



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2015) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue générale

L'interleukine-33 : une cible thérapeutique potentielle de la néo-angiogenèse associée à l'asthme

Interleukin-33: A putative therapeutic target of neoangiogenesis associated with asthma

C. Glineur*, C. Duez, A. Tsicopoulos

Immunité pulmonaire-centre infection et immunité de Lille-U1019-Inserm-UMR8204-CNRS, Institut Pasteur de Lille, université de Lille, 1, rue du Pr-Calmette, 59019 Lille, France

Reçu le 14 avril 2015 ; accepté le 10 juin 2015

Résumé

L'IL-33 émerge comme une cytokine d'un grand intérêt comme nouvelle cible thérapeutique dans l'asthme. L'angiogenèse est un aspect très important des modifications pathologiques observées dans l'asthme. Cette revue fait le point sur les propriétés biologiques de l'IL-33 et notamment sur sa fonction endothéliale. L'IL-33 est exprimée, de façon constitutive et abondante dans le noyau des cellules endothéliales et par les cellules épithéliales des tissus exposés à l'environnement comme le poumon. Dans ce cas, elle agirait comme activateur ou répresseur transcriptionnel. Cependant, les effets biologiques de l'IL-33 sont principalement liés à sa forme dite « mature » extracellulaire correspondant à une forme clivée par des protéases et qui possède une activité pro-angiogénique. L'IL-33 joue un rôle protecteur en alertant rapidement les acteurs du système immunitaire inné après un dommage cellulaire ou tissulaire au cours d'un traumatisme ou d'une infection. Cependant quand l'inflammation persiste, l'IL-33 peut devenir délétère, entraînant des pathologies inflammatoires et allergiques comme l'asthme, où elle participe à l'activation exacerbée du système immunitaire. L'IL-33 stimule le récepteur ST2 (aussi nommé IL-1R-like-1) présent à la membrane de nombreuses cellules du système immunitaire inné ou adaptatif. Cette stimulation par l'IL-33 entraîne la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires ou de type 2 par ces cellules. L'IL-33 ne possède pas de peptide signal et peut être libérée par les cellules suite à un stress ou une lésion par un mécanisme encore non élucidé qui pourrait faire intervenir les exosomes.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : IL-33 ; ST2 ; Asthme ; Endothélium ; Épithélium ; Th2 ; Th1

Abstract

IL-33 emerges as a cytokine of big interest as a new therapeutic target in asthma. The angiogenesis is a very important aspect of the pathological modifications observed in asthma. Here, we review the biological properties of IL-33, in particular its endothelial function. IL-33 is constitutively and abundantly expressed by endothelial cells and by epithelial cells of tissues exposed to the environment such as the lung. In this case, it would act as a transcriptional activator or repressor. However, the biological effects of IL-33 are mainly associated to its extracellular mature form corresponding to cleavage by proteases and showing pro-angiogenic properties. IL-33 plays a protective role by quickly alerting the innate immune system after a cellular or tissular damage during an injury or an infection. However when the inflammation persists, IL-33 can become deleterious, leading to inflammatory and allergic pathologies such as asthma, where it may participate in the exacerbation of the response by the immune system. IL-33 stimulates the receptor ST2 (also called IL-1R-like-1) expressed by numerous cells of the innate or adaptive immune system. This stimulation induces the secretion by these cells of pro-inflammatory or type 2 cytokines. IL-33 does not possess a peptide signal and can be released from cells in response to a stress or an injury by not yet elucidated mechanisms which could involve exosomes.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: IL-33; ST2; Asthma; Endothelium; Epithelium; Th2; Th1

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : corine.glineur@pasteur-lille.fr (C. Glineur).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2015.06.004>

1877-0320/© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

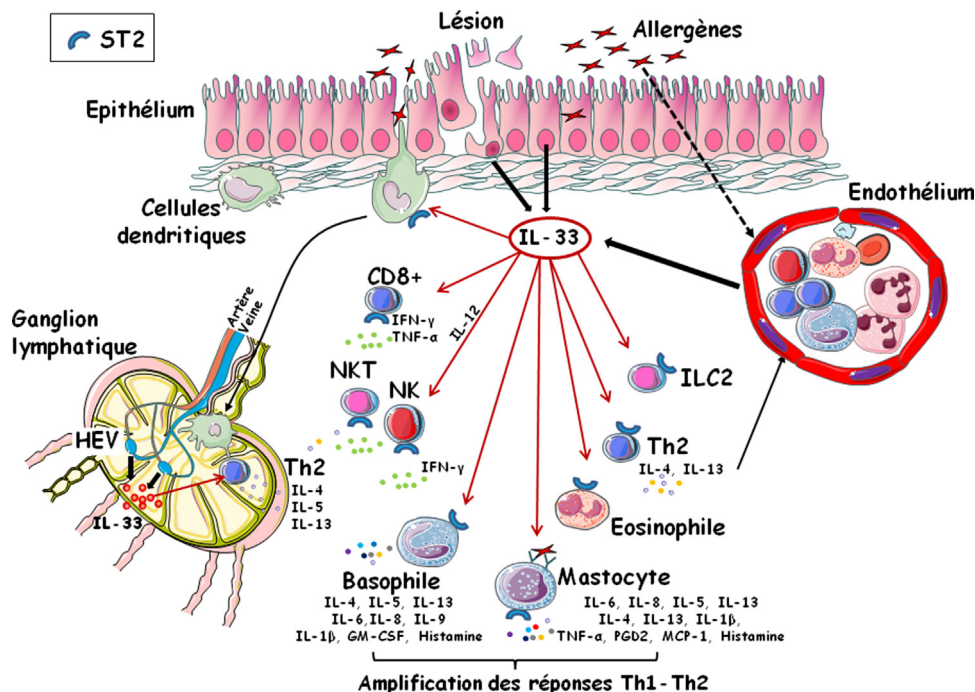


Fig. 1. Représentation schématique de l'implication de l'IL-33 dans l'immunité innée et adaptative. Les principales sources de l'IL-33 sont les cellules épithéliales et les cellules endothéliales qui l'expriment principalement dans le noyau et le libèrent dans le milieu extracellulaire en réponse à un stress. Les principales cibles de l'IL-33 sont des cellules immunes impliquées dans des réponses de type Th1 et Th2.

1. Introduction

L'IL-33 est une cytokine nucléaire qui appartient à la famille des interleukines-1 (IL-1) [1]. Chez l'homme, son expression est majoritaire dans les cellules endothéliales. L'IL-33 peut agir au niveau du noyau mais aussi dans l'espace extracellulaire. Dans le noyau, elle agirait comme un facteur de transcription soit en réprimant ou en activant des gènes. Elle peut aussi être sécrétée par un mécanisme encore mal connu sous sa forme longue ou sous des formes clivées inactives ou actives selon les protéases impliquées. Dans ce dernier cas, elle stimule, via son récepteur ST2, des cellules du système immunitaire induisant ainsi une réponse de type Th2. La prolifération de l'endothélium constitue une étape précoce essentielle dans la réponse Th2 responsable de l'asthme [2]. L'IL-33 sous sa forme mature extracellulaire favorise l'angiogenèse [3]. Plusieurs études décrivent l'association de l'asthme avec des polymorphismes sur le chromosome 9 dans une région correspondant au gène *IL-33*. Ces résultats sont en faveur de l'utilisation de l'IL-33 comme cible thérapeutique pour le traitement de l'asthme.

2. Sources de l'IL-33 chez l'homme et la souris

L'IL-33 est constitutivement produite à des taux élevés dans les tissus humains et murins principalement dans des cellules exposées à l'environnement telles que les cellules endothéliales et épithéliales [4,5]. Chez l'homme, son expression est majoritaire dans les cellules endothéliales vasculaires des amygdales, des ganglions lymphatiques et des plaques de Peyer [6]. En effet, l'IL-33 est exprimée abondamment dans les veinules à endothélium épais (HEV), ces vaisseaux permettant aux

lymphocytes d'entrer dans les ganglions lymphatiques (Fig. 1) et dans d'autres organes lymphoïdes secondaires [1,6]. La cytokine est également produite par les fibroblastes [7], les cellules épithéliales [4], les kératinocytes, les cellules musculaires lisses artérielles et les macrophages [8]. Mais il existe des différences liées à l'espèce. Chez la souris, l'IL-33 est exprimée par les cellules épithéliales alvéolaires, tandis que chez l'homme, elle est exprimée par les cellules épithéliales bronchiques au niveau de voies aériennes plus larges [9]. De plus, il n'y a pas d'expression constitutive de l'IL-33 dans les vaisseaux sanguins et les HEV de souris contrairement à ce qui a été observé chez l'homme [5]. Cependant, l'IL-33 est constitutivement exprimée dans les organes lymphoïdes et le cerveau chez la souris et son expression peut être modulée par différents facteurs tels que l'inflammation [9]. L'IL-33 (ou un signal en aval) a la capacité de promouvoir sa propre expression probablement de manière auto-/paracrine via son récepteur ST2 exprimé par les cellules endothéliales et les pneumocytes murins [9]. Chez la souris, seulement 0,1 % des cellules pulmonaires expriment l'IL-33 mais dans des modèles d'asthme allergique à l'ovalbumine, 5 % des cellules pulmonaires la produisent. De plus, la neutralisation de cette cytokine ou la déficience de son récepteur inhibe l'asthme allergique expérimental [10]. Cette observation est en faveur de l'idée d'utiliser l'IL-33 comme cible thérapeutique dans l'asthme.

3. Localisation intracellulaire de l'IL-33

Contrairement à d'autres cytokines de la même famille, l'IL-33 est toujours détectée dans le noyau des cellules de tissus humains ou murins sains, mais jamais dans le cytoplasme ou

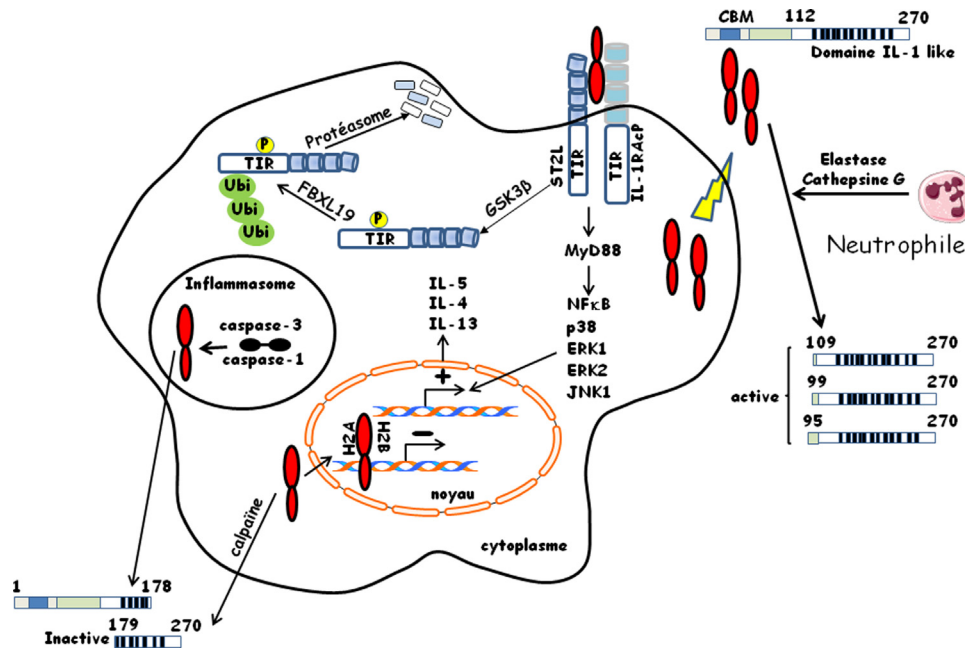


Fig. 2. L'IL-33 est une alarmine. Sa forme longue peut être nucléaire et interagir avec la chromatine ou peut être sécrétée dans le milieu extracellulaire en réponse à un stress. Elle peut également être maturée par des protéases inflammatoires (élastase, cathepsine G) en formes matures hyperréactives qui pourraient être les formes actives in vivo. L'IL-33 peut être inactivée par les caspases évitant ainsi d'alerter le système immunitaire en cas d'apoptose. L'IL-33 active différents types de cellules immunes en interagissant avec son récepteur ST2 exprimé par ces cellules entraînant une activation de la voie NF-κB et des kinases p38, ERK et JNK. Dans le but de limiter la réaction inflammatoire pulmonaire induite par l'IL-33, le récepteur est phosphorylé par le GSK3β et dégradé par le système ubiquitine/protéasome. CBM : chromatin binding domain.

le milieu extracellulaire à l'état de base. Elle ne se retrouve dans l'espace extracellulaire que dans des conditions inflammatoires. La localisation cellulaire majoritaire de l'IL-33 est donc le noyau où elle s'associe à la chromatine dans une poche formée par les histones H2A/H2B via une région localisée dans sa partie amino-terminale (*chromatin binding module* [CBM], Fig. 2) [1,11]. Chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique, les quantités d'IL-33 nucléaire sont diminuées ce qui est corrélé à une réduction de l'ARNm pour l'IL-33 dans leurs poumons. Chez ces patients, la concentration sérique de la forme soluble du récepteur ST2 (sST2) est augmentée. In vitro, les cellules endothéliales ont une réduction de la production de la protéine sST2 par un mécanisme qui implique la formation d'un complexe répresseur entre l'IL-33 et l'histone méthyltransférase SUV39H1 sur le promoteur ST2 [12]. Le récepteur sST2 dépourvu des domaines transmembranaire et cytoplasmique a des propriétés immunosuppressives en agissant tel un récepteur leurre pour l'IL-33, inhibant ainsi son activité de cytokine. Le niveau de cette forme soluble est également élevé chez les patients asthmatiques [13]. Les niveaux relatifs de sST2 et de l'IL-33 pourraient donc varier suivant les causes impliquées dans les différentes pathologies (pression sanguine élevée ou présence d'allergènes), les cellules cibles impliquées ou la présence de polymorphismes.

Tous les effets biologiques de l'IL-33 décrits à ce jour semblent associés à sa forme extracellulaire. L'IL-33 peut être sécrétée pour agir en tant qu'interleukine suite à des stimulations pro-inflammatoires mais peut également être relarguée de manière passive par les cellules nécrotiques lors de dommages

cellulaires ou de lésions tissulaires, agissant ainsi comme une alarmine (Fig. 2) [14]. La protéine IL-33 ne possède pas de peptide signal et n'est donc pas sécrétée par le système réticulum endoplasmique-Golgi. Tout comme la protéine *high mobility group box 1* (HMGB1) avec laquelle elle partage de nombreuses similitudes structurales, IL-33 serait amenée à la membrane plasmique par des lysosomes sécrétoires et pourrait être libérée dans l'espace extracellulaire via des exosomes [4,15,16]. Un travail récent montre l'importance de la localisation sub-cellulaire et la compartimentalisation de l'IL-33 dans l'homéostasie immunitaire [17]. Dans un modèle de souris *knock-in* dans lequel, l'IL-33 est produite sous une forme délétée de sa partie amino-terminale responsable de sa localisation nucléaire, la protéine est libérée dans la circulation ce qui conduit à une inflammation étendue non résolue provoquant la mort de la souris.

4. Modifications post-traductionnelles de la protéine IL-33

L'IL-33 peut exister sous au moins deux formes extracellulaires : une forme longue (pro-IL-33) ou une forme clivée mature (mtr-IL-33), qui sont les ligands fonctionnels du récepteur ST2 [18]. La forme pro-IL-33 (270 aa chez l'homme ou 266 aa chez la souris) est la forme prédominante dans les poumons sains ou malades. Les formes hIL-33 mature (résidus 112–270) ou mIL-33 mature (résidus 109–266) – utilisées dans les modèles cellulaires ou animaux sont des formes tronquées artificielles. Plusieurs études ont montré qu'il existerait in vivo plusieurs formes matures de l'IL-33 générées par clivage avec différentes

protéases telles les caspases 1 et 3, la calpaïne, l'élastase et la cathepsine G (Fig. 2) mais les mécanismes de maturation de l'IL-33 ne sont pas encore très bien compris. Il est de plus en plus évident que le clivage par les caspases ou la calpaïne n'est pas requis pour la sécrétion de l'IL-33 puisque sa libération par des macrophages en culture n'est pas affectée par la déficience en caspase-1 ou par l'inhibition de la calpaïne [19,20]. Leur rôle serait plutôt d'inactiver l'IL-33 [21–23]. Par contre, l'élastase et la cathepsine G libérées par des neutrophiles activés clivent l'IL-33 pour donner des formes plus performantes dans l'activation de mastocytes murins (Fig. 2) [24].

Les exosomes sont de petites vésicules membranaires provenant des endosomes, sécrétés par la plupart des cellules en culture. Ces vésicules peuvent stimuler le système immunitaire in vivo et constitueraient donc des messagers intercellulaires intéressants. La libération de l'IL-1 β par des macrophages murins implique la formation d'exosomes induite par le récepteur purinergique P2X7R sous l'effet d'une augmentation de l'ATP extracellulaire [25]. De la même manière, l'IL-33 peut être sécrétée par un mécanisme non conventionnel dépendant du Ca²⁺ intracellulaire régulé par l'ATP et les récepteurs purinergiques [26]. De plus, l'IL-33 a été détectée dans les exosomes de cellules lymphoïdes infectées par le virus Epstein-Barr [27]. De manière intéressante, un challenge allergénique est capable de provoquer une accumulation à court-terme d'ATP dans les voies aériennes des sujets asthmatiques comme dans des modèles murins d'asthme expérimental. Les récepteurs P2X7 sont connus pour être impliqués dans la physiopathologie de l'inflammation pulmonaire induite lors de l'allergie [28]. La recherche de la présence d'exosomes contenant l'IL-33 dans le sang ou les poumons de patients asthmatiques constituent une piste d'étude du rôle de l'IL-33 dans l'asthme.

Des travaux réalisés sur des modèles transgéniques murins ont montré que la forme longue de l'IL-33 favorise l'inflammation différemment de la forme mature mtr-IL-33 et ce d'une façon indépendante du récepteur ST2. Bien que les formes longue et courte soient produites en quantités équivalentes dans les poumons des souris, elles n'ont pas les mêmes effets. Les deux formes produites de manière systémique provoquent l'accumulation de lymphocytes et de neutrophiles mais la forme longue de l'IL-33, contrairement à la forme courte, n'induit pas d'éosinophilie, d'hyperplasie des cellules à gobelet productrices de mucus, et de production de cytokines de type Th2 [29].

Il est bien établi aujourd'hui que le système ubiquitine/protéasome est impliqué dans la régulation de l'axe IL-33/ST2 (Fig. 2). L'ubiquitine ligase E3 appelée FBXL19 abroge les effets inflammatoires de l'IL-33 en ciblant le récepteur ST2 vers la dégradation [30]. L'activation de la *glycogen synthase kinase-3 β* (GSK3 β) par la *focal adhesion kinase* (FAK) régule l'internalisation de ST2 et donc la voie de signalisation de l'IL-33 [31]. Une étude très récente montre que l'IL-33 est elle-même une protéine ubiquitinée et que la désubiquitinase USP21 est impliquée dans sa régulation [32]. L'extinction de l'expression d'USP21 diminue l'activité de l'IL-33 sur le promoteur du facteur de transcription p65 qui appartient à la famille NF- κ B. La désubiquitination de l'IL-33 est donc indispensable à

son activité régulatrice dans le noyau ce qui dévoile un nouveau mécanisme de régulation de l'inflammation.

5. L'IL-33 dans la réponse immune

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes causée en partie par une dérégulation des réponses immunes. Les gènes codant *IL-33* et *ST2* sont reconnus comme des loci majeurs de susceptibilité pour l'asthme dans plusieurs études d'association génomique incluant des patients différant par leurs origines ethniques ou présentant des formes d'asthme différentes. Les gènes *IL-33* et *ST2* sont les seuls gènes qui sont retrouvés associés à l'asthme dans toutes les études [33–37]. L'une d'elles montre que l'haplotype rs1342326-rs928413/T-G est préférentiellement transmis aux enfants souffrant d'asthme [38]. De plus, Sanenije et al. ont démontré que des polymorphismes du gène *ST2* étaient associés à des changements du niveau sérique du récepteur soluble sST2, à l'éosinophilie et à l'asthme chez l'enfant [39]. Saglani et al. ont montré que l'IL-33 favorise la production de collagène dans des fibroblastes de patients pédiatriques asthmatiques et après administration intranasale d'acarien de poussière de maison chez la souris [40]. Cette production est associée à un épaississement de la membrane réticulaire dans les biopsies bronchiques d'enfants souffrant d'un asthme résistant aux stéroïdes et ce remodelage est absent dans les souris déficientes pour ST2 sensibilisées à la poussière de maison. Oshikawa et al. ont montré que l'IL-33 est associé à des exacerbations de l'asthme chez l'adulte [41]. Des études sur les souris déficientes pour l'IL-33 montrent son rôle dans le développement de la rhinite allergique expérimentale. De plus, l'administration d'IL-33 à des souris exacerbe l'inflammation des voies aériennes induite par des allergènes [42] alors que le blocage de l'IL-33 par administration d'un anticorps anti-IL-33 neutralisant chez la souris inhibe l'inflammation des voies aériennes dans un modèle murin d'asthme expérimental [43]. Au total, l'ensemble de ces études suggèrent que l'IL-33 est un élément physiopathologique majeur dans l'asthme en particulier sévère.

Le récepteur membranaire ST2 est sélectivement exprimé à la surface de nombreuses cellules du système immunitaire telles que les lymphocytes Th2, les cellules dendritiques, les mastocytes (MC), les cellules *natural killer* (NK) et NKT, les basophiles et les éosinophiles (Fig. 1) [44]. La liaison de l'IL-33 à son récepteur entraîne le recrutement de MyD88 au domaine *toll-interleukin-1 receptor* (TIR) localisé dans la région cytoplasmique de ST2, ce qui active NF- κ B et *activator protein-1* (AP-1) et entraîne l'induction de médiateurs inflammatoires [8]. L'IL-33 active les voies NF- κ B et MAP kinase qui induisent la différenciation des cellules T naïves CD4⁺ en cellules Th CD4⁺ IL-5⁺ IL-4⁺ typiques de la différenciation Th2. La différenciation de cellules humaines CD4⁺ in vitro en présence d'IL-33 augmente la production des interleukines IL-5 et IL-13. L'interaction de l'IL-33 avec les MC ou les basophiles conduit à la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires (Fig. 1). La production de cytokines par les MC stimulés par l'IL-33 dépend en partie de la capacité du récepteur ST2 à former un complexe avec le récepteur c-Kit [45,46]. Les basophiles

sont les cellules productrices potentielles de l'IL-4 en réponse à l'IL-33 [47]. Enfin, l'IL-33 favorise la survie des éosinophiles et augmente l'expression d'*intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) favorisant ainsi leur recrutement [48]. L'IL-33 a également la capacité d'alerter des cellules apparentées aux lymphocytes, les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2). Ces cellules jouent un rôle clé dans l'allergie en déclenchant les réactions en chaîne responsables des symptômes allergiques de l'asthme, de l'eczéma ou de la rhinite allergique [49]. Dans un modèle de souris déficiente pour l'IL-33 sensibilisée à un allergène, la production de l'IL-5 et de l'IL-13 par les ILC2, l'éosinophilie et la différenciation des cellules Th2 sont altérées [50].

L'IL-33 a été principalement étudiée pour son rôle dans l'immunité de type Th2 et dans les maladies telles que l'asthme, la dermatite atopique, et l'anaphylaxie. Cependant, des études plus récentes montrent que l'activité de l'IL-33 ne se réduit pas à l'immunité Th2 et que l'IL-33 peut promouvoir des réponses immunes de type Th1 en induisant la production de l'interféron- γ par les cellules NK et NKT [51] et en influençant le développement de cellules T CD8⁺ antivirales (Fig. 1) [52,53].

6. L'IL-33 : implication dans la néovascularisation associée à l'asthme ?

Une étude réalisée avec des souris transgéniques montre que la surexpression du VEGF dans les cellules épithéliales pulmonaires induit une angiogenèse et une inflammation des voies aériennes dans un modèle murin via le développement d'une réponse Th2 spontanée [54]. L'IL-33 sous sa forme mature extracellulaire favorise également l'angiogenèse et la fuite vasculaire en stimulant la production d'oxyde nitrique (NO) via la voie ST2/TRAF6-Akt-eNOS [3]. Cependant, une autre étude a montré une régulation négative de l'IL-33 par le VEGF dans les cellules endothéliales humaines [55].

L'IL-33 nucléaire endothéliale est produite dans les vaisseaux sanguins de tissus sains, mais l'activation des cellules endothéliales est associée à une réduction de l'IL-33, cette cytokine nucléaire est même indétectable dans les vaisseaux angiogéniques immatures des tumeurs [55]. Des cellules endothéliales humaines traitées avec le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) ou avec des stimuli pro-inflammatoires tels que le TNF α ou l'IL-1 β produisent moins d'IL-33 alors que des cellules confluentes en produisent plus. Les cellules endothéliales sont fortement impliquées dans le remodelage bronchique mais leur rôle dans la pathophysiologie de l'asthme est encore peu connu [56]. Le nombre de vaisseaux sous la muqueuse est augmenté au niveau des voies aériennes chez les asthmatiques. L'augmentation de la densité des microvaisseaux est très fortement liée au recrutement au niveau des poumons, de précurseurs endothéliaux (EPC) circulants issus de la moelle osseuse. Ces EPC sont hautement prolifératifs et ont une tendance accrue à s'incorporer aux tubes de cellules endothéliales. De plus, dans un modèle d'asthme allergique murin, ces cellules sont rapidement mobilisées et principalement localisées dans les poumons. Ce changement angiogénique qui dépend des

réponses Th1 et Th2 et de la mobilisation des EPC, apparaît tôt, se maintient et amplifie la réponse asthmatique induite par les allergènes [56]. Une étude récente met en évidence un rôle de l'IL-33 dans la mobilisation et la migration de cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse [57].

7. Conclusion

D'après l'ensemble de ces résultats, l'IL-33 nucléaire pourrait jouer un rôle anti-angiogénique contrairement à la forme extracellulaire qui pourrait être pro-angiogénique. Dans ce cas, un composé ou une combinaison de composés qui pourraient augmenter l'expression de la forme nucléaire tout en neutralisant la forme extracellulaire serait un atout thérapeutique à explorer pour le traitement de l'asthme.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Carriere V, Roussel L, Ortega N, Lacorre DA, Americh L, Aguilar L, et al. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(1):282–7.
- [2] Asosingh K, Cheng G, Xu W, Savasky BM, Aronica MA, Li X, et al. Nascent endothelium initiates TH2 polarization of asthma. *J Immunol* 2013;190(7):3458–65.
- [3] Choi YS, Choi HJ, Min JK, Pyun BJ, Maeng YS, Park H, et al. Interleukin-33 induces angiogenesis and vascular permeability through ST2/TRAF6-mediated endothelial nitric oxide production. *Blood* 2009;114(14):3117–26.
- [4] Moussion C, Ortega N, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? *PLoS ONE* 2008;3(10):e3331.
- [5] Pichery M, Mirey E, Mercier P, Lefrançois E, Dujardin A, Ortega N, 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(7):3488–95.
- [6] Baekkevold ES, Roussigné M, Yamanaka T, Johansen FE, Jahnsen FL, Amalric F, et al. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules. *Am J Pathol* 2003;163(1):69–79.
- [7] Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007;117(6):1538–49.
- [8] Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005;23(5):479–90.
- [9] Hardman CS, Panova V, McKenzie ANJ. IL-33 citrine reporter mice reveal the temporal and spatial expression of IL-33 during allergic lung inflammation. *Eur J Immunol* 2013;43(2):488–98.
- [10] Lee HY, Rhee CK, Kang JY, Byun JH, Choi JY, Kim SJ, et al. Blockade of IL-33/ST2 ameliorates airway inflammation in a murine model of allergic asthma. *Exp Lung Res* 2014;40(2):66–76.
- [11] 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(10):1006–12.

- [12] Shao D, Perros F, Caramori G, Meng C, Dormuller P, Chou PC, et al. Nuclear IL-33 regulates soluble ST2 receptor and IL-6 expression in primary human arterial endothelial cells and is decreased in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;451(1):8–14.
- [13] Hayakawa H, Hayakawa M, Kume A, Tominaga S. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. *J Biol Chem* 2007;282(36):26369–80.
- [14] Haraldsen G, Balogh J, Pollheimer J, Sponheim J, Küchler AM. Interleukin-33-cytokine of dual function or novel alarmin? *Trends Immunol* 2009;30(5):227–33.
- [15] Klune JR, Dhupar R, Cardinal J, Billiar TR, Tsung A. HMGB1: endogenous danger signaling. *Mol Med* 2008;14(7–8):476–84.
- [16] Bonaldi T, Talamo F, Scaffidi P, Ferrera D, Porto A, Bachi A, et al. Monocytic cells hyperacetylate chromatin protein HMGB1 to redirect it towards secretion. *EMBO J* 2003;22(20):5551–60.
- [17] Bessa J, Meyer CA, de Vera Mudry MC, Schlicht S, Smith SH, Iglesias A, et al. Altered subcellular localization of IL-33 leads to non-resolving lethal inflammation. *J Autoimmun* 2014;55:33–41.
- [18] Martin MU. Special aspects of interleukin-33 and the IL-33 receptor complex. *Semin Immunol* 2013;25(6):449–57.
- [19] Hayakawa M, Hayakawa H, Matsuyama Y, Tamemoto H, Okazaki H, Tominaga S. Mature interleukin-33 is produced by calpain-mediated cleavage in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;387(1):218–22.
- [20] Ohno T, Oboki K, Kajiwaru N, Morii E, Aozasa K, Flavell RA, et al. Caspase-1, caspase-8, and calpain are dispensable for IL-33 release by macrophages. *J Immunol* 2009;183(12):7890–7.
- [21] Ali S, Nguyen DQ, Falk W, Martin MU. Caspase 3 inactivates biologically active full length interleukin-33 as a classical cytokine but does not prohibit nuclear translocation. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;391(3):1512–6.
- [22] 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(22):9021–6.
- [23] Lüthi AU, Cullen SP, McNeela EA, Duriez PJ, Afonina IS, Sheridan C, et al. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. *Immunity* 2009;31(1):84–98.
- [24] Lefrançois E, Duval A, Mirey E, Roga S, Espinosa E, Cayrol C, et al. Central domain of IL-33 is cleaved by mast cell proteases for potent activation of group-2 innate lymphoid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(43):15502–7.
- [25] Qu Y, Franchi L, Nunez G, Dubyak GR. Nonclassical IL-1 β secretion stimulated by P2X7 receptors is dependent on inflammasome activation and correlated with exosome release in murine macrophages. *J Immunol* 2007;179(3):1913–25.
- [26] Kouzaki H, Iijima K, Kobayashi T, O'Grady SM, Kita H. The danger signal. Is a sensor for an airborne allergen and triggers IL-33 release and innate Th2-type responses. *J Immunol* 2011;186(7):4375–87.
- [27] Ansari MA, Singh VV, Dutta S, Veetil MV, Dutta D, Chikoti L, et al. Constitutive interferon-inducible protein 16-inflammasome activation during Epstein-Barr virus latency I, II, and III in B and epithelial cells. *J Virol* 2013;87(15):8606–23.
- [28] Monção-Ribeiro LC, Faffe DS, Santana PT, Vieira FS, da Graça CLAL, Marques-da-Silva C, et al. P2X7 receptor modulates inflammatory and functional pulmonary changes induced by silica. *PLoS ONE* 2014;9(10):e110185.
- [29] Zhiguang X, Wei C, Steven R, Wei D, Wei Z, Rong M, et al. Overexpression of IL-33 leads to spontaneous pulmonary inflammation in mIL-33 transgenic mice. *Immunol Lett* 2010;131(2):159–65.
- [30] Zhao J, Wei J, Mialik RK, Mallampalli DF, Chen BB, Coon T, et al. F-box protein FBXL19-mediated ubiquitination and degradation of the receptor for IL-33 limits pulmonary inflammation. *Nat Immunol* 2012;13(7):651–8.
- [31] Zhao J, Wei J, Bowser RK, Traister RS, Fan M-H, Zhao Y. Focal adhesion kinase-mediated activation of glycogen synthase kinase 3 β regulates IL-33 receptor internalization and IL-33 signaling. *J Immunol* 2015;194(2):795–802.
- [32] Tao L, Chen C, Song H, Piccioni M, Shi G, Li B. Deubiquitination and stabilization of IL-33 by USP21. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(8):4930–7.
- [33] Gudbjartsson DF, Bjornsdottir US, Halapi E, Helgadóttir A, Sulem P, Jonsdóttir GM, et al. Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction. *Nat Genet* 2009;41(3):342–7.
- [34] Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide Association Study of Asthma. *N Engl J Med* 2010;363(13):1211–21.
- [35] Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, Gauderman WJ, Gignoux CR, Graves PE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet* 2011;43(9):887–92.
- [36] Ramasamy A, Kuokkanen M, Vedantam S, Gajdos ZK, Couto Alves A, Lyon HN, et al. Genome-wide association studies of asthma in population-based cohorts confirm known and suggested loci and identify an additional Association near HLA. *PLoS ONE* 2012;7(9):e44008.
- [37] Bønnelykke K, Sleiman P, Nielsen K, Kreiner-Møller E, Mercader JM, Belgrave D, et al. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations. *Nat Genet* 2014;46(1):51–5.
- [38] Belpinati F, Malerba G, Trabetti E, Galavotti R, Xumerle L, Pescolliderung L, et al. Association of childhood allergic asthma with markers flanking the IL33 gene in Italian families. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(3):667–8.
- [39] Savenije OEM, Kerkhof M, Reijmerink NE, Brunekreef B, de Jongste JC, Smit HA, et al. Interleukin-1 receptor–like 1 polymorphisms are associated with serum IL1RL1-a, eosinophils, and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):750–6.
- [40] Saglani S, Lui S, Ullmann N, Campbell G, Sherburn R, Mathie S, et al. Interleukin-33 promotes airway remodelling in paediatric severe steroid resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(3):676–85.
- [41] Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, Iwahana H, Yanagisawa K, Ohno S, et al. Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(2):277–81.
- [42] Stolarski B, Kurowska-Stolarska M, Kewin P, Xu D, Liew FY. IL-33 exacerbates eosinophil-mediated airway inflammation. *J Immunol* 2010;185(6):3472–80.
- [43] Liu X, Li M, Wu Y, Zhou Y, Zeng L, Huang T. Anti-IL-33 antibody treatment inhibits airway inflammation in a murine model of allergic asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;386(1):181–5.
- [44] Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity* 2013;39(6):1003–18.
- [45] Saluja R, Ketelaar ME, Hawro T, Church MK, Maurer M, Nawijn MC. The role of the IL-33/IL-1RL1 axis in mast cell and basophil activation in allergic disorders. *Mol Immunol* 2015;63(1):80–5.
- [46] Drube S, Heink S, Walter S, Löhn T, Grusser M, Gerbaulet A, et al. The receptor tyrosine kinase c-Kit controls IL-33 receptor signaling in mast cells. *Blood* 2010;115(19):3899–906.
- [47] Pecaric-Petkovic T, Didichenko SA, Kaempfer S, Spiegl N, Dahinden CA. Human basophils and eosinophils are the direct target leukocytes of the novel IL-1 family member IL-33. *Blood* 2009;113(7):1526–34.
- [48] Chow JY, Wong CK, Cheung PF, Lam CW. Intracellular signaling mechanisms regulating the activation of human eosinophils by the novel Th2 cytokine IL-33: implications for allergic inflammation. *Cell Mol Immunol* 2010;7(1):26–34.
- [49] Cayrol C, Girard JP. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Curr Opin Immunol* 2014;31:31–7.
- [50] Halim TYF, Steer CA, Mathä L, Gold MJ, Martinez-Gonzalez I, McNagny KM, et al. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation. *Immunity* 2014;40(3):425–35.
- [51] Bourgeois E, Van LP, Samson M, Diem S, Barra A, Roga S, et al. The pro-Th2 cytokine IL-33 directly interacts with invariant NKT and NK cells to induce IFN- γ production. *Eur J Immunol* 2009;39(4):1046–55.
- [52] Bonilla WV, Fröhlich A, Senn K, Kallert S, Fernandez M, Johnson S, et al. The alarmin interleukin-33 drives protective antiviral CD8 $^{+}$ T cell responses. *Science* 2012;335(6071):984–9.
- [53] Villarreal DO, Weiner DB. Interleukin 33: a switch-hitting cytokine. *Curr Opin Immunol* 2014;28:102–6.
- [54] Lee CG, Link H, Baluk P, Homer RJ, Chapoval S, Bhandari V, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces remodeling and enhances

- TH2-mediated sensitization and inflammation in the lung. *Nat Med* 2004;10(10):1095–103.
- [55] Küchler AM, Pollheimer J, Balogh J, Sponheim J, Manley L, Sorensen DR, et al. Nuclear interleukin-33 is generally expressed in resting endothelium but rapidly lost upon angiogenic or proinflammatory activation. *Am J Pathol* 2008;173(4):1229–42.
- [56] Asosingh K, Swaidani S, Aronica M, Erzurum SC. Th1- and Th2-dependent endothelial progenitor cell recruitment and angiogenic switch in asthma. *J Immunol* 2007;178(10):6482–94.
- [57] Kim J, Kim W, Le HT, Moon UJ, Tran VG, Kim HJ, et al. IL-33-induced hematopoietic stem and progenitor cell mobilization depends upon CCR2. *J Immunol* 2014;193(7):3792–802.