**УНИВЕРЗИТЕТ “СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ”**

**СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ**



**ЕВАЛУАЦИЈА НА СЕРУМСКИ И САЛИВАРЕН INTERLEUKIN-33 ПОТЕНЦИЈАЛНИ МАРКЕРИ ЗА ТУМОРИ НА ПАРОТИДНИ ЖЛЕЗДИ**

Докторска дисертација

Кандидат:

**Д-р Александра Бранко**

Mентор:

**Проф. Д-р Владимир Поповски**

**Скопје, 2023**

УНИВЕРЗИТЕТ “СВЕТИ КИРИЛ И МЕТОДИЈ”

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ-СКОПЈЕ

Република Северна Македонија

Катедра за Максилофациајлна хирургија

**ЕВАЛУАЦИЈА НА СЕРУМСКИ И САЛИВАРЕН INTERLEUKIN-33 ПОТЕНЦИЈАЛНИ МАРКЕРИ ЗА ТУМОРИ НА ПАРОТИДНИ ЖЛЕЗДИ**

**EVALUATION OF SERUM AND SALIVARY INTERLEUKIN-33 POTENTIAL MARKERS FOR PAROTID GLAND TUMORS**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

**КАНДИДАТ:д-р АЛЕКСАНДРА БРАНКО**

**МЕНТОР: проф. д-р ВЛАДИМИР ПОПОВСКИ**

**Скопје, 2023**

**НАСЛОВ НА ТЕМАТА:**

ЕВАЛУАЦИЈА НА СЕРУМСКИ И САЛИВАРЕН INTERLEUKIN-33 ПОТЕНЦИЈАЛНИ МАРКЕРИ ЗА ТУМОРИ НА ПАРОТИДНИ ЖЛЕЗДИ

Изработил: **д-р АЛЕКСАНДРА БРАНКО**

Ментор: **проф. д-р ВЛАДИМИР ПОПОВСКИ**

Област: Стоматолошки науки-Максилофацијална хирургија

Членови на комисијата за оцена и одбрана на докторската дисертација:

**ЕВАЛУАЦИЈА НА СЕРУМСКИ И САЛИВАРЕН INTERLEUKIN-33 ПОТЕНЦИЈАЛНИ МАРКЕРИ ЗА ТУМОРИ НА ПАРОТИДНИ ЖЛЕЗДИ**

Др.Александра Бранко

**Абстракт**

**Вовед:** IL-33 припаѓа на групата цитокини од IL-1 фамилијата. Идентификуван е за прв пат 2005 година и се уште нема доволно информации за неговата улога во патогенезата и прогнозата на тумори на паротидните жлезди. Експресија на нуклеарен IL-33 експериментално е потврдена во ткивото на паротидните тумори (малигни и бенигни).

**Цел:** Да се испита дали серумските и вредностите наIL-33 во салива кај пациенти со бенигни и малигни тумори на паротидните жлезди се повисоки од вредностите на IL-33, во серум и салива кај здрави испитаници.

**Метод:** Истражувањето е направено кај 62 пациенти со тумори на паротидните жлезди (49 бенигни, 13 малигни) и контролна група од 49 испитаници. Серумските и вредностите на IL-33 во салива се анализирани со мултиплексна ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) сендвич метода. Статистичката обработка на податоците е реализирана со употреба на Kruskal-Wallis H, Mann-Whitney U, Shapiro-Wilk W Pearson Chi square test, Fisher exact test и Fisher Freeman Halton тест.

**Резултати:** Вредноста на IL-33 во серум, беше несигнификантно повисока кај пациентите од испитуваната група со тумори на паротидните жлезди – Mean=4,85±0,16 и Median IQR=4,85 (4,85-4,93), споредено со IL-33 во серум кај здрави лица во контролната група – Mean=4,80±0,55 и Median IQR=4,85 (4,76-5,01), односно, вредноста на IL-33 во салива, беше несигнификантно повисока кај пациентите од испитуваната група со тумори на паротидните жлезди – Mean=4,81±0,18 и Median IQR=4,85 (4,68-4,85), споредено со IL-33 во салива кај здрави лица во контролната група – Mean=4,73±0,56 и Median IQR=4,85 (4,68-4,85).

**Заклучок:** Потребни се дополнителни истражувања за да се детерминира IL-33 како потенцијален биомаркер за паротидните тумори.

**Клучни зборови:** IL-33, IL-1, паротидни тумори, ELISA, серум, салива

**EVALUATION OF SERUM AND SALIVARY INTERLEUKIN-33 POTENTIAL MARKERS FOR PAROTID GLAND TUMORS**

Dr. Aleksandra Branko

**Abstract**

**Introduction**: IL-33 belongs to the group of cytokines from the Interleukin-1 family. It was identified for the first time in 2005 and there is still not enough information about its role in the pathogenesis and prognosis of tumors of the parotid glands. Expression of nuclear IL-33 has been experimentally confirmed in the tissue of parotid tumors (malignant and benign).

**Objective:** To investigate whether serum and saliva IL-33 values ​​in patients with benign and malignant parotid gland tumors are higher than serum and saliva IL-33 values ​​in healthy subjects.

**Method**: The research was done with a total of subjects, that is, 62 patients with tumors of the parotid glands (49 benign, 13 malignant) and a control group of 49 subjects. The serum and saliva levels of IL-33 was measured by using sandwich ELISA method. The data were statistically analyzed through Kruskal-Wallis H, Mann-Whitney U, Shapiro-Wilk W Pearson Chi square, Fisher exact and Fisher Freeman Halton tests.

**Results:** IL-33 serum levels, was non-significantly higher in patients from the studied group with tumors of the parotid glands- Mean=4,85±0,16 and Median IQR=4,85 (4,85-4,93), compared with IL-33 serum levels, in healthy subjects in the control group Mean=4,80±0,55 and Median IQR=4,85 (4,76-5,01). IL-33 levels in saliva, was insignificantly higher in patients from the studied group with tumors of the parotid glands – Mean=4,81±0,18 and Median IQR=4,85 (4,68-4,85), compared with IL-33 levels in saliva of healthy subjects in the control group-Mean=4,73±0,56 and Median IQR=4,85 (4,68-4,85).

**Conclusion:** Further research is needed to determine IL-33 as a potential biomarker for parotid tumors.

**Keywords:** IL-33, IL-1, parotid tumors, ELISA, serum, saliva

**Благодарност**

Особена благодарност до мојот ментор, Проф.др Владимир Поповски, под чија што всушност иницијатива се реализираше оваа Докторска дисертација. Доајенот на паротидната хирургија во нашата држава, Професорот Поповски, во улога на ментор и во текот на мојата специјализација во областа на Максилофацијалната хирургија, претставуваваше за мене инспирација и мотив за понатамошно професионално усовршување. Строг, но принципиелен, во текот на речиси цела една декада, несебично се вложуваше во моето професионално, но и индивидулано растење и надоградување. Кога стручното усовршување е под менторство на човек, како што е Професорот Поповски, успехот е неминовен.

Благодарна сум на Проф.др Александар Петличковски и Доц.др. Мери Киријас од Институтот за Имунологија и хумана генетика при УКИМ-Скопје, каде што всушност се одвиваше комплетната анализа на примероците.

Благодарна сум на Проф.др Весна Велиќ-Стефановска од Институтот за Биостатистика, која што со беспрекорната статистичка анализа на податоците овозможи достоен завршеток на ова научно истражување.

Најмногу сум благодарна на мојата ќерка Галина, за нејзиното трпение, љубов и разбирање, за безрезервната подршка како во текот на мојата специјализација, така и во текот на изработката на Докторската дисертација.

„Изјавувам дека докторскиот труд го изработев самостојно, дека уредно ги цитирам сите користени извори и литература и дека трудот не е користен во рамките на други универзитетски студии или за стекнување на друго звање“

Др.Александра Бранко

**СОДРЖИНА**

**1. ВОВЕД..........................................................................................................................9**

**2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА................................................................................12**

**3. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО............................................................................53**

**4. ХИПОТЕЗИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.................................................................54**

**5. ПРИМЕНЕТИ НАУЧНИ МЕТОДИ И НАЧИН НА РАБОТА..........................................................................................................................55**

**6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА...................................................................................60**

**7. РЕЗУЛТАТИ...............................................................................................................82**

**8. ДИСКУСИЈА..............................................................................................................99**

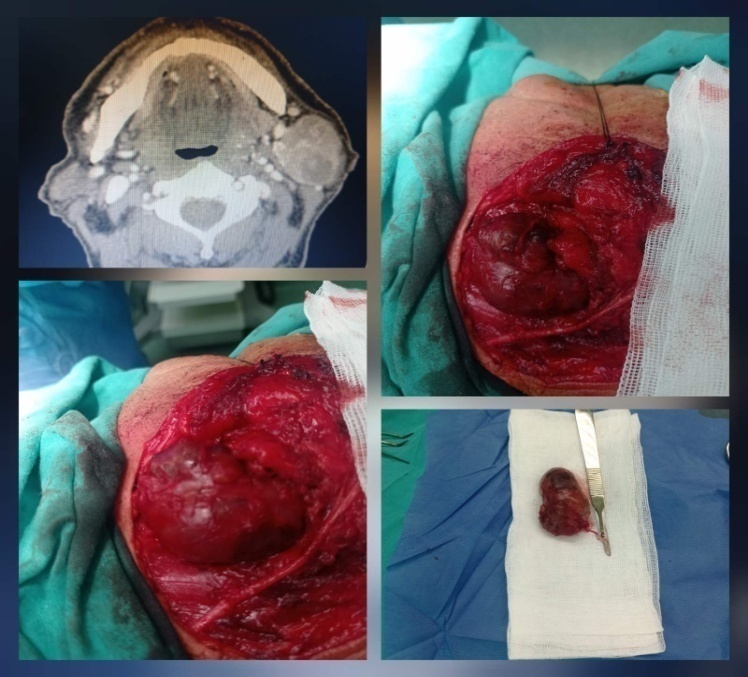
**9. ЗАКЛУЧОЦИ............................................................................................................106**

**10. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА..............................................................................108**

**Скратеници:**

IL-Interleukin, FNAC-Fine Needle Aspiration Biopsy, ELISA-enzyme-linked immunosorbent assay CTLs-Cytotoxic T lymphocytes, NK-Natural killer, PCR-polymerase chain reaction, EDTA-ethylenediaminetetraacetic acid, TIR-toll-interleukin-1 receptor, MYD88-Myeloid differentiation primary response 88 ADAMST-A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs, CD4 –cluster of differentiation, IFN‐Interferon, TNF‐Tumor necrosis factor, TGF‐Transforming growth factor, FGF-fibroblast grow factor, BMCMCs-mouse bone-marrow derived cultured mast cells, ERK-extracellular signal‑regulated kinases Erк, TRAF-tumor necrosis factor receptor, TNF-R-associated factor (TRAF), PI3K- phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and Akt/Protein Kinase B pathway, Akte-insulin signaling pathway, NOS-Nitric oxide synthases, SYK-spleen associated tyrosine kinase, PLCγ- Phosphoinositide phospholipase C, GAB2 -GRB2-associated-binding protein 2, c-Fos-proto-oncogene, NFATc1-transcription factor, JAK2**-**Janus kinase (JAKs) family of non-receptor protein tyrosine kinases, NF-κB-Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, MAPK-Mitogen‑activated protein kinase), JNK- c-Jun N-terminal kinases, p38-Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathway, c-Kit  member of tyrosine kinase family, STAT3-Signal transducer and activator of transcription 3, Rho-Ras homologous (Rho) protein , MCP- Monocyte chemoattractant protein-1, GVH- graft-versus-host, FRC-fibroblast-type reticular stromal cells, ААM-alternative activated macrophages, ILC-innate lymphoid cells , PAMPs-pathogen-associated molecular patterns, DAMPs damage associated molecular patterns , HMGB1-high-mobility group box 1, TCR-T cell receptor, BATF-Basic leucine zipper transcription factor, ATF-like, BMCM-bone marrow-derived cultured MCs, BMDCs-bone marrow-derived DCs, IRF4- Interferon regulatory factor 4, MHCII-major hystocompatibility complex II, c-Kit-stem cell factor receptor , BMCM-bone marrow-derived cultured MCs, MCP-1-Monocyte chemoattractant protein-1, TSLP- thymic stromal lymphopoietin, HBE-human primary epithelial, PBM-peripheral blood mononuclear, TCR-T-cell receptor, ICAM1-Intercellular adhesion molecule 1, IRAK1-Interleukin-1 receptor-associated kinase 1,VCAM-vascular cell adhesion molecule, HBE-human primary epithelial cells, PBMCs-human peripheral blood mononuclear cells, VEGF**-**Vascular endothelial growth factor,MDSCs-myeloid-derived suppressor cells, CAF- Carcinoma-associated fibroblasts, MMP-matrix metalloproteinase, GM-CSF-Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor**,** CAF-Carcinoma-associated fibroblasts, CCl4-carbon tetrachloride, PDGF-platelet-derived growth factor,MDS-myeloid-derived suppressor cells**,**KIRs killer-cell immunoglobulin (Ig)-like receptors , CXCL10-C-X-C motif chemokine ligand 10,CCL-C-C motif ligand

**1. ВОВЕД**

Според светската здравствена организација, туморите на саливарни жлезди претставуваат околу 6% од неоплазмите во регијата на глава и вратот, односно 0,5% од сите малигни неоплазми. Глобално, годишната инциденца на овој вид на тумори се движи помеѓу 4 и 13,5 случаи на 100 000 жители. Морталитетот зависи од видот на неоплазмата и стадиумот во кој што истата се наоѓа, а стапката на петгодишно преживување изнесува 72% (1). 80% од овој вид на неоплазми претставуваат тумори на паротидните жлезди, односно 10-15% тумори на субмандибуларните, а останатиот процент се однесува на сублингвалните и малите плунковни жлезди, од кои пак 80% претставуваат бенигни тумори. Според класификацијата на Светската здравствена организација, од 2005 година, а модифицирана 2017 година, туморите на плунковните жлезди можат да бидат бенигни, примарни и секундарни малигни (2,3). Со зголемување на инциденцата на тумори на саливарни жлезди, истовремено расте и бројот на случаи со малигна патологија. 

**Слика 1**. Warthin тумор на левата паротидна жлезда

Дијагностиката на туморите на паротидните жлезди претставува предизвик, заради нивната хетерогеност, варијабилна хистологија степенот на малигнитет и клиничката слика. Дијагностичката процедура вообичаено вклучува клинички преглед и последователна имиџинг дијагностика (ултрасонографија, Kомпјутерска томографија и Магнетна резонанца), FNAC. Постоперативната дијагностика се темели на хистопатолошки анализи на примероците. Терапијата на овој вид неоплазми се состои од хируршки третман, односно последователна радиотерапија и хемотерапија (палијатива) кај патохистолошки потврдени малигни промени.

Имајќи ја во предвид зголемената инциденца на тумори на паротидните жлезди, би било од круцијално значење да се детерминира серумски и/или саливарен цитокин, кој би претставувал биомаркер за истите.

Горе наведеното, особено се однесува на користење на саливата како дијагностичка алатка, која што има свои предности над ткивната и серумска дијагностика: неинвазивна метода, доволна е помало количество од примерокот, лесно складирање и транспорт.

IL-33 припаѓа на групата цитокини од IL-1 фамилијата и има клучна улога во патогенеза на болести чија основа се Th2 имуни реакции. Се смета дека IL-33 е потенцијален биомаркер за бројни онколошки заболувања, односно овозможува детекција на туморот, текот на болеста и одговорот на терапија. Можноста за употреба на IL-33 и ST2 како дијагностички и прогностички маркер, во главно е детерминирана од типот на туморот и стадиумот на прогресија на истиот.

IL-33 покажува висока експресија во здраво саливарно ткиво и кај бенигни саливарни тумори. Малигни тумори на саливарните жлезди со повисока експресија на IL-33 имаат поволни хистолошки параметри, помала склоност кон метастазирање и поголема стапка на преживување, во споредба со IL-33 негативни тумори, податок кој отвара нови можности за користење на IL-33 и како прогностички маркер кај овој вид на малигни неоплазми (4).

Досегашниот оскуден број на научни истражувања на оваа тема, сведочат дека кај пациенти со малигни неоплазми на саливарните жлезди, вредностите на IL-33 во серум се повисоки во споредба со истите кај пациенти со бенигни тумори и здрава популација. Исто така, постои и позитивна корелација помеѓу концентрацијата на IL-33 и големината на туморот и стадиумот на болеста (5).

Целта на нашето истражување е да се утврди IL-33 како потенцијален серумски, односно саливарен биомаркер за туморите на паротидни жлезди.

Истражувањето во рамките на оваа докторска дисертација преставува проспективна рандомизирана клиничка студија, за утврдување на серумски и саливарни вредности на IL-33 кај пациенти со тумори на паротидни жлезди и контролна група испитаници. Истата, воедно претставува и пилот студија која ја анализира концентрацијата на IL-33 во салива кај пациенти со тумори на паротидни жлезди, во споредба со неговата концентрација кај здрави испитаници.

Согласно однапред поставените инклузиони и ексклузиони критериуми, во истражувањето беа вклучени 120 испитаници на возраст >14 години. Примерокот беше базиран на методот на прост случаен избор (random sampling). Земени се примероци од венска крв (2 ml) и салива кај 62 испитаници–пациенти со целната саливарна патологија (49 пациенти со бенигни тумори, односно 13 пациенти со малигни неоплазми), непосредно пред хируршката интервенција и примероци од 58 контролни испитаници.

За евалуацијата на пациентите согласно целите на истражувањето користени беа податоци од достапната медицинска документација, историјата на болеста, клиничките согледувања на истражувачот и резултатите од имунолошки анализи за IL-33 одредувани со мултиплексна ELISA сендвич метода кај примероците од серум и салива за секој испитаник.

По статистичката обработка на податоците, добиените вредности за дијагностичка ефикасност на IL-33 во серум покажаа недоволна, односно несигнификантна дијагностичка ефикасност на IL-33 во салива.

Со оглед на фактот дека станува збор за истражување за кое се уште нема доволно податоци во досегашната литература (тоа се однесува особено на анализа на вредностите на IL-33 во салива), неопходна е дополнителна и пообемна инвестигација на оваа тема, за да се имплементираат серумскиот, односно саливарниот IL-33 како потенцијални биомаркери во дијагностичката процедура на туморите на паротидните жлезди.

**2. ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД**

**2.1 ЦИТОКИНИ**

Во текот на последните неколку години во подем е проучувањето на механизмите одговорни за имунолошка регулација на растот на туморите на клеточното и молекуларно ниво. Инфилтрацијата на туморите со различни видови имуни клетки резултира со продукција на цитокини кои имаат непосредно влијание на клетките на туморот и предизвикуваат клеточни промени на паренхимот, кои што промени ја диктираат прогнозата и конечниот исход на овој вид неоплазми. Проучувањето на молекуларните карактеристики на имунолошкото микропружување на туморите на саливарни жлезди се уште е на незавидно ниво. Познавањето на функциите, реципрочното и спротивно дејство на имуните клетки и молекули, отвара можности за нови модалитети во имунолошкиот третман на овие неоплазми, насочени токму кон овие молекули, односно нивните рецептори.

Virchow, таткото на модерната патологија, 1863 година укажува на тоа дека, на создавање и пролиферација на малигни клетки претходи хронична инфламација и инфекција. Неговиот заклучок се темели на хипотезата според која некои воспалителни медијатори овозможуваат пролиферација на малигни клетки, како и на веќе потврденото присуство на леукоцити во неопластично ткиво (6).

Други податоци пак сугерираат дека причина за туморогенеза се спорадични или наследни мутации на гени одговорни за процесот на диференцијација на клетките, регулација на клеточниот и циклус или програмирана клеточна смрт (апоптоза). Хроничната инфламација и цитокините само ја фаворизираат веќе иницирината промена кај клетките, односно потикнуваат малигна транзиција (7,8).

Имунолошкиот одговор на организмот е детерминиран од страна на регулатори на вродениот имунитет - антиген-презентирачки клетки (макрофаги, моноцити, дендритични клетки, гранулоцити, маст клетки и NK клетките) и регулатори на стекнатиот имунитет - Т и В лимфоцити.

Микросредината на туморите е хетерогена, составена од миелоидна (вроден имунитет) и лимфоидна (стекнат имунитет) компонента. Не сите клетки кои ја сочинуваат миелоидната компонента имаат антитуморогено дејство. Напротив, некои од нив го потенцираат растот на туморот, неговата инвазивност, потенцијал за метастазирање, како и способноста да го избегнат имунолошкиот одговор на организмот и конвенционалната терапија (9,10).

Од друга страна пак, акутната активација на В клетките има улога во ерадикација на неопластичните клетки, односно индуцира регресија на туморот преку секреција на антиген-специфични имуноглобулини.

Анти-туморогено е и дејството на CTLs за време на акутниот одговор, додека, сосема парадоксално, хроничната активација на В клетките го потенцира растот на туморот (11,12).

Хронично активираниот хуморален имунитет и инфилтрацијата со Th2 клетки, исто така го фаворизира растот на туморот и прогресијата на болеста (12).

Цитокините претставуваат растворливи протеини со мала молекуларна маса (≈6–70 kDa), а претставуваат продукт на секреција на различни видови на клетки: лимфоцити, макрофаги, натурал килер (NK), маст клетки и стромални клетки. Цитокините се важни медијатори во комплексната мрежа на реакции во рамките на имунолошкиот систем (13,14).

Тие имаат влијание речиси на секој биолошки процес: ембриогенеза, патогенеза на болести, неспецифични и специфични одговори на антигени, когнитивни функции , дегенеративни процеси при стареење. Цитокините исто така влијаат и на диференцијацијата на матичните клетки, ефикасноста на вакцините и отфрлањето на алографти (15).

Одговорни се за регулација на динамиката на матурацијата, растот и ефикасноста на имуните клетки; всушност претставуваат детерминанти на здравјето воопшто (16,17,18).

Различни видови клетки можат да продуцираат еден вид на цитокин, кој пак може да дејствува исто така на повеќе видови на клетки, стимулирајќи мноштво биолошки активности (19).

Врз основа на тоа од кој вид на клетки потекнуваат, цитокините се класифицирани во тип 1 цитокини, произведени од страна на кластер на диференцијација CD4+ T‐хелпер 1 (Th1) клетки, односно IL‐2, IL‐12, IFN‐γ и TNF‐β; и тип 2 цитокини, произведени од страна на CD4+ Th2 клетки, односно IL‐4, IL‐5, IL‐6, IL‐10 и IL‐13 (19). Зависно пак од нивната улога се поделени се на про и анти-инфламаторни (19). Балансот помеѓу генетски детерминираната експресија на про-инфламторните и анти-инфламаторни цитокини и ефектот од нивното дејство го одредува исходот на болеста (20).

Про-инфламаторните цитокини како што се IL‐1β, IL‐6, IL‐8, IL‐12, TNF‐α и интерфероните, се акцелератори на инфламаторните реакции со цел да ги стимулираат имунокомпетентните клетки. Анти-инфламаторните пак цитокини, како што се IL‐4, IL‐6, IL‐10, IL‐11, IL‐13, IL‐1 рецептор антагонист (IL‐1RA) и TGF‐β(трансформирачки фактор на раст-бета), влијаат инхибиторно на инфламацијата и супресивно врз имунокомпетентите клетки (21).

Ваквата класификација на цитокини на про и анти-инфламаторни, нуди поголема можност за разбирање на реакциите за кои што тригер претставува имунолошкиот одговорот на организмот.

Еден цитокин може не само да биде произведен од различни видови клетки, туку и да има и различна, односно, двојна улога, про и анти-инфламаторна (како на пр. IL‐6, IL-33) (22). Про-инфламаторните цитокини иницираат автоимуна инфламација, додека анти-инфламаторните ја забрзуваат регресијата на инфламацијата и опоравувањето од акутната фаза на автоимуното заболување (23).

Про-инфламаторните цитокини поседуваат имуни карактеристики кои му се од корист на организмот во борба против бактерии или други микроорганизми во клеточното опкружување во дадениот момент, односно во ендогената флора на кожата и интестинумот(20). Про-инфламаторните цитокини кои ги ослободуваат макрофагите имаат круцијална улога во борба против инфекцијата (24). Макрофагите се прва одбрамбена линија против бактериската инфекција и всушност се одговорни за иницијација на имунолошкиот одговор на организмот. Стимулирани од страна на бактериите, продуцираат про-инфламаторни цитокини, како што се IL‐1, IL‐6, IL‐8, IL‐12, IL‐18, IFN‐α*/*γ и TNF‐α. Овие цитокини меѓусебно се поврзани и координирано се ослободуваат од активираните макрофаги и го модулираат имунолошкиот одговор на организмот (25).

Интензивен про-инфламаторен одговор доведува до хронична инфламација и влијае негативно на биолошката хомеостаза и може да резултира со заболувања како што се малигните заболувања (26), дијабет (27), кардио-васкуларни заболувања (28), гастроинтестинални заболувања (29), Паркинсонова болест (30) и болести карактеристични за поодмината возраст (31).

Автоимуните заболувања (32,33) претставуваат состојби, во кои имунолошкиот систем ги напаѓа сопствените клетки. Про-инфламаторните интерферони се есенцијални за развиток на автоимуни болести. Докажана е улогата на IFN‐γ во патогенезата на автоимуните заболувања и неговото влијание на поврзани со нив коморбидитети и несакани ефекти од терапевтски интервенции со или без присуство на малигнитет (34,35).

Анти-инфламаторните цитокини како што се антагонистот на рецепторот на IL‐1, потоа IL‐4, IL‐6, IL‐10, IL‐11, IL‐13, IL-35 и TGF‐βпретставуваат имунорегулаторни молекули кои што ги инхибираат интензивните инфламаторни одговори, предизвикани од про-инфламаторните цитокини (36,37,38).

Во физиолошки услови, овие цитокини ги лимитираат потенцијално штетните ефекти, кои можат да се јават при про-инфламаторните реакции.

Од друга страна пак, во патолошки услови, анти-инфламаторните медијатори, можат прекумерно да компензираат и да дејствуваат супресивно врз имунолошкиот одговор, создавајќи услови за системска инфекција на организмот (36,39).

Имунолошкиот систем дејствува како ,,меч со две острици” , кој што може или да дејствува протективно или да има штетно влијание, кога станува збор за диференцијација помеѓу сопствено и туѓо, односно да дејствува деструктивно врз она што организмот не го препознава како сопствено. Инфламацијата претставува комплексен биолошки одговор на организмот, чија што регулација е под влијание на балансот помеѓу инфламаторните активности на цитокините (про и анти-инфламаторни). Нарушениот баланс помеѓу ткивната хомеостаза и инфламаторните цитокини, има негативно влијание врз здравјето (40). Со цел, да се направи супресија на неповолен имунолошки одговор, администрирање на рекомбинирани анти-инфламаторни, односно неутрализација на про-инфламаторни цитокини, може да обезбеди превенција или да делува конкретно, како терапија (41,42,43,44). 

Абнормална или зголемена продукција на цитокини како на пр. за време на цитокинска бура, доведува до откажување на финкцијата на еден, повеќе органи и летален исход (Синдром на цитокинска бура-одговорен за големиот број смртни случаи за време на пандемијата со COVID‐19 (45,46).

Цитокините освен што претставуваат медијатори на имунолошкиот и инфламаторен одговор, преку комплексна мрежа на реакции и се потенцијални биомаркери за многу заболувања.

**2.2 ЦИТОКИНИ-КВАНТИТАТИВНА АНАЛИЗА**

Нивоата на цитокини претставуваат есенцијални индикатори за евалуација на некое клиничко заболување. Нивните варијации во различни телесни течности (серум, салива, пот), обезбедуваат вредна информација во врска со дијагнозата, стадиумот, односно прогнозата на болеста. Точното одредување на нивоата на цитокини претставува важна информација од клинички аспект, за мониторирање на имунолошкиот статус на пациентите, односно прилагодување на терапијата за различни заболувања, како што се астма (47), атеросклероза (48), малигни заболувања(49), депресија (50), кардио-васкуларни заболувања (51), СИДА (52),бубрежни заболувања (53), сепса (54), реуматоиден артрит (55) и други хронични заболувања (56).

Во пракса, прецизно одредување на нивото на цитокини претставува предизвик, затоа што нивниот квантитет е исклучително низок, динамиката на нивната секреција не е константна (57) и имаат краток полуживот (58).

Заради исклучителната комплексност на мрежата од реакции во кои земаат учество, одредувањето на квантитетот на цитокините се уште претставува предизвик (59).

Одредување на квантитетот на цитокини има сигнификантна вредност и во клиничката медицина и биологија, затоа што нивоата на истите ги квалифицираат физиолошките и патолошки процеси и можат да бидат употребени како за дијагноза, така и за третман на многу заболувања.

Каква е улогата на цитокините во клиничката пракса најдобро може да се опсервира од перспектива на нивното анти, односно про-инфламаторно влијание (60).

Најчесто користени методи за одредување на квантитетот на цитокини се: ELISA и PCR.Овие методи се релевантни, но бараат многу време, специфични лабораториски инструменти, обучен персонал, исто така и долго време на подготовка на примерокот (преку шест часа) и високо ниво на комплексност при ракување со примерокот. Следствено, постојат неисполнети критериуми за реализација на чувствителни селективни и брзи платформи за квантитативна анализа на цитокини во реално време, неопходна за предвидување на текот на болеста или мониторинг на ефектот на третманот (57). Заради горенаведеното, биосензорите привлекуваат големо внимание и нивната употреба станува се поголема (61,62,63).

Тековните истражувања се насочени во правец на откривање имуносензори за детекција на цитокини на интра, односно, екстрацелуларно ниво (57) особено во дијагностиката на инфективни заболувања и скринингот на лекови (64).

Зголемен е исто така и интересот за Аптамери, заради можноста за нивна повторна употреба (63). Освен имуносензори (65,66,67) и аптасензори (68,69),постојат и други платформи за квантификација на цитокини,како што се наносензори (70,71), медицински апарати кои што се имплантираат (67,72,63,73), Point‐of‐care дијагностика (68), ин виво мониторинг во реално време (74), интрацелуларен биоимиџинг (75) како и екстрацелуларна детекција (76).

Според Heney и Whicher многу фактори влијаат врз квантификација на цитокините во биолошките течности: квалитетот на анализирање, однесување на цитокините во биолошки услови, во смисла на протеини што се врзуваат за истите, инхибитори или нивни растворливи рецептори, интерференции во матриксот на биолошките примероци кои можат да бидат причина за лажно позитивни резултати, стандардизирање на анализите, што претставува главен проблем во постапката на анализирање на протеините воопшто (77). Дополнително, ракувањето со биолошките примероци исто така влијае врз детекција на цитокините при мерењата, од моментот на собирање на примерокот до моментот на анализа во лабораторија (78). Понатаму, краткиот полу-живот на цитокините, нивното врзување за солубилни рецептори, како и нивното можно разградување, влијае н прецизноста на мерењата, анализи и интерпретација (79).

Цитокините се мерливи во различни телесни течности, како што се крв, салива, солзи, урина и столица. Крвта како медиум претставува рефлексија на состојбата на клетките,ткивата, органите и телото како целина. Анализа на нивоата на цитокини во плазма или серум е од големо значење за дијагноза на болеста, затоа што и суптилни промени во квантитетот, имаат влијание врз состојбата на имунолошкиот систем (80). Како и да е, познато е дека повеќето цитокини имаат краток полу-живот ин виво и се подложни на брза деградација за време на собирање примерокот и негова подготовка. Тоа би можело да резултира со лажно негативни резултати, доколку не е применет адекватен пристап при собирање на примерокот (81).

Серумот и плазмата се третираат различно по собирање на примерокт. Серумот претставува растворлив дел од коагулираната крв и се изолира по коагулација на крвта. Во тек на процесот на коагулација, во серумот може да бидат ослободени IL‐1 и IL‐6, како резултат на активација на тромбоцитите. Плазмата пак, претствува растворлив дел од некоагулираната крв (82). Пред да биде изолирана плазмата од крвта, можна е секреција на цитокини од страна на леукоцити in vitro, процес кој што го менува нивото на цитокини во плазмата (83). За да биде изолирана плазмата од крвните клетки, се користат различни антикоагуланти како на пр., EDTA и Литиум/натриум хепарин, што резултира со инхибиција на коагулацијата и активација на комплемент системот. Истражувањата сугерираат дека употребата на разни видови антикоагуланти, контаминацијата на инструментите со ендотоксини, може да има најголемо влијание на концентрацијата на цитокини во плазма или серум и да резултира со лажно позитивни или негативни резултати (84).

На пример, хепаринот, може да индуцира ослободување на цитокини од моноцитите. Литиум хепаринот и натриум цитратот се покажало дека влијаат на нивоата на IL‐6 и TNF‐α, (85) како резултат на ослободување на цитокини од страна на антикоагулантот , особено кога станува збор за плазма третирана со хепарин, но не и кај плазма третирана со EDTA. Friebe и Volk укажуваат дека нивоата на TNF‐αи IL‐8 остануваат стабилни во EDTA плазма, а се покачуваат во плазма третирана со хепарин (86). Нивоата пак на IL‐6 остануваат константни во тек на осум часа при употреба и на двата вида на антикогуланти. Повисоки вредности на цитокините во серум во споредба со вредностите во плазма, укажуваат на тоа дека процесот на коагулација индуцира ослободување на цитокини (87,88).

Колекција на плазма со употреба на EDTA резултира со постојаност во конечните резултати, најблиска до резултатите добиени со обработка на серум. Всушност плазмата третирана со EDTA дава најмеродавни резултати во смисла на стабилноста (86). Дополнително, брзата подготовка на примерокот секогаш се препорачува, иако секогаш постои временска разлика помеѓу собирањето примерок и анализата.

Со цел стандардизирање на постапката, многу студии го имааат истражувано начинот на чување на земениот примерокот и влијанието на истото врз концентрацијата на цитокините. Cohen и соработниците (83) го имаат евалуирано влијанието на конзервирање на примерокот врз концентрацијата на IL‐6, IL‐10, IFN‐γ и IL‐2 во плазма. Нивните истражувања резултирале со намалена концентрација на цитокини кога примерокот се чува на собна температура во споредба со температура од 4 степени Целзиусови. Студија на Vincent и соработниците го евалуирала ефектот на стабилност на цитокините во однос на времето пред замрзнување на серумот и резултатот е компариран со резултатот од примероци на плазма земени од пациенти со Системски лупус (90). Во оваа студија, примероците на плазма и серум биле чувани на температура од 4 степени Целзиусови, пред да бидат замрзнати. Единаесет од дванаесет примероци, биле стабилни во период од 0 до 30 дена пред замрзнување, со исклучок на CCL19 кој има покажано висок степен на распаѓање веќе од четвртиот ден по земањето на примерокот на температура од четири степени Целзиусови. Нивоата на цитокини биле постабилни во несепариран серум, споредбено со оние во плазма за повеќето аналити со исклучок на IL‐37 кој покажал поголема стабилност во плазма. Според тоа, оваа студија сугерира максимум 3 дена чување на примерокот на несепариран серум на температура од 4 степени Целзиусови. Valaperti и соработниците, ја анализирале варијабилноста на нивоата на цитокини во крв пред и по сепарација на крвните клетки, со цел да се воспостави протокол за конзервирање на примероците кој најповолно би влијаел на конечниот резултат (91). Ова истражување покажало дека повеќето цитокини се стабилни некое време на собна температура по земањето на примерок. Се препорачува да соберената крв веднаш да се процесира и замрзне за да се избегне добивање на лажно позитивни резултати, податок кој го докажале и Panicker и соработниците кои го проучувале ефектот на имедијантно замрзнување на примероци од цервикален мукус (81).

Simpson и соработниците ја проучувале стабилноста на 33 цитокини, кога примероците биле чувани на различни температури, односно биле подложени на повторувачки циклуси на замрзнување и одмрзнување (92). Проценка на стабилноста при криопрезервација е од големо значење, заради честата употреба на претходно замрзнувани примероци. Нивоата на цитокини, можат да бидат стабилни, покачени или намалени, по повеќекратно замрзнување и одмрзнување (93). Генерално, повеќето цитокини се стабилни до најмногу три циклуси на криопезервација. Jae и соработниците го проучувале влијанието на повеќекратно замрзнување и одмрзнување врз концентрацијата на различни цитокини во плазма и серум, односно докажале дека концентрациите на IFN‐γи IL‐8 се стабилни во плазма и серум (94). Како и да е по повеќе од три циклуси, концентрациите на некои цитокини значително се менуваат (95). По анализа на ефектот на замрзнување и повторно одмрзнување на со EDTA и плазма третирана со цитрат, Henno и соработниците даваат податок дека нема сигнификантна промена во нивоата на цитокини, до три циклуси на замрзнување, односно одмрзнување (96). По шест такви повторувања пак било евидентирано мало намалување на концентрацијата на IL‐1β, односно покачување на концентарцијата на CCL5 во плазма третирана со EDTA. Колку е помал бројот на повторувања на замрзнување и одмрзнување, толку е поголема стабилноста на концентрацијата на цитокини во примероците.

**2.3. IL-33**

IL-33 припаѓа на групата цитокини од IL-1 фамилијата. Сите припадници на оваа фамилија цитокини се важни регулатори на вродениот и стекнат имунитет, играат клучни улоги во одбрана на организмот од инфекции, повреда, инфламации и стрес.

Прв пат, IL-33 бил наречен “DVS27,” ген препознаен кај вазоспастични мозочни артерии по субарахноидално крварење (97), односно како нуклеарен фактор кај венули богати со ендотел-NF-HEV, кој бележи експресија во нуклеусите на ендотелните клетки (98). Во 2005 година, DVS27 е преименуван во IL-33 откако е докажана β-детелинка структурата во некои негови секвенци, структура карактеристична за IL-1 и FGFL протеини, односно, тродимензионалната структура на IL-1 налик доменот на човечки IL-33 ја има идентичната Beta-детелинка структура, карактеристична за IL-1alfa, IL-1 beta и IL-18 (99,100).

Во рамки на истатa, дванаесетте Beta нишки се аранжирани во по три псевдо повторувања (99). Истата година, докажано е и дека карбокси терминалниот дел од човечки NF-HEV протеин (амино киселини 112 до 270), покажува тридимензионална структура налик на IL-1 фамилијата цитокини и функционира како цитокин кој иницира Тип 2 имуно реакција преку активација на ST2 (IL-1 receptor-like-1), орфан рецептор за цитокините од IL-1 фамилијата. IL-33, денес веќе е јасно дека е 11-ти член на IL-1 фамилијата на цитокини (101) во чиј состав влегуваат и IL-1, IL-18, а од неодамна и IL-36 и IL-37 (102).

Човечкиот IL-33 ген бележи распон > 42kb, содржи 8 егзони и е лоциран на деветтиот хромозом ( 9p24.1)

Промотор за главната човечка IL-33 mRNA-форма (NM\_033439; 2718 нуклеотиди) се наоѓа нагорно во однос на неконвертираниот егзон (егзон 1 или 1а), односно 20 kb нагорно на егзон 2 кој што го содржи кодонот за иницијација AUG (103,104).

Впечатливо е дека за разлика од останатите цитокини во IL-1 фамилијата, IL-33 е локализиран во нуклеусот на човечки епителни и ендотелни клетки (98) и култивирани мастоцити добиени од коскена срцевина кај глувци (105). Локализиран е во јадрото благодарение на неговата терминална амино секвенца, односно, поврзан е со хроматинот преку хомеодоменот, односно helix-turn-helix-like motif-от (106,107). Тој е активен во нормални човечки кератиноцити, ендотелни клетки и фибробласти и содржи елемент кој одговара на стимулација со интерферон (ISRE) и неколку места за активирање на гама интерферон (GAS) (104).

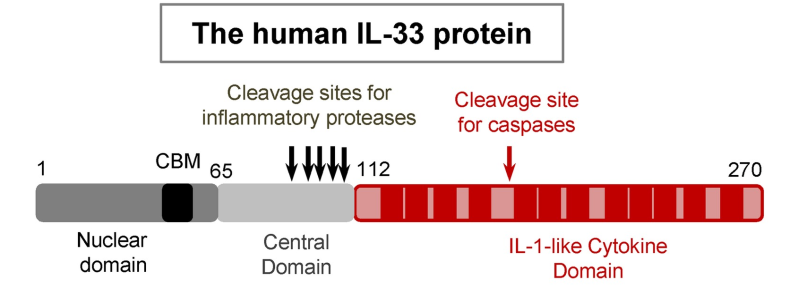
Алтернативна егзон 1 секвенца (егзон 1б), лоцирана 4,6 kb нагорно од егзон 2, која

кореспондира на алтернативен промотор е опишана како кај луѓето така и кај глувците (104,108).

Секвенците за старт на транскрипција се лоцирани подолу од TATA box секвенците и кај двата промотори (108).

Секвенцата со амино киселини на IL-33 е најблиска до IL-18 во споредба со останатите членови на IL-1 фамилијата на цитокини (101).

**2.3.1 IL-33 ПРОТЕИН**



**Слика 2**. Човечки IL‐33 протеин

IL‐33 протеинот е составен од два еволутивнo сочувани домени, N ‐ терминален нуклеарен домен и C ‐ терминален налик на IL ‐ 1 домен, одделени меѓусебно со дивергентен централен дел . Човечкиот протеин IL‐ 33 покажува 58%, односно 52% идентичност со над 270 резидуи со соодветните кучешки,односно глувчешки ортолози (98).

Теоретски, молекуларната тежина (MW) на прекурсорот на човечки IL‐33 е 30759 Da и неговата изоелектрична точка (pI) е 8,89. Доменот, налик на IL-1 цитокин домен е многу кисел (аа 112a270, MW = 17 994 Da, pI = 4,80) сличен на IL ‐ 1α (pI = 5,3), додека терминалниот дел N е базичен (аа 1‐111, MW = 12783 Da, pI = 10,28).  
N ‐ крајниот дел од IL ‐ 33 содржи мотив за врзување на хроматин (CBM, аа 40a58) (107) и предвидена бипартитна секвенца за нуклеарна локализација (NLS, аа 61-78) (98).

N ‐ терминалниот домен (аа 1‐65), кој содржи IL ‐ 33 CBM, е неопходен и доволен за нуклеарно таргетирање на со епитоп-означениот (GFP-фузиран) IL‐33 во човечки клетки (106), но не е исклучена и можноста, бипартитната NLS да е исто така потребна за таргетирање на нуклеусот. Само заради структурните сличности, иницијално се сметало дека N-терминалниот домен се состои од helix-turn- helix DNA- binding домен (98).

Но, подоцнежните студии покажуваат дека IL-33 се поврзува со нуклеарниот хроматин преку CBM- протеин-протеин интеракција (107).

IL-33 претставува лиганд за ST2 рецепторот, исто така познат и како Interleukin 1 receptor-like 1. Постојат четири изоформи на ST2 - sST2, ST2L, ST2V и ST2LV. Растворливaта (sST2, позната и како IL1RL1-a) и трансмембранската (ST2L, исто така позната како IL1RL1-b) форма произлегуваат од двоен промотор систем ,заради што имаат различна mRNA експресија (109,110,111).

Kaj sST2 недостига трансмембранскиот, односно цитосоличниот домен, карактеристични за ST2L, а вклучува, уникатна за себе С-терминална секвенца од девет амино киселини (112) .

Структурата на ST2L е идентична на IL-1 рецепторите. ST2V и ST2LV се две варијанти на ЅТ2, односно губењето на третиот Ig-мотиф и aлтернативното спојување за С-терминалниот домен на ST2, резултира со уникатен, хидрофобен терминален дел, кој што е во суштина карактеристичен за ЅТ2V (113), додека со губење на трансмембранскиот домен на ST2L, настанува ST2LV (109).

Eкспресија на ST2L е постојана и карактеристична за хематопоетските клетки, додека клетките на интегументот, (фибробласти, ретина, мамалното и остеогено ткиво) покажуваат експресија на ѕЅТ2 (110,114). ST2 покажува постојана експресија кај ILC2 клетките, согласно со неговата улога во тип 2 имунолошкиот одговор (115,116,117). Исто така, ST2 покажува висока експресија и кај маст клетките и AAM.

По стимулација со UV радијација, односно проинфламаторни цитокини (TNF, I-1 alfa, IL-1 beta), на дермално ткиво кај глувци, истото покажува експресија на ѕЅТ2. За разлика од глувците, кај човечки ткива, експресијата на ѕЅт2 е постојана и вообичаена (118).

ST2V покажува експресија на клетките на гастроинтестинлниот тракт (нема експресија на ST2V на ткивата на црниот дроб и срцето, односно конфокална микроскопија покажува негова редуцирана локализација во плазма мембраната (119).

Експресија на ST2LV се уште не е потврдена кај човекот.

Екстрацелуларниот дел од рецепторот се состои од три т.н. Ig-like домени. Интрацелуларниот дел се карактеризира со TIR домен неопходен за сигнализација преку адаптерот MyD88. TIR доменот присутен во сигналните рецептори на семејството IL-1 е идентичен со TIR доменот на сите т.н. Toll-like рецептори. ТIR доменот има клучна улога во борбата против микроби, ткивни повреди, претставува акцелератор на вродениот имунитет и воспаленија. Откако IL‐33 ќе се врзе за трансмембранскиот ST2 (ST2L), истиот корелира со IL‐1RAcP, ко-рецептор идентичен и за останатите членови на IL-1 семејството. Комплексот IL‐33/ST2/IL1RAcP потоа предизвикува сигнализација преку MyD88, IRAK1 и IRAK4 кинази и TRAF6, што кулминира со активирање на MAP кинази и NFκB фактор за транскрипција.Трансдукција на сигналот по врзувањето на IL-33 за ST2L рецепторот е идентична со трансдукција на сигналот предизвикана од IL-1 и IL-18. Различната експресија на ST2, IL‐1R и IL‐18R на целните клетки е клучна за да се објаснат уникатните биолошки ефекти на IL‐33. ST2 всушност претставува функционална компонента клучна за биоактивноста на IL-33, додека sST2 претставува т.н. “decoy” рецептор за IL-33, налик на IL-1Rs за IL-1 (120, 121, 102). Кај некои видови клетки можна е трансмисија на сигнали и преку активација на ERK. Интересно на пример, кај TRAF6-дефициентни ембрионални клетки кај глувци, ERK трансмисијата на сигнали е активна независно од сигнализирањето (122). IL-33 претставува медијатор во трансмисијата на сигнали и на други модули, кои најверојатно се специфични за поединечни клетки. Продукцијата на IL-6 и IL-13 под влијание на IL-33, на пример е под директно влијание на ERK1/2 и PI3K трансмисија на сигнали (123).

Во човечки ендотелни клетки од умбиликус, IL-33 преку модулот ST2/TRAF6/PI3K/Akt/eNOS индуцира продукција на азот монооксид што резултира со зголемена васкуларна пермеабилност и ангиогенеза (124).

IL-33 исто така има улога и врз животниот век на остокластите, односно стимулира остеокластогенеза од CD14(+) моноцити на тој начин што индуцира фосфорилација на SYK, PLCγ и GAB2, а воедно ја зголемува и експресијата на факторите за диференцијација на остеокласти, вклучувајќи ги тука TRAF6, c-Fos, NFATc1, помеѓу другите неопходни за развиток на остеокласти (125).

Од друга страна пак, две други студии пак даваат податоци за анти-остеокластогенетскиот ефект IL-33/ST2 оската, каде што IL-33 ја зголемува експресијата на про-апоптотичните молекули во клетките на коскената срцевина (126) и врши репресија на факторите за диференцијација на остеокласти како што е NFATc1(127).

Кај ембрионални фибробласти IL-33 ја активира JAK2, која пак индуцира NF-κB активација; како и да е MAPK модулот за трансмисија на сигнали, вклучувајќи ги ERK, JNK и p38 остануваат интактни (128).

Во маст клетките, вкрстено активирање на c-Kit од страна на IL-33R резултира со фофорилација на c-Kit во Y721, како и фосфорилација на ERK1/2, JNK1, PKB и STAT3. Инхибиција на c-Kit во маст клетките резултира со пореметена трансмисија на сигнали од страна на JNK1/2 и ERK1/2 модулите, што сугерира дека регулацијата е под директно влијание на c-Kit (129).

Во нормални епителни клетки и оние на карцином на дојка, JB6 Cl41, MDA-MB231 и MCF7 клетки, IL-33 временски и зависно од дозата ја зголемува фосфорилацијата на MAP3K8 во S400 преку ST2-COT (MAP3K8) интеракција (130).

Во суштина, IL-33 индуцира промени во фосорилацијата на молекулите инволвирани во трансмисија на сигнали под медијаторство на Rho (131).

IL-33 индуцира активација и нуклеарна транслокација на цитоплазмитичниот NFκB1 протеин во ендотелните клетки и срцеви фибробласти што резултира со продукција и ослободување на IL-6 и MCP-1 (132,133).

Во миофибробласти на панкреас и ембрионални фибробласти кај глувци, IL-33 стимулира експресија IL-6, IL-8, MCP-1 и MCP-3, додека во Th2 cells, IL-33 стимулира експресија на IL-4, IL-5 и IL-13 (122).

Во макрофаги и човечки моноцити, IL-33 преку ERK1/2, JNK и PI3K-AKT модулите за трансмисија на сигнали, ја редуцира експресијата на ADAMTS фамилијата на металопротеази (134).

ST2 рецепторот е идентификуван како инзвонреден маркер за ризик од стероид-резистентно GVH заболување и морталитет по трансплантација на алогени хематопоетски стем клетки (135). ST2 покажува изразена експресија кај алореактивни T клетки, така што, донор Т клетки дефицитарни на ST2 бележат редуцирана продукција на IFN-γ, зголемен леталитет како резултат на GVH заболување и изразени патолошки промени во гастроинтестиналниот тракт (136).

IL-33 стимулира активација на факторите за транскрипција во туморските клетки, кои пак од друга страна се одговорни за квалитетот и квантитетот на инфламаторното микроопкружување на туморот(137).

Врската помеѓу лигандот IL-33 со неговиот рецептор, индуцира секреција на разни хемокини и про-инфламаторни цитокини, неопходни за регулација на локалниот и системски имунитет (138).

Дополнително, ST2 формира комплекс со друга молекула од IL-1 фамилијата на рецептори т.н. “single Ig IL-1R-related molecule –SIGIRR (односно Toll IL-1R8 [TIR8])” (139). TIR8 претставува негативен регулатор на имунолошки одговори чии што медијатори се IL-1R и Toll-like receptor (TLR) (140). Дендритски клетки дефицитарни со TIR8 манифестираат поинтензивен одговор по стимулација со IL-1, IL-18 и агонисти на TLR (141). Исто така, дефициентни со TIR8 Th2 клетки,манифетираат зголемена продукција на Th2 тип на цитокини, како одговор на стимулација со IL-33 (139). По стимулација на IL-33, екстрацелуларната и интрацелуларна TIR секвенца од SIGIRR формира комплекс со ST2 во HEK293 клетки кои што подлегнале на трансфекција со hST2, по што SIGIRR (TIR секвенцата) го инхибира процесот на сигнализација под влијание на IL-33, токму преку неговата интеракција со новоформираниот комплекс од рецептори (139).

За разлика од IL-33R1, IL-33R2 дејствува како негативен регулатор на IL-33.

Ендотелот претставува главен клеточен извор на IL-33, во човековото тело во нормални услови (106,119,142).

Кај повеќе од 50 анализирани (здрави) човечки ткива, IL-33 покажува постојана и богата експресија во нуклеусите на ендотелните клетки на поголеми и помали крвни садови (142) дури и вон услови на хомеостаза. Не само во ендотелните, нотирани се високи вредности на IL-33 во нуклеусите на епителните клетки. Станува збор за епителни клетки во мукозата на респираторниот, дигестивниот тракт, кожата и женскиот репродуктивен систем, како кај глувци, така и кај луѓе (142,143,144,145,146).  IL-33 бележи богата експресија и во нуклеусите на FRC клеткитe во лимфоидни органи кај луѓето (142) како и кај т.н fibroblast-like клетките во масно ткиво (147) и alfa-SMA + субепителијални миофибробласти или перикриптални фибробласти во тенкото и дебело црево (148,149,150) во состојба на хомеостаза. Во литературата, IL-33 mRNA бележи високи нивоа на експресија во мозокот и рбетниот мозок кај глувци (101). Како и да е, за време на инфламација, активирани фибробласти, fibroblast-like клетки и миофибробласти се важен извор на IL-33 протеин, посебно кај болести поврзани со ткивна фиброза. По повреда на клетките или некроза, IL-33 се ослободува од нивните нуклеуси како IL-33 fl, односно full-length протеин, кој што ектрацелуларно се обработува од протеази, ослободени од инфламаторни клетки, како што се неутрофили и маст клетки. Иако и IL-33fl формата покажува биолошка активност, неговата активна форма бележи 10 до 30 пати поголема активност. Активноста на IL-33 е регулирана од страна на неколку механизми: секвестрација во нуклеусите на кл. кои го произведуваат, инактивација со апоптотични каспази, инактивација со оксидација на цистеинските резидуи и секвестрација со помош на неговиот т.н decoy рецептор, ѕЅТ2. Во принцип, IL-33, претставува медијатор на Th-2 имуни реакции како што се астма, инфламација предизвикана од алергии и инфекции предизвикани од паразити.

IL-33 активира клетки од Тип 2 имуните реакции и инфламации од алергиска природа: ILC клетки, маст клетки, Th2 клетки, еозинофили, базофили, дендритични клетки и ААM (151,152,153).

ILC се GATA-3 зависни, Lin- негативни, вродени лимфоидни клетки, кои продуцираат големи количества на Th2 цитокини-IL-5, IL-13, како одговор на IL-33 (154,155,156,157).

Значи, IL-33 игра важна улога во одржувањето на ткивна хомеостаза преку Treg клетките и ILC2.

IL-33 дејствува стимулативно врз клеточниот имунитет преку ефекторните Т клетки, вродените лимфоцити и миелоидните клетки, односно влијае врз клеточниот имунитет во тек на инфекција, односно хиперсензитивност. Иако патохистолошката улога на IL-33 се уште не е дооволно позната, она што се знае е дека, ин витро, IL-33 се врзува за ацидната компонента на димеричниот хистон, H2A-H2B, на површината на нуклеозомите (158).

**2.3.2 IL-33 КАКО “АЛАРМИН”**

За време на одбраната на организмот од патогени, клетките специфични за вродениот имунитет ги препознаваат PAMPs директно преку Toll-like рецепторите, што резултира со индукција на локална и/или системска инфламација. Дополнително, ендогените проинфламаторни фактори, DAMPs, кои што се ослободуваат од некротичните клетки, при траума или инфекција, исто така предизвикуваат локална и/или системска инфламација, реагирајќи како ендоген сигнал за опасност, односно предвесник на соодветен имнуолошки одговор (159). На пример, HMGB1, кој што иницијално бил дефиниран како нуклеарен фактор, регулатор на транскрипција, се ослободува од макрофагите под влијание на липополисахариди, што резултира со индукција на инфламација. Исто како HMGB1, кој што претставува репрезентативен DAMP алармин, неодамнешните сознанија укажуваат на тоа дека IL-33, кој што исто така е локализиран во нуклеусот на клетките, може да ја има истата функција (160). Кај IL-33 не е неопходен процесот на матурација, за манифестирање на неговата биолошка активност, спротивно на досегашните сознанија, обработката со каспаза-1 резултира со инактивација на IL-33, а не со негова активација (161). IL-33 ефикасно се процесира под влијание на за апоптоза специфични каспази (каспаза-3 и -7), но не и под влијание на каспази специфични за инфламација (каспаза-1, -4 или -5). Бидејќи каспазите се активираат за време на апоптозата, но не и при некроза, полуживотот на IL-33 се намалува за време на апоптозата. Доследно на ова, IL-33 не подлегнува на протеолитичка обработка во некротични клетки, односно истата се манифестира само при апоптотични процеси. Од друга страна пак, познато е дека про-IL-33 се ослободува од страна на некротичните клетки без влијание на протеази како што се каспаза 1, 3, 7 и 8 и/или калпаин (105,160,161,162).

И истиот може да индуцира активација на маст клетки, кои понатаму ќе продуцираат цитокини преку IL-33R1 (162). Слично на IL-1a и IL-1b, IL-33 не поседува класична секреторна секвенца и затоа е малку веројатно да се ослободува од клетките преку класичниот пат на секреција, односно со посретство на Голџиевиоп апарат и Ендоплазматскиот ретикулум (160). Тоа значи дека, про-IL-33 ослободен од некротичните клетки при траума на ткиво, може да игра улога на DAMP алармин, во индукција на инфламацијата. Сепак останува непознато, дали и IL-33 игра улога на потентен адјувант кој би стимулирал имунолошки одговор карактеристичен за стекнатиот имунитет, заедно со другите т.н алармин адјуванти кои што се ослободуваат за време на некроза.Овие механизми обезбедуваат имунотолерантност за време на апоптоза, односно спречуваат ослободување на IL-33 во неговата активна форма. Молекуларниот механизам со кој IL-33 се ослободува од клетките во неговата активна форма се уште не е доволно проучен. Ин виво, некроптозата се карактеризира со високи вредности на IL-33. Но, клетките кои подлегнуваат на некроптоза не продуцираат IL-33. Тие всушност индуцираат негова продукција од страна на други клетки (163,164). Фактот кој говори дека интактна неуклеарна секвенца е неопходна за инфламација индуцирана од страна на IL-33, сугерира на тоа дека промени кои настануваат на ниво на хроматинот, всушност претставуваат причина за ослободување на IL-33 од клетките (165).

**2.3.3 ТАРГЕТ КЛЕТКИ НА IL-33**

Т регулаторни клетки (Treg cells)-IL-33 ја регулира инфламацијата која што настанува како резултат на оштетување на ткивото и дејствува позитивно врз обновување на ткивото преку Treg, ILC2, фибробластите и миелоидните клетки. Treg клетките покажуваат висока експресија на ST2 (166, 167). IL-33 е важен за акумулација и животниот век на Treg клетките во дебелото црево и масното ткиво и не влијае на нивната активност како супресивни клетки (167). IL-33 индиректно влијае врз пролиферацијата на Treg клетките преку дендритичните клетки и ILC2 клетките (168,169). Сигнализацијата преку ST2 рецепторот, е од големо значење за функционирањето на Treg клетките ин виво, имајќи во предвид дека SТ2 негативни Treg клетки, покажуваат намалена способност за инхибиција на инфламацијата на дебелото црево (166).

Недостаток на IL-33 кај глувци, може да претставува предиспозиција за обезност, резистенција на инсулин и интолеранција на глукоза, кога не се мобилизираат ткивните Treg клетки и ILC2 (167). Администрација на IL-33 го спречува отфрлањето на алографт и оштетување на ткивото при инфекција, преку експанзија на Treg клетки, AAM и ILC2 (163, 169,170,171,172). IL-33 го забрзува задравувањето на раната (на кожа) преку активирање AAM и ILC2 (172,173).Th2-клетки- ST2 бележи предоминантна експресија кај Th2 клетките, но не и кај naïve T, Th1, Th17, односно Т регулаторните T клетки (174,175).

Од друга страна пак, ST2 не е неопходен за диференцијација на Th2 клетките (утврдено во истражувања кај глувци со дефицит на ST2, кај истите не се забележани промени во продукцијата на Th2 клетки) (176,177). Ин витро IL-33 не ја индуцира диференцијацијата на Th2 клетки од naïve CD4+ T клетки (178,179). Дополнително, IL-33 има улога и на хемоатрактант за Th2, но не и за Th1 клетки и кај луѓе и глувци (180). IL-33 исто така индуцира диференцијација на IL-5 позитивни, IL-4 негативни CD4+ T клетки од naïve CD4+ T клетки (179). Сепак, неопходни се дополнителни истражувања за конкретно дефинирање на улогата на IL-33 во диференцијацијата на типични и атипични Th2 клетки особено тоа се однесува на молекуларните механизми кај заболувања регулирани од страна на цитокини кои потекнуваат од Th2 клетките (како што е астма која се јавува како резултат на алергија).

МАСТ КЛЕТКИ- Маст клетките имаат најважна улога во индукцијата на имунолошки одговор под медијаторство на IgE. Маст клетки кај глувци на пример, BMCM клетки и маст клетки од сврзно ткиво на перитонеумот) и маст клетки/базофили прекурсор клетки и човечки маст клетки (клетки од папочна врвка и култивирани маст клетки добиени од матични клетки од периферната циркулација) бележат постојана експресија на ST2 (181,182,183,184). IL-33 е едниствениот цитокин помеѓу 45-те различни видови цитокини кои директно индуцираат секреција на цитоки и хемокини (IL-1β, IL-6, IL-13, TNF и MCP-1 од страна на BMCM клетки кај глувци без нивна дегранулација (185,186). Кај хумани примероци, IL-33 може да ја стимулира цитокинската и продукцијата на хемокини, да го продолжи преживувањето и клеточна адхезија кај култивирани маст клетки добиени од матични клетки од папочна врвка (183,184).

БАЗОФИЛИ- Во споредба со Th2 и маст клетките, човечки и базофили кај глувци, покажуваат значително помала експресија на ST2 на нивната површина (187,188). Под влијание на IL-33 базофилите, продуцираат цитокини, меѓу кои и Th2 тип на цитокини и хемокини, односно, ја олеснува адхезијата на клетките и екпресијата на CD11b (187,188). IL-33 во синергија со IgE индуцира дегранулација на базофилите и овозможува секреција на цитокини и поизразен имунолошки одговор од нивна страна и кај глувци и кај човечки примероци: миграција под влијание на eotaxin (187).

ЕОЗИНОФИЛИ-Иако ST2 бележи незначителна експресија на клеточната површина на еозинофилите од периферната крв, интрацелуларно се детектираат ST2 mRNA и ST2 протеин (187,189). IL-33 директно индуцира продукција на супероксид и IL-8 и ја зголемува продукцијата на IL-8, под влијание на IL-3, IL-5 или GM-CSF од страна на хумани еозинофили (189).

Како што е случај со маст клетките и базофилите, така, IL-33 ја засилува адхезијата на еозинофили со зголемување на експресијата на CD11b (187). За разлика пак од базофилите, IL-33 нема влијание врз миграцијата на еозинофили под влијание на еотаксин (187). Улогата на IL-33 во дегранулација на еозинофилите останува контроверзна, односно двојна (187,189).

НАТУРАЛ КИЛЕР(NK) КЛЕТКИ- ST2 покажува екпресија на клеточната површина на NK клетките кои што продуцираат IL-4 (NK2 клетки), но не и на површината на NK клетките кои што продуцираат IFN-γ (NK1 клетки), добиени ин витро од свежо изолирана популација на NK клетки од човечки PBM (peripheral blood mononuclear cell) клетки (190). Свежо изолирани NK клетки од човечки PBM клетки (peripheral blood mononuclear cell ) може да продуцираат IFN-γ како одговор на IL-33 само во присуство на IL-12 или IL-23, затоа што IL-12 и/или IL-23 ја зголемуваат експресијата на ST2 mRNA во NK клетките (191). Како и да е се уште не е доволно позната улогата на IL-33 во секрецијата на Th2 тип на цитокини од страна на NK клетките.

ДЕНДРИТИЧНИ КЛЕТКИ- IL-33 се смета дека го поттикнува развитокот на дендритски клетки од коскената срцевина (192). Докажано е дека дендритични клетки добиени со култивација на клетки од коскена срцевина (bone marrow-derived DCs; BMDCs) кај глувци, во присуство на GM-CSF и IL-4 покажуваат експресија на ST2 (193). IL-33 ја зголемува продукцијата на IL-6, но е и на IL-12, од страна на BMD клетки и ја зголемува експресијата на MHC-II и CD86, на клеточната површина на BMD клетките (193).

МАКРОФАГИ- Конститутивна експресија на ST2 mRNA протеин е детектирана кај макрофаги од коскена срцевина и алвеоларни макрофаги кај глувци (194,195). Растворливата форма на ST2 (sST2) пак, бележи зголемена експресија како одговор на липополисахариди и проинфламаторни цитокини како што се TNF, IL-1 и IL-6 (195,196,197). IL-33 претставува потенцијален активатор на макрофаги за време на бактериски инфекции.

**2.4 IL-33-ВОСПАЛЕНИЈА, БЕНИГНИ ЗАБОЛУВАЊА И МАЛИГНИТЕТИ**

**2.4.1 IL-33-ВОСПАЛЕНИЈА И БЕНИГНИ ЗАБОЛУВАЊА**

IL-33/ST2 врската игра и патолошка и протективна улога, односно влијае про и анти-инфламаторно, во различни патолошки процеси. Врската помеѓу лигандот IL-33 и неговиот рецептор, индуцира секреција на хемокини и про-инфламаторни цитокини, неопходни за регулација на локалниот и системски имунитет (198).

# IL-33 игра уога во патогенезата на обезитет (199). IL-33 ги активира Th2 клетките и М2-макрофаги и ја редуцира хроничната инфламација на масното ткиво (200). IL-33 влијае неповолно врз ADAMTS металопротеазите во макрофагите преку ERK-1/2, PI3Kγ/δ и JNK-c-Jun патиштата на сигнализација (201).

IL-33 влијае стимулативно на астматични и алергични инфламации на кожата, гастро-интестиналниот тракт и белите дробови, односно истите егзацербираат заради активација на базофили, еозинофили, маст клетки, дендритични клетки, макрофаги и ILC2 (вродени лимфоидни клетки) под влијание на неговиот рецептор ST2, односно Th2 клетките под чие што влијание се продуцираат цитокини од различните видови на клетки (202,203,204,205). Во ендотелните клетки, IL-33 преку ST2/TRAF6 патеката на сигнализација, ја зголемува продукцијата ICAM1 и VCAM, а воедно и ја стимулира продукцијата на азот моноксид во ендотелот. Тоа пак, од друга страна, ја зголемува ангиогенезата и васкуларната пермеабилност. Кај пациенти со астма и хронична опструктивна белодробна болест, чадот од цигари и останатите алергени, ја влошуваат нивната состојба, преку зголемена експресија на IL-33 (206).

Нивоата на солубилниот ST2 протеин и IL-33 mRNA/протеин се зголемени во серум и ткивен примерок кај пациенти со астма (191,207,208,209). Студии реализирани на ниво на геном, идентификувале полиморфизам кај ST2 и/или IL-33 гените кај пациенти со астма, што оди во прилог кон зголемена предиспонираност кон овој вид на заболување (210,211,212). Интраперитонеална или интраназална администрација на IL-33 кај глувци, индуцира инфламација со доминантна еозинофилија во пулмоналната и интестинална мукоза преку патеки на сигнализација зависни од IL-13 и STAT6 (101,213). Нивоата на солубилниот ST2 протеин и IL-33 mRNA покачени се во серум и бели дробови, кај глувци со астма при инфламација индуцирана од страна на Oвалбумин (OVA) (214,215). Сепак улогата на ST2 и IL-33 во индукцијата на инфламација на дишните патишта предизвикана од Овалабумин останува енигма.

IL-33, всушност има паракрина улога и ја зголемува експресијата на IL-6 и IL-8 во HBE и PBM на клеткитe кај пациенти со хронично опструктивно белодробно заболување преку ST2/IL-1RacP и MAPKs патишта на сигнализација (216).

Прекумерна експресија на IL-33, индуцира хронично опструктивно белодробно заболување (217) .

Пациентите со генерализирана пародонтопатија имаат покачено ниво на IL-33 во гингивалната течност и плазма (218). Лезии во усната празнина кои се последица на Лихен планус, имаат голем број на апоптотични и инфламаторни клетки, високи нивоа на IFN-γ и IL-33, во споредба со неспецифични инфламаторни орални лезии, од кои што, исто така се разликуваат и според присутната микробиота (219). IL-33 исто така бележи висока експресија кај пациенти со хроничен апикален периодонтит. Се смета дека IL-33 влијае протективно врз коскена ресорпција и се смета дека претставува потенцијална таргет терапија за третман на хроничен апикален периодонтит (220).

Експресијата на IL-33 и неговиот рецептор е зголемена во серум и примероци од саливарно ткиво кај пациенти со примарен Сјогрен Синдром (221). Во акутна фаза на Сјогрен синдромот, маст клетките реагираат на тој начин што генерираат хемиски медијатори на инфламација, фактор на туморска некроза (TNF) и други про-инфламаторни цитокини како што се IL-1 и IL-33. IL-33 предизвикува импресивни патолошки промени и инфилтрација на воспалителни клетки. Членовите на IL-1 фамилијата може да имаат паракрино и автокрино влијание, затоа што претставуваат причина за егзацербација на инфламација од автоимуна природа (222).

Во изминатата декада направени се обиди за употреба на IL-33 во третманот на атеросклероза (223), обезност, во борба против габични инфекции, како и ублажување на симптомите на експериментален увеитис кај глушец. Кога станува збор пак за инфективна патологија, како што е споменато погоре влијанието на IL-33/ST2 врската е двојно (про и антиинфламторно), зависно од причинителот, клеточното опкружување и афектираниот орган.

Неодамнешните истражувања, исто така сугерираат на нова, терапевтска улога на IL-33 во антибактериска одбрана на организмот преку мобилизација на неутрофили, на местото на инфекцијата (224).

IL-33/ST2 врската, односно експресијата на IL-33 и ST2 негативно влијае врз патологија поврзана со бактериска инфекција, како на пример при астма во детска возраст, односно септичен артритис предизвикан од Staphylococcus aureus (225,226).

Во инфламаторни лезии инфицирани со грам-негативната Pseudomonas aeruginosa, зголемена е експресијата на ST2 mRNA/протеин и експресијата на IL-33 mRNA (227,228). Администрација на растворлив ST2 кај глувци, резултира со влошување на кератит индуциран од Pseudomonas.aeruginosa (227), што сугерира на тоа дека IL-33/IL-33R патиштата играат важна улога во заштита на организмот од Pseudomonas aeruginosa.

Th1 и Th17 тип на цитокини имаат круцијална улога во имунолошкиот одговор при инфекција со Mycobacterium tuberculosis (229). ST2-дефицитарни или суфицитарни глувци не покажуваат разлика во чувствителноста кон M. tuberculosis (230), додека, SIGIRR/TIR8- дефициентни глувци покажуваат висок степен на чувствителност на M. tuberculosis (231). Ови податоци укажуваат на тоа дека IL-33, односно IL-33R1 немаат значајна улога во патогенезата на инфекцијата предизвикана од M. tuberculosis, но од друга страна имаат значајна улога во одбрана на организмот од истата.

Иако се покажало дека нивоата на солубилен ST2 се покачуваат кај пациенти со лептоспироза, се уште не е доволно позната улогата на IL-33- IL-33R патиштата во патогенезата на ова заболување (232).

Што се однесува до вирусна инфекција, IL-33 и IL-33R имаат круцијална улога за развиток на вирусно индуцирана, а предизвикана од Th2 цитокини инфламаторна еозинофилија. Кај вирусна инфекција на пример, влијанието е антиинфламаторно, благодарение на ефектот предизвикан од страна на CD8+ T клетките (233). Неопходна е акумулација на ST2+ ILC клетки, за рековалесценција од инфлуенца при вирусна инфекција во белодробно ткиво (234).

Механизмите во кои што учество зема IL-33, различно влијаат и кога станува збор за габични инфекции.На пример, IL-33, протективна улога манифестира кога се во прашање Candida специеси, односно негативно влијае кога е во прашање инфекција со Aspergillus fumigatus(235,236).

IL-33/ST2 врската влијае стимулативно врз вродениот имунитет на кожата, односно експресија на IL-33 стимулира продукција на реактивни, антимикробни кислородни и азотни специеси (237).

Како кај пациентите со астма, полиморфизам на ST2 и IL-33 гените пронајден е и кај пациенти со атопичен дерматит, ринит и риносинузит (238,239,240). Зголемена е експресијата на ST2 mRNA во кожата на глувци со контактен дерматит, по администрација на 2,4-dinitrofluorobenzene (241). Зголемени се нивоата на IL-33 mRNA/протеин кај специмени од пациенти со алергиски конјуктивит (239,242), ринит и атопичен дерматит. Горе споменатото сугерира на инволвирање на IL-33/L-33R во појавата на овој вид алергиски заболувања.

Серумските вредности на IL-33 се значително зголемени кај пациенти со анафилакса. Кај глувци, IL-33 ја влошува состојбата кај пациентите со тип Ig4 анафилакса (243).

IL-33 има улога во патогенезата на артритис индуциран од антиген (244). Покачени се нивоата на солубилниот ST2 во синовијалната течност кај пациенти со реуматоиден артрит (245), за кој се смета дека претставува автоимуно заболување регулирано од страна на Th17 клетките. Покачени се и вредностите на IL-33 mRNA/протеин во серум, синовијална течност и инфламираните лезии (106,246,247,248). Администрација на поликлонален анти-ST2 антисерум, кај глувци резултира со егзацербација на колагенски индуциран артрит (кој преставува всушност Реуматоиден артрит кај глувци) (249). Од друга страна пак, подобрување на состојбата се забележува по адмистрирање на ST2-Fc фузиски протеин и анти ST2 моноклонални антитела, кај глувци со колагенски индуциран артрит, како и кај глувци со дефицит на ST2, додека глувци третирани со IL-33 покажуваат влошување на состојбата (246,247,250). Маст клетките со експресија на ST2 се покажало дека имаат најголем ефект за влошувањето на состојбата колагенски индуцираниот артрит (246).

Дијабетес мелитус индуциран со стрептозоцин, егзацербира кај глувци дефицитарни со ST2 што сугерира на потенцијалното влијание на IL-33/IL-33R врз појавата на тип 1 дијабет (251). Кај некои пациенти со тип 2 дијабет, кој што се карактеризира со хипергликемија и хиперинсулинемија, заради резистентноста на инсулин, како резултат на хиперлипидемија се развива атеросклероза. Глувци со дефицит на Аполипопротеин E спонтано развиваат атеросклероза. Администрацијата на IL-33 дејствува стимулативно на атеросклероза кај глувци со дефицит на Аполипопротеин E со зголемување на продукцијата на IL-5 и супресија на активноста на Th1 клетките (251). Од друга страна пак, блокада на IL-33/IL-33R патиштата при третман на глувци со дефицит на Аполипопротеин E, резултира со егзацербација на болеста (251). Може да се заклучи дека IL-33 има протективна улога при појава на атеросклероза кај глувци со дефицит на Аполипопротеин E. IL-33 зема учество и во патогенезата на атеросклероза и кај човекот (252). Кај атеросклерозата, инфламаторно заболување кое што го зафаќа васкуларниот систем, се покажало дека IL-33 ја манифестира заштитната улога, на тој начин што го редуцира создавањето на атеросклеротични наслаги (201,252).

Високи концентрации на IFN-α и IL-33 во серум, можат да послужат како биомаркер за тип 1 автоимун панкретит и имунолошки заболувања базирани на IgG4. Индукцијата на ремисија од страна на преднизолон, значително ја намалува концентрацијата во серум на овие цитокини (253).

Иако солубилен ST2 протеин и IL-33 mRNA се детектирани во ендотелните клетки кај пациенти со Крон-ова болест и улцеративен колит (106,254,255) што сугерира на инволвираност на IL-33/IL-33R во индукцијата на инфламаторно заболување на дебелото црево, прецизната улога на IL-33 останува нејасна. Администрирање на декстран натриум сулфат кај глувци, резултира со појава на колит со детрукција на епителните клетки на дебелото црево, само при недостаток на T, B, NK и маст клетки(256,257,258) зависно од TLR сигналите (259). Глувци со дефицит на SIGIRR/TIR8 покажуваат поголема чувствителност за развиток на колит индуциран со декстран натриум сулфат (260,261) што укажува на тоа дека сигнализацијата преку IL-33/IL-33R2 има протективна улога кога станува збор за колит индуциран со декстран натриум сулфат. Зголемена е експресијата на IL-33 и ST2 mRNA/протеинот во инфламирана кожа кај пациенти со системска склероза (262). Неколкукратно субкутано инјектирање на IL-33 резултира со појава на фиброза на кожата, идентична на фиброза кај пациенти со системска склероза (склеродерма) (263). Појавата на кутана фиброза под медијаторство на IL-33, зависи од присуството на еозинофили, IL-13 (кој потекнува од еозинофилите), како и од Т и В клетки, но не и од присуството на IL-4 и маст клетки (263) податоци кои укажуваат дека IL-33/IL-33R можеби имаат значајна улога во индукција на фиброза на кожата кај пациенти со системска склероза, односно склеродерма. Пациенти со системски лупус еритематодес покажуваат високи вредности на ST2 во серум (264,265). MRLlpr/lpr глувци спонтано развиваат автоимуни заболувања налик на системски лупус кај човекот. C57BL/6lpr/lpr глувци со дефицит на SIGIRR/TIR8, манифестираат егзацербација на нефрит и заболување на белите дробови како последица на лупус (266).

IL-33/IL-33R имаат влијание врз појавата на системски лупус еритематодес, но сепак прецизната улога како на IL-33, така и на IL-33R, во патогенезата на ова заболување се уште не е доволно разјаснета.

Покачени се серумските вредности на солубилниот ST2 протеин кај пациенти со акутен инфаркт на миокардот, стеноза на аортата и конгестивна кардиомиопатија (267,268,269). Исто така IL-33 mRNA/протеинот е детектиран во срцевите фибробласти, по биомеханичка стимулација (270). Докажано е дека морталитетот, фиброзата и хипертрофијата на кардиомиоцитите се зголемени кај глувци со дефицит на ST2, односно намалени по администрација на IL-33, при констрикција на аортата (270). Третманот со IL-33 ја редуцира вентрикуларната дилатација, ја подобрува контрактилната функција и преживувањето кај глувци, по инфаркт на миокардот, со превенирање на апоптоза на кардиомиоцитите (271). Горе споменатото сугерира на тоа дека IL-33/IL-33R имаат регулаторна улога при индукција на некои срцеви заболувања.

IL-33 и ST2 mRNA бележат зголемени нивоа во случај на фиброза на црниот дроб, кај човек и кај глувци (272). Администрирање на CCl4 индуцира оштетување на црниот дроб и фиброза кај глувци. Третманот со растворлив ST2-Fc фузиски протеин резултира со инхибиција на Th2 тип на имунолошки одговор, односно продукција на Th2 тип цитокини. Кога станува збор за оштетување на хепар кај глувци под влијание од CCl4, третманот со растворлив ST2 протеин ја зголемува продукцијата на Th2 тип на цитокини, како што се IL-4 и IL-13 (273). Оштетувањето на хепарот индуцирано од страна на CCl4 вообичаено се појавува кај глувци третирани со растворлив ST2-Fc фузиски протеин, додека фиброза на хепарот е под директно влијание на зголемената продукција на IL-4 и IL-13 (кои потекнуваат само од Th2 клетките, а не од iNKT клетките). Иако во овој случај, молекуларните механизми врз основа на кои се зголемува продукцијата на Th2 тип на цитокини, под влијание на растворливиот ST2 се уште не се доволно разјаснети, сепак може да се каже дека IL-33/IL-33R имаат важна улога во патогенезата на фиброза на црниот дроб.

Зголемено ниво на серумски IL-33 е показател за зголемена инфламација кај пациенти со псоријаза (274).

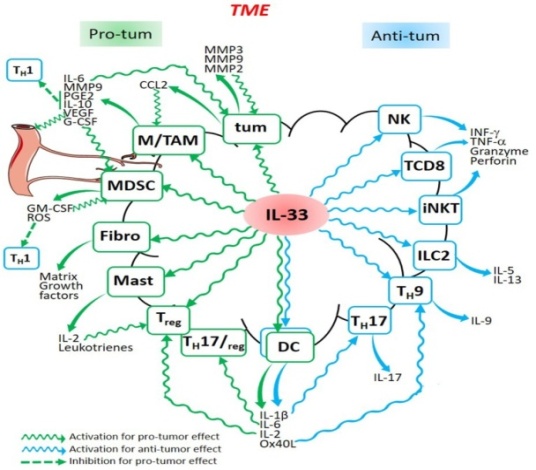
Зголемено e нивото на серумски IL-33 и кај пациенти со Анкилозен спондилит (275), зголеменo е создавање на автоантитела кај пациенти со Реуматоиден артрит, со покачени вредности на серумски IL-33 (276).

Ниски серумски вредности на IL-33, односно високи вредности на sST2 претставуваат показатели за повисок ризик од смртност кај критично болни пациенти, на Интензивна нега (277).

IL-33 исто така е инволвиран и во хронични инфламаторни заболувања и процеси на фиброзирање. Фиброза која настанува како резултат на одговор на организмот на хронична инфламација, индуцирана е од различни видови на стимулација, како што се перзистентна инфекција, автоимуна реакција, алергија и туморогенеза) (278). Клучни клетки во тек на фиброза на ткивото се фибробласти, односно миофибробласти, кои што примарно синтетизираат колаген.

IL-33 протеинот биомеханички е индуциран кај фибробласти на срцето, а исто така е индуциран и од страна на про-инфламаторни цитокини во дермалните и синовијални фибробласти при Реуматоиден артрит кај човек и кај глувци (101,247). Вредностите на IL-33 се покачени кај фиброза на црниот дроб, а истиот го синтетизираат хепаталните стелатни клетки (279,280).Во ткиво изолирано од пациенти со инфламаторно заболување на дебелото црево, IL-33 примарно покажува експресија кај миофибробластите кои се во ткивното микроопкружување на улцерациите (281,282). Исто така, докажано е дека серумските вредности на IL-33 се покачени кај пациенти со системска склероза и се во корелација со стадиумот на белодробна фиброза (283,284). IL-33 исто така провоцира оштетување на беодробното ткиво при администрација на блеомицин, односно фиброза на пулмоналното ткиво, како резултат на зголемена продукција на AAM и ILC2 (284,285). Хепатална експресија на IL-33 е карактеристична и е повеќе од доволна за индукција на хепатална фиброза, посредно преку ILC2 и хепаталните стелатни клетки (279). Тоа значи дека IL-33 зема учество во фиброгенезата индуцирана од хронична инфламација.

**2.4.2 IL-33-МАЛИГНИ ЗАБОЛУВАЊА**

****

**Слика 3.** Про и анти-туморогена улога на IL-33

Улогата на IL-33 e про-туморогена кај карцином на дојка, желудник, панкреас, цервикален, оваријален, хепатален, хепатобилијарен, планоцелуларен карцином, мозочни и малигни неоплазми во регија на глава и врат, крвни малигни неоплазми, лимфоми. Двојна, про и анти-туморогена улога, IL-33 има кај карцином на белите дробови, дебело црево, простата и ренален карцином (287).

Серумските вредности на IL-33 се покачени кај хепатоцелуларен, карциномот на желудник, на дојка и бели дробови, како и кај карциноми во регијата на глава и врат (288,289,290,291,292).

# Истражувањата на Jovanovic и соработниците укажуваат на сигнификантно покачени серумски вредности на IL-33 и sST2 кај пациентки со карцином на дојка (податок кој отвара можности IL-33 и sST2 да бидат користени како не инвазивни дијагностички маркери за карцином на дојка) (293). Зголемените нивоа на IL-33 и sST2 кај пациенти со карцином на дојка корелираат со експресијата на васкуларниот ендотелен фактор за раст VEGF и MMP11 (matrixmеtallopeptidase), што всушност претставува знак за лоша прогноза на болеста (294). IL-33/ST2 оската стимулира трансформација на епителните клетки и туморогенеза кај карцином на дојка и преку зголемување на интратуморската акумулација на имуносупресивни и вродени лимфоидни клетки, заслужна е за раст на туморот и негово метастазирање, на тој начин што ја зголемува интратуморската акумулација на имуносупресивни и вродени лимфоидни клетки (293). При дефицит на ST2 рецепторот, настанува супресија на метастазирањето на карциномот на дојка под влијание на цитотоксичната активност на NK клетките и покачени системски нивоа на Th1 и Th17 тип на цитокини (295). IL-33 mRNA и протеин, се детектираат во примероци од туморско ткиво и метастатски лимфонодули кај експериментален модел на карцином на дојка кај глувци. IL-33 и IL1RL1 или ST2 бележат високи вредности во ткивен примерок на карцином на дојка (како и во ткивен примерок кај карцином на бели дробови, во споредба со здрав ткивен примерок. Исто така кај овие пациенти, високи вредности на IL-33 во серум претставуваат индикатор за лоша прогноза на болеста (291,294,296). IL-33 mRNA покажува експресија и во ткиво на здрава дојка. Нивоата на IL-33 се редуцирани кај мамарен дуктален карцином in situ, што претставува, рана, пред-инвазивна фаза во развитокот на инвазивен карцином на дојка. Исто како и нивоата на mRNA, нивоата на IL-33 протеин се пониски кај high-grade, во споредба со low-grade карцином на дојка (291).

# Присуство на метастатски лимфонодули во карлицата, претставува главен прогностички фактор стадиумот на карциномот на цервиксот на матката. Со генетско профилирање на 20 N0 и 19 N+ пациентки, се покажало дека нивоата на IL-33 се намалени во туморското ткиво, кај N+ во споредба со N0 пациентки (297), што уште еднаш укажува на тоа дека нивоата на IL-33 се намалуваат при прогресија на карциномот.

# IL-33 исто така е детектиран во ендотелни и епителни клетки во цервиксот на матката, при што нивоата на IL-33 протеин и mRNA во цервикалното ткиво се значително пониски кај изразена интраепителијална неоплазија, во споредба со не толку изразена, односно отсутна неоплазија (298).

Зголемена експресија на IL-33 и ST2 во клетките на карцином на овариуми корелира со експресијата на Ki-67 маркерот за пролиферативна активност и всушност претставува предзнак за лоша прогноза на болеста (299,300).Се претпоставува дека активацијата на IL-33/ST2, доведува до прогресија на оваријалниот карцином (300).

O’Donnell и соработниците укажуваат на намалени серумски вредности на IL-33 и ST2L кај пациенти со прогресија на карцином на колон, односно на нивната протективна улога преку редукција на туморската прогресија (301). Понатаму, нивоата на IL-33, исто така се пониски кај инвазивен колоректален канцер со помала стапка на преживување (302). Преку регулација на матрикс металопротеинази (вкучувајќи ги MMP2, MMP3 и MMP9), IL-33 стимулира пролиферација и метастазирање на клетки на колоректален карцином (303). Кај истиот, докажана е експресија на IL-33 во туморските ткива, односно покачени серумски вредности кај помалку диференцирани тумори, кои што пак, се повисоки кај пациенти со карцином на колон, во споредба со вредностите кај пациенти со ректален карцином (304). Зголемена е експресијата на IL-33 и ST2 (вклучувајќи го и sST2) во клетките на колоректален карцином во споредба со нормално ткиво (302) и истата сугерира на помала стапка на преживување кај пациенти со метастатски карцином на колон (305). Xie и соработниците докажале дека експресијата на IL-33 е непосредно поврзана со возраста и полот на пациентите со колоректален карцином (304). IL-33/ST2 врската ја зголемува продукцијата на CD40L (протеин, кој примарно бележи експресија кај активирани T клетки и претставува член на TNF суперфамилијата и на тој начин врши супресија врз растот на карцином на колон кај глувци) (306). Трансфекција на клетки на карцином на колон со IL-33 влијае стимулативно на метастазирање на истите преку акумулација на супресорни клетки со миелоидно потекло (307). ST2 позитивни макрофаги се акумулираат во имунолошкото опкружување на туморот под влијание на CXCR3 и го редуцираат имунолошкиот одговор на домаќинот, така да кај ST2 негативни глувци забележана е инхибиција на растот на колоректален карцином во комбинација со anti-PD-1 антитела (308). Кај интестинални тумори кај APCMin/позитивни глувци, IL-33 од епително потекло делува стимулативно врз туморогенезата (309,310). Генетски предизвикана блокада на ST2 со антитела кај Apc (Min/+) глувци со карцином на дебелото црево, ја редуцира големината на туморот. Една студија посочува на тоа дека кај пациенти со метастатски карцином на колон, висока експресија на IL-33 исто така е предзнак за лоша прогноза на болеста. Слично на тоа, студијата посочува дека IL-33 ги активира гените на матичните клетки преку неговиот рецептор ST2, регрутира макрофаги и делува позитивно врз карциногенезата на овој вид карцином (301,305). Понатаму, нивоата на IL-33, исто така се пониски кај инвазивен колоректален канцер со помала стапка на преживување (302).

Barrera и соработниците ја потврдиле заштитната улога на IL-33 кај пациенти со карцином на белите дробови (311). Други студии исто така укажуваат на обратнопропорционална корелација помеѓу нивото на IL-33 и прогресијата на туморот. На пр., редуцирана експресија на IL-33 и ST2 е поврзана со прогресија на карцином на бели дробови и се смета дека претставува причина за неповолна прогноза на болеста (312,313,314). Трансгенетски IL-33 ги активира NK и T клетките, што резултира со инхибиција на растот и потенцијалот за метастазирање на белодробниот карцином (315).

Стадиумот на туморот и неговата големина директно корелираат со концентрацијата на IL-33 во серум кај пациенти со карцином на желудник (316). IL-33 активиран од страна на туморските клетки, од своја страна, активира маст клетки и макрофаги и дејствува стимулативно на растот на гастричниот карцином (317).

Во студија, реализирана кај пациенти од кинеска популација со хепатоцелуларен карцином, RS3821204 генотипот на ST2 во плазма, позитивно корелира со зголемен ризик за овој тип на карцином (318). IL-33 во стромалните клетки, ја зголемува способноста за метастазирање на хепатоцелуларен карцином преку макрофагите во туморското микропкружување (319), што сугерира на тоа дека повисока експресија на IL-33 претставува индикатор за лоша прогноза на хепатоцелуларниот карцином (320). Од друга странa пак, докажано е дека зголемена експресија на IL-33 во интратуморските мемориски CD8+ T-клетки и високи вредности на sST2 во серум кај овие пациенти укажува на зголемена стапка на преживување кај пациенти со хепатоцелуларен карцином (321,322).

Кај карцином на панкреас, IL-33 е одговорен за зголемена продукција на про-инфламаторни цитокини, како што се IL-6 и IL-8 (323).

IL-33 има влијание врз патогенезата на миелопролиферативните неоплазми (324). Нивото на sST2 е покачено во крвна плазма кај пациенти со миелопролиферативна неоплазија, додека кај здрави индивидуи, не се детектира (325).

Musolino и соработниците пак докажале дека нивоата на IL-33 во плазма корелираат обратнопропорционално со стадиумот на туморот кај пациенти со Мултипни миелом (326).

Многу високи нивоа на IL-33 во серум, исто така се среќаваат и кај пациенти со тумори на бубрезите (327).

Кај ренален карцином, прекумерната експресија на овој интерлеукин е поврзана со поголем процент на метастазирање во лимфните јазли, односно влијае супресивно врз апоптозата in vitro преку активација на JNK касакадата (328). Од друга страна пак, инхибиција на експресијата на IL-33 кај карциноми на простата и бубрези го редуцира имунолошкиот одговор и ја стимулира прогресијата на туморот, заради намалување на функционалноста на MHCI молекулите (329).

Во повеќето случаи на помалку инвазивен планоцелуларен карцином на глава и врат, експресијата на IL-33 или воопшто не е присатна, или е многу ниска, додека туморите со висок процент на метастатска активност бележат висока експресија на цитокини од страна на туморските клетки и фибробластите од туморското микроопкружување. Тоа значи дека прекумерна експресија на IL-33 ја стимулира епителната во мезенхимална транзиција и предизвикува прогресија на туморот (330). Кај малигни заболувања во регијата на глава и врат, детектирана е изразена експресија на IL-33 кај CAF во туморското микроопкружување и IL-33 е идентификуван како главен посредник во инвазивноста индуцирана од CAF. Инактивирањето на IL-33 го намалува агресивниот фенотип на клетките на малигните заболувања индуцирани од страна на CAF. Кај пациенти со карцином на јазик, повисоки вредности на IL-33 и ST2, укажуваат на полоша прогноза на болеста.

Високи нивоа на IL-33 mRNA, односно IL-33 протеин, се карактеристични за клетките на глиомот и нивна зголемена експресија корелира со пониска стапка на преживување, односно, се смета декa IL-33 го активира растот и миграцијата на туморските клетки преку активацијата односно иницијацијта на ST2/NF-κB каскадата и ја зголемува продукцијата на MMP2/MMP9 (331).

Висока експресија на IL-33, позитивно корелира со поволна прогноза кај пациенти со остеосарком (332).

Појавата на тумор, претставува тригер за имунолошки одговор на организмот насочен кон истиот (333,334). Имунолошкиот одговор, тип 1, кој што е регулиран од страна на Th1 клетките кои што продуцираат IFN-γ, CTL, NK клетки, NKT и γδ T клетки, претставува клучна компонента на клеточниот имунитет во борба против туморот (333,334). Конкретно, овој тип на имунолошки одговор се карактеризира со продукција на IL-2, IL-12, IFN- **γ** и TNF- α. Продукцијата на IL-12 од страна на дендритичните клетки и макрофаги овозможува трансформација на naïve CD4+ T клетките во Th1 клетки. Тие пак, продуцираат TNF-α и IFN- **γ**, кои директно вршат супресија на туморскиот раст (335), додека продукцијата на IL-2 го зголемува ефектот на тумор-реактивните CD8+ Т клетки (336,337).

Сепак, повеќето Th1 и CD8+T клетки кои што го инфилтрираат туморот, не се во состојба да го манифестираат своето дејство заради постоење на локални и системски механизми на имуносупресија како кај хумани субјекти, така и кај глувци (338,339).

# Повеќето студии за мултипната улога на IL-33 кај малигните заболувања, се фокусираат всушност на туморското микропкружување, туморогенезата и инфламаторните процеси поврзани со туморот. IL-33 влијае врз процесот на инфламација во туморското микроопкружување. Присутната инфламацијата пак, води кон карциногенеза преку индукција на генетска нестабилност, мутација, епигенетска модификација, пролиферација и резистентност на малигните клетки на апоптоза, потоа преку индукција на ангиогенезата во рамките на туморот, а влијае и стимулативно врз метастазирање на истиот (340,341,342). Од друга страна пак, директната поврзаност помеѓу експресијата на IL-33 и стапката на преживување сугерираат на тоа дека IL-33 претставува цитокин кој што можеби игра улога и во имунолошкиот одговор на организмот кога станува збор за тумори, односно под влијание на IL-33 се зголемува бројот на CD8+ T и NK клетките во туморското микоопкружување, што води кон елиминација на туморите (343). Канцерогените клетки развиваат начин за да го одбегнат имунолошкиот одговор, односно го заобиколуваат т.н. ,,сигнал за опасност “.

# Недостаток на ,,сигнал за опасност “, односно алармин, односно IL-33, во туморското микроопкружување, претставува главен механизам на кој се базира имунолошката толерантност на туморот и претставува најчеста причина за неуспех на имунотерапијата (344).

# Исто како и кај нормални епителни ткива, IL-33 се детектира во епителните клетки како на бенигните тумори и така и кај малигни, добро диференцирани карциноми, додека неговите вредности се редуцирани кај не-диференцирани карциноми (291). Нивоата на IL-33 се исклучиво покачени кај фибробласти во туморското опкружување и стромата на коскената срцевина што сугерира на тоа дека стромалниот IL-33 во рамките на туморот најверојатно претставува главен извор на IL-33 кај пациенти со малигни заболувања, односно карциноми.

# Присуството на IL-33 во туморското микропкружување, не само што е круцијално за акумулација на супресорни клетки со миелоидно потекло, MDSC преку GM-CSF туку исто така ја зголемува имуносупресивната активност на овие клетки преку зголемена продукција на аргиназа-1 од нивна страна (345), што сугерира на тоа дека IL-33 промовира метастазирање на туморот, преку мобилизација на MDS и Treg клетките. За разлика од неговата експресија кај туморските стромални клетки, нивоата на IL-33 се намалени кај многу малигни заболувања од епително потекло, што значи дека одржувањето на оптимални нивоа на IL-33 во епителните клетки може да влијае инхибиторно врз понатамошна прогресија на карциномот.

# 2.4.3 IL-33-АНГИОГЕНЕЗА И ТУМОРОГЕНЕЗА

# Во човечкиот организам, IL-33 покажува експресија во неклеусите на клетките на васкуларнот ендотел, најмногу во кожата, тенкото црево, умбиликалните вени и белите дробови (346). Од друга страна пак, експресија на IL-33 не е забележана во туморски крвни садови (346). Индукција на IL-33 е забележана во тек конфлуентен раст на ендотелни клетки. Додека пак, експресијата на IL-33 се намалува за време на миграцијата на овие клетки. Експресијата на нуклеарен IL-33 рапидно се намалува на почетокот на ангионезета за време на заздравување на рана (346).

# Проинфламаторни цитокини и проангиогени фактори на раст, кои се продуцираат за време на заздравување на ткивото, вршат супресија на експресијата на IL-33 во ендотелните клетки (346). IL-33 дејствува стимулативно врз ангиогенезата, односно пролиферацијата, миграцијата и диференцијацијата на ендотелните клетки и васкуларната пермеабилност (347).

# Горе споменатото укажува на тоа дека, IL-33 најверојатно е инволвиран во туморогенезата и појавата на васкуларни заболувања. Фактот кој говори дека цитокините земаат учество во процеси како што се клеточна пролиферација, ангиогенеза, диференцијација и ремоделирање на ткивото, како и во процесот на апоптоза, сугерира на тоа дека абнормална алтерација води кон модифицирани реакции неопходни за појава и прогресија на малигното заболување (348,349).

Многу студии укажуваат на анти-туморската улога на IL-33. Инволвираноста на IL-33 во стекнатиот тип 1 имунитет, сугерира на тоа дека може да стимулира соодветен антитуморски имунитет. NK и CD8+T клетки се неопходни за реализација на анти-туморскиот ефект на IL-33, однодно, IL-33 ја зголемува продукцијата на IFN-γ од страна на CD8+ T и NK клетки во туморското микроопкружување, како и бројот на Ag-специфични CD8+ T клетки во слезенката. NK и CD8+T клетки се неопходни за реализација на анти-туморскиот ефект на IL-33 (350).

Системска администрација на рекомбинантен IL-33 во голема мера го инхибира растот на туморот, на тој начин што стимулира експанзија на анти-тумор CD8+T клетки (351), односно, IL-33 може да ја редуцира туморогенезата, преку стимулација на пролиферација, активација и инфилтрација на CD8+T и NK клетки, преку NF-κB трансфер на сигнали, што резултира со слабеење на способноста за метастазирање (352). Регулацијата на цитокини претставува интегрален дел од процесот на туморогенеза, односно онкогенезата, директно поврзан со способноста на туморот да го одбегне имунолошкиот одговор на организмот. За манифестирање на биолошката активност на IL-33 секако од голема важност е и присуството на останатите инфламаторни цитокини. Високи вредности на нивоата на IL-33 и присуството на останати цитокини индуцирани од страна на PAMP како што е IL-12, стимулираат тип 1 антитуморски имунолошки одговор, додека, од друга страна, стромалниот IL-33 во присуство на имуносупресивни цитокини и медијатори, како што е TGFβ резултира со супресија на имунитетот од страна на Treg и MDS клетките. Начинот на кој што е регулирана експресијата на IL-33 во епителните и стромални клетки на туморот, останува енигма и тема на понатамошни истражувања, кои што ќе обезбедат сознанија за молекуларните механизми врз основа на кои се темели врската помеѓу туморогенезата и имунолошкиот одговор на организмот.

IL-33 стимулира активација на факторите за транскрипција во туморските клетки, кои пак од друга страна се одговорни за квалитетот и квантитетот на инфламаторното микроопкружување на туморот (353). Се претпоставува дека ефектот на IL-33 врз развиток на туморот е детерминиран од типот на истиот и видот на таргет клетките на цитокинот, како и од интеракцијата помеѓу бројните фактори присутни во туморското микроопкружување (354). Постои позитивна корелација помеѓу концентрацијата на IL-33 и големината на туморот и неговиот стадиум. Се смета дека покачените вредности на IL-33 во серум се резултат на Th2 имунолошки одговор, продукција на IL-4 и IL-5, што пак од друга страна ja спречува инфилтрацијата со Th1 клетки, односно стимулира продукција на регулаторни T клетки (355).

Третирање со sST2 рецепторот, влијае негативно на растот на туморот и неговото метастазирање. IL-33 непосредно преку регулација на MMP2 стимулира пролиферација и инвазивност на дендритични стромални клетки, процес, кој што е редуциран по администрација на sST2 (356). Имено, по стимулација со IL-33, истиот влијае негативно на протеините инволвирани во клеточна пролиферација, како што се CDK2, CDK4, односно ја зголемува експресијата на про-апоптотични молекули како што се TRAIL и Bax, односно дејствува стимулативно на апоптозата (357).

IL-33 ја регулира активноста, преживувањето и експанзијата на супресорните клетки со миелоидно потекло (358) и во синергија со онкогени, стимулира пролиферација на туморските клетки и метастазирање (324,359).

**2.4.4 IL-33 – ИМУНОТЕРАПИЈА**

Имајќи ја во предвид способноста на имунолошкиот систем да ги препознае и деструира малигните клетки, во последните декади е зголемен интересот за искористување на цитокините во борба против малигните заболувања. Цитокините индуцираат имуно-супресивни хуморални фактори и пролиферција на имуносупресивни клетки без константно да индуцираат тумор-специфичен имунолошки одговор. Тие немаат директно влијание на туморските клетки, но иницираат имунолошки одговор, неспецифичен за конкретниот тумор, односно, истиот го аугментираат.

Сепак цитокините, како монотерапија, не ја имаат оправдано ефикасноста која ја имаат докажано во претклиничките експерименти.Тоа најмногу се однесува на несаканите ефекти кои што ги предизвикуваат, а се примарно зависни од дозата. Ординирање на цитокини парентерално, во високи дози, за да се постигне ефективна интратуморска концентрација, предизвикува системска токсичност, односно хипотензија, акутна бубрежна инсуфициенција, респираторен дистрес и невропсихијтриски симптоми.

Игнорирањето на имунолошкиот одговор, толеранцијата и активната имуносупресија во туморското микроопкружување, се уште претставуваат најголема пречка за успешна имунотерапија. Како што кажавме погоре, недостаток на IL-33 во епителот, придонесува кон редукција на способноста на туморот за прогресија, додека експресија на IL-33 во стромата на туморот води кон имуносупресија. Така што, можно е, доколку се импрегнираат туморските клетки со високи нивоа на активна форма на IL-33 да се надмине состојбата на имуносупресија во туморското микроопкружување, како на пр. со онколитична имунотерапија, adoptive T cell терапија и терапија која што се базира на фузија помеѓу антитела и цитокини (360,361,362). Исто така, редукција на системските нивоа на IL-33, со користење на анти-IL-33 антитела, би можело да се користи како имунотерапија, преку постигнување на ефикасност против малигните заболувања. IL-33 може да се смета за потенцијален адјувант на имунотерапијата со вакцини, имајќи во предвид дека виралниот векторски систем кој се употребува во имунотерапија, за да ги испорача антигените поврзани со туморот на дендритичните клетки за ефикасна подготовка на CD8+T лимфоцитите да дејствуваат, зависи од трансмисијата на сигнали регулирана од IL-33 (363). Покачени нивоа на IL-33 во патолошки услови, вклучувајќи ја тука и имунотерапијата во третман на малигни болести, вирусната инфекција и во состојби на отфрлање на графт од страна на домаќинот, сугерира дека прекумерната експресија на IL-33 може да предизвика моќен анти-тумор имунолошки одговор (354). Во моментов недостасуваат експериментални докази кои јасно би укажале на тоа колку овој пристап е соодветен за клинички истражувања врз човечки субјект.

Друг стратешки пристап базиран на имуносупресивната протуморска улога на IL-33 претставува и блокирање на неговата активност (130,364,365). Алтернативен пристап може да биде на пр., употребата на други методи на имунотерапија во комбинација со блокада на IL-33.

Блокадата на истиот, врши супресија на инфламацијата во стромата на туморот и го подобрува одговорот на имунолошкиот систем во споредба со традиционалните методи.

При акутна инфламација на кожата и дебелото црево, докажано е дека под влијание на регулаторните Т клетки, IL-33 претставува тригер за транзиција на хронична инфламација во тумор-супресивниот имуонолошки одговор, што значи дека блокада на IL-33/Treg оската може да биде атрактивна стратегија за терапија и превенција на хронични инфламаторни заболувања кои претходат на малигни заболувања (366).

Се уште остануваат неодговорени прашањата во врска со регулаторните елементи, биоактивните форми и состојбата на хомеостаза на IL-33. Во терапевтски цели засега, направени се клинички истражувања со антитела насочени кон IL-33 само кај пациенти со астма. Примената на овој интерлеукин за терапија на други заболувања е неизвесна, заради тоа што поттикнува мноштво имунолошки одговори, но и продукција на малигни клетки. Со оглед на фактот IL-33 има двојна улога кога станува збор за имунолошки одговор на организмот, се уште не е познато во кој правец би го насочил имунолошкиот одговор, односно конечниот исход на болеста (367). Неопходно е да се анализираат сите карактеристики на имунолошкиот одговор на туморот, за да може имунотерапијата адекватно и прецизно да се синхронизира со потенцијалните флуктуации на имунитетот (368).

Инфламаторната и имунолошка реакција, одговорни за иницијација и понатамошен раст на туморот, се истите тие кои го онеспособуваат имуниот систем да дејствува деструктивно врз него

Канцер-специфична и хистолошки униформна, но независна каскада од цитокини лежи во основата на тесната поврзаност помеѓу стадиумот на малигната неоплазма со функционалната состојба на имунолошкиот систем и прогнозата на болеста. Неутрализацијата токму на оваа каскада, претставува цел на терапијата не само на туморите на саливарните жлезди, туку и на останати неоплазми воопшто.

**2.5. САЛИВАОМИКА**

Под терминот “ Саливаомика “ се подразбира широк спектар на технологии со кои се испитуваат различни видови на молекули кои што претставуваат составен дел на саливата: епигенетика (наука за метилација на гените), транскриптомика (проучување на mRNA), микробиота (микробиологија) и метаболом (глобален сеопфатен преглед на метаболниот статус, кој обезбедува ново гледиште за патофизиолошките механизми на разни болести).

Дијагностиката базирана на анализа на саливата претставува чекор напред во рамките на модерната персонализирана медицина, особено кога станува збор за скрининг, рана дијагноза, терапија, пост терапевтски миниторинг и прогноза на болеста. Саливарната дијагностика се карактеризира со бројни предности во споредба со дијагностиката базирана на собирање на серумски, односно ткивен примерок (369). Освен што не претставува инвазивна процедура која што не бара голем напор од страна на пациентот, анализата на саливарни примероци исто така е релативно лесна процедура кога станува збор за начинот на собирање, трансфер и чување на примерокот. Веќе докажаната корелација помеѓу молекулите содржани во саливата и нивните серумски нивоа, како и поврзаноста со некои системски заболувања, придонесуваат, овој вид на дијагностика да биде во фокусот на дијагностичките и аналитички процедури на денешницата. Саливата претставува медиум, кој што освен содржината која што претставува продукт на секреција на големите и мали плунковни жлезди, содржи и гингивална течност, серум, дексвамирани епителни клетки, бактерии и нивни продукти, вируси и габи, остатоци од храна и други субцелуларни компоненти; своевиден комплексен микс од биохемиска и молекуларна содржина (369,370). 95% од составот на плунката претставува вода, потоа протеини (ензими, антитела, цитокини), хормони, минерали, нуклеински киселини и електролити (371,372). Овие конституенти на различни начини навлегуваат во плунката: трансцелуларно, со пасивна интрацелуларна дифузија и активен транспорт, или пак преку екстрацелуларна ултрафилтрација во саливарните жлезди, односно сулкусната течност. Околу 27% од протеините на плунката се совпаѓаат со тие на крвната плазма (373). Исто така, плунката содржи помалку инхибиторни супстанции и комплекси за разлика од крвната плазма (374). Начинот на кој што се зема примерокот од салива, времето на земање и типот на салива (стимулирана или не стимулирана), претставуваат важни аспекти кои влијаат на конечниот резултат. Полот, возраста, начинот на исхрана, оралната хигиена, имаат големо влијание врз составот на плунката, причина повеќе за стандардизирање на собирање на саливарниот примерок (375). Истражувачите кои работат со саливарни биомаркери, честопати се соочуваат со некои дилеми:

* дали саливарните нивоа се во корелација со оние во крвната плазма (некои студии покажуваат корелација, од друга страна пак IL-8, потенцијален биомаркер за орален пламоцелуларен карцином, може да покажува повисоки вредности во плунка, одошто во серум (376).
* можност за варијација на нивоата на испитуваните биомаркери помеѓу болни и здрави индивидуи.

Најдобар пример за ова е варијабилноста во референтните вредности на IL-6 и IL-8, кои што претставуваат потенцијални маркери за орален планоцелуларен карцином (377) врз основа на која не може да се постават вистински вредности кои би служеле како потенцијални индикатори. Саливарен IL-1beta, исто така бележи варијации во вредностите но со помал интензитет, во споредба со IL-6 и IL-8.

Вредностите на саливарните маркери, исто така може да варираат во зависност од тоа во кој дел од денот е земен примерокот (повисоки вредности наутро, пониски навечер).Таквиот податок и не треба да изненадува имајќи го во предвид фактот дека и помало нарушување на циркадниот циклус директно влијае на продукцијата на инфламаторните цитокини (378). Заради дневно-ноќните варијации во секрецијата на плунка, најдобро време за собирање на примерок претставува помеѓу 8 и 10 часот наутро, односно 12 часа по последниот оброк (379).

Иако концентрацијата на некои аналити во плунка кај повеќето патолошки состојби е пониска од истата во серум, тоа не е случај при орален планоцелуларен карцином, затоа што токму лезиите присутни во оралната празнина, се одговорни за специфични промени во составот на плунката (380). Кај пациенти со орален планоцелуларен карцином, исто така, најдобро е да се анализира севкупна стимулирана салива, затоа што концентрацијата на неопходните аналити е по репрезентативна (379). За прецизно одредување на концентрацијата на биомаркер, времето на собирање на примерокот не треба да биде поголемо од 5 минути (380). Идентификацијата на биомаркер во салива зависи од биохемиските, генетски или клеточни промени, како резултат на кои што се манифестира некоја патолошка состојба. Идеален биомаркер би требало да биде високо специфичен и сензитивен за да овозможи прецизна дијагноза. Анализа на протеините во салива, обезбедува нови информации за корелација помеѓу саливарни протеини/пептиди, а особено цитокини и одредени патолошки состојби (381,382,383,384). Иако се анализирани бројни биомаркери, најголем аспект се става на цитокините заради нивната улога во интерцелуларна комуникација. Цитокините се одговорни за интеракција помеѓу клетките на локално ниво, имаат влијание како врз клетките чиј што продукт се тие самите, така и врз други видови, далечни или клетки лоцирани во непосредна близина. Различни цитокини може да имаат слична функција и карактеристики и да придонесуваат, таргет клетката да произведува уште поголемо количество на цитокини (385,386). Но и покрај горе споменатото, анализа на саливата се уште не може да обезбеди прецизна информација за концентрацијата на специфични биомаркери која што би била потврда за прецизна дијагноза.

Анализа на саливарниот протеом, ветува нов пристап во дијагнозата, мониторингот и прогнозата на одредени заболувања помеѓу кои примарно е Сјогрен синдромот (387). Саливарен протеом всушност претставува колекција од 1166 молекули во плунката која потекнува од паротидните, субмандибуларни, односно од сублингвалните жлезди (388). Истражувањата фокусирани на нивоата на саливарни цитокини кај пациенти со примарен Сјогрен синдром и истражувањето на Ohyama и соработниците (389) резултираат со сигнификантно покачени вредности на Th1 тип на цитокини (IL-2, IL-6, IL-8, TNF, IFN- γ и IL-1α) и Th2 тип на цитокини (IL-10, IL-5 и IL-4) во салива кај пациентите со Сјогрен синдром.

Резултатите од истражувањата на Castaldo и соработниците (382) укажуваат на покачени саливарни концентрации на IL-8, IL-6 и TNF-α кај пациенти со цистична фиброза на дишните патишта.

Истражувањата реализирани од страна на Kosaka и соработниците укажуваат на изразена корелација помеѓу покачени саливарни вредности на interleukin (IL)-6 и tumor necrosis factor (TNF)-α и инциденцата на атеросклероза (410). Carvalho и соработниците, исто така во своите истражувања укажуваат на високи саливарни вредности на цитокини кај пациенти со оралeн лихен планус во споредба со контролните групи (383). Саливата може да се користи како медиум за колекција на потенцијални биомаркери и за следниве болести:автоимуни заболувања (Саркоидоза, Мултплекс Склероза), метаболни коскени заболувања, кардиоваскуларни заболувања, дентален кариес и периодонтални заболувања, болести на адреналниот кортекс, генетски болести, бубрежни заболувања, вирусни, бактериски и габични инфекции (390).

Саливарна дијагностика, исто така, бележи и голем напредок и во дијагностицирање на малигните заболувања, имајќи го во предвид фактот дека составот на плунката всушност ги отсликува туморските карактеристики, преку идентификација на специфични биомаркери (374). Вршени се екстензивни испитувања за потенцијални маркери во салива, на ниво на DNA, mRNA и протеинско ниво кај различни типови канцер: орален карцином, малигни неоплазми во регија на глава и врат, како и плунковните жлезди, оваријален карцином, како и карцином на дојка, желудник и бели дробови (391). Koizumi и соработниците, при анализа на вредности на саливарни цитокини, докажале покачени нивоа на IL-6, IL-8, IL-10, IL-7, IL-1b, TNF, PDGF-platelet-derived growth factor-BB, CXCL10, CCL3 и CCL4, кај пациенти со non-small cell карцином на белите дробови (384).

Досегашни истражувања на ниво на саливарни биомаркери за тумори на саливарните жлезди може да се каже дека се пилот студии кои отвараат нови можности за понатамошни испитувања. Таква е на пример студијата за анализа на саливарен лептин во севкупна (мешана) салива, прва таква студија врз основа би можело да се прави во иднина преоперативна диференцијација помеѓу пациенти со тумори на саливарните жлезди и здрави пациенти (392), потоа студијата која ги испитува саливарните вредности на VEGF, a врз основа на која повисоки вредности на VEGF се индикатор за патолошки промени во паротидните жлезди (врз основа на колекција на паротидна салива) (393) студија за вредности на саливарна хепараназа, како потенцијален биомаркер и прогностички фактор за малигни тумори на саливарните жлезди (394).

**3. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО**

* да се компарираат добиените вредности за IL-33 помеѓу пациентите со неоплазми на паротидните жлезди и контролната група испитаници, односно
* да се утврди корелацијата помеѓу вредностите на IL-33 кај пациентите со паротидни тумори со природата на туморот (бенигни и малигни) и неговата големина.
* да се евалуира и дијагностички корелира патохистолошкиот наод со имиџинг дијагностиката и вредностите на IL-33
* да се детерминира IL-33 како потенцијален биомаркер на тумори на паротидни жлезди

**4. ХИПОТЕЗИ НА ТРУДОТ**

Во оваа докторска дисертација, ке се потврдат или отфрлат следниве хипотези:

Х1 Вредностите на IL-33 во серум и салива кај испитаниците со тумори на паротидни жлезди се повисоки во споредба со истите кај контролната група испитаници

Х2 Вредностите на IL-33 во серум и салива кај пациенти со малигни неоплазми се повисоки во споредба со вредностите на IL-33кај пациентите со бенигни тумори

Х3 Вредностите на IL-33 во серум и салива корелираат правопропорционално со димензиите на туморот, односно вредностите во серум, корелираат правопропорционално со вредностите на IL-33 во салива

**5. ПРИМЕНЕТИ НАУЧНИ МЕТОДИ И НАЧИН НА РАБОТА**

Истражувањето во рамките на оваа докторска дисертација преставува проспективна рандомизирана клиничка студија, за утврдување на серумски и саливарни вредности на IL-33 кај пациенти со тумори на паротидни жлезди и контролна група испитаници. Студијата беше имплементирана во периодот 2021/2022 година на Клиниката за Максилофацијална хирургија, Стоматолошки факултет, УКИМ – Скопје во соработка со Институтот за Имунологија и хумана генетика, Медицински факултет, УКИМ– Скопје. Согласно однапред одобрениотпротокол од Етичката комисија за медицинско-стоматолошки истражувања при Стоматолошкиот факултет-Скопје, во истражувањето партиципираа 120 испитаници на возраст >14 години, независно од полот и останати социо-демографски карактеристики. Примерокот беше базиран на методот на прост случаен избор (random sampling), со испитувана група од 62 пациенти со тумори на паротидните жлезди, и контролна група со 49 здрави испитаници. За евалуацијата на пациентите согласно целите на истражувањето користени беа податоци од достапната медицинска документација, историјата на болеста, клиничките согледувања на истражувачот и резултатите од имунолошки анализи за IL-33 одредувани со мултиплексна ELISA сендвич метода примероците од серум и салива за секој испитаник.

****

**Слика 4**. Приказ на алгоритамот на истражувањето

Земени се примероци од венска крв (2 ml) и салива кај 62 испитаници– пациенти со целната саливарна патологија (49 пациенти со бенигни тумори, односно 13 пациенти со малигни неоплазми), непосредно пред хируршката интервенција, односно испитаниците немаат внесувано храна и течности 8 часа пред собирањето на примерокот.

На ист начин земени се и примероци од 58 контролни испитаници. Сите испитаници беа комплетно информирани за постапката и потпишаа Информирана согласност пред почетокот на испитувањето.

**5.1 Инклузиони критериуми:**

Пациенти со тумори на паротидните жлезди (бенигни и малигни), постари од 14 години; контролната група испитаници, без дијагностицирана патологија

**5.2 Екслузиони критериуми:**

Во рамките на ова истражување, не беа вклучени пациентисо дијагностициран: реуматоиден артрит, анкилозен спондилит, астма,псоријаза, метаболни нарушувања кардиоваскуларни, малигни и автоимуни заболувања.

**5.3 Подготовка на примерокот**

Примероците се понатаму процесирани, односно конзервирани на температура од -20°С на Имунологија и хумана генетика-Медицински факултет, УКИМ– Скопје.

За анализа на примероците, која што е направена на горенаведениот Институт, користен е комплет за анализа на IL-33 од **RnD Systems, САД**. RnD Systems комплетот ги содржи сите компоненти потребни за скрининг на 50 хумани биомаркери во клеточен супернатант, примероци од плазма и серум со мултиплексна ELISA сендвич метода.

Постапката на обработка на примероците е опишана во текстот кој следува:

На денот на анализата, непосредно пред употребата (односно разредувањето) сите замрзнати примероци од серум и плазма се центрифугираат на 16.000 x g во траење од 4 минути. Пред употреба, сите реагенси и примероци треба да бидат на собна температура. Се препорачува сите стандарди и примероци да се анализираат во дупликат.

Супернатантот на клеточната култура, серумот и плазмата, бараат најмалку двократно разредување. Предложено двократно разредување се постигнува со додавање на 75 µL примерок + 75 µL разредувач за калибратор RD6-52. Потребно е темелно промешување.

Биомаркери за кои се смета дека се затапени во поголемо количество, може да бараат дополнително разредување како 50-,200-, 4000 или 40,000 пати. Предложено 50-кратно разредување е 10µL примерок + 490µL разредувач за калибратор RD6-52. Предложено 200-кратно разредување може да се постигне со додавање на 10µL примерок на 90µL разредувач на калибратор RD6-52. 200-кратното разредување се завршува со додавање 10µL од разредената мостра на 190µL калибраторски разредувач RD6-52. Предложено 4000-кратно разредување може да се постигне со додавање на 10µL од 200-кратно разредена мостра на 190µL разредувач на калибратор RD6-52.Предложено разредување од 40.000 пати може да се постигне со додавање на 20 µL од 4000 пати разредена мостра на 180 µL калибраторски разредувач RD6-52.

**5.4 Методолошка процедура за анализа**

1.Се подготвуваат сите реагенси и примероци како што е претходно наведено.

2. Се додава 50 µL примерок по празнина на микроплочката.

3. Повторно се раствара разредениот коктел со микрочестички. Се додава 50 µL од коктелот со микрочестички во секоја празнина на микроплочката. Се покрива со фолија. Се инкубира 2 часа на собна температура на хоризонтален орбитален шејкер со микроплоча поставен на 800 ± 50 вртежи во минута.

4. Користејќи магнетен уред дизајниран за микроплоча, се врши промивање со нанесување магнет на дното на микроплочката, се остава 1 минута пред да се извади течноста, се полни секоја празнина на микроплочката со пуфер за промивање (100µL) и се остава 1 минута пред повторно да се отстраани течноста. Постапката се повторува три пати.

5. Се додава 50 µL разреден коктел биотин-антитела во секоја празнина на плочката.Се покрива со фолија се инкубира 1 час на собна температура на шејкер поставен на 800 ± 50 вртежи во минута.

6. Се повторува постапката под број 4.

7. Се додава 50 µL разреден Streptavidin-PE во секоја празнина. По покрибвање со фолија, се инкубира на собна температура 30 минути на шејкер поставен на 800 ± 50 вртежи во минута.

8. Се повторува постапката под број 4.

9. Повторно се раствараат микрочестичките со додавање на 100 µL пуфер во секоја празнина на микроплочката. Се инкубира 2 минути на шејкер поставен на 800 ± 50 вртежи во минута.

10. Резултатите се читаат во период од 90 минути со користење на Luminex 200.

**5.5 Принцип на евалуација**

Антителата специфични за аналитот се претходно обложени со магнетни микрочестички збогатени со флуорофори во одредени соодноси за секој единствен регион на микрочестички. Микрочестичките, стандардите и примероците се пипетаат на микроплочки (т.н. well plates) и имобилизираните антитела ги врзуваат аналитите од интерес. Откако ќе се отсранат сите неврзани супстанции, во секоја празнина на микроплочката се додава коктел од биотинилирани антитела специфичен за аналитите од интерес. По промивањето, за да се отстранат неврзаните биотинилирани антитела, во секоја празнина на микроплочката се додава streptavidin-phycoerythrin конјугат (Streptavidin-PE), кој се врзува за биотинилираното антитело. Последните промивања го отстрануваат неврзаниот Streptavidin-PE, микрочестичките повторно се суспендираат во пуфер и се читаат со помош на анализаторот Luminex 200.

Анализата со Luminex 200 користи еден ласер за ексцитација на боите во секоја микрочестичка за да го идентификува регионот на микрочестичката, односно друг ласер за да го ексцитира PE за да го измери количеството на аналит врзан за микрочестичката. Секоја микрочестичка емитира флуоросценција додека минува низ ќелијата за проток, а потоа се анализираат различните нивоа на емитирање со помош на Photomultipliaer Tube и Avalanche Photodiode.

**5.6 Статистичка обработка**

За обработка на податоците од истражувањето беше користен SPSS software package, version 22.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). Кај квалитативните серии беше одредуван коефициент на односи, пропорции и стапки, а квантитативните серии беа анализирани со употреба на мерките на централна тенденција (просек, медијана, минималми вредности, максимални вредности), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација, и стандардна грешка).

Shapiro-Wilk W тест беше користен за утврдување на правилноста на дистрибуцијата на фреквенцијата на испитуваните нумерички варијабли. Pearson Chi square test, Fisher exact test и Fisher Freeman Halton test беа користени за утврдување на асоцијацијата меѓу одредени атрибутивни дихотомни белези.

За тестирање на разликата меѓу два или повеќе независни нумерички параметри со неправилна дистрибуција на фреквенции беа користени консеквентно Mann Whitney U тест и Kruskal-Wallis H test. Факторите на ризик беа квантифицирани преку користење на однос на веројатности (Odd ratio – OR) и интервалите на доверба - confidence intervals (CI). За споредба на пропорциите беше користен Difference test.

Spearman коефициентот на ранг корелација беше употребен за утврдување на асоцијацијата помеѓу нумеричките белези со неправилна дистрибуција на фреквенции. Споредба на корелационите коефициенти беше направена со z-statistics.

Дијагностична ефикасност на IL-33 во серум и плазма за тумори на паритидните жлезди беше проценета согласно ROC анализата и добиените AUC вредности.

За утврдување на статистичка значајност користена беше двострана анализа со ниво на сигнификантност од p<0,05.

**6. ДЕСКРИПТИВНА СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА**

**6.1 Генерални карактеристики на примерокот**

Примерокот на истражувањето од 120 (100%) испитаници беше поделен во испитувана и контролна група. Испитуваната група ја сочинуваа 62 (51,67%) пациенти со тумори на паротидните жлезди, а во контролната група партиципираа 58 (58,33%) здрави пациенти.

Анализата во однос на генералните карактеристики на примерокот се однеуваше на два аспекти и тоа: а) демографски карактеристики на испитаниците од двете групи во однос на полот и возраста (години); и б) карактеристики на туморите на паротидните жлезди кај пациентите од испитуваната група.

**6.1.1 Демографски карактеристики**

Анализата на демографските карактеристики се однесуваше на целиот примерок како и поединечно за секоја од двете групи (испитувана и контролна) во однос на полот (мажи/жени) и возраста (години) на испитаниците (Табела 1 – 2 и График 1 - 3).

**ПОЛ -** Од вкупно 120 (100%) испитаници во примерокот, 63 (52,50%) беа од машки, а 57 (47,50%) беа од женски пол (Табела 1).

**Табела 1. Анализа на примерокот според групи и пол**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Групи** | | **Пол** | | **Вкупно** | **p** |
| **Мажи** | **Жени** |
| **Испитувана** | **N** | 32 | 30 | 62 | X2=0,041; df=1; p=0,8405 |
| **%** | 51,61% | 48,39% | 51,67% |
| **Контролна** | **N** | 31 | 27 | 58 |
| **%** | 53,45% | 46,55% | 48,33% |
| **Вкупно** | **N** | 63 | 57 | 120 |
| **%** | 52,50% | 47,50% | 100% |
| Испитувана група:пациенти со тумори на паротидни жлезди; Контролна група: здрави испитаници;  X2= Pearson Chi square test;\*сигнификантно за p<0,05 | | | | | |

Во испитуваната група од 62 (100%) испитаници, мажи односно жени беа консеквентно 32 (51,61%) vs. 30 (48,39%) со однос помеѓу половите (мажи:жени) од 1,1:1. Во контролната група, од вкупно 58 (100%), испитаници, од машки пол беа 31 (53,45%), а од женски пол беа 27 (46,55%). Односот помеѓу половите (мажи:жени) во контролната група изнесуваше 1,1:1 (Табела 1 и График 1). За p>0,05, немаше сигнификантна асоцијација помеѓу полот на испитаниците и групата на која и припаѓаат (Pearson Chi-square test: X2=0,041; df=1; p=0,8405).



**График 1. Дистрибуција на примерокот според групи и пол**

**ВОЗРАСТ –** Поединечната aнализа на добиените податоци за возраста (години) на испитаниците од двете групи укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите и тоа за: а) вкупно целиот примерок - Shapiro-Wilk: W=0,9669; p=0,0055; б) Испитуваната група за Shapiro-Wilk: W=0,9450; p=0,0092; и в) Контролната група за Shapiro-Wilk: W=0,9446; p=0,0320 (График 2). Согласно утврдената дистрибуција за возраста (години), во понатамошната анализа беа користени соодветни непараметарски тестови.



**График 2. Дистрибуција на фреквенции на возраст (години) според групи**

**ИСПИТУВАНА ГРУПА -** Просечната возраст на пациентите од испитуваната група на пациенти со тумори на паротидните жлезди изнесуваше 55,4±15,2 [95% CI for mean (51,51–59,39)] години со мин/мак возраст од 16,84 години. Анализата укажа дека 50% од испитаниците во испитуваната група беа постари од 58 година за Median (IQR)=58 (49,5-64) (Табела 2 и График 3).

Дополнително, анализата на просечната возраст на пациентите од машки пол во испитуваната со тумори на паротидните жлезди изнесуваше 53,7±15,9 [95% CI for mean (47,89–59,56)] години со мин/мак возраст од 17/79 години.

Анализата укажа дека 50% од испитаниците од машки пол во испитуваната група беа постари од 56 година за Median (IQR)= 56 (45-64).

Просечната возраст на пациентите од женскиот пол во оваа група изнесуваше 57,3±14,5 [95% CI for mean (51,75–62,79)] години со мин/мак возраст од 17/84 години. Анализата укажа дека 50% од женските испитаници во испитуваната група беа постари од 58 година за Median (IQR)=58 (51-64) (Табела 2 и График 2).

Во испитуваната група на пациенти со тумори на паротидните жлезди, за p>0,05, немаше сигнификантна разлика помеѓу двата пола во однос на возраста (Mann Whitney U test: Z=-0,902; p=0,3669) (Табела 2 и График 3).

**Табела 2. Анализа на примерокот според групи, пол и возраст (години)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Возраст** | | **Statistic** | **Std. Error** | **95% Confidence Interval for Mean** | |
| **Lower** | **Upper** |
| **Испитувана група** | **Мажи** | | | | |
| **Број (N)** | 31 | 2,86 | 47,89 | 59,56 |
| **Mean ±SD** | 53,7±15,9 |  |  |  |
| **Мин/ Мак (Min/ Max)** | 17/79 |  |  |  |
| **Median (IQR)** | 56 (45-64) |  |  |  |
| **Жени** | | | | |
| **Број (N)** | 29 | 2,69 | 51,75 | 62,79 |
| **Mean ±SD** | 57,3±14,5 |  |  |  |
| **Мин/ Мак (Min/ Max)** | 17/84 |  |  |  |
| **Median (IQR** | 58 (51-64) |  |  |  |
| **Вкупно** | | | | |
| **Број (N)** | 60 | 1,97 | 51,51 | 59,39 |
| **Mean ±SD** | 55,4±15,2 |  |  |  |
| **Мин/ Мак (Min/ Max)** | 16/84 |  |  |  |
| **Median (IQR** | 58 (49,5-64) |  |  |  |
| **p** | Испитувана група – жени/мажи: Mann Whitney U test: Z=-0,902; p=0,3669 | | | | |
| **Контролна група** | **Мажи** | | | | |
| **Број (N)** | 31 | 3,12 | 40,13 | 52,90 |
| **Mean ±SD** | 46,5±17,4 |  |  |  |
| **Мин/ Мак (Min/ Max)** | 19/76 |  |  |  |
| **Median (IQR** | 46 (31-63) |  |  |  |
| **Жени** | | | | |
| **Број (N)** | 26 | 2,85 | 30,39 | 42,14 |
| **Mean ±SD** | 36,3±14,5 |  |  |  |
| **Мин/ Мак (Min/ Max)** | 15/68 |  |  |  |
| **Median (IQR** | 34,5 (24-48) |  |  |  |
| **Вкупно** | | | | |
| **Број (N)** | 57 | 2,22 | 37,37 | 46,31 |
| **Mean ±SD** | 41,8±16,8 |  |  |  |
| **Мин/ Мак (Min/ Max)** | 15/76 |  |  |  |
| **Median (IQR** | 39 (28-54) |  |  |  |
| **p** | Контролна група – жени/мажи: Mann Whitney U test: Z=2,235; p=0,0254\* | | | | |
| Испитувана група:пациенти со тумори на паротидни жлезди; Контролна група: здрави испитаници;  мажи/жени – цел примерок: Mann Whitney U test: Z=0,8683; p=0,3852  \*сигнификантно за p<0,05 | | | | | |

**КОНТРОЛНА ГРУПА -** Просечната возраст на пациентите од контролната група на здрави испитаници изнесуваше 41,8±16,8 [95% CI for mean (37,37–46,31)] години со мин/мак возраст од 15/76 години. Анализата укажа дека 50% од испитаниците во испитуваната група беа постари од 39 година за Median (IQR)= 39 (28-54) (Табела 2 и График 3).

Дополнително, анализата на просечната возраст на пациентите од машки пол во контролната група на здрави пациенти изнесуваше 46,5±17,4 [95% CI for mean (40,13 –52,90)] години со мин/мак возраст од 19/76 години.

Анализата укажа дека 50% од испитаниците од машки пол во контролната група беа постари од 46 година за Median (IQR)= 46 (31-63). Просечната возраст на пациентите од женскиот пол во оваа група изнесуваше 36,3±14,5 [95% CI for mean (30,39–42,14)] години со мин/мак возраст од 15/68 години. Анализата укажа дека 50% од женските испитаници во испитуваната група беа постари од 34,5година за Median (IQR)= 34,5 (24-48) (Табела 2 и График 2).

Во контролната група на здрави пациенти, за p<0,05, утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу двата пола во однос на возраста (Mann Whitney U test: Z=2,235; p=0,0254) во прилог на сигнификантно помлади пациенти од женскиот пол (Табела 2 и График 3).

Дополнително во целиот примерок на испитанизи во истражувањето, за p>0,05, немаше сигнификантна разлика помеѓу двата пола во однос на возраста на испитаниците (Mann Whitney U test: Z=0,868; p=0,3852) (Табела 2 и График 3).



**График 3. Дистрибуција на примерокот според групи, пол и просечна возраст возраст (години)**

**6.2 Карактеристики на тумори на паротидни жлезди**

Овој дел од анализата се однесуваше на карактеристиките на туморите на паротидните жлезди присутни кај пациентите од испитуваната група (Табела 3).

Анализата на туморите на паротидните жлезди беше направена во однос на повеќе аспекти и тоа: а) вид на тумор (бениген/ малиген); б) тип на тумор; в) локација на тумор (лево/ десно); и г) димензии на тумор (cm).

**6.2.1 Вид на тумори на паротидни жлезди**

Испитаниците во испитуваната група беа анализирани во однос на видот на туморот на паротидните жлезди (бениген/ малиген) како и дистрибуцијата на видот на туморот според пол и возраст (Табела 3-4 и График 4-6).

**Табела 3. Анализа на вид на тумор на паротидни жлезди според пол – испитувана група**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вид на тумори**  **на паротидни жлезди** | | **Пол** | | **Вкупно** | **p** |
| **Мажи** | **Жени** |
| **Бенигни** | **N** | 23 | 26 | 49 | X2=2,044; df=1; p=0,1528 |
| **%** | 46,94% | 53,06% | 79,03% |
| **Малигни** | **N** | 9 | 4 | 13 |
| **%** | 69,23% | 30,77% | 20,97% |
| **Вкупно** | **N** | 32 | 30 | 62 |
| **%** | 51,61% | 48,39% | 100% |
| Испитувана група:пациенти со тумори на паротидни жлезди;  X2= Pearson Chi square test;\*сигнификантно за p<0,05 | | | | | |

Од вкупниот број 62 (100%) на пациенти во испитуваната група, со бениген тумор на паротидните жлезди беа вкупно 49 (79,03%) пациенти, додека туморот беше малиген кај 13 (20,97% од пациентите (Табела 3 и График 4).

Дистрибуцијата на бенигните тумори според пол укажа на нивно присуство кај 23 (46,94%) од пациентите со машки пол, и кај 26 (53,06%) од женски пол. За p>0,05, во примерокот на бенигни тумори немаше сигнификантна процентуална разлика во застапеноста на половите (Difference test: 16,1% [(-3,4-34,0) 95% CI]; p=0,1106).

Од пациентите со малигни тумори на паротидните жлезди, 9 (69,23%) беа од машки пол, а 4 (30,77%) беа од женски пол. За p>0,05, во примерокот на малигни тумори немаше сигнификантна процентуална разлика во застапеноста на половите (Difference test: 38,5% [(0,47-64,04) 95% CI]; p=0,0545).

За p>0,05, согласно анализата, немаше сигнификантна асоцијација помеѓу полот на испитаниците и видот на туморот (бениген/ малиген) кој го имаат (Pearson Chi-square test: X2=2,044; df=1; p=0,1528).



**График 4. Анализа на испитувана група според вид на тумор на паротидни жлезди и пол**

**Вид на тумор/ возраст/ пол -** Дополнително, кај пациентите од испитуваната група со тумор на паротидните жлезди (бениген/ малиген) беше направена анализа според возраста во години и пол како и вкупно (Табела 4 и График 5-6).

**Табела 4. Анализа на вид на тумор на паротидни жлезди според пол и возраст – испитувана група**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вид на тумори** | **Возраст (години)** | | | | | | |
| **Мажи** | | **Жени** | | **Вкупно** | | |
| **Mean± SD** | **Median** | **Mean± SD** | **Median** | **N** | **Mean± SD** | **Median**  **(IQR)** |
| **Бенигни** | 50,45±15,65 | 55,5 | 55,50±13,95 | 57,5 | 48 | 53,18±14,81 | 56,5 (49,0-62,5) |
| **Малигни** | 61,78±14,37 | 62,0 | 72,67±11,01 | 72,0 | 12 | 64,50±14,02 | 63,5 (53,5-78,0) |
| **p** | Z=-1,568; p=0,117 | | Z=-1,935; p=0,053 | | 60 | Z=2,153; p=0,031\* | |
| † за двајца пациенти нема возраст  Z=Mann-Whitney U Test;\*сигнификантно за p<0,05 | | | | | | | |

Просечната возраст на мажите со бениген тумор на паротидните жлезди од испитуваната група изнесуваше 50,45±15,65 со 50% пациенти <55,5 години, а кај оние со малиген тумор 61,78±14,37 со 50% пациенти <62 години. За p>0,05, немаше сигнификантна разлика помеѓу мажите со бениген/ малиген тумор на паротидните жлезди во однос на возраста (Mann Whitney U test: Z=-1,568; p=0,117) (Табела 4 и График 5).

**График 5. Анализа на вид на тумор на паротидни жлезди според**

**пол и возраст – испитувана група**

Просечната возраст на жените со бениген тумор на паротидните жлезди од испитуваната група изнесуваше 55,50±13,95 со 50% од нив <57,5 години, а кај оние со малиген тумор 72,67±11,01 со 50% од нив <72 години. За p>0,05, имаше гранична несигнификантна разлика помеѓу жените со бениген/ малиген тумор на паротидните жлезди во однос на возраста (Mann Whitney U test: Z=-1,935; p=0,053) – жените со малиген тумор беа гранично несигнификантно постари споредено со оние кај кои беше дијагностициран малиген тумор (Табела 4 и График 6).



**График 6. Анализа на вид на тумор на паротидни жлезди според**

**возраст – испитувана група**

Вкупно во испитуваната група на пациенти со тумор на паротидните жлезди, просечната возраст на пациентите со бениген тумор изнесуваше 53,18±14,81 години, а на оние со малиген тумор таа беше 64,50±14,02 години. Од пациентите со бениген тумор, 50% беа на возраст <56,5 години за Median (IQR)= 56,5 (49,0-62,5), а од оние со малиген тумор 50% беа на возраст <63,5 години за Median (IQR)= 63,5 (53,5-78,0). За p<0,05, во испитуваната група на пациенти со тумор на паротидните жлезди утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу возраста на пациентите со бениген/ малиген тумор (Mann Whitney U test: Z=2,153; p=0,031) во прилог на сигнификантно постари пациенти во групата со малигнитет (Табела 4 и График 5б).

**6.2.2 Тип на тумори на паротидни жлезди**

Во испитуваната група направена беше анализа на дистрибуцијата на патохистолошките типови на тумори на паротидните жлезди во однос на видот (бенигни/ малигни) како и според пол и возраст на испитаниците (Табела 5).

**Табела 5. Дистрибуција според вид и тип на тумори на паротидните жлезди – испитувана група**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Тип на тумор на паротидни жлезди** | **Пол** | | | **p** |
| **Мажи**  **N (%)** | **Жени**  **N (%)** | **Вкупно**  **N (%)** |
| **Бенигни тумори (N=49)** | | | | |
| **Warthin Tu - WT** | 16 (59,3%) | 11 (40,7%) | 27 (55,1%) | p=0,1757 |
| **Basal cell adenoma - BA** | 1 (50%) | 1 (50%) | 2 (4,1%) | p=1,0000 |
| **Tu mixtus - Pa** | 6 (30%) | 14 (70%) | 20 (40,8%) | p=0,0021\* |
| **Вкупно** | 23 (46,9%) | 26 (53,1%) | 49 (100%) | p=0,5414 |
| **Малигни тумори (N=13)** | | | | |
| **Adenocarcinoma gl. parotis - AC** | 3 (75%) | 1 (25%) | 4 (30,8%) | p=0,1859 |
| **Planocellular Ca - PC** | 3 (75%) | 1 (25%) | 4 (30,8%) | p=0,1859 |
| **Mucoepidermoid carcinoma gl. parotis - MEC** | 1 (100%) | 0 (0%) | 1 (7,7%) | - |
| **Carcinoma ex pleomorphic adenoma - CEA** | 2 (100%) | 0 (0%) | 2 (15,4%) | - |
| **Lymphoma - Ly** | 0 (0%) | 1 (100%) | 1 (7,7%) | - |
| **Acinic cell carcinoma - ACC** | 0 (0%) | 1 (100%) | 1 (7,7%) | - |
| **Вкупно** | 9 (69,2%) | 4 (30,8%) | 13 (100%) | p=0,0549 |
| 1Difference test \*сигнификантно за p<0,05 | | | | |

Кај пациентите со БЕНИГНИ ТУМОРИ на паротидна жлезда (N=49) идентификувани беа три патохистолошки типови. Најзастапен патохистолошки тип меѓу бенигните тумори на паротидните жлезди беше Warthin Tu (WT) идентификуван кај 27 (55,1%) од пациентите следено со Tu mixtus (Pa) присутен кај 20 (40,8%). Најмалку застапен беше патохистолошки тип Basal cell adenoma (BA) и тоа кај 2 (4,08%) од пациентите со бениген тумор на паротидна жлезда (Табела 5 и График 7).

Дополнително, дистрибуцијата на бенигните тумори на паротидните жлезди според пол укажа дека кај:

* WT - пропорцијата на мажи односно жени изнеуваше консеквентно 16 (59,3%) vs. 11 (40,7%). За p>0,05, немаше сигнификантна процентуална разлика во застапеноста на двата пола (p=0,1757);
* BA - пациентите од двата пола беа застапени подеднакво со по 50% (p=1,0000);
* Pa - пропоцијата на пациенти од машки пол изнесуваше 6 (30%), а на оние од женски пол 14 (70%). За p<0,05 имаше сигнификантна разлика во процентуалната застапеност на половите во прилог на сигнификантно поголема застапеност на женскиот пол (p=0,0021);



**График 7. Дистрибуција на бенигни тумори на паротидните жлезди**

**според тип и пол – испитувана група**

Кај пациентите со МАЛИГНИ ТУМОРИ на паротидна жлезда (N=13) идентификувани беа шест патохистолошки типови. Најзастапени патохистолошки типови беа Adenocarcinoma gl. parotis (AC) и Planocellular Ca (PC) кои беа идентификувани кај подеднаков број од по 4 (30,8%) пациенти. Carcinoma ex pleomorphic adenoma (CEA) беше дијагностицирана кај 2 (15,4%) од пациентите со малигни тумори. Застапени само со по 1 (7,7%) случај беа патохистолошките типови Mucoepidermoid carcinoma gl. parotis (MEC), Lymphoma (Ly) и Acinic cell carcinoma (ACC) (Табела 5 и График 8).

Анализата на дистрибуцијата на малигните тумори на паротидните жлезди според пол укажа дека кај:

* AC односно PC пропорцијата на мажи vs. жени изнеуваше консеквентно 3 (75%) vs. 1 (25%). За p>0,05, немаше сигнификантна процентуална разлика во застапеноста на двата пола (p=0,1859);
* CEA односно MEC регистрирани беа консеквентно 2 (100%) vs. 1 (100%) пациент од машки пол;
* Ly односно ACC регистриран беше само по 1 пациент од женски пол;



**График 8. Дистрибуција на малигни тумори на паротидните жлезди**

**според тип и пол – испитувана група**

**Тип на тумор/ возраст/ пол -** Дополнително, во испитуваната група беше анализиран типот на туморот според полот и возраста на пациентите (Табела 6).

**Табела 6. Анализа на тип на тумор на паротидни жлезди според пол и возраст – испитувана група**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Тип на тумори** | **Возраст (години)** | | | | | | |
| **Мажи** | | **Жени** | | **Вкупно** | | |
| **Mean± SD** | **Median** | **Mean± SD** | **Median** | **N** | **Mean± SD** | **Median**  **(IQR)** |
| **Бенигни тумори (N=49)** | | | | | | | |
| **WT** | 57,0±9,1 | 60 | 60,6±9,5 | 62 | 26 | 58,5±9,3 | 60,5 (51-64) |
| **BA** | 50,0±0,0 | 50 | 63±0,0 | 63 | 2 | 56,5±9,2 | 56,5 (50-63) |
| **Pa** | 34,2±18,7 | 28 | 50,9±15,9 | 56,5 | 20 | 45,9±18,1 | 53 (32,5-58) |
| **p** | X2(2)=6,847; p=0,033\* | | X2(2)=2,196; p=0,333 | | 48 | X2(2)=5,366; p=0,068 | |
| **Малигни тумори (N=13)** | | | | | | | |
| **AC** | 63,0±16,1 | 65 | - | - | 3 | 63±16,1 | 65 (46-78) |
| **PC** | 73,0±9,5 | 78 | 84±0,0 | 84 | 4 | 75,7±9,5 | 78,5 (70-81) |
| **MEC** | 54,0±0,0 | 54 | - | - | 1 | 54,0±0,0 | 54 (54-54) |
| **CEA** | 47,0±0,0 | 47 | - | - | 2 | 47,0±8,5 | 47 (41-53) |
| **Ly** | - | - | 72,0±0,0 | 72 | 1 | 72,0±0,0 | 72 (72-72) |
| **ACC** | - | - | 62,0±0,0 | 62 | 1 | 62,0±0,0 | 62 (62-62) |
| **p** | X2(3)=4,459; p=0,216 | | X2(2)=2,000; p=0,369 | | 12 | X2(5)=6,688; p=0,245 | |
| WT - Warthin Tu; BA - Basal cell adenoma; Pa - Tu mixtus; AC - Adenocarcinoma gl. parotis; PC - Planocellular Ca;  MEC - Mucoepidermoid carcinoma gl. parotis; CEA - Carcinoma ex pleomorphic adenoma;  Ly – Lymphoma; ACC - Acinic cell carcinoma;  † за двајца пациенти нема возраст; X2=Kruskal-Wallis H test; \*сигнификантно за p<0,05 | | | | | | | |

Согласно ХИСТОПАТОЛОШКИОТ НАОД, во целиот примерок на испитаници со БЕНИГЕН ТУМОР на паротидните жлезди, највисока просечната возраст беше регистрирана кај WT - 58,5±9,3 години со 50% пациенти на возраст <60,5 години за Median IQR=60,5 (51-64), следено со BA - 56,5±0,2 години со 50% на возраст <56,5 години за Median IQR=56,5 (50-63). Најниска просечна возраст беше регистрирана кај пациентите со Pa - 45,9±18,1 години каде 50% беа на возраст <53години за Median IQR=53 (32,5-58). За p>0,05, немаше сигнификантна разлика помеѓу типовите на бенигни тумори во однос на возраста на пациентите за Kruskal-Wallis test= X2(2)=5,366; p=0,068 (Табела 6 и График 9).

Кај пациентите со бенигни тумори на паротидните жлезди кај секој од половите (мажи/жени), највисока просечна возраст беше регистрирана кај WT за консеквентно 57,0±9,1 со 50% пациенти <60 години vs. 60,6±9,5 години со 50% пациенти <66 години. Најмала просечна возраст и кај двата пола имаа пациентите со Pa и тоа 34,2±18,7 години со 50% <28 години кај мажите и 50,9±15,9 со 50% <56,5 години кај жените.

За p<0,05, утврдена беше сигнификантна разлика меѓу возраста на мажите кај трите различни типови на бенигни тумори на паротидните жлезди за Kruskal-Wallis test= X2(2)=6,847; p=0,033 во прилог на сигнификантно најмлади пациенти со дијагноза Pa. Дополнително, за p>0,05, немаше сигнификантна разлика меѓу возраста на жените кај трите различни типови на бенигни тумори на паротидните жлезди за Kruskal-Wallis test= X2(2)=2,196; p=0,333 (Табела 6 и График 9).







**График 9. Анализа на тип на бенигни тумори на паротидни жлезди според**

**пол и возраст – испитувана група**

Согласно ХИСТОПАТОЛОШКИОТ НАОД, во целиот примерок на испитаници со МАЛИГЕН ТУМОР на паротидните жлезди, највисока просечната возраст беше регистрирана кај PC - 75,7±9,5 години со 50% пациенти на возраст <78,5 години за Median IQR=78,5 (70-81), следено со Ly - 72,0±0,0 години, AC - 63±16,1 години со 50% на возраст <65 години за Median IQR=65 (46-78) и ACC - 62,0±0,0 години. Најниска просечна возраст беше регистрирана кај пациентите со CEA - 47,0±8,5 години каде 50% беа на возраст <47 години за Median IQR=47 (41-53). За p>0,05, немаше сигнификантна разлика помеѓу типовите на малигни тумори во однос на возраста на пациентите за Kruskal-Wallis test=X2(5)=6,688; p=0,245 (Табела 6 и График 10).



**График 10. Анализа на тип на малигни тумори на паротидни жлезди според**

**возраст – испитувана група**

Oд шестте анализирани типови на малигни тумори на паротидните жлезди, кај мажите беа присутни 4 типа (AC. PC, MEC, и CEA), а кај жените три типа (PC, Ly, и ACC) (Табела 6 и График 11).

Кај пациентите со малиген тумор на паротидните жлезди од машки пол, највисока просечна возраст беше регистрирана кај PC за консеквентно 73,0±9,5 години, следено со AC - 63,0±16,1 со 50% пациенти на возраст <66 години. Најмала просечна возраст кај мажите со малигни тумори беше регистрирана кај MEC, и CEA за консеквентно 54,0±0,0 vs. 47,0±0,0 години (Табела 6 и График 11).

Највисока просечна возраст кај пациентите со малиген тумор на паротидните жлезди од женски пол беше регистрирана кај PC за консеквентно 84±0,0 години, следено со Ly - 72,0±0,0 години и најмала кај ACC - 62,0±0,0 години (Табела 6 и График 11).

За p>0,05, немаше сигнификантна разлика меѓу возраста на мажите кај четирите различни типови на малигни тумори на паротидните жлезди за Kruskal-Wallis test=X2(3)=4,459; p=0,216 (Табела 6 и График 11).

За p>0,05, немаше сигнификантна разлика ниту меѓу возраста на жените кај трите различни типови на малигни тумори на паротидните жлезди за Kruskal-Wallis test=X2(2)=2,000; p=0,369 (Табела 6 и График 11).



**График 11. Анализа на тип на малигни тумори на паротидни жлезди според**

**пол и возраст – испитувана група**

**6.2.3 Локација на тумори на паротидни жлезди**

Кај пациентите од испитуваната група направена беше анализа на видот и типот на туморите на паротидните жлезди во однос на локацијата (лево/ десно) (Табела 7).

**Табела 7. Дистрибуција на вид и тип на тумори на паротидните жлезди според локација**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вид и тип на тумор на паротидни жлезди** | **Локација на тумор** | | | **p** |
| **N** | **Лево**  **N (%)** | **Десно**  **N (%)** |
| **Бенигни** | 49 | 27 (55,1%) | 22 (44,9%) | p=0,3151 |
| **Малигни** | 12 | 8 (66,7%) | 4 (33,3%) | p=0,1092 |
| **Вкупно** | 60 | Fisher exact test: p=0,5316 | |  |
| **Бенигни тумори** | | | | |
| **WT** | 27 | 12 (44,4%) | 15 (55,6%) | p=0,4165 |
| **BA** | 2 | 1 (50%) | 1 (50%) | p=1,0000 |
| **Pa** | 20 | 14 (70%) | 6 (30%) | p=0,0126\* |
| **p** | 49 | Fisher Freeman Halton exact test: p=0,2171 | |  |
| **Малигни тумори** | | | | |
| **AC** | 3 | 3 (100%) | 0 (0%) | - |
| **PC** | 4 | 2 (50%) | 2 (50%) | p=1,0000 |
| **MEC** | 1 | 0 (0%) | 1 (100%) | - |
| **CEA** | 2 | 2 (100%) | 0 (0%) | - |
| **Ly** | 1 | 1 (100%) | 0 (0%) | - |
| **ACC** | 1 | 0 (0%) | 1 (100%) | - |
| WT - Warthin Tu; BA - Basal cell adenoma; Pa - Tu mixtus; AC - Adenocarcinoma gl. parotis; PC - Planocellular Ca;  MEC - Mucoepidermoid carcinoma gl. parotis; CEA - Carcinoma ex pleomorphic adenoma;  Ly – Lymphoma; ACC - Acinic cell carcinoma;  † нема податок за 1 пациент со AC; 1Difference test \*сигнификантно за p<0,05 | | | | |

**Анализа на вид на тумори и локација -** Од бенигните тумори на паротидните жлезди со локација на лева страна беа 27 (55,1%), а на десна страна 22 (44,9%). За p>0,05, немаше сигнификантна разлика во процентуалната застапеност на бенигните тумори на двете локации (p=0,3151). Од малигните тумори со локација на левата страна беа 8 (66,7%), а на десната страна 4 (33,3%). За p>0,05, немаше сигнификантна разлика во процентуалната застапеност на малигните тумори на лева односно на десна страна (p=0,1092) (Табела 7 и График 12).

Дополнителната анализа, за p>0,05 не укажа на сигнификантна асоцијација на видот на туморот (бениген/малиген) со неговата локација (лево/ десно) за Fisher exact test: p=0,5316 (Табела 7).



**График 12. Вид на тумори на паротидните жлезди според локација**

**Анализа на тип на бенигни тумори и локација –** во испитуваната група,направена беше анализа на локацијата на бенигните тумори на паротидните жлезди и беше утврдено за:

* WT – од WT туморите со локација на лева страна беа 12 (44,4%), а на десна страна беа 15 (55,6%). За p>0,05, кај WT туморите немаше сигнификантна процентуална разлика во застапеноста на двете локации (лево/десно) (p=0,3151);
* BA – локацијата на BA туморите беше подеднаква односно со по 50% на лева и на десна страна (p=1,0000);
* Pa - пропоцијата на Pa тумори со локација на лева страна беше 17 (70%), а на десна страна 6 (30%). За p<0,05 имаше сигнификантна разлика во процентуалната застапеност на локациите (p=0,0126) - во прилог на сигнификантно поголема застапеност на локацијата на лева страна;

Дополнително, за p>0,05, немаше сигнификантна асоцијација на типот на бениген тумор (WT/ BA/ Pa) и локацијата (лево/ десно) за Fisher Freeman Halton exact test: p=0,2171 (Табела 7 и График 13).

**График 13. Бенигни тумори на паротидните жлезди според локација**



**Анализа на тип на малигни тумори и локација –** Кај пациентите со малигни тумори на паротидна жлезда, направена беше анализа според локација (лево/ десно). Од сите типови на малигни тумори, со 100% локација на лева страна беа AC – 3 (100%), CEA – 2 (100%), и Ly – 1 (100%), а со 100% локација на десна страна беа MEC – 1 (100%) и ACC – 1 (100%). Кај PC, локацијата беше подеднаква на двете страни со по 2 (50%) случаи лево односно десно (Табела 7 и График 14).



**График 14. Малигни тумори на паротидните жлезди според локација**

**6.2.4 Димензии на тумори на паротидни жлезди**

Кај пациентите од испитуваната група тумори на паротидните жлезди направена беше анализа на димензиите на туморот (mm). Aнализа на добиените податоци за димензиите на туморот укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите и тоа за Shapiro-Wilk: W=0,9669; p=0,0055 (График 15) Согласно утврдената дистрибуција за возраста (години), во понатамошната анализа беа користени соодветни непараметарски тестови.



**График 15. Дистрибуција на фреквенции на димензија на тумори**

**Анализа на вид на тумори и димензии –** Во целата испитувана група сотумори на паротидните жлезди просечната димензија на туморите изнесува 30,52±11,86мм, со минимум/ максимум 12/63мм и 50% на пациенти со димензии на тумотот ≤29мм за Median IQR=29 (20-40) (Табела 11 и График 16).

Кај бенигните тумори на паротидните жлезди од испитуваната група, просечната димензија изнесуваше 29,37±10,64мм со минимум/ максимум вредност од 12/56мм и 50% пациенти каде димензиите беа ≤28мм за Median IQR=28 (20-35).

Кај малигните тумори на паротидните жлезди од испитуваната група, просечната димензија изнесуваше 36,83±17,06мм со минимум/максимум вредност од 13,63мм и 50% пациенти каде димензиите беа ≤35мм за Median IQR=35 (29-46) (Табела 11 и График 16).

За p>0,05, немаше сигнификантна разлика помеѓу димензиите туморите на паротидните жлезди вооднос на видот на туморот (бениген/ малиген) за (Mann Whitney U test: Z=1,226; p=0,2201) (Табела 11).

**Табела 11. Анализа на димензии на туморите на паротидните жлезди според вид и тип**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметри** | | **Димензии на паротидни жлезди (мм)** | | | | **p** |
| **N** | **Mean± SD** | **Min/Max** | **Median (IQR)** |
| **Видови**  **тумор** | **Бенигни** | 33 | 29,37±10,64 | 12/56 | 28 (20-35) | Z=1,226; p=0,2201 |
| **Малигни** | 6 | 36,83±17,06 | 13/63 | 35 (29-46) |
| **Вкупно** | | 39 | 30,52±11,86 | 12/63 | 29 (20-40) |
| **Бенигни**  **тумори** | **WT** | 19 | 32,47±11,92 | 12/56 | 29 (24-40) | X2(2)=4,326; p=0,1150 |
| **BA** | 1 | 20,00±0,00 | 20/20 | 20 (20-20) |
| **Pa** | 13 | 25,57±7,09 | 15/49 | 24 (20-30,4) |
| **Вкупно** | | 33 | 29,37±10,64 | 12/56 | 28 (20-35) |
| **Малигни тумори** | **AC** | 1 | 40,00±0,00 | 40/40 | 40 (40-40) | - |
| **PC** | 2 | 37,50±12,02 | 29/46 | 37,5 (29-46 |
| **MEC** | 1 | 13,00±0,00 | 13/13 | 13 (13-13) |
| **CEA** | 0 | - | - | - |
| **Ly** | 1 | 63,00±0,00 | 53/63 | 62 (63-63) |
| **ACC** | 1 | 30,00±0,00 | 30/30 | 30 (30-30) |
| **Вкупно** | | 6 | 26,83±17,06 | 13/63 | 35 (29-45) |
| WT - Warthin Tu; BA - Basal cell adenoma; Pa - Tu mixtus; AC - Adenocarcinoma gl. parotis; PC - Planocellular Ca;  MEC - Mucoepidermoid carcinoma gl. parotis; CEA - Carcinoma ex pleomorphic adenoma;  Ly – Lymphoma; ACC - Acinic cell carcinoma;  Z=Mann-Whitney U Test;X2=Kruskal-Wallis H test; \*сигнификантно за p<0,05 | | | | | | |

**Анализа на тип на бенигни тумори и димензии –** Од трите анализирани типови на бенигни тумори во испитувана група (WT, BA, Pa) најголема просечна димензија беше согледана кај WT и тоа 32,47±11,92мм, со минимум/ максимум 12/56мм и 50% на пациенти со димензии на тумотот ≤29мм за Median IQR=29 (24-40). Со најмала просечна димензија беше BA и тоа 20,00±0,00мм, со минимум/ максимум 20/20мм и 50% на пациенти со димензии на тумотот ≤20мм за Median IQR=20 (20-20). За p>0,05, анализата не укажа на сигнификантна разлика помеѓу типовите на бенигни тумори во однос на димензиите за Kruskal-Wallis H test=X2(2)=4,326; p=0,1150 (Табела 11 и График 17).

**Анализа на тип на малигни тумори и димензии –** Кај пациентите со малигни тумори на паротидна жлезда, направена беше анализа на димензиите на шестте типови на тумори (AC, PC, MEC, CEA, Ly, ACC). Најголеми просечни димензии беа утврдени кај Ly - 63,00±0,00мм, AC - 40,00±0,00 и PC - 37,50±12,02, а најмали кај MEC - 13,00±0,00 (Табела 11 и График 17).



**График 16. Анализа на димензии на туморите на паротидните жлезди според вид**

Приказот на просечната вредност и стандардната девијавија на димензиите на туморите од испитуваната група според вид (бенигни/ малигни) и според тип каде бенигни типови се WT, BA, и Pa, а малигни типови се AC, PC, MEC, CEA, Ly, и ACC, е даден на График 16 и 17.



**График 17. Анализа на димензии на туморите на паротидните жлезди според тип**

**7. РЕЗУЛТАТИ**

Кај пациентите од испитуваната група со тумори на паротидните жлезди и контролната група на здрави лица земени беа примероци од венска крв (2ml) и салива за утврдување на евентуалните разлики во серумските и саливарните вредности на IL-33 (Табела 12).

****

**График 18. Дистрибуција на фреквенции на IL-33 pg/mL во серум и салива во**

**испитувана и контролна група**

Aнализа на добиените податоци за IL-33 во серум и салива во испитуваната група на лица со тумори на паротидните жлезди укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите за (График 18):

* серум - Shapiro-Wilk: W=0,8435; p=0,00001;
* салива - Shapiro-Wilk: W=0,8162; p=0,00001;

Во контролната група на здрави испитаници, добиените вредности за IL-33 во серум и салива имаше неправилна дистрибуција на фреквенциите за (График 18):

* серум - Shapiro-Wilk: W=0,4298; p=0,00001;
* салива - Shapiro-Wilk: W=0,3649; p=0,00001;

Согласно утврдената дистрибуција на IL-33 во серум и салива во двете групи, во понатамошната анализа беа користени соодветни непараметарски тестови.

**7.1 Анализа на IL-33 во серум**

Кај пациентите од испитуваната и контролната група направена беше меѓугрупна и интрагрупна споредба на нивото на IL-33 во серум (Табела 12).

**Табела 12. Анализа на IL-33 pg/mL во серум според испитувана и контролна група**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметри** | |  | **IL – 33 pg/mL (серум)** | | **p** |
| **N** | **Mean± SD** | **Median (IQR)** |
| **Групи** | **Испитувана** | 62 | 4,85±0,16 | 4,85 (4,85-4,93) | Z=-0,276; p=0,7828 |
| **Контролна** | 58 | 4,80±0,55 | 4,85 (4,76-5,01) |
| **Вкупно** | 120 | 4,83±0,40 | 4,85 (4,76-5,01) |
| **Видови**  **тумор** | **Бенигни** | 49 | 4,85±0,16 | 4,85 (4,85-4,93) | Z=0,129; p=0,8968 |
| **Малигни** | 13 | 4,86±0,17 | 4,85 (4,76-5,01) |
| **Вкупно** | 62 | 4,85±0,16 | 4,85 (4,85-4,93) |
| **Бенигни**  **тумори** | **WT** | 27 | 4,82±0,19 | 4,85 (4,76-4,93) | X2(2)=1,287; p=0,5260 |
| **BA** | 2 | 4,93±0,12 | 4,93 (4,85-5,01) |
| **Pa** | 20 | 4,88±0,11 | 4,85 (4,85-4,89) |
| **Вкупно** | 49 | 4,85±0,16 | 4,85 (4,85-4,93) |
| **Малигни тумори** | **AC** | 4 | 4,80±0,18 | 4,80 (4,68-4,93) | X2(5)=2,093; p=0,8361 |
| **PC** | 4 | 4,87±0,24 | 4,80 (4,68-5,06) |
| **MEC** | 1 | 5,01±0,00 | 5,01 (5,01-5,01) |
| **CEA** | 2 | 4,93±0,12 | 4,93 (4,85-5,01) |
| **Ly** | 1 | 4,85±0,00 | 4,85 (4,85-4,85) |
| **ACC** | 1 | 4,85±0,00 | 4,85 (4,85-4,85) |
| **Вкупно** | 13 | 4,86±0,17 | 4,85 (4,76-5,01) |
| **Група/**  **подгрупа** | **Контролна** | 58 | 4,80±0,55 | 4,85 (4,76-5,01) | Z=0,275; p=0,7873 |
| **Бенигни** | 49 | 4,85±0,16 | 4,85 (4,85-4,93) |
| **Вкупно** | 107 | - | - |
| **Група/**  **подгрупа** | **Контролна** | 58 | 4,80±0,55 | 4,85 (4,76-5,01) | Z=0,126; p=0,8994 |
| **Малигни** | 13 | 4,86±0,17 | 4,85 (4,76-5,01) |
| **Вкупно** | 71 | - | - |
| WT - Warthin Tu; BA - Basal cell adenoma; Pa - Tu mixtus; AC - Adenocarcinoma gl. parotis; PC - Planocellular Ca;  MEC - Mucoepidermoid carcinoma gl. parotis; CEA - Carcinoma ex pleomorphic adenoma;  Ly – Lymphoma; ACC - Acinic cell carcinoma;  Z=Mann-Whitney U Test;X2=Kruskal-Wallis H test; \*сигнификантно за p<0,05 | | | | | |

Вредноста на IL-33 во серум, за p>0,05, беше несигнификантно повисока кај пациентите од испитуваната група со тумори на паротидните жлезди – Mean=4,85±0,16 и Median IQR=4,85 (4,85-4,93), споредено со IL-33 во серум кај здрави лица во контролната група – Mean=4,80±0,55 и Median IQR=4,85 (4,76-5,01) за Mann Whitney U test: Z=-0,276; p=0,7828 (Табела 12 и График 19)

 Во испитуваната група, вредноста на IL-33 во серум, за p>0,05, беше несигнификантно повисока кај пациентите со малигни тумори на паротидните жлезди – Mean=4,86±0,17 и Median IQR=4,85 (4,76-5,01), споредено со IL-33 во серум кај оние со бенигни тумори на паротидните жлезди - Mean=4,85±0,16 и Median IQR=4,85 (4,85-4,93) за Mann Whitney U test: Z=0,129; p=0,8968 (Табела 12 и График 19)

**График 19. Анализа на IL-33 pg/mL во серум во испитувана и контролна група**

Дополнително, беше направена споредба на контролната група здрави испитаници со пациентите со бенигни тумори на паротидните жлезди од испитуваната група во однос на вредностите на IL-33 во серум. Просечната вредност на IL-33 во серум кај бенигните тумори изнесуваше 4,85±0,16 со Median IQR=4,85 (4,85-4,93), а во контролната група изнесуваше 4,80±0,55 со Median IQR=4,85 (4,76-5,01). За p>0,05, нивото на IL-33 во серум кај пациентите со бенигни тумори од испитуваната група беше несигнификантно повисока споредено со IL-33 во серум во контролната група на здрави пациенти за Mann Whitney U test: Z=0,275; p=0,7873 (Табела 12 и График 20).

Во однос на вредностите на IL-33 во серум, направена беше и споредба на контролната група испитаници со пациентите со малигни тумори на паротидните жлезди од испитуваната група (Табела 12). Просечната вредност на нивото на IL-33 во серум кај

малигните тумори изнесуваше 4,86±0,17 со Median IQR=4,85 (4,76-5,01), а во контролната група изнесуваше 4,80±0,55 со Median IQR=4,85 (4,76-5,01). За p>0,05, нивото на IL-33 во серум кај пациентите со малигни тумори од испитуваната група беше несигнификантно повисока споредено со IL-33 во серум во контролната група на здрави пациенти за Mann Whitney U test: Z=0,126; p=0,8994 (Табела 12 и График 20)

****

**График 20. Анализа на IL-33 pg/mL во серум кај бенигни и малигни тумори на**

**паротидни жлезди и контролна група**

Кај бенигни тумори на паротидните жлезди во испитуваната група највисока просечна вредност на IL-33 во серум беше регистрирана кај BA - 4,93±0,12, следено со Pa - 4,88±0,11, а најниска кај WT - 4,82±0,19. За p>0,05, немаше сигнификантна разлика меѓу трите типови на бенигни тумори (WT, BA, Pa) во однос на нивото на IL-33 во серум за Kruskal-Wallis H test= X2(2)=1,287; p=0,5260 (Табела 12 и График 21).

**График 21. Анализа IL-33 pg/mL во серум меѓу типови на бенигни / малигни тумори**

Кај пациентите со малигни тумори на паротидните жлезди во испитуваната група, највисока просечна вредности на IL-33 во серум имаше кај MEC - 5,01±0,00, следено со CEA - 4,93±0,12, и PC - 4,87±0,24. Еднакви просечни вредности на IL-33 во серум беа регистрирани кај случаите со Ly и ACC и тоа 4,85±0,00. Најниска просечна вредност на IL-33 во серум имаше AC - 4,80±0,18. За p>0,05, немаше сигнификантна разлика меѓу шестте типови на малигни тумори (AC, PC, MEC, CEA, Ly, ACC) во однос на нивото на IL-33 во серум за Kruskal-Wallis H test= X2(5)=2,093; p=0,8361 (Табела 12 и График 21).

**7.2 Анализа на IL-33 во салива**

Нивото на IL-33 беше анализирано и во примерок од салива кај испитаниците од испитуваната и контролната група и тоа меѓугрупно и интрагрупно (Табела 13).

**Табела 13. Анализа IL-33 pg/mL во салива според испитувана и контролна група**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметри** | |  | **IL – 33 pg/mL (салива)** | | **p** |
| **N** | **Mean± SD** | **Median (IQR)** |
| **Групи** | **Испитувана** | 62 | 4,81±0,18 | 4,85 (4,68-4,85) | Z=0,228; p=0,8193 |
| **Контролна** | 58 | 4,73±0,56 | 4,85 (4,68-4,85) |
| **Вкупно** | 120 | 4,77±0,41 | 4,85 (4,68-4,85) |
| **Видови**  **тумор** | **Бенигни** | 49 | 4,81±0,18 | 4,85 (4,68±4,85) | Z=-0,112; p=0,9105 |
| **Малигни** | 13 | 4,82±0,15 | 4,85 (4,68-4,85) |
| **Вкупно** | 62 | 4,81±0,18 | 4,85 (4,68-4,85) |
| **Бенигни**  **тумори** | **WT** | 27 | 4,83±0,22 | 4,85 (4,68-5,01) | X2(2)=4,233; p=0,1204 |
| **BA** | 2 | 4,68±0,24 | 4,68 (4,51-4,85) |
| **Pa** | 20 | 4,78±0,12 | 4,80 (4,68-4,85) |
| **Вкупно** | 49 | 4,81±0,18 | 4,85 (4,68±4,85) |
| **Малигни тумори** | **AC** | 4 | 4,87±0,10 | 4,85 (4,81-4,93) | X2(5)=7,671; p=0,1753 |
| **PC** | 4 | 4,76±0,11 | 4,76 (4,68-4,85 |
| **MEC** | 1 | 4,76±0,00 | 4,76 (4,76-4,76) |
| **CEA** | 2 | 4,68±0,00 | 4,68 (4,68-4,68) |
| **Ly** | 1 | 4,85±0,00 | 4,85 (4,85-4,85) |
| **ACC** | 1 | 5.18±0,00 | 5,18 (5,18-5,18) |
| **Вкупно** | 13 | 4,82±0,15 | 4,85 (4,68-4,85) |
| **Група/**  **подгрупа** | **Контролна** | 58 | 4,73±0,56 | 4,85 (4,68-4,85) | Z=-0,262; p=0,7928 |
| **Бенигни** | 49 | 4,81±0,18 | 4,85 (4,68±4,85) |
| **Вкупно** | 107 | - | - |
| **Група/**  **подгрупа** | **Контролна** | 58 | 4,73±0,56 | 4,85 (4,68-4,85) | Z=-0,022; p=0,9822 |
| **Малигни** | 13 | 4,82±0,15 | 4,85 (4,68-4,85) |
| **Вкупно** | 71 | - | - |
| WT - Warthin Tu; BA - Basal cell adenoma; Pa - Tu mixtus; AC - Adenocarcinoma gl. parotis; PC - Planocellular Ca;  MEC - Mucoepidermoid carcinoma gl. parotis; CEA - Carcinoma ex pleomorphic adenoma;  Ly – Lymphoma; ACC - Acinic cell carcinoma;  Z=Mann-Whitney U Test;X2=Kruskal-Wallis H test; \*сигнификантно за p<0,05 | | | | | |

Вредноста на IL-33 во салива, за p>0,05, беше несигнификантно повисока кај пациентите од испитуваната група со тумори на паротидните жлезди – Mean=4,81±0,18 и Median IQR=4,85 (4,68-4,85), споредено со IL-33 во салива кај здрави лица во контролната група – Mean=4,73±0,56 и Median IQR=4,85 (4,68-4,85) за Mann Whitney U test: Z=0,228; p=0,8193 (Табела 13 и График 22)

Во испитуваната група, вредноста на IL-33 во салива, за p>0,05, беше несигнификантно повисока кај пациентите со малигни тумори на паротидните жлезди – Mean=4,82±0,15 и Median IQR=4,85 (4,68-4,85), споредено со IL-33 во салива кај оние со бенигни тумори на паротидните жлезди - Mean=4,81±0,18 и Median IQR=4,85 (4,68±4,85) за Mann Whitney U test: Z=-0,112; p=0,9105 (Табела 13 и График 22)

****

**График 22. Анализа на IL-33 pg/mL во салива во испитувана и контролна група**

Направена беше споредба на контролната група здрави испитаници со пациентите со бенигни тумори на паротидните жлезди од испитуваната група во однос на вредностите на IL-33 во салива. Просечната вредност на IL-33 во салива кај бенигните тумори изнесуваше 4,81±0,18 со Median IQR=4,85 (4,68±4,85), а во контролната група таа изнесуваше 4,73±0,56 со Median IQR=4,85 (4,68-4,85). За p>0,05, IL-33 во салива кај пациентите со бенигни тумори од испитуваната група беше несигнификантно повисока од IL-33 во салива во контролната група на здрави пациенти за Mann Whitney U test: Z=-0,262; p=0,7928 (Табела 12 и График 23).



**График 23. Анализа на IL-33 pg/mL во салива кај бенигни и малигни тумори на**

**паротидни жлезди и контролна група**

Во однос на вредностите на IL-33 во салива, направена беше и споредба на контролната група испитаници со пациентите со малигни тумори на паротидните жлезди од испитуваната група (Табела 13). Просечната вредност на нивото на IL-33 во салива кај малигните тумори изнесуваше 4,82±0,15 со Median IQR=4,85 (4,68-4,85), а во контролната група изнесуваше 4,73±0,56 со Median IQR=4,85 (4,68-4,85). За p>0,05, утврдено беше дека IL-33 во салива кај пациентите со малигни тумори од испитуваната група беше несигнификантно повисока од IL-33 во салива во контролната група на здрави пациенти за Mann Whitney U test: Z=0,126; p=0,8994 (Табела 13 и График 23).

Кај бенигни тумори на паротидните жлезди во испитуваната група највисока просечна вредност на IL-33 во салива беше регистрирана кај WT - 4,83±0,22, следено со Pa - 4,78±0,12, а најниска кај BA - 4,68±0,24. За p>0,05, немаше сигнификантна разлика меѓу трите типови на бенигни тумори (WT, BA, Pa) во однос на нивото на IL-33 во салива за Kruskal-Wallis H test= X2(2)=4,233; p=0,1204 (Табела 13 и График 24).

**График 24. Анализа IL-33 pg/mL во салива меѓу типови на бенигни / малигни тумори**

Кај пациентите со малигни тумори на паротидните жлезди во испитуваната група, нависока просечна вредности на IL-33 во салива имаше кај ACC - 5.18±0,00, следено со AC - 4,87±0,10, Ly - 4,85±0,00, PC - 4,76±0,11 и MEC - 4,76±0,00. Најниска просечна вредност на IL-33 во салива беше регистрирана кај CEA - 4,68±0,00. За p>0,05, немаше сигнификантна разлика меѓу шестте типови на малигни тумори (AC, PC, MEC, CEA, Ly, ACC) во однос на нивото на IL-33 во салива за Kruskal-Wallis H test= X2(5)=7,671; p=0,1753 (Табела 13 и График 24).

**7.3 Поврзаност на IL-33 во серум и салива со селектирани параметри**

Во рамките на истражувањето направена беше анализа на меѓусебната поврзаност на IL-33 во серум односно во салива со селектирани параметри и тоа: 1) пол (мажи/ жени); 2) возраст (години); 3) вид на тумор (нема/ бениген/ малиген); 4) локација на тумор (лево/ десно; и 5) димензии на тумор (мм). Направена беше и споредба (Z-statistics) на добиените вредности за корелацијата помеѓу IL-33 во серум односно IL-33 во салива со секој од селектираните параметри со цел за согледување на евентуални разлики во степенот на поврзаност (Табела 14 и График 25-26).

# Табела 14. Корелација на IL-33 во серум и IL-33 во салива со селектирани параметри

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Spearman Rank order coreallations - R** | | | **1p** |
| **Параметри** | **Биомаркери (pg/mL)** | |
| **IL-33 серум** | **IL-33 салива** |
| **Пол (мажи/ жени)** | R(120)=-0,090;  p=0,325 | R(120)=-0,038;  p=0,679 | z-Score=0,453; p=0,6505 |
| **Возраст (години)** | R(117)=0,009;  p=0,921 | R(117)=0,059;  p=0,642 | z-Score=-0,378; p=0,7054 |
| **Нема / бенигно/ малигно** | R(120)=0,023;  p=0,805 | R(120)=0,018;  p=0,193 | z-Score=0,038; p=0,9695 |
| **Локација (лево/ десно)** | R(61)=-0,073;  p=0,578 | R(61)=0,195;  p=0,131 | z-Score=-0,669; p=0,5029 |
| **Димензии на тумор (мм)** | R(39)=0,172;  p=0,294 | R(39)=0,228;  p=0,162 | z-Score=-0,247; p=0,8044 |
| 1Z-statistics \*сигнификантно за p<0,05 | | | |

**IL-33 во серум и селектирани параметри**

* **IL-33 во серум / пол** – анализата на меѓусебната поврзаност на IL-33 pg/mL во серум со пол (мажи/жени) беше направена на целиот примерок на испитаници. За p>0,05, помеѓу IL-33 во серум и пол утврдена беше несигнификантна негативна линеарна корелација (R120)=-0,090; p=0,325) – несигнификантно опаѓање на IL-33 во серум кај женскиот пол (Табела 14 и График 25)
* **IL-33 во серум / возраст** – анализата на меѓусебната поврзаност на IL-33 pg/mL во серум со возраст (години) беше направена на целиот примерок на испитаници. За p>0,05, помеѓу IL-33 во серум и возраста, утврдена беше несигнификантна позитивна линеарна корелација (R(117)=0,009; p=0,921) – IL-33 во серум несигнификантно растеше со зголемување на возраста (Табела 14 и График 25).
* **IL-33 во серум / вид на тумор** – анализата на меѓусебната поврзаност на IL-33 pg/mL во серум со вид на тумор беше направена на целиот примерок на испитаници (нема/ бенигни/ малигни). За p>0,05, помеѓу IL-33 во серум и вид на тумор утврдено беше постоење на несигнификантна позитивна линеарна корелација (R(120)=0,023; p=0,805). Вредностите на IL-33 во серум несигнификантно растеа од здравите испитаници → лицата со бениген тумор → лицата со малиген тумор на паротидните жлезди, односно беа несигнификантно повисоки кај лицата со малиген тумор (Табела 14 и График 25).

# 

# График 25. Корелација на IL-33 во серум со селектирани параметри

* **IL-33 во серум / локација на тумор** – анализата на меѓусебната поврзаност на IL-33 pg/mL во серум со локација на тумор беше направена кај испитуваната група (лево/десно). За p>0,05, помеѓу IL-33 во серум и локација на тумор утврдено беше постоење на несигнификантна негативна линеарна корелација (R(61)=-0,073; p=0,578). Вредностите на IL-33 во серум несигнификантно растеа кај туморите на паротидните жлезди со локација на лева страна (Табела 14 и График 25).
* **IL-33 во серум / димензија на тумор** – анализата на меѓусебната поврзаност на IL-33 pg/mL во серум со димензијата на тумор (мм) беше направена кај испитуваната група. За p>0,05, помеѓу IL-33 во серум и димензијата на тумор утврдено беше постоење на несигнификантна позитивна линеарна корелација (R(39)=0,172; p=0,294). Вредностите на IL-33 во серум несигнификантно растеа со растење на димензиите на туморите на паротидните жлезди (Табела 14 и График 25).

**IL-33 во салива и селектирани параметри**

* **IL-33 во салива / пол** – анализата на меѓусебната поврзаност на IL-33 pg/mL во салива со пол (мажи/жени) беше направена на целиот примерок на испитаници. За p>0,05, помеѓу IL-33 во салива и пол утврдена беше несигнификантна негативна линеарна корелација (R120)=-0,038; p=0,679) – несигнификантно опаѓање на IL-33 во салива кај женскиот пол (Табела 14 и График 26).
* **IL-33 во салива / возраст** – анализата на меѓусебната поврзаност на IL-33 pg/mL во салива со возраст (години) беше направена на целиот примерок на испитаници. За p>0,05, помеѓу IL-33 во салива и возраста, утврдена беше несигнификантна позитивна линеарна корелација (R(117)=0,059; p=0,642) – IL-33 во салива несигнификантно растеше со зголемување на возраста (Табела 14 и График 26).
* **IL-33 во серум / вид на тумор** – анализата на меѓусебната поврзаност на IL-33 pg/mL во серум со вид на тумор беше направена на целиот примерок на испитаници (нема/ бенигни/ малигни). За p>0,05, помеѓу IL-33 во серум и вид на тумор утврдено беше постоење на несигнификантна позитивна линеарна корелација (R(120)=0,018; p=0,193). Вредностите на IL-33 во салива несигнификантно растеа од здравите лица → бениген тумор → малиген тумор на паротидните жлезди, односно беа несигнификантно повисоки кај лицата со малиген тумор (Табела 14 и График 26).
* **IL-33 во салива / локација на тумор** – анализата на меѓусебната поврзаност на IL-33 pg/mL во салива со локација на тумор беше направена кај испитуваната група (лево/десно). За p>0,05, помеѓу IL-33 во салива и локација на тумор утврдено беше постоење на несигнификантна позитивна линеарна корелација (R(61)=0,195; p=0,131). IL-33 во салива несигнификантно растеше кај туморите на паротидните жлезди со локација на десна страна (Табела 14 и График 26).
* **IL-33 во салива / димензија на тумор** – анализата на меѓусебната поврзаност на IL-33 pg/mL во салива со димензијата на тумор (мм) беше направена кај испитуваната група. За p>0,05, помеѓу IL-33 во салива и димензијата на тумор имаше несигнификантна позитивна линеарна корелација (R(39)=0,228; p=0,162). IL-33 во салива несигнификантно растеше со растење на димензиите на туморите на паротидните жлезди (Табела 14 и График 26).

# График 26. Корелација на IL-33 pg/mL во салива и селектирани параметри

Со цел за согледување на евентуални разлики во степенот на поврзаност, направена беше споредба на добиените вредности за коефициентот на корелацијата на IL-33 pg/mL во серум односно IL-33 pg/mL во салива со секој од петте селектирани параметри.

За p>0,05, немаше сигнификантна разлика кај ниедна од направените споредби помеѓу корелацијата на IL-33 во серум односно IL-33 во салива со параметрите и тоа за: а) пол - z-Score=0,453; p=0,6505; б) возраст - z=-0,378; p=0,7054; в) вид на тумор - z=0,038; p=0,9695; г) локација - z=-0,669; p=0,5029; и д) димензии на тумор - z=-0,247; p=0,8044 (Табела 14).

Дополнително, за целиот примерок на испитаници, за p>0,05, утврдена беше несигнификантна позитивна линеарна корелација помеѓу IL-33 во серум и IL-33 во салива (R(120)=0,046; p=0,618). Со растење на нивото на IL-33 во серум несигнификантно растеше и нивото на IL-33 во салива (График 27).



# График 27. Корелација на IL-33 pg/mL во серум и IL-33 во салива

**7.4. Дијагностичка ефикасност на IL-33 во серум и салива**

Направената ROC анализа и добиените AUC вредности за дијагностичка ефикасност на IL-33 во серум односно IL-33 во салива за тумори на паротидните жлезди (TGP), бенигни тумори на паротидните жлезди (BTGP) и малигни тумори на паротидните жлезди (MTGP) (Табела 15).

**Табела 15. ROC анализа на AUC вредности за дијагностичка ефикасност на IL-33 во серум/салива**

**за тумоти на паротидни жлезди**

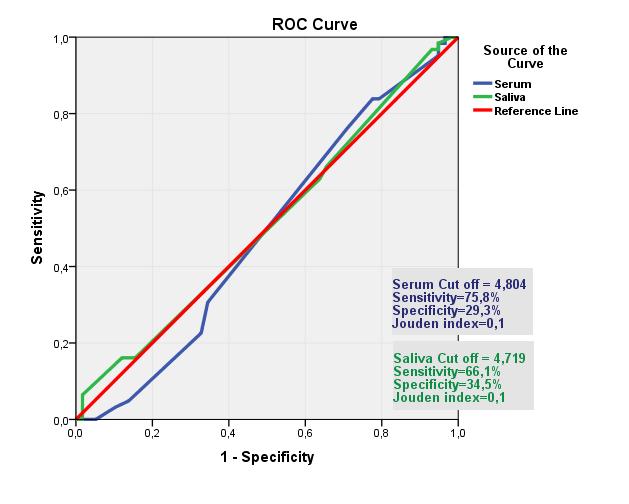
|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Area Under the Curve** | | | | | |
| **Варијабли** | **Area** | **Std. Errora** | **Asymptotic Sig.** | **Asymptotic 95% C.I.** | |
| **Lower Bound** | **Upper Bound** |
| **IL – 33 серум** | | | | | |
| **Контрола - TGP** | 0,485 | 0,054 | 0,783 | 0,380 | 0,590 |
| **Контрола - BTGP** | 0,484 | 0,056 | 0,781 | 0,375 | 0,594 |
| **Контрола - MTGP** | 0,489 | 0,087 | 0,899 | 0,317 | 0,660 |
| **IL – 33 салива** | | | | | |
| **Контрола - TGP** | 0,512 | 0,053 | 0,819 | 0,408 | 0,616 |
| **Контрола - BTGP** | 0,515 | 0,056 | 0,793 | 0,404 | 0,625 |
| **Контрола - MTGP** | 0,502 | 0,087 | 0,982 | 0,332 | 0,672 |
| TGP - тумор на паротидна жлезда; BTGP - бениген тумор на паротидна жлезда;  MTGP - малиген тумор на паротидна злезда | | | | | |

Добиените AUC вредности за дијагностичка ефикасност на IL-33 во серум изнесуваа за (Табела 15):

* TGP - [AUC=0,485 (0,380-0,590) CI 95%, p=0,783] – недоволна ефикасност
* BTGP - [AUC=0,484(0,375-0,594) CI 95%, p=0,781] – недоволна ефикасност
* MTGP - [AUC=0,489 (0,317-0,660) CI 95%, p=0,899] – недоволна ефикасност

Добиените AUC вредности за дијагностичка ефикасност на IL-33 во салива изнесуваа за (Табела 15):

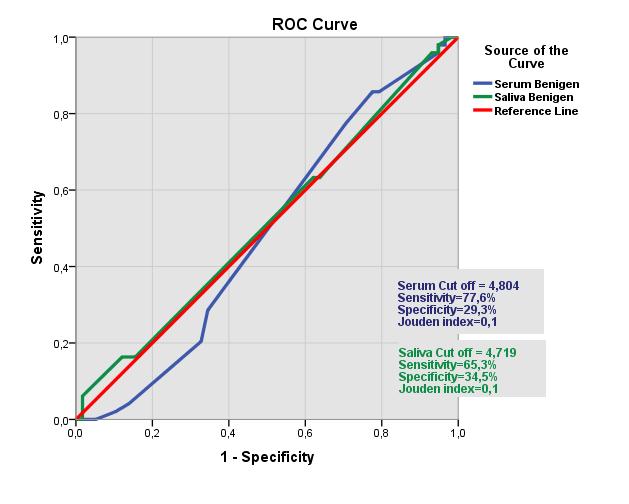
* TGP - [AUC=0,512 (0,408-0,616) CI 95%, p=0,819] – слаба ефикасност
* BTGP - [AUC=0,515 (0,404-0,625) CI 95%, p=0,793] – слаба ефикасност
* MTGP - [AUC=0,502 (0,332-0,672) CI 95%, p=0,982] – слаба ефикасност



**График 28. ROC крива на дијагностичка ефикасност на IL-33 во**

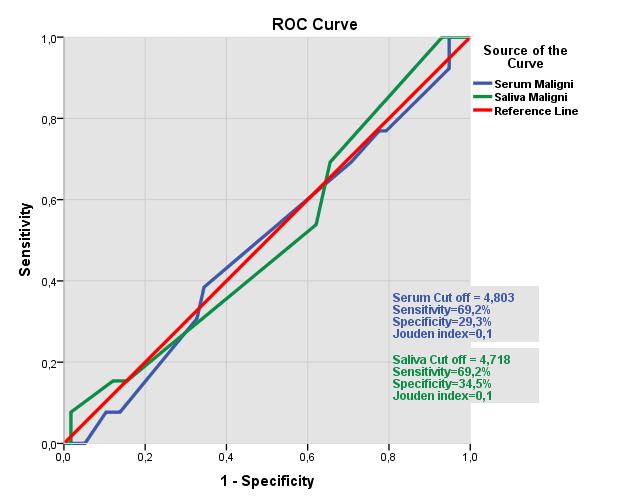
**серум/ салива за тумоти на паротидни жлезди**

ROC анализата и добиенaта AUC вредност за дијагностичката ефикасност за тумори на паротидните жлезди на: а) IL-33 во серум укажа на недоволно ефикасна AUC=0,485; p=0,783, Cut off вредност=4,804 pg/mL; Sensitivity=75,8; Specificity=29,3%; б) IL-33 во салива укажа на слабо ефикасна AUC=0,512; p=0,819, Cut off вредност=4,719 pg/mL; Sensitivity=66,1%; Specificity=34,5% (Табела 15 и График 28).



**График 29. ROC крива на дијагностичка ефикасност на IL-33 во серум/ салива за бенигни тумоти на паротидни жлезди**

ROC анализата и AUC вредностa за дијагностичката ефикасност за бенигни тумори на паротидните жлезди на: а) IL-33 во серум укажа на недоволно ефикасна AUC=0,484; p=0,781, Cut off вредност=4,804 pg/mL; Sensitivity=77,6; Specificity=29,3%; б) IL-33 во салива укажа на слабо ефикасна AUC=0,515; p=0,793, Cut off вредност=4,719 pg/mL; Sensitivity=65,3%; Specificity=34,5% (Табела 15 и График 29).



**График 30. ROC крива на дијагностичка ефикасност на IL-33 во**

**серум/ салива за малигни тумоти на паротидни жлезди**

ROC анализата и вредноста добиенa за AUC вооднос на дијагностичката ефикасност за малигни тумори на паротидните жлезди на: а) IL-33 во серум укажа на недоволно сигнификантнаAUC=0,489; p=0,899, Cut off вредност=4,803 pg/mL; Sensitivity=69,2; Specificity=29,3%; б) IL-33 во салива укажа на слабо ефикасна AUC=0,502; p=0,982, Cut off вредност=4,718 pg/mL; Sensitivity=69,2%; Specificity=34,5% (Табела 15 и График 30).

**8. ДИСКУСИЈА**

По нивното откривање во седумдесеттите години на минатиот век, се сметало дека Интерлеукините се протеини кои што имаат улога само во интерцелуларната комуникација меѓу леукоцитите, по што го добиле и името. Денешните сознанија им препишуваат мноштво улоги на овие цитокини, вкупно 38, а поделени во фамилии според хомологијата на секвенците, рецепторите за кои се врзуваат и функционалните карактеристики (422).

Помеѓу интерлеукините потврдено влијание во прогресија на малигни неоплазми воопшто, имаат IL-1, IL-4, IL-6, додека IL-2 е најексплоатиран интерлеукин во борбата против истите (423).

**8.1 ИНТЕРЛЕУКИНИ –ПАТОЛОГИЈА НА ПАРОТИДНИ (САЛИВАРНИ ЖЛЕЗДИ)**

**IL-17**

CD4+ T клетките кои продуцираат IL-17, а се нарекуваат Th17 клетки, се разликуваат од про-инфламаторните Th клетки и имаат клучна улога во автоимуните заболувања (424,425).

Диференцијацијата на т.н. naive T клетки во Th17 и регулаторни T клетки (имуносупресивни Т клетки), е индуцирана од страна на TGF-β (426,427),

додека IL-6 и IL-2 дополнително го акцелерираат нивното создавање (428,429). Th17 клетките се главни медијатори на патогенезата на некои автоимуни и инфламаторни заболувања (430).

Th17 клетките имаат улога во имунолошкиот одговор кој не е својствен за Th1 и Th2 клетките, односно учествуваат во одбрана на организмот од екстрацелуларни бактерии и некои габи.

Th17 клетките продуцираат IL-17 чие што влијание врз стромалните клетки резултира со продукција на инфламаторни цитокини и мобилизација на леукоцити, особено неутрофили. Цитокинот, односно интерлеукин IL-17 (познат и како IL-17A), исто така е инволвиран во мноштво инфламаторни и автоимуни заболувања, како што се реуматоиден артрит, системски лупус, мултипла склероза и астма. IL-17 всушност не ја регулира функцијата на Т клетките, туку тој претставува регулатор на функцијата на останатите клетки во опкружувањето, како што се фибробласти, епителни и ендотелни клетки. Под влијание на IL-17, кај овие клетки, индуцирана е експресија на про-инфламаторни цитокини како што се IL-6 и IL-8, хемокини и матрикс металопротеази (431,432,433).

Освен продукција на IL‐17, како нивно главно обележје, Tc17 клетките продуцираат и други цитокини: IL‐5, IL‐13, IL‐21, IL‐22, IFN‐γ, TNF и GM‐CSF (434,435).

Th17 клетките го претставуваат мноштвото клетки кои го инфилтрираат паренхимот на саливарните жлезди кај пациенти со Сјогрен синдром (436).

Предоминантна експресија на IL-17 е детектирана кај CD4+T клетките кои што го инфилтрираат жлездениот паренхим, за разлика од CD8+T клетките, кои што го инфилтрираат паренхимот во помал обем. IL-17 е детектиран во цитоплазмата (не и на клеточната мембрана) кај клетките на дукталниот епител, што ја исклучува можноста егзогениот IL-17 да се врзува за неговиот рецептор IL-17R на површината на клетката, што пак, од друга страна, сугерира дека дукталните епителни клетки можат да продуцираат IL-17 и кај здрави индивидуи (437).

Автокрината или паракрина активација на клетките на дукталниот епител на саливарните жлезди, од страна на IL-17 игра важна улога за заштита на саливарните жлезди од оралните микроби.

Кај пациенти со Сјогрен синдром, саливарните жлезди се инфилтрирани со мононуклеарни клетки, кои исто така го инфилтрираат жлездениот паренхим и кај пациенти со sicca синдром и хронично GVH заболување, но не се среќаваат кај здрави индивидуи. IL-17 пак, бележи експресија, но во помал обем во клетките на дукталниот епител на саливарните жлезди, кај здрави индивидуи и пациенти со sicca синдром, додека неговата експресија е доминантна кај инфилтративните и дукталните епителни клетки кај саливарните жлезди кај пациенти со Сјогрен синдром, но не се нотира кај ацинарните клетки. Спротивно на ова, не е детектирана експресија на IL-17 во саливарните жлезди кај пациенти со хронично GVH заболување. Овие податоци сугерираат дека експресијата на IL-17 (и IL-18) во саливарните жлезди е во корелација со Сјогрен, но не и sicca синдромот, односно хронично GVH заболување (437). Th17 клетките кај малигните тумори на саливарните жлезди имаат про-туморогена улога ( иако е редуцирана нивната застапеност ). Се смета дека IL-17 кој што го произведуваат Th17 клетките ја фаворизира ангиогенезата, односно растот на туморот. Што се однесува до застапеноста на Тс17 клетките, тие се речиси подеднакво застапени кај бенигните и малигни неоплазми на саливарни жлезди, но покажуваат значително поголема експресија за IL-17 кај малигните неоплазми, што повторно асоцира на про-туморогената улога на IL-17 (438).

**IL-4**

Главен извор на IL-4 се Th2 клетките, тип 2 вродени лимфоидни клетки, базофили, маст клетки и еозинофили. Како и IL-33, тој претставува регулатор на алергиски реакции и имунолошкиот одговор насочен кон екстрацелуларни паразити. Има супресивно влијание на Тип 1 имуниот одговор, Th1 клетките и M1 макрофаги.

Кај пациенти со паротидни тумори ( бенигни и малигни ), покачени се серумските вредности на IL-4. Посебно високи се вредностите на овој интерлеукин кај пациенти со Acinic cell carcinoma (439).

**IL-10**

IL-10 ja инхибира експресијата на проинфламаторни цитокини, хемокини и нивните рецептори. Исто така има инхибиторно влијание и на Т клетките. IL-10 ја потикнува пролиферацијата и диференцијација на В клетките и продукцијата на IgG4 .

Interleukin 10 бележи висока експресија кај малигните клетки. Високи серумски вредности на IL-10, се показатели на маркантна имуносупресија, прогресивен канцер и подоцнежен стадиум на болеста.

Што се однесува до бенигните и малигни паротидни тумори, серумските вредности на IL-10 позитивно корелираат со серумските вредности на IL-4 кај пациенти со Adenoma pleomorphe, односно IL-10 бележи и позитивна корелација со IL-33 во серум кај пациенти со малигни тумори на паротидните жлезди (439).

**IL-6**

IL-6 претставува плеиотропен цитокин (440) кој што ја инхибира дифренцијацијата и функцијата на регулаторните Т клетки, а заедно со TGF-β стимулира продукција на Th17 клетки (429,441).

CD4+T клетки и саливарните епителни клетки, бележат експресија на IL-10, односно IL-6 кај пациенти со Сјогрен синдром (442). Други студии укажуваат дека саливарните жлезди покажуваат конзистентност во експресијата на IL-10, IL-6 и TGF-β (443,444).

Серумските вредности на IL-6 се покачени кај 13 видови на малигни неоплазми и истите позитивно корелираат со димензиите на туморот, стадиумот и прогресијата на болеста. Концентрацијата на IL-6 во серум претставува прогностички фактор кај пациенти со малигни неоплазми, независно од нивната хетерогеност.

Докажано е дека позитивна експресија на антигенот на Cytomegalovirus кај малигни клетки на саливарни неоплазми, може да има значајна улога во канцерогенезата преку зголемување на продукцијата на IL-6 кој претставува медијатор на инфламаторниот одговор кај овие неоплазми (445).

**IL-18**

IL-18 претставува про-инфламаторен цитокин и игра важна улога во инфламаторните и автоимуни заболувања. IL-18 е мултифункционален регулатор на вродениот и стекнат имунитет, преку активација на Th1 и Th2 типовите на имунолошки одговор (446,447,448,449).

IL-18 е идентификуван не само во макрофагите, вклучувајќи ги тука дендритичните и Kupffer клетки, туку и во клетки кои немаат влијание врз имунолошкиот одговор (447,448,449,450).

Покачени нивоа на IL-18 во серум, може да се сметаат за дијагностички маркер, односно параметар за стадиумот на некои заболувања (451), како што се: автоимуни, инфламаторни заболувања, алергии, отфрлање на алографт и инфективни болести (447,448,449).

Експресија на IL-18 е детектирана во ацинарни, интрадуктални клетки и CD68+ макрофаги кај пациенти со Сјогрен синдром. Дополнително и двете форми на IL-18, инактивна и активна форма, се детектирани во саливарните жлезди кај овие пациенти, што понатаму сугерира дека и инактивната форма на овој интерлеукин, игра улога во патогенезата на Сјогрен синдромот(478). Експресијата на IL-18 во саливарните жлезди кај пациенти со Сјогрен синдром, корелира со покачени серумски вредности на истиот (452,453).

**IL-7**

IL-7 претставува плеиотропен цитокин кој го продуцираат стромалните и епителни клетки, односно клетки кои што немаат хематопоетско потекло и игра централна улога во хомеостазата на Т лимфоцитите. Досега неколку истражувања го имаат потенцирано значењето на IL-7/IL-7Rα оската во патофизиологијата на примарниот Сјогрен синдром. Детектирани се покачени нивоа на IL-7 и неговиот рецептор, IL-7Rα, познат и како CD127, во плунковните жлезди на пациенти со примарен Сјогрен синдром (454). Со имунохистохемија, Bikker и соработниците покажале поврзаност помеѓу присуството на IL-7Rα позитивни T клетки во саливарните жлези кај пациенти со примарен Сјогрен синдром и манифестирањето на сијаладенит и екпресијата на IL-7 (455). Активноста на IL-7 се смета дека е регулирана од страна на растворливата форма на неговиот рецептор (sIL-7R). Растворливата варијаната на рецепторот IL7Rα , ја потенцира биоактивноста на IL-7 и предизвикува автоимунитет. Hillen и соработниците пак, детектираат повисока концентрација на солубилниот рецептор sIL-7R во серум и супернатант од саливарни жлезди кај пациенти со примарен Сјогрен синдром, проследено со по изразена инфламација и намалена саливација (456). Зголемена експресија на растворливата форма на рецепторот на IL-7 кај Сјогрен синдром корелира со изразена имунопатологија и хипосаливација. Исто така, IL-7/IL-7Rα оската е инволирана е во формирањето на ектопични лимфоидни структури во плунковните жлезди (457). Jin и соработниците докажале дека кај експериментални глувци, егзогено администрирање на IL-7 го забрзува стартот на примарниот Сјогрен синдром, додека пак блокирањето на ендогениот IL-7Rα ја спречува неговата појава (458).

**IL-33**

Што се однесува до концентрацијата на IL-33 во серум кај пациенти со тумори на паротидните жлезди, може да се каже дека базата на податоци со кои располага литературата во моментов е на незавидно ниво. Едноцифрена е бројката на студии, односно трудови кои се занимаваат со оваа тематика. Сепак податоците од долу наведените истражувања одат во прилог на можна употреба на IL-33 како потенцијален биомаркер за туморите на паротидните жлезди во иднина.

Докажана е изразена екпресија на IL-33 кај бенигни и малигни саливарни тумори (4). Според Rössle и соработниците, IL-33 бележи повисока експресија кај тумори како што е Acinic cell carcinoma, во споредба со Adenoid cystic carcinoma Mucoepidermoid carcinoma и заради присуството на миоепителијални клетки кај ACC. Според нив, IL-33 се карактеризира со експресија само во нуклеусите на некои малигни неоплазми како што се Аcinic cell carcinomas, Еpithelial myoepithelial carcinoma и Оncocytic carcinomas. Според горе споменатото, IL-33 може да се користи како потенцијален маркер за детекирање на соодветни подвидови на малигни саливарни тумори (4). Малигни тумори на саливарните жлезди со повисока експресија на IL-33 имаат поволни хистолошки параметри, помала склоност кон метастазирање и поголема стапка на преживување, во споредба со IL-33 негативни тумори, податок кој отвара нови можности за користење на IL-33 како прогностички маркер кај овој вид на малигни неоплазми (4).

Резултатите од истражувањето на Zare и соработниците, реализирано кај 47 пациенти со малигни паротидни тумори, 14 пациенти со плеоморфен аденом и 28 контролни испитаници, укажува на сигнификантно повисоки вредности на IL-33 кај пациентите со тумори, во споредба со контролната група испитаници, односно, истите укажуваат на повисоки серумски вредности на IL-33 кај пациенти со малигни паротидни тумори (особено Adenoid cystic carcinoma и Mucoepidermoid carcinoma) во споредба со вредностите на истиот кај пациенти со бенигни тумори и конролната група на испитаници. Исто така вредностите се разликуваат и меѓу различните видови на тумори. Постои и позитивна корелација помеѓу вредностите на IL-33 и големината, односно стадиумот на туморот кај 20 испитаници со малигни тумори. Не е забележана корелација помеѓу вредностите на IL-33 во серум и локацијата на туморот, возраста, метастазирањето во лимфните јазли и полот на испитаниците (5).

Azadeh Andishe-Tadbir во свото истражување, исто така укажува на повисоки вредности на IL-33 кај пациенти со малигни тумори, во споредба со вредностите кај бенигните тумори (459). Исто така, стадиумот на туморот и неговата големина директно корелираат со концентрацијата на IL-33 кај пациенти со малигни тумори на плунковните жлезди (459).

Резултатите од истражувањето на Sowa и соработниците, реализирано врз 17 пациенти со Плеоморфен аденом, 12 пациенти со Warthin-ов тумор, 11 со Миоепителиоми и 10 пациенти со Аcinic cell carcinoma, односно 30 контролни испитаници, укажуваат на повисоки вредности на IL-33 во серум кај пациентите со тумори на паротидните жлезди, во спооредба со контролната група. Највисоки вредности се детектирани кај пациентите со Миоепителиоми на паротидите, односно пациентите со Warthin тумор. Истите се повисоки, не само во споредба со вредностите кај контролната група, туку и во споредба со вредностите добиени кај пациентите со Плеоморфен аденом. Серумските вредности пак кај пациентите со Acinic cell carcinoma, се сигнификантно пониски во споредба со вредностите кај пациентите со Миоепителиоми, односно повисоки во споредба со вредностите кај пациентите со Плеоморфен аденом.

Sowa и соработниците исто така укажуваат и на позитивна корелација помеѓу серумските вредности на IL-33 и големината на туморот кај пациенти со Warthin-ов тумор, а имајќи го во предвид фактот дека вредностите на IL-33 се покачени кај сите типови на паротидни тумори, може да се претпостави дека овој интерлеукин игра значајна улога во патогенезата на паротидните тумори, односно можно е истите да претставуваат исто така и причина за присуството на IL-33 во циркулацијата (439).

Концентрација на IL-33 во салива се уште претставува недоволно истражено подрачје. На пр: докажана е поголема концентрација на IL-33 во гингивалната течност кај пациенти со генерализиран агресивен периодонтит во споредба со концентрација на IL-33 кај испитаници со здрав периодонциум, според кое, истиот, може да се смета за потенцијален биомаркер за периодонтит (218).

Со споредување на оралната микробиота помеѓу пациенти со Орален лихен планус и пациенти со неспецифични инфламаторни лезии, со оглед на податокот дека Оралниот лихен планус се карактеризира со мноштво апоптотични и инфламаторни клетки, докажани се повисоки концентрации на IFN-γ и IL-33 кај пациентите со Орален лихен планус (219).

**8.2 ПРИМЕНА НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО**

Детерминирањето на серумски и IL-33 во салива како потенцијален биомаркер на паротидните тумори би ја поедноставило комплексната дијагностичка процедура на овие неоплазми, особено заради лесното и брзо собирање на примерокот, занемарливата инвазивност на постапката и брзата анализа на податоците.

Од друга страна, пак, имајќи го во предвид фактот дека имунотерапијата е во подем и се уште се вршат испитувања со кои би се докажало анти-туморогеното влијание на IL-33, се отвараат и нови можности за потенцијална таргет, имуно терапија на туморите на паротидни жлезди со овој цитокин.

**9. ЗАКЛУЧОЦИ**

Врз основа на анализата на добиените податоци и презентираните резултати, можеме да ги дадеме следниве заклучоци:

1. Кај бенигни тумори на паротидните жлезди во испитуваната група највисока просечна вредност на IL-33 во серум беше регистрирана кај Basal cell adenoma.

2. Кај пациентите со малигни тумори на паротидните жлезди во испитуваната група, највисока просечна вредности на IL-33 во серум имаше кај Mucoepidermoid carcinoma.

3. Вредноста на IL-33 во серум, беше несигнификантно повисока кај пациентите од испитуваната група со тумори на паротидните жлезди, споредено со IL-33 во серум кај здрави лица во контролната група, односно, вредноста на IL-33 во серум, беше несигнификантно повисока кај пациентите со малигни тумори на паротидните жлезди, споредено со IL-33 во серум кај оние со бенигни тумори на паротидните жлезди.

4. IL-33 во серум несигнификантно растеше со зголемување на возраста, односно, неговите вредности опаѓаа кај испитаниците од женски пол, односно, несигнификантно растеа со растење на димензиите на туморите на паротидните жлезди; IL-33 во серум покажува недоволна дијагностичка ефикасност.

5. Кај бенигни тумори на паротидните жлезди во испитуваната група највисока просечна вредност на IL-33 во салива беше регистрирана кај Warthin tumor.

6. Кај малигни тумори на паротидните жлезди во испитуваната група највисока просечна вредност на IL-33 во салива беше регистрирана кај Adenoid cystic carcinoma.

7. Вредноста на IL-33 во салива беше несигнификантно повисока кај пациентите од испитуваната група со тумори на паротидните жлезди, споредено со IL-33 во салива кај здрави лица во контролната група, односно, вредноста на IL-33 во салива, беше несигнификантно повисока кај пациентите со малигни тумори на паротидните жлезди ,споредено со IL-33 во салива кај оние со бенигни тумори на паротидните жлезди.

8. IL-33 во салива несигнификантно растеше со зголемување на возраста,односно неговите вредности бележеа несигнификантно опаѓање кај женскиот пол, односно истите несигнификантно растеа со растење на димензиите на туморите на паротидните жлезди, односно, дијагностичка ефикасност на IL-33 во салива резултира се проценува како несигнификантна.

Донесените заклучоци во студијата се во рамките на неколкуте нејзини ограничувања. Освен рандомизираниот избор на пациенти (тумори со различна преваленца), ограничување на студијата е и релативно краткиот период на евалуација. Идните студии би требало да се реализираат во поголем временски период, односно да се опфатат повеќе класификациони типови на паротидни тумори и согласно на горе споменатото, да се утврди временскиот фактор за изведување на дијагностичката евалуација на IL-33 во серум и салива.

**10. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА**

1. https://www.cancer.org/cancer/salivary-gland-cancer/about/what-is-key-statistics.html.

2. L. Barnes, J. W. Eveson, P. Reichart, and D. Sidransky, Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours, IARCPress, Lyon, France, 2005.

3. R. R. Seethala and G. Stenman, “Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classifcation of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland,” Head & Neck Pathology, vol. 11, no. 1, pp. 55–67, 2017.

4. Matthias Rössle, Gieri Cathomas, Laura Bonapace, Melanie Sachs, Silvia Dehler, Martina Storz, Gerhard Huber, Holger Moch, Tobias Junt, Kirsten D Mertz, Interleukin-33 Expression Indicates a Favorable Prognosis in Malignant Salivary Gland Tumors, DOI: [10.1177/1066896916633856](https://doi.org/10.1177/1066896916633856)

5. Razieh Zare, Mahyar Malekzadeh, Bijan Khademi, Mohamad Hashemi, Investigation of IL-33 serum levels in patients with benign and malignant salivary gland tumors, January 2018, Cancer biomarkers: section A of Disease markers 23(1):61-65

6. Balkwill F, Mantovani A. Lancet, Inflammation and cancer: back to Virchow?, 2001;357:539–545.,doi:10.1016/S0140-6736(00)04046-0. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11229684)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Lancet&title=Inflammation+and+cancer:+back+to+Virchow?&author=F+Balkwill&author=A+Mantovani&volume=357&publication_year=2001&pages=539-545&pmid=11229684&doi=10.1016/S0140-6736(00)04046-0&)]

7. Denardo DG, Coussens LM, Inflammation and breast cancer. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression, Breast Cancer Research. 2007;9:212. doi: 10.1186/bcr1746. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2206719/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17705880)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1186/bcr1746)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Breast+Cancer+Research&title=Inflammation+and+breast+cancer.+Balancing+immune+response:+crosstalk+between+adaptive+and+innate+immune+cells+during+breast+cancer+progression&author=DG+Denardo&author=LM+Coussens&volume=9&publication_year=2007&pages=212&pmid=17705880&doi=10.1186/bcr1746&)]

8. Elomar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al., Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms, Gastroenterology. 2003;124:1193. doi: 10.1016/S0016-5085(03)00157-4. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12730860)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00157-4)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Gastroenterology&title=Increased+risk+of+noncardia+gastric+cancer+associated+with+proinflammatory+cytokine+gene+polymorphisms&author=EM+Elomar&author=CS+Rabkin&author=MD+Gammon&volume=124&publication_year=2003&pages=1193&pmid=12730860&doi=10.1016/S0016-5085(03)00157-4&)]

9. Pyfferoen L, Brabants E, Everaert C, et al., The transcriptome of lung tumor-infiltrating dendritic cells reveals a tumor-supporting phenotype and a microRNA signature with negative impact on clinical outcome, OncoImmunology. 2017;6(1):e1253655

10. Andersen R, Kjeldsen JW et al., 54PDPreclinical Development of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) based adoptive cell transfer immunotherapy (ACT) for patients with advanced ovarian cancer, Westergaard MCW, 2016. [**Google Scholar**](http://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=54PDPreclinical%20Development%20of%20tumor-infiltrating%20lymphocytes%20%28TILs%29%20based%20adoptive%20cell%20transfer%20immunotherapy%20%28ACT%29%20for%20patients%20with%20advanced%20ovarian%20cancer&publication_year=2016&author=Westergaard%2CMCW&author=Andersen%2CR&author=Kjeldsen%2CJW)

11. Sektioglu IM, Carretero R, Bulbuc N et al., Basophils promote tumor rejection via chemotaxis and infiltration of CD8+ T cells, Cancer Research, 2016;77:291.

12. Schwartz C, O'Grady K, Lavelle EC et al., European Journal of Immunology. 2016;46:1091–110Interleukin 33: an innate alarm for adaptive responses beyond Th2 immunity - emerging roles in obesity, intestinal inflammation and cancer, European Journal of Immunology. 2016;46:1091–110

13. Oshea J. J., Murray P. J., *Immunity* 2008, 28, 477. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2782488/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18400190)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Immunity&volume=28&publication_year=2008&pages=477&pmid=18400190&)]

14. Kulbe H., Chakravarty P., Leinster D. A., Charles K. A., Kwong J., Thompson R. G., Coward J., Schioppa T., Robinson S. C., Gallagher W. M., *Cancer Res.* 2012, 72, 66. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3252703/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22065722)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cancer+Res.&volume=72&publication_year=2012&pages=66&pmid=22065722&)]

15. [Charles A. Dinarello](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Dinarello%2C+Charles+A),Historical insights into cytokines, First published:31 October 2007, [**https://doi.org/10.1002/eji.200737772**](https://doi.org/10.1002/eji.200737772)

16. Kabel A. M., *J. Cancer Res. Treat.* 2014, 2, 41. [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J.+Cancer+Res.+Treat.&volume=2&publication_year=2014&pages=41&)]

17. Burska A., Boissinot M., Ponchel F., *Mediators Inflammation* 2014, 2014, 545493. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3964841/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24733962)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Mediators+Inflammation&volume=2014&publication_year=2014&pages=545493&)]

18. Neurath M. F., *Nat. Rev. Immunol.* 2014, 14, 329. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24751956)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Nat.+Rev.+Immunol.&volume=14&publication_year=2014&pages=329&pmid=24751956&)]

19. Sprague A. H., Khalil R. A., *Biochem. Pharmacol.* 2009, 78, 539. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2730638/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19413999)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biochem.+Pharmacol.&volume=78&publication_year=2009&pages=539&pmid=19413999&)]

20. C A Dinarello, Proinflammatory cytokines,[C A Dinarello](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Dinarello+CA&cauthor_id=10936147), PMID: 10936147,DOI: [10.1378/chest.118.2.503](https://doi.org/10.1378/chest.118.2.503)

21. Boshtam M., Asgary S., Kouhpayeh S., Shariati L., Khanahmad H., *Inflammation* 2017, 40, 340. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27878687)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Inflammation&volume=40&publication_year=2017&pages=340&pmid=27878687&)]

22. Monastero R. N., Pentyala S., *Int. J. Inflammation* 2017, 2017, 1. [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Int.+J.+Inflammation&volume=2017&publication_year=2017&pages=1&)]

23. Moudgil K. D., Choubey D., *J. Interferon Cytokine Res.* 2011, 31, 695. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3189547/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21942420)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J.+Interferon+Cytokine+Res.&volume=31&publication_year=2011&pages=695&pmid=21942420&)]

24. Cheng A., Yan H., Han C., Wang W., Tian Y., Chen X., *Int. J. Biol. Macromol.* 2014, 69, 382. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24905959)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Int.+J.+Biol.+Macromol.&volume=69&publication_year=2014&pages=382&pmid=24905959&)]

25. Muñoz‐Carrillo J. L., Contreras‐Cordero J. F., Gutiérrez‐Coronado O., Villalobos‐Gutiérrez P. T., Ramos‐Gracia L. G., Hernández‐Reyes V. E., *Immune Response Activation and Immunomodulation*, IntechOpen, London, UK: 2018. [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Immune+Response+Activation+and+Immunomodulation&publication_year=2018&)]

26. Lin W., Karin M., *J. Clin. Invest.* 2007, 117, 1175. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1857251/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17476347)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J.+Clin.+Invest.&volume=117&publication_year=2007&pages=1175&pmid=17476347&)]

27. Pickup J. C., Chusney G., Thomas S., Burt D., *Life Sci.* 2000, 67, 291. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10983873)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Life+Sci.&volume=67&publication_year=2000&pages=291&pmid=10983873&)]

28. Kofler S., Nickel T., Weis M., *Clin. Sci.* 2005, 108, 205. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15540988)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Clin.+Sci.&volume=108&publication_year=2005&pages=205&)]

29. Mendes V., Galvao I., Vieira A. T., *J. Interferon Cytokine Res.* 2019, 39, 393. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31013453)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J.+Interferon+Cytokine+Res.&volume=39&publication_year=2019&pages=393&pmid=31013453&)]

30. Lin C.‐H., Chen C.‐C., Chiang H.‐L., Liou J.‐M., Chang C.‐M., Lu T.‐P., Chuang E. Y., Tai Y.‐C., Cheng C., Lin H.‐Y., *J. Neuroinflammation* 2019, 16, 129. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6598278/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248424)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J.+Neuroinflammation&volume=16&publication_year=2019&pages=129&pmid=31248424&)]

31. Rea I. M., Gibson D. S., McGilligan V., McNerlan S. E., Alexander H. D., Ross O. A., *Front. Immunol.* 2018, 9, 586. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5900450/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29686666)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Front.+Immunol.&volume=9&publication_year=2018&pages=586&pmid=29686666&)]

32.Raphael I., Nalawade S., Eagar T. N., Forsthuber T. G., *Cytokine* 2015, 74, 5. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4416069/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25458968)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cytokine&volume=74&publication_year=2015&pages=5&pmid=25458968&)]

33. Miossec P., *Drug Saf.* 1997, 17, 93. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9285200)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Drug+Saf.&volume=17&publication_year=1997&pages=93&pmid=9285200&)]

34.Hodge D. L., Berthet C., Coppola V., Kastenmüller W., Buschman M. D., Schaughency P. M., Shirota H., Scarzello A. J., Subleski J. J., Anver M. R., Ortaldo J. R., Lin F., Reynolds D. A., Sanford M. E., Kaldis P., Tessarollo L., Klinman D. M., Young H. A., *J. Autoimmun.* 2014, 53, 33. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4148478/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24583068)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J.+Autoimmun.&volume=53&publication_year=2014&pages=33&pmid=24583068&)]

35. Bae H. R., Leung P. S. C., Tsuneyama K., Valencia J. C., Hodge D. L., Kim S., Back T., Karwan M., Merchant A. S., Baba N., Feng D., Park O., Gao B., Yang G.‐X., Gershwin M. E., Young H. A., *Hepatology* 2016, 64, 1189. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5033675/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27178326)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Hepatology&volume=64&publication_year=2016&pages=1189&pmid=27178326&)]

36. Opal S. M., Depalo V. A., *Chest* 2000, 117, 1162. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10767254)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Chest&volume=117&publication_year=2000&pages=1162&pmid=10767254&)]

37. Aldabbagh M., Lapphra K., Scheifele D. W., Halperin S. A., Langley J. M., Cho P., Kollmann T. R., Li Y., De Serres G., Fortuno E. S., *Clin. Vaccine Immunol.* 2013, 20, 1108. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3754507/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23697573)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Clin.+Vaccine+Immunol.&volume=20&publication_year=2013&pages=1108&pmid=23697573&)]

38. Niu X., Chen G., *Clin. Dev. Immunol.* 2014, 2014, 698192. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4158303/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25215307)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Clin.+Dev.+Immunol.&volume=2014&publication_year=2014&pages=698192&)]

39. Marchant A., Alegre M., Hakim A., Pierard G., Marecaux G., Friedman G., De Groote D., Kahn R. J., Vincent J. L., Goldman M., *J. Clin. Immunol.* 1995, 15, 266. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8537471)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J.+Clin.+Immunol.&volume=15&publication_year=1995&pages=266&pmid=8537471&)]

40. G. Mendesviviani,, Thomaz V., *J. Interferon Cytokine Res.* 2019, 39, 393. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31013453)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J.+Interferon+Cytokine+Res.&volume=39&publication_year=2019&pages=393&pmid=31013453&)]

41. Strober W., Fuss I. J., Blumberg R. S., *Annu. Rev. Immunol.* 2002, 20, 495. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11861611)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Annu.+Rev.+Immunol.&volume=20&publication_year=2002&pages=495&pmid=11861611&)]

42. Neurath M. F., *Nat. Rev. Immunol.* 2014, 14, 329. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24751956)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Nat.+Rev.+Immunol.&volume=14&publication_year=2014&pages=329&pmid=24751956&)]

43. Powrie F., Leach M. W., Mauze S., Menon S., Caddle L. B., Coffman R. L., *Immunity* 1994, 1, 553. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7600284)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Immunity&volume=1&publication_year=1994&pages=553&pmid=7600284&)]

44. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H., *J. Clin. Invest.* 2020, 130, 2620. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190990/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217835)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J.+Clin.+Invest.&volume=130&publication_year=2020&pages=2620&pmid=32217835&)]

45. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S., Manson J. J., *Lancet* 2020, 395, 1033. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270045/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Lancet&volume=395&publication_year=2020&pages=1033&pmid=32192578&)]

46. Moore J. B., June C. H., *Science* 2020, 368, 473. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32303591)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Science&volume=368&publication_year=2020&pages=473&pmid=32303591&)]

47. Berry M. A., Hargadon B., Shelley M., Parker D., Shaw D. E., Green R. H., Bradding P., Brightling C. E., Wardlaw A. J., Pavord I. D., *N. Engl. J. Med.* 2006, 354, 697. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16481637)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=N.+Engl.+J.+Med.&volume=354&publication_year=2006&pages=697&pmid=16481637&)]

48. Ohta H., Wada H., Niwa T., Kirii H., Iwamoto N., Fujii H., Saito K., Sekikawa K., Seishima M., *Atherosclerosis* 2000, 180, 11. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15823270)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Atherosclerosis&volume=180&publication_year=2000&pages=11&)]

49. Massague J., *Cell* 2008, 134, 215. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3512574/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18662538)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cell&volume=134&publication_year=2008&pages=215&pmid=18662538&)]

50. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E. K., Lanctot K. L., *Biol. Psychiatry* 2010, 67, 446. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20015486)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biol.+Psychiatry&volume=67&publication_year=2010&pages=446&pmid=20015486&)]

51. Guilherme L., Cury P. M., Demarchi L. M. M. F., Coelho V., Abel L. C. J., Lopez A. P., Oshiro S. E., Aliotti S., Cunhaneto E., Pomerantzeff P. M. A., *Am. J. Pathol.* 2004, 165, 1583. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1618676/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15509528)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am.+J.+Pathol.&volume=165&publication_year=2004&pages=1583&pmid=15509528&)]

52. Brockman M. A., Kwon D. S., Tighe D. P., Pavlik D. F., Rosato P. C., Sela J., Porichis F., Gall S. L., Waring M. T., Moss K., *Blood* 2009, 114, 346. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714209/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19365081)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Blood&volume=114&publication_year=2009&pages=346&pmid=19365081&)]

53. Sanz A. B., Sancheznino M. D., Ortiz A., *Kidney Int.* 2011, 80, 708. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21697814)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Kidney+Int.&volume=80&publication_year=2011&pages=708&pmid=21697814&)]

54. Bozza F. A., Salluh J. I. F., Japiassu A. M., Soares M., Assis E. F., Gomes R. N., Bozza M. T., Castrofarianeto H. C., Bozza P. T., *Crit. Care* 2007, 11, R49. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2206478/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17448250)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Crit.+Care&volume=11&publication_year=2007&pages=R49&pmid=17448250&)]

55. Mcinnes I. B., Schett G., *Nat. Rev. Immunol.* 2007, 7, 429. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17525752)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Nat.+Rev.+Immunol.&volume=7&publication_year=2007&pages=429&pmid=17525752&)]

56. Barnes P. J., *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003, 14, 511. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14563353)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cytokine+Growth+Factor+Rev.&volume=14&publication_year=2003&pages=511&pmid=14563353&)]

57. Liu G., Qi M., Hutchinson M. R., Yang G., Goldys E. M., *Biosens. Bioelectron.* 2016, 79, 810. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774995)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biosens.+Bioelectron.&volume=79&publication_year=2016&pages=810&pmid=26774995&)]

58. Whiteside T. L., *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1994, 1, 257. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC368245/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7496959)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Clin.+Diagn.+Lab.+Immunol.&volume=1&publication_year=1994&pages=257&pmid=7496959&)]

59. Nedoszytko B., Sokolowska‐Wojdylo M., Ruckemann‐Dziurdzinska K., Roszkiewicz J., Nowicki R. J., *Postepy Dermatol. Alergol.* 2014, 31, 84. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4112246/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25097473)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Postepy+Dermatol.+Alergol.&volume=31&publication_year=2014&pages=84&pmid=25097473&)]

60. [Chao Liu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Liu%20C%5BAuthor%5D),[Dewei Chu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chu%20D%5BAuthor%5D),[Kourosh Kalantar‐Zadeh](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Kalantar%E2%80%90Zadeh%20K%5BAuthor%5D),[Jacob George](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=George%20J%5BAuthor%5D),[Howard A. Young](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Young%20HA%5BAuthor%5D), Guozhen LiuCytokines: From Clinical Significance to Quantification, [Adv Sci (Weinh).](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8336501/) 2021 Aug; 8(15): 2004433., doi: [10.1002/advs.202004433](https://doi.org/10.1002%2Fadvs.202004433)

61. Chen P., Chung M. T., Mchugh W., Nidetz R., Li Y., Fu J., Cornell T. T., Shanley T. P., Kurabayashi K., *ACS Nano* 2015, 9, 4173. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4447431/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25790830)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=ACS+Nano&volume=9&publication_year=2015&pages=4173&pmid=25790830&)]

62. Bellagambi F. G., Baraket A., Longo A., Vatteroni M., Zine N., Bausells J., Fuoco R., Francesco F. D., Salvo P., Karanasiou G. S., *Sens. Actuators, B* 2017, 251, 1026. [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Sens.+Actuators,+B&volume=251&publication_year=2017&pages=1026&)]

63. Cao C., Zhang F., Goldys E. M., Gao F., Liu G., *TrAC, Trends Anal. Chem.* 2018, 102, 379. [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=TrAC,+Trends+Anal.+Chem.&volume=102&publication_year=2018&pages=379&)]

64. Zhou Q., Kwa T., Liu Y., Revzin A., *Expert Rev. Anti‐Infect. Ther.* 2012, 10, 1079. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23199394)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Expert+Rev.+Anti%E2%80%90Infect.+Ther.&volume=10&publication_year=2012&pages=1079&pmid=23199394&)]

65. Wei H., Ni S., Cao C., Yang G., Liu G., *ACS Sens.* 2018, 3, 1553. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30022657)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=ACS+Sens.&volume=3&publication_year=2018&pages=1553&pmid=30022657&)]

66. Qi M., Zhang Y., Cao C., Zhang M., Liu S., Liu G., *Anal. Chem.* 2016, 88, 9614. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27600768)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Anal.+Chem.&volume=88&publication_year=2016&pages=9614&pmid=27600768&)]

67. Qi M., Huang J., Wei H., Cao C., Feng S., Guo Q., Goldys E. M., Li R., Liu G., *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2017, 9, 41659. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29119789)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=ACS+Appl.+Mater.+Interfaces&volume=9&publication_year=2017&pages=41659&pmid=29119789&)]

68. Liu G., Cao C., Ni S., Feng S., Wei H., *Microsyst. Nanoeng.* 2019, 5, 35. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6799845/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31636925)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Microsyst.+Nanoeng.&volume=5&publication_year=2019&pages=35&pmid=31636925&)]

69. Zhang F., Deng F., Liu G.‐J., Middleton R., Inglis D. W., Anwer A., Wang S., Liu G., *Mol. Syst. Des. Eng.* 2019, 4, 872. [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Mol.+Syst.+Des.+Eng.&volume=4&publication_year=2019&pages=872&)]

70. Liu G., Zhang K., Ma K., Care A., Hutchinson M. R., Goldys E. M., *Nanoscale* 2017, 9, 4934. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28368062)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Nanoscale&volume=9&publication_year=2017&pages=4934&pmid=28368062&)]

71. Ma K., Liu G.‐J., Yan L., Wen S., Xu B., Tian W., Goldys E. M., Liu G., *Nanomedicine* 2019, 14, 1191. [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Nanomedicine&volume=14&publication_year=2019&pages=1191&)]

72. Deng F., Arman A., Goldys E. M., Hutchinson M. R., Liu G., *ACS Appl. Bio Mater.* 2020, 3, 539. [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=ACS+Appl.+Bio+Mater.&volume=3&publication_year=2020&pages=539&)]

73. Liu G., Zhang K., Nadort A., Hutchinson M. R., Goldys E. M., *ACS Sens.* 2017, 2, 218. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723139)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=ACS+Sens.&volume=2&publication_year=2017&pages=218&pmid=28723139&)]

74. Cao C., Jin R., Wei H., Liu Z., Ni S., Liu G.‐J., Young H. A., Chen X., Liu G., *Acta Biomater.* 2020, 101, 372. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7370241/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31622780)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Acta+Biomater.&volume=101&publication_year=2020&pages=372&pmid=31622780&)]

75. Ma K., Zhang F., Sayyadi N., Chen W., Anwer A. G., Care A., Xu B., Tian W., Goldys E. M., Liu G., *ACS Sens.* 2018, 3, 320. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29308890)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=ACS+Sens.&volume=3&publication_year=2018&pages=320&pmid=29308890&)]

76. Liu G., Bursill C., Cartland S. P., Anwer A. G., Parker L. M., Zhang K., Feng S., He M., Inglis D. W., Kavurma M. M., Hutchinson M. R., Goldys E. M., *iScience* 2019, 20, 137. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6833483/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31569048)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=iScience&volume=20&publication_year=2019&pages=137&pmid=31569048&)]

77. Heney D., Whicher J. T., *Ann. Clin. Biochem.* 1995, 32, 358. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7486794)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ann.+Clin.+Biochem.&volume=32&publication_year=1995&pages=358&pmid=7486794&)]

78. Hosnijeh F. S., Krop E., Portengen L., Rabkin C. S., Linseisen J., Vineis P., Vermeulen R., *Biomarkers* 2010, 15, 140. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19848603)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biomarkers&volume=15&publication_year=2010&pages=140&pmid=19848603&)]

79. Zhou X., Fragala M. S., Mcelhaney J. E., Kuchel G. A., *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2010, 13, 541. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2955626/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20657280)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Curr.+Opin.+Clin.+Nutr.+Metab.+Care&volume=13&publication_year=2010&pages=541&pmid=20657280&)]

80. Lee J., Kim J., Han B., Shin S. Y., *Biopreserv. Biobanking* 2016, 14, 51. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26808439)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biopreserv.+Biobanking&volume=14&publication_year=2016&pages=51&)]

81. Panicker G., Meadows K. S., Lee D. R., Nisenbaum R., Unger E. R., *Cytokine* 2007, 37, 176. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1945112/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17449271)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cytokine&volume=37&publication_year=2007&pages=176&pmid=17449271&)]

82. Burska A., Boissinot M., Ponchel F., *Mediators Inflammation* 2014, 2014, 545493. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3964841/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24733962)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Mediators+Inflammation&volume=2014&publication_year=2014&pages=545493&)]

83. Cohen L., Keegan A., Melanson S. E. F., Walt D. R., *Clin. Biochem.* 2019, 65, 38. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30633878)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Clin.+Biochem.&volume=65&publication_year=2019&pages=38&pmid=30633878&)]

84. Aziz N., Detels R., Quint J. J., Li Q., Gjertson D. W., Butch A. W., *Cytokine* 2016, 84, 17. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910822/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27208752)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cytokine&volume=84&publication_year=2016&pages=17&pmid=27208752&)]

85. Aziz N., Irwin M. R., Dickerson S. S., Butch A. W., *Clin. Chem.* 2004, 50, 2215. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15502103)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Clin.+Chem.&volume=50&publication_year=2004&pages=2215&pmid=15502103&)]

86. Friebe A., Volk H.‐D., *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008, 132, 1802. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18976019)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Arch.+Pathol.+Lab.+Med.&volume=132&publication_year=2008&pages=1802&pmid=18976019&)]

87. Biancotto A., Feng X., Langweiler M., Young N. S., Mccoy J. P., *Cytokine* 2012, 60, 438. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3449030/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22705152)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cytokine&volume=60&publication_year=2012&pages=438&pmid=22705152&)]

88. Rosenberghasson Y., Hansmann L., Liedtke M., Herschmann I., Maecker H. T., *Immunol. Res.* 2014, 58, 224. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4332596/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24522699)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Immunol.+Res.&volume=58&publication_year=2014&pages=224&pmid=24522699&)]

89. Friebe A., Volk H., *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009, 132, 1802. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18976019)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Arch.+Pathol.+Lab.+Med.&volume=132&publication_year=2009&pages=1802&)] 89 Friebe A., Volk H., *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009, 132, 1802. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18976019)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Arch.+Pathol.+Lab.+Med.&volume=132&publication_year=2009&pages=1802&)]

90. Vincent F. B., Nim H. T., Lee J. P., Morand E. F., Harris J., *Cytokine* 2019, 113, 453. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29909979)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cytokine&volume=113&publication_year=2019&pages=453&pmid=29909979&)]

91. Valaperti A., Bezel P., Vonoweisenring M., Franzen D., Steiner U. C., *Cytokine* 2019, 123, 154768. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31276936)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cytokine&volume=123&publication_year=2019&pages=154768&pmid=31276936&)]

92. Simpson S., Kaislasuo J., Guller S., Pal L., *Cytokine* 2020, 125, 154829. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31472404)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cytokine&volume=125&publication_year=2020&pages=154829&pmid=31472404&)]

93. Keustermans G., Hoeks S. B. E. A., Meerding J., Prakken B. J., De Jager W., *Methods* 2013, 61, 10. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23603216)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Methods&volume=61&publication_year=2013&pages=10&pmid=23603216&)]

94. Lee J., Kim S. Y., Shin S., *Osong Public Health Res. Perspect.* 2015, 6, 357. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4700770/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26835245)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Osong+Public+Health+Res.+Perspect.&volume=6&publication_year=2015&pages=357&pmid=26835245&)]

95. Zhou X., Fragala M. S., Mcelhaney J. E., Kuchel G. A., *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2010, 13, 541. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2955626/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20657280)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Curr.+Opin.+Clin.+Nutr.+Metab.+Care&volume=13&publication_year=2010&pages=541&pmid=20657280&)]

96. Henno L. T., Storjord E., Christiansen D., Bergseth G., Ludviksen J. K., Fure H., Barene S., Nielsen E. W., Mollnes T. E., Brekke O., *Cytokine* 2017, 97, 86. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28595117)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cytokine&volume=97&publication_year=2017&pages=86&pmid=28595117&)]

97. Onda H, Kasuya H, Takakura K et al. Identification of genes differentially expressed in canine vasospastic cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab 1999;19:1279-

98. Baekkevold ES, Roussigne M, Yamanaka T et al. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules. Am J Pathol 2003;163:69-79

99. Lingel A, Weiss TM, Niebuhr M, et al. Structure of IL‐33 and its interaction with the ST2 and IL‐1RAcP receptors–insight into heterotrimeric IL‐1 signaling complexes. *Structure*. 2009; **17**: 1398‐ 1410.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=10.1016%2Fj.str.2009.08.009) [CAS](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=32&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=1%3ACAS%3A528%3ADC%252BD1MXht1yms77J) [PubMed](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=8&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=19836339) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=000271047700015)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=17&publication_year=2009&pages=1398-1410&journal=Structure&author=A+Lingel&author=TM+Weiss&author=M+Niebuhr&title=Structure+of+IL%E2%80%9033+and+its+interaction+with+the+ST2+and+IL%E2%80%901RAcP+receptors%E2%80%93insight+into+heterotrimeric+IL%E2%80%901+signaling+complexes)

100.Liu X, Hammel M, He Y, et al. Structural insights into the interaction of IL‐33 with its receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; **110**: 14918‐ 14923.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=10.1073%2Fpnas.1308651110) [CAS](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=32&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=1%3ACAS%3A528%3ADC%252BC3sXhsFWrsrrJ) [PubMed](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=8&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=23980170) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=000324125100034)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=110&publication_year=2013&pages=14918-14923&journal=Proc+Natl+Acad+Sci+U+S+A&author=X+Liu&author=M+Hammel&author=Y+He&title=Structural+insights+into+the+interaction+of+IL%E2%80%9033+with+its+receptors)

101. 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;23:479-90.

102. Dinarello C, Arend W, Sims J, Smith D, Blumberg H, O'Neill L, Goldbach-Mansky R, Pizarro T, Hoffman H, Bufler P, Nold M, Ghezzi P, Mantovani A, Garlanda C, Boraschi D, Rubartelli A, Netea M, van der Meer J, Joosten L, Mandrup-Poulsen T, Donath M, Lewis E, Pfeilschifter J, Martin M, Kracht M, Muehl H, Novick D, Lukic M, Conti B, Solinger A, Kelk P, van de Veerdonk F, Gabel C. IL-1 family nomenclature. Nat Immunol. 2010;11:973. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4174560/?report=reader)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959797)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Nat+Immunol&title=IL-1+family+nomenclature&author=C+Dinarello&author=W+Arend&author=J+Sims&author=D+Smith&author=H+Blumberg&volume=11&publication_year=2010&pages=973&pmid=20959797&)]

103. Liew FY, Girard JP, Turnquist HR. Interleukin‐33 in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2016; **16**: 676‐ 689.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=10.1038%2Fnri.2016.95) [CAS](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=32&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=1%3ACAS%3A528%3ADC%252BC28XhsFamtLnJ) [PubMed](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=8&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=27640624) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=000387131400008)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=16&publication_year=2016&pages=676-689&journal=Nat+Rev+Immunol&author=FY+Liew&author=JP+Girard&author=HR+Turnquist&title=Interleukin%E2%80%9033+in+health+and+disease))

104. Tsuda H, Komine M, Tominaga SI, Ohtsuki M. Identification of the promoter region of human IL‐33 responsive to induction by IFNgamma. *J Dermatol Sci*. 2017; **85**: 137‐ 140.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=10.1016%2Fj.jdermsci.2016.11.002) [Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=85&publication_year=2017&pages=137-140&journal=J+Dermatol+Sci&author=H+Tsuda&author=M+Komine&author=SI+Tominaga&author=M+Ohtsuki&title=Identification+of+the+promoter+region+of+human+IL%E2%80%9033+responsive+to+induction+by+IFNgamma)

105. Ohno T, Oboki K, Kajiwara N et al. Caspase-1, caspase-8, and calpain are dispensable for IL-33 release by macrophages. J Immunol 2009;183:7890-7.

106. Carriere V, Roussel L, Ortega N et al. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatinassociated nuclear factor in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:282-7.

107. Roussel L, Erard M, Cayrol C, Girard JP. Molecular mimicry between IL-33 and KSHV for attachment to chromatin through the H2A-H2B acidic pocket. EMBO Rep 2008; 9:1006-12

108. Talabot‐Ayer D, Calo N, Vigne S, Lamacchia C, Gabay C, Palmer G. 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**: 119‐ 125.[Wiley Online Library](https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1189/jlb.0811425) [CAS](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=32&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=1%3ACAS%3A528%3ADC%252BC38Xmtlanuw%253D%253D) [PubMed](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=8&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=22013230) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=000299168600013)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=91&publication_year=2012&pages=119-125&journal=J+Leukoc+Biol&author=D+Talabot%E2%80%90Ayer&author=N+Calo&author=S+Vigne&author=C+Lamacchia&author=C+Gabay&author=G+Palmer&title=The+mouse+interleukin+%28Il%2933+gene+is+expressed+in+a+cell+type%E2%80%90+and+stimulus%E2%80%90dependent+manner+from+two+alternative+promoters)

109. Iwahana H, et al. Different promoter usage and multiple transcription initiation sites of the interleukin-1 receptor-related human ST2 gene in UT-7 and TM12 cells. Eur J Biochem. 1999;264:397–406. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10491084)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Eur+J+Biochem&title=Different+promoter+usage+and+multiple+transcription+initiation+sites+of+the+interleukin-1+receptor-related+human+ST2+gene+in+UT-7+and+TM12+cells&author=H+Iwahana&volume=264&publication_year=1999&pages=397-406&pmid=10491084&)]

110. Bergers G, Reikerstorfer A, Braselmann S, Graninger P, Busslinger M. Alternative promoter usage of the Fos-responsive gene Fit-1 generates mRNA isoforms coding for either secreted or membrane-bound proteins related to the IL-1 receptor. EMBO J. 1994;13:1176–1188. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC394927/?report=reader)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8131748)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=EMBO+J&title=Alternative+promoter+usage+of+the+Fos-responsive+gene+Fit-1+generates+mRNA+isoforms+coding+for+either+secreted+or+membrane-bound+proteins+related+to+the+IL-1+receptor&author=G+Bergers&author=A+Reikerstorfer&author=S+Braselmann&author=P+Graninger&author=M+Busslinger&volume=13&publication_year=1994&pages=1176-1188&pmid=8131748&)]

111. Thomassen E, et al. Role of cell type-specific promoters in the developmental regulation of T1, an interleukin 1 receptor homologue. Cell Growth Differ. 1995;6:179–184. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7756176)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cell+Growth+Differ&title=Role+of+cell+type-specific+promoters+in+the+developmental+regulation+of+T1,+an+interleukin+1+receptor+homologue&author=E+Thomassen&volume=6&publication_year=1995&pages=179-184&pmid=7756176&)]

112. Gachter T, Werenskiold AK, Klemenz R. Transcription of the interleukin-1 receptor-related T1 gene is initiated at different promoters in mast cells and fibroblasts. J Biol Chem. 1996;271:124–129. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8550546)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biol+Chem&title=Transcription+of+the+interleukin-1+receptor-related+T1+gene+is+initiated+at+different+promoters+in+mast+cells+and+fibroblasts&author=T+Gachter&author=AK+Werenskiold&author=R+Klemenz&volume=271&publication_year=1996&pages=124-129&pmid=8550546&)]

113. Tominaga S, et al. Presence and expression of a novel variant form of ST2 gene product in human leukemic cell line UT-7/GM. Biochem Biophys Res Commun. 1999;264:14–18. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10527832)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biochem+Biophys+Res+Commun&title=Presence+and+expression+of+a+novel+variant+form+of+ST2+gene+product+in+human+leukemic+cell+line+UT-7/GM&author=S+Tominaga&volume=264&publication_year=1999&pages=14-18&pmid=10527832&)]

114. Rossler U, et al. Secreted and membrane-bound isoforms of T1, an orphan receptor related to IL-1-binding proteins, are differently expressed in vivo. Dev Biol. 1995;168:86–97. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7883081)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Dev+Biol&title=Secreted+and+membrane-bound+isoforms+of+T1,+an+orphan+receptor+related+to+IL-1-binding+proteins,+are+differently+expressed+in+vivo&author=U+Rossler&volume=168&publication_year=1995&pages=86-97&pmid=7883081&)]

115. Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, Furusawa J, Ohtani M, Fujii H, Koyasu S (2010) Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-1(+) lymphoid cells. Nature 463:540–544

116. Neill DR, Wong SH, Bellosi A et al (2010) Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. Nature 464:1367–1370

117. Price AE, Liang HE, Sullivan BM, Reinhardt RL, Eisley CJ, Erle DJ, Locksley RM (2010) Systemically dispersed innate IL-13- expressing cells in type 2 immunity. Proc Natl Acad Sci U S A 107:11489–11494

118. Kumar S, Tzimas MN, Griswold DE, Young PR. Expression of ST2, an interleukin-1 receptor homologue, is induced by proinflammatory stimuli. Biochem Biophys Res Commun. 1997;235:474–478. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9207179)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biochem+Biophys+Res+Commun&title=Expression+of+ST2,+an+interleukin-1+receptor+homologue,+is+induced+by+proinflammatory+stimuli&author=S+Kumar&author=MN+Tzimas&author=DE+Griswold&author=PR+Young&volume=235&publication_year=1997&pages=474-478&pmid=9207179&)]

119. Tago K, et al. Tissue distribution and subcellular localization of a variant form of the human ST2 gene product, ST2V. Biochem Biophys Res Commun. 2001;285:1377–1383. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11478810)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biochem+Biophys+Res+Commun&title=Tissue+distribution+and+subcellular+localization+of+a+variant+form+of+the+human+ST2+gene+product,+ST2V&author=K+Tago&volume=285&publication_year=2001&pages=1377-1383&pmid=11478810&)]

120. O’Neill LA. The interleukin-1 receptorToll-like receptor superfamily: 10 years of progress. Immunol Rev 2008; 226:10-8.

121. Arend WP, Palmer G, Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. Immunol Rev 2008;223:20-38.

122. Funakoshi-Tago M, Tago K, Hayakawa M, Tominaga S, Ohshio T, Sonoda Y, Kasahara T. TRAF6 is a critical signal transducer in IL-33 signaling pathway. *Cell Signal.*2008;20:1679–1686. doi: 10.1016/j.cellsig.2008.05.013. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18603409)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1016%2Fj.cellsig.2008.05.013)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cell+Signal&title=TRAF6+is+a+critical+signal+transducer+in+IL-33+signaling+pathway&author=M+Funakoshi-Tago&author=K+Tago&author=M+Hayakawa&author=S+Tominaga&author=T+Ohshio&volume=20&publication_year=2008&pages=1679-1686&pmid=18603409&doi=10.1016/j.cellsig.2008.05.013&)]

123. Drube S, Kraft F, Dudeck J, Muller AL, Weber F, Gopfert C, Meininger I, Beyer M, Irmler I, Hafner N, Schutz D, Stumm R, Yakovleva T, Gaestel M, Dudeck A, Kamradt T. MK2/3 are pivotal for IL-33-induced and mast cell-dependent leukocyte recruitment and the resulting skin inflammation. *J Immunol.*2016;197:3662–3668. doi: 10.4049/jimmunol.1600658. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27694493)] [[CrossRef](https://doi.org/10.4049%2Fjimmunol.1600658)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Immunol&title=MK2/3+are+pivotal+for+IL-33-induced+and+mast+cell-dependent+leukocyte+recruitment+and+the+resulting+skin+inflammation&author=S+Drube&author=F+Kraft&author=J+Dudeck&author=AL+Muller&author=F+Weber&volume=197&publication_year=2016&pages=3662-3668&pmid=27694493&doi=10.4049/jimmunol.1600658&)]

124. Choi YS, Choi HJ, Min JK, Pyun BJ, Maeng YS, Park H, Kim J, Kim YM, Kwon YG. Interleukin-33 induces angiogenesis and vascular permeability through ST2/TRAF6-mediated endothelial nitric oxide production. *Blood.*2009;114:3117–3126. doi: 10.1182/blood-2009-02-203372. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19661270)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1182%2Fblood-2009-02-203372)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Blood&title=Interleukin-33+induces+angiogenesis+and+vascular+permeability+through+ST2/TRAF6-mediated+endothelial+nitric+oxide+production&author=YS+Choi&author=HJ+Choi&author=JK+Min&author=BJ+Pyun&author=YS+Maeng&volume=114&publication_year=2009&pages=3117-3126&pmid=19661270&doi=10.1182/blood-2009-02-203372&)]

125. Mun SH, Ko NY, Kim HS, Kim JW, Kim do K, Kim AR, Lee SH, Kim YG, Lee CK, Kim BK, Beaven MA, Kim YM, Choi WS. Interleukin-33 stimulates formation of functional osteoclasts from human CD14(+) monocytes. *Cell Mol Life Sci.*2010;67:3883–3892. doi: 10.1007/s00018-010-0410-y. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3399252/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20532808)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1007%2Fs00018-010-0410-y)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cell+Mol+Life+Sci&title=Interleukin-33+stimulates+formation+of+functional+osteoclasts+from+human+CD14(+)+monocytes&author=SH+Mun&author=NY+Ko&author=HS+Kim&author=JW+Kim&author=K+Kim+do&volume=67&publication_year=2010&pages=3883-3892&pmid=20532808&doi=10.1007/s00018-010-0410-y&)]

126. Lima IL, Macari S, Madeira MF, Rodrigues LF, Colavite PM, Garlet GP, Soriani FM, Teixeira MM, Fukada SY, Silva TA. Osteoprotective effects of IL-33/ST2 link to osteoclast apoptosis. *Am J Pathol.*2015;185:3338–3348. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.08.013. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598236)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1016%2Fj.ajpath.2015.08.013)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am+J+Pathol&title=Osteoprotective+effects+of+IL-33/ST2+link+to+osteoclast+apoptosis&author=IL+Lima&author=S+Macari&author=MF+Madeira&author=LF+Rodrigues&author=PM+Colavite&volume=185&publication_year=2015&pages=3338-3348&pmid=26598236&doi=10.1016/j.ajpath.2015.08.013&)]

127. Schulze J, Bickert T, Beil FT, Zaiss MM, Albers J, Wintges K, Streichert T, Klaetschke K, Keller J, Hissnauer TN, Spiro AS, Gessner A, Schett G, Amling M, McKenzie AN, Horst AK, Schinke T. Interleukin-33 is expressed in differentiated osteoblasts and blocks osteoclast formation from bone marrow precursor cells. *J Bone Miner Res.*2011;26:704–717. doi: 10.1002/jbmr.269. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20939024)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1002%2Fjbmr.269)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Bone+Miner+Res&title=Interleukin-33+is+expressed+in+differentiated+osteoblasts+and+blocks+osteoclast+formation+from+bone+marrow+precursor+cells&author=J+Schulze&author=T+Bickert&author=FT+Beil&author=MM+Zaiss&author=J+Albers&volume=26&publication_year=2011&pages=704-717&pmid=20939024&doi=10.1002/jbmr.269&)]

128. Funakoshi-Tago M, Tago K, Sato Y, Tominaga S, Kasahara T. JAK2 is an important signal transducer in IL-33-induced NF-kappaB activation. *Cell Signal.*2011;23:363–370. doi: 10.1016/j.cellsig.2010.10.006. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20940045)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1016%2Fj.cellsig.2010.10.006)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cell+Signal&title=JAK2+is+an+important+signal+transducer+in+IL-33-induced+NF-kappaB+activation&author=M+Funakoshi-Tago&author=K+Tago&author=Y+Sato&author=S+Tominaga&author=T+Kasahara&volume=23&publication_year=2011&pages=363-370&pmid=20940045&doi=10.1016/j.cellsig.2010.10.006&)]

129. Drube S, Heink S, Walter S, Lohn T, Grusser M, Gerbaulet A, Berod L, Schons J, Dudeck A, Freitag J, Grotha S, Reich D, Rudeschko O, Norgauer J, Hartmann K, Roers A, Kamradt T. The receptor tyrosine kinase c-kit controls IL-33 receptor signaling in mast cells. *Blood.*2010;115:3899–3906. doi: 10.1182/blood-2009-10-247411. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20200353)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1182%2Fblood-2009-10-247411)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Blood&title=The+receptor+tyrosine+kinase+c-kit+controls+IL-33+receptor+signaling+in+mast+cells&author=S+Drube&author=S+Heink&author=S+Walter&author=T+Lohn&author=M+Grusser&volume=115&publication_year=2010&pages=3899-3906&pmid=20200353&doi=10.1182/blood-2009-10-247411&)]

130. Kim JY, Lim SC, Kim G, Yun HJ, Ahn SG, Choi HS. Interleukin-33/ST2 axis promotes epithelial cell transformation and breast tumorigenesis via upregulation of COT activity. *Oncogene.*2015;34:4928–4938. doi: 10.1038/onc.2014.418. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25531326)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1038%2Fonc.2014.418)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Oncogene&title=Interleukin-33/ST2+axis+promotes+epithelial+cell+transformation+and+breast+tumorigenesis+via+upregulation+of+COT+activity&author=JY+Kim&author=SC+Lim&author=G+Kim&author=HJ+Yun&author=SG+Ahn&volume=34&publication_year=2015&pages=4928-4938&pmid=25531326&doi=10.1038/onc.2014.418&)]

131. Pinto SM, Nirujogi RS, Rojas PL, Patil AH, Manda SS, Subbannayya Y, Roa JC, Chatterjee A, Prasad TS, Pandey A. Quantitative phosphoproteomic analysis of IL-33-mediated signaling. *Proteomics.*2015;15:532–544. doi: 10.1002/pmic.201400303. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528959/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25367039)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1002%2Fpmic.201400303)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Proteomics&title=Quantitative+phosphoproteomic+analysis+of+IL-33-mediated+signaling&author=SM+Pinto&author=RS+Nirujogi&author=PL+Rojas&author=AH+Patil&author=SS+Manda&volume=15&publication_year=2015&pages=532-544&pmid=25367039&doi=10.1002/pmic.201400303&)]

132. Zhu J, Carver W. Effects of interleukin-33 on cardiac fibroblast gene expression and activity. *Cytokine.*2012;58:368–379. doi: 10.1016/j.cyto.2012.02.008. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4060276/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22445500)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1016%2Fj.cyto.2012.02.008)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cytokine&title=Effects+of+interleukin-33+on+cardiac+fibroblast+gene+expression+and+activity&author=J+Zhu&author=W+Carver&volume=58&publication_year=2012&pages=368-379&pmid=22445500&doi=10.1016/j.cyto.2012.02.008&)]

133.Demyanets S, Konya V, Kastl SP, Kaun C, Rauscher S, Niessner A, Pentz R, Pfaffenberger S, Rychli K, Lemberger CE, de Martin R, Heinemann A, Huk I, Groger M, Maurer G, Huber K, Wojta J. Interleukin-33 induces expression of adhesion molecules and inflammatory activation in human endothelial cells and in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*2011;31:2080–2089. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.231431. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21737781)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1161%2FATVBAHA.111.231431)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Arterioscler+Thromb+Vasc+Biol&title=Interleukin-33+induces+expression+of+adhesion+molecules+and+inflammatory+activation+in+human+endothelial+cells+and+in+human+atherosclerotic+plaques&author=S+Demyanets&author=V+Konya&author=SP+Kastl&author=C+Kaun&author=S+Rauscher&volume=31&publication_year=2011&pages=2080-2089&pmid=21737781&doi=10.1161/ATVBAHA.111.231431&)]

134. Ashlin TG, Buckley ML, Salter RC, Johnson JL, Kwan AP, Ramji DP. The anti-atherogenic cytokine interleukin-33 inhibits the expression of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-1, −4 and −5 in human macrophages: requirement of extracellular signal-regulated kinase, c-Jun N-terminal kinase and phosphoinositide 3-kinase signaling pathways. *Int J Biochem Cell Biol.*2014;46:113–123. doi: 10.1016/j.biocel.2013.11.008. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3928996/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24275094)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1016%2Fj.biocel.2013.11.008)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Int+J+Biochem+Cell+Biol&title=The+anti-atherogenic+cytokine+interleukin-33+inhibits+the+expression+of+a+disintegrin+and+metalloproteinase+with+thrombospondin+motifs-1,+%E2%88%924+and+%E2%88%925+in+human+macrophages:+requirement+of+extracellular+signal-regulated+kinase,+c-Jun+N-terminal+kinase+and+phosphoinositide+3-kinase+signaling+pathways&author=TG+Ashlin&author=ML+Buckley&author=RC+Salter&author=JL+Johnson&author=AP+Kwan&volume=46&publication_year=2014&pages=113-123&pmid=24275094&doi=10.1016/j.biocel.2013.11.008&)]

135. Vander Lugt MT, Braun TM, Hanash S et al (2013) ST2 as a marker for risk of therapy-resistant graft-versus-host disease and death. N Engl J Med 369:529–539

136. Reichenbach DK, Schwarze V, Matta BM et al (2015) The IL-33/ ST2 axis augments effector T-cell responses during acute GVHD. Blood 125:3183–3192

137. Tu L, Yang L. IL-33 at the Crossroads of Metabolic Disorders and Immunity. Front Endocrinol. 2019. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00026>.

138. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during infammatory diseases. Front Immunol. 2017. https://doi.org/10.3389/ fmmu.2017.00475.

139. Bulek K, Swaidani S, Qin J et al. The essential role of single Ig IL-1 receptor-related moleculeToll IL-1R8 in regulation of Th2 immune response. J Immunol 2009;182: 2601-9.

140 . Garlanda C, Anders HJ, Mantovani A. TIR8SIGIRR: an IL-1RTLR family member with regulatory functions in inflammation and T cell polarization. Trends Immunol 2009; 30:439-46

141. Garlanda C, Riva F, Polentarutti N et al. Intestinal inflammation in mice deficient in Tir8, an inhibitory member of the IL-1 receptor family. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101:3522-6

142.Moussion C, Ortega N, Girard JP. The IL‐1‐like cytokine IL‐33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: A novel ‘alarmin’? *PLoS ONE*. 2008; **3**: e3331.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=10.1371%2Fjournal.pone.0003331) [CAS](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=32&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=1%3ACAS%3A528%3ADC%252BD1cXht1ygtrjN) [PubMed](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=8&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=18836528) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=000265113500002)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=3&publication_year=2008&pages=e3331&journal=PLoS+ONE&author=C+Moussion&author=N+Ortega&author=JP+Girard&title=The+IL%E2%80%901%E2%80%90like+cytokine+IL%E2%80%9033+is+constitutively+expressed+in+the+nucleus+of+endothelial+cells+and+epithelial+cells+in+vivo%3A+A+novel+%E2%80%98alarmin%E2%80%99%3F)

143.Pichery M, Mirey E, Mercier P, et al. Endogenous IL‐33 is highly expressed in mouse epithelial barrier tissues, lymphoid organs, brain, embryos, and inflamed tissues. In situ analysis using a novel Il‐33‐LacZ gene trap reporter strain. *J Immunol*. 2012; **188**: 3488‐ 3495.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=10.4049%2Fjimmunol.1101977) [CAS](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=32&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=1%3ACAS%3A528%3ADC%252BC38XksVOltLk%253D) [PubMed](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=8&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=22371395) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=000302150300062)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=188&publication_year=2012&pages=3488-3495&journal=J+Immunol&author=M+Pichery&author=E+Mirey&author=P+Mercier&title=Endogenous+IL%E2%80%9033+is+highly+expressed+in+mouse+epithelial+barrier+tissues%2C+lymphoid+organs%2C+brain%2C+embryos%2C+and+inflamed+tissues.+In+situ+analysis+using+a+novel+Il%E2%80%9033%E2%80%90LacZ+gene+trap+reporter+strain)

144. Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi‐Yumikura S, et al. A critical role of IL‐33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; **130**( 184–94): e11.[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=130&publication_year=2012&pages=e11&journal=J+Allergy+Clin+Immunol&issue=184%E2%80%9394&author=Y+Haenuki&author=K+Matsushita&author=S+Futatsugi%E2%80%90Yumikura&title=A+critical+role+of+IL%E2%80%9033+in+experimental+allergic+rhinitis)

 145. Salker MS, Nautiyal J, Steel JH, et al. Disordered IL‐33/ST2 activation in decidualizing stromal cells prolongs uterine receptivity in women with recurrent pregnancy loss. *PLoS ONE*. 2012; **7**: e52252.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=10.1371%2Fjournal.pone.0052252) [CAS](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=32&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=1%3ACAS%3A528%3ADC%252BC3sXmvFGhtA%253D%253D) [PubMed](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=8&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=23300625) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=000312829100035)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=7&publication_year=2012&pages=e52252&journal=PLoS+ONE&author=MS+Salker&author=J+Nautiyal&author=JH+Steel&title=Disordered+IL%E2%80%9033%2FST2+activation+in+decidualizing+stromal+cells+prolongs+uterine+receptivity+in+women+with+recurrent+pregnancy+loss)

146. Sundnes O, Pietka W, Loos T, et al. Epidermal expression and regulation of interleukin‐33 during homeostasis and inflammation: Strong species differences. *J Invest Dermatol*. 2015; **135**: 1771‐ 1780.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=10.1038%2Fjid.2015.85) [Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=135&publication_year=2015&pages=1771-1780&journal=J+Invest+Dermatol&author=O+Sundnes&author=W+Pietka&author=T+Loos&title=Epidermal+expression+and+regulation+of+interleukin%E2%80%9033+during+homeostasis+and+inflammation%3A+Strong+species+differences)

147.Kolodin D, van Panhuys N, Li C, et al. Antigen‐ and cytokine‐driven accumulation of regulatory T cells in visceral adipose tissue of lean mice. *Cell Metab*. 2015; **21**: 543‐ 557.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=10.1016%2Fj.cmet.2015.03.005) [CAS](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=32&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=1%3ACAS%3A528%3ADC%252BC2MXlsVKqt74%253D) [PubMed](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=8&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=25863247) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=000352500800010)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=21&publication_year=2015&pages=543-557&journal=Cell+Metab&author=D+Kolodin&author=N+Panhuys&author=C+Li&title=Antigen%E2%80%90+and+cytokine%E2%80%90driven+accumulation+of+regulatory+T+cells+in+visceral+adipose+tissue+of+lean+mice)

148.Maywald RL, Doerner SK, Pastorelli L, et al. IL‐33 activates tumor stroma to promote intestinal polyposis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; **112**: E2487‐ E2496.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=10.1073%2Fpnas.1422445112) [CAS](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=32&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=1%3ACAS%3A528%3ADC%252BC2MXntFCitrk%253D) [PubMed](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=8&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=25918379) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=000354390600014)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=112&publication_year=2015&pages=E2487-E2496&journal=Proc+Natl+Acad+Sci+USA&author=RL+Maywald&author=SK+Doerner&author=L+Pastorelli&title=IL%E2%80%9033+activates+tumor+stroma+to+promote+intestinal+polyposis)

149. Mahapatro M, Foersch S, Hefele M, et al. Programming of intestinal epithelial differentiation by IL‐33 derived from pericryptal fibroblasts in response to systemic infection. *Cell Rep*. 2016; **15**: 1743‐ 1756.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=10.1016%2Fj.celrep.2016.04.049) [CAS](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=32&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=1%3ACAS%3A528%3ADC%252BC28XnvV2kurs%253D) [PubMed](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=8&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=27184849) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=000376654500011)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=15&publication_year=2016&pages=1743-1756&journal=Cell+Rep&author=M+Mahapatro&author=S+Foersch&author=M+Hefele&title=Programming+of+intestinal+epithelial+differentiation+by+IL%E2%80%9033+derived+from+pericryptal+fibroblasts+in+response+to+systemic+infection)

150. Sedhom MA, Pichery M, Murdoch JR, et al. Neutralisation of the interleukin‐33/ST2 pathway ameliorates experimental colitis through enhancement of mucosal healing in mice. *Gut*. 2013; **62**: 1714‐ 1723.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=10.1136%2Fgutjnl-2011-301785) [CAS](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=32&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=1%3ACAS%3A528%3ADC%252BC3sXhvFymt7%252FO) [PubMed](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=8&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=23172891) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=000326877200008)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=62&publication_year=2013&pages=1714-1723&journal=Gut&author=MA+Sedhom&author=M+Pichery&author=JR+Murdoch&title=Neutralisation+of+the+interleukin%E2%80%9033%2FST2+pathway+ameliorates+experimental+colitis+through+enhancement+of+mucosal+healing+in+mice)

151.Cayrol C, Girard JP. IL‐33: An alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Curr Opin Immunol*. 2014; **31C**: 31‐ 37.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=10.1016%2Fj.coi.2014.09.004) [CAS](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=32&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=1%3ACAS%3A528%3ADC%252BC2cXhs1WjsbfM) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=000347136200007)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=31C&publication_year=2014&pages=31-37&journal=Curr+Opin+Immunol&author=C+Cayrol&author=JP+Girard&title=IL%E2%80%9033%3A+An+alarmin+cytokine+with+crucial+roles+in+innate+immunity%2C+inflammation+and+allergy)

152.Molofsky AB, Savage AK, Locksley RM. Interleukin‐33 in tissue homeostasis, injury, and inflammation. *Immunity*. 2015; **42**: 1005‐ 1019.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=10.1016%2Fj.immuni.2015.06.006) [CAS](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=32&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=1%3ACAS%3A528%3ADC%252BC2MXhtF2rsb3M) [PubMed](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=8&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=26084021) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=000356362800008)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=42&publication_year=2015&pages=1005-1019&journal=Immunity&author=AB+Molofsky&author=AK+Savage&author=RM+Locksley&title=Interleukin%E2%80%9033+in+tissue+homeostasis%2C+injury%2C+and+inflammation)

153. Liew FY, Girard JP, Turnquist HR. Interleukin‐33 in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2016; **16**: 676‐ 689.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=10.1038%2Fnri.2016.95) [CAS](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=32&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=1%3ACAS%3A528%3ADC%252BC28XhsFamtLnJ) [PubMed](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=8&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=27640624) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=000387131400008)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=16&publication_year=2016&pages=676-689&journal=Nat+Rev+Immunol&author=FY+Liew&author=JP+Girard&author=HR+Turnquist&title=Interleukin%E2%80%9033+in+health+and+disease))

154.Moro K, Yamada T, Tanabe M, et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue‐associated c‐Kit(+)Sca‐1(+) lymphoid cells. *Nature*. 2010; **463**: 540‐ 544.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=10.1038%2Fnature08636) [CAS](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=32&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=1%3ACAS%3A528%3ADC%252BD1MXhsFyhsL3O) [PubMed](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=8&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=20023630) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=000273981100051)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=463&publication_year=2010&pages=540-544&journal=Nature&author=K+Moro&author=T+Yamada&author=M+Tanabe&title=Innate+production+of+T%28H%292+cytokines+by+adipose+tissue%E2%80%90associated+c%E2%80%90Kit%28%2B%29Sca%E2%80%901%28%2B%29+lymphoid+cells)

155.Neill DR, Wong SH, Bellosi A, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type‐2 immunity. *Nature*. 2010; **464**: 1367‐ 1370.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=10.1038%2Fnature08900) [CAS](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=32&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=1%3ACAS%3A528%3ADC%252BC3cXivVCiur4%253D) [PubMed](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=8&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=20200518) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=000277149000050)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=464&publication_year=2010&pages=1367-1370&journal=Nature&author=DR+Neill&author=SH+Wong&author=A+Bellosi&title=Nuocytes+represent+a+new+innate+effector+leukocyte+that+mediates+type%E2%80%902+immunity)

156. Price AE, Liang HE, Sullivan BM, et al. Systemically dispersed innate IL‐13‐expressing cells in type 2 immunity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; **107**: 11489‐ 11494.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=10.1073%2Fpnas.1003988107) [CAS](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=32&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=1%3ACAS%3A528%3ADC%252BC3cXot1ahurc%253D) [PubMed](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=8&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=20534524) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=000279058000061)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=107&publication_year=2010&pages=11489-11494&journal=Proc+Natl+Acad+Sci+USA&author=AE+Price&author=HE+Liang&author=BM+Sullivan&title=Systemically+dispersed+innate+IL%E2%80%9013%E2%80%90expressing+cells+in+type+2+immunity)

157. Mjosberg JM, Trifari S, Crellin NK, et al. Human IL‐25‐ and IL‐33‐responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. *Nat Immunol*. 2011; **12**: 1055‐ 1062.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=10.1038%2Fni.2104) [CAS](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=32&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=1%3ACAS%3A528%3ADC%252BC3MXhtFGntbfL) [PubMed](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=8&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=21909091) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1111%2Fimr.12619&key=000296500100010)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=12&publication_year=2011&pages=1055-1062&journal=Nat+Immunol&author=JM+Mjosberg&author=S+Trifari&author=NK+Crellin&title=Human+IL%E2%80%9025%E2%80%90+and+IL%E2%80%9033%E2%80%90responsive+type+2+innate+lymphoid+cells+are+defined+by+expression+of+CRTH2+and+CD161)

158. Roussel L, Erard M, Cayrol C, Girard JP. Molecular mimicry between IL-33 and KSHV for attachment to chromatin through the H2A-H2B acidic pocket. EMBO Rep 2008; 9:1006-12

159. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs alarmins: all we need to know about danger. J Leukoc Biol 2007;81:1-5

160. Luthi AU, Cullen SP, McNeela EA et al. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. Immunity 2009;31:84-98

161. Cayrol C, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:9021-6

162. Talabot-Ayer D, Lamacchia C, Gabay C, Palmer G. Interleukin-33 is biologically active independently of caspase-1 cleavage. J Biol Chem 2009;284:19420-6.

163. Bleriot C, Dupuis T, Jouvion G, Eberl G, Disson O, Lecuit M (2015) Liver-resident macrophage necroptosis orchestrates type 1 microbicidal inflammation and type-2-mediated tissue repair during bacterial infection. Immunity 42:145–158

164. Rickard JA, O'Donnell JA, Evans JM et al (2014) RIPK1 regulates RIPK3-MLKL-driven systemic inflammation and emergency hematopoiesis.Cell 157:1175–1188.

165. Bessa J, Meyer CA, de Vera Mudry MC, Schlicht S, Smith SH, Iglesias A, Cote-Sierra J (2014) Altered subcellular localization of IL-33 leads to non-resolving lethal inflammation. J Autoimmun 55: 33–41.

166. Schiering C, Krausgruber T, Chomka A et al (2014) The alarmin IL33 promotes regulatory T-cell function in the intestine. Nature 513: 564–568

167. Kolodin D, van Panhuys N, Li C, Magnuson AM, Cipolletta D, Miller CM, Wagers A, Germain RN, Benoist C, Mathis D (2015) Antigen- and cytokine-driven accumulation of regulatory T cells in visceral adipose tissue of lean mice. Cell Metab 21:543–557

168. Matta BM, Lott JM, Mathews LR, Liu Q, Rosborough BR, Blazar BR, Turnquist HR (2014) IL-33 is an unconventional alarmin that stimulates IL-2 secretion by dendritic cells to selectively expand IL33R/ST2+ regulatory T cells. J Immunol 193:4010–4020

169. Molofsky AB, Van Gool F, Liang HE, Van Dyken SJ, Nussbaum JC, Lee J, Bluestone JA, Locksley RM (2015) Interleukin-33 and interferon-gamma counter-regulate group 2 innate lymphoid cell activation during immune perturbation. Immunity 43:161–174.

170. Brunner SM, Schiechl G, Falk W, Schlitt HJ, Geissler EK, FichtnerFeigl S (2011) Interleukin-33 prolongs allograft survival during chronic cardiac rejection. Transpl Int 24:1027–1039

171. Turnquist HR, Zhao Z, Rosborough BR et al (2011) IL-33 expands suppressive CD11b + Gr-1(int) and regulatory T cells, including ST2L+ Foxp3+ cells, and mediates regulatory T cell-dependent promotion of cardiac allograft survival. J Immunol 187:4598–4610

172. Yin H, Li X, Hu S, Liu T, Yuan B, Gu H, Ni Q, Zhang X, Zheng F (2013) IL-33 accelerates cutaneous wound healing involved in upregulation of alternatively activated macrophages. Mol Immunol 56:347–353

173. Rak GD, Osborne LC, Siracusa MC, Kim BS, Wang K, Bayat A, Artis D, Volk SW (2015) IL-33-dependent group 2 innate lymphoid cells promote cutaneous wound healing. J Investig Dermatol. doi: 10.1038/jid.2015.406

174. Lecart S, Lecointe N, Subramaniam A et al. Activated, but not resting human Th2 cells, in contrast to Th1 and T regulatory cells, produce soluble ST2 and express low levels of ST2L at the cell surface. Eur J Immunol 2002;32: 2979-87

175. Nakae S, Iwakura Y, Suto H, Galli SJ. Phenotypic differences between Th1 and Th17 cells and negative regulation of Th1 cell differentiation by IL-17. J Leukoc Biol 2007;81:1258-68

176. Hoshino K, Kashiwamura S, Kuribayashi K et al. The absence of interleukin 1 receptor-related T1/ST2 does not affect T helper cell type 2 development and its effector function. J Exp Med 1999;190:1541-8 Allergology International Vol 59, J Exp Med 1999;190:1541-8.

177. Townsend MJ, Fallon PG, Matthews DJ, Jolin HE, McKenzie AN. T1ST2-deficient mice demonstrate the importance of T1/ST2 in developing primary T helper cell type 2 responses. J Exp Med 2000;191:1069-76

178. Kondo Y, Yoshimoto T, Yasuda K et al. Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system. Int Immunol 2008;20:791-800.

179. Kurowska-Stolarska M, Kewin P, Murphy G et al. IL-33 induces antigen-specific IL-5+ T cells and promotes allergicinduced airway inflammation independent of IL-4. J Immunol 2008;181:4780-90.

180. Komai-Koma M, Xu D, Li Y, McKenzie AN, McInnes IB, Liew FY. IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells. Eur J Immunol 2007;37:2779-86

181. Moritz DR, Rodewald HR, Gheyselinck J, Klemenz R. The IL-1 receptor-related T1 antigen is expressed on immature and mature mast cells and on fetal blood mast cell progenitors. J Immunol 1998;161:4866-74

182. Chen CC, Grimbaldeston MA, Tsai M, Weissman IL, Galli SJ. Identification of mast cell progenitors in adult mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:11408-13

183. Iikura M, Suto H, Kajiwara N et al. IL-33 can promote survival, adhesion and cytokine production in human mast cells. Lab Invest 2007;87:971-8

184. Allakhverdi Z, Smith DE, Comeau MR, Delespesse G. Cutting edge: The ST2 ligand IL-33 potently activates and drives maturation of human mast cells. J Immunol 2007; 179:2051-4

185. Ho LH, Ohno T, Oboki K et al. IL-33 induces IL-13 production by mouse mast cells independently of IgEFcepsilonRI signals. J Leukoc Biol 2007;82:1481-90

186. Moulin D, Donze O, Talabot-Ayer D, Mezin F, Palmer G, Gabay C. Interleukin (IL)-33 induces the release of pro inflammatory mediators by mast cells. Cytokine 2007;40: 216-25

187. Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R et al. An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor. J Immunol 2008;181:5981-9

188. Schneider E, Petit-Bertron AF, Bricard R et al. IL-33 Activates unprimed murine basophils directly in vitro and induces their in vivo expansion indirectly by promoting hematopoietic growth factor production. J Immunol 2009; 183:3591-7

189. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1484-90. 49. Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M et al. Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils. Lab Invest 2008;88:1245-53

190. Chan WL, Pejnovic N, Lee CA, Al-Ali NA. Human IL-18 receptor and ST2L are stable and selective markers for the respective type 1 and type 2 circulating lymphocytes. J Immunol 2001;167:1238-44

191. Smithgall MD, Comeau MR, Yoon BR, Kaufman D, Armitage R, Smith DE. IL-33 amplifies both Th1- and Th2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells. Int Immunol 2008;20:1019-30

192. Mayuzumi N, Matsushima H, Takashima A. IL-33 promotes DC development in BM culture by triggering GMCSF production. Eur J Immunol 2009;39:3331-42

193. Rank MA, Kobayashi T, Kozaki H, Bartemes KR, Squillace DL, Kita H. IL-33-activated dendritic cells induce an atypical TH2-type response. J Allergy Clin Immunol 2009; 123:1047-54

194. Sweet MJ, Leung BP, Kang D et al. A novel pathway regulating lipopolysaccharide-induced shock by ST2/T1 via inhibition of Toll-like receptor 4 expression. J Immunol 2001;166:6633-9

195. Oshikawa K, Yanagisawa K, Tominaga S, Sugiyama Y. ST 2 protein induced by inflammatory stimuli can modulate acute lung inflammation. Biochem Biophys Res Commun 2002;299:18-24

196. Kumar S, Tzimas MN, Griswold DE, Young PR. Expression of ST2, an interleukin-1 receptor homologue, is induced by proinflammatory stimuli. Biochem Biophys Res Commun 1997;235:474-8

197. Saccani S, Polentarutti N, Penton-Rol G, Sims JE, Mantovani A. Divergent effects of LPS on expression of IL-1 receptor family members in mononuclear phagocytes in vitro and in vivo. Cytokine 1998;10:773-80

198. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during infammatory diseases. Front Immunol. 2017. https://doi.org/10.3389/ fmmu.2017.00475

199. Zhao XY, Zhou L, Chen Z, Ji Y, Peng X, Qi L, et al. The obesity-induced adipokine sST2 exacerbates adipose T and ILC2 depletion and promotes insulin resistance. Sci Adv. 2020;20:eaay6191 <https://doi.org/10.1126/>

200. Ashley M Milleр, [Darren L Asquith](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Asquith+DL&cauthor_id=20634488), [Axel J Hueber](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Hueber+AJ&cauthor_id=20634488), [Lesley A Anderson](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Anderson+LA&cauthor_id=20634488), [William M Holmes](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Holmes+WM&cauthor_id=20634488), [Andrew N McKenzie](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=McKenzie+AN&cauthor_id=20634488), [Damo Xu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Xu+D&cauthor_id=20634488), [Naveed Sattar](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Sattar+N&cauthor_id=20634488), [Iain B McInnes](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=McInnes+IB&cauthor_id=20634488), [Foo Y Liew](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Liew+FY&cauthor_id=20634488), Interleukin-33 induces protective effects in adipose tissue inflammation during obesity in mice, Circ Res. 2010 Sep 3;107(5):650-8., Epub 2010 Jul 15. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.110.218867](https://doi.org/10.1161/circresaha.110.218867).

201**.** Ashlin TG, Buckley ML, Salter RC, Johnson JL, Kwan AP, Ramji DP. The anti-atherogenic cytokine interleukin-33 inhibits the expression of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-1, −4 and −5 in human macrophages: requirement of extracellular signal-regulated kinase, c-Jun N-terminal kinase and phosphoinositide 3-kinase signaling pathways. *Int J Biochem Cell Biol.*2014;46:113–123. doi: 10.1016/j.biocel.2013.11.008. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3928996/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24275094)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1016%2Fj.biocel.2013.11.008)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Int+J+Biochem+Cell+Biol&title=The+anti-atherogenic+cytokine+interleukin-33+inhibits+the+expression+of+a+disintegrin+and+metalloproteinase+with+thrombospondin+motifs-1,+%E2%88%924+and+%E2%88%925+in+human+macrophages:+requirement+of+extracellular+signal-regulated+kinase,+c-Jun+N-terminal+kinase+and+phosphoinositide+3-kinase+signaling+pathways&author=TG+Ashlin&author=ML+Buckley&author=RC+Salter&author=JL+Johnson&author=AP+Kwan&volume=46&publication_year=2014&pages=113-123&pmid=24275094&doi=10.1016/j.biocel.2013.11.008&)]

202. Louten J., Rankin A. L., Li Y., Murphy E. E., Beaumont M., Moon C., et al.. (2011). Endogenous IL-33 enhances Th2 cytokine production and T-cell responses during allergic airway inflammation. *Int. Immunol.* 23, 307–315. 10.1093/intimm/dxr006 [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21422152)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1093%2Fintimm%2Fdxr006)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Int.+Immunol.&title=Endogenous+IL-33+enhances+Th2+cytokine+production+and+T-cell+responses+during+allergic+airway+inflammation&author=J.+Louten&author=A.+L.+Rankin&author=Y.+Li&author=E.+E.+Murphy&author=M.+Beaumont&volume=23&publication_year=2011&pages=307-315&pmid=21422152&doi=10.1093/intimm/dxr006&)]

203. Bartemes K. R., Iijima K., Kobayashi T., Kephart G. M., McKenzie A. N., Kita H. (2012). IL-33-responsive lineage- CD25+ CD44(hi) lymphoid cells mediate innate type 2 immunity and allergic inflammation in the lungs. *J. Immunol.* 188, 1503–1513. 10.4049/jimmunol.1102832 [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3262877/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22198948)] [[CrossRef](https://doi.org/10.4049%2Fjimmunol.1102832)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J.+Immunol.&title=IL-33-responsive+lineage-+CD25++CD44(hi)+lymphoid+cells+mediate+innate+type+2+immunity+and+allergic+inflammation+in+the+lungs&author=K.+R.+Bartemes&author=K.+Iijima&author=T.+Kobayashi&author=G.+M.+Kephart&author=A.+N.+McKenzie&volume=188&publication_year=2012&pages=1503-1513&pmid=22198948&doi=10.4049/jimmunol.1102832&)]

204. Sjoberg L. C., Nilsson A. Z., Lei Y., Gregory J. A., Adner M., Nilsson G. P. (2017). Interleukin 33 exacerbates antigen driven airway hyperresponsiveness, inflammation and remodeling in a mouse model of asthma. *Sci. Rep.* 7:4219. 10.1038/s41598-017-03674-0 [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5484710/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28652606)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1038%2Fs41598-017-03674-0)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Sci.+Rep.&title=Interleukin+33+exacerbates+antigen+driven+airway+hyperresponsiveness,+inflammation+and+remodeling+in+a+mouse+model+of+asthma&author=L.+C.+Sjoberg&author=A.+Z.+Nilsson&author=Y.+Lei&author=J.+A.+Gregory&author=M.+Adner&volume=7&publication_year=2017&pages=4219&pmid=28652606&doi=10.1038/s41598-017-03674-0&)]

205. Chan B. C. L., Lam C. W. K., Tam L. S., Wong C. K. (2019). IL33: roles in allergic inflammation and therapeutic perspectives. *Front. Immunol.* 10:364. 10.3389/fimmu.2019.00364 [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6409346/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30886621)] [[CrossRef](https://doi.org/10.3389%2Ffimmu.2019.00364)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Front.+Immunol.&title=IL33:+roles+in+allergic+inflammation+and+therapeutic+perspectives&author=B.+C.+L.+Chan&author=C.+W.+K.+Lam&author=L.+S.+Tam&author=C.+K.+Wong&volume=10&publication_year=2019&pages=364&pmid=30886621&doi=10.3389/fimmu.2019.00364&)]

206. Shang J, Zhao J, Wu X, Xu Y, Xie J. Interleukin-33 promotes inflammatory cytokine production in chronic airway inflammation. *Biochem Cell Biol.*2015;93:359–366. doi: 10.1139/bcb-2014-0163. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26158865)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1139%2Fbcb-2014-0163)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biochem+Cell+Biol&title=Interleukin-33+promotes+inflammatory+cytokine+production+in+chronic+airway+inflammation&author=J+Shang&author=J+Zhao&author=X+Wu&author=Y+Xu&author=J+Xie&volume=93&publication_year=2015&pages=359-366&pmid=26158865&doi=10.1139/bcb-2014-0163&)]

207. Kurowska-Stolarska M, Stolarski B, Kewin P et al. IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation. J Immunol 2009;183:6469-77 101-103

208. Kuroiwa K, Li H, Tago K et al. Construction of ELISA system to quantify human ST2 protein in sera of patients. Hybridoma 2000;19:151-9

209. Prefontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. J Immunol 2009;183: 5094-103

210. Gudbjartsson DF, Bjornsdottir US, Halapi E et al. Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction. Nat Genet 2009; 41:342-7

211. Reijmerink NE, Postma DS, Bruinenberg M et al. Association of IL1RL1, IL18R1, and IL18RAP gene cluster polymorphisms with asthma and atopy. J Allergy Clin Immunol 2008;122:651-4. e8

212. Ali M, Zhang G, Thomas WR et al. Investigations into the role of ST2 in acute asthma in children. Tissue Antigens 2009;73:206-12

213. Kondo Y, Yoshimoto T, Yasuda K et al. Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system. Int Immunol 2008;20:791-800

214. Oshikawa K, Yanagisawa K, Tominaga S, Sugiyama Y. Expression and function of the ST2 gene in a murine model of allergic airway inflammation. Clin Exp Allergy 2002;32: 1520-6

215. Hayakawa H, Hayakawa M, Kume A, Tominaga S. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. J Biol Chem 2007;282:26369-80

216. Wu H, Yang S, Wu X, Zhao J, Ning Q, Xu Y, Xie J. Interleukin-33/ST2 signaling promotes production of interleukin-6 and interleukin-8 in systemic inflammation in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease mice. *Biochem Biophys Res Commun.*2014;450:110–116. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.05.073. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24866242)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1016%2Fj.bbrc.2014.05.073)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biochem+Biophys+Res+Commun&title=Interleukin-33/ST2+signaling+promotes+production+of+interleukin-6+and+interleukin-8+in+systemic+inflammation+in+cigarette+smoke-induced+chronic+obstructive+pulmonary+disease+mice&author=H+Wu&author=S+Yang&author=X+Wu&author=J+Zhao&author=Q+Ning&volume=450&publication_year=2014&pages=110-116&pmid=24866242&doi=10.1016/j.bbrc.2014.05.073&)]

217. Byers D. E., Alexander-Brett J., Patel A. C., Agapov E., Dang-Vu G., Jin X., et al. (2013). Long-term IL-33-producing epithelial progenitor cells in chronic obstructive lung disease. *J. Clin. Invest.* 123, 3967–3982 DOI: [10.1126/science.1215418](https://doi.org/10.1126/science.1215418)

218. [Sujatha Pai Ballambettu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ballambettu%20SP%5BAuthor%5D),[AR Pradeep](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Pradeep%20A%5BAuthor%5D), [Meera Purushottam](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Purushottam%20M%5BAuthor%5D),[Somdatta Sen](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Sen%20S%5BAuthor%5D), Higher interleukin-33 levels in aggressive periodontitis cases. [J Indian Soc Periodontol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6737856/) 2019 Sep-Oct; 23(5): 424–429., DOI: [10.4103/jisp.jisp\_217\_19](https://doi.org/10.4103%2Fjisp.jisp_217_19)

219. [Maria Fernanda Marques Silva de Carvalho](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Carvalho%20MF%5BAuthor%5D), [Denise Cavalieri](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Cavalieri%20D%5BAuthor%5D),[Sabrina Do Nascimento](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Do%20Nascimento%20S%5BAuthor%5D),[Talita Gomes Baeta Lourenço](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Louren%C3%A7o%20TG%5BAuthor%5D), [Danielle Viana Ribeiro Ramos](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ramos%20DV%5BAuthor%5D),[Denise da Cunha Pasqualin](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Pasqualin%20Dd%5BAuthor%5D),[Leandro Aurélio Liporoni Martins](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Martins%20LA%5BAuthor%5D), [Fernanda Agostini Rocha](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Rocha%20FA%5BAuthor%5D),[Débora Heller](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Heller%20D%5BAuthor%5D), Luciana Marti,Cytokines Levels and Salivary Microbiome Play A Potential Role in Oral Lichen Planus Diagnosis**,** [Sci Rep.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6889227/) 2019; 9: 18137. DOI: [10.1038/s41598-019-54615-y](https://doi.org/10.1038%2Fs41598-019-54615-y)

220. [Yanxia Zhu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zhu%20Y%5BAuthor%5D),  [Qinnuan Sun](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Sun%20Q%5BAuthor%5D), Benxiang Hou, Role of interleukin-33 in the clinical pathogenesis of chronic apical periodontitis, [J Int Med Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6683938/) 2019 Jul; 47(7): 3332–3343. DOI: [10.1177/0300060519854630](https://doi.org/10.1177%2F0300060519854630)

221. Seung Min Jung, Jaeseon Lee, Seung Ye Baek, Jae Ho Lee, Jennifer Lee, Kyung-Su Park, Sung-Hwan Park, Ho-Youn Kim and Seung-Ki Kwok, The Interleukin 33/ST2 Axis in Patients with Primary Sjögren Syndrome: Expression in Serum and Salivary Glands, and the Clinical Association, The Journal of Rheumatology February 2015, 42 (2) 264-271; DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.140234>

222. [Pio Conti](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Conti%20P%5BAuthor%5D),[Luisa Stellin](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Stellin%20L%5BAuthor%5D),[Alesssandro Caraffa](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Caraffa%20A%5BAuthor%5D),[Carla E. Gallenga](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Gallenga%20CE%5BAuthor%5D), [Rhiannon Ross](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ross%20R%5BAuthor%5D),[Spyros K. Kritas](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Kritas%20SK%5BAuthor%5D),[Ilias Frydas](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Frydas%20I%5BAuthor%5D),[Ali Younes](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Younes%20A%5BAuthor%5D),[Paolo Di Emidio](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Di%20Emidio%20P%5BAuthor%5D), [Gianpaolo Ronconi](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ronconi%20G%5BAuthor%5D), Advances in Mast Cell Activation by IL-1 and IL-33 in Sjögren’s Syndrome: Promising Inhibitory Effect of IL-37, [Int J Mol Sci.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352728/) 2020 Jun; 21(12): 4297. DOI: [10.3390/ijms21124297](https://doi.org/10.3390%2Fijms21124297)

223. Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y, Sattar N, Baker AH, McInnes IB, Liew FY. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med.*2008;205:339–346. doi: 10.1084/jem.20071868. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2271006/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18268038)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1084%2Fjem.20071868)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Exp+Med&title=IL-33+reduces+the+development+of+atherosclerosis&author=AM+Miller&author=D+Xu&author=DL+Asquith&author=L+Denby&author=Y+Li&volume=205&publication_year=2008&pages=339-346&pmid=18268038&doi=10.1084/jem.20071868&)]

224. Robinson KM, Ramanan K, Clay ME, McHugh KJ, Rich HE, Alcorn JF (2017) Novel protective mechanism for interleukin-33 at the mucosal barrier during influenza-associated bacterial superinfection. Mucosal Immunol [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5638662/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28401938)]

225. Hentschke I., Graser A., Melichar V. O., Kiefer A., Zimmermann T., Kroß B., et al.. (2017). Corrigendum: IL-33/ST2 immune responses to respiratory bacteria in pediatric asthma. *Sci. Rep.* DOI: [10.1038/srep46897](https://doi.org/10.1038/srep46897)

226. Staurengo-Ferrari et al., [2018](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7180392/#B114)). Staurengo-Ferrari L., Trevelin S. C., Fattori V., Nascimento D. C., de Lima K. A., Pelayo J. S., et al.. (2018). Interleukin-33 receptor (ST2) deficiency improves the outcome of Staphylococcus aureus-induced septic arthritis. *Front.Immunol.*  DOI: [10.3389/fimmu.2018.00962](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00962)

227. Huang X, Du W, Barrett RP, Hazlett LD. ST2 is essential for Th2 responsiveness and resistance to pseudomonas aeruginosa keratitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48: 4626-33

228. Hazlett LD, McClellan SA, Barrett RP et al. IL-33 shifts macrophage polarization, promoting resistance against Pseudomonas aeruginosa keratitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:1524-32

229. Cooper AM. Cell-mediated immune responses in tuberculosis. Annu Rev Immunol 2009;27:393-422

230. Wieland CW, van der Windt GJ, Florquin S, McKenzie AN, van der Poll T. ST2 deficient mice display a normal host defense against pulmonary infection with Mycobacterium tuberculosis. Microbes Infect 2009;11:524-30

231. Garlanda C, Di Liberto D, Vecchi A et al. Damping excessive inflammation and tissue damage in Mycobacterium tuberculosis infection by Toll IL-1 receptor 8single Ig IL1-related receptor, a negative regulator of IL-1/TLR signaling. J Immunol 2007;179:3119-25

232. Wagenaar JF, Gasem MH, Goris MG et al. Soluble ST2 levels are associated with bleeding in patients with severe Leptospirosis. PLoS Negl Trop Dis 2009;3:e453

233. Bonilla W. V., Fröhlich A., Senn K., Kallert S., Fernandez M., Johnson S.. (2012). The alarmin interleukin-33 drives protective antiviral CD8? T cell responses. *Science* 335, 984–989. DOI: [10.1126/science.1215418](https://doi.org/10.1126/science.1215418)

234. Monticelli L. A., Sonnenberg G. F., Abt M. C., Alenghat T., Ziegler C. G., Doering T. A., et al.. (2011). Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat. Immunol.* 12, 1045–1054. DOI: [10.1031/ni.2131](https://doi.org/10.1031/ni.2131)

235. Park S. J., Cho H. R., Kwon B. (2016). Roles of IL-33 in resistance and tolerance to systemic candida albicans infections. *Immune Netw.* 16, 159–164 DOI: [10.4110/in.2016.16.3.159](https://doi.org/10.4110/in.2016.16.3.159)

236. Garth J. M., Reeder K. M., Godwin M. S., Mackel J. J., Dunaway C. W., Blackburn J. P., et al. (2017). IL-33 signaling regulates innate IL-17A and IL-22 production via suppression of prostaglandin E. *J. Immunol.*. DOI: [10.4049/jimmunol.1602186](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1602186)

237. Li C., Li H., Jiang Z., Zhang T., Wang Y., Li Z., et al.. (2014). Interleukin-33 increases antibacterial defense by activation of inducible nitric oxide synthase in skin. *PLoS Pathog.* DOI: [10.1371/journal.ppat.1003918](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003918)

238. Shimizu M, Matsuda A, Yanagisawa K et al. Functional SNPs in the distal promoter of the ST2 gene are associated with atopic dermatitis. Hum Mol Genet 2005;14:2919-27

239. Sakashita M, Yoshimoto T, Hirota T et al. Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis. Clin Exp Allergy 2008;38:1875-81

240. Castano R, Bosse Y, Endam LM, Desrosiers M. Evidence of association of interleukin-1 receptor-like 1 gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2009 Jul-Aug;23(4):377-84.  DOI: [10.2500/ajra.2009.23.3303](https://doi.org/10.2500/ajra.2009.23.3303)

241. Hartmann B, Staedtler F, Hartmann N, Meingassner J, Firat H. Gene expression profiling of skin and draining lymph nodes of rats affected with cutaneous contact hypersensitivity. Inflamm Res 2006;55:322-34

242. Matsuda A, Okayama Y, Terai N et al. The Role of interleukin-33 in chronic allergic conjunctivitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:4646-52

243. Pushparaj PN, Tay HK, H’Ng SC et al. The cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic shock. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:9773-8

244. Wang Y, Chen Z, Huang Y, Yafei L, Tu S. Prognostic Signifcance of serum interleukins and soluble ST2 in Traditional Chinese Medicine (TCM) syndrome-diferentiated rheumatoid arthritis. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. 2018.[https://doi.org/10.12659/msm.907540](https://doi.org/10.12659/msm.907540%20%20IL-33)

245. Fraser A, Moore M, Jongbloed S, Gracie A, McInnes IB. Elevated soluble ST2 and cytokine levels in synovial fluids of patients with inflammatory synovitis. Ann Rheum Dis 2006;65(Suppl 1):A1

246. Xu D, Jiang HR, Kewin P et al. IL-33 exacerbates antigeninduced arthritis by activating mast cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:10913-8

247. Palmer G, Talabot-Ayer D, Lamacchia C et al. Inhibition of interleukin-33 signaling attenuates the severity of experimental arthritis. Arthritis Rheum 2009;60:738-49

248. Matsuyama Y, Okazaki H, Tamemoto H et al. Increased levels of interleukin 33 in sera and synovial fluid from patients with active rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2010; 37:18-25

249. Xu D, Chan WL, Leung BP et al. Selective expression of a stable cell surface molecule on type 2 but not type 1 helper T cells. J Exp Med 1998;187:787-94

250. Leung BP, Xu D, Culshaw S, McInnes IB, Liew FY. A novel therapy of murine collagen-induced arthritis with soluble T1ST2. J Immunol 2004;173:145-50

251. Zdravkovic N, Shahin A, Arsenijevic N, Lukic ML, Mensah-Brown EP. Regulatory T cells and ST2 signaling control diabetes induction with multiple low doses of streptozotocin. Mol Immunol 2009;47:28-36

252. Zhao YN, Li H, Zhao C, Liu GH. ST2 silencing aggravates ventricular remodeling and chronic heart failure in rats by mediating the IL-33/ST2 axis. J Tissue Eng Regen Med. 2020. <https://doi.org/10.1002/term.3091>

253. [Kosuke Minaga](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Minaga%20K%5BAuthor%5D),[Tomohiro Watanabe](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Watanabe%20T%5BAuthor%5D), [Akane Hara](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Hara%20A%5BAuthor%5D), [Ken Kamata](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Kamata%20K%5BAuthor%5D), [Shunsuke Omoto](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Omoto%20S%5BAuthor%5D), [Atsushi Nakai](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Nakai%20A%5BAuthor%5D)  [Yasuo Otsuka](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Otsuka%20Y%5BAuthor%5D),[Ikue Sekai](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Sekai%20I%5BAuthor%5D),[Tomoe Yoshikawa](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Yoshikawa%20T%5BAuthor%5D),[Kentaro Yamao](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Yamao%20K%5BAuthor%5D),[Mamoru Takenaka](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Takenaka%20M%5BAuthor%5D),[Yasutaka Chiba](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chiba%20Y%5BAuthor%5D),[Masatoshi Kudo](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Kudo%20M%5BAuthor%5D), Identification of serum IFN-α and IL-33 as novel biomarkers for type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease, [Sci Rep.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7495433/) 2020; 10: 14879. Published online 2020 Sep 16. DOI: [10.1038/s41598-020-71848-4](https://doi.org/10.1038%2Fs41598-020-71848-4)

254. Seidelin JB, Bjerrum JT, Coskun M, Widjaya B, Vainer B, Nielsen OH. IL-33 is upregulated in colonocytes of ulcerative colitis. Immunol Lett 2010;128:80-5

255. Beltran CJ, Nunez LE, Diaz-Jimenez D et al. Characterization of the novel ST2/IL-33 system in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2010. In press.

256. Axelsson LG, Landstrom E, Goldschmidt TJ, Gronberg A, Bylund-Fellenius AC. Dextran sulfate sodium (DSS) induced experimental colitis in immunodeficient mice: effects in CD4(+)-cell depleted, athymic and NK-cell depleted SCID mice. Inflamm Res 1996;45:181-91

257. Ueno Y, Tanaka S, Sumii M et al. Single dose of OCH improves mucosal T helper type 1T helper type 2 cytokine balance and prevents experimental colitis in the presence of valpha14 natural killer T cells in mice. Inflamm Bowel Dis 2005;11:35-41

258. Minocha A, Thomas C, Omar R. Lack of crucial role of mast cells in pathogenesis of experimental colitis in mice. Dig Dis Sci 1995;40:1757-62

259. Heimesaat MM, Fischer A, Siegmund B et al. Shift towards pro-inflammatory intestinal bacteria aggravates acute murine colitis via Toll-like receptors 2 and 4. PLoS One 2007;2:e662

260. Garlanda C, Riva F, Polentarutti N et al. Intestinal inflammation in mice deficient in Tir8, an inhibitory member of the IL-1 receptor family. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101:3522-6 139

261. Xiao H, Gulen MF, Qin J et al. The Toll-interleukin-1 receptor member SIGIRR regulates colonic epithelial homeostasis, inflammation, and tumorigenesis. Immunity 2007;26:461-75

262. Manetti M, Ibba-Manneschi L, Liakouli V et al. The IL-1- like cytokine IL-33 and its receptor ST2 are abnormally expressed in the affected skin and visceral organs of patients with systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2010;69: 598-605

263. Rankin AL, Mumm JB, Murphy E et al. IL-33 Induces IL13-Dependent Cutaneous Fibrosis. J Immunol 2010;184: 1526-35

264. Kuroiwa K, Arai T, Okazaki H, Minota S, Tominaga S. Identification of human ST2 protein in the sera of patients with autoimmune diseases. Biochem Biophys Res Commun 2001;284:1104-8

265. Mok MY, Huang FP, Ip WK et al. Serum levels of IL-33 and soluble ST2 and their association with disease activity in systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 2010;49:520-7

266. Lech M, Kulkarni OP, Pfeiffer S et al. Tir8Sigirr prevents murine lupus by suppressing the immunostimulatory effects of lupus autoantigens. J Exp Med 2008;205:1879-88

267. Weinberg EO, Shimpo M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. Circulation 2003;107:721-6

268. Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. Circulation 2004;109:2186-90

269. Bartunek J, Delrue L, Van Durme F et al. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. J Am Coll Cardiol 2008;52: 2166-74

270. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. J Clin Invest 2007;117:1538-49

271. Seki K, Sanada S, Kudinova AY et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. Circ Heart Fail 2009;2:684-91

272. Marvie P, Lisbonne M, L’Helgoualc’h A et al. Interleukin33 overexpression is associated with liver fibrosis in mice and humans. J Cell Mol Med. Epub 2009 Jun 5

273. Amatucci A, Novobrantseva T, Gilbride K, Brickelmaier M, Hochman P, Ibraghimov A. Recombinant ST2 boosts hepatic Th2 response in vivo. J Leukoc Biol 2007;82:124-32

274. A. Mitsui, Y. Tada, T. Takahashi, S. Shibata, M. Kamata, T. Miyagaki,H. Fujita, M. Sugaya,T. Kadono, S. Sato,Y. Asano, Serum IL‐33 levels are increased in patients with psoriasis, CED, vol. 41,pages 183-189, May 2015 [**https://doi.org/10.1111/ced.12670**](https://doi.org/10.1111/ced.12670)

275. Guo-Wei Han, Li-Wen Zeng, Chun-Xiang Liang, Bai-Ling Cheng, Bing-Sheng Yu, Hao-Miao Li, Fang Fang Zeng & Shao-Yu Liu, Serum levels of IL-33 is increased in patients with ankylosing spondylitis, Clinical Rheumatology ,volume 30, pages 1583–1588, October 2011

276.Rong Mu,H e-Qing Huang, Yu-Hui Li, Chun Li, Hua Ye, Zhan-Guo Li, Elevated Serum Interleukin 33 Is Associated with Autoantibody Production in Patients with Rheumatoid Arthritis,T he Journal of Rheumatology October 2010, 37 (10) 2006-2013; DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.100184>

277. Krychtiuk K, Stojkovic S, Lenz M, Brekalo M, Huber K, Wojta J, Heinz G, Demyanets S, Speidl WS,Predictive value of low interleukin-33 in critically ill patients,Cytokine,2018 Mar;103:109-113. doi: 10.1016/j.cyto.2017.09.017

278. Wynn TA (2008) Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol 214:199–210

279. McHedlidze T, Waldner M, Zopf S et al (2013) Interleukin-33- dependent innate lymphoid cells mediate hepatic fibrosis. Immunity 39:357–371

280. Hammerich L, Tacke F (2014) Interleukins in chronic liver disease: lessons learned from experimental mouse models. Clin Exp Gastroenterol 7:297–306

281. Kobori A, Yagi Y, Imaeda H, Ban H, Bamba S, Tsujikawa T, Saito Y, Fujiyama Y, Andoh A (2010) Interleukin-33 expression is specifically enhanced in inflamed mucosa of ulcerative colitis. J Gastroenterol 45:999–1007

282. Sponheim J, Pollheimer J, Olsen T et al (2010) Inflammatory bowel disease-associated interleukin-33 is preferentially expressed in ulceration-associated myofibroblasts. Am J Pathol 177:2804–2815

283. Yanaba K, Yoshizaki A, Asano Y, Kadono T, Sato S (2011) Serum IL-33 levels are raised in patients with systemic sclerosis: association with extent of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis. Clin Rheumatol 30:825–830

284. Wagner A, Kohm M, Nordin A, Svenungsson E, Pfeilschifter JM, Radeke HH (2015) Increased serum levels of the IL-33 neutralizing sST2 in limited cutaneous systemic sclerosis. Scand J Immunol 82: 269–274

285. Luzina IG, Kopach P, Lockatell V, Kang PH, Nagarsekar A, Burke AP, Hasday JD, Todd NW, Atamas SP (2013) Interleukin-33 potentiates bleomycin-induced lung injury. Am J Respir Cell Mol Biol 49:999–1008

286. Li D, Guabiraba R, Besnard AG et al (2014) IL-33 promotes ST2- dependent lung fibrosis by the induction of alternatively activated macrophages and innate lymphoid cells in mice. J Allergy Clin Immunol 134(1422–1432), e1411.

287. Kristen M. Larsen, Maydelis Karla Minaya, Vivek Vaish and Maria Marjorette O. Peña, The Role of IL-33/ST2 Pathway in Tumorigenesis,Int J Mol Sci, 2018 Sep; 19(9): 2676, doi: [10.3390/ijms19092676](https://dx.doi.org/10.3390%2Fijms19092676)

288. Sun P, Ben Q, Tu S, Dong W, Qi X, Wu Y (2011) Serum interleukin-33 levels in patients with gastric cancer. Dig Dis Sci 4:4

289. Bergis D, Kassis V, Ranglack A, Koeberle V, Piiper A, Kronenberger B, Zeuzem S, Waidmann O, Radeke HH (2013) High serum levels of the interleukin-33 receptor soluble ST2 as a negative prognostic factor in hepatocellular carcinoma. Transl Oncol 6:311–318

290. Ishikawa K, Yagi-Nakanishi S, Nakanishi Y, Kondo S, Tsuji A, Endo K, Wakisaka N, Murono S, Yoshizaki T (2014) Expression of interleukin-33 is correlated with poor prognosis of patients with squamous cell carcinoma of the tongue. Auris Nasus Larynx 41: 552–557

291. Liu J, Shen JX, Hu JL, Huang WH, Zhang GJ (2014) Significance of interleukin-33 and its related cytokines in patients with breast cancers. Front Immunol 5:141

292. Hu LA, Fu Y, Zhang DN, Zhang J (2013) Serum IL-33 as a diagnostic and prognostic marker in non-small cell lung cancer. Asian Pac J Cancer Prev 14:2563–2566.

293. I.P. Jovanovic, N.N. Pejnovic, G.D. Radosavljevic, J.M. Pan- 295 tic, M.Z. Milovanovic, N.N. Arsenijevic and M.L. Lukic, Interleukin-33/ST2 axis promotes breast cancer growth and metastases by facilitating intratumoral accumulation of immunosuppressive and innate lymphoid cells, International Journal of Cancer 134 (2014), 1669–1682

294. Yang Z.-P., Ling D.-Y., Xie Y.-H., Wu W.-X., Li J.-R., Jiang J., Zheng J.-L., Fan Y.-H., Zhang Y. 2015. The association of serum IL-33 and sST2 with breast cancer. Dis. Markers 2015, 1–6

295. Jovanovic I, Radosavljevic G, Mitrovic M, Lisnic Juranic V, McKenzie A, Arsenijevic N, Jonjic S, Lukic M (2011) ST2 deletion enhances innate and acquired immunity to murine mammary carcinoma. Eur J Immunol 12:20.

296. Kim JY, Lim SC, Kim G, Yun HJ, Ahn SG, Choi HS. Interleukin-33/ST2 axis promotes epithelial cell transformation and breast tumorigenesis via upregulation of COT activity. Oncogene (2015) 34:4928–38. doi: 10.1038/onc.2014.418

297. Noordhuis MG, Fehrmann RS, Wisman GB et al (2011) Involvement of the TGF-beta and beta-catenin pathways in pelvic lymph node metastasis in early-stage cervical cancer. Clin Cancer Res 17:1317–1330

298. Wang L, Li H, Liang F, Hong Y, Jiang S, Xiao L (2014) Examining IL-33 expression in the cervix of HPV-infected patients: a preliminary study comparing IL-33 levels in different stages of disease and analyzing its potential association with IFN-gamma. Med Oncol 31:143.

299. Saied E.M., El-Etreby N.M. 2017. The role and prognostic value of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and interleukin-33 (IL-33) in serous and mucinous epithelial ovarian tumours. Ann. Diagn. Pathol. 27, 62–68

300. Tong X., Barbour M., Hou K., Gao C., Zhao Y., Mu R., Cao S., Zheng J., Jiang H.-R. 2016. Interleukin-33 predicts poor prognosis and promotes ovarian cancer cell growth and metastasis through regulating ERK and JNK signaling pathways. Mol. Oncol. 10, 113–125

301. C. O’donnell, A. Mahmoud, J. Keane, C. Murphy, D. White, S. Carey, M. O’riordain, M.W. Bennett, E. Brint and A. Houston, An antitumorigenic role for the IL-33 receptor, ST2L, in 274 colon cancer, British Journal of Cancer (2016), 37–43

302. Katkoori VR, Shanmugam C, Jia X et al (2012) Prognostic significance and gene expression profiles of p53 mutations in microsatellite-stable stage III colorectal adenocarcinomas. PLoS One 7, e30020

303. Liu X, Zhu L, Lu X, Bian H, Wu X, Yang W, Qin Q. IL-33/ST2 pathway contributes to metastasis of human colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun.*2014;453:486–492. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.09.106. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25280997)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1016%2Fj.bbrc.2014.09.106)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biochem+Biophys+Res+Commun&title=IL-33/ST2+pathway+contributes+to+metastasis+of+human+colorectal+cancer&author=X+Liu&author=L+Zhu&author=X+Lu&author=H+Bian&author=X+Wu&volume=453&publication_year=2014&pages=486-492&pmid=25280997&doi=10.1016/j.bbrc.2014.09.106&)]

304. Q. Xie, D. Zhang, W. Hu, X. Deng, J. Jiang and C. Wu, Expression of IL-33 in colorectal cancer and its association with clinical features, International Journal of Clinical and Experimental Pathology 9 (2016), 7172–7179

305. Fang M., Li Y., Huang K., Qi S., Zhang J., Zgodzinski W., Majewski M., Wallner G., Gozdz S., Macek P., Kowalik A., Pasiarski M., Grywalska E., Vatan L., Nagarsheth N., et al., IL33 Promotes Colon Cancer Cell Stemness via JNK Activation and Macrophage Recruitment ,Cancer Res. 2017 May 15; 77(10): 2735–2745, DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-16-1602](https://doi.org/10.1158%2F0008-5472.CAN-16-1602)

306. Luo P, Deng S, Ye H, Yu X, Deng Q, Zhang Y, et al. The IL-33/ST2 pathway suppresses murine colon cancer growth and metastasis by upregulating CD40 L signaling. Biomed Pharmacother Biomed Pharmacother. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110232>

307. Zhang Y, Davis C, Shah S, Hughes D, Ryan JC, Altomare D, et al. IL-33 promotes growth and liver metastasis of colorectal cancer in mice by remodeling the tumor microenvironment and inducing angiogenesis. Mol Carcinogenesis. 2017;1:272–87. <https://doi.org/10.1002/mc.22491>

308. Van der Jeught K, Sun Y, Fang Y, Zhou Z, Jiang H, Yu T, et al. ST2 as checkpoint target for colorectal cancer immunotherapy. JCI Insight. 2020. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.136073>

309. Meinicke H, Bremser A, Brack M, Akeus P, Pearson C, Bullers S, et al. Tumour-associated changes in intestinal epithelial cells cause local accumulation of KLRG1+ GATA3+ regulatory T cells in mice. Immunology (2017) 152:74–88. doi: 10.1111/imm.12750

310. He Z, Chen L, Souto FO, Canasto-Chibuque C, Bongers G, Deshpande M, et al. Epithelial-derived IL-33 promotes intestinal tumorigenesis in Apc (Min/+) mice. Sci Rep. (2017) 7:5520. doi: 10.1038/s41598-017-05716-z

311. L. Barrera, E. Montes-Servín, A. Barrera, L. Ramirez-Tirado, F. Salinas-Parra, J. Banales-Mendez, M. Sandoval-Ríos and Ó. Arrieta, Cytokine profile determined by data-mining analysis set into clusters of non-small-cell lung cancer patients according to prognosis, Annals of Oncology 26 (2014), 428–435

312.Yang M., Feng Y., Yue C., Xu B., Chen L., Jiang J., Lu B., Zhu Y. 2018. Lower expression level of IL-33 is associated with poor prognosis of pulmonary adenocarcinoma. PLoS One 13, 1–13

313. Kim M.S., Kim E., Heo J.S., Bae D.J., Lee J.U.W., Lee T.H., Lee H.J., Chang H.S., Park J.S., Jang A.S., Koh E.S., Hwang H.G., Lim G., Kim S., Park C.S. 2015. Circulating IL-33 level is associated with the progression of lung cancer. Lung Cancer. 6–11

314. Hsu Y.-L., Hung J.-Y., Lee Y.-L., Chang W.-A., Chong I.-W., Chen F.-W., Chang K.-F., Tsai Y.-M., Kuo P.-L. 2017 Identification of novel gene expression signature in lung adenocarcinoma by using nextgeneration sequencing data and bioinformatics analysis. Oncotarget. 8, 104831–104854

315. Gao X, Wang X, Yang Q, Zhao X, Wen W, Li G, et al. Tumoral expression of IL-33 inhibits tumor growth and modifes the tumor microenvironment through CD8+ T and NK cells. J Immunol (Baltimore, Md:1950). 2015;1:438–45. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401344>

316. P. Sun, Q. Ben, S. Tu, W. Dong, X. Qi and Y. Wu, Serum interleukin-33 levels in patients with gastric cancer, Digestive Diseases and Sciences 56 (2011), 3596–3601

317. Eissmann MF, Dijkstra C, Jarnicki A, Phesse T, Brunnberg J, Poh AR, et al. IL-33-mediated mast cell activation promotes gastric cancer through macrophage mobilization. Nat Commun. 2019;1:2735. https://doi. org/10.1038/s41467-019-10676-1

318. Wei ZH, Li YY, Huang SQ, Tan ZQ. Genetic variants in IL-33/ST2 pathway with the susceptibility to hepatocellular carcinoma in a Chinese population. Cytokine. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.03.036>.

319. Yang Y, Andersson P, Hosaka K, Zhang Y, Cao R, Iwamoto H, et al. The PDGF-BB-SOX7 axis-modulated IL-33 in pericytes and stromal cells promotes metastasis through tumour-associated macrophages. Nat Commun. 2016. <https://doi.org/10.1038/ncomms11385>

320.[Wenxiu Wang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Wang%20W%5BAuthor%5D),[Jun Wu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Wu%20J%5BAuthor%5D),[Mei Ji](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ji%20M%5BAuthor%5D),[Changping Wu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Wu%20C%5BAuthor%5D), Exogenous interleukin-33 promotes hepatocellular carcinoma growth by remodelling the tumour microenvironment, [Ј Transl Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7733302/) 2020; 18: 477. doi: [10.1186/s12967-020-02661-w](https://doi.org/10.1186%2Fs12967-020-02661-w)

321. Brunner S.M., Rubner C., Kesselring R., Martin M., Griesshammer E., Ruemmele P., Stempfl T., Teufel A., Schlitt H.J., Fichtner-Feigl S. 2015. Tumor-infiltrating, interleukin-33-producing effector-memory CD8+ T cells in resected hepatocellular carcinoma prolong patient survival. Hepatology. 61, 1957–1967

322. Bergis D., Kassis V., Ranglack A., Koeberle V., Piiper A., Kronenberger B., Zeuzem S., Waidmann O., Radeke H.H. 2013. High serum levels of the Interleukin-33 receptor soluble ST2 as a negative prognostic factor in hepatocellular carcinoma. Transl. Oncol. 6, 311–318

323. Schmieder A, Multhof G, Radons J. Interleukin-33 acts as a pro-infammatory cytokine and modulates its receptor gene expression in highly metastatic human pancreatic carcinoma cells. Cytokine. 2012;2:514–21, <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.06.286>

324. Mager LF, Riether C, Schürch CM, et al. IL-33 signaling contributes to the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. J Clin Invest 2015; 125: 2579–2591

325. Levescot A., Flamant S., Turhan A., Basbous S., Barra A., Bonnet M.-L., Giraud C., Chomel J.-C., Guilhot F., Roy L., Feraud O., Girard J.-P., Jacomet F., Gombert J.-M., Anne Bourgeois E., Herbelin A. 2014. BCR-ABL-induced deregulation of the IL-33/ST2 pathway in CD34+ progenitors from chronic myeloid leukemia patients. Cancer Res. 74, 2669–2676

326. C. Musolino, A. Allegra, M. Profita, A. Alonci, S. Saitta, S.Russo, A. Bonanno, V. Innao and S. Gangemi, Reduced IL-33 plasma levels in multiple myeloma patients are associated with more advanced stage of disease, British Journal of Haematology 160 (2013), 709–710

327. Zhang P., Liu X.K., Chu Z., Ye J.C., Li K.L., Zhuang W.L., Jiang Y.F., Jiang Y.F. 2012. Detection of interleukin-33 in serum and carcinoma tissue from patients with hepatocellular carcinoma and its clinical implications. J. Int. Med. Res. 40, 1654–1661

328. Wu C.W., Wu Y.G., Cheng C., Hong Z.D., Shi Z.M., Lin S.Q., Li J., He X.Y., Zhu A.Y. 2018. Interleukin33 predicts poor prognosis and promotes renal cell carcinoma cell growth through its receptor ST2 and the JNK signaling pathway. Cell. Physiol. Biochem. 47, 191–200

329. Saranchova I., Han J., Huang H., Fenninger F., Choi K.B., Munro L., Pfeifer C., Welch I., Wyatt A.W., Fazli L., Gleave M.E., Jefferies W.A. 2016. Discovery of a metastatic immune escape mechanism initiated by the loss of expression of the tumour biomarker Interleukin-33. Sci. Rep. 6, 1–14

330. Chen S.-F., Nieh S., Jao S.-W., Wu M.-Z., Liu C.-L., Chang Y.-C., Lin Y.-S. 2013. The paracrine effect of cancer-associated fibroblast-induced interleukin-33 regulates the invasiveness of head and neck squamous cell carcinoma. J. Pathol. 231, 180–189

331. Zhang J., Ji W., Wang P., Lu X., Ding Y. 2016. Int. J. Neurosci. 127, 210–217.154, 154. Gramatzki D., Frei K., Cathomas G., Moch H., Weller M., Mertz K.D. 2016. Interleukin-33 in human gliomas: Expression and prognostic significance. Oncol. Lett. 12, 445–452

332. Koster R., Panagiotou O., Wheeler W., Karlins E., Gastier-Foster M., Caminada de Toledo S., Petrilli A., Flanagan A., Tirabosco R., Andrulis I., Wunder J., Savage S., Mirabello L. 2013

333. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F et al (2006) Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. Science 313:1960–1964

334. Zhu Y, Ju S, Chen E, Dai S, Li C, Morel P, Liu L, Zhang X, Lu B (2010) T-bet and eomesodermin are required for T cell-mediated antitumor immune responses. J Immunol 185:3174–3183

335. Braumuller H, Wieder T, Brenner E, Assmann S, Hahn M, Alkhaled M, Schilbach K, Essmann F, Kneilling M, Griessinger C, Ranta F, Ullrich S, Mocikat R, Braungart K, Mehra T, Fehrenbacher B, Berdel J, Niessner H, Meier F, van den Broek M, Haring HU, Handgretinger R, Quintanilla-Martinez L, Fend F, Pesic M, Bauer J, Zender L, Schaller M, Schulze-Osthoff K, Rocken M. T-helper-1-cell cytokines drive cancer into senescence. Nature. 2013. February 21;494(7437):361–5. Epub 2013/02/05. eng. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23376950)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Nature&title=T-helper-1-cell+cytokines+drive+cancer+into+senescence&author=H+Braumuller&author=T+Wieder&author=E+Brenner&author=S+Assmann&author=M+Hahn&volume=494&issue=7437&publication_year=2013&pages=361-5&pmid=23376950&)]

336. Smyth MT, Thia KY, Street SE, Cretney E, Trapani JA, Taniguchi M, Kawano T, Pelikan SB, Crowe NY, Godfrey DI. Differential tumor surveillance by natural killer (NK) and NKT cells. J Exper Med. 2000. February 21;191(4):661–8. Epub 2000/02/24. eng. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2195840/?report=reader)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10684858)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Exper+Med&title=Differential+tumor+surveillance+by+natural+killer+(NK)+and+NKT+cells&author=MT+Smyth&author=KY+Thia&author=SE+Street&author=E+Cretney&author=JA+Trapani&volume=191&issue=4&publication_year=2000&pages=661-8&pmid=10684858&)]

337. Banow AD, Edeling MA, Trifonov V, Luo J, Goyal P, Bohl B, Bando JK, Kim AH, Walker J, Andahazy M, Bugatti M, Melocchi L, Vermi W, Fremont DH, Cox S, Cella M, Schmedt C, Colonna M. Natural killer cells control tumor growth by sensing a growth factor. Cell. 2018. January 25;172(3):534–48.e19. Epub 2017/12/26. eng. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6684025/?report=reader)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29275861)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cell&title=Natural+killer+cells+control+tumor+growth+by+sensing+a+growth+factor&author=AD+Banow&author=MA+Edeling&author=V+Trifonov&author=J+Luo&author=P+Goyal&volume=172&issue=3&publication_year=2018&pages=534-48.e19&pmid=29275861&)]

338. Zou W (2005) Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. Nat Rev Cancer 5:263– 274

339. Zou W (2006) Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. Nat Rev Immunol 6:295–307

340. Kundu JK, Surh YJ (2008) Inflammation: gearing the journey to cancer. Mutat Res 659:15–30

341**.** Allegra A., Innao V., Tartarisco G., Pioggia G., Casciaro M., Musolino C., et al.. (2019). The ST2/interleukin-33 axis in hematologic malignancies: the IL-33 paradox. Int. J. Mol. Sci***.***  DOI: [10.3390/ijms20205226](https://doi.org/10.3390/ijms20205226)

342.Gorbacheva A. M., Mitkin N. A. (2019). [Interleukin-33: Friend or Enemy in the Fight against Tumors?]. Mol. Biol. (Mosk). 53, 774–789., DOI: [10.1134/S0026898419050069](https://doi.org/10.1134/s0026898419050069)

343.Q. Yang, G. Li, Y. Zhu, L. Liu, E. Chen, H. Turnquist, X. Zhang, O.J. Finn, X. Chen and B. Lu, IL-33 synergizes with TCR and IL-12 signaling to promote the effector function of CD8+ T cells, European Journal of Immunology 41 (2011), 3351–3360

344. Matzinger P (2002) The danger model: a renewed sense of self. Science 296:301–305

345. Xiao P, Wan X, Cui B, Liu Y, Qiu C, Rong J, Zheng M, Song Y, Chen L, He J et al. (2016) Interleukin 33 in tumor microenvironment is crucial for the accumulation and function of myeloidderived suppressor cells. Oncolmmunology 5(1). doi:10.1080/ 2162402x.2015.1063772

346. Kuchler AM, Pollheimer J, Balogh J et al. Nuclear interleukin-33 is generally expressed in resting endothelium but rapidly lost upon angiogenic or proinflammatory activation. Am J Pathol 2008;173:1229-42

347. Choi YS, Choi HJ, Min JK et al. IL-33 induces angiogenesis and vascular permeability through ST2/TRAF6- mediated endothelial NO production. Blood 2009;114: 3117-26

348. Silistino-Souza, R.; Rodrigues-Lisoni, F.C.; Cury, P.M.; Maniglia, J.V.; Raposo, L.S.; Tajara, E.H.; Christian, H.C.; Oliani, S.M. Annexin 1: Differential expression in tumor and mast cells in human larynx cancer. Int. J. Cancer 200**7,** 120, 2582–2589. [CrossRef]

349. Sahibzada, H.A.; Khurshid, Z.; Khan, R.S.; Naseem, M.; Siddique, K.M.; Mali, M.; Zafar, M.S. Salivary IL-8, IL-6 and TNF-α as potential diagnostic biomarkers for oral cancer. Diagnostics 2017, 7, 21. [CrossRef]

350. Gao K, Li X, Zhang L, Bai L, Dong W, Gao K, Shi G, Xia X, Wu L, Zhang L (2013) Transgenic expression of IL-33 activates CD8(+) T cells and NK cells and inhibits tumor growth and metastasis in mice. Cancer Lett 335:463–471

351. Dominguez D, Ye C, Geng Z, Chen S, Qin L, Fan J, Long A, Zhang B (2015) Induction of robust antitumor immunity by exogenous interleukin-33. J Immunol 194

352. Wasmer MH, Krebs P. The role of IL-33-dependent inflammation in the tumor microenvironment. *Front Immunol.*2016;7:682. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5220330/)] [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28119694)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Front+Immunol&title=The+role+of+IL-33-dependent+inflammation+in+the+tumor+microenvironment&author=MH+Wasmer&author=P+Krebs&volume=7&publication_year=2016&pages=682&pmid=28119694&)]

353. Tu L, Yang L. IL-33 at the Crossroads of Metabolic Disorders and Immunity. Front Endocrinol. 2019. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00026>

354. Lu B., Yang M., Wang Q. 2016. Interleukin-33 in tumorigenesis, tumor immune evasion, and cancer immunotherapy. J. Mol. Med. 94 (5), 535‒543

355. I.P. Jovanovic, N.N. Pejnovic, G.D. Radosavljevic, N.N. Arsenijevic and M.L. Lukic, IL-33/ST2 axis in innate and acquired immunity to tumors, Oncoimmunology 1 (2012), 229–231

356. Hu WT, Li MQ, Liu W, Jin LP, Li DJ, Zhu XY. IL-33 enhances proliferation and invasiveness of decidual stromal cells by up-regulation of CCL2/CCR2 via NF-kappaB and ERK1/2 signaling. *Mol Hum Reprod.*2014;20:358–372. doi: 10.1093/molehr/gat094. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24344240)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1093%2Fmolehr%2Fgat094)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Mol+Hum+Reprod&title=IL-33+enhances+proliferation+and+invasiveness+of+decidual+stromal+cells+by+up-regulation+of+CCL2/CCR2+via+NF-kappaB+and+ERK1/2+signaling&author=WT+Hu&author=MQ+Li&author=W+Liu&author=LP+Jin&author=DJ+Li&volume=20&publication_year=2014&pages=358-372&pmid=24344240&doi=10.1093/molehr/gat094&)]

357. Fang Y, Zhao L, Xiao H, Cook KM, Bai Q, Herrick EJ, Chen X, Qin C, Zhu Z, Wakefield MR, Nicholl MB. IL-33 acts as a foe to MIA PaCa-2 pancreatic cancer. *Med Oncol.*2017;34:23. doi: 10.1007/s12032-016-0880-3. [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28058630)] [[CrossRef](https://doi.org/10.1007%2Fs12032-016-0880-3)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Med+Oncol&title=IL-33+acts+as+a+foe+to+MIA+PaCa-2+pancreatic+cancer&author=Y+Fang&author=L+Zhao&author=H+Xiao&author=KM+Cook&author=Q+Bai&volume=34&publication_year=2017&pages=23&pmid=28058630&doi=10.1007/s12032-016-0880-3&)]

358. Xiao P., Wan X., Cui B., Liu Y., Qiu C., Rong J., et al., Interleukin 33 in tumor microenvironment is crucial for the accumulation and function of myeloid-derived suppressor cells. *Oncoimmunology* 5, DOI: [10.1080/2162402X.2015.1063772](https://doi.org/10.1080/2162402x.2015.1063772)

359. Li J, Razumilava N, Gores GJ et al (2014) Biliary repair and carcinogenesis are mediated by IL-33-dependent cholangiocyte proliferation. J Clin Invest 124:3241–3251

360. Schrama D, Reisfeld RA, Becker JC. 2006. Antibody targeted drugs as cancer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 5(2):147–159 [[PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16424916)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Nat+Rev+Drug+Discov&title=Antibody+targeted+drugs+as+cancer+therapeutics&author=D+Schrama&author=RA+Reisfeld&author=JC+Becker&volume=5&issue=2&publication_year=2006&pages=147-159&pmid=16424916&)]

361. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F et al (2015) Talimogene Laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol 33:2780–2788

362. Kerkar SP, Muranski P, Kaiser A et al (2010) Tumor-specific CD8+ T cells expressing interleukin-12 eradicate established cancers in lymphodepleted hosts. Cancer Res 70:6725–6734

363. Kallert S.M., Darbre S., Kreppel F., Bonilla W. V., Kreutzfeldt M., Page N., Löhning M., Lu M., Favre S., Zippelius A., Merkler D., Kreuzaler M., Müller P., Luther S.A., Pinschewer D.D. 2017. Replicating viral vector platform exploits alarmin signals for potent CD8+ T cell-mediated tumour immunotherapy. Nat. Commun. 8, 15327

364. Akimoto M., Maruyama R., Takamaru H., Ochiya T., Takenaga K. 2016. Soluble IL-33 receptor sST2 inhibits colorectal cancer malignant growth by modifying the tumour microenvironment. Nat. Commun. 7, 1–15

365. Wang K., Shan S., Yang Z., Gu X., Wang Y., Wang C., Ren T., Wang K., Shan S., Yang Z., Gu X., Wang Y., Wang C., Ren T. 2017. IL-33 blockade suppresses tumor growth of human lung cancer through direct and indirect pathways in a preclinical model. Oncotarget. 8, 68571–68582

366. [Amir H Ameri](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ameri+AH&cauthor_id=30696763), [Sara Moradi Tuchayi](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Moradi+Tuchayi+S&cauthor_id=30696763), [Anniek Zaalberg](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zaalberg+A&cauthor_id=30696763), [Jong Ho Park](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Park+JH&cauthor_id=30696763), [Kenneth H Ngo](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ngo+KH&cauthor_id=30696763), [Tiancheng Li](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Li+T&cauthor_id=30696763), [Elena Lopez](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lopez+E&cauthor_id=30696763), [Marco Colonna](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Colonna+M&cauthor_id=30696763), [Richard T Lee](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lee+RT&cauthor_id=30696763), [Mari Mino-Kenudson](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Mino-Kenudson+M&cauthor_id=30696763), [Shadmehr Demehri](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Demehri+S&cauthor_id=30696763), IL-33/regulatory T cell axis triggers the development of a tumor-promoting immune environment in chronic inflammation, Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Feb 12;116(7):2646-2651. DOI: [10.1073/pnas.1815016116](https://doi.org/10.1073/pnas.1815016116)

367. Eissmann MF, Dijkstra C, Wouters MA, Baloyan D, Mouradov D, Nguyen PM, et al. Interleukin 33 signaling restrains sporadic colon cancer in an interferon-gamma-dependent manner. Cancer Immunol Res. (2018) 6:409–21. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0218

368. Poh AR, Ernst M. Targeting macrophages in cancer: from bench to bedside. Front Oncol. (2018) 8:49. doi: 10.3389/fonc.2018.00049

369. Pfaffe, T.; Cooper-White, J.; Beyerlein, P.; Kostner, K.; Punyadeera, C. Diagnostic potential of saliva: Current state and future applications. Clin. Chem. 2011, 57, 675–687. [CrossRef]

370. Narasimhan, M.; Sabesan, M.; Vasanthi, H.R. Salivary Diagnostics: A Brief Review. ISRN Dent. 2014, 158786

371. Wang, Q.; Gao, P.; Wang, X.; Duan, Y. Investigation and identification of potential biomarkers in human saliva for the early diagnosis of oral squamous cell carcinoma. Clin. Chim. Acta 2014, 427, 79–85. [CrossRef]

372. Lee, L.T.; Wong, Y.K.; Hsiao, H.Y.; Wang, Y.W.; Chan, M.Y.; Chang, K.W. Evaluation of saliva and plasma cytokine biomarkers in patients with oral squamous cell carcinoma. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2017. [CrossRef]

373. Dinarello CA. Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? Cancer Metastasis Rev. 2010;29(2):317–329.[[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2865633/?report=reader)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20422276)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cancer+Metastasis+Rev&title=Why+not+treat+human+cancer+with+interleukin-1+blockade?&author=CA+Dinarello&volume=29&issue=2&publication_year=2010&pages=317-329&pmid=20422276&) ]

374. Shah FD, Begum R, Vajaria BN, et al. A review on salivary genomics and proteomics biomarkers in oral cancer. Indian J Clin Biochem. 2011;26(4):326–334. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210231/?report=reader)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024467)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Indian+J+Clin+Biochem&title=A+review+on+salivary+genomics+and+proteomics+biomarkers+in+oral+cancer&author=FD+Shah&author=R+Begum&author=BN+Vajaria&volume=26&issue=4&publication_year=2011&pages=326-334&pmid=23024467&)]

375. Yoshizawa, J.M.; Schafer, C.A.; Schafer, J.J.; Farrell, J.J.; Paster, B.J.; Wong, D.T. Salivary biomarkers: Toward future clinical and diagnostic utilities. Clin. Microbiol. Rev. 2013, 26, 781–791. [CrossRef] [PubMed]

376. St John MA, Li Y, Zhou X, et al. Interleukin 6 and interleukin 8 as potential biomarkers for oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130(8):929–935. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313862)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Arch+Otolaryngol+Head+Neck+Surg&title=Interleukin+6+and+interleukin+8+as+potential+biomarkers+for+oral+cavity+and+oropharyngeal+squamous+cell+carcinoma&author=MA+St+John&author=Y+Li&author=X+Zhou&volume=130&issue=8&publication_year=2004&pages=929-935&pmid=15313862&)]

377. Cheng Y-SL, Rees T, Wright J. A review of research on salivary biomarkers for oral cancer detection. Clin Transl Med. 2014;3:3–3.[[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3945802/?report=reader)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24564868)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Clin+Transl+Med&title=A+review+of+research+on+salivary+biomarkers+for+oral+cancer+detection&author=Y-SL+Cheng&author=T+Rees&author=J+Wright&volume=3&publication_year=2014&pages=3-3&pmid=24564868&)]

378. Castanon-Cervantes O, Wu M, Ehlen JC, et al. Dysregulation of inflammatory responses by chronic circadian disruption. J Immunol. 2010;185(10):5796–5805. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2974025/?report=reader)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20944004)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Immunol&title=Dysregulation+of+inflammatory+responses+by+chronic+circadian+disruption&author=O+Castanon-Cervantes&author=M+Wu&author=JC+Ehlen&volume=185&issue=10&publication_year=2010&pages=5796-5805&pmid=20944004&)]

379. Jasim, H.; Olausson, P.; Hedenberg-Magnusson, B.; Ernberg, M.; Ghafouri, B. The proteomic profile of whole and glandular saliva in healthy pain-free subjects. Sci. Rep. 2016, 6, 39073. [CrossRef] [PubMed]

380. Panta, P.; Wong, D.T.W. Salivary Biomarkers in Oral Cancer; Springer: Cham, Switzerland, 2019. [CrossRef]

381. Katsiougiannis, S.; Wong, D.T.W. The Proteomics of Saliva in Sjögren’s Syndrome. Rheum. Dis. Clin. N. Am. 2016, 42, 449–456. [CrossRef]

382. Castaldo, A.; Iacotucci, P.; Carnovale, V.; Cimino, R.; Liguori, R.; Comegna, M.; Raia, V.; Corso, G.; Castaldo, G.; Gelzo, M. Salivary Cytokines and Airways Disease Severity in Patients with Cystic Fibrosis. Diagnostics 2020, 10, 222. [CrossRef]

383. Kosaka, T.; Kokubo, Y.; Ono, T.; Sekine, S.; Kida, M.; Kikui, M.; Yamamoto, M.; Watanabe, M.; Amano, A.; Maeda, Y.; et al. Salivary inflammatory cytokines may be novel markers of carotid atherosclerosis in a Japanese general population: The Suita study. Atherosclerosis 2014, 237, 123–128. [CrossRef]

384. Koizumi, T.; Shetty, V.; Yamaguchi, M. Salivary cytokine panel indicative of non-small cell lung cancer. J. Int. Med. Res. 2018, 46, 3570–3582. [CrossRef]

385. Morgan, E.; Varro, R.; Sepulveda, H.; Ember, J.A.; Apgar, J.; Wilson, J.; Lowe, L.; Chen, R.; Shivraj, L.; Agadir, A.; et al. Cytometric bead array: A multiplexed assay platform with applications in various areas of biology. Clin. Immunol. 2004, 110, 252–266. [CrossRef]

386. Zhang, J.M.; An, J. Cytokines, Inflammation and Pain. Int. Anesth. Clin. 2007, 45, 27–37. [CrossRef]

387. Giusti, L.; Baldini, C.; Bazzichi, L.; Bombardieri, S.; Lucacchini, A. Proteomic diagnosis of Sjogren’s syndrome. Expert Rev. Proteom. 2007, 4, 757–767. [CrossRef]

388. Denny, P.; Hagen, F.K.; Hardt, M.; Liao, L.; Yan, W.; Arellanno, M.; Bassilian, S.; Bedi, G.S.; Boontheung, P.; Cociorva, D.; et al. The proteomes of human parotid and submandibular/sublingual gland salivas collected as the ductal secretions. J. Proteome Res. 2008, 7, 1994–2006. [CrossRef]

389. Ohyama, K.; Moriyama, M.; Hayashida, J.N.; Tanaka, A.; Maehara, T.; Ieda, S.; Furukawa, S.; Ohta, M.; Imabayashi, Y.; Nakamura, S. Saliva as a potential tool for diagnosis of dry mouth including Sjogren’s syndrome. Oral Dis. 2015, 21, 224–231. [CrossRef] [PubMed]

390. Narasimhan Malathi, Sabesan Mythili and Hannah R. Vasanthi, Salivary Diagnostics: A Brief Review, ISRN Dent. 2014; 2014: 158786. doi: [10.1155/2014/158786](https://dx.doi.org/10.1155%2F2014%2F158786)

391. Adi Idris, Nur B Ghazali, and David Koh, Interleukin 1β—A Potential Salivary Biomarker for Cancer Progression?, Biomark Cancer 2015; 7: 25–29, doi:[10.4137/BIC.S25375](https://dx.doi.org/10.4137%2FBIC.S25375)

392. Mirco Schapher, Olaf Wendler, Michael Gröschl, Renate Schäfer, Heinrich Iro, Johannes Zenk, Salivary Leptin as a Candidate Diagnostic Marker in Salivary Gland Tumors, Clinical Chemistry, Volume 55, Issue 5, 1 May 2009, Pages 914–922, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.116939>

393. Błochowiak K, Sokalski J, Golusińska E, Trzybulska D, Witmanowski H, Bodnar M,Marszałek A, Salivary levels and immunohistochemical expression of selected angiogenic factors in benign and malignant parotid gland tumours,Clin Oral Investig. 2019 Mar;23(3):995-1006. doi: 10.1007/s00784-018-2524-9

394. Xiangbing Wu, Jun Yu,Guilin Gao,Xin Wang,Yang Liu,Shengrong Zhu and Zhongjian Gong ,Salivary Heparanase Level Is a Potential Biomarker to Diagnose and Prognose the Malignant Salivary Gland Tumor, PLoS One2015; 10(11): e0143009. doi:[10.1371/journal.pone.0143009](https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0143009)

422. Mübeccel Akdis, MD, PhD, Alar Aab, MSc, Can Altunbulakli, MSc, Oliver F. Wirz, MSc, Josefina Sierra Zakzuk, MD, Cezmi A. Akdis, MD, Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β, and TNF-α: Receptors, functions, and roles in diseases, VOLUME 138, ISSUE 4, DOI:https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.033

423. Tumor related interleukins: old validated targets for new anti-cancer drug development, Sarra Setrerrahmane & Hanmei Xu, Mol Cancer. 2017 Sep 19;16(1):153., DOI: [10.1186/s12943-017-0721-9](https://doi.org/10.1186/s12943-017-0721-9)

424. Harrington, L. E., R. D. Hatton, P. R. Mangan, H. Turner, T. L. Murphy, K. M. Murphy, C. T. Weaver. 2005. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. Nat. Immunol. **6**: 1123-1132. [CrossRef](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=10.1038/ni1254&link_type=DOI)[PubMed](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=16200070&link_type=MED&atom=%2Fjimmunol%2F181%2F4%2F2898.atom)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Harrington%2C+L.+E.%2C+R.+D.+Hatton%2C+P.+R.+Mangan%2C+H.+Turner%2C+T.+L.+Murphy%2C+K.+M.+Murphy%2C+C.+T.+Weaver.+2005.+Interleukin+17-producing+CD4%2B+effector+T+cells+develop+via+a+lineage+distinct+from+the+T+helper+type+1+and+2+lineages.+Nat.+Immunol.+6%3A+1123-1132.)

425. Park, H., Z. Li, X. O. Yang, S. H. Chang, R. Nurieva, Y. H. Wang, Y. Wang, L. Hood, Z. Zhu, Q. Tian, C. Dong. 2005. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. Nat. Immunol. **6**: 1133-1141. [CrossRef](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=10.1038/ni1261&link_type=DOI)[PubMed](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=16200068&link_type=MED&atom=%2Fjimmunol%2F181%2F4%2F2898.atom)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Park%2C+H.%2C+Z.+Li%2C+X.+O.+Yang%2C+S.+H.+Chang%2C+R.+Nurieva%2C+Y.+H.+Wang%2C+Y.+Wang%2C+L.+Hood%2C+Z.+Zhu%2C+Q.+Tian%2C+C.+Dong.+2005.+A+distinct+lineage+of+CD4+T+cells+regulates+tissue+inflammation+by+producing+interleukin+17.+Nat.+Immunol.+6%3A+1133-1141.)

426. Mangan, P. R., L. E. Harrington, D. B. O'Quinn, W. S. Helms, D. C. Bullard, C. O. Elson, R. D. Hatton, S. M. Wahl, T. R. Schoeb, C. T. Weaver. 2006. Transforming growth factor-β induces development of the TH17 lineage. Nature **441**: 231-234. [CrossRef](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=10.1038/nature04754&link_type=DOI)[PubMed](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=16648837&link_type=MED&atom=%2Fjimmunol%2F181%2F4%2F2898.atom)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Mangan%2C+P.+R.%2C+L.+E.+Harrington%2C+D.+B.+O%27Quinn%2C+W.+S.+Helms%2C+D.+C.+Bullard%2C+C.+O.+Elson%2C+R.+D.+Hatton%2C+S.+M.+Wahl%2C+T.+R.+Schoeb%2C+C.+T.+Weaver.+2006.+Transforming+growth+factor-%CE%B2+induces+development+of+the+TH17+lineage.+Nature+441%3A+231-234.)

427. Veldhoen, M., R. J. Hocking, C. J. Atkins, R. M. Locksley, B. Stockinger. 2006. TGFβ in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. Immunity **24**: 179-189. [CrossRef](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=10.1016/j.immuni.2006.01.001&link_type=DOI)[PubMed](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=16473830&link_type=MED&atom=%2Fjimmunol%2F181%2F4%2F2898.atom)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Veldhoen%2C+M.%2C+R.+J.+Hocking%2C+C.+J.+Atkins%2C+R.+M.+Locksley%2C+B.+Stockinger.+2006.+TGF%CE%B2+in+the+context+of+an+inflammatory+cytokine+milieu+supports+de+novo+differentiation+of+IL-17-producing+T+cells.+Immunity+24%3A+179-189.)

428. *.*Bettelli, E., Y. Carrier, W. Gao, T. Korn, T. B. Strom, M. Oukka, H. L. Weiner, V. K. Kuchroo. *2006*. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* *441*: *235*-238. [CrossRef](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=10.1038/nature04753&link_type=DOI)[PubMed](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=16648838&link_type=MED&atom=%2Fjimmunol%2F181%2F4%2F2898.atom)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Bettelli%2C+E.%2C+Y.+Carrier%2C+W.+Gao%2C+T.+Korn%2C+T.+B.+Strom%2C+M.+Oukka%2C+H.+L.+Weiner%2C+V.+K.+Kuchroo.+2006.+Reciprocal+developmental+pathways+for+the+generation+of+pathogenic+effector+TH17+and+regulatory+T+cells.+Nature+441%3A+235-238.)

429. Laurence, A., C. M. Tato, T. S. Davidson, Y. Kanno, Z. Chen, Z. Yao, R. B. Blank, F. Meylan, R. Siegel, L. Hennighausen, et al *2007*. Interleukin-2 signaling via STAT5 constrains T helper 17 cell generation. *Immunity* *26*: *371*-381. [CrossRef](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=10.1016/j.immuni.2007.02.009&link_type=DOI)[PubMed](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=17363300&link_type=MED&atom=%2Fjimmunol%2F181%2F4%2F2898.atom)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Laurence%2C+A.%2C+C.+M.+Tato%2C+T.+S.+Davidson%2C+Y.+Kanno%2C+Z.+Chen%2C+Z.+Yao%2C+R.+B.+Blank%2C+F.+Meylan%2C+R.+Siegel%2C+L.+Hennighausen%2C+et+al+2007.+Interleukin-2+signaling+via+STAT5+constrains+T+helper+17+cell+generation.+Immunity+26%3A+371-381.)

430. Laura A. Tesmer, Steven K. Lundy, Sujata Sarkar, David A. Fox, The role of Th17 cells in this diverse group of diseases is the subject of this review. Th17 cells in human disease, Immunol Rev. 2008 Jun; 223: 87–113, doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00628.x

431. Aggarwal, S., A. L. Gurney. 2002. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. J. Leukocyte Biol. 71: 1-8. [Abstract/FREE Full Text](https://www.jimmunol.org/lookup/ijlink/YTozOntzOjQ6InBhdGgiO3M6MTQ6Ii9sb29rdXAvaWpsaW5rIjtzOjU6InF1ZXJ5IjthOjQ6e3M6ODoibGlua1R5cGUiO3M6NDoiQUJTVCI7czoxMToiam91cm5hbENvZGUiO3M6NToiamxldWIiO3M6NToicmVzaWQiO3M6NjoiNzEvMS8xIjtzOjQ6ImF0b20iO3M6MjU6Ii9qaW1tdW5vbC8xODEvNC8yODk4LmF0b20iO31zOjg6ImZyYWdtZW50IjtzOjA6IiI7fQ==)

432. Moseley, T. A., D. R. Haudenschild, L. Rose, A. H. Reddi. 2003. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. Cytokine Growth Factor Rev. 14: 155-174. [CrossRef](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=10.1016/S1359-6101(03)00002-9&link_type=DOI)[PubMed](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=12651226&link_type=MED&atom=%2Fjimmunol%2F181%2F4%2F2898.atom)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Moseley%2C+T.+A.%2C+D.+R.+Haudenschild%2C+L.+Rose%2C+A.+H.+Reddi.+2003.+Interleukin-17+family+and+IL-17+receptors.+Cytokine+Growth+Factor+Rev.+14%3A+155-174.)

433. Kolls, J. K., A. Lindén. 2004. Interleukin-17 family members and inflammation. Immunity 21: 467-476. [CrossRef](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=10.1016/j.immuni.2004.08.018&link_type=DOI)[PubMed](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=15485625&link_type=MED&atom=%2Fjimmunol%2F181%2F4%2F2898.atom)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Kolls%2C+J.+K.%2C+A.+Lind%C3%A9n.+2004.+Interleukin-17+family+members+and+inflammation.+Immunity+21%3A+467-476.)

434. Harrison, O. J., Linehan, J. L., Shih, H. Y., Bouladoux, N., Han, S. J., Smelkinson, M. and Sen, S.K., Commensal‐specific T cell plasticity promotes rapid tissue adaptation to injury, *Science* 2019. 363.doi: [10.1126/science.aat6280](https://doi.org/10.1126/science.aat6280)[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1002%2Feji.202048627&key=10.1126%2Fscience.aat6280) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1002%2Feji.202048627&key=000455315800053)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=363&publication_year=2019&journal=Science&author=O.+J.+Harrison&author=J.+L.+Linehan&author=H.+Y.+Shih&author=N.+Bouladoux&author=S.+J.+Han&author=M.+Smelkinson&author=S.+K.+Sen&title=Commensal%E2%80%90specific+T%C2%A0cell+plasticity+promotes+rapid+tissue+adaptation+to+injury)

435. Liang, Y., Pan, H. F. and Ye, D. Q., Tc17 cells in immunity and systemic autoimmunity, *Int. Rev. Immunol.* 2015. 34: 318– 331.[Crossref](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=16&doi=10.1002%2Feji.202048627&key=10.3109%2F08830185.2014.954698) [CAS](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=32&doi=10.1002%2Feji.202048627&key=1%3ACAS%3A528%3ADC%252BC2MXhtFOlsbnN) [PubMed](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=8&doi=10.1002%2Feji.202048627&key=25259411) [Web of Science®](https://onlinelibrary.wiley.com/servlet/linkout?suffix=null&dbid=128&doi=10.1002%2Feji.202048627&key=000359814000004)[Google Scholar](http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=34&publication_year=2015&pages=318-331&journal=Int.+Rev.+Immunol.&author=Y.+Liang&author=H.+F.+Pan&author=D.+Q.+Ye&title=Tc17+cells+in+immunity+and+systemic+autoimmunity)

436. Azusa Sakai, Yumiko Sugawara, Toshinobu Kuroishi, Takashi Sasano and Shunji Sugawara,Identification of IL-18 and Th17 Cells in Salivary Glands of Patients with Sjögren’s Syndrome, and Amplification of IL-17-Mediated Secretion of Inflammatory Cytokines from Salivary Gland Cells by IL-18, J Immunol August 15, 2008, 181 (4) 2898-2906; DOI: [10.4049/jimmunol.181.4.2898](https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.4.2898)

437*.* Wilson, N. J., K. Boniface, J. R. Chan, B. S. McKenzie, W. M. Blumenschein, J. D. Mattson, B. Basham, K. Smith, T. Chen, F. Morel, et al *2007*. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat. Immunol.* *8*: *950*-957. [CrossRef](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=10.1038/ni1497&link_type=DOI)[PubMed](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=17676044&link_type=MED&atom=%2Fjimmunol%2F181%2F4%2F2898.atom)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Wilson%2C+N.+J.%2C+K.+Boniface%2C+J.+R.+Chan%2C+B.+S.+McKenzie%2C+W.+M.+Blumenschein%2C+J.+D.+Mattson%2C+B.+Basham%2C+K.+Smith%2C+T.+Chen%2C+F.+Morel%2C+et+al+2007.+Development%2C+cytokine+profile+and+function+of+human+interleukin+17-producing+helper+T+cells.+Nat.+Immunol.+8%3A+950-957.)

438. Mohammad Reza Haghshenas, Bijan Khademi, Zahra Faghih, Abbas Ghaderi, Nasrollah Erfani, Immune regulatory cells and IL17-producing lymphocytes in patients with benign and malignant salivary gland tumors, 2015 Apr;164(2):109-16. Epub 2015 Mar 1.doi: [10.1016/j.imlet.2015.02.008](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2015.02.008)

439. Novel interleukin-33 and its soluble ST2 receptor as potential serum biomarkers in parotid gland tumors, Pawel Sowa, Maciej Misiolek, Maciej Zielinsk, Bogdan Mazur, Monika Adamczyk-Sowa, Exp Biol Med (Maywood).2018 May;243(9):762-769 DOI: [10.1177/1535370218774539](https://doi.org/10.1177/1535370218774539)

440*.* Ishihara, K., T. Hirano. *2002*. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. Cytokine Growth Factor Rev. 13: 357-368. [CrossRef](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=10.1016/S1359-6101(02)00027-8&link_type=DOI)[PubMed](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=12220549&link_type=MED&atom=%2Fjimmunol%2F181%2F4%2F2898.atom)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Ishihara%2C+K.%2C+T.+Hirano.+2002.+IL-6+in+autoimmune+disease+and+chronic+inflammatory+proliferative+disease.+Cytokine+Growth+Factor+Rev.+13%3A+357-368.)

441*.* Bettelli, E., Y. Carrier, W. Gao, T. Korn, T. B. Strom, M. Oukka, H. L. Weiner, V. K. Kuchroo. *2006*. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* *441*: *235*-238. [CrossRef](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=10.1038/nature04753&link_type=DOI)[PubMed](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=16648838&link_type=MED&atom=%2Fjimmunol%2F181%2F4%2F2898.atom)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Bettelli%2C+E.%2C+Y.+Carrier%2C+W.+Gao%2C+T.+Korn%2C+T.+B.+Strom%2C+M.+Oukka%2C+H.+L.+Weiner%2C+V.+K.+Kuchroo.+2006.+Reciprocal+developmental+pathways+for+the+generation+of+pathogenic+effector+TH17+and+regulatory+T+cells.+Nature+441%3A+235-238.)

442. Fox, R. I., H. I. Kang, D. Ando, J. Abrams, E. Pisa. 1994. Cytokine mRNA expression in salivary gland biopsies of Sjögren’s syndrome. J. Immunol. 152: 5532-5539. [Abstract](https://www.jimmunol.org/lookup/ijlink/YTozOntzOjQ6InBhdGgiO3M6MTQ6Ii9sb29rdXAvaWpsaW5rIjtzOjU6InF1ZXJ5IjthOjQ6e3M6ODoibGlua1R5cGUiO3M6NDoiQUJTVCI7czoxMToiam91cm5hbENvZGUiO3M6ODoiamltbXVub2wiO3M6NToicmVzaWQiO3M6MTE6IjE1Mi8xMS81NTMyIjtzOjQ6ImF0b20iO3M6MjU6Ii9qaW1tdW5vbC8xODEvNC8yODk4LmF0b20iO31zOjg6ImZyYWdtZW50IjtzOjA6IiI7fQ==)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Fox%2C+R.+I.%2C+H.+I.+Kang%2C+D.+Ando%2C+J.+Abrams%2C+E.+Pisa.+1994.+Cytokine+mRNA+expression+in+salivary+gland+biopsies+of+Sj%C3%B6gren%E2%80%99s+syndrome.+J.+Immunol.+152%3A+5532-5539.)

443. Kolkowski, E. C., P. Reth, F. Pelusa, J. Bosch, R. Pujol-Borrell, J. Coll, D. Jaraquemada. *1999*. Th1 predominance and perforin expression in minor salivary glands from patients with primary Sjögren’s syndrome. J. Autoimmun. 13: 155-162.[CrossRef](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=10.1006/jaut.1999.0289&link_type=DOI)[PubMed](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=10441181&link_type=MED&atom=%2Fjimmunol%2F181%2F4%2F2898.atom)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Kolkowski%2C+E.+C.%2C+P.+Reth%2C+F.+Pelusa%2C+J.+Bosch%2C+R.+Pujol-Borrell%2C+J.+Coll%2C+D.+Jaraquemada.+1999.+Th1+predominance+and+perforin+expression+in+minor+salivary+glands+from+patients+with+primary+Sj%C3%B6gren%E2%80%99s+syndrome.+J.+Autoimmun.+13%3A+155-162.)

444. Ohyama, Y., S. Nakamura, G. Matsuzaki, M. Shinohara, A. Hiroki, T. Fujimura, A. Yamada, K. Itoh, K. Nomoto. *1996*. Cytokine messenger RNA expression in the labial salivary glands of patients with Sjögren’s syndrome. Arthritis Rheum. 39: 1376-1384. [CrossRef](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=10.1002/art.1780390816&link_type=DOI)[PubMed](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=8702447&link_type=MED&atom=%2Fjimmunol%2F181%2F4%2F2898.atom)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Ohyama%2C+Y.%2C+S.+Nakamura%2C+G.+Matsuzaki%2C+M.+Shinohara%2C+A.+Hiroki%2C+T.+Fujimura%2C+A.+Yamada%2C+K.+Itoh%2C+K.+Nomoto.+1996.+Cytokine+messenger+RNA+expression+in+the+labial+salivary+glands+of+patients+with+Sj%C3%B6gren%E2%80%99s+syndrome.+Arthritis+Rheum.+39%3A+1376-1384.)

445. Milena Radunovic , Nada Tomanovic, Ivana Novakovic, Ivan Boricic, Sanja Milenkovic, Milovan Dimitrijevic, Sanja Radojevic-Skodric, Ljiljana Bogdanovic, Cytomegalovirus induces Interleukin-6 mediated inflammatory response in salivary gland cancer, J BUON Nov-Dec 2016;21(6):1530-1536

446. Okamura, H., H. Tsutsui, T. Komatsu, M. Yutsudo, A. Hakura, T. Tanimoto, K. Torigoe, T. Okura, Y. Nukada, K. Hattori, et al 1995. Cloning of a new cytokine that induces IFN-γ production by T cells. *Nature* 378: 88-91. [CrossRef](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=10.1038/378088a0&link_type=DOI)[PubMed](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=7477296&link_type=MED&atom=%2Fjimmunol%2F181%2F4%2F2898.atom)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Okamura%2C+H.%2C+H.+Tsutsui%2C+T.+Komatsu%2C+M.+Yutsudo%2C+A.+Hakura%2C+T.+Tanimoto%2C+K.+Torigoe%2C+T.+Okura%2C+Y.+Nukada%2C+K.+Hattori%2C+et+al+1995.+Cloning+of+a+new+cytokine+that+induces+IFN-%CE%B3+production+by+T+cells.+Nature+378%3A+88-91.)

447. Nakanishi, K., T. Yoshimoto, H. Tsutsui, H. Okamura. 2001. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu. Rev. Immunol.* 19: 423-474. [CrossRef](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=10.1146/annurev.immunol.19.1.423&link_type=DOI)[PubMed](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=11244043&link_type=MED&atom=%2Fjimmunol%2F181%2F4%2F2898.atom)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Nakanishi%2C+K.%2C+T.+Yoshimoto%2C+H.+Tsutsui%2C+H.+Okamura.+2001.+Interleukin-18+regulates+both+Th1+and+Th2+responses.+Annu.+Rev.+Immunol.+19%3A+423-474.)

448. Dinarello, C. A., G. Fantuzzi. 2003. Interleukin-18 and host defense against infection. *J. Infect. Dis.* 187: S370-S384. [CrossRef](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=10.1086/374751&link_type=DOI)[PubMed](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=12792854&link_type=MED&atom=%2Fjimmunol%2F181%2F4%2F2898.atom)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Dinarello%2C+C.+A.%2C+G.+Fantuzzi.+2003.+Interleukin-18+and+host+defense+against+infection.+J.+Infect.+Dis.+187%3A+S370-S384.)

449. Gracie, J. A., S. E. Robertson, I. B. McInnes. 2003. Interleukin-18. *J. Leukocyte Biol.* 73: 213-224. [Abstract/FREE Full Text](https://www.jimmunol.org/lookup/ijlink/YTozOntzOjQ6InBhdGgiO3M6MTQ6Ii9sb29rdXAvaWpsaW5rIjtzOjU6InF1ZXJ5IjthOjQ6e3M6ODoibGlua1R5cGUiO3M6NDoiQUJTVCI7czoxMToiam91cm5hbENvZGUiO3M6NToiamxldWIiO3M6NToicmVzaWQiO3M6ODoiNzMvMi8yMTMiO3M6NDoiYXRvbSI7czoyNToiL2ppbW11bm9sLzE4MS80LzI4OTguYXRvbSI7fXM6ODoiZnJhZ21lbnQiO3M6MDoiIjt9)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Gracie%2C+J.+A.%2C+S.+E.+Robertson%2C+I.+B.+McInnes.+2003.+Interleukin-18.+J.+Leukocyte+Biol.+73%3A+213-224.)

450. Sugawara, S., A. Uehara, T. Nochi, T. Yamaguchi, H. Ueda, A. Sugiyama, K. Hanzawa, K. Kumagai, H. Okamura, H. Takada. 2001. Neutrophil proteinase 3-mediated induction of bioactive IL-18 secretion by human oral epithelial cells. *J. Immunol.* 167: 6568-6575. [Abstract/FREE Full Text](https://www.jimmunol.org/lookup/ijlink/YTozOntzOjQ6InBhdGgiO3M6MTQ6Ii9sb29rdXAvaWpsaW5rIjtzOjU6InF1ZXJ5IjthOjQ6e3M6ODoibGlua1R5cGUiO3M6NDoiQUJTVCI7czoxMToiam91cm5hbENvZGUiO3M6ODoiamltbXVub2wiO3M6NToicmVzaWQiO3M6MTE6IjE2Ny8xMS82NTY4IjtzOjQ6ImF0b20iO3M6MjU6Ii9qaW1tdW5vbC8xODEvNC8yODk4LmF0b20iO31zOjg6ImZyYWdtZW50IjtzOjA6IiI7fQ==)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Sugawara%2C+S.%2C+A.+Uehara%2C+T.+Nochi%2C+T.+Yamaguchi%2C+H.+Ueda%2C+A.+Sugiyama%2C+K.+Hanzawa%2C+K.+Kumagai%2C+H.+Okamura%2C+H.+Takada.+2001.+Neutrophil+proteinase+3-mediated+induction+of+bioactive+IL-18+secretion+by+human+oral+epithelial+cells.+J.+Immunol.+167%3A+6568-6575.)

451.Nishioka, T., T. Kuroishi, Y. Sugawara, Z. Yu, T. Sasano, Y. Endo, S. Sugawara. 2007. Induction of serum IL-18 with *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide in phagocytic macrophage-inactivated mice. *J. Leukocyte Biol.* 82: 327-334. [Abstract/FREE Full Text](https://www.jimmunol.org/lookup/ijlink/YTozOntzOjQ6InBhdGgiO3M6MTQ6Ii9sb29rdXAvaWpsaW5rIjtzOjU6InF1ZXJ5IjthOjQ6e3M6ODoibGlua1R5cGUiO3M6NDoiQUJTVCI7czoxMToiam91cm5hbENvZGUiO3M6NToiamxldWIiO3M6NToicmVzaWQiO3M6ODoiODIvMi8zMjciO3M6NDoiYXRvbSI7czoyNToiL2ppbW11bm9sLzE4MS80LzI4OTguYXRvbSI7fXM6ODoiZnJhZ21lbnQiO3M6MDoiIjt9)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Nishioka%2C+T.%2C+T.+Kuroishi%2C+Y.+Sugawara%2C+Z.+Yu%2C+T.+Sasano%2C+Y.+Endo%2C+S.+Sugawara.+2007.+Induction+of+serum+IL-18+with+Propionibacterium+acnes+and+lipopolysaccharide+in+phagocytic+macrophage-inactivated+mice.+J.+Leukocyte+Biol.+82%3A+327-334.)

421. Azusa Sakai, Yumiko Sugawara, Toshinobu Kuroishi, Takashi Sasano and Shunji Sugawara,Identification of IL-18 and Th17 Cells in Salivary Glands of Patients with Sjögren’s Syndrome, and Amplification of IL-17-Mediated Secretion of Inflammatory Cytokines from Salivary Gland Cells by IL-18, J Immunol August 15, 2008, 181 (4) 2898-2906; DOI: [10.4049/jimmunol.181.4.2898](https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.4.2898)

453. Bombardieri, M., F. Barone, V. Pittoni, C. Alessandri, P. Conigliaro, M. C. Blades, R. Priori, I. B. McInnes, G. Valesini, C. Pitzalis. 2004. Increased circulating levels and salivary gland expression of interleukin-18 in patients with Sjögren’s syndrome: relationship with autoantibody production and lymphoid organization of the periductal inflammatory infiltrate. *Arthritis Res. Ther.* 6: R447-R456. [CrossRef](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=10.1186/ar1209&link_type=DOI)[PubMed](https://www.jimmunol.org/lookup/external-ref?access_num=15380044&link_type=MED&atom=%2Fjimmunol%2F181%2F4%2F2898.atom)[Google Scholar](https://www.jimmunol.org/lookup/google-scholar?link_type=googlescholar&gs_type=article&q_txt=Bombardieri%2C+M.%2C+F.+Barone%2C+V.+Pittoni%2C+C.+Alessandri%2C+P.+Conigliaro%2C+M.+C.+Blades%2C+R.+Priori%2C+I.+B.+McInnes%2C+G.+Valesini%2C+C.+Pitzalis.+2004.+Increased+circulating+levels+and+salivary+gland+expression+of+interleukin-18+in+patients+with+Sj%C3%B6gren%E2%80%99s+syndrome%3A+relationship+with+autoantibody+production+and+lymphoid+organization+of+the+periductal+inflammatory+infiltrate.+Arthritis+Res.+Ther.+6%3A+R447-R456.)

454. Bikker A, van Woerkom JM, Kruize AA, Wenting-van Wijk M, de Jager W, Bijlsma JWJ, et al. Increased expression of interleukin-7 in labial salivary glands of patients with primary Sjögren’s syndrome correlates with increased inflammation. Arthritis Rheum. 2010;62(4):969‑77

455. Bikker A, Kruize AA, Wenting M, Versnel MA, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJG, et al. Increased interleukin (IL)-7Rα expression in salivary glands of patients with primary Sjogren’s syndrome is restricted to T cells and correlates with IL-7 expression, lymphocyte numbers and activity. Ann Rheum Dis. 2012;71(6):1027‑33

456. Hillen MR, Blokland SL, Risselada AP, Bikker A, Lauwerys B R , Kruize A A et al. AB0047 High Soluble IL-7 Receptor Expression in Sjögren's Syndrome Identifies Patients with Increased Immunopathology and Dryness, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.4061>

457. Timmer TCG, Baltus B, Vondenhoff M, Huizinga TWJ, Tak PP, Verweij CL, et al. Inflammation and ectopic lymphoid structures in rheumatoid arthritis synovial tissues dissected by genomics technology: identification of the interleukin-7 signaling pathway in tissues with lymphoid neogenesis. Arthritis Rheum. 2007;56(8):2492‑502

458. Jin J-O, Kawai T, Cha S, Yu Q. Interleukin-7 enhances the Th1 response to promote the development of Sjögren’s syndrome-like autoimmune exocrinopathy in mice. Arthritis Rheum. 2013;65(8):2132‑4211

459. Azadeh Andishe-Tadbir, Investigation of IL-33 serum levels in patients with benign and malignant salivary gland tumors, Cancer Biomarkers -1 (2018) 1–5 1 DOI 10.3233/CBM-181309