

白细胞介素-38及其相关细胞因子在炎症中的作用

袁仙丽 李明才* 李 燕 高雪明 高巧艳

(宁波大学医学院免疫学研究室, 宁波 315211)

摘要 白细胞介素(interleukin, IL)-38是最近发现的IL-1家族细胞因子的第10个成员。IL-38的基因序列与IL-1受体拮抗剂(IL-1Ra)和IL-36Ra的基因有较高的同源性。IL-38的特异性受体为IL-36R, 它是IL-36的部分受体拮抗剂。IL-38可抑制Th17细胞产生IL-17和IL-22等炎症介质, 也可抑制IL-36 γ 诱导产生IL-8, 从而抑制炎症反应。该文对IL-38的生物学特征、受体与信号通路、生物学活性及其相关细胞因子作一综述。

关键词 白细胞介素-38; 受体拮抗剂; 炎症

Role of Interleukin-38 and Its Related Cytokines in Inflammation

Yuan Xianli, Li Mingcai*, Li Yan, Gao Xueming, Gao Qiaoyan

(Department of Immunology, Medical School of Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract Interleukin (IL)-38 is the most recently discovered cytokine, which is the tenth member of IL-1 cytokine family. IL-38 shares a high homology with IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) and IL-36Ra. IL-36R is the specific receptor of IL-38 which is the partial receptor antagonist of IL-36. IL-38 inhibits the production of T-cell cytokine IL-17 and IL-22. IL-38 also can inhibit the production of IL-8 which is induced by IL-36 γ , thus inhibiting inflammatory response. This review will introduce the biological characteristics, receptor and signal pathway, biological activity of IL-38 and its related cytokines.

Key words interleukin-38; receptor antagonist; inflammation

白细胞介素-1家族(interleukin-1 family, IL-1F)由11个成员组成, 即IL-1F1~IL-1F11^[1], 又分别被称为IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1受体拮抗剂(IL-1 receptor antagonist, IL-1Ra)、IL-18、IL-36Ra、IL-36 α 、IL-37、IL-36 β 、IL-36 γ 、IL-38和IL-33^[2](表1)。其中, IL-38属于IL-1家族第10个新成员^[3], 曾被称为IL-1HY2, 它是2001年通过寡核苷酸探针杂交技术和计算机序列分析、发现并鉴定的细胞因子^[4-5]。IL-38的特异性受体是IL-1受体相关蛋白2(IL-1 receptor-

related protein 2, IL-1Rrp2)即IL-36R, IL-38具有与IL-36Ra类似的受体拮抗剂活性, 为IL-36的受体拮抗剂。IL-38与IL-36Ra、IL-1Ra一样, 对炎症性免疫过程有抑制作用^[3]。本文主要对IL-38的生物学特征、受体与信号通路、生物学活性及其相关细胞因子进行综述。

1 IL-38的生物学特征

人IL-38基因与IL-1家族其他成员一样, 位于2

收稿日期: 2013-03-25 接受日期: 2013-05-02

国家自然科学基金(批准号: 81070034)、宁波市科技创新团队项目(批准号: 2011B82014)和宁波市重点学科项目(批准号: XKL11D2112、XKL11D2113)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0574-87609893, E-mail: mingcaili@163.com

Received: March 25, 2013 Accepted: May 2, 2013

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81070034), the Scientific Innovation Team Project of Ningbo (Grant No.2011B82014) and the Project of Key Disciplines in Ningbo (Grant No.XKL11D2112, XKL11D2113)

*Corresponding author. Tel: +86-574-87609893, E-mail: mingcaili@163.com

网络出版时间: 2013-07-15 16:15 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20130715.1615.004.html>

表1 IL-1家族成员(根据参考文献[6-7]修改)

Table 1 The IL-1 family members (modified from references [6-7])

细胞因子 Cytokine	家族名称 Family name	受体 Receptor	共受体 Coreceptor	特性 Property
IL-1 α	IL-1F1	IL-1RI	IL-1RAcp	Proinflammatory
IL-1 β	IL-1F2	IL-1RI	IL-1RAcp	Proinflammatory
IL-1Ra	IL-1F3	IL-1RI	NA	Antagonist for IL-1 α , IL-1 β
IL-18	IL-1F4	IL-18R α	IL-18R β	Proinflammatory
IL-36Ra	IL-1F5	IL-36R	NA	Antagonist for IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ
IL-36 α	IL-1F6	IL-36R	IL-1RAcp	Proinflammatory
IL-37	IL-1F7	IL-18R α ?	Unknown	Anti-inflammatory, transcription regulating factor ^[8]
IL-36 β	IL-1F8	IL-36R	IL-1RAcp	Proinflammatory
IL-36 γ	IL-1F9	IL-36R	IL-1RAcp	Proinflammatory
IL-38	IL-1F10	IL-36R	Unknown	Antagonist for IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ
IL-33	IL-1F11	ST2	IL-1RAcp	Proinflammatory, transcription regulating factor ^[9]

NA表示无对应共受体。问号意为需进一步验证。

NA means not applicable. "?" means needs confirmation.

号染色体的IL-1家族基因簇上(除IL-18和IL-33外)。研究认为, 人IL-38基因定于2号染色体2q13-14.1, 与编码IL-1Ra和IL-36Ra的基因很接近^[10], 处于IL-1Ra基因(IL-1RN)上游49 479 bp的位置^[11]。IL-38的基因序列与IL-1Ra、IL-36Ra的同源性较高。IL-38基因大小为7.8 Kb, 其中包含5个外显子。IL-38的初始翻译产物是长度为152个氨基酸残基组成的IL-38前体蛋白, 其分子质量约为16.9 kDa。序列分析表明, IL-38蛋白与IL-1Ra、IL-36Ra蛋白分别有41%、43%的相似性^[5,11], 但其与IL-1 β 及其他IL-1家族成员只有14%~30%的同源性。且有研究表明, IL-38蛋白无保守糖基化位点, 如在中国仓鼠卵巢细胞中, IL-38重组蛋白无N/O糖基化^[4]。IL-38分子的结构具有与其他典型的IL-1家族成员相似的一般特性^[4,11]。IL-38和一些IL-1家族成员(如IL-36Ra、IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 等)一样都缺乏信号肽和caspase-1切割位点^[4,11]。并且IL-38的自然N-端结构是未知的^[11]。有学者根据IL-1Ra和IL-36Ra的结构, 通过PSI-BLAST、Seq Fold分析方法预测IL-38的三维结构, 结果显示其结构与IL-1Ra相似, 呈 β -三叶草结构^[4,12]。

关于IL-38蛋白的具体组成和理化性质还没有相关报道, 我们应用ProtParam tool程序^[13]对IL-38蛋白的氨基酸组成进行分析, 发现其编码产物由19种氨基酸组成, 其中, A(丙氨酸)、E(谷氨酸)、L(亮氨酸)的含量最多且比例均为9.2%。该编码产物无

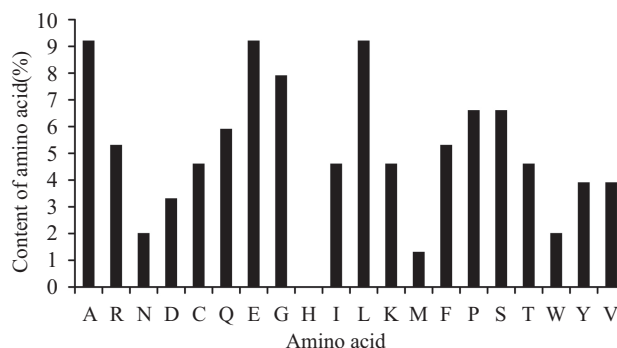


图1 人IL-38蛋白的氨基酸组成

Fig.1 The composition of amino acid for human IL-38 protein

H(组氨酸)组成(图1)。同时, 软件预测IL-38蛋白的分子量为16.9 kDa(与上述研究相符), 半衰期为30 h, 理论等电点为4.94, 分子式为C₇₅₇H₁₁₆₄N₁₉₈O₂₂₆S₉。通过SOPMA^[14]对IL-38二级结构进行预测发现, IL-38蛋白的二级结构由 β -转角、无规则卷曲、 β -折叠和 α -螺旋组成, 且无规则卷曲和 β -折叠的分布较为均匀。

IL-38主要在皮肤和扁桃体的增殖的B细胞中表达^[4]。表达谱分析显示, IL-38 mRNA在心脏、胎盘、胎儿肝、皮肤、脾、胸腺、扁桃体等组织中都有表达, 在无免疫功能的组织(如人类心脏和胎盘)中呈现低表达^[11]。某些IL-1家族成员呈组成性表达, 而某些家族成员的mRNA只在受到刺激后才表达, 即呈诱导性表达^[11,15-16]。IL-38的表达类型有待进一步研究。

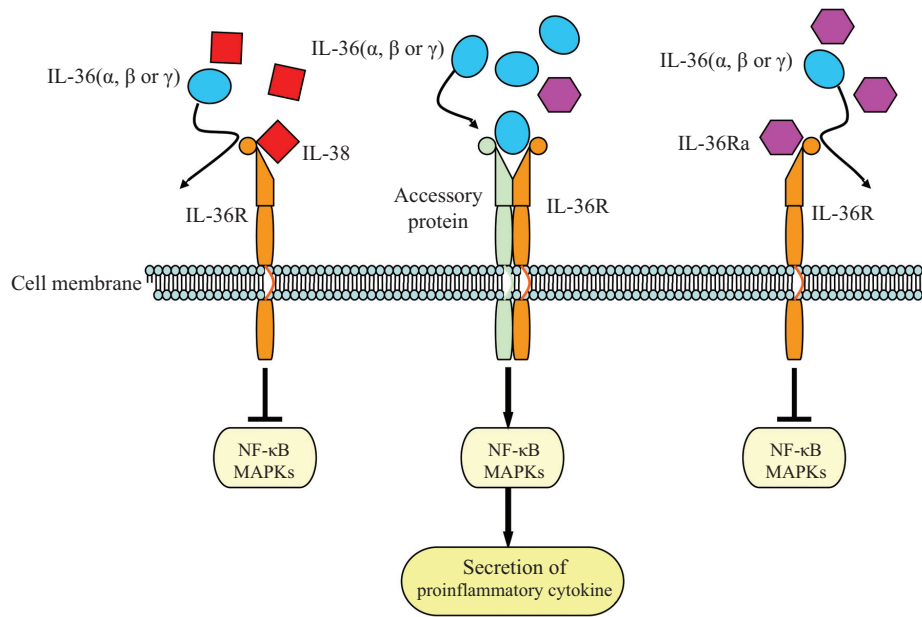


图2 IL-38受体及信号通路

Fig.2 The receptor and signaling pathway of IL-38

2 IL-38的受体及信号通路

2001年,有学者发现IL-38(IL-1HY2)能和IL-1RI结合,虽然它的结合能力没有IL-1 β 、IL-1Ra与IL-1RI的结合能力强,但IL-1RI还是被认为是IL-38的受体^[3-4]。近几年又发现IL-38的受体是IL-1RI这一结论没有足够的说服力,认为IL-38的受体是IL-1Rrp2,并且认为它是IL-38的特异性受体即IL-36R。Veerdonk等^[3]通过比较各浓度的IL-38分别与IL-1RI、IL-36R、IL-18Ra、IL-1RAcP等特定受体结合,发现IL-38只与IL-36R特异性结合。实验进一步比较了IL-38、IL-36Ra与IL-36R的结合能力,发现高浓度的IL-38与IL-36R的结合能力比相应浓度的IL-36Ra与IL-36R的结合能力更强。由此证实IL-38的特异性受体是IL-36R。

IL-1家族细胞因子广泛表达于炎症性细胞内,随之与细胞表面IL-1R结合后诱导下游信号通路,包括激活下游转录因子(如NF- κ B和激活蛋白(AP)-1等),这些信号分子再反馈刺激诱导环氧合酶(iCOX)和一氧化氮合酶(iNOS)等炎症介质的产生进而推进炎症发展。由IL-38与IL-36Ra的同源性及其特异性受体为IL-36R这一特点,推测IL-38可通过IL-36Ra通路相关信号分子在炎症性疾病中发挥作用(图2)。IL-38可发挥与IL-36Ra类似的受体拮抗活性,抑制IL-36(α 、 β 或 γ)与IL-36R的结合,进

而发挥抗炎作用。IL-38也可能与IL-1R、IL-18R等信号通路有关,但其具体信号通路还没有文献报道。

3 IL-38及其相关细胞因子的生物活性

由于IL-38与IL-1家族其他成员的同源性,具备了其他成员的一些生物活性。IL-1家族细胞因子通过与其受体(IL-1R)结合,并在IL-1R辅助因子(IL-1RAcP)的协助下传导信号,例如IL-1F6(IL-36 α)、IL-1F8(IL-36 β)、IL-1F9(IL-36 γ)通过IL-1Rrp2(IL-36R)和IL-1RAcP激活转录因子NF- κ B和丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)途径来产生大量的细胞因子、趋化因子、黏附分子和酶等炎症介质,进而介导炎症反应^[17]。

3.1 IL-1Ra

IL-1Ra的化学本质是一种蛋白质,它可与IL-1RI结合,竞争性抑制IL-1RI与IL-1 α 和IL-1 β 的结合,即通过阻止受体配体与受体激动剂的结合以减少炎症介质对组织的刺激,抑制炎症。有报导称,IL-1Ra与牙周炎^[18]、阴道炎^[19]、非霍奇金淋巴瘤^[20]、胃癌^[21-22]、骨关节炎^[23]、癌前病变^[24]、炎性肠病^[25]等炎症性疾病相关。IL-1Ra基因(IL-1RN)的多态性表现为数目可变的串联重复(variable number of tandem repeat, VNTR)。IL-1RN的VNTR可影响IL-1Ra mRNA表达量。当IL-1Ra mRNA呈低表达时易于激

发特发性肺间质纤维化^[26]。另外还发现, IL-1RN的VNTR可能与帕金森相关^[27]。IL-1RN可能成为未来特异性治疗特定疾病的理想靶点。这种治疗方案有特异性强、毒副作用小等特点。但是, 在使用IL-1RN为治疗方案时, 首要条件是要详细了解IL-1RN分子的功能、它与其他基因的相互作用及环境因素对于其发展的影响, 并对这些资料进行综合分析以制定特异性方案, 提高其治疗的特异性, 减小毒副作用^[26]。

3.2 IL-36Ra

IL-36Ra的氨基酸序列和IL-1Ra的氨基酸序列有44%的同源性, 是IL-36 α 、IL-36 β 及IL-36 γ 的受体拮抗剂。IL-36Ra具有与其他IL-1家族成员相似的 β 三叶草结构, 且具有保守的疏水核心。它的拮抗机制与IL-1Ra类似: 即IL-36Ra与IL-1Rrp2结合, 形成了一个功能信号复合体发挥其拮抗效应。IL-36Ra蛋白从其N-端Val-2起开始有拮抗活性, 能够抑制IL-36 α 、IL-36 β 和IL-36 γ 与其受体(IL-36R)结合, 其Val-2位于所有IL-1家族成员N-端的一个共有的A-X-Asp保守重复序列的第9个氨基酸。IL-36Ra拮抗剂活性取决于其N-端蛋氨酸的切除^[28]。在天然免疫与适应性免疫中, IL-36R配体在刺激辅助T细胞反应中起关键作用。IL-36Ra与很多炎症性疾病相关, 如家族性脓疱型银屑病是由于IL-36RN基因发生隐性纯合突变^[29], 其编码IL-36Ra突变蛋白, 该突变蛋白未能阻断IL-36的信号通路而产生皮肤炎症性疾病。研究还发现, 小鼠皮肤中IL-36的过度表达会导致出现类似于人类牛皮癣的症状, 而当缺乏IL-36的自然拮抗剂IL-36Ra时, 表现为不同的、更为严重的脓疱性银屑病。所以, 通过IL-36Ra来抑制人皮肤的IL-36与IL-36R的结合是改善银屑病炎症的理想治疗途径。IL-36Ra在大脑中具有抗炎作用, 有实验证明IL-36Ra能够使海马中的IL-4表达量上升, 而IL-4产生于神经胶质细胞, 并且需要IL-36Ra和单一免疫球蛋白白细胞介素1受体相关蛋白(SIGIRR)/Toll样IL-1R8(TIR8)的相互作用。所以, IL-36Ra和SIGIRR/TIR8的相互作用可以诱导产生IL-4而介导抗炎作用^[3]。

3.3 IL-38

近年来研究发现, 机体存在一种新型的不同于T-helper1(Th1)和Th2型的CD4⁺T细胞, 因该细胞群特异性产生IL-17, 所以命名为Th17细胞。该类细胞由天然T细胞前体分化而来, 分化成熟的Th17细胞

可以分泌IL-17和IL-22等多种细胞因子, 具有独立分化和发育的调节机制, 在多种自身免疫性疾病中发挥重要作用。Th17细胞与系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性硬化、银屑病、炎症性肠病、自身免疫性甲状腺疾病等均有一定的相关性^[30]。Veerdonk等^[3]通过阻断IL-1R、IL-18R及IL-36R等信号通路来研究IL-38对Th17细胞因子的作用, 发现IL-38对Th17细胞因子的影响与阻断IL-1R和IL-36R通路对Th17细胞因子产生的影响是类似的, 即IL-38具有类似IL-36Ra的功能, 能抑制IL-22和IL-17的产生。

IL-38基因多态性与银屑病关节炎和强直性脊柱炎密切相关^[31-33], 证明IL-38在这些炎症性疾病中有一定的作用。在银屑病关节炎和强直性脊柱炎患者的外周血中, Th17细胞明显增加^[12,34-39], 且Th17细胞产生量的多少与IL-17有紧密的联系^[39]。对人外周血分离细胞进行体外刺激实验中发现, 白色念珠菌可刺激单核细胞(PBMCs)产生IL-17和IL-22, 加入IL-38时能使IL-17和IL-22的表达量减少, 减少这些前炎症因子对组织的刺激。但研究发现, IL-38的这种抑制作用只有在低浓度时表现出来, 高浓度呈现相反的作用^[3]。

IL-36Ra有与IL-38类似的作用, 也能抑制由念珠菌属引起的Th17相关细胞因子的产生^[3]。IL-38和IL-36Ra作用的共同机制是通过特异性结合细胞表面特定的IL-36R而抑制IL-17和IL-22的产生。IL-36Ra与IL-38一样, 没有典型受体拮抗剂的效应。IL-38和IL-36Ra都可减少由IL-36 γ 刺激PBMCs产生的IL-8。IL-8为趋化因子, 可趋化中性粒细胞和T淋巴细胞进入组织, 导致机体局部炎症反应。IL-38和IL-36Ra都可减少PBMCs中前炎症因子的产生^[3,40], 而在LPS刺激的树突状细胞中, 它们却使IL-6显著增多^[3]。IL-6可作为前炎症因子发挥介导炎症的作用, 也可作为抗炎因子发挥抑制炎症的作用。如在烧伤或其他组织损伤等导致的炎症中, IL-6发挥重要抗炎作用。

IL-1Ra拮抗活性的剂量效应与IL-38相似, 表现为一个典型的拮抗剂作用, 即浓度越高对于产生IL-22的抑制作用越强^[3]。虽然IL-38与IL-36Ra、IL-1Ra有相似作用, 但是与IL-1Ra相比, IL-38和IL-36Ra都不是典型的受体拮抗剂, 即它们只有在高浓度时发挥拮抗剂作用, 而低浓度时可能抑制辅助受体结合。所以认为IL-38和IL-36Ra都为部分受体拮抗剂。

4 展望

IL-1家族成员与很多炎症性疾病相关联,目前明确具有抗炎作用的因子只有IL-37一种,IL-1Ra和IL-36Ra表现为受体拮抗剂活性,而其他大多数成员起促炎症作用。IL-38可减少IL-17、IL-22和IL-8等前炎症因子的产生,所以IL-38也可能作为一种抗炎细胞因子在炎症性疾病中发挥作用。与IL-38有类似拮抗作用的IL-1Ra和IL-36Ra分别被证明参与关节炎或牛皮癣等疾病。研究也已证明IL-38的特异性受体是IL-36R,所以IL-38与IL-36介导的相关炎症性疾病可能有密切关联。

关于IL-38的相关信号通路尚未明确,有待于进一步研究。它在相关疾病中的作用及机制也有待进一步阐明。对于IL-38在各种炎症疾病中的作用及机制、信号通路等的研究将可能成为预防炎症、自身免疫性疾病的一个新方向,并可为临床药物的研究及开发奠定理论基础。

参考文献 (References)

- Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* 2011; 117(14): 3720-32.
- Dinarello C, Arend W, Sims J, Smith D, Blumberg H, O'neill L, *et al.* IL-1 family nomenclature. *Nat Immunol* 2010; 11(11): 973.
- van de Veerdonk FL, Stoekman AK, Wu G, Boeckermann AN, Azam T, Netea MG, *et al.* IL-38 binds to the IL-36 receptor and has biological effects on immune cells similar to IL-36 receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(8): 3001-5.
- Lin H, Ho AS, Haley-Vicente D, Zhang J, Bernal-Fussell J, Pace AM, *et al.* Cloning and characterization of IL-1HY2, a novel interleukin-1 family member. *J Biol Chem* 2001; 276(23): 20597-602.
- Bensen JT, Dawson PA, Mychaleckyj JC, Bowden DW. Identification of a novel human cytokine gene in the interleukin gene cluster on chromosome 2q12-14. *J Interferon Cytokine Res* 2001; 21(11): 899-904.
- Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol* 2007; 149(2): 217-25.
- Charles BA, Doumatey A, Huang H, Zhou J, Chen G, Shriner D, *et al.* The roles of IL-6, IL-10, and IL-1RA in obesity and insulin resistance in African-Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(12): E2018-22.
- Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, Palmer BE, Bufler P, Dinarello CA. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. *Nat Immunol* 2010; 11(11): 1014-22.
- Carriere V, Roussel L, Ortega N, Lacorre DA, Americh L, Aguilard 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 USA* 2007; 104(1): 282-7.
- Nicklin MJ, Barton JL, Nguyen M, Fitzgerald MG, Duff GW, Kornman K. A sequence-based map of the nine genes of the human interleukin-1 cluster. *Genomics* 2002; 79(5): 718-25.
- Kumar S, McDonnell PC, Lehr R, Tierney L, Tzimas MN, Griswold DE, *et al.* Identification and initial characterization of four novel members of the interleukin-1 family. *J Biol Chem* 2000; 275(14): 10308-14.
- Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(6): 1647-56.
- Xu F, Cheng S, Luo Y. DRB1 gene bioinformatics analysis of Sheep. *Biotechnology Bulletin* 2011; (1): 113-8.
- Geourjon C, Deleage G. SOPMA: Significant improvements in protein secondary structure prediction by consensus prediction from multiple alignments. *Comput Appl Biosci* 1995; 11(6): 681-4.
- Busfield SJ, Comrack CA, Yu G, Chickering TW, Smutko JS, Zhou H, *et al.* Identification and gene organization of three novel members of the IL-1 family on human chromosome 2. *Genomics* 2000; 66(2): 213-6.
- Smith DE, Renshaw BR, Ketchem RR, Kubin M, Garka KE, Sims JE. Four new members expand the interleukin-1 superfamily. *J Biol Chem* 2000; 275(2): 1169-75.
- Towne JE, Garka KE, Renshaw BR, Virca GD, Sims JE. Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 signal through IL-1Rrp2 and IL-1RAcP to activate the pathway leading to NF-kappaB and MAPKs. *J Biol Chem* 2004; 279(14): 13677-88.
- Ding C, Zhao L, Sun Y, Li L, Xu Y. Interleukin-1 receptor antagonist polymorphism (rs2234663) and periodontitis susceptibility: A meta-analysis. *Arch Oral Biol* 2012; 57(6): 585-93.
- Fichorova RN, Lai JJ, Schwartz JL, Weiner DH, Mauck CK, Callahan MM. Baseline variation and associations between subject characteristics and five cytokine biomarkers of vaginal safety among healthy non-pregnant women in microbicide trials. *Cytokine* 2011; 55(1): 134-40.
- Hosgood HD, Purdue MP, Wang SS, Zheng T, Morton LM, Lan Q, *et al.* A pooled analysis of three studies evaluating genetic variation in innate immunity genes and non-Hodgkin lymphoma risk. *Br J Haematol* 2011; 152(6): 721-6.
- Xue H, Lin B, Ni P, Xu H, Huang G. Interleukin-1B and interleukin-1 RN polymorphisms and gastric carcinoma risk: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(10): 1604-17.
- Persson C, Canedo P, Machado JC, El-Omar EM, Forman D. Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: A HuGE systematic review and meta-analyses. *Am J Epidemiol* 2011; 173(3): 259-70.
- Kerkhof HJ, Doherty M, Arden NK, Abramson SB, Attur M, Bos SD, *et al.* Large-scale meta-analysis of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms on risk of radiographic hip and knee osteoarthritis and severity of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19(3): 265-71.
- Peleteiro B, Lunet N, Carrilho C, Duraes C, Machado JC, La Vecchia C, *et al.* Association between cytokine gene polymorphisms and gastric precancerous lesions: Systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(3): 762-76.
- Corleto VD, Pagnini C, Margagnoni G, Guagnozzi D, Torre MS, Martorelli M, *et al.* IL-1beta-511 and IL-1RN*2 polymorphisms

- in inflammatory bowel disease: An Italian population study and meta-analysis of European studies. *Dig Liver Dis* 2010; 42(3): 179-84.
- 26 Korthagen NM, van Moorsel CH, Kazemier KM, Ruven HJ, Grutters JC. IL1RN genetic variations and risk of IPF: A meta-analysis and mRNA expression study. *Immunogenetics* 2012; 64(5): 371-7.
- 27 Chu K, Zhou X, Luo BY. Cytokine gene polymorphisms and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Can J Neurol Sci* 2012; 39(1): 58-64.
- 28 Towne JE, Renshaw BR, Douangpanya J, Lipsky BP, Shen M, Gabel CA, *et al.* Interleukin-36 (IL-36) ligands require processing for full agonist (IL-36alpha, IL-36beta, and IL-36gamma) or antagonist (IL-36Ra) activity. *J Biol Chem* 2011; 286(49): 42594-602.
- 29 Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, *et al.* Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2011; 365(7): 620-8.
- 30 Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: Regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* 2010; 10(2): 89-102.
- 31 Rahman P, Sun S, Peddle L, Snelgrove T, Melay W, Greenwood C, *et al.* Association between the interleukin-1 family gene cluster and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(7): 2321-5.
- 32 Chou CT, Timms AE, Wei JC, Tsai WC, Wordsworth BP, Brown MA. Replication of association of IL1 gene complex members with ankylosing spondylitis in Taiwanese Chinese. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(8): 1106-9.
- 33 Guo ZS, Li C, Lin ZM, Huang JX, Wei QJ, Wang XW, *et al.* Association of IL-1 gene complex members with ankylosing spondylitis in Chinese Han population. *Int J Immunogenet* 2010; 37(1): 33-7.
- 34 Bowness P, Ridley A, Shaw J, Chan AT, Wong-Baeza I, Fleming M, *et al.* Th17 cells expressing KIR3DL2⁺ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol* 2011; 186(4): 2672-80.
- 35 Mei Y, Pan F, Gao J, Ge R, Duan Z, Zeng Z, *et al.* Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2011; 30(2): 269-73.
- 36 Wendling D. IL-23 and IL-17 in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2010; 30(11): 1547.
- 37 Wang X, Lin Z, Wei Q, Jiang Y, Gu J. Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2009; 29(11): 1343-7.
- 38 Jandus C, Bioley G, Rivals JP, Dudler J, Speiser D, Romero P. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum* 2008; 58(8): 2307-17.
- 39 Leipe J, Grunke M, Dechant C, Reindl C, Kerzendorf U, Schulze-Koops H, *et al.* Role of Th17 cells in human autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(10): 2876-85.
- 40 Vigne S, Palmer G, Lamacchia C, Martin P, Talabot-Ayer D, Rodriguez E, *et al.* IL-36R ligands are potent regulators of dendritic and T cells. *Blood* 2011; 118(22): 5813-23.