

Ιντερλευκίνη 18 και ο ρόλος της στα αυτοάνοσα νοσήματα

Η ιντερλευκίνη 18 (IL-18) για πρώτη φορά περιγράφηκε το 1989, με την ονομασία παράγοντας που προάγει την παραγωγή της ιντερφερόνης γ (IFN- γ). Πρόκειται για μια νέα κυτταροκίνη, που ανήκει στην οικογένεια της IL-1. Η IL-18 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους 18 kDa και προέρχεται από διάσπαση της πρόδρομης κυτταροκίνης, της προ-IL-18, από την κασπάση 1 και έχει μοριακό βάρος 23 kDa. Η προ-IL-18 παράγεται από τα μακροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα, τα κύτταρα του Kurrfer, τα κερατινοκύτταρα, τα χονδροκύτταρα, τους ινοβλάστες του αρθρικού υμένα και τους οστεοβλάστες, ενώ ο υποδοχέας της IL-18 εντοπίζεται στα T-λεμφοκύτταρα, τα ώριμα T-βοηθητικά κύτταρα τύπου 1 (Th₁), τα κύτταρα φυσικού φονεΐς (NK), τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα και τα χονδροκύτταρα. Η IL-18, ακολουθώντας το δρόμο της IL-1, επιδρά διαμέσου του υποδοχέα της και των σημάτων και ενεργοποιεί την πρωτεΐνη πρωτογενούς απάντησης (MyD88), την κινάση που σχετίζεται με τον υποδοχέα της IL-1 (IRAK), τον παράγοντα 6, που σχετίζεται με τον υποδοχέα νέκρωσης των όγκων (TRAF-6), την κινάση που σχετίζεται με το μεταμορφωτικό αυξητικό παράγοντα β (TAK-1), τη δεσμευτική της πρωτεΐνη (TAB), καθώς και τον πυρηνικό παράγοντα κB (NF κB). Η IL-18 είναι ρυθμιστής της φυσικής και επίκτητης ανοσίας. Προκαλεί ωρίμανση των Th₁-κυττάρων και ενεργοποιεί τα λεμφοκύτταρα. Η IL-18 ενεργοποιεί τα μακροφάγα, προάγει την απελευθέρωση κυτταροκινών και την παραγωγή του νιτρικού οξειδίου (NO) και συνεπώς ευοδώνει την αύξηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των κυττάρων. Μειώνει τον πολλαπλασιασμό των χονδροκυττάρων, προάγει την παραγωγή της συνθετάσης του NO, της στρομηλυσίνης, καθώς και την έκφραση της κυκλοοξυγενάσης 2 (COX-2), ενώ, παράλληλα, αυξάνει την απελευθέρωση γλυκοζαμινογλυκανών. Επιπλέον, η IL-18 προάγει την απελευθέρωση κυτταροκινών και της κυτταροτοξικότητας στα NK-κύτταρα, ενώ, επιδρώντας στα ενδοθηλιακά κύτταρα, προάγει την αγγειογένεση. Τέλος, ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα και αναστέλλει την ωρίμανση των οστεοκλαστών. Η ρύθμιση της IL-18 γίνεται μέσω μιας πρωτεΐνης που δεσμεύει την IL-18, η οποία αποτελεί ειδικό αναστολέα της IL-18 (IL-18BP) και συνδέει με υψηλή συγγένεια την IL-18, αναστέλλοντας τη βιολογική της δράση. Φαίνεται ότι η IL-18 παίζει κάποιο ρόλο σε διάφορα ρευματικά νοσήματα. Το IL-18 mRNA και η πρωτεΐνη της ανιχνεύονται στους αρθρικούς ιστούς σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενώ ο υποδοχέας της ανευρίσκεται στα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα του αρθρικού υμένα. Η IL-18 φαίνεται ότι εμφανίζει προφλεγμονώδη δράση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Συγκεκριμένα, ενισχύει την παραγωγή IFN- γ –σε συνεργασία με την IL-12– από T-κύτταρα, που στη ρευματοειδή αρθρίτιδα διηθούν τον αρθρικό υμένα. Υψηλά επίπεδα της IL-18 έχουν περιγραφεί στη νόσο του Still των ενηλίκων και ενδεχομένως συσχετίζονται με την παθοφυσιολογία της. Η IL-18 φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα. Μοιρονοί η IL-18 παρέχει πληθυσμιακή δραστηριότητα, τα περισσότερα δεδομένα δείχνουν ότι η πλειονότητα των προφλεγμονώδους δράση της αφορά ιδιαίτερα στη φλεγμονώδη αρθρίτιδα. Συμπερασματικά, η IL-18 αντιπροσωπεύει έναν ιδιαίτερα ελκυστικό, πρωτοπόρο, θεραπευτικό παράγοντα.

Π.Β. Βούλγαρη, Α.Α. Δρόσος

Ρευματολογική Κλινική, Τομέας
Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Interleukin 18 and its role in
autoimmune diseases

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Αυτοάνοσα νοσήματα
Βιολογική δράση ιντερλευκίνης 18
Δεσμευτική πρωτεΐνη ιντερλευκίνης 18
Ιντερλευκίνη 18
Υποδοχέας ιντερλευκίνης 18

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιντερλευκίνη (IL) 18 είναι μια νέα κυτταροκίνη, που ανήκει στην οικογένεια της IL-1 και ενέχεται σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα και άλλες παθολογικές καταστάσεις.¹ Οι Nakamura, Okamura et al θεωρούνται οι πρωτοπόροι ερευνητές, που την περιέγραψαν για πρώτη φορά το 1989 με την ονομασία παράγοντας που προάγει την παραγωγή της ιντερφερόνης γ (IFN- γ).²⁻⁵ Το 1995, η ίδια ομάδα επιστημόνων έδειξε ότι η κυτταροκίνη αυτή βρίσκεται σε εκκύλιση ήπατος και λίγο αργότερα κατόρθωσε να κλωνοποιήσει το DNA της. Τελικά, το όνομα που είναι αποδεκτό σήμερα για τον παράγοντα που διεγείρει την παραγωγή της IFN- γ είναι IL-18.

2. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ IL-18

Η IL-18 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, που παράγεται αρχικά ως πρόδρομη κυτταροκίνη, την προ-IL-18, η οποία αποτελείται από 193 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος 23 kDa. Η προ-IL-18 διασπάται σε IL-18 (μοριακό βάρος 18,3 kDa) από μια ενδοκυττάρια κυστεϊνοπρωτεϊνάση, η οποία λέγεται κασπάση 1 ή ένζυμο μετατροπίας της IL-18 (IL-18-converting-enzyme, ICE).^{6,7} Το ένζυμο παράγεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο ως πρόδρομη μορφή, το προ-ICE, το οποίο μετατρέπεται σε ICE από κασπάσες καθώς και από το ίδιο το ενεργό ICE. Το ενεργό ICE βρίσκεται στην έσω επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης και διασπά την προ-IL-18 σε ώριμη IL-18, που εκκρίνεται έξω από το κύτταρο (εικ. 1). Η IL-18 παράγεται από μονοκύτταρα/μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα, κύτταρα του Kupffer, κερατινοκύτταρα, χονδροκύτταρα, ινοβλάστες του αρθρικού υμένα και οστεοβλάστες.¹

Η IL-18 ανήκει στην οικογένεια της IL-1, γιατί παρουσιάζει ομοιότητες με την IL-18 στη δομή, στον υποδοχέα και στη λειτουργία. Η IL-18 και η IL-18 μοιράζονται κοινές αλληλουχίες αμινοξέων και παρουσιάζουν παρόμοια αναδίπλωση στο χώρο.⁸ Η IL-18 συντίθεται όπως η IL-18 ως πρόδρομη ουσία, βιολογικά ανενεργός, χωρίς τη βοήθεια πεπτιδίων σηματοδότησης.⁹ Με την απουσία αυτών των πεπτιδίων, οι προκυτταροκίνες συσσωρεύονται στο κυτταρόπλασμα των ενεργοποιημένων κυττάρων.¹⁰

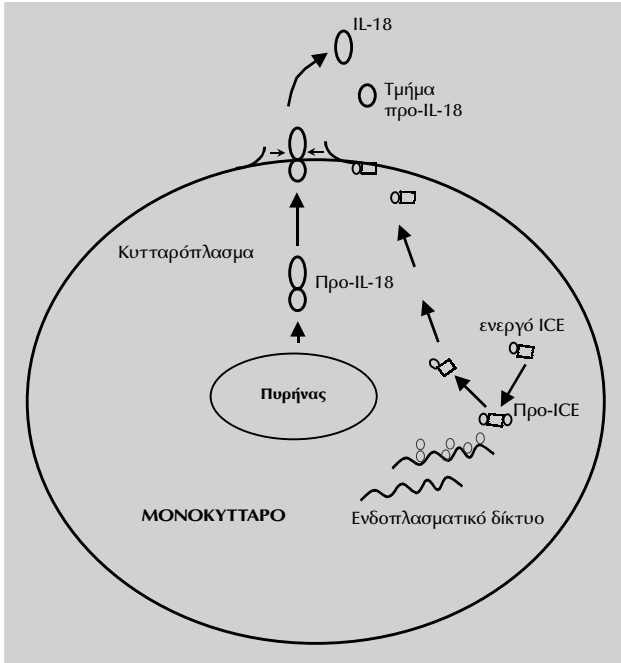
Η δράση της IL-18 ασκείται μέσω σύνδεσης της κυτταροκίνης με το σύμπλεγμα του υποδοχέα της. Το σύμπλεγμα του υποδοχέα αποτελείται από δύο υπομονάδες α/β και καλείται υποδοχέας IL-18 α/β (IL-18 receptor α/β ή IL-18R). Η πρώτη υπομονάδα ταυτοποιήθηκε ως

IL-18R β , ενώ παλαιότερα αναφερόταν ως πρωτεΐνη σχετιζόμενη με τον υποδοχέα της IL-1 (IL-1 receptor related protein). Η δεύτερη υπομονάδα είναι η IL-18R α , που αναφερόταν ως βοηθητική πρωτεΐνη του υποδοχέα (accessory protein-like receptor).^{11,12} Ο υποδοχέας της IL-18 βρίσκεται σε T-λεμφοκύτταρα, ώριμα T-βοηθητικά κύτταρα τύπου 1 (T-helper cells-type 1) ή Th₁-κύτταρα, κύτταρα φυσικούς φονείς (natural killers ή NK), μακροφάγα, ουδετερόφιλα και χονδροκύτταρα.¹

Η σύνδεση της IL-18 στον υποδοχέα της ενεργοποιεί ενδοκυττάρια σήματα παρόμοια με αυτά της IL-18. Ενεργοποιούνται δηλαδή δρόμοι που περιλαμβάνουν την πρωτεΐνη πρωτογενούς απάντησης, δηλαδή τον παράγοντα 88 μυελοειδούς διαφοροποίησης (myeloid differentiation primary response protein, MyD88), την κινάση που σχετίζεται με τον υποδοχέα της IL-1 (IL-1R associated kinase, IRAK), καθώς και τον παράγοντα 6 που σχετίζεται με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor receptor associated factor-6, TRAF-6). Επιπρόσθετα, ακολουθεί ενεργοποίηση της κινάσης 1 που σχετίζεται με το μεταμορφωτικό αυξητικό παράγοντα β (transforming growth factor β activated kinase 1, TAK-1), καθώς και της δεσμευτικής της πρωτεΐνης (TAK-1 binding protein, TAB). Τελικά, φωσφορυλιώνεται η κινάση που εμπλέκεται στην ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κB (NF κB inducing kinase, NIK), με τελικό στόχο την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κB (nuclear factor κB , NF κB).^{8,13-15} Μερικοί ερευνητές αναφέρουν ότι στο ενδοκυττάριο σήμα της IL-18 περιλαμβάνεται και η ενεργοποίηση της κινάσης C-jun. Ωστόσο, οι ενδοκυττάριας οδοί μεταφοράς σήματος, μέσω των οποίων δρα η IL-18, δεν έχουν ακόμη καθοριστεί με λεπτομέρειες (εικ. 2).

Η IL-18 είναι μια πλειοτρόπος κυτταροκίνη και ρυθμιστής της φυσικής και επίκτητης ανοσίας. Προάγει τον πολλαπλασιασμό και την παραγωγή κυτταροκινών από Th₁-κύτταρα, κυρίως σε συνεργασία με την IL-12.¹⁶ Η συνεργασία της IL-18 με την IL-12 οφείλεται κατά βάση στο γεγονός ότι η IL-12 αυξάνει την έκφραση των υποδοχέων της IL-18 σε Th₀ και B-κύτταρα.³ Η παραπάνω συνεργασία είναι σημαντική για την παραγωγή της IFN- γ από T-κύτταρα. Αν και η IL-18 από μόνη της δεν προάγει τη διαφοροποίηση των απλοϊκών CD₄⁺ T-κυττάρων, ωστόσο ενισχύει τη δράση της IL-12, η οποία κατευθύνει τη διαφοροποίηση των απλοϊκών T-κυττάρων σε Th₁.

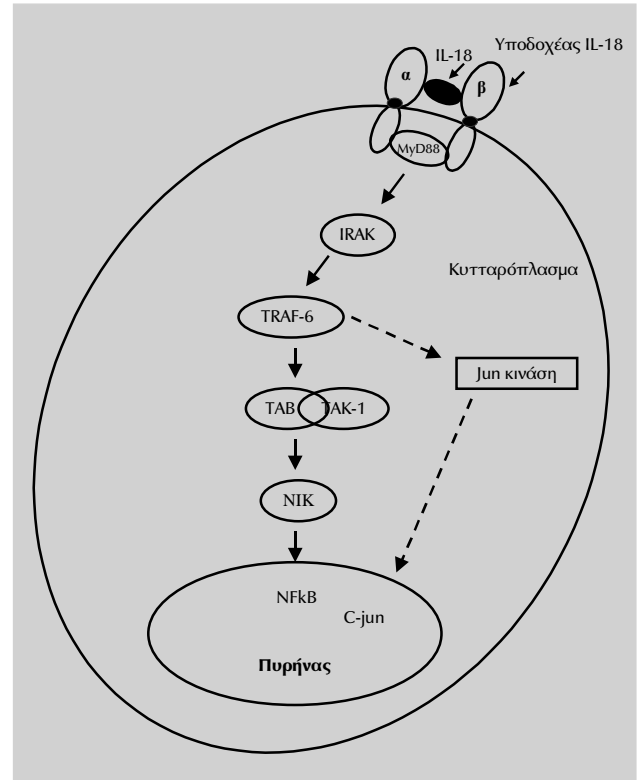
Η IL-18 προάγει επίσης την παραγωγή του διεγερτικού παράγοντα των κοκκιοκυττάρων/μακροφάγων (granulocyte-macrophage-colony stimulating factor, GM-



Εικόνα 1. Σύνθεση και έκκριση IL-18. Η IL-18 παράγεται ως προ-IL-18, η οποία με το ενεργό ICE μετατρέπεται στην ώριμη IL-18 κατά την έξοδο της από το κύτταρο. IL-18=Ιντερλευκίνη 18, ICE=IL-18 converting-enzyme ή μεταρρεπτικό ένζυμο της IL-18.

CSF), της IL-2 και του υποδοχέα της IL-2 (IL-2 receptor α, IL-2Rα), καθώς και την παραγωγή του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (tumor necrosis factor α, TNFα), της προσταγλανδίνης E₂ και της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (nitric oxide synthetase) από τα μονοκύτταρα και μεσεγχυματικά κύτταρα.^{3,5} Η επίδραση της IL-18 στα μονοκύτταρα/μακροφάγα έχει ως αποτέλεσμα, εκτός από την απελευθέρωση κυτταροκινών και την παραγωγή νιτρικού οξειδίου (nitric oxide, NO), και την έκφραση προσκολλητικών μορίων, όπως το intercellular-adhesion molecule-1 (ICAM-1).¹⁷ Η ενεργοποίηση των μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων από την IL-18 γίνεται άμεσα, μέσω σύνδεσης της κυτταροκίνης στον υποδοχέα της, που εκφράζεται σε αυτά τα κύτταρα, ή έμμεσα μέσω κυτταροκινών, οι οποίες παράγονται από T-κύτταρα που ενεργοποιούνται από την IL-18.¹⁸ Η IL-18 παίζει έναν πρώιμο ρόλο στη δημιουργία ανοσιακών απαντήσεων, γεγονός που αντανακλάται από τη διαπίστωση ότι το αγγελιοφόρο RNA της IL-18 εκφράζεται «έμφυτα» στα μακροφάγα, διευκολύνοντας τη γρήγορη δημιουργία και ρύθμιση της κυτταροκίνης.¹

Η IL-18 μειώνει τον πολλαπλασιασμό των χονδροκυττάρων, προάγει την παραγωγή της συνθετάσης του NO, της στρομελυσίνης, καθώς και την έκφραση της κυκλοοξυγενάσης 2 (COX-2) από τα κύτταρα αυτά, ενώ αυξάνει και την απελευθέρωση γλυκοζαμινογλυκανών.¹⁹



Εικόνα 2. Ενδοκυττάρειες οδοί μεταφοράς σήματος της IL-18. Η σύνδεση της IL-18 με τον υποδοχέα της ενεργοποιεί ενδοκυττάρειους παράγοντες, με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NFκB. IL-18=Ιντερλευκίνη 18, NFκB=Nuclear factor κB ή πυρηνικός παράγοντας κB, MyD88=Myeloid differentiation primary response protein ή παράγοντας 88 μυελοειδούς διαφοροποίησης, IRAK=IL-1R associated kinase ή κινάση που σχετίζεται με τον υποδοχέα της IL-1, TRAF-6=Tumor necrosis factor receptor associated factor-6 ή παράγοντας 6 που σχετίζεται με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων, TAK=Transforming growth factor β activated kinase ή κινάση που σχετίζεται με το μεταμορφωτικό αυξητικό παράγοντα β, TAB=TAK-1 binding protein ή δεσμευτική πρωτεΐνη της TAK-1, NIK=NFκB inducing kinase ή κινάση που εμπλέκεται στην ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κB.

Η IL-18, επιδρώντας στα ουδετερόφιλα, προάγει την απελευθέρωση κυτταροκινών και χυμοκινών (IL-8), την απελευθέρωση κοκκίων των ουδετεροφίλων, την παραγωγή ριζών οξυγόνου και την έκφραση προσκολλητικών μορίων.¹

Η δράση της IL-18 στα NK-κύτταρα καταλήγει στην απελευθέρωση κυτταροκινών και σε αύξηση της κυτταροτοξικότητας αυτών.¹ Επιπρόσθετα, η IL-18 προάγει την έκφραση του συνδέτη Fas (Fas ligand, FasL) στα NK-κύτταρα, οδηγώντας σε απόπτωση κύτταρα-στόχους που εκφράζουν Fas. Τα υψηλά επίπεδα IL-18 και IL-15, που έχουν βρεθεί στον ορό ασθενών με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, συσχετίζονται με το μειωμένο αριθμό NK-κυττάρων που παρατηρούνται σε αυτούς τους

ασθενείς, πιθανολογώντας κάποιο ρόλο των ανωτέρω κυτταροκινών στην προαγωγή της απόπτωσης NK-κυττάρων.²⁰ Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η IL-18 αυξάνει τη δραστηριότητα των NK-κυττάρων ενάντια σε όγκους.²⁰

Επιδρώντας στα ενδοθηλιακά κύτταρα, η IL-18 προάγει την αγγειογένεση.¹

Τέλος, η IL-18 αναστέλλει την ωρίμανση των οστεοκλαστών μέσω GM-CSF,²¹ ενώ προάγει την έκφραση μεταλλοπρωτεϊνών από τα κύτταρα του αρθρικού υμένα που μοιάζουν με ινοβλάστες.⁴ Ο πίνακας 1 συνοψίζει τις κυριότερες δράσεις της IL-18.

2.1. Ρύθμιση δράσης της IL-18

Πρόσφατα, αναγνωρίστηκε ένας ειδικός αναστολέας – μια πρωτεΐνη – που δεσμεύει την IL-18 (IL-18 binding protein, IL-18BP).^{22,23} Η IL-18BP εκφράζεται φυσιολογικά, εκκρίνεται και συνδέει με πολύ υψηλή συγγένεια την IL-18, αναστέλλοντας τη βιολογική της δραστηριότητα σε μοριακή αναλογία 1:1. Η IL-18BP δεν παρουσιάζει σημαντική ομοιότητα με τον IL-18R, εμφανίζει όμως ομοιότητα με τον υποδοχέα τύπου II της IL-1. Η IL-18BP δεν έχει διαμεμβρανικό τμήμα και υπάρχει μόνο ως διαλυτή κυκλοφορούσα πρωτεΐνη. Έτσι, η IL-18BP ανήκει σε μια νέα οικογένεια διαλυτών πρωτεϊνών, που μοιάζουν με υποδοχείς, στην οποία ανήκει και η οστεοπροτεγερίνη και ο παράγοντας 1, ο οποίος μοιάζει με κυτταροκίνη.²³ Η κύρια λειτουργία της IL-18BP είναι η ρύθμιση της φλεγμονώδους δράσης της IL-18 δρώντας ως «διαλυτός υποδοχέας». Έτσι, η IL-18BP μειώνει αποτελεσματικά την ενεργοποίηση του NFκB από την IL-18 και, επακόλουθα, την παραγωγή IFN-γ και IL-8 *in vitro*. Η IL-18BP εκφράζεται σε διάφορους φυσιολογι-

κούς ανθρώπινους ιστούς, κυρίως όμως στο σπλήνα και τους πνεύμονες, τουλάχιστον σε επίπεδα mRNA,²²⁻²⁴ ενώ έχει απομονωθεί από τα ούρα υγιών ατόμων.²⁴ Στον άνθρωπο υπάρχουν 4 ισομορφές της IL-18BP (a, b, c, d). Καθεμιά από αυτές έχει καθαριστεί και έχει δοκιμαστεί για την ικανότητα σύνδεσης και εξουδετέρωσης της IL-18. Δύο μόνο από τις τέσσερις ισομορφές συνδέονται με υψηλή συγγένεια με την IL-18 και εξουδετερώνουν τη δράση της (η a και λιγότερο η c).²⁴ Σε πρόσφατη μελέτη δείχθηκε ότι η IFN-γ προάγει την παραγωγή της IL-18BP, ασκώντας τροχοπέδη στη δράση της IL-18.²⁵ Εκτός όμως από την IL-18BP, διακοπή της δράσης της IL-18 προκαλεί και η απελευθέρωση του NO. Το NO δημιουργεί επίσης μια αρνητική αλληλορρύθμιση (feedback) στη σύνθεση της IL-18, καθώς αναστέλλει τη δραστηριότητα της κασπάσης 1, που είναι το ένζυμο-κλειδί για την παραγωγή της κυτταροκίνης από την προ-IL-18. Η IL-18BP έχει δοκιμαστεί σε πειραματικό μοντέλο νόσου όπου ενέχεται η IL-18, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.²⁶

Τελευταία, μελετήθηκε ο ρυθμιστικός παράγοντας 1 της ιντερφερόνης (interferon regulatory factor 1, IRF-1), ένας μεταγραφικός παράγοντας που ρυθμίζει την έκφραση διαφόρων κυτταροκινών. Βρέθηκε ότι ο IRF-1 ρυθμίζει την έκφραση και παραγωγή της IL-18, τροποποιώντας κυρίως την έκφραση της κασπάσης 1 και της IL-18BP. Επίσης, ο IRF-1 συμμετέχει στην παραγωγή IFN-γ από την IL-18.²⁷

Σε πειράματα *in vitro* έχει δειχθεί ότι το ATP δρα ως αγωνιστής, που, επιδρώντας σε λευκοκύτταρα και μονοκύτταρα του αίματος, προάγει την παραγωγή της IL-18.²⁸ Επιπρόσθετα, αύξηση της έκφρασης της IL-18 προκαλείται *in vitro* σε υμενοκύτταρα που μοιάζουν με ινοβλάστες, με τη δράση της IL-18/TNFα.¹ Τέλος, μονο-

Πίνακας 1. Δράσεις της IL-18.

Λεμφοκύτταρα	Th ₁ ωρίμανση και ενεργοποίηση
Μονοκύτταρα/μακροφάγα	Απελευθέρωση κυτταροκινών, παραγωγή NO, έκφραση προσκολλητικών μορίων
Χονδροκύτταρα	Μείωση πολλαπλασιασμού, παραγωγή NO, απελευθέρωση γλυκοζαμινογλυκανών, έκφραση μεταλλοπρωτεϊνών
NK-κύτταρα	Κυτταροτοξικότητα, απελευθέρωση κυτταροκινών, έκφραση Fas συνδέτη, κυτταρικός θάνατος σε συνδυασμό με IL-12, IL-15
Ενδοθηλιακά κύτταρα	Αύξηση αγγειογένεσης
Ουδετεροφίλα	Απελευθέρωση κυτταροκινών, χυμοκινών, κοκκίων των ουδετεροφίλων, παραγωγή ριζών οξυγόνου, έκφραση προσκολλητικών μορίων
Οστεοκλάστες	Αναστολή ωρίμανσης μέσω GM-CSF
Υμενοκύτταρα τύπου ινοβλάστη	Έκφραση μεταλλοπρωτεϊνών

Th₁=T-helper cells-type-1 ή T-βοηθητικά κύτταρα τύπου 1. NO=Nitric oxide ή νιτρικό οξείδιο. GM-CSF=Granulocyte-macrophage-colony stimulating factor. IL=Ιντερλευκίνη

κλωνικά αντισώματα έναντι της IL-18 και του υποδοχέα της έχουν παρασκευαστεί, με την ελπίδα να χρησιμοποιηθούν σε νοσήματα με προεξέχουσα Th₁-ανοσοϊκή απάντηση.^{29,30}

3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ IL-18 ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο ρόλος της IL-18 σε διάφορες παθολογικές και μη καταστάσεις. Στην εικόνα 3 παρουσιάζονται συνοπτικά οι κυριότερες δράσεις της IL-18.²

3.1. IL-18 και αυτοάνοσα νοσήματα

3.1.1. IL-18 και ρευματοειδής αρθρίτιδα. Είναι γνωστό ότι στην παθοφυσιολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) βασικό ρόλο διαδραματίζουν οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, κυρίως ο TNFα και η IL-1β. Υπάρχει δηλαδή διαταραχή της ισορροπίας, με σημαντική υπεροχή των προφλεγμονωδών έναντι των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, καθώς και των παραγόμενων αναστολέων των κυτταροκινών. Στο επίπεδο του αρθρικού υμένα, ο TNFα και η IL-1β δρουν συνεργικά, αυξάνοντας την παραγωγή κολλαγενασών από τα χονδροκύτταρα, και ενεργοποιούν τους οστεοκλάστες. Επιπρόσθετα, αυξάνουν την έκφραση προσκολλητικών μορίων και διευκολύνουν τη μεταφορά των φλεγμονωδών κυττάρων από την κυκλοφορία στην άρθρωση και, ακόμα, ενεργοποιούν ινοβλάστες για την παραγωγή IL-8, IL-6 και προσταγλανδίνης E₂.

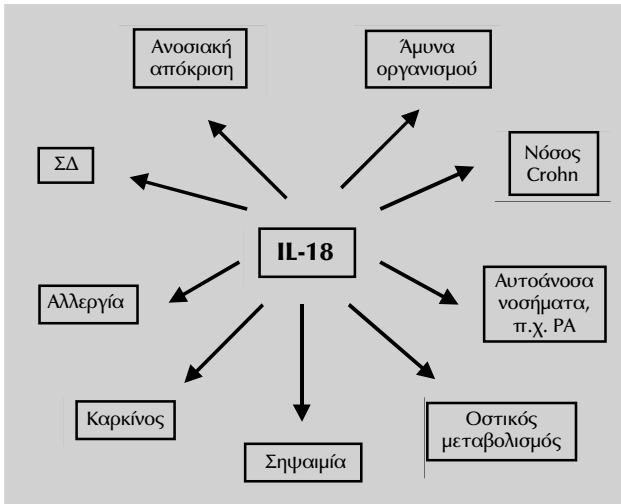
Στον αρθρικό υμένα ασθενών με ΡΑ, η IL-18 εκφράζει προφλεγμονώδεις ιδιότητες³¹ παρόμοιες με αυτές των TNFα και IL-1β. Η IL-18 εντοπίζεται σε CD⁺68-κύτταρα με δενδριτική μορφολογία και σε κύτταρα με μορφολογία ινοβλάστη,³¹ ενώ σε δείγματα βιοψίας έχουν ανιχνευτεί με Western Blot η προ-IL-18 και η ώριμη IL-18. Ο υποδοχέας της ανευρίσκεται στα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα του αρθρικού υμένα. Σε κυτταροκαλλιέργειες αρθρικού υμένα, η IL-18 προάγει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, κυρίως του TNFα, σε συνεργασία τουλάχιστον με την IL-15 και την IL-12, με μηχανισμούς που τελούν ακόμη υπό διερεύνηση. Προάγει επίσης άμεσα την απελευθέρωση κυτταροκινών από CD⁺14-μακροφάγα της άρθρωσης. Επιπρόσθετα, ενισχύει την απελευθέρωση TNFα μέσω ευόδωσης των αλληλεπιδράσεων μεταξύ Τ-κυττάρων και μακροφάγων του αρθρικού υμένα. Είναι αξιοσημείωτο ότι πολύ μικρές ποσότητες της IL-18 είναι αρκετές για να προάγουν την παραγωγή σημαντικών επιπέδων TNFα, ιδιαίτερα σε συνεργασία με την IL-15.³²

Πρόσφατα, δημοσιεύθηκε ότι η IL-18, παραγόμενη κυρίως από ιστικά μακροφάγα, ενισχύει την παραγωγή IFN-γ σε συνεργασία με την IL-12 από Τ-κύτταρα που διηθούν τον αρθρικό υμένα. Η ανίχνευση σημαντικής βιολογικής δράσης της IL-18 παρά την παρουσία δεσμευτικών αναστολέων της δείχνει το βασικό ρόλο της συγκεκριμένης κυτταροκίνης στη διαιώνιση της Τ-κυτταρικής απάντησης στη ΡΑ.³³⁻³⁶

Η IL-18 προάγει την αγγειογένεση του αρθρικού υμένα, καθώς και την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων.¹ Επιπρόσθετα, ενεργοποιημένα χονδροκύτταρα εκφράζουν τον υποδοχέα της και η IL-1β προάγει την παραγωγή ώριμης IL-18. Επίσης, μειώνει τον πολλαπλασιασμό των χονδροκυττάρων, αυξάνει τη σύνθεση NO και COX-2 και την παραγωγή στρομελυσίνης και γλυκοζαμινογλυκανών.¹⁹ Οι παράγοντες που ρυθμίζουν την IL-18 στον αρθρικό υμένα δεν έχουν πλήρως διεκρινιστεί. Οι κυτταροκίνες IL-1β/TNFα *in vitro* αυξάνουν την παραγωγή της IL-18 από υμενοκύτταρα ως ινοβλάστες,¹ ενώ το NO αναστέλλει την περαιτέρω σύνθεσή της. Ρυθμιστικό ρόλο παίζει και η IL-18BP. Η γνώση μας όμως για την παρουσία της στον αρθρικό υμένα δεν είναι ολοκληρωμένη.

Ωστόσο, η IL-18 αναστέλλει την ωρίμανση οστεοκλαστών μέσω GM-CSF και μειώνει την περαιτέρω σύνθεση COX-2 μέσω σύνθεσης IFN-γ.²¹ Όμως, η καθαρή δράση της IL-18 στη ΡΑ είναι προφλεγμονώδης. Άλλωστε, η χορήγηση IL-18 προάγει την ανάπτυξη φλεγμονώδους διαβρωτικής αρθρίτιδας σε DBA/1 ποντίκια, κυρίως μέσω παραγωγής TNFα.³⁷ Αντίθετα, τα DBA/1 ποντίκια, που στερούνται IL-18, παρουσιάζουν καθυστερημένη έναρξη νόσου και ηπιότερη αρθρίτιδα, η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη έκφραση TNFα και Th₁-απάντησης *in vitro*.³⁸ Τέλος, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η μέσω αντισωμάτων εξουδετέρωση της IL-18 καταστέλλει την προκαλούμενη από το κυτταρικό τοίχωμα στρεπτοκόκκου αρθρίτιδα και ότι η έγχυση IL-18BP συνδεμένης με το Fc τμήμα ανοσοσφαιρίνης καθυστερεί την εξέλιξη της αρθρίτιδας.^{39,40}

3.1.2. Νόσος του Still των ενηλίκων. Στη νόσο του Still έχουν αναφερθεί υψηλά επίπεδα IL-18 στον ορό,⁴¹ παρόμοια με αυτά που έχουν περιγραφεί σε νεοπλασίες και στο αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, όπου προεξάρχουν η ενεργότητα της νόσου με συστηματικά κλινικά στοιχεία, όπως πυρετός και λεμφαδενοπάθεια.¹ Στη νόσο του Still, τα υψηλά επίπεδα της IL-18 συσχετίζονται με την κλινική έκβαση της νόσου και την απόκριση στην ανοσοτροποποιητική αγωγή.⁴¹ Σε μια υποκατηγορία ασθενών, η IL-18 συμπεριφέρεται ως δείκτης ενεργότη-



Εικόνα 3. Δράση της IL-18 σε διάφορες φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις (προσαρμοσμένη από τη βιβλιογραφία 2). ΣΔ=Σακχαρώδης διαβήτης, ΡΑ=Ρευματοειδής αρθρίτιδα.

τας της νόσου ανάλογος της φερίτίνης.⁴¹ Παρόμοια αποτελέσματα ανακοινώθηκαν και από άλλους ερευνητές.⁴² Ο παθογενετικός ρόλος της IL-18 στη νόσο του Still είναι δύσκολο να καθοριστεί. Έχει αναφερθεί ότι η IL-18 προάγει την απόπτωση κυττάρων στο ήπαρ ποντικών μέσω Fas.⁴³ Άμεση επίδραση της IL-18 μπορεί να πιθανολογηθεί στο δέρμα και στο ήπαρ ασθενών με νόσο του Still, εξηγώντας το εξάνθημα και την ηπατική δυσλειτουργία. Η πιθανή πηγή παραγωγής της IL-18 είναι τα μονοκύτταρα/μακροφάγα. Είναι επίσης σημαντικό να καθοριστούν τα επίπεδα της ενεργού IL-18 στον ορό ασθενών με νόσο του Still, αφού έχει περιγραφεί και αυξημένη δραστηριότητα της IL-18BP.⁴¹

3.1.3. Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (ΣΕΛ). Αυξημένα επίπεδα IL-18 έχουν περιγραφεί στο ΣΕΛ και συσχετίζονται σημαντικά με το δείκτη ενεργότητας της νόσου.^{44,45} Η IL-18, επιδρώντας σε λεμφοκύτταρα από αυτοάνοσα ποντίκια MRL lpr/lpr, οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των κυττάρων και παραγωγή IFN-γ από αυτά. Επιπρόσθετα, η IL-18 προάγει την έκφραση του υποδοχέα της στα λεμφοκύτταρα από τα αυτοάνοσα ποντίκια.⁴⁶ Τα ποντίκια MRL/lpr, που αυτόματα αναπτύσσουν αυτοάνοση νόσο ως λύκο, έχουν επίσης αυξημένα επίπεδα IL-18 στον ορό συγκριτικά με τον άγριο τύπο MRL/+++.⁴⁷ Έτσι, η IL-18 αναδεικνύεται σημαντικός μεσολαβητής για τη νόσο και πιθανός μελλοντικός στόχος θεραπευτικής παρέμβασης.

3.1.4. Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Σε δείγματα από βιοψίες σιελογόνων αδένων ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren διαπιστώθηκε αυξημένη έκφραση IL-18.⁴⁸ Σε πρόσφατη μελέτη σε ψωριασικές βλάβες βρέ-

θηκε ότι η IL-18, προερχόμενη από τα κερατινοκύτταρα, συμμετέχει στην ανάπτυξη Th₁-απάντησης στις ψωριασικές βλάβες ρυθμίζοντας τη δερματική φλεγμονή.⁴⁹

Επίσης, περιγράφηκε καταστολή της πειραματικής μυασθένειας gravis μέσω αναστολής της IL-18.⁵⁰ Αυξημένα επίπεδα IL-18 βρέθηκαν στον ορό ασθενών με σαρκοείδωση, καθώς και σε ενεργοποιημένα μακροφάγα από κοκκιώματα μυϊκών ιστών.⁵¹ Η IL-18 φαίνεται ότι συμμετέχει στην ανοσοπαθόγνεση της σκλήρυνσης κατά πλάκας, καθώς βρίσκεται αυξημένη στον ορό και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών κυρίως με ενεργό νόσο,⁵² καθώς και στις απομυελινωτικές βλάβες.⁵³ Αυξημένα επίπεδα IL-18 ανευρίσκονται σε ασθενείς με οξεία νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή. Ωστόσο, σε πειραματικά μοντέλα μεταμόσχευσης μυελού των οστών διαφαίνεται ότι η IL-18 ρυθμίζει την οξεία νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή, αυξάνοντας την απόπτωση των T-κυττάρων του δότη μέσω μηχανισμού αυξημένης έκφρασης Fas.^{54,55} Η IL-18 βρέθηκε αυξημένη σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο και νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων και η αύξηση αυτή συσχετιζόταν με τη δραστηριότητα της νόσου.⁵⁶

Στη νόσο του Crohn διαπιστώθηκε ότι τα μακροφάγα που διηθούν το φλεγμονώδη εντερικό βλεννογόνο παράγουν IL-18, η οποία είναι πιθανός ρυθμιστής των λεμφοκυττάρων που επίσης διηθούν το βλεννογόνο, συμμετέχοντας έτσι στη χρόνια εντερική φλεγμονή.⁵⁷ Η IL-18 βρέθηκε αυξημένη σε ασθενείς με νόσο του Graves, κυρίως στην υπερθυρεοειδική κατάσταση, συνηγορώντας για κάποιο ρόλο των Th₁-κυτταροκινών στην παθογένεια της νόσου.⁵⁸

Η σχέση της IL-18 με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι δεν έχει καθοριστεί πλήρως, καθώς τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα. Σε άλλες μελέτες, η IL-18 φαίνεται να προάγει την ανάπτυξη φλεγμονής του παγκρέατος σε μη παχύσαρκα ποντίκια² και σε άλλες να τη μειώνει.⁵⁹ Σε ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση, όπως και σε αυτούς με αυτοάνοση ηπατίτιδα, βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα IL-18.⁶⁰ Τέλος, υψηλές τιμές IL-18 ανιχνεύθηκαν στον ορό ασθενών με αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση, που χαρακτηρίζεται από υπερδραστηριότητα μακροφάγων και Th₁-κυττάρων.⁶¹

3.2. IL-18 και άλλα νοσήματα

Σε λοιμώδη νοσήματα, η IL-18 παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη φλεγμονώδους απάντησης κατά τη διάρκεια βακτηριακής σηψαιμίας. Αυτή η φλεγμονώδης απάντηση οδηγεί σε ηπατική βλάβη και πολλαπλή ανε-

πάρκεια οργάνων.² Ωστόσο, η IL-18 δεν παύει να είναι μια κυτταροκίνη που συμμετέχει στην άμυνα του οργανισμού. Αυξημένα επίπεδα IL-18 βρέθηκαν στον ορό ασθενών με σψαιμία και συσχετιζόνταν με κακή πρόγνωση.⁶²

Σε πειράματα με περιφερικά μονοκύτταρα δείχθηκε ότι η IL-18 ανέστειλε την παραγωγή του ιού HIV μέσω IFN- γ . Η αναστολή παρατηρήθηκε στα πρώιμα στάδια της HIV-λοίμωξης και συσχετιζόταν με μειωμένη έκφραση του υποδοχέα του HIV, δηλαδή του CD₄⁺.⁶³

Σε πειραματικό μοντέλο οξείας φλεγμονής του πνεύμονα σε ποντίκια βρέθηκε ότι η IL-18 ενεργοποιεί τη φλεγμονή και την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών.⁶⁴ Αυξημένη παραγωγή IL-18 παρατηρήθηκε *in vitro* από μονοκύτταρα ασθενών με βρογχικό άσθμα και ατοπική δερματίτιδα.⁶⁵ Ωστόσο, η IL-18 αποτελεί βασικό παράγοντα καταστολής της αλλεργίας, επειδή αναστέλλει την παραγωγή IgE.⁶⁶

Αυξημένη έκφραση IL-18 ανιχνεύτηκε σε πλάκες αθηροσκλήρυνσης, ιδιαίτερα στις ασταθείς, που οδηγούν σε οξεία ισχαιμικά επεισόδια.⁶⁷ Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια διαπιστώθηκε αυξημένη έκκριση της IL-18, που συσχετιζόταν με τη βαρύτητα της μυοκαρδιακής βλάβης και της καρδιακής δυσλειτουργίας.⁶⁸

Υψηλά επίπεδα IL-18 βρέθηκαν σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και ιδιαίτερα σε εκείνες με ηπατικές και οστικές μεταστάσεις.⁶⁹ Τέλος, σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ανιχνεύθηκαν αυξημένα επίπεδα IL-18, οδηγώντας

στην υπόθεση ότι η ανοσιακή ενεργοποίηση εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της νόσου.⁷⁰

4. IL-18 ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ

Σε πειραματικά μοντέλα αρουραίων δείχθηκε ότι η επινεφριδιακή παραγωγή IL-18 διεγείρεται από τη χορήγηση ACTH και δεν αναστέλλεται από τη χρόνια χρήση κορτικοστερόνης.⁷¹ Σε *in vitro* μελέτες, η πεντοξυφυλλίνη ανέστειλε τη σύνθεση της IL-18 και την παραγωγή IFN- γ από αυτή.⁷²

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η IL-18 είναι μια πλειοτρόπος κυτταροκίνη, που συμμετέχει στη φυσική και επίκτητη ανοσία. Παράγεται ως προ-IL-18 και μετατρέπεται σε ώριμη IL-18 μέσω του ενζύμου ICE. Δρα μέσω του υποδοχέα της. Η δραστηριότητά της αναστέλλεται μέσω της IL-18BP, που είναι φυσικός αναστολέας. Η IL-18 παίζει ρόλο σε πολλά αυτοάνοσα νοσήματα που παρουσιάζουν Th₁-κυτταρική απάντηση, όπως η RA.

Η IL-18 πιθανόν να αποτελέσει μελλοντικό θεραπευτικό στόχο, τουλάχιστον σε νοσήματα στα οποία εμπλέκεται παθοφυσιολογικά. Έτσι, η χρησιμοποίηση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι της IL-18, η χορήγηση του αναστολέα της (IL-18BP) ή, ακόμα, η αναστολή του ενζύμου ICE αποτελούν πιθανούς τρόπους παρέμβασης για την άμβλυνση ή την αναστολή της δράσης της IL-18.

ABSTRACT

Interleukin 18 and its role in autoimmune diseases

P.V. VOULGARI, A.A. DROSOS

Rheumatology Clinic, Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(2):172-181

Interleukin 18 (IL-18) was first described in 1989 as interferon γ (IFN- γ) inducing factor. It is a novel cytokine of the IL-1 family. IL-18 is an 18-kDa glycoprotein derived by cleavage of a 23-kDa precursor, pro-IL-18, by caspase 1. Pro-IL-18 is expressed in macrophages, dendritic cells, Kupffer cells, keratinocytes, chondrocytes, synovial fibroblasts and osteoblasts, while IL-18 receptor is present on naive T-lymphocytes, mature T-helper cells-type 1 (Th₁) cells, natural killer cells (NK), macrophages, neutrophils and chondrocytes. IL-18 acts via its receptor and signals through the IL-1 pathway which involves myeloid differentiation primary response protein, IL-1-receptor associated kinase, tumor necrosis factor α receptor-associated factor 6, transforming growth factor β activated kinase 1 and its binding protein, and activation of nuclear factor κ B. IL-18 participates in both innate and acquired immunity. It induces Th₁ maturation and activation of lymphocytes. IL-18 activates macrophages and induces cytokine release and nitric oxide production and it can enhance cell-to-cell interactions. It

reduces chondrocyte proliferation, up-regulates nitric oxide synthase, stromelysin and cyclooxygenase 2 expression and enhances glycosaminoglycan release. In addition, IL-18 induces cytokine release and cytotoxicity from NK-cells and promotes angiogenesis from endothelial cells. Furthermore, it activates neutrophils while inhibiting osteoclast maturation. Regulation of IL-18 is mediated via IL-18 binding protein, a specific inhibitor for IL-18, which binds IL-18 with high affinity and neutralizes its function. It seems that IL-18 has a role in various rheumatic diseases. IL-18 mRNA and protein have been detected in rheumatoid arthritis (RA) synovial tissues while IL-18 receptor was also detected on synovial lymphocytes and macrophages. IL-18 seems to have a proinflammatory role in RA. It potentiates IL-12-induced IFN- γ production by T-cells in RA synovium. Overproduction of IL-18 has been described in adult Still's disease and is possibly associated with the pathophysiology of the disease. IL-18 may play a role in various autoimmune diseases. Although IL-18 exhibits pleiotropic activities most data indicate that its proinflammatory effects predominate, particularly in inflammatory arthritis. Thus, IL-18 represents an attractive, novel therapeutic target.

Key words: Autoimmune diseases, Binding protein of interleukin 18, Biological activity of interleukin 18, Interleukin 18, Interleukin 18 receptor

Βιβλιογραφία

- McINNES IB, GRACIE JA, LIEW FY. Interleukin-18: a novel cytokine in inflammatory rheumatoid disease. *Arthritis Rheum* 2001, 44:1481–1483
- DAYER JM. Interleukin-18, rheumatoid arthritis, and tissue destruction. *J Clin Invest* 1999, 104:1337–1339
- OKAMURA H, TSUTSUI H, KASHIWAMURA S, YOSHIMOTO T, NAKANISHI K. Interleukin-18: a novel cytokine that augments both innate and acquired immunity. *Adv Immunol* 1998, 70:281–312
- GRACIE JA, GORSEY RJ, CHAN WL, GILMOUR A, LEUNG BP, GREER MR ET AL. A proinflammatory role for IL-18 in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1999, 104:1393–1401
- GILLESPIE MT, HORWOOD NJ. Interleukin-18: perspectives on the newest interleukin. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998, 9:109–116
- GU Y, KUIDA K, TSUTSUI H, KU G, HSIAO K, FLEMING MA ET AL. Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1beta converting enzyme. *Science* 1997, 275:206–209
- CHAYUR T, BANERJEE S, HUGUNIN M, BUTLER D, HERZOG L, CARTER A ET AL. Caspase-1 processes IFN-gamma-inducing factor and regulates LPS-induced IFN-gamma production. *Nature* 1997, 386:619–623
- DINARELLO CA. Interleukin-18. *Methods* 1999, 19:121–132
- WALTER P, JOHNSON AE. Signal sequence recognition and protein targeting to the endoplasmic reticulum membrane. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1994, 10:87–119
- SINGER II, SCOTT S, HALL GL, LIMJUCO G, CHIN J, SCHMIDT JA. Interleukin 1 beta is localized in the cytoplasmic ground substance but is largely absent from the Golgi apparatus and plasma membranes of stimulated monocytes. *J Exp Med* 1988, 167:389–407
- PARNET P, GARKA KE, BONNERT TP, DOWER SK, SIMS JE. IL-1Rrp is a novel receptor-like molecule similar to the type I interleukin-1 receptor and its homologues T₁/ST₂ and IL-1R AcP. *J Biol Chem* 1996, 271:3967–3970
- BORN TL, THOMASSEN E, BIRD TA, SIMS JE. Cloning of a novel receptor subunit, AcPL, required for interleukin-18 signaling. *J Biol Chem* 1998, 273:29445–29450
- DINARELLO CA, NOVICK D, PUREN AJ, FANTUZZI G, SHAPIRO L, MUHL H ET AL. Overview of interleukin-18: more than an interferon-gamma inducing factor. *J Leukoc Biol* 1998, 63:658–664
- AKIRA S. The role of IL-18 in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2000, 12:59–63
- WALD D, COMMANE M, STARK GR, LI X. IRAK and TAK1 are required for IL-18-mediated signaling. *Eur J Immunol* 2001, 31:3747–3754
- USHIO S, NAMBA M, OKURA T, HATTORI K, NUKADA Y, AKITA K ET AL. Cloning of the cDNA for human IFN-gamma-inducing factor, expression in *Escherichia coli*, and studies on the biologic activities of the protein. *J Immunol* 1996, 156:4274–4279
- YOSHIDA A, TAKAHASHI HK, NISHIBORI M, IWAGAKI H, YOSHINO T, MORICHIKA T ET AL. IL-18-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 in human monocytes: involvement in IL-12 and IFN-gamma production in PBMC. *Cell Immunol* 2001, 210:106–115
- MICALLEF MJ, OHTSUKI T, KOHNO K, TANABE F, USHIO S, NAMBA M ET AL. Interferon-gamma-inducing factor enhances T helper 1 cytokine production by stimulated human T cells: synergism with interleukin-12 for interferon-gamma production. *Eur J Immunol* 1996, 26:1647–1651
- OLEE T, HASHIMOTO S, QUACH J, LOTZ M. IL-18 is produced by articular chondrocytes and induces proinflammatory and catabolic responses. *J Immunol* 1999, 162:1096–1100
- SHIBATOMI K, IDA H, YAMASAKI S, NAKASHIMA T, ORIGUCHI T, KAWAKAMI A ET AL. A novel role for interleukin-18 in human natural killer cell death: high serum levels and low natural killer cell numbers in patients with systemic autoimmune diseases. *Arthritis Rheum* 2001, 44:884–892
- HORWOOD NJ, UDAGAWA N, ELLIOTT J, GRAIL D, OKAMURA H, KURIMOTO M ET AL. Interleukin 18 inhibits osteoclast formation via T cell production of granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Invest* 1998, 101:595–603
- AIZAWA Y, AKITA K, TANIAI M, TORIGOE K, MORI T, NISHIDA Y ET AL. Cloning and expression of interleukin-18 binding protein. *FEBS Lett* 1999, 445:338–342

23. NOVICK D, KIM SH, FANTUZZI G, REZNIKOV LL, DINARELLO CA, RUBINSTEIN M. Interleukin-18 binding protein: a novel modulator of the Th₁ cytokine response. *Immunity* 1999, 10:127–136
24. DINARELLO CA. Targeting interleukin 18 with interleukin 18 binding protein. *Ann Rheum Dis* 2000, 59(Suppl 1):i17–i20
25. PAULUKAT J, BOSMANN M, NOLD M, GARKISCH S, KAMPFER H, FRANK S ET AL. Expression and release of IL-18 binding protein in response to IFN-gamma. *J Immunol* 2001, 167:7038–7043
26. PLATER-ZYBERK C, JOOSTEN LA, HELSEN MM, SATTONNET-ROCHE P, SIEGFRIED C, ALOUANI S ET AL. Therapeutic effect of neutralizing endogenous IL-18 activity in the collagen-induced model of arthritis. *J Clin Invest* 2001, 108:1825–1832
27. FANTUZZI G, REED D, QI M, SCULLY S, DINARELLO CA, SENALDI G. Role of interferon regulatory factor-1 in the regulation of IL-18 production and activity. *Eur J Immunol* 2001, 31:369–375
28. PERREGAUX DG, McNIFF P, LALIBERTE R, CONKLYN M, GABEL CA. ATP acts as an agonist to promote stimulus-induced secretion of IL-1 beta and IL-18 in human blood. *J Immunol* 2000, 165:4615–4623
29. HOLMES S, ABRAHAMSON JA, AL-MAHDI N, ABDEL-MEGUID SS, HO YS. Characterization of the *in vitro* and *in vivo* activity of monoclonal antibodies to human IL-18. *Hybridoma* 2000, 19:363–367
30. DEBETS R, TIMANS JC, CHURAKOWA T, ZURAWSKI S, DE WAAL MALEFYT R, MOORE KW ET AL. IL-18 receptors, their role in ligand binding and function: anti-IL-18Rα1 antibody, a potent antagonist of IL-18. *J Immunol* 2000, 165:4950–4956
31. YAMAMURA M, KAWASHIMA M, MORITA Y, MAKINO H, TANIMOTO T, KURIMOTO M. Increased production of interleukin-18 in synovium from patients with rheumatoid arthritis (abstract). *Arthritis Rheum* 1997, 40(Suppl 9):S274
32. McINNEN IB, GRACIE JA, LEUNG BP, WEI XQ, LIEW FY. Interleukin 18: a pleiotropic participant in chronic inflammation. *Immunol Today* 2000, 21:312–315
33. YAMAMURA M, KAWASHIMA M, TANIAI M, YAMAUCHI H, TANIMOTO T, KURIMOTO M ET AL. Interferon-gamma-inducing activity of interleukin-18 in the joint with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001, 44:275–285
34. TANAKA M, HARIGAI M, KAWAGUCHI Y, OHTA S, SUGIURA T, TAKAGI K ET AL. Mature form of interleukin 18 is expressed in rheumatoid arthritis synovial tissue and contributes to interferon-gamma production by synovial T cells. *J Rheumatol* 2001, 28:1779–1787
35. MOLLER B, KUKOC-ZIVOJNOV N, KESSLER U, REHART S, KALTWASSER JP, HOELZER D ET AL. Expression of interleukin-18 and its monokine-directed function in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001, 40:302–309
36. MUNAKATA T, UZUKI M, SHIMAMURA T, SAWAI T. Dynamics of interleukin (IL)-18 in serum, synovial fluid and synovial membrane in the patients with rheumatoid arthritis. *Ryumachi* 2001, 41:625–634
37. LEUNG BP, McINNEN IB, ESFANDIARI E, WIE XQ, LIEW FY. Combined effects of IL-12 and IL-18 on the induction of collagen-induced arthritis. *J Immunol* 2000, 164:6495–6502
38. WEI X, LEUNG BP, ARTHUR HM, McINNEN IB, LIEW FY. Reduced incidence and severity of collagen-induced arthritis in mice lacking IL-18. *J Immunol* 2001, 166:517–521
39. JOOSTEN LA, VAN DE LOO FA, LUBBERTS E, HELSEN MM, NETEA MG, VAN DER MEER JW ET AL. An IFN-gamma independent proinflammatory role of IL-18 in murine streptococcal cell wall arthritis. *J Immunol* 2000, 165:6553–6558
40. BAROUE D, SIMS J, BORN T, MOHLER K. Beneficial effects of IL-18 inhibition in a mouse model of collagen-induced arthritis (abstract). *Arthritis Rheum* 2000, 43(Suppl 9):S235
41. KAWASHIMA M, YAMAMURA M, TANIAI M, YAMAUCHI H, TANIMOTO T, KURIMOTO M ET AL. Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2001, 44:550–560
42. KAWAGUCHI Y, TERAJIMA H, HARIGAI M, HARA M, KAMATANI W. Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2001, 44:1716–1717
43. TSUTSUI H, KAYAGAKI N, KUIDA K, NAKANO H, HAYASHI N, TAKEDA L ET AL. Caspase-1 independent, Fas/Fas ligand-mediated IL-18 secretion from macrophages causes acute liver injury in mice. *Immunity* 1999, 11:359–367
44. WONG CK, HO CY, LI EK, LAM CW. Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th₂ cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000, 9:589–593
45. WONG CK, LI EK, HO CY, LAM CW. Elevation of plasma interleukin-18 concentration is correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2000, 39:1078–1081
46. NEUMANN D, DEL GIUDICE E, CIARAMELLA A, BORASCHI D, BOSSU P. Lymphocytes from autoimmune MRL lpr/lpr mice are hyperresponsive to IL-18 and overexpress the IL-18 receptor accessory chain. *J Immunol* 2001, 166:3757–3762
47. ESFANDIARI E, McINNEN IB, LINDOP G, HUANG FP, FIELD M, KOMAI-KOMA M ET AL. A proinflammatory role of IL-18 in the development of spontaneous autoimmune disease. *J Immunol* 2001, 167:5338–5347
48. KOLKOWSKI EC, RETH P, PELUSA F, BOSCH J, PUJOL-BORRELL R, COLL J ET AL. Th₁ predominance and perforin expression in minor salivary glands from patients with primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1999, 13:155–162
49. OHTA Y, HAMADA Y, KATSUOKA K. Expression of IL-18 in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2001, 293:334–342
50. IM SH, BARCHAN D, MAITI PK, RAVEH L, SOUROUJON MC, FUCHS S. Suppression of experimental myasthenia gravis, a B cell-mediated autoimmune disease, by blockage of IL-18. *FASEB J* 2001, 15:2140–2148
51. FUKAMI T, MIYAZAKI E, MATSUMOTO T, KUMAMOTO T, TSUDA T. Elevated expression of interleukin-18 in the granulomatous lesions of muscular sarcoidosis. *Clin Immunol* 2001, 101:12–20
52. LOSY J, NIEZGODA A. IL-18 in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2001, 104:171–173
53. BALASHOV KE, ROTTMAN JB, WEINER HL, HANCOCK WW. CCR5(+) and CXCR3(+) T cells are increased in multiple sclerosis and their ligands MIP-1-alpha and IP10 are expressed in demyelinating brain lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:6873–6878
54. NAKAMURA H, KOMATSU K, AYAKI M, KAWAMOTO S, MURAKAMI M, UOSHIMA N ET AL. Serum levels of soluble IL-2 receptor, IL-12, IL-18, and INF-gamma in patients with acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106(1 Pt 2):S45–S50

55. REDDY P, TESHIMA T, KUKURUGA M, ORDEMANN R, LIU C, LOWLER K ET AL. Interleukin-18 regulates acute graft-versus-host disease by enhancing Fas-mediated donor T cell apoptosis. *J Exp Med* 2001, 194:1433–1440
56. MATSUMOTO K, KANMATSUSE K. Augmented interleukin-18 production by peripheral blood monocytes in patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2001, 21:20–27
57. KANAI T, WATANABE M, OKAZAWA A, NAKAMARU K, OKAMOTO M, NAGANUMA M ET AL. Interleukin 18 is a potent proliferative factor for intestinal mucosal lymphocytes in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000, 119:1514–1523
58. MIYAUCHI S, MATSUURA B, ONJI M. Increased levels of serum interleukin-18 in Graves' disease. *Thyroid* 2000, 10:815–819
59. ROTHE H, HAUSMANN A, CASTEELS K, OKAMARA H, KURIMOTO M, BURKART V ET AL. IL-18 inhibits diabetes development in non obese diabetic mice by counterregulation of Th₁-dependent destructive insulinitis. *J Immunol* 1999, 163:1230–1236
60. YAMANO T, HIGASHI T, NOUSO K, NAKATSUKASA H, KARIYAMA K, YUMOTO E ET AL. Serum interferon-gamma-inducing factor/IL-18 levels in primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 2000, 122:227–231
61. TAKADA H, NOMURA A, OHGA S, HARA T. Interleukin-18 in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Leuk Lymphoma* 2001, 42:21–28
62. OBERHOLZER A, STECKHOLZER U, KURIMOTO M, TRENTZ O, ERTEL W. Interleukin-18 plasma levels are increased in patients with sepsis compared to severely injured patients. *Shock* 2001, 16:411–414
63. CHOI HJ, DINARELLO CA, SHAPIRO L. Interleukin-18 inhibits human immunodeficiency virus type 1 production in peripheral blood mononuclear cells. *J Infect Dis* 2001, 184:560–568
64. JORDAN JA, GUO RF, YUN EC, SARMA V, WARNER RL, CROUCH LD ET AL. Role of IL-18 in acute lung inflammation. *J Immunol* 2001, 167:7060–7068
65. EL-MEZZEIN RE, MATSUMOTO T, NOMIYAMA H, MIKE T. Increased secretion of IL-18 *in vitro* by peripheral blood mononuclear cells of patients with bronchial asthma and atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2001, 126:193–198
66. YOSHIMOTO T, OKAMURA H, TAGAWA YI, IWAKURA Y, NAKANISHI K. Interleukin-18 together with interleukin-12 inhibits IgE production by induction of interferon-gamma production from activated B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94:3948–3953
67. MALLAT Z, CORBAZ A, SCOAZEC A, BESNARD S, LESECHE G, CHVATCHKO Y ET AL. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation* 2001, 104:1598–1603
68. SETA Y, KANDA T, TANAKA T, ARAI M, SEKIGUCHI K, YOKOYAMA T ET AL. Interleukin-18 in patients with congestive heart failure: induction of atrial natriuretic peptide gene expression. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2000, 108:87–95
69. MERENDINO RA, GANGEMI S, RUELLO A, BENE A, LOSI E, LONBARDO G ET AL. Serum levels of interleukin-18 and sICAM-1 in patients affected by breast cancer: preliminary considerations. *Int J Biol Markers* 2001, 16:126–129
70. TANAKA KF, SHINTANI F, FUJII Y, YAGI G, ASAI M. Serum interleukin-18 levels are elevated in schizophrenia. *Psychiat Res* 2000, 96:75–80
71. CONTI B, SUGAMA S, KIM Y, TINTI C, KIM H, BAKER H ET AL. Modulation of IL-18 production in the adrenal cortex following acute ACTH or chronic corticosterone treatment. *Neuroimmunomodulation* 2000, 8:1–7
72. SAMARDZIC T, JANKOVIC V, STOSIC-GRUJICIC S, POPADIC D, TRAJKOVIC V. Pentoxifylline inhibits the synthesis and IFN-gamma-inducing activity of IL-18. *Clin Exp Immunol* 2001, 124:274–281

Corresponding author:

A.A. Drosos, Rheumatology Clinic, Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, GR-451 10 Ioannina, Greece, e-mail: adrosos@cc.uoi.gr

