



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

## ROLA INTERLEUKINY 1 $\alpha$ W PROCESIE PRZEBUDOWY BARIERY KREW-JĄDRO

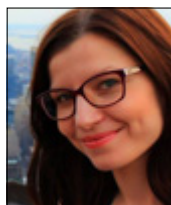
### THE ROLE OF INTERLEUKIN 1 $\alpha$ IN BLOOD-TESTIS BARRIER REMODELING

Katarzyna Chojnacka, Barbara Bilińska

Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, ul. Gronostajowa 9, 30-087 Kraków

autor do korespondencji/corresponding author: Katarzyna Chojnacka, Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, ul. Gronostajowa 9, 30-087 Kraków; tel. +48 12 664 5027, [kasia.chojnacka87@gmail.com](mailto:kasia.chojnacka87@gmail.com)

Otrzymano/received: 17.12.2017. Zaakceptowano/accepted: 30.12.2017



**Katarzyna Chojnacka** – dr n. biol., absolwentka Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Pierwszy autor i współautor 15 publikacji naukowych dotyczących hormonalnej i strukturalnej kontroli czynności komórek męskiego układu rozrodczego. Laureatka licznych stypendiów i nagród, m.in. stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) dla doktorantów i stypendium MNiSW dla wybitnych młodych naukowców oraz laureatka nagrody dla młodych polskich naukowców w andrologii im. Prof. Michała Bokińca, za osiągnięcia naukowe w 2016 r. Obecnie naukowo związana z Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego, gdzie realizuje własny projekt badawczy.

**Katarzyna Chojnacka** – PhD in biological sciences, graduated from the Jagiellonian University in Cracow. First author and co-author of 15 original papers describing hormonal and structural regulation of male reproductive system. Laureate of numerous scholarships and awards, including Minister of Science and Higher Education scholarship for PhD students and Minister of Science and Higher Education scholarship for outstanding young scientists as well as laureate of award named by prof. Michal Bokiniec for the young polish scientist in andrology for 2016. Currently, she is scientifically connected with the Center of New Technologies at the University of Warsaw, where she conducts her own research project.

#### Streszczenie

Interleukina 1 $\alpha$  jest cytokiną prozapalną odgrywającą ważną rolę w utrzymaniu odporności wrodzonej, a także w utrzymaniu prawidłowej homeostazy tkankowej. Interleukina 1 $\alpha$  ulega konstytutywnej ekspresji w gonadzie męskiej i jest kluczowym regulatorem funkcjonowania bariery krew-jądro. Głównym komponentem bariery krew-jądro jest zlokalizowany pomiędzy komórkami Sertoliego kompleks połączeń międzykomórkowych, który chroni antygenowo obce haploidalne komórki germinalne przed układem immunologicznym ustroju, uniemożliwiając w ten sposób produkcję przeciwciał przeciwplemnikowych. Mimo to, bariera krew-jądro musi ulegać przejściowemu otwarciu, aby umożliwić pasaż komórek germinalnych do apikalnej części nabłonka plemnikotwórczego i ich uwolnienie do światła kanalika plemnikotwórczego. Przedstawiona praca przeglądowa podsumowuje bieżącą wiedzę na temat roli interleukiny 1 $\alpha$  w gonadzie męskiej i podkreśla nowe interesujące odkrycia, które pokazują, że interleukina 1 $\alpha$  jest kluczową cytokiną w procesie przebudowy bariery krew-jądro.

**Słowa kluczowe:** Interleukina 1, bariera krew-jądro, połączenia międzykomórkowe

## Abstract

Interleukin 1 $\alpha$  is a pro-inflammatory cytokine with an important role in innate immunity, as well as in maintaining normal tissue homeostasis. Interleukin 1 $\alpha$  is constitutively expressed in the male gonad and plays key role in the regulation of blood–testis barrier in the seminiferous epithelium. Blood–testis barrier is formed by cell junctions between adjacent Sertoli cells and protects developing antigenic foreign germ cells against the immune system, thus preventing the production of antisperm antibodies. Still, the blood–testis barrier must be transiently opened to allow the entry of spermatocytes into the adluminal compartment of the seminiferous epithelium for further development and spermiation. This review summarizes current knowledge about the role of interleukin 1 $\alpha$  in the male gonad and highlights new interesting findings that show interleukin 1 $\alpha$  as a key cytokine involved in the remodelling of the blood–testis barrier.

**Key words:** Interleukin 1, blood–testis barrier, cell junctions

## Skróty / Abbreviations

Arp2/3 – białko związane z aktyną 2/3 (ang. *actin related protein 2/3*), bES – bazalne specjalizacje powierzchniowe (ang. *basal ectoplasmic specialization*), BTB – bariera krew–jądro (ang. *blood–testis barrier*), CAPS – okresowe zespoły zależne od białka kriopiryny (ang. *cryopyrin-associated periodic syndromes*), Eps8 – substrat 8 dla kinazy receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor kinase substrate 8*), ERK1/2 – kinaza 1 oraz kinaza 2 aktywowane sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ang. *extracellular signal-regulated kinase 1/2*), GJ – połączenia szczelinowe (ang. *gap junctions*), hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorion gonadotropin*), IKK – kinaza inhibitora czynnika transkrypcyjnego NF $\kappa$ B (ang. *inhibitor of NF $\kappa$ B kinase*), IL-1 – interleukina 1 (ang. *interleukin 1*), IL-1 $\alpha$  – interleukina 1 $\alpha$  (ang. *interleukin 1 $\alpha$* ), IL-1 $\alpha$  – gen kodujący interleukinę 1 $\alpha$  (ang. *interleukin 1 $\alpha$  gene*), IL-1 $\beta$  – interleukina 1 $\beta$  (ang. *interleukin 1 $\beta$* ), IL-1 $\beta$  – gen kodujący interleukinę 1 $\beta$  (ang. *interleukin 1 $\beta$  gene*), IL-1R1 – receptor IL-1 typu 1 (ang. *IL-1 receptor type I*), IL-1R2 – receptor IL-1 typu 2 (ang. *IL-1 receptor type II*), IL-1Ra – antagonist receptor IL-1 (ang. *IL-1 receptor antagonist*), IL-1RACp – cząsteczka zasocjowana z receptorem IL-1 (ang. *IL-1 receptor accessory protein*), IL-6 – interleukina 6 (ang. *interleukin 6*), IL-8 – interleukina 8 (ang. *interleukin 8*), IL-18 – interleukina 18 (ang. *interleukin 18*), IL-33 – interleukina 33 (ang. *interleukin 33*), IL-36 $\alpha$  – interleukina 36 $\alpha$  (ang. *interleukin 36 $\alpha$* ), IL-36 $\beta$  – interleukina 36 $\beta$  (ang. *interleukin 36 $\beta$* ), IL-36 $\gamma$  – interleukina 36 $\gamma$  (ang. *interleukin 36 $\gamma$* ), IL-36Ra – antagonist receptora IL-36 (ang. *IL-36 receptor antagonist*), IL-37 – interleukina 37 (ang. *interleukin 37*), IL-38 – interleukina 38 (ang. *interleukin 38*), IRAK – kinaza zasocjowana z receptorem IL-1 (ang. *IL-1 receptor-associated kinase*), I $\kappa$ B inhibitor czynnika jądrowego  $\kappa$ B (ang. *inhibitor of nuclear factor  $\kappa$ B*), JNK – kinaza c-Jun N-terminalna (ang. *cJun N-terminal kinase*); kDa – kilo daltony (ang. *kilo dalton*), LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*), MAPK – kinazy białkowe aktywowane mitogenem (ang. *mitogen-activated protein kinases*), MyD88 – białko różnicowania szpiku 88 (ang. *Myeloid differentiation primary response 88*), NF- $\kappa$ B – czynnik jądrowy  $\kappa$ B (ang. *nuclear factor  $\kappa$ B*), NLS – sygnał lokalizacji jądrowej (ang. *nuclear localization signal*), pro-IL-1 – prekursorowa postać interleukiny 1 (ang. *pro-interleukin 1*), pro-IL-1 $\alpha$  – prekursorowa postać interleukiny 1 (ang. *pro-interleukin 1 $\alpha$* ), pro-IL-1 $\beta$  – prekursorowa postać interleukiny 1 (ang. *pro-interleukin 1 $\beta$* ), sIL-1R2 – rozpuszczalna postać receptora IL-1 typu 2 (ang. *soluble type 2 IL-1 receptor*), sIL-1RACp – rozpuszczalna postać cząsteczki zasocjowanej z receptorem IL-1 (ang. *soluble IL-1 receptor accessory protein*), P – fosforylacja (ang. *phosphorylation*) TAK-1 – kinaza 1 aktywowana transformującym czynnikiem wzrostu  $\beta$  (ang. *transforming growth factor  $\beta$  activated protein kinase 1*), TIR – domena receptora toll/interleukiny 1 (ang. *toll/Interleukin-1 receptor domain*), TGF- $\beta$  – transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (ang. *transforming growth factor  $\beta$* ); TJ – połączenia ścisłe (ang. *tight junctions*), TNF- $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), TRAF-6 – czynnik 6 zasocjowany z receptorem TNF (ang. *TNF receptor-associated factor 6*), Ub – ubikwityna (ang. *ubiquitin*), ZO-1 – białko-1 obwódki zamykającej (ang. *zonula occludens-1 protein*)

## Wprowadzenie

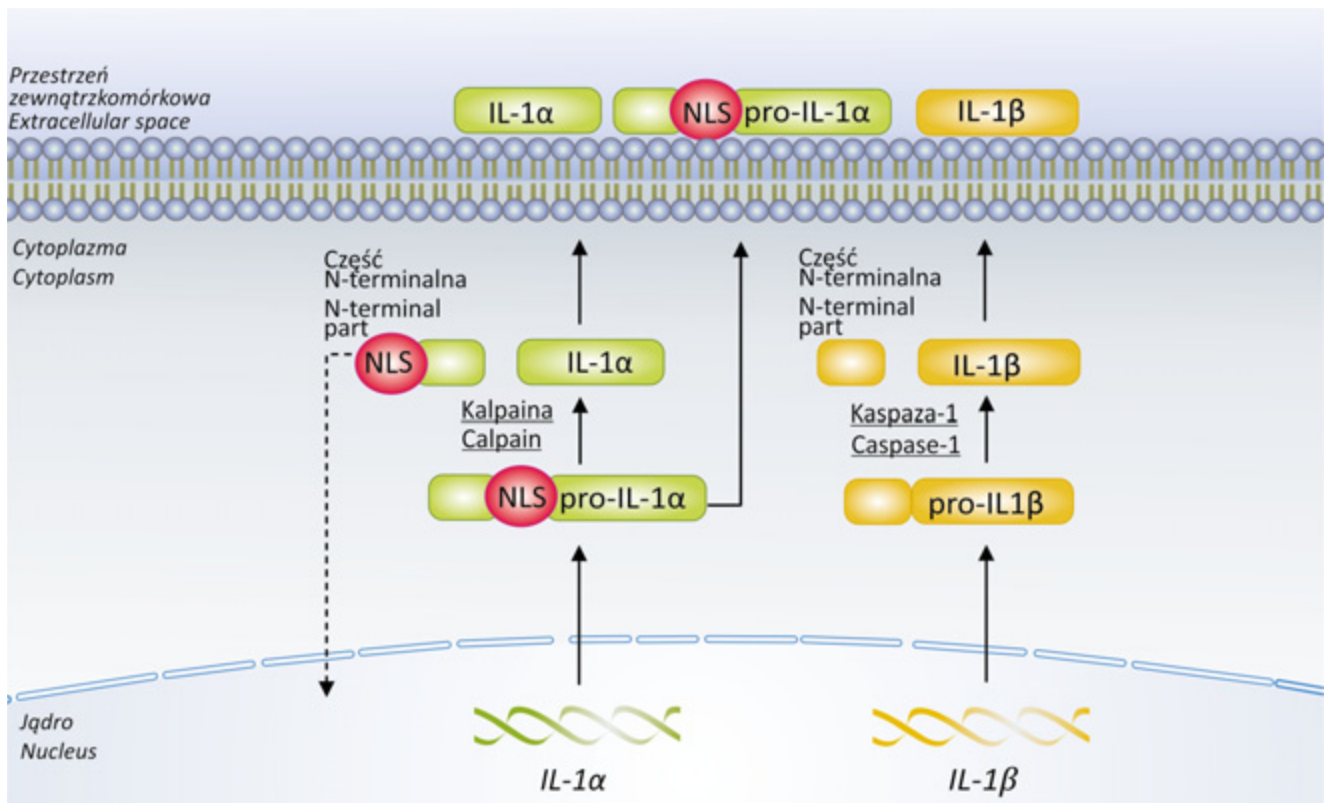
Spermatogeneza jest złożonym, zsynchronizowanym w czasie i precyzyjnie regulowanym procesem, którego celem jest produkcja plemników, haploidalnych komórek zawierających połowę materiału genetycznego spermatogonii. Coraz liczniejsze badania prowadzone w ostatnich latach wskazują na udział białek z rodziny cytokin interleukiny 1 (IL-1, ang. *interleukin 1*) w lokalnej kontroli czynności gonady męskiej. System IL-1 w jądrze obejmuje prekursorową postać interleukiny 1 (pro-IL-1 $\alpha$ , ang. *pro-interleukin 1 $\alpha$* ), interleukinę 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ , ang. *interleukin 1 $\alpha$* ), prekursorową postać interleukiny 1 $\beta$  (pro-IL-1 $\beta$ , ang. *pro-interleukin 1 $\beta$* ), interleukinę 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ , ang. *interleukin 1 $\beta$* ), receptor dla IL-1 typu 1 (IL-1R1, ang. *IL-1 receptor type I*), oraz typu 2 (IL-1R2, ang. *IL-1 receptor type 2*), a także antagonistę receptorów IL-1 (IL-1Ra, ang. *IL-1 receptor antagonist*) (Dinarello, 1997).

## Układ IL-1

Interleukina 1 jest centralnym mediatorem odporności wrodzonej i stanu zapalnego. Wywołuje wiele procesów fizjologicznych, takich jak stymulacja proliferacji limfocytów T, różnicowanie limfocytów B, synteza białek ostrej fazy, infiltracja leukocytów w miejscach zakażeń i gorączka (Dinarello, 1997, 2009; Garlanda i wsp., 2013). Mnogość procesów, w których uczestniczy IL-1, wskazuje na jej kluczowe znaczenie w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Do rodziny cytokin IL-1 obecnie zalicza się 11 białek obejmujących zarówno cząsteczki agonistyczne, (IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ ), które mogą aktywować sygnalizację za pośrednictwem receptora, jak i cząsteczki antagonistyczne (IL-1Ra, IL-36Ra, IL-38) oraz cytokinę przeciwzapalną, IL-37 (Dinarello, 2009). Najlepiej zbadanymi białkami z tej rodziny są IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$ . Ze względu na podobną aktywność biologiczną

i przekaz sygnału z udziałem tego samego receptora dla IL-1, IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  początkowo opisywane były jako jedna, ta sama cytokina. W późniejszym okresie białka te okazały się być jednak kodowane przez dwa odrębne geny (March i wsp., 1985). Obie cytokiny – IL-1 $\alpha$  jak i IL-1 $\beta$  – są produkowane w formie prekursorów białkowych o masie cząsteczkowej 31-kDa (pro-IL-1) i wydzielane jako dojrzałe 17-kDa białka (Dinarello, 1996). W badaniach *in vitro* z użyciem rekombinowanych dojrzałych białek udowodniono, że IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  wykazują podobne efekty biologiczne, jednak w badaniach *in vivo* wyrażają odmienne role fizjologiczne i mechanizmy regulacyjne. Na przykład IL-1 $\beta$  musi być przetwarzana w dojrzałe białko dla uzyskania optymalnej aktywności, zaś IL-1 $\alpha$  wykazuje aktywność zarówno jako forma dojrzała, jak i prekursorowa, co częściowo jest związane ze zdolnością pro-IL-1 $\alpha$  do wiązania z IL-1R1 (Mosley i wsp., 1987) (rycina 1). Ponadto IL-1 $\alpha$  posiada sygnał lokalizacji jądrowej (NLS, ang. *nuclear localisation signal*), dzięki czemu może ulegać translokacji do jądra komórkowego i działać jako czynnik transkrypcyjny (Wessendorf i wsp., 1993). Obie cytokiny różnią się również sposobem aktywacji. Prekursorowa postać interleukiny 1 $\alpha$  jest przetwarzana przez kalpainę (Kobayashi i wsp., 1990), podczas gdy w dojrzewaniu pro-IL-1 $\beta$  zaangażowana jest kaspaza-1 (dawniej znana jako

enzym konwertujący IL-1 $\beta$ ) (Thornberry i wsp., 1992). Myszy pozbawione kaspazy-1 charakteryzuje brak dojrzewania pro-IL-1 $\beta$  i IL-18 (Kuida i wsp., 1995; Li i wsp., 1995). Wiadomo, że do aktywacji kaspazy-1 niezbędne jest utworzenie wielobiałkowego kompleksu zwanego inflamasomem (Franchi i wsp., 2009). Badania prowadzone w ostatnich latach wykazały także, że aktywacja inflamasomów indukuje nie tylko sekrecję IL-1 $\beta$ , lecz również wydzielanie IL-1 $\alpha$  (Fettelschoss i wsp., 2011; Gross i wsp., 2012; Yazdi i Drexler, 2013). Obie cytokiny różnią się także miejscem wytwarzania: IL-1 $\alpha$  jest syntetyzowana przez monocyty, makrofagi, neutrofile, limfocyty, komórki gębowe, keratynocyty, komórki śródbłonna, podczas gdy IL-1 $\beta$  głównie przez monocyty. Co istotne IL-1 $\alpha$  jest związana z błoną komórek produkujących ją i działa lokalnie, podczas gdy IL-1 $\beta$  jest wydzielana do krwi i ma działanie ogólnoustrojowe (Sims i Smith, 2010). Ponieważ IL-1 jest cytokiną prozapalną, została najlepiej zbadana i opisana w odniesieniu do patologicznych stanów zapalnych takich jak ostre uszkodzenie płuc (Ganter i wsp., 2008), zapalenie kości i stawów (Novakofski i wsp., 2009) czy autoimmunologiczne choroby tarczycy (Nilsson i wsp., 1998). Pomimo natury prozapalnej IL-1 podtyp  $\alpha$  tej cytokiny ma również pozytywne funkcje fizjologiczne. W wielu tkankach, takich jak skóra



Ryc. 1. Schemat przedstawiający szlak sygnalizacji wewnętrzkomórkowej wywołanej interleukiną 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) i interleukiną 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Obydwie cytokiny są syntetyzowane jako białka prekursorowe (pro-IL1 $\alpha$  i pro-IL1 $\beta$ ), które podlegają obróbce proteolitycznej odpowiednio przez kalpainę oraz kaspazę-1. Dodatkowo IL-1 $\alpha$  zawiera sygnał lokalizacji jądrowej (NLS), który umożliwia translokację N-końcowej części IL-1 $\alpha$  do jądra komórkowego. IL-1 $\alpha$  – gen kodujący interleukinę 1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  – gen kodujący interleukinę 1 $\beta$

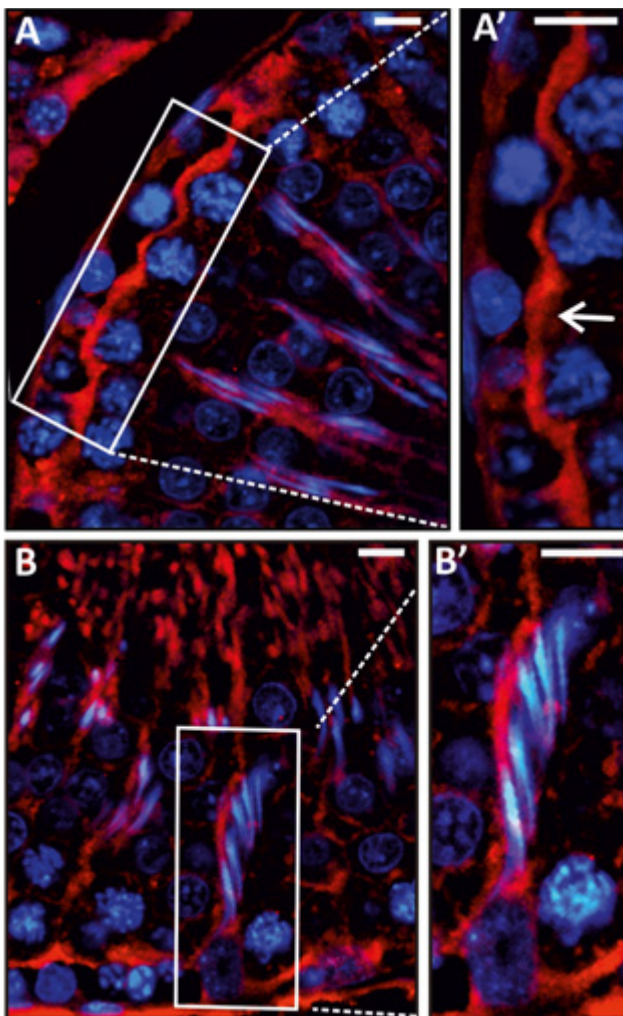
Fig. 1. Figure representing the intracellular signaling pathway induced by interleukin 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) and interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Both cytokines are synthesized as precursor proteins (pro-IL1 $\alpha$  and pro-IL1 $\beta$ ), which then undergo proteolytic cleavage by calpain and caspase-1, respectively, to produce the mature active forms. In addition, nuclear translocation of the cleaved N-terminal pro-peptide of IL-1 $\alpha$  that retains its nuclear localization signal (NLS) elicits biological functions. IL-1 $\alpha$  – interleukin 1 $\alpha$  gene, IL-1 $\beta$  – interleukin 1 $\beta$  gene

i śródbłonek wykazano konstytutywną ekspresję IL-1 $\alpha$  (ale nie IL-1 $\beta$ ), gdzie działa jako autokryny czynnik wzrostu, uczestnicząc w zachowaniu prawidłowej homeostazy tkankowej (Dinarelli, 1996, 2009).

## System IL-1 w gonadzie męskiej

Komórki gonady męskiej wykazują ekspresję IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  (Gustafsson i wsp., 2002; Haugen i wsp., 1994; Jonsson i wsp., 1999), dwóch typów receptorów dla tych cytokin (IL-1R1 i IL-1R2) (Gomez i wsp., 1997) oraz ich antagonisty IL-1Ra (Rozwadowska i wsp., 2007). W nabłonku plemnikotwórczym stwierdza się głównie ekspresję IL-1 $\alpha$  (Sarkar i wsp., 2008) (rycina 2), zaś w tkance interstycjalnej przeważa IL-1 $\beta$  (Rozwadowska i wsp., 2007). Technika hybrydyzacji *in situ* wykazano zależną od wieku ekspresję IL-1 $\alpha$ . W komórkach Sertoliego zwierząt powyżej 20. dnia życia

transkrypty dla IL-1 $\alpha$  wykryto we wszystkich stadiach cyklu nabłonka plemnikotwórczego z wyjątkiem VII (Jonsson i wsp., 1999; Wahab-Wahlgren i wsp., 2000). Chociaż komórki Sertoliego stanowią główne źródło ekspresji IL-1 $\alpha$ , to również komórki germinalne pozostają nie bez znaczenia. Wykazano bowiem, że u zwierząt pozbawionych komórek germinalnych na skutek eksperymentalnej ekspozycji na radiację lub bisulfan w komórkach Sertoliego nie wykryto transkryptu dla IL-1 $\alpha$  (Jonsson i wsp., 1999), co wskazuje na ważną rolę regulacyjną komórek germinalnych. W samych komórkach germinalnych ekspresję IL-1 $\alpha$  stwierdzili Haugen i wsp. (1994). Zarówno forma prekursorowa jak i dojrzała postać IL-1 $\alpha$  są wykrywane w ekstraktach całych jąder, w izolowanych kanalikach plemnikotwórczym oraz w płynie kanalikowym (Gustafsson i wsp., 2002). Jest to interesujące, gdyż IL-1 $\alpha$  jest bardzo rzadko wydzielana do ustroju (Dinarelli, 1996), a niewielka ilość wykrywana płynach ustrojowych jest następstwem uwalniania zawartości ciałek apoptotycznych obumierającej komórki (Berda-Haddad i wsp., 2011; Chen i wsp., 2007). Wykazano, że w warunkach hodowli *in vitro* głównym źródłem IL-1 $\alpha$  kanalików krętych są komórki Sertoliego, takiej aktywności nie wykazują natomiast komórki germinalne czy Leydiga interstycjum (Gerard i wsp., 1991; Syed i wsp., 1995). Poza dojrzałą 17 kDa formą oraz formą prekursorową o masie 31 kDa w jądrach stwierdza się również występowanie formy o masie 24 kDa, będącej produktem alternatywnego składania genu, w wyniku czego brakuje sekwencji kodujących aminokwasy procesowanych przez kalpainę. W doświadczeniach *in vitro* potwierdzono brak dojrzewania 24 kDa formy IL-1 $\alpha$  do formy 17 kDa. W przeciwieństwie do innych izoform (31 kDa pro-IL-1 $\alpha$  oraz 17 kDa IL-1 $\alpha$ ) postać 24 kDa nie hamuje indukowanej przez ludzką gonadotropinę kosmówkową (hCG, ang. *human chorion gonadotropin*) steroidogenezy w komórkach Leydiga (Sultana i wsp., 2000). Jak wspomniano wcześniej, IL-1 $\beta$  ulega ekspresji głównie w tkance interstycjalnej. Wykazano, że IL-1 $\beta$  stymuluje proliferację komórek Leydiga w hodowli *in vitro* (Svechnikov i wsp., 2003). Wczesne badania nad IL-1 i IL-1 $\alpha$  wykazały, że hamuje ona produkcję testosteronu przez komórki Leydiga (Hales, 1992; Lin i wsp., 1991; Mauduit i wsp., 1992), odmiennie od IL-1 $\beta$ , która według badań Verhoeven i wsp. (1988) stymuluje steroidogenezę w komórkach Leydiga. Wyraźne rozbieżności w uzyskanych danych mogą wynikać z odmiennych warunków eksperymentalnych lub metodologicznych. W komórkach Leydiga izolowanych od zwierząt 10–20-dniowych IL-1 $\beta$  prowadziła do zależnego od dawki nasilenia wbudowania 3H-tymidyny<sup>1</sup> do DNA (Khan i wsp., 1992). Wykazano także, że IL-1 $\alpha$  wpływa na inkorporację 3H-tymidyny, jednakże efekt ten był znacznie słabszy niż obserwowany dla IL-1 $\beta$ . Z drugiej strony IL-1 $\beta$  nie ma wpływu



Ryc. 2. Immunofluorescencyjna lokalizacja interleukiny 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) w nabłonku plemnikotwórczym jądra dorosłego szczura (własna dokumentacja fotograficzna). Interleukina 1 $\alpha$  ulega silnej ekspresji w komórkach Sertoliego w miejscu bariery krew-jądro (A, A') oraz w miejscu styku z komórkami germinalnymi (B, B'). Skala = 60  $\mu$ m

Fig. 2. Immunofluorescence localization of interleukin 1  $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) in the adult rat seminiferous epithelium (author's original images). Interleukin 1 $\alpha$  is highly expressed by Sertoli cells at the blood–testis barrier (A, A') as well as between Sertoli and germ cells (B, B'). Scale bar = 60  $\mu$ m.

1 3H-tymidyna – radioaktywnie znakowana tymidyna wykorzystywana do oceny proliferacji komórek (przyp. red.)

na wbudowywanie DNA do komórek Leydiga izolowanych od starszych zwierząt, co sugeruje, że odgrywa ona rolę w proliferacji komórek Leydiga u niedojrzałych płciowo szczurów (*Khan i wsp., 1992*). W gonadzie męskiej stwierdza się także ekspresję IL-1R1. Pomimo licznych doniesień o ważnej roli IL-1 w gonadzie męskiej, myszy z *knock-outem* genomowym receptora IL-1R1 nie wykazują odchylenia w poziomie stężenia testosteronu w osoczu oraz liczby plemników w najądrzu (*Cohen i wsp., 1998*). Nie wyklucza to jednak istotnej roli IL-1 w gonadzie męskiej, mogą istnieć bowiem alternatywne szlaki przekazu sygnału, uruchamiane jako mechanizm kompensacyjny w przypadku braku IL-1R1.

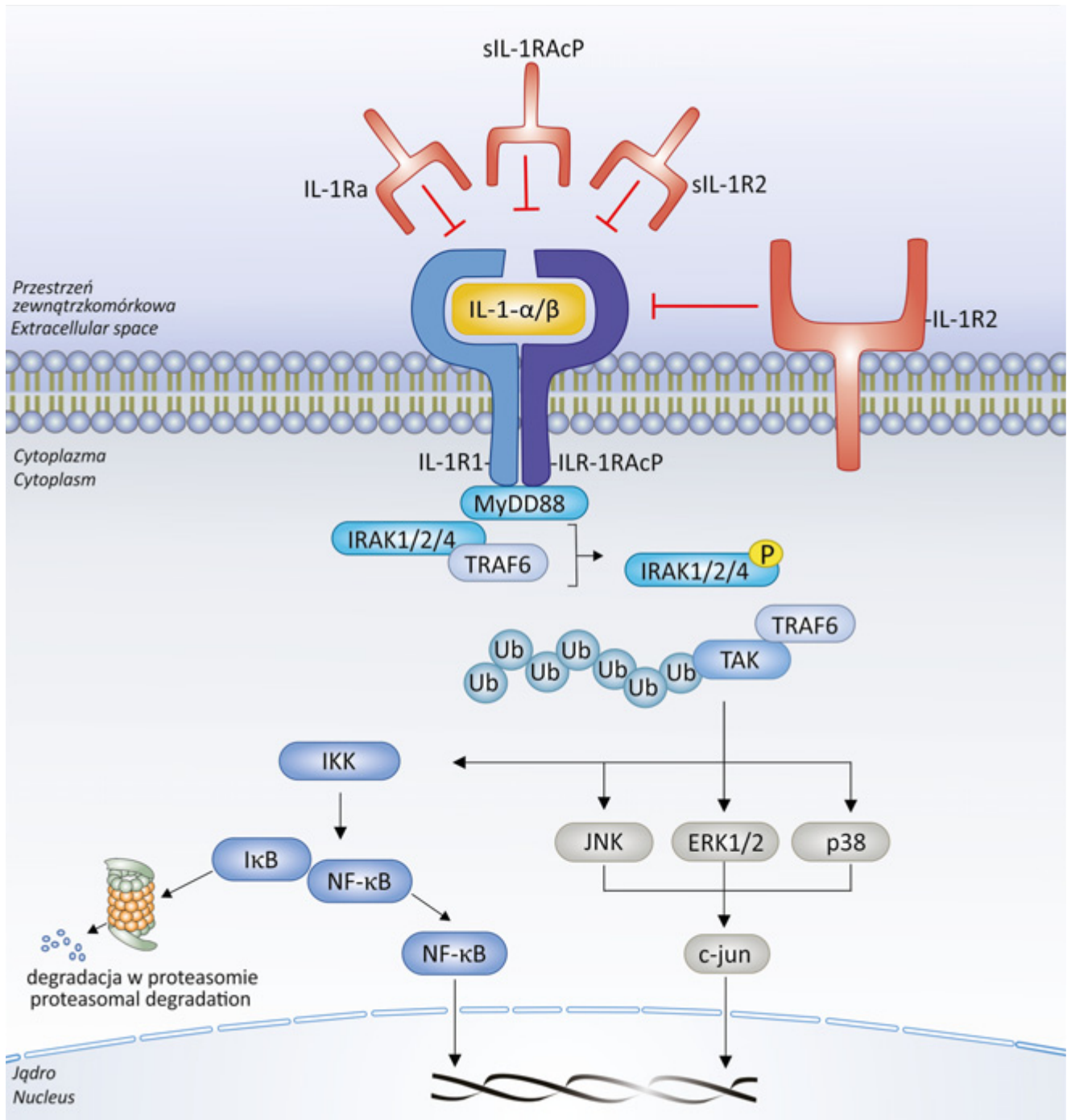
## ■ Sygnalizacja poprzez receptor dla IL-1

Receptory z rodziny IL-1 mają podobną budowę i zawierają charakterystyczną domenę TIR (ang. *Toll/IL-1R domain*) (*Barton i Medzhitov, 2003*). Dotychczas zidentyfikowano dwa receptory, które mają zdolność wiązania IL-1. Receptor typu I (IL-1R1) jest odpowiedzialny za przekazywanie efektów prozapalnych IL-1, podczas gdy receptor typu II (IL-1R2) działa jako receptor pułapka (ang. *decoy receptor*), tzn. wychwytuje IL-1, ale nie powoduje transdukcji sygnału do wnętrza komórki i w efekcie hamuje odpowiedzi na wydzielaną IL-1. Co więcej, pro-IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  mają zdolność do wiązania się z receptorem IL-1R1 na komórkach docelowych, co skutkuje zmianami konformacyjnymi receptora umożliwiającymi mu wiązanie koreceptora (IL-1RAcP, ang. *IL-1R accessory protein*) (rycina 3) (*Dower i wsp., 1986; Vigers i wsp., 1997*). Dalsza sygnalizacja wymaga ekspozycji domen TIR obecnych w cytoplazmatycznych ogonach IL-1R1 i IL-1RAcP, co prowadzi do rekrutacji białka adaptorowego MyD88 (ang. *Myeloid differentiation primary response 88*). Białko to rekrutuje kinazy związane z receptorem IL-1 (IRAK, ang. *interleukin-1 receptor-associated kinase*) (*Wesche i wsp., 1997*). W obrębie kompleksu sygnałowego IL-1R1 aktywność kinazy IRAK-4 promuje fosforylację i aktywację IRAK-1, która z kolei rekrutuje czynnik związany z receptorem czynnika martwicy nowotworu (TRAF-6, ang. *TNF receptor-associated factor 6*) (*Barton i Medzhitov, 2003*). Późniejsza dysocjacja tych kinaz z kompleksu receptorowego i rekrutacja dalszych, końcowych cząsteczek sygnałowych skutkuje aktywacją czynników jądrowych  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) i szlaków MAPK (ang. *mitogen-activated protein kinases*). Sygnalizacja poprzez receptor IL-1R jest modulowana przez inhibujące działanie IL-1Ra, IL-1R2, sIL-1R2 (ang. *soluble type 2 IL-1R*), sIL-1RAcP (ang. *soluble IL-1 receptor accessory protein*) (rycina 3). IL-1Ra jest kompetycyjnym antagonistą IL-1R1. Po przyłączeniu IL-1Ra do IL-1R1 nie jest on zdolny do zmiany swojej konformacji niezbędnej do rekrutowania koreceptora IL-1RAcP i dalszej transdukcji sygnału (*Sims, 2002*). Hamujące właściwości IL-1Ra zostały wykorzystane do leczenia pacjentów cierpiących

na reumatoidalne zapalenie stawów i choroby autoimmunologiczne, takie jak okresowe zespoły zależne od białka kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*). Pacjentom podaje się rekombinowane białko IL-1Ra, znane pod nazwą Anakinra (*Kone-Paut i Galeotti, 2014, Mertens i Singh, 2009*). Receptor IL-1R2 działa jako receptor pułapka, który hamuje odpowiedzi zapalne z udziałem IL-1. Dzieje się tak, gdyż w przeciwieństwie do IL-1R1 o masie cząsteczkowej 80 kDa, IL-1R2 jest mniejszym białkiem o wielkości 68 kDa, które zawiera tylko krótki 29-aminokwasowy koniec cytoplazmatyczny pozbawiony domeny TIR, a zatem jest niezdolny do przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych (*McMahan i wsp., 1991*). Stąd też, IL-1R2 wiąże IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  z wysokim powinowactwem, zaś IL-1Ra z co najmniej 100-krotnie niższym powinowactwem niż IL-1R1 (*Symons i wsp., 1995*). To niskie powinowactwo IL-1Ra do IL-1R2 powoduje, iż w krążeniu pozostaje więcej wolnego antagonisty, który może być wiązany przez IL-1R1. Istnieją więc dwa uzupełniające się mechanizmy hamowania sygnału IL-1 – poprzez działanie receptora pułapki oraz poprzez wiązanie antagonisty do IL-1R1. Oprócz formy związanej z błoną IL-1R2 występuje również jako rozpuszczalne białko (sIL-1R2). Jest ono wytwarzane przez cięcie proteolityczne w bliższym regionie zewnątrzkomórkowym, prowadząc do uwolnienia do krążenia zewnątrzkomórkowej domeny receptora, która podobnie jak postać dojrzała wiąże IL-1. Rozpuszczalny IL-1RAcP (sIL-1RAcP), który jest generowany przez alternatywne składanie zarówno u ludzi, jak i u myszy, zwiększa powinowactwo krążącego w krwiobiegu sIL-1R2 do IL-1 $\beta$  i IL-1 $\alpha$  (*Smith i wsp., 2003*). Podsumowując, warto zaznaczyć, iż wiedza o IL-1 $\alpha$  pozostaje niekompletna, ponieważ większość badań przeprowadzono na komórkach traktowanych rekombinowanymi, dojrzałymi białkami. W związku z tym udział sygnalizacji pro-IL-1 $\alpha$  w pozostałe nadal nieodkryty. Z tego powodu uzasadnione są dalsze badania, które pozwolą lepiej zrozumieć szlak dojrzewania IL-1 $\alpha$ , aktywność prekursora i dojrzałej IL-1 $\alpha$ , jak również umożliwią identyfikację nowych białek pośredniczących w regulowanej przez IL-1 $\alpha$  sygnalizacji.

## ■ Rola IL-1 $\alpha$ w nabłonku plemnikotwórczym

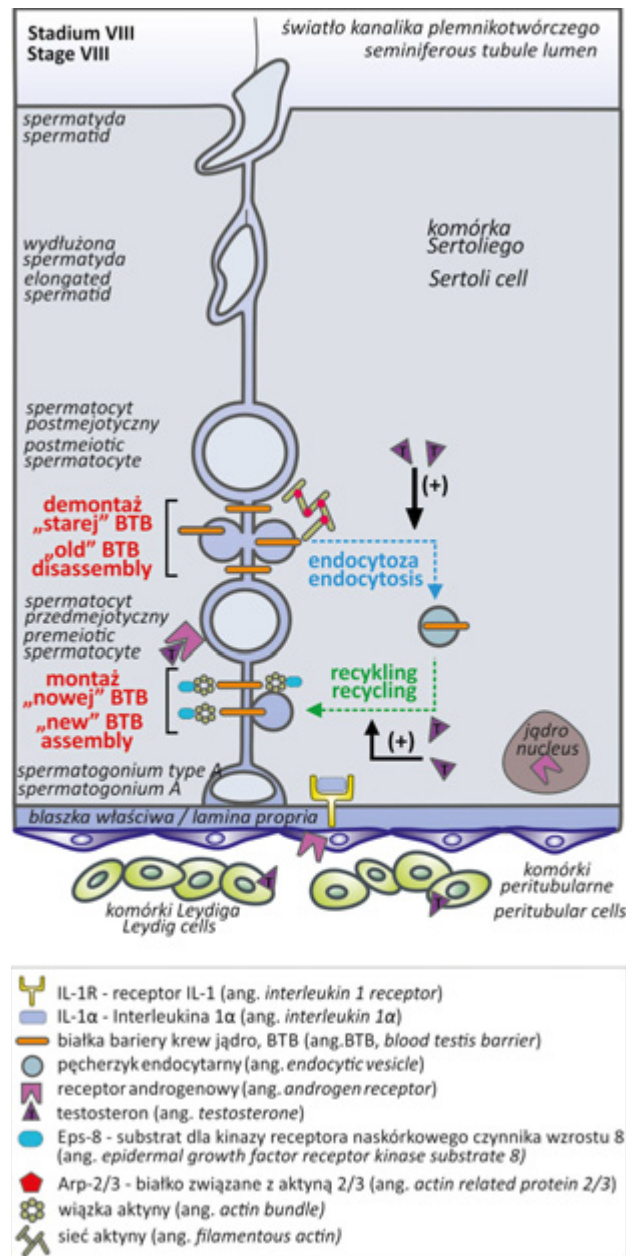
W nabłonku plemnikotwórczym jądra dorosłego ssaka, spermatogeneza jest procesem, w którym diploidalne komórki płciowe przechodzą podział, różnicowanie i morfogenezę, w wyniku czego dochodzi do powstania haploidalnych plemników (*Clermont, 1972*). Podczas rozwoju komórek germinalnych są one strukturalnie i fizjologicznie wspierane przez somatyczne komórki Sertoliego. Jedną z najważniejszych ról przypisywanych komórkom Sertoliego jest tworzenie bariery krew-jądro (BTB, ang. *blood-testis barrier*), której główną komponentą i najbardziej szczelnym elementem bariery jest kompleks połączeń międzykomórkowych zlokalizowany pomiędzy



Ryc. 3. Ścieżka sygnałowa z udziałem interleukiny 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) i interleukiny 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ). Pro-interleukina 1 $\alpha$  (pro-IL-1 $\alpha$ ), IL1 $\alpha$  i IL1 $\beta$  mogą wiązać się z receptorem IL-1 typu 1 (IL1-R1), co umożliwia rekrutację cząsteczki zasocjowanej z receptorem IL-1 (IL1-RACp). Kaskada zdarzeń poniżej kompleksu IL-1R powoduje aktywację ważnych białek sygnałowych, takich jak kinazy aktywowane mitogenem (MAPK), w tym: kinaza c-Jun N-terminalna (JNK), kinazy p38, oraz kinazy aktywowane czynnikami zewnątrzkomórkowymi (ERK1/2), a także czynniki transkrypcyjne, w tym czynnik jądrowy  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), które kontrolują ekspresję genów prozapalnych. Sygnalizacja poprzez receptor IL-1R jest modulowana przez inhibujące działanie antagonisty receptora dla IL-1 (IL1Ra) oraz przez receptor dla IL-1 typu 2 (IL1R2), jego rozpuszczalną postać (sIL-1R2), a także rozpuszczalną cząsteczką zasocjowaną z receptorem IL-1 (sIL1RACp). IKK – kinaza inhibitora czynnika transkrypcyjnego NF $\kappa$ B, IRAK – kinazy zasocjowane z receptorem IL-1, MyD88 – białko różnicowania szpiku 88, P – fosforylacja, TAK-1 – kinaza 1 aktywowana transformującym czynnikiem wzrostu  $\beta$ , TRAF6 – czynnik 6 zasocjowany z receptorem TNF, Ub – ubikwityna.

Fig. 3. Interleukin 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) and interleukin 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ) signal transduction pathway. Pro-interleukin 1 $\alpha$  (pro-IL1 $\alpha$ ), IL1 $\alpha$  and IL1 $\beta$  can all bind to IL-1 receptor type I (IL1R1), which enables recruitment of the interleukin-1 receptor accessory protein (IL1-RACp). A cascade of events downstream of the IL1R complex results in the activation of important signalling proteins, such as mitogen-activated kinases (MAPK) including cJun N-terminal kinase (JNK), p38 kinases, extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2), as well as transcription factors, including nuclear factor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) which control expression of a number of inflammatory genes. Signalling through the IL1R complex is modulated by inhibitory actions of IL1 receptor antagonist (IL1Ra), IL1 receptor 2 (IL1R2), soluble IL1R2 (sIL-1R2), and soluble IL1RACp (sIL1RACp). IKK – inhibitor of NF $\kappa$ B kinase, MyD88 – myeloid differentiation primary response gene 88, IRAK – interleukin-1 receptor-associated kinase, P – phosphorylation, TAK-1 – transforming-growth-factor $\beta$ -activated protein kinase 1, TRAF6 – TNF receptor-associated factor 6, Ub – ubiquitin.

sąsiadującymi komórkami Sertoliego w przypodstawnej części nabłonka plemnikotwórczego. W kompleksie połączeń BTB wyróżnia się koegzystujące połączenia ściśle (TJ, ang. *tight junctions*), bazalne specjalizacje powierzchniowe (bES, ang. *basal ectoplasmic specializations*), połączenia desmosomopodobne (ang. *desmosome-like junctions*) i połączenia szczelinowe (GJ, ang. *gap junctions*), które wspólnie utrzymują integralność bariery (Kopera i wsp., 2010). Integralność BTB ma kluczowe znaczenie dla funkcjonalnego dojrzewania, formowania, a następnie uwalniania plemników, a jakiegokolwiek zaburzenie funkcji bariery może wyzwać reakcję autoimmunologiczną, ponieważ antygeny znajdujące się na powierzchni haploidalnych komórek płciowych są rozpoznawane przez układ odpornościowy gospodarza jako obce, gdyż tolerancja immunologiczna rozwija się na długo przed dojrzalszymi plemnikami. Pomimo tego BTB musi ulegać przejściowemu otwarciu (co u szczura ma miejsce między VIII a XI stadium cyklu nabłonka plemnikotwórczego), aby umożliwić przejście spermatocytów do apikalnej części nabłonka plemnikotwórczego w celu dalszego rozwoju (Russell, 1977). Ówczesne obserwacje morfologiczne sugerowały, że „nowa” BTB tworzy się pod spermatocytami podczas ich migracji w górę nabłonka plemnikotwórczego (w kierunku światła kanalika), co umożliwia spermatocytom przejście przez „starą” barierę krew–jądro, znajdującą się nad nimi (rycina 4). W ten sposób nie dochodzi do kontaktu dojrzewających komórek germinalnych z układem immunologicznym. Uważa się, że te skomplikowane, ale wysoce zsynchronizowane zdarzenia przebudowy, które obejmują również cytoszkielet, są koordynowane w dużej mierze przez czynniki (np. cytokiny, androgeny i estrogeny) wydzielane przez komórki jądra (Cheng i Mruk, 2010). W tym aspekcie IL-1 $\alpha$  wyłania się jako ważny regulator połączeń międzykomórkowych oraz cytoszkieletu w nabłonku plemnikotwórczym. IL-1 $\alpha$  ulega silnej ekspresji podczas całego cyklu nabłonka plemnikotwórczego, z wyjątkiem stadium VII, gdy jej poziom jest najniższy (Jonsson i wsp., 1999; Wahab-Wahlgren i wsp., 2000), po czym następuje ponad 3-krotny wzrost jej stężenia, począwszy od stadium VIII, co może być skutkiem fagocytowania przez komórki Sertoliego, ciałek resztkowych pochodzących z wydłużonych spermatyd (Syed i wsp., 1995). Ponieważ wzrost poziomu IL-1 $\alpha$  zbiega się w czasie z przebudową BTB, jak i spermiacją, postulowano możliwą rolę IL-1 $\alpha$  w koordynowaniu tych dwóch zdarzeń. Wyniki potwierdzające tę koncepcję pojawiły się dzięki badaniom *in vivo*, w których wykazano, że śródskórne wstrzyknięcie rekombinowanej IL-1 $\alpha$  zaburza zarówno adhezję komórek germinalnych do komórek Sertoliego, jak i integralność BTB (Sarkar i wsp., 2008). Również w badaniach *in vitro* podanie IL-1 $\alpha$  wpływało na zaburzenie integralności połączeń pomiędzy komórkami Sertoliego (Chojnacka i wsp., 2016; Lie i wsp., 2011). Interleukina 1 $\alpha$  wpływa także na dynamikę połączeń międzykomórkowych w nabłonku plemnikotwórczym. Podawanie IL-1 $\alpha$  komórkom Sertoliego w hodowli



Ryc. 4. Schemat przedstawiający przebudowę bariery krew–jądro (BTB) i spermiację koordynowane przez interleukinę 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ). Gwałtowny wzrost IL-1 $\alpha$  w stadium VIII cyklu nabłonka plemnikotwórczego szczura odgrywa istotną rolę w przebudowie BTB. Sygnalizacja z udziałem IL-1 $\alpha$  przyczynia się do: 1) przebudowy wiązek aktyny do rozgałęzionej sieci poprzez delokalizację substratu dla kinazy receptora naskórkowego czynnika wzrostu 8 (Eps8) i zwiększenie aktywności białka związanego z aktyną (Arp2/3); 2) demontażu i/lub endocytozy białek budujących BTB; 3) hamowania degradacji (recykling) białek BTB. Opisane zdarzenia komórkowe wraz z działaniem testosteronu, który wpływa zarówno na endocytozę, jak i recykling białek BTB, powodują jednoczesny demontaż „starej” BTB i montaż „nowej” BTB. W ten sposób integralność BTB jest zachowywana, podczas gdy spermatocyty migrują do apikalnej części nabłonka plemnikotwórczego.

Fig. 4. Figure representing blood testis–barrier (BTB) remodeling and spermiation coordinated by interleukin 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) during spermatogenesis. A huge increase of IL-1 $\alpha$  level at stage VIII of the rat seminiferous epithelium cycle is thought to play a role in BTB restructuring and spermiation. IL-1 $\alpha$  signaling may contribute to the 1) remodeling of actin bundles into a branched network by mislocalizing Eps8 and increasing actin related protein 2/3 (Arp2/3) activity; 2) disassembly and/or endocytosis of BTB junctional complexes; 3) inhibition of BTB protein degradation; These cellular events, together with testosterone, which is known to promote the recycling of BTB proteins, result in the simultaneous disassembly of the “old” BTB and the assembly of a “new” BTB. Thus, BTB integrity is maintained while preleptotene spermatocytes enter the adluminal compartment.

prowadziło do wzrostu ekspresji białek BTB: okludyny oraz białka-1 obwódki zamykającej (ZO-1, ang. *zonula occludens 1*), a także N-kadheryny i  $\beta$ -kateniny, (Chojnacka i wsp., 2016; Lie i wsp., 2011). Co ciekawe zwiększone poziomy tych białek były częściowo spowodowane ich akumulacją w cytoplazmie w wyniku ich endocytozy (Lie i wsp., 2011). Obecnie uważa się, że IL-1 $\alpha$  inicjuje demontaż BTB poprzez wpływ na przebudowę cytoszkieletu aktynowego komórek Sertoliego oraz poprzez spowolnienie degradacji endocytozowanych białek strukturalnych BTB, które mogą być potrzebne do złożenia „nowej” BTB poniżej migrujących spermatoocytów (rycina 4). Wykazano, iż regulowana przez IL-1 $\alpha$  przebudowa cytoszkieletu aktynowego wymaga współdziałania dwóch białek regulatorowych aktyny, które wpływają na integralność BTB oraz na adhezję komórek germinalnych do komórek Sertoliego, a mianowicie substratu 8 dla naskórkowego czynnika wzrostu (Eps8, ang. *epidermal growth factor receptor kinase substrate 8*) (Lie i wsp., 2009b) i białka związanego z aktyną (Arp2/3, ang. *actin related protein 2/3*) (Lie i wsp., 2010b). Zależna od IL-1 $\alpha$  regulacja aktywności Eps8 i Arp2/3 prawdopodobnie stanowi ważny mechanizm demontażu struktur określanych jako specjalizacje powierzchniowe (ES, ang. *ectoplasmic specialization*). Struktury te są specyficznym dla jądra typem połączeń zakotwicających, a ich usunięcie jest konieczne dla przebudowy BTB i uwolnienia plemników w stadium VIII szczurzego cyklu nabłonka plemnikotwórczego. Stopniowy proces degeneracji specjalizacji powierzchniowych wiąże się z przebudową charakterystycznych wiązek aktyny w mocno rozgałęzioną sieć (Lie i wsp., 2010a). Ponadto usunięcie kompleksów białek zapewniających adhezję w miejscu bazalnych specjalizacji powierzchniowych odbywa się, przynajmniej częściowo, za pośrednictwem internalizacji szlakiem endocytozy (Lie i wsp., 2009a; Su i wsp., 2010; Yan i wsp., 2008). W tym kontekście IL-1 $\alpha$  działa w połączeniu z innymi cytokinami np. z transformującym czynnikiem wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ , ang. *transforming growth factor*) 2 i 3 oraz czynnikiem martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ , ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$* ) (Xia i wsp., 2009; Yan i wsp., 2008). Hipoteza ta jest również zgodna z obserwacją, iż IL-1 $\alpha$  przyspiesza kinetykę endocytozy okludyny z powierzchni komórki (Lie i wsp., 2011). Warto zauważyć, że sama IL-1 $\alpha$  nie może zainicjować utworzenia BTB *de novo*, ponieważ jej główny komponent – połączenia ścisłe nie są w stanie utworzyć szczelnej bariery po przedłużonym traktowaniu IL-1 $\alpha$ , zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* (Lie i wsp., 2011). Należy podkreślić, że w procesie przebudowy BTB IL-1 $\alpha$  wymaga działania z innymi czynnikami. Na przykład endocytoza i recykling integralnych białek błonowych, które mogły gromadzić się w cytoplazmie, z powrotem na powierzchnię komórki, wymaga działania testosteronu (Yan i wsp., 2008). Dlatego delikatna równowaga między IL-1 $\alpha$  i innymi czynnikami parakrynnymi oraz hormonami (np. testosteronem, estrogenem) w stadiach od VIII do XI cyklu nabłonka plemnikotwórczego ma

kluczowe znaczenie dla wywołania demontażu „starej” BTB powyżej spermatoocytów w trakcie ich przemieszczania się w nabłonku plemnikotwórczym. Poza omówionym wpływem na przebudowę BTB oraz spermację IL-1 $\alpha$  stymuluje proliferację niedojrzałych komórek Sertoliego oraz spermatogoniów (Petersen i wsp., 2002, 2005). Najniższy poziom ekspresji IL-1 $\alpha$  w stadium VII cyklu nabłonka plemnikotwórczego u dorosłego szczura koreluje z brakiem proliferacji komórek rozrodczych na tym etapie (Jonsson i wsp., 1999). Ponadto, IL-1 $\alpha$  reguluje także produkcję innych cytokin (IL-6) (Syed i wsp., 1995) i czynników parakrynnych (aktywina A – białko z rodziny TGF- $\beta$ ) (Okuma i wsp., 2005) oraz innych procesów komórkowych w gonadzie takich jak regulacja steroidogenezy w komórkach Leydiga (Calkins i wsp., 1988; Colon i wsp., 2005; Verhoeven i wsp., 1988) regulacja steroidogenezy w komórkach Leydiga (Calkins i wsp., 1988; Colon i wsp., 2005; Verhoeven i wsp., 1988). Przedstawione powyżej wyniki badań wskazują na istotną rolę IL-1 $\alpha$  w procesie przebudowy połączeń międzykomórkowych w nabłonku plemnikotwórczym, co ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego przebiegu spermatogenezy.

## Podziękowanie

Autorzy pracy dziękują doktor Dolores Mruk (Center for Biomedical Research, Population Council, 1230 York Ave., New York, NY 10065, USA) za możliwość przeprowadzenia badań i opiekę podczas stażu naukowego (K.Ch.) w Center for Biomedical Research, Population Council, NY. Finansowanie badań: grant HARMONIA3 (nr projektu 2012/06/M/NZ4/00146) przyznany przez Narodowe Centrum Nauki.

## Piśmiennictwo

- Barton G.M., Medzhitov R.: Toll-like receptor signaling pathways. *Science*. 2003, 300, 1524–1525. doi: 10.1126/science.1085536. PMID: 12791976.
- Berda-Haddad Y., Robert S., Salers P., Zekraoui L., Farnarier C., Dinarello C.A. i wsp.: Sterile inflammation of endothelial cell-derived apoptotic bodies is mediated by interleukin-1 $\alpha$ . *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011, 108, 20684–20689. doi: 10.1073/pnas.1116848108. PMID: 22143786.
- Calkins J.H., Sigel M.M., Nankin H.R., Lin T.: Interleukin-1 inhibits Leydig cell steroidogenesis in primary culture. *Endocrinology*. 1988, 123, 1605–1610. doi: 10.1210/endo-123-3-1605. PMID: 3261237.
- Chen C.J., Kono H., Golenbock D., Reed G., Akira S., Rock K.L.: Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat Med*. 2007, 13, 851–856. doi: 10.1038/nm1603. PMID: 17572686.
- Cheng C.Y., Mruk D.D.: A local autocrine axis in the testes that regulates spermatogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2010, 6, 380–395. doi: 10.1038/nrendo.2010.71. PMID: 20571538.
- Chojnacka K., Bilinska B., Mruk D.D.: Interleukin 1 $\alpha$ -induced disruption of the Sertoli cell cytoskeleton affects gap junctional communication. *Cell Signal*. 2016, 28, 469–480. doi: 10.1016/j.cellsig.2016.02.003. PMID: 26879129.
- Clermont Y.: Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol Rev*. 1972, 52, 198–236. doi: 10.1152/physrev.1972.52.1.198. PMID: 4621362.



- Cohen P.E., Pollard J.W.: Normal sexual function in male mice lacking a functional type I interleukin-1 (IL-1) receptor. *Endocrinology*. 1998, 139, 815–818. doi: 10.1210/endo.139.2.5914. PMID: 9449661.
- Colon E., Svehchnikov K.V., Carlsson-Skwirut C., Bang P., Soder O.: Stimulation of steroidogenesis in immature rat Leydig cells evoked by interleukin-1alpha is potentiated by growth hormone and insulin-like growth factors. *Endocrinology*. 2005, 146, 221–230. doi: 10.1210/en.2004-0485. PMID: 15486223.
- Dinarello C.A.: Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996, 87, 2095–2147. PMID: 8630372.
- Dinarello C.A.: Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol*. 2009, 27, 519–550. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132612. PMID: 19302047.
- Dinarello C.A.: Interleukin-1. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1997, 8, 253–265. PMID: 9620641.
- Dower S.K., Kronheim S.R., Hopp T.P., Cantrell M., Deeley M., Gillis S. *i wsp.*: The cell surface receptors for interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta are identical. *Nature*. 1986, 324, 266–268. doi: 10.1038/324266a0. PMID: 2946959.
- Fettelschoss A., Kistowska M., Leibundgut-Landmann S., Beer H.D., Johansen P., Senti G. *i wsp.*: Inflammasome activation and IL-1beta target IL-1alpha for secretion as opposed to surface expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011, 108, 18055–18060. doi: 10.1073/pnas.1109176108. PMID: 22006336.
- Franchi L., Eigenbrod T., Munoz-Planillo R., Nunez G.: The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol*. 2009, 10, 241–247. doi: 10.1038/ni.1703. PMID: 19221555.
- Ganter M.T., Roux J., Miyazawa B., Howard M., Frank J.A., Su G. *i wsp.*: Interleukin-1beta causes acute lung injury via alphavbeta5 and alphavbeta6 integrin-dependent mechanisms. *Circ Res*. 2008, 102, 804–812. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.161067. PMID: 18276918.
- Garlanda C., Dinarello C.A., Mantovani A.: The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013, 39, 1003–1018. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010. PMID: 24332029.
- Gerard N., Syed V., Bardin W., Genetet N., Jegou B.: Sertoli cells are the site of interleukin-1 alpha synthesis in rat testis. *Mol Cell Endocrinol*. 1991, 82, 13–16. PMID: 1761160.
- Gomez E., Morel G., Cavalier A., Lienard M.O., Haour F., Courtens J.L. *i wsp.*: Type I and type II interleukin-1 receptor expression in rat, mouse, and human testes. *Biol Reprod*. 1997, 56, 1513–1526. PMID: 9166705.
- Gross O., Yazdi A.S., Thomas C.J., Masin M., Heinz L.X., Guarda G. *i wsp.*: Inflammasome activators induce interleukin-1alpha secretion via distinct pathways with differential requirement for the protease function of caspase-1. *Immunity*. 2012, 36, 388–400. doi: 10.1016/j.immuni.2012.01.018. PMID: 22444631.
- Gustafsson K., Sultana T., Zetterstrom C.K., Setchell B.P., Siddiqui A., Weber G. *i wsp.*: Production and secretion of interleukin-1alpha proteins by rat testis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002, 297, 492–497. PMID: 12270120.
- Hales D.B.: Interleukin-1 inhibits Leydig cell steroidogenesis primarily by decreasing 17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase cytochrome P450 expression. *Endocrinology*. 1992, 131, 2165–2172. doi: 10.1210/endo.131.5.1425417. PMID: 1425417.
- Haugen T.B., Landmark B.F., Josefsen G.M., Hansson V., Hogset A.: The mature form of interleukin-1 alpha is constitutively expressed in immature male germ cells from rat. *Mol Cell Endocrinol*. 1994, 105, 19–23. PMID: 7859917.
- Jonsson C.K., Zetterstrom R.H., Holst M., Parvinen M., Soder O.: Constitutive expression of interleukin-1alpha messenger ribonucleic acid in rat Sertoli cells is dependent upon interaction with germ cells. *Endocrinology*. 1999, 140, 3755–3761. doi: 10.1210/endo.140.8.6900. PMID: 10433236.
- Khan S.A., Khan S.J., Dorrington J.H.: Interleukin-1 stimulates deoxyribonucleic acid synthesis in immature rat Leydig cells in vitro. *Endocrinology*. 1992, 131, 1853–1857. doi: 10.1210/endo.131.4.1396331. PMID: 1396331.
- Kobayashi Y., Yamamoto K., Saito T., Kawasaki H., Oppenheim J.J., Matsushima K.: Identification of calcium-activated neutral protease as a processing enzyme of human interleukin 1 alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990, 87, 5548–5552. PMID: 2115174.
- Kone-Paut I., Galeotti C.: Anakinra for cryopyrin-associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014, 10, 7–18. doi: 10.1586/1744666X.2014.861325. PMID: 24308832.
- Kopera I.A., Bilinska B., Cheng C.Y., Mruk D.D.: Sertoli-germ cell junctions in the testis: a review of recent data. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010, 365, 1593–1605. doi: 10.1098/rstb.2009.0251. PMID: 20403872.
- Kuida K., Lippke J.A., Ku G., Harding M.W., Livingston D.J., Su M.S. *i wsp.*: Altered cytokine export and apoptosis in mice deficient in interleukin-1 beta converting enzyme. *Science*. 1995, 267, 2000–2003. PMID: 7535475.
- Li P., Allen H., Banerjee S., Franklin S., Herzog L., Johnston C. *i wsp.*: Mice deficient in IL-1 beta-converting enzyme are defective in production of mature IL-1 beta and resistant to endotoxic shock. *Cell*. 1995, 80, 401–411. PMID: 7859282.
- Lie P.P., Cheng C.Y., Mruk D.D.: Coordinating cellular events during spermatogenesis: a biochemical model. *Trends Biochem Sci*. 2009a, 34, 366–373. doi: 10.1016/j.tibs.2009.03.005. PMID: 19535250.
- Lie P.P., Cheng C.Y., Mruk D.D.: Interleukin-1alpha is a regulator of the blood-testis barrier. *FASEB J*. 2011, 25, 1244–1253. doi: 10.1096/fj.10-169995. PMID: 21191089.
- Lie P.P., Mruk D.D., Lee W.M., Cheng C.Y.: Cytoskeletal dynamics and spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010a, 365, 1581–1592. doi: 10.1098/rstb.2009.0261. PMID: 20403871.
- Lie P.P., Mruk D.D., Lee W.M., Cheng C.Y.: Epidermal growth factor receptor pathway substrate 8 (Eps8) is a novel regulator of cell adhesion and the blood-testis barrier integrity in the seminiferous epithelium. *FASEB J*. 2009b, 23, 2555–2567. doi: 10.1096/fj.06-070573. PMID: 19293393.
- Lie P.P., Chan A.Y., Mruk D.D., Lee W.M., Cheng C.Y.: Restricted Arp3 expression in the testis prevents blood-testis barrier disruption during junction restructuring at spermatogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010b, 107, 11411–11416. doi: 10.1073/pnas.1001823107. PMID: 20534520.
- Lin T., Wang T.L., Nagpal M.L., Calkins J.H., Chang W.W., Chi R.: Interleukin-1 inhibits cholesterol side-chain cleavage cytochrome P450 expression in primary cultures of Leydig cells. *Endocrinology*. 1991, 129, 1305–1311. doi: 10.1210/endo-129-3-1305. PMID: 1874173.
- March C.J., Mosley B., Larsen A., Cerretti D.P., Braedt G., Price V. *i wsp.*: Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs. *Nature*. 1985, 315, 641–647. PMID: 2989698.
- Mauduit C., Chauvin M.A., Hartmann D.J., Revol A., Morera A.M., Benahmed M.: Interleukin-1 alpha as a potent inhibitor of gonadotropin action in porcine Leydig cells: site(s) of action. *Biol Reprod*. 1992, 46, 1119–1126. PMID: 1327201.
- Mcmahan C.J., Slack J.L., Mosley B., Cosman D., Lupton S.D., Brunton L.L. *i wsp.*: A novel IL-1 receptor, cloned from B cells by mammalian expression, is expressed in many cell types. *EMBO J*. 1991, 10, 2821–2832. PMID: 1833184.
- Mertens M., Singh J.A.: Anakinra for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009, CD005121. doi:10.1002/14651858.CD005121.pub3 PMID: 19160248.
- Mosley B., Urdal D.L., Prickett K.S., Larsen A., Cosman D., Conlon P.J. *i wsp.*: The interleukin-1 receptor binds the human interleukin-1 alpha precursor but not the interleukin-1 beta precursor. *J Biol Chem*. 1987, 262, 2941–2944. PMID: 2950091.
- Nilsson M., Husmark J., Bjorkman U., Ericson L.E.: Cytokines and thyroid epithelial integrity: interleukin-1alpha induces dissociation of the junctional complex and paracellular leakage in filter-cultured human thyrocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998, 83, 945–952. doi: 10.1210/jcem.83.3.4626. PMID: 9506754.
- Novakofski K., Boehm A., Fortier L.: The small GTPase Rho mediates articular chondrocyte phenotype and morphology in response to interleukin-1alpha and insulin-like growth factor-I. *J Orthop Res*. 2009, 27, 58–64. doi: 10.1002/jor.20717. PMID: 18634065.
- Okuma Y., Saito K., O'connor A.E., Phillips D.J., De Kretser D.M., Hedger M.P.: Reciprocal regulation of activin A and inhibin B by interleukin-1 (IL-1) and follicle-stimulating hormone (FSH) in rat Sertoli cells in vitro. *J Endocrinol*. 2005, 185, 99–110. doi: 10.1677/joe.1.06053. PMID: 15817831.
- Petersen C., Boitani C., Froysa B., Soder O.: Interleukin-1 is a potent growth factor for immature rat sertoli cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2002, 186, 37–47. PMID: 11850120.

- Petersen C., Svechnikov K., Froyso B., Soder O.: The p38 MAPK pathway mediates interleukin-1-induced Sertoli cell proliferation. *Cytokine*. 2005, 32, 51–59. doi: 10.1016/j.cyto.2005.07.014. PMID: 16181786.
- Rozwadowska N., Fiszer D., Jedrzejczak P., Kosicki W., Kurpisz M.: Interleukin-1 superfamily genes expression in normal or impaired human spermatogenesis. *Genes Immun*. 2007, 8, 100–107. doi: 10.1038/sj.gene.6364356. PMID: 17215863.
- Russell L.: Movement of spermatocytes from the basal to the adluminal compartment of the rat testis. *Am J Anat*. 1977, 148, 313–328. doi: 10.1002/aja.1001480303. PMID: 857632.
- Sarkar O., Mathur P.P., Cheng C.Y., Mruk D.D.: Interleukin 1 alpha (IL1A) is a novel regulator of the blood-testis barrier in the rat. *Biol Reprod*. 2008, 78, 445–454. doi: 10.1095/biolreprod.107.064501. PMID: 18057314.
- Sims J.E.: IL-1 and IL-18 receptors, and their extended family. *Curr Opin Immunol*. 2002, 14(1), 117–122. PMID: 11790541.
- Sims J.E., Smith D.E.: The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol*. 2010, 10, 89–102. doi: 10.1038/nri2691. PMID: 20081871.
- Smith D.E., Hanna R., Della F., Moore H., Chen H., Farese A.M. *i wsp.*: The soluble form of IL-1 receptor accessory protein enhances the ability of soluble type II IL-1 receptor to inhibit IL-1 action. *Immunity*. 2003, 18, 87–96. PMID: 12530978.
- Su L., Mruk D.D., Lee W.M., Cheng C.Y.: Differential effects of testosterone and TGF-beta3 on endocytic vesicle-mediated protein trafficking events at the blood-testis barrier. *Exp Cell Res*. 2010, 316, 2945–2960. doi: 10.1016/j.yexcr.2010.07.018. PMID: 20682309.
- Sultana T., Svechnikov K., Weber G., Soder O.: Molecular cloning and expression of a functionally different alternative splice variant of prointerleukin-1alpha from the rat testis. *Endocrinology*. 2000, 141, 4413–4418. doi: 10.1210/endo.141.12.7824. PMID: 11108249.
- Svechnikov K., Stocco D.M., Soder O.: Interleukin-1alpha stimulates steroidogenic acute regulatory protein expression via p38 MAP kinase in immature rat Leydig cells. *J Mol Endocrinol*. 2003, 30, 59–67. PMID: 12580761.
- Syed V., Stephan J.P., Gerard N., Legrand A., Parvinen M., Bardin C.W. *i wsp.*: Residual bodies activate Sertoli cell interleukin-1 alpha (IL-1 alpha) release, which triggers IL-6 production by an autocrine mechanism, through the lipoxigenase pathway. *Endocrinology*. 1995, 136, 3070–3078. doi: 10.1210/endo.136.7.7789334. PMID: 7789334.
- Symons J.A., Young P.R., Duff G.W.: Soluble type II interleukin 1 (IL-1) receptor binds and blocks processing of IL-1 beta precursor and loses affinity for IL-1 receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995, 92, 1714–1718. PMID: 7878046.
- Thornberry N.A., Bull H.G., Calaycay J.R., Chapman K.T., Howard A.D., Kostura M.J. *i wsp.*: A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 beta processing in monocytes. *Nature*. 1992, 356, 768–774. doi: 10.1038/356768a0. PMID: 1574116.
- Verhoeven G., Cailleau J., Van Damme J., Billiau A.: Interleukin-1 stimulates steroidogenesis in cultured rat Leydig cells. *Mol Cell Endocrinol*. 1988, 57, 51–60. PMID: 3260876.
- Vigers G.P., Anderson L.J., Caffes P., Brandhuber B.J.: Crystal structure of the type-I interleukin-1 receptor complexed with interleukin-1beta. *Nature*. 1997, 386, 190–194. doi: 10.1038/386190a0. PMID: 9062193.
- Wahab-Wahlgren A., Holst M., Ayele D., Sultana T., Parvinen M., Gustafsson K. *i wsp.*: Constitutive production of interleukin-1alpha mRNA and protein in the developing rat testis. *Int J Androl*. 2000, 23, 360–365. PMID: 11114982.
- Wesche H., Henzel W.J., Shillinglaw W., Li S., Cao Z.: MyD88: an adapter that recruits IRAK to the IL-1 receptor complex. *Immunity*. 1997, 7, 837–847. PMID: 9430229.
- Wessendorf J.H., Garfinkel S., Zhan X., Brown S., Maciag T.: Identification of a nuclear localization sequence within the structure of the human interleukin-1 alpha precursor. *J Biol Chem*. 1993, 268, 22100–22104. PMID: 8408068.
- Xia W., Wong E.W., Mruk D.D., Cheng C.Y.: TGF-beta3 and TNFalpha perturb blood-testis barrier (BTB) dynamics by accelerating the clathrin-mediated endocytosis of integral membrane proteins: a new concept of BTB regulation during spermatogenesis. *Dev Biol*. 2009, 327, 48–61. doi: 10.1016/j.ydbio.2008.11.028. PMID: 19103189.
- Yan H.H., Mruk D.D., Lee W.M., Cheng C.Y.: Blood-testis barrier dynamics are regulated by testosterone and cytokines via their differential effects on the kinetics of protein endocytosis and recycling in Sertoli cells. *FASEB J*. 2008, 22, 1945–1959. doi: 10.1096/fj.06-070342. PMID: 18192323.
- Yazdi A.S., Drexler S.K.: Regulation of interleukin 1alpha secretion by inflammasomes. *Ann Rheum Dis*. 2013, 72(2), 96–99. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202252. PMID: 23253918.