

## Behçet hastalığı'nda IL-33'ün rolü

### The role of IL-33 in Behçet's disease

Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer, Müçteba Enes Yayla, Aşkın Ateş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

#### Özet

Behçet hastalığı (BH), tekrarlayan oral ülserler ve eşlik eden diğer organ tutulumları ile karakterize kronik multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın etiopatogenezi tam bilinmemekle beraber doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerindeki bozukluk sonucu olduğu düşünülmektedir. BH'de bir takım sitokinlerde artış tespit edilmiştir. Bu sitokinlerden en önemlisi interlökin-1 (IL-1) olup IL-1 genlerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin de hastalık başlangıcı ile ilişkisi gösterilmiştir. Interlökin-33 (IL-33) ise yakın zamanda tanımlanmış bir sitokin olup IL-1 sitokin ailesinin bir üyesidir. IL-33; reseptörü olan ST2 ile bağlanarak proinflamatuvar aktiviteye yol açar. Son yıllarda romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, ankilozan spondilit ve vaskülitler gibi romatolojik hastalıklarda serum IL-33 seviyelerinde artış gösterilmiştir. IL-33'ün BH patogeneziindeki rolünü araştıran çalışmalar da son yıllarda literatürde yerini almaktadır. Bu yazıda, BH'da IL-33'ün yeri özetlenmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Behçet hastalığı, sitokin, IL-1, IL-33

#### Summary

Behçet's disease (BD) is a chronic multisystemic inflammatory disease characterized with recurrent oral ulcers and accompanying other organ involvements. The etiopathogenesis of the disease is poorly understood. The dysregulation of the innate and adaptive immune systems is the cornerstone of the pathogenesis and various cytokines are found to be increased in BD. One of the most important cytokines involved in the pathogenesis of BD is interleukin-1 (IL-1) which is not only elevated in Behçet patients but also associated with the onset of the disease by single nucleotide polymorphisms. Interleukin-33 (IL-33) is a novel cytokine which belongs to IL-1 cytokine super family. By binding to its receptor ST2, IL-33 acts as a proinflammatory cytokine. Serum IL-33 levels are found to be increased in many rheumatological diseases as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis and vasculitis. There are recent studies evaluating the role of IL-33 in the pathogenesis of BD. In this paper, the role of IL-33 in BD is summarized.

**Keywords:** Behçet's disease, cytokin, IL-1, IL-33

Behçet hastalığı (BH), kronik multisistemik inflamatuvar bir hastalık olup tekrarlayan oral aftöz ülserler başta olmak üzere genital ülser, oküler tutulum, deri lezyonları, artrit, gastrointestinal, vasküler ve nörolojik tutulumlar ile karakterizedir. Akdeniz ve Doğu Asya ülkelerinde prevalansı yüksektir. Hastalık genellikle 4. veya 5. dekalarda başlamakta, Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde erkeklerde daha sık görülmektedir.<sup>[1]</sup> Hastalığın etiopatogenezi tam bilinmemekle beraber genetik yatkınlığın, çevresel faktörlerin, enfeksiyöz ajanların ve immün sistem disfonksiyonunun hastalık gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>[2,3]</sup> Sitokinler, immün sistemde hücreler arası sinyalizasyonunda rol oynayan düşük molekül ağırlıklı polipeptitlerdir. Son yıllarda yeni sitokinlerin keşfi, BH patogeneziinde farklı immünolojik yolların fark edilmesini sağlamıştır. IL-33, yeni tanımlanmış bir

genezi tam bilinmemekle beraber genetik yatkınlığın, çevresel faktörlerin, enfeksiyöz ajanların ve immün sistem disfonksiyonunun hastalık gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>[2,3]</sup> Sitokinler, immün sistemde hücreler arası sinyalizasyonunda rol oynayan düşük molekül ağırlıklı polipeptitlerdir. Son yıllarda yeni sitokinlerin keşfi, BH patogeneziinde farklı immünolojik yolların fark edilmesini sağlamıştır. IL-33, yeni tanımlanmış bir

#### İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.  
e-posta: abaharkelesoglu@hotmail.com

**Çıkar çakışması / Conflicts of interest:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org  
doi:10.2399/raed.17.14633  
Karekod / QR code:



sitokin olup IL-1 gen ailesi üyesidir. Sitokin sentezi ve inflammatuar yanıt oluşumunda rol oynayan IL-33'ün bazı romatolojik hastalıklarda yükseldiğinin gösterilmesi üzerine BH patogenezi ile ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Bu yazıda IL-33 ve BH ilişkisini araştıran literatürler derlenecektir.

### Interlökin 1 Ailesi

Interlökin 1; ilk kez 1970'lerin sonlarına doğru keşfedilmiş bir sitokin olup yapısal olarak birbirlerine benzeyen fakat biyolojik işlevleri birbirinden farklı 11 alt tipten oluşmaktadır.<sup>[4]</sup> Bu alt tipler arasında IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-18 ve daha yeni keşfedilmiş olan IL-33 ve IL-37 bulunmaktadır. IL-1 ailesi üyeleri, monosit ve nötrofillerden salgılanarak inflammatuar yanıtta kritik rol oynarlar.<sup>[5]</sup> BH patogenezinde IL-1'de tek nükleotit polimorfizmlerinin hastalık başlangıcı ile ilişkili olduğu ve bu polimorfizmlere bağlı Behçet hastalarında IL-1 düzeyinin artmış olduğu literatürde gösterilmiştir.<sup>[2]</sup>

### IL-33 ve ST2

IL-1 gen ailesine ait yakın zamanda tanımlanmış yeni bir sitokindir. İnsan IL-33 geni 9. kromozom (9p24.1) üzerinde bulunur.<sup>[6]</sup> Amino asit dizilimi açısından bir diğer IL-1 ailesi üyesi olan IL-18'e benzemektedir. Fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotel ve epitelyum hücreleri tarafından eksprese edilir.<sup>[7]</sup> Hücrelerden salınan IL-33, spesifik reseptörü olan ST2'e bağlanarak sitokin aktiviteyi indükler. ST2, IL-1 reseptör ailesinin bir üyesi olup Th2, mast hücreleri, eozinofiller, doğal lenfoid hücreler ve dendritik hücreler üzerinde bulunur.<sup>[5,7]</sup> ST2'nin üç izoformu mevcuttur. Bunlardan ST2L; transmembran formudur ve IL-33 ile birleşerek IL-1R aksesuar proteine bağlanıp kompleks oluşturur.<sup>[8]</sup> Bu kompleks daha sonra nükleer faktör  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) ve mitojenle aktive olmuş protein (MAP) kinazlar aracılığı ile Th2 tip sitokin salınımına yol açarak IL-33'ün proinflammatuar etkisi ortaya çıkar.<sup>[5,7,8]</sup> IL-33 ayrıca Th2 hücreleri için kemoattractan görevi de görür.<sup>[5,9]</sup> ST2'nin bir diğer izoformu olan çözünebilir ST2 (sST2) ise IL-33 aktivitesini baskılama yönünde çalışır.<sup>[10,11]</sup> Literatürde IL-33'ün sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS) gibi romatolojik hastalıklarda serum düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.<sup>[7,12]</sup> RA'lı sinoviumda artmış IL-33 seviyesinin tespit edilmesi eklem inflamasyonu ve destrüksiyonu ile ilişkilendirilmiş ve sinoviyal sıvı IL-33 seviyesinin serum IL-33 seviyesinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>[7,13,14]</sup> Hong ve ark.'nın çalışmasında da RA'lı hastalarda serum IL-33 düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu, sinoviyal IL-33 düzeyinin ise osteoartritli hastaların sinovial IL-33 düzeyleri-

ne göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>[7,15]</sup> SLE'li hastalarda yapılan bir çalışmada serum sST2 düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu; ancak, IL-33 düzeyleri arasında fark olmadığı bulunurken başka bir çalışmada ise SLE hastalarının serumunda artmış IL-33 düzeyi tespit edilmiştir.<sup>[7,16,17]</sup> Aynı şekilde aktif AS hastalarında serum IL-33 düzeyi inaktif AS hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.<sup>[8,18,19]</sup> Dev hücreli arterit hastaları ile yapılan bir çalışmada da tutulan damarlarda artmış IL-33 ve ST2 ekspresyonu gösterilmiştir.<sup>[8,20]</sup> Tüm bu sonuçlar IL-33'ün Behçet hastalığının patogenezinde de rolü olabileceğini düşündürmüştür.

### IL-33 ve Behçet Hastalığı

Hamzaoui ve ark.'nın<sup>[12]</sup> yaptığı çalışmada 46 Behçet hastasının serumunda IL-33 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aktif Behçet hastalarının IL-33 düzeyi inaktif hastalara göre de istatistiksel olarak anlamlı daha yüksektir. Tedavi sonrası IL-33 düzeylerinde düşüş tespit edilmiştir. En yüksek serum IL-33 düzeyi ise retinal vaskülit olan aktif Behçet hastalarında tespit edilmiştir. Behçet hastalığının diğer klinik bulguları ile serum IL-33 düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir.<sup>[12]</sup> Tunus'ta yapılan bu çalışmada ek olarak periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-33 mRNA düzeylerine bakılmış ve aktif Behçet hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre altı kat fazla IL-33 mRNA ekspresyonu olduğu gösterilmiştir.<sup>[12]</sup> Ayrıca, IL-33 indüksiyonunda görev aldığı bilinen NF- $\kappa\beta$  aktivasyonunun da aktif Behçet hastalarında daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada aktif Behçet hastalarının cilt lezyonlarında sağlıklı kontrol grubundan alınan cilt biyopsilerine göre artmış IL-33 mRNA ekspresyonu tespit edilmiştir. Aktif Behçet hastalarının serumlarında artmış IL-33 düzeyinin serum IL-6 ve IL-17 düzeyleri ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, IL-33'ün Behçet hastalığının patogenezindeki rolünü gösteren ilk çalışmadır.<sup>[12]</sup>

Aynı şekilde, Dae-Jun Kim ve ark.'nın<sup>[11]</sup> 53 Behçet hastası ile yaptığı çalışmada serum IL-33 ve sST2 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. (sırasıyla p=0.048 ve p<0.001) Bu çalışmada Hamzaoui'nin<sup>[12]</sup> çalışmasına benzer şekilde Behçet hastalarının cilt lezyonlarından yapılan biyopsilerde endotel hücreleri ve fibroblastlarda artmış IL-33 ve sST2 ekspresyonu olduğu gösterilmiştir.<sup>[11,12]</sup> Hastalık aktivite durumu ile serum IL-33 ve sST2 düzeyleri karşılaştırıldığında ise sST2 düzeyinin akut faz reaktanları ve hastalık aktivite skorları ile korele olduğu; ancak benzer korelasyonun serum IL-33 seviyesi ile bulunamadığı gösterilmiştir.

Bu çalışmaların aksine, Türkiye’den 117 Behçet hastası ile Koca ve ark.’nın<sup>[6]</sup> yaptığı çalışmada serum IL-33 düzeyi Behçet hastaları ve kontrol grubunda benzer oranda bulunmuştur. Hastalık aktivite durumuna göre kıyaslandığında ise aktif hastalarda IL-33 düzeyi inaktif hastalar ve sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük düzeyde bulunmuştur.<sup>[6]</sup> Kim ve ark.’nın yaptığı çalışmada, serum IL-33 düzeyi sadece cilt lezyonları ile ilişkili, diğer organ tutulumları ile ilişkisiz bulunurken; Koca ve ark.’nın çalışmasında ise serum IL-33 düzeyi sadece üveit ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[6,11]</sup> Bu sonuç Hamzaoui ve ark.’nın yaptığı çalışma ile benzerdir. Kim ve ark.’nın çalışmasında serum IL-33 düzeyi ile akut faz reaktanları arasında herhangi bir ilişki bulunamaz iken Koca ve ark.’nın çalışmasında serum IL-33 düzeyi ile eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyleri arasında ilişki tespit edilmiştir (sırasıyla p=0.007, p=0.046).<sup>[6]</sup>

Hamzaoui ve ark.’nın<sup>[21]</sup> 20 nörobehçet hastası ile yaptığı çalışmada nörobehçet hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) kontrol grubuna göre artmış IL-33 düzeyi tespit edilmiştir. Ayrıca bu hasta grubunda BOS IL-33 düzeyi serum IL-33 düzeyine göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (p<0.0015). Tüm bu sonuçlar, BOS’ta IL-33 artışının immün hücre aktivasyonuna ve nöron hasarına yol açan iletişim yollarının uyarılmasına yol açtığını düşündürmüştür. Ancak, IL-33’ün Behçet hastalığında merkezi sinir sistemi hasarında nasıl bir rol oynadığını aydınlatacak daha fazla hasta sayısı ile yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.<sup>[21]</sup>

## Sonuç

IL-1 sitokin ailesinin yeni tanımlanan üyesi olan IL-33, pleiotropik etkilere sahip bir sitokindir. Spesifik reseptörü olan ST2L üzerinden Th2 sitokin salınımından sorumlu olup proinflamatuvar etki göstermektedir. sST2 reseptörü ise inflamatuvar aktiviteyi baskılamaya yönelik çalışmaktadır. Bir çok romatolojik hastalıkta serum düzeylerinin artmış olduğu ve aktif hasta gruplarında inaktif hasta gruplarına oranla daha yüksek seviyede olduğu literatür çalışmaları ile gösterilmiştir. Behçet hastalığının patogenezindeki yerine yönelik literatürde az sayıda çalışma olup çalışma sonuçları arasında çelişen ve benzeyen taraflar bulunmaktadır. Sonuç olarak, IL-33’ün BH’daki rolünü ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini aydınlatmaya yönelik daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Akkurt ZM, Bozkurt M, Uçmak D, et al. Serum cytokine levels in Behçet’s disease. *J Clin Lab Anal* 2015;29:317–20.
2. Zhou ZY, Chen SL, Shen N, Lu Y. Cytokines and Behçet’s disease. *Autoimmun Rev* 2012;11:699–704.

3. Yazıcı H. The lumps and bumps of Behçet’s syndrome. *Autoimmunity Rev* 2004;3 Suppl 1:S53–4.
4. Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:14–24.
5. Hamzaoui K, Bouali E, Hamzaoui A. Interleukin-33 and Behçet disease: another cytokine among others. *Hum Immunol* 2015;76:301–6.
6. Koca SS, Kara M, Deniz F, et al. Serum IL-33 levels and IL-33 gene polymorphisms in Behçet’s disease. *Rheumatol Int* 2015;35:471–7.
7. Duan L, Chen J, Gong F, Shi G. The role of IL-33 in rheumatic diseases. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:924363.
8. Funakoshi-Tago M, Toga K, Hayakawa M, et al. TRAF6 is a critical signal transducer in IL-33 signaling pathway. *Cell Signal* 2008;20:1679–86.
9. Miller AS, Liew FY. The IL-33/ST2 pathway – A new therapeutic target in cardiovascular disease. *Pharmac Ther* 2011;131:179–86.
10. Bergers G, Reikerstorfer A, Bresalman S, 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;13:1176–88.
11. Kim DJ, Baek SY, Park MK, et al. Serum level of interleukin-33 and soluble ST2 and their association with disease activity in patients with Behçet’s disease. *J Korean Med Sci* 2013;28:1145–53.
12. Hamzaoui K, Kaabachi W, Faza B, et al. Serum IL-33 levels and skin mRNA expression in Behçet’s disease. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(3 Suppl 77):6–14.
13. 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.
14. 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* 2012;37:18–25.
15. Hong YS, Moon SJ, Joo YB, et al. Measurement of interleukin33 (IL-33) and IL-33 receptors (sST2 and ST2L) in patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci* 2011;22:1132–9.
16. 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)* 2009;49:520–7.
17. Yang Z, Liang Y, Xi W, et al. Association of increased serum IL-33 levels with clinical and laboratory characteristics of systemic lupus erythematosus in Chinese population. *Clin Exp Med* 2011;11:75–80.
18. Han GW, Zeng LW, Liang CX, et al. Serum levels of IL-33 is increased in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2011;30:1583–8.
19. Li GX, Wang S, Duan ZH, Zeng Z, Pan FM. Serum levels of IL-33 and its receptor ST2 are elevated in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2013;42:226–31.
20. Ciccio F, Alessandro R, Rizzo A, et al. IL-33 is overexpressed in the inflamed arteries of patients with giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:258–64.
21. Hamzaoui K, Borhani-Haghighi A, Kaabachi W, Hamzaoui A. Increased interleukin 33 in patients with neuro-Behçet’s disease: Correlation with MCP-1 and IL-10 chemokines. *Cell Mol Immunol* 2014;11:613–6.