种方式, 这种特殊机制或许能解释 IL-33 在 2 型和 1 型免疫反应中均能发挥关键作用。此外, 有资料提示, ST2 分子本身具有一定的生物学活性, 可以发挥独立于 IL-33/ST2 轴的效应^[20]。

1.3 IL-33的释放与功能

IL-33 本身没有信号肽结构, 因此不太可能通过内质网-高尔基体经典途径分泌。目前认为 IL-33 高表达于内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞样细胞和少突胶质细胞, 在细胞受损和组织损伤时大量释放。在感染、炎症、机械损伤以及过敏等模型中, 均可检测到 IL-33 的释放, 细胞坏死、焦亡等程序性死亡方式亦可介导 IL-33 的产生^[19]。关于 IL-33 释放的具体机制仍有待澄清, 与 IL-1 β 、IL-18 等 IL-1 家族细胞因子不同, IL-33 全长即拥有生物活性。在细胞外经过炎性蛋白酶水解, IL-33 的活性将明显增强。迄今共确定了 8 种蛋白酶于 IL-33 的中心部位切割全长 IL-33, 形成 18~21 ku 较短成熟形式, 包括中性粒细胞丝氨酸蛋白酶、组织蛋白酶 G 和弹性蛋白酶等^[16]。

与 IL-1 α 、高迁移率族蛋白相似, IL-33 是一种具有双重功能的细胞因子。在没有炎症刺激情况下, IL-33 作为一种核因子位于细胞核内, 通过与染色质结合改变其结构和激活 Notch 通路抑制基因转录及细胞增殖^[19]。一旦细胞受损和/或坏死, IL-33 即可从细胞核释放, 并作为内源性“警报蛋白”, 与细胞膜表面特异性受体相结合, 激活胞内信号通路, 对 Th 细胞、肥大细胞、ILC2、调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg)、CD8⁺ T 细胞及自然杀伤细胞等发挥调控作用, 介导机体免疫应答^[18]。

1.4 IL-33信号调控

目前确定的 IL-33 调控机制主要包括 4 个方面。a. 阻止 IL-33 从核内释放, 促进 IL-33 与染色质的结合将减少其释放^[21]。b. 蛋白酶的水解或 caspase 酶剪切灭活, IL-33 在释放后很快会被蛋白酶水解, 同时在凋亡的细胞中 IL-33 将被 caspase 酶剪切而失去活性^[17]。质谱分析显示, caspase 酶切割位点在分子的 C 端, 在其他 IL-1 家族因子结构中尚未发现, 提示凋亡对 IL-33 的特异性调控^[22]。c. 半胱氨酸

的氧化或二硫键形成。IL-33 共有 4 个半胱氨酸, 分别为 Cys208、Cys227、Cys232 和 Cys259, 半胱氨酸残基已被证明可以决定 IL-33 的构象和活性。半胱氨酸之间二硫键形成将影响蛋白质的正确折叠, 从而失去与 ST2 结合的能力^[23]。d. 可溶性 ST2 的中和作用。sST2 缺少 ST2 的跨膜结构和膜内成分, 无法传递信号^[24], sST2 主要由肥大细胞和 Th2 细胞产生^[25], 在各种炎症性疾病患者血清中均检测到 sST2 存在, 并且其水平与疾病严重程度相关^[26]。此外, 体内也存在针对特异性受体 ST2 的调节机制, 单免疫球蛋白 IL-1 受体相关分子与 IL-33-ST2 复合物相结合, 减少其与下游分子的相互作用^[27]。例如, E3 泛素连接酶 FBXL19 选择性与 ST2 结合, 诱导 ST2 的多聚泛素化和随后的降解。有趣的是, 在小鼠肺上皮细胞中, IL-33 参与启动这一调节过程, 使其作为 IL-33 信号的负反馈机制发挥效应^[28]。

2 IL-33对DC功能状态的影响

研究证实, IL-33 可以诱导 DC 激活、成熟和组织浸润。在给予 IL-33 刺激后, DC 抗原呈递能力及细胞因子分泌能力上调, 成熟活化。具体表现为 DC 内抗原提呈基因人白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) -DMA 及 HLA-DMB、CD74 分子和细胞因子 IL-6、IL-13、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 表达水平增强, DC 表面成熟标志物 CD40、CD80、CD86 增多。IL-33 也可诱导产生细胞迁移趋化因子, 包括趋化因子 CC 配体 (chemokine (C-C motif) ligand, CCL) 18 和 CCL17, 从而介导 DC 迁移。IL-33 单独是否促进 DC 增殖尚无定论, 但可以增强粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 介导 DC 扩增的作用^[29], 也能够通过触发其他骨髓细胞产生 GM-CSF, 促进小鼠骨髓细胞培养中髓系 DC 的产生^[30]。

IL-33 诱导 Th2 型免疫反应与其对 DC 的免疫调控效应密不可分。IL-33 激活的 DC 将释放 IL-1 β 、IL-6, 阻止 CD4⁺ T 向 Treg 分化, 并诱导其向 Th17 细胞分化^[29]。同时, CD8⁺ T 细胞也将在 IL-33 激活的 DC 作用下增殖分化, 发挥抗肿瘤效应 (图 2)^[31]。IL-33 可以影响 Treg 增殖及功能, 但其影响 Treg 分化的能力也是通过 DC 实现的^[32]。

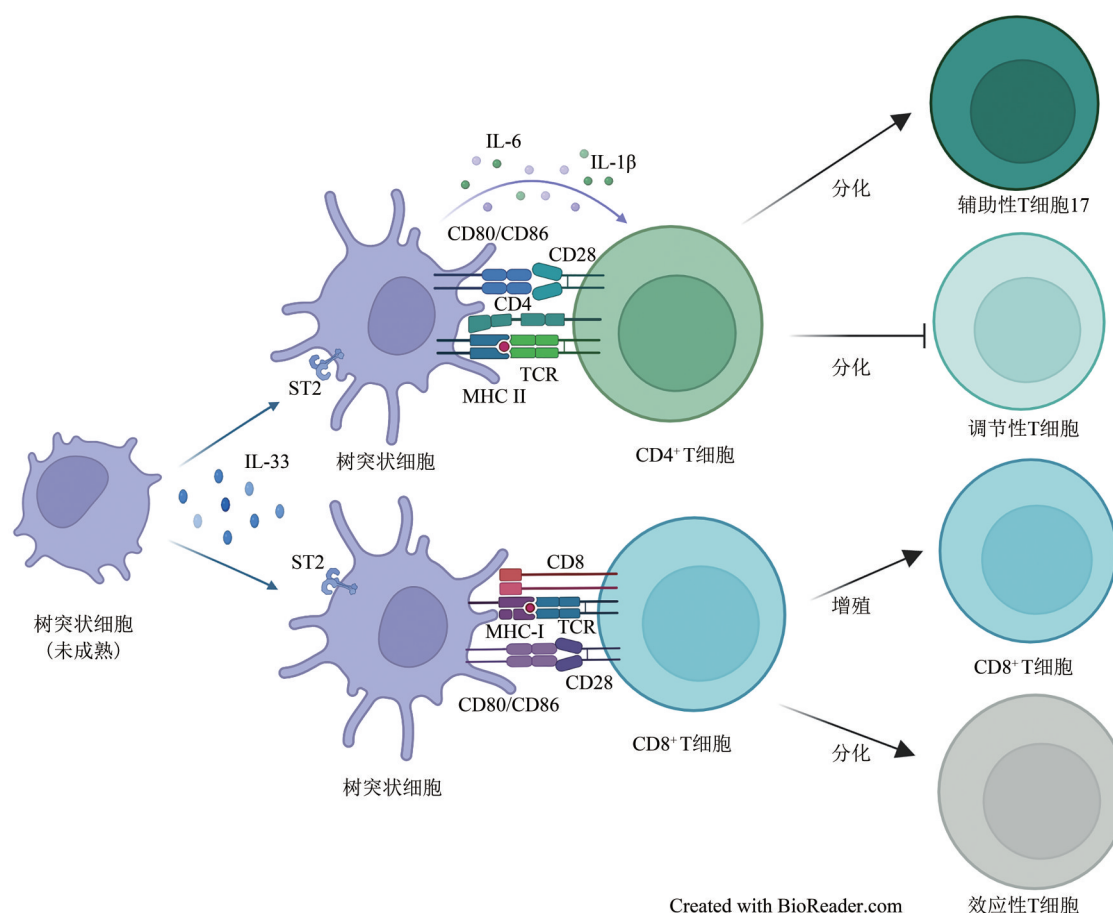


Fig. 2 The effect of IL-33-matured DCs on T cells

图2 IL-33激活的DC对T细胞的影响

3 IL-33调控DC的信号机制

IL-33通过结合细胞表面ST2受体,激活胞内信号通路,一系列信号传递激活核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径,调节免疫反应 (图3)。有研究发现,IL-33与ST2受体之间的结合需要IL-1受体辅助蛋白 (interleukin-1 receptor accessory protein, IL1RAP) 的协助,随后ST2受体发生构象改变进而激活髓样分化因子88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)。MyD88将通过肿瘤坏死因子受体相关因子6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6) 结合并激活IL-1受体相关激酶 (IL-1 receptor associated kinase, IRAK) 1和IRAK4,进一步激活MAPK信号通路,包括细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)、p38

MAPK和c-Jun氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 等下游分子。同时,TRAF6分子能活化I κ B (inhibitor of NF- κ B),从而磷酸化NF- κ B抑制蛋白 α (inhibitor α of NF- κ B)并促使其降解,释放NF- κ B二聚体,介导核基因转录和炎症细胞因子分泌^[5]。

p38 MAPK和RelB蛋白 (RelB protein) 可能是IL-33诱导DC细胞因子反应的中心调控因子,其调节蛋白激酶B-雷帕霉素靶蛋白信号通路介导IL-6、IL-13与TNF- α 的分泌^[33]。而RelB蛋白负调控IL-33诱导p65激活及由此产生的细胞因子IL-6、p38 MAPK、p65共同参与了TNF- α 的合成与分泌过程^[34]。就DC成熟活化而言,MAPK信号下游分子JNK可进一步活化激活蛋白1,p38 MAPK则能磷酸化并活化激活转录因子2,增强DC内免疫相关基因的表达^[35]。同时,IL-33通过对DC信号转导与转录激活因子 (signal transducer and activator

of transcription, STAT) 1 和 STAT3 的磷酸化促进 DC 成熟^[36]。除此之外, 肽基脯氨酰异构酶可被 IL-33 激活, 进而与磷酸化的 IL-1 受体相关激酶 M

结合并催化顺反式异构化, 诱导其稳定、核异位以及 DC 中一系列促炎基因的表达^[37]。

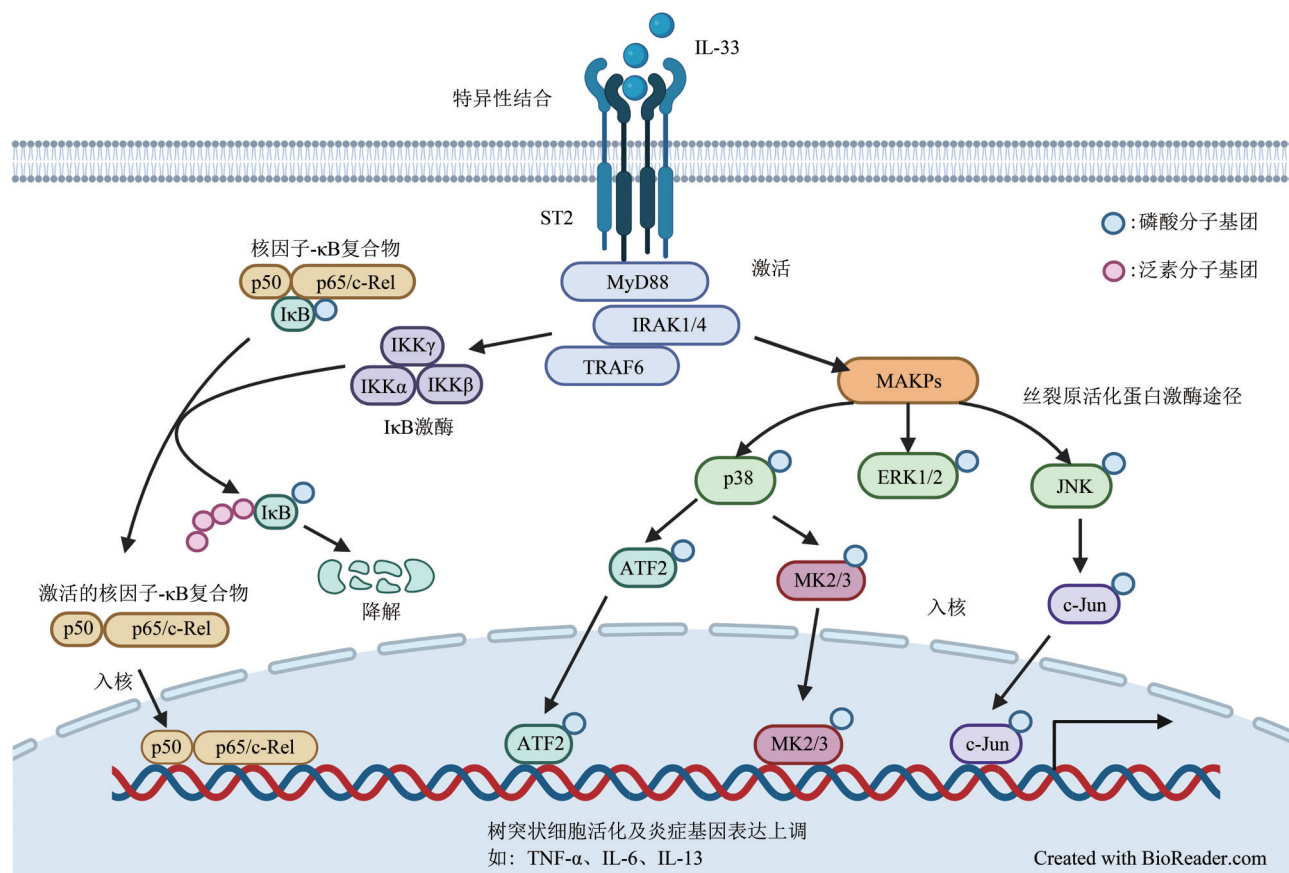


Fig. 3 Signaling pathway of IL-33 mediated DC immune function

图3 IL-33调控DC功能的信号机制

MyD88: 髓样分化因子88 (myeloid differentiation factor 88); IRAK1: IL-1受体相关激酶1 (IL-1 receptor associated kinase 1); IRAK4: IL-1受体相关激酶4 (IL-1 receptor associated kinase 4); TRAF6: 肿瘤坏死因子受体相关因子6 (TNF receptor associated factor 6); ERK: 细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases); JNK: c-Jun氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase); ATF2: 转录激活因子2 (activating transcription factor 2); MK2: MAP激酶激活蛋白激酶2 (MAPKAP kinase 2); MK3: MAP激酶激活蛋白激酶3 (MAPKAP kinase 3); IκB: 核因子κB抑制因子 (inhibitor of NF-κB); IKK: IκB激酶 (IκB kinase); p50: p50蛋白 (p50 protein); p65: p65蛋白 (p65 protein)。

4 DC胞内IL-33的表达和分泌

DC既是IL-33作用的靶细胞, 同时也可表达、分泌IL-33, 进而影响、调控机体免疫反应。关于DC分泌IL-33的研究主要包括以下几个方面。a. DC感知外来刺激后胞内IL-33蛋白表达增加, 分泌水平明显升高。在哮喘中, 屋尘螨和IgG免疫复合物作为常见的气道过敏原都能诱导肺部DC中IL-33表达上调, 两者主要通过DC中Toll样受体4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、Fc受体和磷脂酰肌

醇3激酶来实现对IL-33分泌的调控^[38]。在炎症模型中, 细菌的鞭毛和脂多糖可以被DC表面的TLR受体识别, 通过TLR/NF-κB通路促进DC分泌IL-33^[3, 39]。b. 除外来刺激以外, 神经系统能通过肾上腺素和去甲肾上腺素激活肾上腺素受体介导cAMP信号通路, 增强DC中IL-33 mRNA表达水平^[40]。c. DC分泌IL-33的体液调节研究较少, 但有实验证明, IL-33本身亦可促进活化DC分泌IL-33, 从而形成一正反馈环路, 增强免疫应答及Th2反应^[41]。而且, IL-33作用于DC将促进细胞

内成孔蛋白穿孔素2的表达上调,形成IL-33向细胞外分泌的通道,从而增加DC胞内IL-33的分泌水平^[42]。

DC对IL-33的分泌同样具有重要意义。有资料显示,浆细胞样DC分泌IL-33和IFN- γ 是自身免疫性胰腺炎的特征和机制^[43]。荟萃分析结果证实,由于肾上腺素可增强DC对IL-33的诱生效应,使用长效 β 受体激动剂的哮喘患者存在更高的预后不良的风险^[40]。

5 IL-33调控DC在多种疾病中的作用

5.1 IL-33对DC的调控作用与肿瘤

IL-33对DC的调控作用在众多疾病中均有报道,具体作用及其机制详见表1。IL-33在肿瘤形成、肿瘤免疫和肿瘤治疗中的作用备受关注^[44-45],其对肿瘤组织DC的调控效应表现为积极作用,即增加肿瘤组织DC的数量,逆转其功能失调,促进成熟和释放细胞因子。首先,IL-33促使肿瘤组织内ILC2选择性表达趋化因子CCL5,招募DC^[46]。其次,IL-33通过多种途径激活DC,促进其成熟,一是增加DC内去泛素化酶CYLD的表达发挥增强DC成熟的作用^[47],二是借助MyD88磷酸化DC成熟依赖的STAT1^[36],三是诱导信号素4A表达,增强DC抗肿瘤活性^[48]。

IL-33对DC的调控作用有助于肿瘤免疫,DC可增强肿瘤组织中CD8⁺T细胞的抗肿瘤免疫效应,诱导T细胞增殖和IL-17等细胞因子释放。IL-33激活的DC过表达OX40配体,从而活化CD8⁺T细胞。通过与CD8⁺T细胞相互作用,DC使其高表达IL-9和颗粒酶B抗肿瘤效应分子,增强CD8⁺T细胞的抗肿瘤免疫^[31]。据报道,IL-33作用于DC增强其对组织驻留记忆T细胞的诱导作用^[49]。组织驻留记忆T细胞是近些年新定义的T细胞亚群,特征表型为CD103⁺、CD69⁺和CD49a⁺,它可以驻留在人类肿瘤组织中,并在肿瘤T细胞应答中发挥重要作用。

近年来,IL-33-DC通路在肿瘤新型治疗中取得一定进展。例如,外源性IL-33能明显提高带瘤小鼠的生存时间^[50],并改善DC肿瘤疫苗对小鼠的治疗效果^[47]。在胰腺癌研究中,IL-33可发挥与程序性死亡蛋白-1抗体相似的作用。因此,在肿瘤免疫治疗中,IL-33可能提高程序性死亡蛋白-1抗体的治疗效果^[46]。

5.2 IL-33对DC的调控效应与炎症性疾病

炎症性疾病是机体对病原体过度免疫反应所造成的组织损害。IL-33作用于DC是诱导Th2细胞介导过敏反应的触发因子,它通过增加DC内IL-5、IL-9和IL-13的产生,显著增强DC驱动的Th2反应。而Th2细胞是维持慢性炎症和机体再次暴露于应变原后参与炎症反应的主要细胞。同时,IL-33可进一步增强胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)激活DC的效应,它与TSLP共同介导了过敏反应中Th2反应的发生与扩展^[51]。

已明确IL-33参与多种炎症性疾病的发生与发展,其中研究较为深入的是支气管哮喘。IL-33在哮喘患者血浆和哮喘模型小鼠肺组织中均呈高水平表达。实验证实,IL-33在哮喘模型下激活DC,增强其激活T细胞与分泌炎性介质的能力,并能逆转糖皮质激素诱导的DC凋亡。IL-33激活的DC通过其表面分子(CD80、CD40)、趋化因子和炎性细胞因子,诱导T细胞Th2型免疫反应和炎症细胞迁移与浸润^[52]。与野生型小鼠相比,ST2敲除小鼠的过敏性哮喘病变减弱;DC驱动的过敏性哮喘模型在缺乏IL-33信号情况下,肺组织DC向纵膈淋巴结的迁移受损,导致Th2反应减弱。IL-33及其激活的DC进一步促使CD4⁺T细胞极化产生IL-3、IL-13等促炎细胞因子^[53]。与此同时,IL-33激活的DC也能够分泌IL-33,从而在气道上皮和炎症细胞间建立一正反馈环路,促进气道内炎症快速发展^[41]。

除哮喘以外,IL-33-DC通路在其他炎症性疾病的发生发展中同样至关重要。在慢性阻塞性肺疾病中IL-33-DC通路所发挥的作用与哮喘相似^[54]。过敏原暴露是变态反应性疾病的重要诱因,抗原提呈细胞在这一过程中起着重要作用。在多种变态反应性疾病如特异性皮炎和过敏性鼻炎中,IL-33激活的DC都是疾病病理生理机制的重要部分^[35]。在风湿性心脏病的发生过程中,IL-33-DC通路通过NF- κ B信号引起心脏持续炎症反应,加剧了心脏瓣膜的损伤^[55]。在胰岛组织中,胰岛间质细胞产生IL-33,可激活ILC2使其分泌IL-13和集落刺激因子。这些细胞因子影响DC胞内醛脱氢酶的数量和活性,进而影响DC功能和脂肪组织中的组织稳态^[56]。

5.3 IL-33对DC的调控作用与自身免疫性疾病

自身免疫性疾病是由于机体对自身抗原产生异

常的免疫反应,造成组织受损而引起的疾病,近年来的研究提示IL-33与多种自身免疫性疾病密切相关。在自身免疫性疾病的发病过程中,IL-33剂量依赖性促进DC表面MHC II类分子、共刺激分子表达和IL-1 β 、IL-6、IL-12的分泌,并通过诱导DC和中性粒细胞产生B细胞活化因子(B cell activating factor, BAFF)打破机体免疫对自身抗体的耐受^[57]。BAFF是B细胞存活和成熟的重要调节因子,其水平升高引发自身抗体介导的自身免疫性疾病^[58]。

大量研究表明,Th17细胞与Treg之间的平衡对维持机体免疫稳态至关重要。在自身免疫性疾病中,Th17细胞通过产生IL-17发挥重要作用^[59],而DC分泌的IL-1 β 和IL-6是促进CD4⁺T细胞向Th17细胞极化的重要细胞因子。IL-33通过影响Th17极化因子和DC与T细胞的相互作用,促进Th17细胞扩增和疾病进展^[29]。给予抗IL-33抗体

及sST2治疗在自身免疫性疾病小鼠模型中取得良好效果,可以明显减轻病变。因此,抑制IL-33-DC通路有助于防止自身免疫性疾病的发生与发展^[29]。

5.4 IL-33对DC的调控作用与其他疾病

IL-33作为体内的重要警报素之一,参与机体对多种病原体的免疫反应过程。据报道,在宿主对寄生虫的免疫反应中,IL-33通过激活DC和ILC2促进2型免疫和寄生虫的清除^[60]。但也有报道称,由DC分泌的IL-33抑制宿主保护性炎症反应,使Treg数量上升,IL-5和IL-13的生成降低,减弱抗蠕虫免疫^[42]。IL-33能上调DC免疫应答和促炎细胞因子IL-12的分泌,加强局部微环境CD8⁺T细胞的抗病毒免疫效应^[61]。在原虫感染和真菌感染过程中,IL-33同样发挥增强机体抵抗力的作用。而在肾脏缺血性坏死中,IL-33-DC通路启动并招募自然杀伤T细胞,参与组织损伤相关的无菌炎症进程^[62]。

Table 1 The potential role and its mechanism of IL-33 in regulating dendritic cells in various diseases

表1 IL-33调控DC在疾病中的作用及机制

疾病	作用机制	参考文献
肿瘤	通过增加去泛素化酶CYLD活性、磷酸化STAT1和诱导信号素4A表达等途径激活DC	[36, 47-48]
	激活CD8 ⁺ T细胞,促进其分泌抗肿瘤细胞因子,诱导组织驻留记忆T细胞分化,增强肿瘤免疫	[49]
	作为肿瘤疫苗的佐剂,协同抗程序性死亡蛋白配体1治疗	[46]
炎症性疾病		
哮喘	IL-33激活的DC分泌炎症因子,介导气道炎症、T细胞的浸润与活化	[53]
风湿性心内膜炎	通过NF- κ B通路引起持续炎症发应和纤维沉积,加剧心内膜损伤	[55]
特异性皮炎	IL-33激活的DC分泌炎症因子,参与疾病的发展	[35]
过敏性鼻炎	促进黏膜过敏反应的发生	[35]
自身免疫性疾病	DC分泌炎症因子和B细胞活化因子,打破机体免疫对自身抗体的耐受	
	IL-33介导T细胞向Th17细胞分化,并阻止T细胞向Treg极化	
其他疾病		
寄生虫感染	激活DC细胞促进2型免疫反应和寄生虫的清除	[42, 60]
细菌感染	增强DC迁移与激活,促进机体病菌清除	[63]
病毒感染	上调DC免疫应答和促炎因子IL-12的分泌,加强CD8 ⁺ T细胞的抗病毒免疫	[61]
器官缺血性坏死	IL-33-DC通路招募自然杀伤T细胞,参与组织损伤相关的炎症反应	[62]

6 问题与展望

IL-33作为机体内重要警报分子,其在疾病监测、预防、治疗等方面具有潜在临床价值。已证明,在自身免疫性疾病、炎症性疾病中,一定水平的IL-33可能是病情持续发展的关键因素^[64]。sST2已被证明可以独立预测心衰、心血管事件和患者的死亡率^[25];IL-33在慢性心衰患者中的水平与心功

能下降程度亦呈正相关^[65]。在肾脏疾病中,IL-33与sST2是很有前景的疾病生物学标志物,值得在临床实践中进一步研究和广泛应用^[66]。因此,IL-33及其受体的水平可作为诊断和评估疾病的重要指标。对于心脏、肾脏、免疫系统的慢性疾病,检测IL-33及其受体的水平或许可以提早诊断疾病、明确分期和简化长期院外治疗时门诊复查、评估的流程。值得关注的是,阻断IL-33对免疫细胞的作用

可能是从机制层面治疗疾病的潜在手段。

目前, IL-33 中和抗体 (ANB020、REGN3500)、IL-33 重组蛋白和可溶性 ST2 均已进入研发阶段^[67]。ST2 的单克隆抗体在慢性阻塞性肺疾病中完成 II 期临床试验并取得较好的结果^[68]。对自身免疫性疾病的治疗中, 药物的副作用是医患双方共同的难题, 针对 IL-33 的治疗有助于规避或减轻这一问题。此外, 人们逐渐发现多种药物表现出抑制或促进 IL-33 表达和释放的作用。例如, 免疫抑制药物芬戈莫德可通过蛋白磷酸酶 2 影响 IL-33-DC 信号通路, 抑制体内 Th2 反应, 这一作用已用于治疗复发性多发性硬化病^[69]。中药田藊苷可选择性抑制 DC 胞内干扰素调节因子 4-IL-33 轴, 从而减轻 Th2 反应所致过敏性气道疾病^[70]。方剂玉屏风散显著下调体内 NF- κ B 活化, 抑制 IL-33 表达, 治疗特异性皮炎^[71]。与之相反, 他汀类药物则促进心肌细胞 IL-33 表达, 保护心脏功能^[72]。IL-33 相关单克隆抗体或重组分子价格高昂, 制备困难, 安全性也有待验证, 而调控 IL-33 的药物可能更易获得、价格更低, 具有良好发展与应用前景。

然而, 国内外有关 IL-33 对抗原提呈细胞的作用研究尚不够系统、深入, 其中 IL-33 对 DC 的调控效应及信号途径尚不清楚, 研究的疾病也大多集中在肿瘤、过敏性疾病和气道炎症等。IL-33 与免疫反应过程中激活的其他细胞因子的相互影响也值得关注。实验研究发现, IFN 和 IL-27 明显抑制 IL-33 对固有免疫细胞的刺激作用^[73-74], 前列腺素 D₂、雄激素^[75] 等脂质分子则减弱 IL-33 对 ILC2 的激活效应, 这些分子是否对 IL-33-DC 轴产生影响及其可能环节是未来亟待解决的重要科学问题。此外, 关于 IL-33 激活的 DC 与其他免疫细胞的相互作用和网络机制了解相对较少。

需要强调的是, IL-33 本身特殊的结构及其双重效应, 以及 IL-33 诱生后释放、激活、结合受体或灭活的复杂结局与调控机制, 使 IL-33 的研究结论常常相互矛盾, 无法归纳为统一的理论体系。以 NF- κ B 通路为例, IL-33 作为细胞因子能够激活炎症基因, 但也有报道称核因子 IL-33 通过 N 端与 NF- κ B 相互作用, 使其与相关 DNA 的结合能力下降, 减弱炎症性基因的表达, 胞内 IL-33 通过该机制介导组织修复与创面愈合^[76]。在免疫系统中, IL-33 通过激活此通路介导炎症因子的表达和释放; 而在神经系统疾病中, IL-33 通过 ST2 与 IL-1RAP

结合细胞内 MyD88, 下调 TLR4 介导的促炎信号通路活性, 从而减轻炎症及损伤^[77]。另据报道, 髓系细胞所分泌释放的 IL-33 与机体损伤时上皮来源的 IL-33 在抗寄生虫免疫中发挥相反的作用^[42]。IL-33 在不同疾病模型中的作用也不能一概而论。脓毒症状态下早期 IL-33 作为警报分子, 能够明显激活免疫细胞, 促进伤口愈合与病原菌的清除^[78]; 而在晚期 IL-33 促进 Treg 和 ILC2 增殖分化, 介导 2 型免疫反应, 这可能是机体免疫抑制的重要原因^[79]。研究者们也对此类问题提出了可能的解释, IL-33 本身具有 9 种亚型, 不同刺激或不同细胞产生的 IL-33 存在亚型差异, 发挥不同的功能; 也有学者认为, IL-33 或许存在尚未发现的受体分子, 激活与 ST2 不同的信号通路^[80]; IL-33 自身作为核因子的作用; IL-33 在疾病中相反的作用是机体自身对炎症反应的调节与平衡等。但上述诸多解释尚缺乏确切的实验证据支持。

总之, IL-33 对 DC 的作用主要呈现正向调节, 即 IL-33 作为一种警报因子, 在组织损伤时大量释放, 通过 IL-33-ST2 轴作用于免疫细胞, 介导典型的炎症反应。但这些仅代表了 IL-33 作为细胞因子的主要作用, 而其作为核因子所发挥的效应及其由髓系细胞如 DC 分泌时产生的影响仍缺乏充分的研究和关键性证据。同时, IL-33 的双重调控和复杂作用也值得深入探究。深刻了解 IL-33/ST2 轴在 DC 免疫调控机制中的重要地位和科学意义, 将为阐明机体免疫功能失调机制、探索临床疾病治疗新靶点提供重要依据。

参 考 文 献

- [1] Reizis B. Plasmacytoid dendritic cells: development, regulation, and function. *Immunity*, 2019, **50**(1): 37-50
- [2] Sarrand J, Soyfoo M. Involvement of IL-33 in the pathophysiology of systemic lupus erythematosus: review. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(6): 3138
- [3] Su Z, Lin J, Lu F, *et al.* Potential autocrine regulation of interleukin-33/ST2 signaling of dendritic cells in allergic inflammation. *Mucosal Immunol*, 2013, **6**(5): 921-930
- [4] Baekkevold E S, Roussigné M, Yamanaka T, *et al.* Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules. *Am J Pathol*, 2003, **163**(1): 69-79
- [5] Schmitz J, Owyang A, Oldham E, *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): 479-490

- [6] Pei C, Barbour M, Fairlie-Clarke K J, *et al.* Emerging role of interleukin-33 in autoimmune diseases. *Immunology*, 2014, **141**(1): 9-17
- [7] Tsuda H, Komine M, Tominaga S I, *et al.* Identification of the promoter region of human IL-33 responsive to induction by IFN γ . *J Dermatol Sci*, 2017, **85**(2): 137-140
- [8] Talabot-Ayer D, Calo N, Vigne S, *et al.* The mouse interleukin (IL) 33 gene is expressed in a cell type- and stimulus-dependent manner from two alternative promoters. *J Leukoc Biol*, 2012, **91**(1): 119-125
- [9] Tominaga S, Hayakawa M, Tsuda H, *et al.* Presence of a novel exon 2E encoding a putative transmembrane protein in human IL-33 gene. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, **430**(3): 969-974
- [10] Brooks C R, Van Dalen C J, Hermans I F, *et al.* Sputum basophils are increased in eosinophilic asthma compared with non-eosinophilic asthma phenotypes. *Allergy*, 2017, **72**(10): 1583-1586
- [11] Gordon E D, Simpson L J, Rios C L, *et al.* Alternative splicing of interleukin-33 and type 2 inflammation in asthma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **113**(31): 8765-8770
- [12] Martin N T, Martin M U. Interleukin 33 is a guardian of barriers and a local alarmin. *Nat Immunol*, 2016, **17**(2): 122-131
- [13] Roussel L, Erard M, Cayrol C, *et al.* Molecular mimicry between IL-33 and KSHV for attachment to chromatin through the H2A-H2B acidic pocket. *EMBO Rep*, 2008, **9**(10): 1006-1012
- [14] Barbera A J, Chodaparambil J V, Kelley-Clarke B, *et al.* The nucleosomal surface as a docking station for Kaposi's sarcoma herpesvirus LANA. *Science*, 2006, **311**(5762): 856-861
- [15] Liu X, Hammel M, He Y, *et al.* Structural insights into the interaction of IL-33 with its receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(37): 14918-14923
- [16] Cayrol C. IL-33, an alarmin of the IL-1 family involved in allergic and non allergic inflammation: focus on the mechanisms of regulation of its activity. *Cells*, 2021, **11**(1): 107
- [17] Lüthi A U, Cullen S P, Mcneela E A, *et al.* Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. *Immunity*, 2009, **31**(1): 84-98
- [18] Hodzic Z, Schill E M, Bolock A M, *et al.* IL-33 and the intestine: the good, the bad, and the inflammatory. *Cytokine*, 2017, **100**: 1-10
- [19] Cayrol C, Girard J P. Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunol Rev*, 2018, **281**(1): 154-168
- [20] Tominaga S I, Ohta S, Tago K. Soluble form of the ST2 gene product exhibits growth promoting activity in NIH-3T3 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, **5**: 8-15
- [21] Kurow O, Frey B, Schuster L, *et al.* Full length interleukin 33 aggravates radiation-induced skin reaction. *Front Immunol*, 2017, **8**: 722
- [22] Ali S, Nguyen D Q, Falk W, *et al.* Caspase 3 inactivates biologically active full length interleukin-33 as a classical cytokine but does not prohibit nuclear translocation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, **391**(3): 1512-1516
- [23] Cohen E S, Scott I C, Majithiya J B, *et al.* Oxidation of the alarmin IL-33 regulates ST2-dependent inflammation. *Nat Commun*, 2015, **6**: 8327
- [24] Hayakawa H, Hayakawa M, Kume A, *et al.* Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. *J Biol Chem*, 2007, **282**(36): 26369-26380
- [25] Homsak E, Gruson D. Soluble ST2: a complex and diverse role in several diseases. *Clin Chim Acta*, 2020, **507**: 75-87
- [26] Teufelberger A R, Nordengrün M, Braun H, *et al.* The IL-33/ST2 axis is crucial in type 2 airway responses induced by *Staphylococcus aureus*-derived serine protease-like protein D. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, **141**(2): 549-559.e547
- [27] Bulek K, Swaidani S, Qin J, *et al.* The essential role of single Ig IL-1 receptor-related molecule/Toll IL-1R8 in regulation of Th2 immune response. *J Immunol*, 2009, **182**(5): 2601-2609
- [28] Zhao J, Wei J, Mialki R K, *et al.* F-box protein FBXL19-mediated ubiquitination and degradation of the receptor for IL-33 limits pulmonary inflammation. *Nat Immunol*, 2012, **13**(7): 651-658
- [29] Park S H, Kim M S, Lim H X, *et al.* IL-33-matured dendritic cells promote Th17 cell responses via IL-1 β and IL-6. *Cytokine*, 2017, **99**: 106-113
- [30] 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): 3331-3342
- [31] Liu N, Jiang Y, Chen J, *et al.* IL-33 drives the antitumor effects of dendritic cells via the induction of Tc9 cells. *Cell Mol Immunol*, 2019, **16**(7): 644-651
- [32] Park S H, Jung H J, Kim T S. IL-33 changes CD25(hi) Tregs to Th17 cells through a dendritic cell-mediated pathway. *Immunol Lett*, 2020, **218**: 5-10
- [33] Göpfert C, Andreas N, Weber F, *et al.* The p38-MK2/3 module is critical for IL-33-induced signaling and cytokine production in dendritic cells. *J Immunol*, 2018, **200**(3): 1198-1206
- [34] Helbig C, Weber F, Andreas N, *et al.* The IL-33-induced p38/JNK1/2-TNF α axis is antagonized by activation of β -adrenergic-receptors in dendritic cells. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 8152
- [35] Murdaca G, Greco M, Tonacci A, *et al.* IL-33/IL-31 axis in immune-mediated and allergic diseases. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(23): 5856
- [36] Dominguez D, Ye C, Geng Z, *et al.* Exogenous IL-33 restores dendritic cell activation and maturation in established cancer. *J Immunol*, 2017, **198**(3): 1365-1375
- [37] Nechama M, Kwon J, Wei S, *et al.* The IL-33-PIN1-IRAK-M axis is critical for type 2 immunity in IL-33-induced allergic airway inflammation. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 1603
- [38] Tjota M Y, Hrusch C L, Blaine K M, *et al.* Signaling through Fc γ -associated receptors on dendritic cells drives IL-33-dependent TH2-type responses. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, **134**(3): 706-713.e708
- [39] Tada H, Suzuki R, Nemoto E, *et al.* Increases in IL-33 production by fimbriae and lipopeptide from *Porphyromonas gingivalis* in mouse bone marrow-derived dendritic cells via Toll-like receptor 2. *Biomed Res*, 2017, **38**(3): 189-195

- [40] Yanagawa Y, Matsumoto M, Togashi H. Adrenoceptor-mediated enhancement of interleukin-33 production by dendritic cells. *Brain Behav Immun*, 2011, **25**(7): 1427-1433
- [41] Paplinska-Goryca M, Misiukiewicz-Stepien P, Proboszcz M, *et al.* The expressions of TSLP, IL-33, and IL-17A in monocyte derived dendritic cells from asthma and COPD patients are related to epithelial-macrophage interactions. *Cells*, 2020, **9**(9): 1944
- [42] Hung L Y, Tanaka Y, Herbine K, *et al.* Cellular context of IL-33 expression dictates impact on anti-helminth immunity. *Sci Immunol*, 2020, **5**(53): eabc6259
- [43] Kamata K, Watanabe T, Minaga K, *et al.* Intestinal dysbiosis mediates experimental autoimmune pancreatitis *via* activation of plasmacytoid dendritic cells. *Int Immunol*, 2019, **31**(12): 795-809
- [44] Akimoto M, Takenaga K. Role of the IL-33/ST2L axis in colorectal cancer progression. *Cell Immunol*, 2019, **343**: 103740
- [45] Larsen K M, Minaya M K, Vaish V, *et al.* The role of IL-33/ST2 pathway in tumorigenesis. *Int J Mol Sci*, 2018, **19**(9): 2676
- [46] Moral JA, Leung J, Rojas LA, *et al.* ILC2s amplify PD-1 blockade by activating tissue-specific cancer immunity. *Nature*, 2020, **579**(7797): 130-135
- [47] Zhang J, Chen Y, Chen K, *et al.* IL-33 drives the antitumor effects of dendritic cells *via* upregulating CYLD expression in pulmonary adenocarcinoma. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, **47**(1): 1335-1341
- [48] Suga Y, Nagatomo I, Kinehara Y, *et al.* IL-33 induces Sema4A expression in dendritic cells and exerts antitumor immunity. *J Immunol*, 2021, **207**(5): 1456-1467
- [49] Mami-Chouaib F, Blanc C, Corgnac S, *et al.* Resident memory T cells, critical components in tumor immunology. *J Immunother Cancer*, 2018, **6**(1): 87
- [50] Xu L, Zheng Y, Wang J, *et al.* IL33 activates CD8⁺ T and NK cells through MyD88 pathway to suppress the lung cancer cell growth in mice. *Biotechnol Lett*, 2020, **42**(7): 1113-1121
- [51] Hong H, Liao S, Chen F, *et al.* Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy*, 2020, **75**(11): 2794-2804
- [52] Wang W, An G, Li Y, *et al.* IL-33 amplifies airways inflammation in a murine surrogate of asthma putatively *via* activation of dendritic cells. *Cell Immunol*, 2021, **366**: 104395
- [53] Saikumar Jayalatha A K, Hesse L, Ketelaar M E, *et al.* The central role of IL-33/IL-1RL1 pathway in asthma: from pathogenesis to intervention. *Pharmacol Ther*, 2021, **225**: 107847
- [54] Kim R Y, Oliver B G, Wark P A B, *et al.* COPD exacerbations: targeting IL-33 as a new therapy. *Lancet Respir Med*, 2021, **9**(11): 1213-1214
- [55] Ambari A M, Setianto B, Santoso A, *et al.* Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) decrease the progression of cardiac fibrosis in rheumatic heart disease through the inhibition of IL-33/sST2. *Front Cardiovasc Med*, 2020, **7**: 115
- [56] Dalmas E, Lehmann F M, Dror E, *et al.* Interleukin-33-activated islet-resident innate lymphoid cells promote insulin secretion through myeloid cell retinoic acid production. *Immunity*, 2017, **47**(5): 928-942.e927
- [57] Rose W A, 2nd, Okragly A J, Hu N N, *et al.* Interleukin-33 contributes toward loss of tolerance by promoting B-cell-activating factor of the tumor-necrosis-factor family (BAFF) - dependent autoantibody production. *Front Immunol*, 2018, **9**: 2871
- [58] Lied G A, Berstad A. Functional and clinical aspects of the B-cell-activating factor (BAFF): a narrative review. *Scand J Immunol*, 2011, **73**(1): 1-7
- [59] Tabarkiewicz J, Pogoda K, Karczmarczyk A, *et al.* The role of IL-17 and Th17 lymphocytes in autoimmune diseases. *Arch Immunol Ther Exp*, 2015, **63**(6): 435-449
- [60] Clark J T, Christian D A, Gullicksrud J A, *et al.* IL-33 promotes innate lymphoid cell-dependent IFN- γ production required for innate immunity to *Toxoplasma gondii*. *Elife*, 2021, **10**: e65614
- [61] Kim C W, Yoo H J, Park J H, *et al.* Exogenous interleukin-33 contributes to protective immunity *via* cytotoxic T-cell priming against mucosal influenza viral infection. *Viruses*, 2019, **11**(9): 840
- [62] Ferhat M, Robin A, Giraud S, *et al.* Endogenous IL-33 contributes to kidney ischemia-reperfusion injury as an alarmin. *J Am Soc Nephrol*, 2018, **29**(4): 1272-1288
- [63] Dwyer G K, D'cruz L M, Turnquist H R. Emerging functions of IL-33 in homeostasis and immunity. *Annu Rev Immunol*, 2022, **40**: 15-43
- [64] Liew F Y, Girard J P, Turnquist H R. Interleukin-33 in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2016, **16**(11): 676-689
- [65] Xiang N, Liao H, Zhai Z, *et al.* Expression and significance of inflammatory reactions mediated by the IL-33/ST2 signaling pathway in the serum of heart failure patients. *Am J Transl Res*, 2021, **13**(7): 8247-8252
- [66] Tan X Y, Jing H Y, Ma Y R. Interleukin-33/suppression of tumorigenicity 2 in renal fibrosis: emerging roles in prognosis and treatment. *Front Physiol*, 2021, **12**: 792897
- [67] Calabrese L, Fiocco Z, Satoh T K, *et al.* Therapeutic potential of targeting interleukin-1 family cytokines in chronic inflammatory skin diseases. *Br J Dermatol*. 2022, **186**(6): 925-941
- [68] Yousuf A J, Mohammed S, Carr L, *et al.* Astegolimab, an anti-ST2, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD-ST2OP): a phase 2a, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2022, **10**(5): 469-477
- [69] R ger K, Ottenlinger F, Schröder M, *et al.* Modulation of IL-33/ST2-TIR and TLR signalling pathway by fingolimod and analogues in immune cells. *Scand J Immunol*, 2014, **80**(6): 398-407
- [70] Park S J, Lee K, Kang M A, *et al.* Tiliarin attenuates HDM-induced allergic asthma by suppressing Th2-immune responses *via* downregulation of IRF4 in dendritic cells. *Phytomedicine*, 2021, **80**: 153392
- [71] Wang X T, Liu H L, Yu X, *et al.* Chinese medicine Yu-Ping-Feng-San attenuates allergic inflammation by regulating epithelial derived pro-allergic cytokines. *Chin J Nat Med*, 2019, **17**(7): 525-534
- [72] Pentz R, Kaun C, Thaler B, *et al.* Cardioprotective cytokine

- interleukin-33 is up-regulated by statins in human cardiac tissue. *J Cell Mol Med*, 2018, **22**(12): 6122-6133
- [73] Duerr C U, Mccarthy C D, Mindt B C, *et al*. Type I interferon restricts type 2 immunopathology through the regulation of group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol*, 2016, **17**(1): 65-75
- [74] Moro K, Kabata H, Tanabe M, *et al*. Interferon and IL-27 antagonize the function of group 2 innate lymphoid cells and type 2 innate immune responses. *Nat Immunol*, 2016, **17**(1): 76-86
- [75] Cephus J Y, Stier M T, Fuseini H, *et al*. Testosterone attenuates group 2 innate lymphoid cell-mediated airway inflammation. *Cell Rep*, 2017, **21**(9): 2487-2499
- [76] Oshio T, Komine M, Tsuda H, *et al*. Nuclear expression of IL-33 in epidermal keratinocytes promotes wound healing in mice. *J Dermatol Sci*, 2017, **85**(2): 106-114
- [77] Sastre C, Bevers M B, Kimberly W T. Role of interleukin-1 receptor-like 1 (ST2) in cerebrovascular disease. *Neurocrit Care*, 2021, **35**(3): 887-893
- [78] Morrow K N, Coopersmith C M, Ford M L. IL-17, IL-27, and IL-33: a novel axis linked to immunological dysfunction during sepsis. *Front Immunol*, 2019, **10**: 1982
- [79] Nascimento D C, Melo P H, Piñeros A R, *et al*. IL-33 contributes to sepsis-induced long-term immunosuppression by expanding the regulatory T cell population. *Nat Commun*, 2017, **8**: 14919
- [80] Jiang W, Lian J, Yue Y, *et al*. IL-33/ST2 as a potential target for tumor immunotherapy. *Eur J Immunol*, 2021, **51**(8): 1943-1955

Immunomodulatory Effect of Interleukin-33 on Dendritic Cells and Its Role in The Pathogenesis of Various Diseases*

HE Peng-Yi, ZHENG Li-Yu, ZHU Xiao-Mei**, YAO Yong-Ming**

(Medical Innovation Research Division, Fourth Medical Center of the Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract Interleukin (IL)-33, a nuclear factor and a cytokine of the IL-1 family, has received a lot of attention in recent years because of its important role in chronic inflammatory and autoimmune diseases. It appears to be critically involved in the regulation of various physiological processes by influencing a wide range of immune cells. Previous reports and studies have primarily focused on the effects of IL-33 on traditional target cells, such as mast cells and type 2 innate lymphocytes. Dendritic cells (DC) are the most functionally specialized antigen-presenting cells that have been discovered to date. It has been demonstrated that IL-33 can activate DC *via* its specific receptor serum stimulation-2 (ST2), thereby regulating the host immune response and playing key roles in the pathogenesis of occurrence and progression of various diseases. The immune regulation of DC by IL-33 mainly involves signal pathways, such as NF- κ B, p38 MAPK, and STAT1/3, in turn mediating the maturation, differentiation, and inflammatory response of DC. In addition, DC is an important source of the secretion of IL-33, which enhances the immune reaction and Th2 response through a positive feedback amplification loop. IL-33 activated DCs can promote tumor immunity and resist pathogen invasion, and also participate in the development of autoimmune and inflammatory diseases. This paper reviews the potential role and underlying mechanism of IL-33 in regulating DC immune response in order to provide a foundation for further research into its immune function and modulatory pathway in diseases.

Key words interleukin-33, dendritic cells, immune regulation, diseases

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0129

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81871557, 82130062, 81730057).

** Corresponding author.

YAO Yong-Ming. Tel: 86-10-66867394, E-mail: c_ff@sina.com

ZHU Xiao-Mei. Tel 86-10-66867389, E-mail yru304@163.com

Received: April 1, 2022 Accepted: June 17, 2022