

Peran Interleukin Pada Mekanisme Imunologis Asma

Adityo Wibowo¹

¹Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Asma merupakan penyakit kronik saluran napas yang disebabkan inflamasi dan penyempitan saluran napas yang umumnya reversibel. Penyakit ini menyebabkan gejala sesak napas, mengi, batuk, dan rasa berat di dada. Gejala asma dapat bervariasi dari ringan hingga berat, dan seringkali dipicu oleh beberapa faktor internal maupun eksternal. Asma akan menunjukkan gejala utama berupa hiperreaktivitas saluran napas terhadap rangsangan yang masuk seperti alergen, polutan, udara dingin dan aktivitas fisik. Obstruksi saluran napas yang muncul pada asma terkait dengan beberapa mekanisme inflamasi kronik dengan keterlibatan berbagai sel. Eosinofil, sel mast, limfosit dan neutrofil menjadi beberapa sel yang diketahui paling sering mempengaruhi derajat berat asma. Namun ternyata mediator inflamasi seperti sitokin memiliki peran yang penting dalam patogenesis asma karena bekerja spesifik sebagai mediator inflamasi dan memengaruhi pembentukan dan pemeliharaan inflamasi, dan menyebabkan eksaserbasi asma. Interleukin sebagai bagian dari sitokin menjadi fokus yang harus diperhatikan fungsinya pada kondisi asma, khususnya asma berat.

Kata Kunci : Asma, interleukin, mekanisme imunologi.

Role Of Interleukin in The Immunology Mechanism of Asthma

Abstract

Asthma is a chronic respiratory disease characterized by inflammation and narrowing of the airways that is frequently reversible. Symptoms of this condition include shortness of breath, wheezing, coughing, and chest tightness. Asthma symptoms may vary from moderate to severe and are usually triggered by an interaction of internal and environmental factors. Asthma's primary symptoms include airway hyperreactivity to incoming stimuli such as allergens, pollution, cold weather, or exercise. Asthma-related airway obstruction is caused by several types of chronic inflammatory mechanisms that involve a variety of cells. Eosinophils, mast cells, lymphocytes, and neutrophils are among the cells known to have a significant correlation with asthma severity. However, inflammatory mediators such as cytokines play an essential role in the pathogenesis of asthma because they interact particularly as inflammatory mediators, influencing the development and maintenance of inflammation, and causing asthma exacerbation. Interleukins, that belong to the cytokine family, must be reviewed for their role in asthma, particularly severe asthma.

Kata Kunci: Asthma, interleukins, immunologic mechanisms.

Korespondensi: Adityo Wibowo, aditpulmo@gmail.com ; Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Pendahuluan

Asma merupakan kumpulan gejala yang bermanifestasi sebagai suatu gangguan saluran napas kronik yang ditandai dengan gejala sesak napas, dada terasa berat, dan batuk yang disertai maupun tanpa dahak. Variasi gejala dapat terjadi tiap waktu dengan perburukan gejala yang muncul akibat eksaserbasi. Patofisiologi asma meliputi hiperreaktivitas bronkus yang muncul akibat konstiksi otot polos saluran napas akibat rangsangan antigen. Obstruksi saluran napas pada beberapa kasus tidak selalu kembali normal dengan cepat pada pemberian bronkodilator.¹ Hal ini diperberat oleh kondisi hipersekresi mukus akibat inflamasi di saluran

napas bagian bawah. Mekanisme lain yang muncul pada asma kronik yang tidak terkontrol dengan baik adalah kondisi remodeling saluran napas dengan kumpulan kelainan berupa metaplasia sel goblet, deposisi kolagen subepitel, hiperplasia otot polos saluran napas, dan peningkatan pertumbuhan vaskuler.²

Munculnya gejala pada asma paling dominan terjadi akibat pajanan alergen maupun zat asing yang masuk melalui saluran napas. Patogenesis yang menyebabkan menyempitnya saluran napas atau bronkokonstriksi adalah peradangan kronik disertai dengan kebocoran plasma yang menyebabkan edema. Selama ini penelitian

menemukan bahwa asma merupakan suatu mekanisme yang diawali oleh kerja dari sel T *helper* 2 (Th2). Infiltrasi sel radang yang terinduksi oleh mekanisme tersebut akan merangsang kerja dari eosinofil, immunoglobulin E (IgE), limfosit, dan sel mast yang menyebabkan kondisi inflamasi akut.³

Studi terbaru menemukan bahwa fenotipe asma dapat muncul secara berbeda tergantung dari profil pembentukan inflamasinya. Pola awal yang muncul dapat didominasi oleh eosinofil, neutrofil, maupun pola pausigranulositik. Pola klasik pada asma didominasi oleh eosinofil yang dapat terjadi pada asma *allergy-induced* maupun yang *non allergy-induced*. Mekanisme yang dihasilkan oleh eosinofil akan menyebabkan *innate lymphoid cells type-2* (ILC2) dan limfosit T *helper* 2 (Th2) memproduksi beberapa sinyal inflamasi berupa interleukin jenis IL-4, IL-13, dan IL-5. Asma juga dapat menginduksi beberapa sitokin seperti IL-33 dan IL-25 sebagai bagian dari faktor yang muncul akibat inflamasi.⁴ Peran dari interleukin pada kondisi asma akan menjadi fokus pada tinjauan pustaka ini.

Isi

Interleukin 4

Salah satu yang berperan penting dalam mekanisme inflamasi yang diinduksi oleh alergen pada asma adalah kerja dari interleukin 4 (IL-4). Sitokin ini dihasilkan oleh sel mast, sel Th2, eosinofil, dan basofil. Interleukin 4 awalnya dikenali sebagai pembentuk sel B antibodi, namun ternyata penelitian membuktikan bahwa IL-4 bekerja secara mandiri dan berperan penting dalam siklus hidup leukosit. Kerja sinyal yang dihasilkan IL-4 bekerja dengan perantara reseptor alfa IL-4 (IL-4R α). Interleukin 4 akan mengalami dimerisasi dengan rantai gamma setelah berikatan dengan ligannya. Kombinasi ikatan tersebut akan menghasilkan kompleks sinyal tipe-1 yang terletak pada sel hematopoietik atau dengan reseptor IL-13 alfa 1 (IL-13R α 1) untuk menghasilkan kompleks sinyal tipe-2 pada sel non-hematopoietik.⁵

Kompleks sinyal tipe-1 yang dihasilkan oleh IL-4 penting untuk pembentukan sel Th2

dan pematangan makrofag, sedangkan kompleks sinyal tipe-2 berperan dalam respons non-hematopoietik terhadap IL-4 dan IL-13 misalnya pada kasus hiperreaktivitas dan produksi mukus saluran napas. Kompleks sinyal tipe-1 yang dihasilkan akan mengaktifkan jalur janus kinase (JAK) yang akan mengaktifkan jalur inflamasi dan sitokin lain. Perbedaan fungsi terlihat pada aktivasi sinyal tipe-2 walaupun sama-sama mengaktifkan jalur JAK namun tidak melibatkan sel T dan bekerja spesifik hanya pada sel endotel dan fibroblast.⁵

Peran sentral IL-4 dalam proses sensitisasi pada kasus paparan alergi dan diferensiasi sel Th0 menjadi Th2 diketahui pada beberapa kasus penyakit di saluran napas. Proses awal pengenalan antigen oleh sel dendritik akan membuat sel T naif menjadi Th2 salah satunya dipengaruhi oleh sekresi IL-4. Produksi Th2 jangka panjang juga muncul diperantarai oleh IL-4 sehingga selain berperan dalam proses induksi juga berperan dalam proses pemeliharaan sel inflamasi yang berperan pada hipersensitivitas saluran napas. Sensitisasi IL-4 pada kasus alergi yang terjadi di saluran napas ternyata juga diketahui berperan pada proses alergi di bagian tubuh lain seperti dermatitis dan rhinitis alergi. Sensitisasi alergi pada kasus hiperreaktivitas saluran napas terjadi dalam satu siklus yang berjalan terus menerus karena Th2 akan menginduksi sekresi IL-4 serta IL-4 akan mempengaruhi diferensiasi sel T naif menjadi Th2.⁶

Peran IL-4 dalam perubahan inflamasi termasuk dalam fungsinya untuk menginduksi aktivasi makrofag dan berperan dalam kecenderungan berubahnya makrofag naif (M0) menjadi makrofag M2. Makrofag M2 dalam beberapa literatur diketahui bahwa perannya dalam proses inflamasi saluran napas dan perbaikan jaringan. Sitokin IL-4 bersama dengan makrofag alveolar dan IL-10, menghasilkan senyawa eotaxin-2 dalam jumlah besar dan berperan untuk infiltrasi eosinofil ke saluran napas. Basofil di saluran napas juga berperan dalam produksi sitokin IL-4 dan merangsang aktivasi ILC2 yang mengekspresikan IL-4R sehingga keduanya bekerja secara sinergis dalam peran inflamasi saluran napas. IL-4R adalah kompleks heterodimerik yang terdiri dari rantai α spesifik

dan memiliki afinitas tinggi yang disebut dengan IL-4R α dan rantai kedua yang dapat berupa rantai γ . Inflamasi yang berkaitan dengan IL-4 hanya dapat terjadi jika terjadi fosforilasi akibat ikatan IL-4 dengan IL-4R α .⁷

Sitokin IL-4 terlibat dalam pembentukan IgE yang berasal dari sel B, IL-4 juga berperan dalam kemotaksis dan presentasi *Vascular cell adhesion protein 1* (VCAM-1) pada permukaan endotel. Protein VCAM-1 membantu membuat ikatan yang stabil antara eosinofil, basofil, monosit, dan limfosit T dengan dinding pembuluh darah. Interleukin 4 juga diketahui terkait dengan sekresi IL-8 dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) yang mengakibatkan peningkatan jumlah neutrofil di paru sehingga jumlah *matrix metalloproteinase 9* (MMP-9) dan leukotriene akan meningkat secara signifikan. Peningkatan sekresi IL-4 diketahui meningkatkan keparahan obstruksi jalan napas akibat peningkatan sekresi mukus. Peningkatan sekresi IL-4 juga diketahui menyebabkan menetapnya inflamasi di saluran napas akibat alergi dengan cara menghambat apoptosis limfosit T dan eosinofil.⁸

Kadar IL-4 ditemukan dalam serum, cairan bilasan bronkus, dan mukus pasien asma serta menyebabkan inflamasi menggunakan jalur *signal transducer and activator of transcription 6* (STAT-6) yang berkaitan secara langsung dengan asma. Sitokin ini memainkan peran penting dalam perkembangan awal Th2 selama fase awal sensitisasi dan berperan dalam biosintesis imunoglobulin E (IgE) di saluran napas, sehingga menyebabkan produksi lendir berlebih, dan perubahan struktural bronkus pada asma.⁵

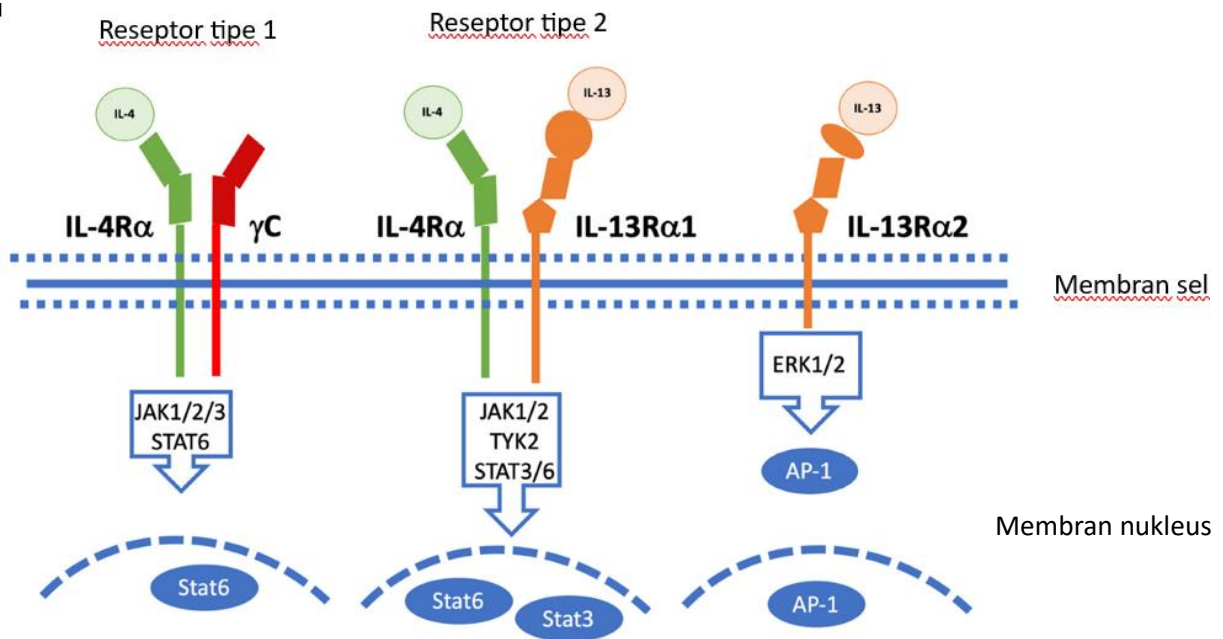
Interleukin 13

Interleukin-13 adalah sitokin yang diproduksi oleh sel Th2 atau dilepas dalam belum inaktif oleh basophil, sel mast dan eosinofil serta berkaitan erat dengan inflamasi eosinofilik. Sitokin ini memiliki fungsi yang

mirip secara struktural dan fungsional dengan interleukin 4. Interleukin 13 bertindak terutama dalam memicu reaksi alergi. Penelitian menemukan fungsi IL-13 dalam regulasi imunoglobulin, inflamasi, mekanisme anti parasit, fibrogenesis, dan reaksi alergi. Sitokin ini berikatan dengan reseptor IL-13R α 1, yang berfungsi merekrut IL-4R α ke kompleks reseptor tipe 2. Blokade transduksi sinyal IL-13 dapat terjadi dengan cara mencegah ikatan dengan reseptor IL-13R α 1 atau reseptor IL-4R α .⁸

Interleukin 13 menginduksi jalur janus kinase intraseluler (JAK1, JAK2, dan JAK3) serta menyebabkan fosforilasi sinyal STAT-6. Ikatan spesifik yang terjadi melalui IL-13R α 2 menyebabkan aktivasi protein *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) 1/2 dan menyebabkan stimulasi inflamasi oleh alergen, polutan, dan antigen kuman. Hasil akhir dari peningkatan sekresi IL-13 meliputi induksi perubahan sel B menjadi antibodi imunoglobulin E (IgE), kecenderungan makrofag untuk menjadi M2, proliferasi otot polos, stimulasi eosinofil, proliferasi fibroblas, dan hiperplasia sel goblet. Sel goblet merupakan sumber utama sekresi mukus di saluran napas. Penelitian menemukan bahwa sel Th2 yang diinduksi oleh IL-13 terbukti meningkatkan kadar sekresi mukus lebih banyak dibandingkan mediator inflamasi akibat Th1.⁹

Kelainan paru yang diakibatkan oleh peningkatan kadar eosinofil misalnya pada asma, menunjukkan bahwa produksi eosinofil dan migrasinya meningkat ke saluran napas yang diakibatkan meningkatnya kadar sitokin seperti IL-13. Interleukin 13 juga diketahui meningkatkan produksi kemokin termasuk eotaxin 1, eotaxin 2 dan eotaxin 3 yang menginduksi pergerakan eosinofil ke saluran napas. Reseptor kemokin diketahui juga meningkat di saluran napas pada kasus asma akut dan menyebabkan peningkatan molekul adhesi seperti integrin sehingga eosinofil lebih mudah berikatan dengan reseptornya.⁸



Gambar 1. Ikatan antara reseptor interleukin 4 and interleukin 13 dan efek jalur yang teraktivasi terkait inflamasi. Dikutip dari⁹

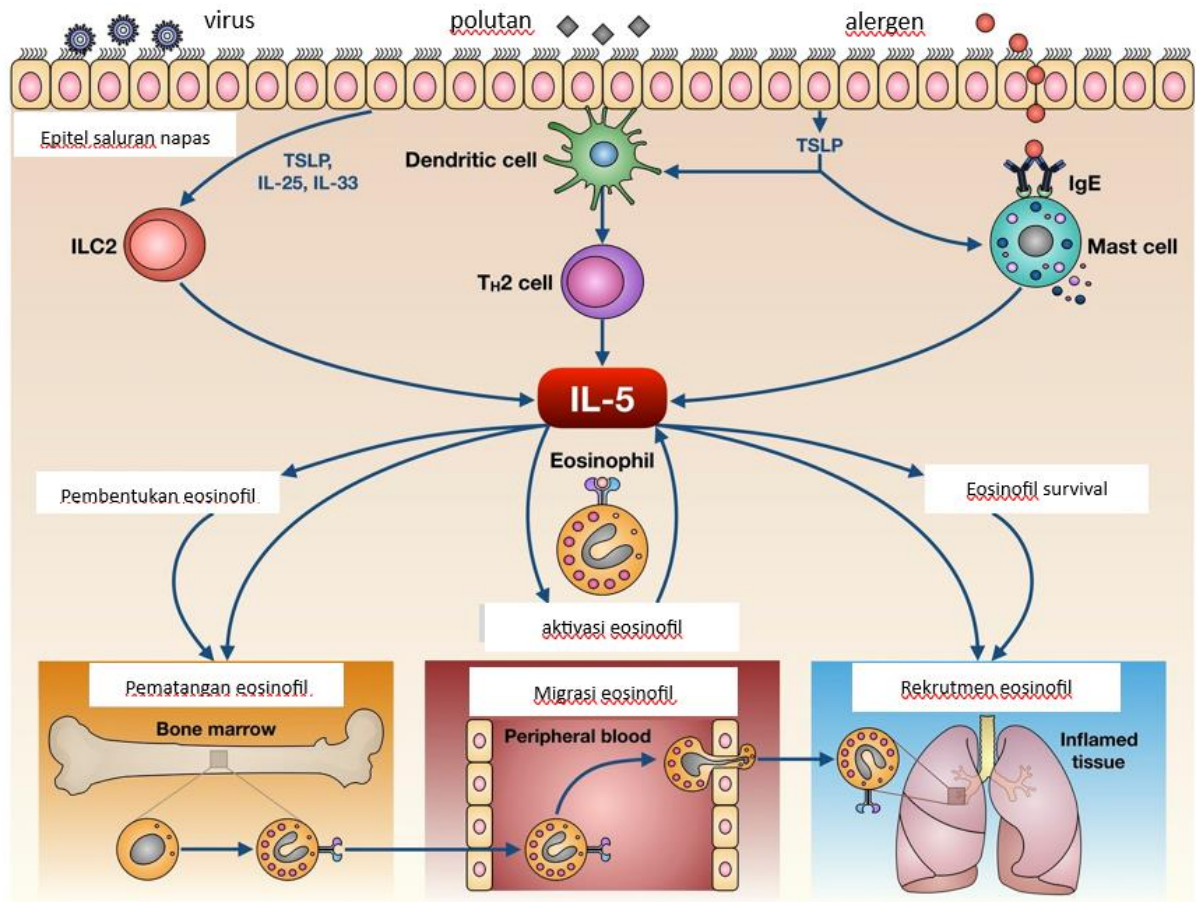
Interleukin 5

Interleukin 5 dihasilkan oleh sel Th2 dan berdasarkan pola sitokinnya, secara umum Th2 menghasilkan subunit yang terkait dengan kondisi alergi. Selain oleh Th2, IL-5 juga dihasilkan oleh ILC2, sel mast dan eosinofil yang menunjukkan bahwa fungsi autokrin dari IL-5 menyebabkan suatu proses inflamasi yang kronik. Penelitian menemukan bahwa IL-5 bekerja spesifik pada eosinofil dan basofil, yang berfungsi untuk pematangan, pertumbuhan, aktivasi, dan kelangsungan hidup sel tersebut. Eosinofil dan basofil memiliki reseptor yang spesifik untuk IL-5 dengan subunit α yang spesifik untuk IL-5 dan subunit β yang digunakan bersama dengan sitokin lain. Penelitian telah membuktikan bahwa kerja IL-5 akan menurun secara signifikan pada pemberian antibodi monoklonal yang spesifik berikatan pada reseptornya.¹⁰

Eosinofil merupakan jenis sel yang dominan dalam reaksi alergi dan IL-5 membuat

masa hidupnya menjadi lebih panjang. Pada beberapa penelitian menemukan bahwa apoptosis eosinofil dapat dihambat oleh rangsangan IL-5 yang terus menerus. Selain mempengaruhi eosinofil, sitokin ini juga bekerja untuk merangsang produksi sel granulosit lain seperti sel mast dan neutrofil.¹¹

Pada asma yang terbukti memiliki kadar T2 tinggi, IL-5 disekresikan dalam jumlah banyak dan berfungsi untuk memperantarai interaksi antara eosinofil dengan periostin dan mengarahkan migrasi ke matriks ekstrasel di bronkus. Patofisiologi asma onset lambat dan asma eosinofilik non alergi dipengaruhi juga oleh IL-5 yang dihasilkan oleh ILC2 pada jalur yang berbeda. Jalur aktivasi sitokin terjadi melalui ikatan antara IL-5 dengan ligannya yang kemudian mengaktifkan jalur klasik janus kinase 2 (JAK2). Proses autofosforilasi yang terjadi akan menginduksi STAT5 untuk melanjutkan proses transkripsi dan meningkatkan produksi IL-5.¹²



Gambar 2. Mekanisme aktivasi interleukin 5 pada pasien asma. Dikutip dari¹⁰

Interleukin 33

Interleukin 33 awalnya dikenali sebagai bagian dari IL-1 dan memiliki reseptor yang serupa dengan IL-1 yaitu IL-1-receptor-like 1 (IL1RL1). Sitokin ini Sebagian besar dihasilkan oleh sel epitel, fibroblast dan sel endotel. Sel mast dan dan sel dendritik juga diketahui menghasilkan IL-33. Untuk dapat mensekresikan sitokin dan faktor pertumbuhan terkait mekanisme inflamasi, IL-33 harus berikatan dengan ligannya yaitu IL1RL1 atau yang sekarang lebih dikenal sebagai *suppression of tumorigenicity 2* (ST2). Protein ST2 dihasilkan oleh sel CD4⁺, CD8⁺, sel mast, *innate lymphoid cells* grup 2 (ILC2s), eosinofil, basofil, dan NK sel.¹³

Penelitian menemukan bahwa IL-33 merupakan sitokin multifungsi yang berperan penting dalam berbagai respons biologis, seperti regulasi respons imun, pemeliharaan homeostasis dan perbaikan jaringan. Sitokin IL-

33 dalam penyakit saluran napas terkait alergi pada manusia diteliti menggunakan pemeriksaan genomik dan terbukti memiliki kaitan erat dengan respons inflamasi bawaan dan adaptif pada penyakit asma. Sitokin IL-33 diketahui bekerja dalam waktu cepat sebagai respons dari kerusakan sel dan cedera jaringan sehingga tergolong dalam sitokin alarmin. Penghasil utama IL-33 di saluran napas manusia dihasilkan oleh sel epitel bronkus dan sel endotel kapiler. Penelitian yang dilakukan pada tikus tidak sepenuhnya mendapat hasil yang serupa karena pada tikus IL-33 paling besar dihasilkan oleh sel pneumosit tipe 2. Peningkatan sekresi IL-33 ditemukan pada epitel hidung dan paru pasien dengan asma alergi, rinitis alergi, dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK).¹³

Mekanisme munculnya IL-33 pada kasus kerusakan sel akibat pajanan alergen dan asma adalah pelepasan IL-33 ke ekstraseluler dan bekerja sebagai sinyal tanda bahaya

endogen atau alarmin. Proses sekresi IL-33 dominan berasal dari nekroptosis dan bukan dari proses apoptosis, sehingga proses ini lebih dominan melalui jalur *damage associated molecular pattern* (DAMP). Setelah dilepaskan, IL-33 memberi sinyal tanda kerusakan jaringan ke sistem imun bawaan dan adaptif dan mengaktifkan sejumlah besar sel imun seperti makrofag, basofil, sel dendritik, sel limfoid, dan sel Th2 serta komponen struktural seperti sel epitel dan mesenkimal. Inflamasi akan teraktivasi dan mengaktifkan semua jalur terkait secara proses lokal maupun di seluruh tubuh.¹⁴

Interleukin 25

Interleukin-25 dikenali juga sebagai IL-17E, adalah sitokin yang termasuk dalam famili IL-17. IL-25 diekspresikan oleh sel Th2 dan sel epitel. IL-25 merupakan produk dari sinyal alarmin yang dihasilkan saat terjadi cedera sel atau kerusakan jaringan untuk mengaktifkan sinyal inflamasi melalui interaksi dengan reseptor IL-17RA dan IL-17RB dan sinyal ini juga diketahui terlibat secara signifikan dalam penyakit saluran napas akibat alergi seperti asma.¹⁵ Setelah ikatan terjadi maka beberapa faktor transkripsi terkait inflamasi dan produksi sitokin akan lebih mudah terbentuk. Peran jalur JAK/STAT yang juga dominan meningkatkan produksi interleukin pada asma ikut teraktivasi untuk mempertahankan siklus produksinya.¹⁶

Penelitian menemukan bahwa asma berat merupakan kelompok yang menunjukkan peningkatan IL-25 yang signifikan. Korelasi ini juga muncul secara bermakna pada beberapa studi dan terdapat peningkatan jumlah granulosit darah yang menghasilkan IL-25 muncul pada pasien dengan derajat obstruksi yg berat. Pemeriksaan sputum pasien juga menemukan bahwa pasien yang kadar IL-25 nya tinggi maka jumlah eosinofil dan neutrofil sputumnya lebih tinggi. Sitokin ini juga diketahui berkaitan dengan kadar IL-8 yang berfungsi sebagai kemoatraktan bagi neutrofil, sehingga hal ini menjelaskan mengapa pada kasus asma yang resisten steroid sering melibatkan neutrofil selain eosinofil.¹⁷

Simpulan

Peran interleukin sebagai mediator inflamasi penting untuk diperhatikan karena fungsinya dalam mempertahankan kondisi radang menyebabkan kondisi kronik dari asma. Beberapa jenis interleukin diketahui memiliki peran secara langsung dan tidak langsung dalam perkembangan asma derajat berat. Pola klasik eosinofil saat ini tidak dapat berdiri sendiri sehingga perlu juga penelitian lebih lanjut untuk melakukan tatalaksana spesifik untuk sitokin pada asma.

Daftar Pustaka

1. Sinyor B, Concepcion PL. Pathophysiology of asthma. [Updated 2023 Jun 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551579/>
2. Hough KP, Curtiss ML, Blain TJ, Liu RM, Trevor J, Deshane JS, et al. Airway remodeling in asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:191. doi: 10.3389/fmed.2020.00191. PMID: 32509793; PMCID: PMC7253669.
3. Wang J, Zhou Y, Zhang H, Hu L, Liu J, Wang L, et al. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):138. doi: 10.1038/s41392-023-01344-4. PMID: 36964157; PMCID: PMC10039055.
4. Feng Y, Liu X, Wang Y, Du R, Mao H. Delineating asthma according to inflammation phenotypes with a focus on paucigranulocytic asthma. *Chin Med J (Engl)*. 2023;136(13):1513-22. doi: 10.1097/CM9.0000000000002456. PMID: 37185590; PMCID: PMC10325759.
5. Keegan AD, Leonard WJ, Zhu J. Recent advances in understanding the role of IL-4 signaling. *Fac Rev*. 2021;10:71. doi: 10.12703/r/10-71. PMID: 34557875; PMCID: PMC8442009.

6. Wang, Y, Liu L. Immunological factors, important players in the development of asthma. *BMC Immunol* 25, 50 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12865-024-00644-w>
7. Dang B, Gao Q, Zhang L, Zhang J, Cai H, Zhu Y, et al. The glycolysis/HIF-1 α axis defines the inflammatory role of IL-4-primed macrophages. *Cell Rep.* 2023;42(5):112471. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112471. Epub 2023 May 6. PMID: 37149865.
8. Nakagome K, Nagata M. The possible roles of IL-4/IL-13 in the development of eosinophil-predominant severe asthma. *Biomolecules.* 2024;14(5):546. doi: 10.3390/biom14050546. PMID: 38785953; PMCID: PMC11117569.
9. Roeb E. Interleukin-13 (IL-13)—A pleiotropic cytokine involved in wound healing and fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(16):12884. <https://doi.org/10.3390/ijms241612884>
10. Pelaia C, Heffler E, Crimi C, Maglio A, Vatrella A, Pelaia G, Canonica GW. Interleukins 4 and 13 in Asthma: Key Pathophysiologic Cytokines and Druggable Molecular Targets. *Front Pharmacol.* 2022;13:851940. doi: 10.3389/fphar.2022.851940. PMID: 35350765; PMCID: PMC8957960.
11. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, Pelaia G, Canonica GW, et al. Interleukin-5 in the pathophysiology of severe asthma. *Front. Physiol.* 2019;10:1514. doi: 10.3389/fphys.2019.01514
12. Nagase H, Ueki S, Fujieda S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2020;69(2):178-86. doi: 10.1016/j.alit.2020.02.002. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32139163.
13. Georas SN, Donohue P, Connolly M, Wechsler ME. JAK inhibitors for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(4):953-63. doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.013. PMID: 34625142; PMCID: PMC8771907.
14. Zhou Y, Xu Z, Liu Z. Role of IL-33-ST2 pathway in regulating inflammation: current evidence and future perspectives. *J Transl Med.* 2023;21:902. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04782-4>
15. Gaurav R, Poole JA. Interleukin (IL)-33 immunobiology in asthma and airway inflammatory diseases. *J Asthma.* 2022;59(12):2530-8. doi: 10.1080/02770903.2021.2020815. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34928757; PMCID: PMC9234100.
16. Peng B, Sun L, Zhang M, Yan H, Shi G, Xia Z, et al. Role of IL-25 on eosinophils in the initiation of Th2 responses in allergic asthma. *Front Immunol.* 2022;13:842500. doi: 10.3389/fimmu.2022.842500. PMID: 35615348; PMCID: PMC9125245.
17. Yuan Q, Peng N, Xiao F, Shi X, Zhu B, Rui K, et al. New insights into the function of Interleukin-25 in disease pathogenesis. *Biomark Res.* 2023;11(1):36. doi: 10.1186/s40364-023-00474-9. PMID: 37005677; PMCID: PMC10068183.