

## РОЛЯ НА IL-18 ВЪВ ВЪЗПАЛЕНИЕТО

М. Пенчева<sup>1</sup>, К. Кавалджиева<sup>1</sup>, В. Лазаров<sup>1</sup>, Н. Трифонова<sup>1</sup>, И. Съينوва<sup>2</sup>,  
Е. Николова<sup>2</sup>, Цв. Маркова<sup>3</sup> и Д. Димитрова-Диканарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра по биология, Медицински университет – София

<sup>2</sup>Институт по експериментална морфология и антропология с музей, БАН – София

<sup>3</sup>Катедра по фармакология и токсикология, Медицински университет – София

## ROLE OF IL-18 IN INFLAMMATION

M. Pencheva<sup>1</sup>, K. Kavaldzhieva<sup>1</sup>, V. Lazarov<sup>1</sup>, N. Trifonova<sup>1</sup>, I. Sainova<sup>2</sup>,  
E. Nikolova<sup>2</sup>, Tz. Markova<sup>3</sup> and D. Dimitrova-Dikanarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Biology, Medical University – Sofia

<sup>2</sup>Institute of Experimental Morphology and Anthropology with Museum, Bulgarian Academy of Sciences – Sofia

<sup>3</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Medical University – Sofia

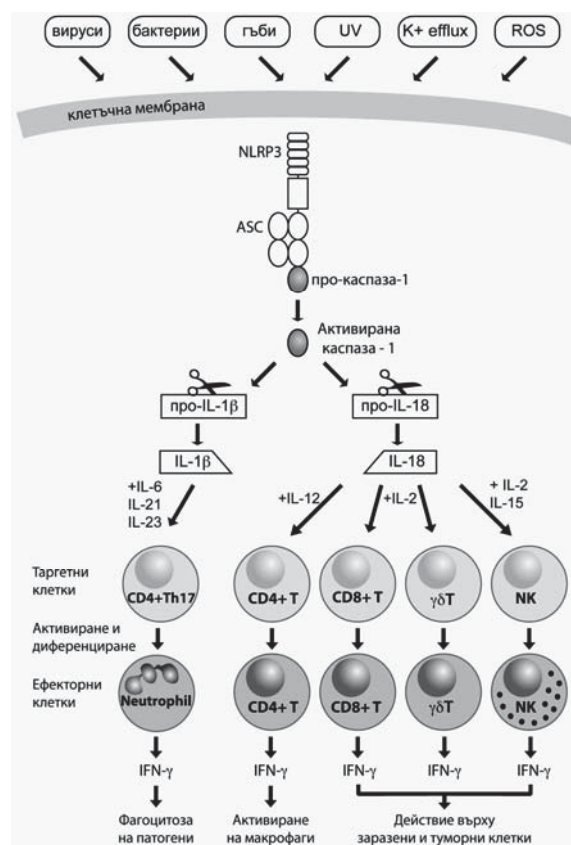
<p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>В обзора се разглежда ролята на IL-18 във възпалението. Възпалението като защитен механизъм на организма води до освобождаване на различни медиатори, включително цитокини. IL-18 е член на IL-1 семейството и най-вероятно играе съществена роля във възпалителния процес. IL-18 действа главно върху Th<sub>1</sub> лимфоцитите, продуциращи IFN-<math>\gamma</math> в присъствието на IL-2 или IL-12, за да се засили тяхната трансформация и преживяемост. В допълнение, IL-18 индуцира продукцията на цитокини и усилва цитотоксичното действие на лимфоцитите. Характерно за IL-18 и IL-1<math>\beta</math> е, че те се активират от вътреклетъчни мултимолекулни комплекси, т.нар. инфламазоми. Инфламазомите контролират активността на каспаза-1, която разцепва неактивните прекурсори про-IL-1<math>\beta</math> и про-IL-18, за да се произведат биологично активните им форми. В литературата има много малко данни за точния механизъм, обуславящ въздействието на IL-18 върху целевите клетки, както и ролята на този интерлеукин във възпалението. Във връзка с това в настоящия обзор се фокусираме върху механизмите, обуславящи ефекта на IL-18 върху лимфоцитите, както и върху биологичната и патологичната роля на IL-18 в сравнение с другите членове на IL-1 семейството.</p> <p>възпаление, цитокини, IL-18, инфламазома, каспаза-1, клетъчна сигнализация</p> <p><i>Магдалена Пенчева, Катедра по биология, Медицински университет, ул. „Здраве” 2, 1431 София, e-mail: magdalena.91@abv.bg</i></p>
<p><b>Abstract:</b></p> <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>This review focuses on the role of IL-18 in inflammation. The inflammation as a protective response of the body leads to the release of inflammatory mediators including cytokines. IL-18 is a member of the IL-1 family and most likely plays essential role during the inflammatory reactions. IL-18 acts on Th<sub>1</sub> lymphocytes that are mainly producing IFN-<math>\gamma</math> in the presence of IL-2 or IL-12 to enhance their augmentation and also their survival. In addition, IL-18 induces production of cytokines and increases cytotoxic activity of lymphocytes. Typical of IL-18 and IL-1<math>\beta</math> is that they are activated by intracellular multi-molecular complexes, called inflammasomes. Inflammasomes control activity of caspase-1, which cleaves the inactive precursor pro-IL-1<math>\beta</math> and pro-IL-18, to produce the biologically active forms. In the literature there is a little bit of information on the exact mechanism underlying the efficacy of IL-18 on its target cells and the role of this interleukin in inflammation. Because of this, in this review we focus on the mechanisms underlying the effect of IL-18 on lymphocytes as well as on the biological and pathological role of IL-18 in comparison with other members of the IL-1 family.</p> <p>inflammation, cytokines, IL-18, inflammasome, caspase-1, cell signaling</p> <p><i>Magdalena Pencheva, Department of Biology, Medical University, 2, Zdrave St., Bg – 1431 Sofia, e-mail: magdalena.91@abv.bg</i></p>

За поддържането на хомеостазата човешкият организъм трябва да реагира на различни физиологични и увреждащи фактори, като например ултравиолетова радиация, активни форми на кислорода (Reactive oxygen species, ROS), инфекции, които водят до локално възпаление. Възпалението е механизъм на вродената защита на организма, който се стреми да намали вредното въздействие на тези фактори и да възстанови хомеостазата. Различни медиатори участват в усилването или потискането на възпалението. Цитокините от семейството на IL-1, играят съществена роля по време на възпалителния процес [4, 14, 29, 46]. Те са сходни помежду си по отношение на молекулната си структура, структурата на рецепторите и сигналната трансдукция. Те се различават по ролята си във възпалителния процес, тъй като техните рецептори върху таргетните клетки са различно експресирани [4, 14, 29, 46].

Значителен прогрес е постигнат в изясняването на регулаторната роля на семейството на IL-1 цитокините във възпалителния процес [14, 46]. Въпреки натрупаните познания, някои нарушения в регулацията на възпалителния процес не са достатъчно изяснени. Затова е необходимо да се установи конкретната функция на всеки цитокин от семейството на IL-1. В настоящия обзор са разгледани механизмите, обуславящи ефекта на IL-18 върху лимфоцитите, както и биологичната и патологичната роля на IL-18, която е сравнена с тази на други членове на IL-1 семейството.

IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  действат върху Th17 клетките, които от своя страна спомагат за активирането и диференцирането на неутрофилите [3, 9, 49]. IL-33 се освобождава от увредени или некротизирани клетки и вероятно участва във фиброзата и заздравяването на рани [28]. Трябва да се отбележи, че каспаза-1 разцепва неактивните прекурсори про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18, за да се произведат биологично активните форми IL-1 $\beta$  и IL-18, а инактивира IL-33. Първите изследвания, свързани с откриването на IL-1 семейството, са направени в периода 1943-1948 от Menkin и Beeson. Те изследват патогенезата на треската и свойствата на протеините, които се отделят в резултат от нея [11]. По-късно се въвежда терминът интерлевкин, който има за цел да даде описание на големия брой разтворими фактори, които се отделят от макрофаги и лимфоцити [11]. От 11-те члена на IL-1 семейството, IL-1 $\beta$ , IL-18 и вероятно IL-37 се активират посредством инфламазоми, които представляват вътреклетъчни мултимолекулни комплекси, контролиращи активността на каспаза-1 на вродения иму-

нитет [22]. Те се активират от клетъчни инфекции или стрес [45]. Техните компоненти се самосглобяват и олигомеризират. Това води до активиране на каспаза-1 и съзряване на про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18 в биоактивни цитокини [21]. По време на възпалението IL-1 $\beta$  регулира пролиферацията на клетки, произвеждащи IL-17. IL-18 действа предимно на Th<sub>1</sub> лимфоцитите, продуциращи IFN- $\gamma$  в присъствието на IL-2 или IL-12, за да се засили тяхната пролиферация и диференциация, а също така и тяхната преживяемост. В допълнение, IL-18 индуцира продукцията на цитокини и усилва цитотоксичната активност на лимфоцитите. В литературата има много малко данни за точния механизъм, обуславящ ефективността на IL-18 върху таргетни клетки, както и предполагаемата ключова роля на този интерлевкин във възпалението [1, 13, 33].



Фиг. 1. Механизъм на действие на IL-1 $\beta$  и IL-18. Когато клетката е подложена на различни външни стимули, се самосглобява надмолекулен протеинов комплекс, наречен инфламазома (NLRP3, ASC и прокаспаза-1). От предшествениците про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18 се получават биологично активните им форми IL-1 $\beta$  и IL-18. Активирани таргетни клетки се диференцират до ефекторни клетки и започват да секретират IFN- $\gamma$ . Ефектът от това се изразява във фагоцитоза на патогени, активиране на макрофаги и действие върху заразени и туморни клетки. Модифицирана по [55]

Всеки член на IL-1 семейството действа върху ефекторните клетки, свързано с други стимули. IL-12 и IL-18 подпомагат Th<sub>1</sub> предшествениците в тяхната пролиферация и в производството на IFN- $\gamma$ . IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в присъствието на IL-6, IL-21, в комбинация с IL-2 или IL-7 стимулират Th17 клетките да секретират IL-17 и IL-33. IL-2 или IL-7 индуцират пролиферацията на Th<sub>2</sub> лимфоцити и мастоцити и секрецията на цитокини от тях. IL-37 се свързва с IL-18Rd, като по този начин потиска възстановяването на IL-1 $\beta$  и така регулира възпалението (фиг. 1).

IL-18 е открит през 1995 г. и е наречен първоначално IFN- $\gamma$ -индуциращ фактор. При този цитокин липсва сигнална последователност и изисква IFN- $\gamma$ -конвертиращ ензим (ICE, каспаза-1) за своето узряване [16]. Механизмът, по който каспаза-1 активира про-IL-18 до активен IL-18, е дълъг и сложен процес. През 2002 г. Martinon et al. откриват каспаза-1-активиращия протеинов комплекс, изграден от NLRP-3 (NLR family pyrin domain containing 3), ASC-адапторна молекула и каспаза-1 [30]. Те наричат този протеинов комплекс инфламазома. Активирани инфламазоми превръщат проинфламаторните цитокини IL-1 $\beta$  и IL-18 в зрели форми. Много проучвания показват, че инфламазомите имат ключова роля в патогенезата на редица заболявания. Вниманието на учените е насочено към регулиране на активирането на инфламазомите. IL-1 $\beta$  е установен като участник в активирането на инфламазомите, а на IL-18 е обърнато по-малко внимание. Вероятно това се дължи на факта, че физиологичната роля на IL-18 е недостатъчно изяснена в сравнение с тази на IL-1 $\beta$ . Въпреки че и двата цитокина IL-1 $\beta$  и IL-18 се преобразуват в биологично активни форми чрез инфламазомите, про-IL-1 $\beta$  се нуждае от TLR4 рецепторен сигнал, преди да бъде активиран. IL-18 се експресира конститутивно в клетките [42]. Това води до предположението, че разцепването и секрецията му предхождат тези на IL-1 $\beta$  по време на възпалителния процес. Следователно IL-18 има способността да отговаря на различни сигнали в началните фази на възпалителния процес. Няма доказателства за едновременно преобразуване на IL-1 $\beta$  и IL-18 в зрели форми в една и съща клетка. IL-1 $\beta$  се продуцира от макрофагите, а IL-18 от дендритните клетки. Тези два цитокина имат различна роля по време на възпалението. Това налага по-задълбочено изследване на регулацията при продукцията на IL-1 $\beta$  и IL-18 на клетъчно ниво.

Активирането на инфламазомата е подобно на това на апоптозомата, като в тези процеси участва CARD (Caspase Activation and Recruit-

ment Domain) [31]. Апоптозомата участва в програмираната клетъчна смърт, а инфламазомата води до клетъчна смърт, наречена пироптоза [7, 32, 44]. Въпреки че и двата процеса водят до клетъчна смърт, апоптозата е зависима от каспаза-3 и каспаза-9, докато в пироптозата участва каспаза-1. Пироптозата споделя уникални характеристики както с апоптозата, така и с некрозата. Процесът пироптоза се наблюдава в макрофаги и дендритни клетки. Тя би могла да бъде механизъм за елиминиране на вътреклетъчни патогени. По време на пироптозата умиращите клетки освобождават в цитозола молекули, включващи цитокини като IL-1 $\beta$  и IL-18. Някои инфламазоми индуцират смъртта и на двата типа клетки и секрецията на IL-1 $\beta$  и IL-18, докато други секретират цитокини, без да настъпва клетъчна смърт [7, 32, 44]. Тази роля би трябвало да се припише на различната субклетъчна локализация на всяка от инфламазомите. Най-вероятно продукцията на IL-1 $\beta$ , секрецията на IL-18 и пироптозата са взаимно изключващи се и се регулират по различен механизъм.

IL-18 може да бъде активиран от други протеази освен каспаза-1, например от протеиназа 3 [48], химаза [37] и гранзим В [38]. Установено е че епителни клетки и клетъчни линии, костимулирани с неутрофил протеиназа 3 (PR3) и липополизахариди (Lipopolysaccharides, LPS) конститутивно експресират IL-18. Каспаза-1 не е открита в клетките, а индуцирането на IL-18 не се инхибира от инхибитор на каспаза-1. Това показва, че PR3 спомага секрецията на биоактивен IL-18 от устни епителни клетки в комбинация с LPS [48]. IL-18 конститутивно се експресира както в хематопоеични, така и в нехематопоеични клетки като макрофаги, дендритни клетки, кератиноцити и чревни епителни клетки. Важно е да се отбележи, че IL-18 се експресира в големи количества в периферните тъкани като например кожа, секреторни жлези и черва.

При свързване на IL-18 с IL-18Ra комплексът възстановява IL-1 $\beta$  и преобразува сигнали в лимфоцитите. IL-18Ra като TIR (Toll-interleukin 1 receptor) домен иницира сигнална каскада. Въпреки че IL-18Ra се експресира постоянно в лимфоцити като NK клетките и Т-клетките, тази експресия, изглежда, се дължи на активиращи стимули [23, 26, 33]. IL-18 и други цитокини, като IL-2, IL-12, IL-15 и IL-21, съвместно (синергично) индуцират IFN- $\gamma$ , като е много вероятно те да са отговорни за регулацията (up-regulation) на IL-18Rs, по-специално на IL-18R $\beta$  веригата. IL-18 не може сам да предизвика продукция на цитокини в неактивните лимфоцити, защото той действа върху лимфоцитите синергично с останалите фактори.

IL-18Rs се експресира повсеместно на повърхността както на хематopoетични, така и на нехематopoетични клетки [4, 14, 29, 39, 46].

IL-1, IL-18 и IL-33 преобразуват сигнали при свързване с IL-1RI, IL-18Ra и ST2, съответно последвани от възстановяването на MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene 88) адапторна молекула [39, 40]. След свързването на IL-18 към IL-18Ra комплексът възстановява IL-18R $\beta$ . Комплексът от трите интерлевкина подпомага възстановяването на адапторната молекула MyD88, което води до последователно активиране на IRAK1 (Interleukin-1 receptor-associated kinase 1), IRAK4 и/или на IRAK2. Фосфорилираните IRAK1 и IRAK4 си взаимодействат с TRAF6 (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor), служещ като платформа, която възстановява и активира киназа TAK1 (Transforming growth factor  $\beta$  activated kinase-1). TAK1 поред активира IKK (I-kappa B kinase complex) комплекса, който води до разпадане на I $\kappa$ B (I-kappa B). Производството на свободни NF- $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B), които се преместват от цитозола към ядрото, е резултат от транскрипцията на NF- $\kappa$ B-зависими гени, включени в клетъчния растеж и апоптоза. От друга страна, централният MyD88-IRAK-TRAF6 сигнален път, p38 MAPK, PI3K/Akt и ERK пътищата също се активират надолу по веригата от IL-18Rs [2, 6, 34, 54]. IL-18 сигнализацията е подпомогната от сигнализацията на други цитокини и фактори на околната среда. Трудно е да се определи уникалната сигнализация на IL-18Rs пътя.

Недостигът на IL-18 води до отслабване на възпалителния отговор [17, 25, 35, 36]. Това наблюдение показва сложността в регулирането на сигнализацията на IL-18Rs по време на възпаление. Приема се, че за IL-18Rs съществува и друг лиганд, различен от IL-18. IL-37 конкурентно инхибира IL-18 чрез взаимодействие с IL-18Rs [4]. IL-37 се продуцира от много видове клетки и се превръща в неговата зряла форма по-ефективно от каспаза-1 [4, 24]. IL-37, присъединен към IL-18 $\alpha$ , инхибира възстановяването на IL-18R $\beta$ , което води до нарушаване на сигналната трансдукция чрез IL-18Rs. Също така, IL-37 взаимодейства с IL-18BP, за да засили своя инхибиторен ефект спрямо IL-18 сигнализацията [5]. От друга страна, IL-37 директно асоциира с IL-18 и се намесва в неговата активност, като му пречи. Очаква се IL-18 да действа локално на мястото на възпалението. Може да се предположи, че IL-37-свързаният IL-18 $\alpha$  преобразува отрицателните сигнали в присъствието на все още неидентифицирана второстепенна молекула, различна от IL-18R $\beta$ . Предпо-

лага се, че един от орфан рецепторите (orphan receptors) на IL-1R семейството, TIR8/SIGIRR (Toll-interleukin 1 receptor/Single Ig IL-1-related receptor), е фактор в преобразуването на инхибиторния сигнал [10].

IL-18 активира p38 MAPK, PI3K/Akt и ERK пътищата, както и централния сигнален път MyD88-IRAK-TRAF6 [2, 6, 18, 34, 54]. IL-18 може да изпълнява различни функции в клетката, свързани с клетъчната жизнеспособност, растеж, диференциация и миграция. IL-18 активира сигнали, свързани с клетъчното оцеляване, като cIAP, TRAF1, PI3K/Akt, Bcl-2 и Bcl-X<sub>L</sub> [19, 20, 27] и в резултат на това активирани клетки увеличават продължителността си на живот. IL-18 може селективно да увеличи размерите на популацията от лимфоцити, както и да предизвика производството на цитокини. IL-18 активира сигнали, участващи в запазването на целостта на митохондриите като PI3K/Akt, Bcl-2 и Bcl-X<sub>L</sub> [19, 20, 27].

IL-18 и IL-1 $\beta$  допринасят за защитата на организма срещу инфекции от различни патогени [7, 12, 14, 33, 52]. Присъствието на IL-2, IL-12, IL-5 и IL-18 показва основна роля в активирането на лимфоцитите [33]. IFN- $\gamma$  се произвежда от активирани лимфоцити, които стимулират моноцити и макрофаги да произведат високи нива на ROS и NO, като по този начин убиват вътреклетъчни патогени (като *Mycobacterium tuberculosis*). IL-1 $\beta$  индуцира развитието на Th-17, в резултат на което неутрофилите поглъщат и убиват извънклетъчните патогени. IL-1 $\beta$  индуцира високи нива на продукция на COX2 (Cyclooxygenase) и PGE<sub>2</sub> (Prostaglandin E2) [7, 52].

По време на възпалението инфламазомата води до получаване на биологично активни форми на цитокините, но също така отстранява микроорганизмите. Клетъчната смърт чрез пироптоза (и пиронекроза) е включена в защитата от бактериална инфекция [52]. Инфламазомата играе важна роля в предпазването на клетката от инфекции. При вирусни инфекции NLRs (The Nod-like receptors), както и NLRP3, AIM2 и RIG-1 се сглобяват, за да формират каспаза-1-активиращи инфламазоми. Полученият в резултат IL-18 играе роля в защитата на гостоприемника от бактерии [29, 43, 15]. IL-18 активира и трансформира NK клетките и цитотоксичните T-клетки, които директно убиват вирусно инфектираните клетки или отделят IFN- $\gamma$  [33].

Инфламазомите проявяват както тумор-активираща, така и тумор-потискаща роля [8, 56] и затова IL-18 има двойствени ефекти върху карциногенезата и туморната прогресия [33, 41, 47, 50, 53]. Продукцията на ROS, растежни фактори и фактори, стимулиращи клетъчното оце-

ляване, може би е тясно свързана с туморогенезата. IL-18, провъзпалителен цитокин, вероятно увеличава продукцията на тези фактори и така подпомага туморогенезата. IL-18 може директно да действа върху туморни клетки и увеличава тяхната пролиферация и миграция [41, 47, 53]. От друга страна, първоначално е доказано, че IL-18 има силна антитуморна активност [33, 53]. Инфламазомите също са показани като инхибитори на туморния растеж [8, 56]. Сам IL-18 не може директно да потисне туморогенността. Цитокинът най-вероятно се активира от имунни клетки като НК клетки и цитотоксични Т-клетки, което води до антитуморната му активност.

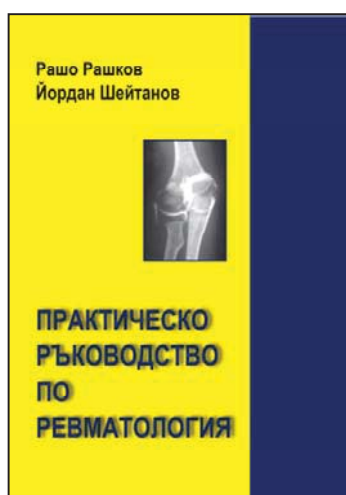
Про-IL-18 се превръща в зрялата си форма чрез инфламазомна активация, която се дължи на оксидативен стрес, стрес на едноплазмения ретикулум и загуба на АТФ в клетката. IL-18 очевидно играе централна роля в пролиферацията, диференциацията и оцеляването на лимфоцитите. IL-18 увеличава експресията на  $V\alpha 1-X_L$ . Най-вероятно по този начин цитокинът е включен в енергийния метаболизъм чрез поддържане целостта на митохондриите. IL-18 сигнализацията, изглежда, се задейства по различни пътища. Най-вероятно предизвикването на сигнална трансдукция става от IL-18 и съвместно с фактори като цитокините IL-2, IL-12 и антигени като  $\alpha CD3$ -TCR. IL-18 може би активира сигнални пътища, участващи в производството на цитокини, клетъчната жизнеспособност и диференциацията чрез подпомагане на целостта на митохондриалната функция.

#### Библиография

- Arend WP, Palmer G, Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol Rev*, 223, 2008, 20-38.
- Ahn IE, Ju JH, Lee SY, et al. Upregulation of stromal cell-derived factor by IL-17 and IL-18 via a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway. *Scand J Immunol*, 76(4), 2012, 433-9.
- Ben-Sasson SZ, Hu-Li J, Quiel J. et al. IL-1 acts directly on CD4 T cells to enhance their antigen-driven expansion and differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106(17), 2009; 7119-24.
- Boraschi D, Lucchesi D, Hainzl S. et al. IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family. *Eur Cytokine Netw* 22(3), 2011, 127-47.
- Bufler P, Azam T, Gamboni-Robertson F, et al. A complex of the IL-1 homologue IL-1F7b and IL-18-binding protein reduces IL-18 activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99(21), 2002, 13723-8.
- Fortin C F, Ear T, McDonald PP. Autocrine role of endogenous interleukin-18 on inflammatory cytokine generation by human neutrophils. *FASEB J*, 23(1), 2009, 194-203.
- Ceballos-Olvera I, Sahoo M, Miller MA, et al. Inflammasome-dependent pyroptosis and IL-18 protect against Burkholderia pseudomallei lung infection while IL-1 $\beta$  is deleterious. *PLoS Pathog*, 7(12), 2011, e1002452.
- Chen GY, Núñez G. Inflammasomes in intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology*, 141(6), 2011, 1986-99.
- Chung Y, Chang SH, Martinez GJ, et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity*, 30(4): 2009, 576-87.
- Costelloe C, Watson M, Murphy A, et al. IL-1F5 mediates anti-inflammatory activity in the brain through induction of IL-4 following interaction with SIGIRR/TIR8. *J Neurochem*, 105(5), 2008, 1960-9.
- Dinarello CA. The interleukin-1 family: 10 years of discovery. *FASEB J* 8(15), 1994, 1314-25.
- Dinarello CA, Fantuzzi G. Interleukin-18 and host defense against infection. *J Infect Dis*, 187, 2003, Suppl 2:S370-84.
- Dinarello CA. Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Semin Nephrol*, 27(1), 2007, 98-114.
- Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol*, 27, 2009, 519-50.
- Gram AM, Frenkel J, Rensing ME. Inflammasomes and viruses: cellular defence versus viral offence. *J Gen Virol*, 93, 2012, (Pt 10):2063-75.
- Gu Y, Kuida K, Tsutsui H, et al. Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1 $\beta$  converting enzyme. *Science*, 275(5297), 1997, 206-9.
- Gutcher I, Urich E, Wolter K, et al. Interleukin 18-independent engagement of interleukin 18 receptor-alpha is required for autoimmune inflammation. *Nat Immunol*, (9), 2006, 946-53.
- Hirata J, Kotani J, Aoyama M, et al. A role for IL-18 in human neutrophil apoptosis. *Shock*, 30(6), 2008, 628-33.
- Hosotani Y, Kashiwamura S, Kimura-Shimmyo A, et al. Interleukin-18 prevents apoptosis via PI3K/Akt pathway in normal human keratinocytes. *J Dermatol*, 35(8), 2008, 514-24.
- Hodge DL, Subleski JJ, Reynolds DA, et al. The proinflammatory cytokine interleukin-18 alters multiple signaling pathways to inhibit natural killer cell death. *J Interferon Cytokine Res*, 26(10), 2006, 706-18.
- Im H, Ammit AJ. The NLRP3 inflammasome: role in airway inflammation. *Clin Exp Allergy*, 44(2), 2014, 160-72.
- Jin C, Flavell RA. Molecular mechanism of NLRP3 inflammasome activation. *J Clin Immunol*, 30(5), 2010, 628-31.
- Kawashima M, Miossec P. Heterogeneity of response of rheumatoid synovium cell subsets to interleukin-18 in relation to differential interleukin-18 receptor expression. *Arthritis Rheum* 48(3),-2003, 631-7.
- Kumar S, Hanning CR, Brigham-Burke MR, et al. Interleukin-1F7B (IL-1H4/IL-1F7) is processed by caspase-1 and mature IL-1F7B binds to the IL-18 receptor but does not induce IFN-gamma production. *Cytokine*, 18(2), 2002, 61-71.
- Lewis EC, Dinarello CA. Responses of IL-18- and IL-18 receptor-deficient pancreatic islets with convergence of positive and negative signals for the IL-18 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103(45), 2006, 16852-7.
- Kashiwamura Li W, Ueda S, Sekiyama H, et al. Protection of CD8+ T cells from activation-induced cell death by IL-18. *J Leukoc Biol*, 82(1), 2007, 142-51.
- Kubo Li W, Okuda S, Yamamoto A, Effect of IL-18 on expansion of gammadelta T cells stimulated by zoledronate and IL-2, *J Immunother*, 33(3), 2010, 287-96.
- Lopetuso LR, Scaldaferrri F, Pizarro TT. Emerging role of the interleukin (IL)-33/ST2 axis in gut mucosal wound healing and fibrosis *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012, 5(1):18.
- Lukens JR, Gross JM, Kanneganti TD. IL-1 family cytokines trigger sterile inflammatory disease. *Front Immunol*, 2012, 3:315.
- Martinson F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 10(2), 2002, 417-26.

31. Muñoz-Pinedo C. Signaling pathways that regulate life and cell death: evolution of apoptosis in the context of self-defense. *Adv Exp Med Biol*, 738, 2012, 124-43.
32. Miao EA, Rajan JV, Aderem A. Caspase-1-induced pyroptotic cell death. *Immunol Rev*, 243(1), 2011, 206-14.
33. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, et al. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol*, 19, 2001, 423-74.
34. Neumann D, Lienenklaus S, Rosati O, et al. IL-1beta-induced phosphorylation of PKB/Akt depends on the presence of IRAK-1. *Eur J Immunol*, 32(12), 2002, 3689-98.
35. Nold-Petry CA, Nold MF, Nielsen JW, et al. Increased cytokine production in interleukin-18 receptor alpha-deficient cells is associated with dysregulation of suppressors of cytokine signaling. *J Biol Chem*, 284(38), 2009, 25900-11.
36. Nozaki Y, Kinoshita K, Yano T, et al. Signaling through the interleukin-18 receptor  $\alpha$  attenuates inflammation in cisplatin-induced acute kidney injury. *Kidney Int*, 82(8), 2012, 892-902.
37. Omoto Y, Tokime K, Yamanaka K, et al. Human mast cell chymase cleaves pro-IL-18 and generates a novel and biologically active IL-18 fragment. *J Immunol*, 177(12), 2006, 8315-9.
38. Omoto Y, Yamanaka K, Tokime K, et al. Is a novel interleukin-18 converting enzyme. *J Dermatol Sci*, 59(2), 2010, 129-35.
39. O'Neill LA. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: 10 years of progress. *Immunol Rev*, 226, 2008 Dec, 10-8.
40. Pan G, Risser P, Mao W, et al. IL-1H, an interleukin 1-related protein that binds IL-18 receptor/IL-1Rrp. *Cytokine*, 13(1), 2001, 1-7.
41. Park S, Cheon S, Cho D. The dual effects of interleukin-18 in tumor progression. *Cell Mol Immunol*, 4(5), 2007, 329-35.
42. Puren AJ, Fantuzzi G, Dinarello CA. Gene expression, synthesis, and secretion of interleukin 18 and interleukin 1beta are differentially regulated in human blood mononuclear cells and mouse spleen cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96(5), 1999, 2256-61.
43. Rathinam VA, Fitzgerald KA. Inflammasomes and anti-viral immunity. *J Clin Immunol*, 30(5), 2010, 632-7.
44. Schmidt RL, Lenz LL. Distinct licensing of IL-18 and IL-1 $\beta$  secretion in response to NLRP3 inflammasome activation. *PLoS One*, 7(9), 2012, e45186.
45. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*, 140(6), 2010, 821-32.
46. Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol*, 10(2), 2010, 89-102.
47. Srivastava S, Salim N, Robertson MJ. Interleukin-18: biology and role in the immunotherapy of cancer. *Curr Med Chem*, 17(29), 2010, 3353-7.
48. Sugawara S, Uehara A, Nochi T, et al. Neutrophil proteinase 3-mediated induction of bioactive IL-18 secretion by human oral epithelial cells. *J Immunol*, 167(11), 2001, 6568-75.
49. Sutton C, Brereton C, Keogh B, et al. A crucial role for interleukin (IL)-1 in the induction of IL-17-producing T cells that mediate autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med*, 203(7), 2006, 1685-91.
50. Takahashi M. Role of the inflammasome in myocardial infarction. *Trends Cardiovasc Med*, 21(2), 2011, 37-41.
51. Thirumala-Devi K. Central roles of NLRs and inflammasomes in viral infection. *Nat Rev Immunol*, 10(10), 2010, 688-698.
52. Van de Veerdonk FL, Netea MG, Dinarello CA, et al. Inflammasome activation and IL-1 $\beta$  and IL-18 processing during infection. *Trends Immunol*, 32(3), 2011, 110-6.
53. Vidal-Vanaclocha F, Mendoza L, Telleria N, et al. Clinical and experimental approaches to the pathophysiology of interleukin-18 in cancer progression. *Cancer Metastasis Rev*, 25(3), 2006, 417-34.
54. Yoo JK, Kwon H, Khil LY, et al. IL-18 induces monocyte chemotactic protein-1 production in macrophages through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and MEK/ERK1/2 pathways. *J Immunol*, 175(12), 2005, 8280-6.
55. Yoshimoto Takayuki and Yoshimoto Tomohiro. Cytokine Frontiers. Regulation of Immune Responses in Health and Disease, 2013, 103-123.
56. Zitvogel L, Kepp O, Galluzzi L, et al. Inflammasomes in carcinogenesis and anticancer immune responses. *Nat Immunol*, 13(4), 2012, 343-51.

Постъпил за печат на 13 февруари 2017 г.



**Р. РАШКОВ ▲ Й. ШЕЙТАНОВ**  
**ПРАКТИЧЕСКО РЪКОВОДСТВО ПО РЕВМАТОЛОГИЯ**

Второ допълнено издание  
 Централна медицинска библиотека, 2017, 264 с.

Ръководството фокусира вниманието на българския лекар към ревматичната патология и обогатява възможностите му относно диагностичния и терапевтичния подход към нея. То включва обща и специална част. В **общата част** са отразени изследването на ревматично болния и топичната диагностика, отнасяща се за горен и долен крайник, глава, шия и торс. В **специалната част** на книгата в синтетичен вид и в подходяща за бърза ориентация форма са разгледани диагностичният подход, диференциалната диагноза и основните принципи на лечението при най-важните и често срещани нозологични единици от основните раздели на ревматологията.

Ръководството е предназначено за ревматолози, интернисти, ортопеди, физиотерапевти, общопрактикуващи лекари, невролози, както и за студенти по медицина, **за всички, които трябва да придобият основна практическа ориентация за работа с ревматично болни.**

Във второто издание на ръководството диагностичните таблици са осъвременени.