



VAI TRÒ CỦA GIA ĐÌNH INTERLEUKIN-1 TRONG KIỂU HÌNH XƠ HÓA Ở BỆNH NHÂN XƠ CỨNG BÌ HỆ THỐNG

BSNT. Trịnh Ngọc Phát¹

1. ĐẠI CƯƠNG

Gia đình interleukin-1 (IL-1) bao gồm 11 cytokin. Ban đầu, các chất đối vận thụ thể IL-1 α , IL-1 β , và IL-1 được phát hiện; sau đó, các thụ thể đặc hiệu khác của gia đình IL-1 cũng đã được xác định. Các nghiên cứu sau này nhằm tìm ra các phân tử liên kết với protein giống thụ thể IL-1 (protein liên quan đến thụ thể IL-1, ST2). Kết quả là vào năm 2005, IL-33 được xác định là một chất gắn của ST2. IL-33 có các đặc tính sinh học rất giống IL-1 α . Bài viết này bàn luận về vai trò của IL-1 α và IL-33 trong cơ chế xơ hóa mô ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống.

2. ĐẠI CƯƠNG MỐI LIÊN QUAN GIỮA BỆNH XƠ CỨNG BÌ VÀ GIA ĐÌNH IL-1

Xơ cứng bì hệ thống (SSc) là một bệnh mô liên kết chưa rõ nguyên nhân đặc trưng bởi sự xơ hóa của các cơ quan. Vì hầu hết bệnh nhân biểu hiện dày da, các nhà nghiên cứu đã phân tích các chức năng phân tử và sinh học của nguyên bào sợi tại tổn thương da ở bệnh nhân SSc. Kể từ năm 1990, nhiều nghiên cứu đã được công bố cho thấy một số cytokin, cũng như yếu tố tăng trưởng chuyển dạng (TGF- β), dường như là những chất điều hòa trung tâm trong cả quá trình xơ hóa mô sinh lý và bệnh lý ở bệnh nhân SSc. Interleukin-1 α là một trong những cytokin quan trọng liên quan đến quá trình xơ hóa mô. Takehara và cộng sự năm 1994 đã nghiên cứu nồng độ IL-1 α trong phần

dịch nổi của môi trường nuôi cấy nguyên bào sợi và phát hiện sự sản sinh bất thường tiền chất IL-1 α trong nhân của nguyên bào sợi da nuôi cấy ở bệnh nhân SSc. Các tác giả này đưa ra giả thuyết rằng tiền chất IL-1 α có thể tham gia vào quá trình sản xuất quá mức collagen trong nguyên bào sợi da, dẫn đến xơ hóa mô ở bệnh nhân SSc. Đây là khởi đầu của nhiều nghiên cứu sau này về vai trò của IL-1 α trong quá trình xơ hóa ở bệnh nhân SSc.

3. ĐẠI GIA ĐÌNH IL-1

IL-1 bắt đầu được nghiên cứu từ những năm 1940 với các nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh của sốt. Các nghiên cứu này đã khảo sát các phân tử trung tâm của các protein gây sốt được giải phóng từ các tế bào dịch tiết màng bụng của thỏ. Các yếu tố hòa tan được giải phóng bởi các tế bào này được phát hiện giúp làm tăng sinh tế bào lympho đáp ứng với các kích thích kháng nguyên hoặc phân bào. Các nhà nghiên cứu khác đã mô tả các sản phẩm của đại thực bào gây ra sự tổng hợp các protein pha cấp. Tại thời điểm này, phân tử này được đặt tên là IL-1. IL-1 chủ yếu là một cytokin tiền viêm, kích thích sản xuất prostaglandin E2, yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF) và NO. Ngoài ra, IL-1 còn kích thích sản xuất các phân tử dính, phân tử dính nội bào 1 (ICAM-1) và phân tử dính tế bào mạch máu-1 (VCAM-1), trên tế bào nội mô và tế bào trung mô.

Các nghiên cứu sau đó báo cáo rằng IL-1 bao gồm một đại gia đình. Bốn thành viên ban đầu của đại gia đình IL-1 là IL-1 α , IL-1 β , chất đối vận thụ thể IL-1 (IL-1RA), và IL-18. Cấu trúc ba chiều

¹: Trường Đại học Y Hà Nội
DOI: 10.56320/tcdlhvn.37.29

của IL-1 α tương tự như cấu trúc của IL-1 β và IL-18: trong đó, cytokin tạo thành một thùng mở với các sợi gấp nếp beta. Ngược lại, cấu trúc độc đáo của IL-1RA cho phép nó liên kết với thụ thể IL-1 mà không kích hoạt quá trình truyền tín hiệu; điều này là do thiếu vị trí gắn thứ hai ở mặt sau của phân tử. IL-1RA có khả năng ngăn chặn hoạt động của IL-1 bằng cách ngăn chặn sự gắn kết đặc hiệu của IL-1 với thụ thể IL-1. Hiện tại, phân loại đại gia đình IL-1 bao gồm 11 phân tử, như được trình bày trong Bảng 1. Mặc dù gia đình IL-1 đã được thiết lập, các tên cytokin thông thường vẫn được sử dụng trong các tạp chí. IL-1 α , IL-1 β , IL-18 và IL-33 đã được biết đến nhiều là chất trung gian quan trọng của các phản ứng miễn dịch. Gần đây, các thành viên mới của đại gia đình IL-1 thường được báo cáo là IL-1F6, IL-1F7, IL-1F8, IL-1F9 và IL-1F10, được đặt tên là IL-36, IL-37, và IL-38.

Bảng 1: Đại gia đình interleukin-1

STT	Đại gia đình IL-1	Tên khác	Thụ thể
1	IL-1F1	IL-1 α	IL-1RI, IL-1RAcP
2	IL-1F2	IL-1 β	IL-1RI, IL-1RAcP
3	IL-1F3	IL-1RA	IL-1RI
4	IL-1F4	IL-18	IL-18R α (IL-1Rrp1) IL-18R β (IL-1RAcPL)
5	IL-1F5	IL-36RA	IL-36R (IL-1Rrp2)
6	IL-1F6	IL-36 α	IL-36R (IL-1Rrp2), IL-1RAcP
7	IL-1F7	IL-37	IL-18R α
8	IL-1F8	IL-36 β	IL-36R (IL-1Rrp2), IL-1RAcP
9	IL-1F9	IL-36 γ	IL-36R (IL-1Rrp2), IL-1RAcP
10	IL-1F10	IL-38	IL-36R (IL-1Rrp2)
11	IL-1F11	IL-33	ST2, IL-1RAcP

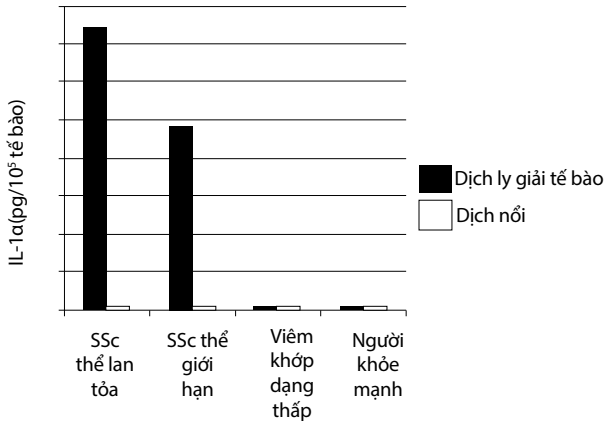
Chữ viết tắt: IL-1RA: IL-1 receptor antagonist (đối vận thụ thể IL-1), IL-36RA: IL-36 receptor antagonist (đối vận thụ thể IL-36), IL 1RI: IL-1 receptor type I (thụ thể IL-1 loại I), IL-1RAcP: IL-1 receptor accessory protein (protein phụ thụ thể IL-1), IL-1Rrp: IL-1 receptor-related protein (protein liên quan thụ thể IL-1), IL-1RAcPL: IL-1 receptor accessory protein-like (protein giống protein phụ thụ thể IL-1).

3.1. Chức năng sinh học của IL-1 α

Các đặc tính dẫn truyền tín hiệu và đặc điểm sinh học của IL-1 α đã được nghiên cứu trong nhiều năm. IL-1 α chủ yếu biểu hiện dưới dạng tiền chất 31-kD ở tế bào biểu mô, tế bào nội mô và tế bào sừng. Tiền chất IL-1 α có một trình tự định vị nhân đầu N tặn, giúp hướng cytokin này đến nhân, nơi nó có thể điều chỉnh hoạt động của các yếu tố phiên mã theo cách thức không phụ thuộc vào thụ thể. Gần đây, người ta đã chứng minh rằng sự phân cắt tiền chất IL-1 α bởi một số protease gây viêm, bao gồm calpain, elastase, granzyme B và chymase, dẫn đến tăng mạnh hoạt tính sinh học IL-1 α thông qua thụ thể IL-1. Một trong những đặc điểm độc đáo của IL-1 α là nó là một yếu tố tự tiết (autocrine), giải thích cho 3 quan sát sau đây. Thứ nhất, tiền chất IL-1 α được dịch mã và vẫn ở bên trong tế bào, nơi nó khu trú vào nhân do trình tự định vị nhân của nó. Thứ hai, tiền chất IL-1 α nội bào tạo phức với một nhóm thụ thể IL-1 nội bào trước khi phát huy tác dụng như một phức hợp chất gắn/thụ thể. Cuối cùng, cả tiền chất IL-1 α và IL-1 α trưởng thành đều liên kết với thụ thể IL-1 bề mặt và đều được đưa vào tế bào và được chuyển vào nhân. Các đặc tính sinh học này đặc trưng cho IL-1 α và không phù hợp với các đặc tính của IL-1 β . Mặt khác, IL-1 α và IL-1 β liên kết với cùng một thụ thể (thụ thể IL-1 loại I) và thể hiện một loạt các tác dụng sinh học tương tự. Các đặc điểm sinh học khác nhau của hai cytokin này được thể hiện trong Hình 1.



Hình 1: Nồng độ nội bào của IL-1α trong nguyên bào sợi nuôi cấy từ bệnh xơ cứng hệ thống (SSc). Dịch ly giải tế bào được chuẩn bị từ các tế bào



bằng cách sử dụng đệm RIPA

3.2. Định vị nhân của tiền chất IL-1α trong xơ cứng bì hệ thống

Năm 1994, nghiên cứu của tác giả Takehara đã chỉ ra rằng mRNA của gen IL1A được biểu hiện chủ yếu và tiền chất IL-1α nội bào được tạo ra chủ yếu bởi các nguyên bào sợi da được nuôi cấy từ bệnh nhân SSc (Hình 2). Gần đây, người ta đã báo cáo rằng nồng độ IL-1α huyết thanh ở bệnh nhân SSc cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng khỏe mạnh. Để khảo sát ảnh hưởng của sự biểu hiện phần lớn tiền chất IL-1α, các tác giả đã đánh giá các phương pháp khác nhau để ức chế tiền chất IL-1 nội bào: kháng thể kháng IL-1α, chất đối vận thụ thể IL-1 (IL-1RA), oligomer đối mã với gen IL1A và sự chuyển acid nucleic ổn định (transfection - chuyển acid nucleic như DNA từ một tế bào sang một tế bào khác) của một gen IL1A đối mã. Vì tiền chất IL-1α chủ yếu nằm trong nhân, các kháng thể và IL-1RA không thể ảnh hưởng đến sự truyền tín hiệu của tiền chất IL-1α. Cuối cùng, các tác giả đã thành công trong việc chuyển acid nucleic ổn định ở các nguyên bào sợi da nuôi cấy có nguồn gốc từ bệnh nhân SSc. Trong các nguyên bào sợi SSc được chuyển gen IL1A đối mã, IL-1α nội bào giảm xuống còn < 10% mức đo được trong nguyên bào sợi SSc mà không được điều

trị chuyển gen. Các nguyên bào sợi được chuyển gen tạo ra nồng độ collagen loại I thấp hơn đáng kể so với các nguyên bào sợi đối chứng. Kết quả của những nghiên cứu này đã cung cấp bằng chứng về mối liên hệ trực tiếp giữa biểu hiện bất thường của tiền chất IL-1α và cơ chế bệnh sinh của SSc. Câu hỏi tiếp theo đó là sự truyền tín hiệu bởi tiền chất IL-1α trong nhân của nguyên bào sợi SSc. Nói chung, tín hiệu IL-1 có thể truyền vào tế bào bằng cách gắn đặc hiệu với thụ thể IL-1 trên bề mặt tế bào. Tuy nhiên, tiền chất IL-1α tập trung trong nhân, và các tác giả này không phát hiện ra tín hiệu của tiền chất IL-1α có liên quan như thế nào đến kiểu hình xơ hóa của nguyên bào sợi SSc.

Một số nghiên cứu liên quan đến chức năng sinh học của IL-1α trong nhân đã được công bố. Một nghiên cứu trước đây về đích đến nhân của tiền chất IL-1α đã sử dụng hệ thống lai hai nấm men để phát hiện ra sự tương tác giữa tiền chất IL-1α và necdin. Necdin là một protein 47 kD có chức năng như một chất ức chế tăng trưởng tế bào theo cách tương tự như protein ức chế khối u nguyên bào vông mạc, Rb. Các báo cáo khác cho thấy các chức năng sinh học của IL-1RA nội bào trong nguyên bào sợi SSc. Những nghiên cứu này chỉ ra rằng IL-1RA nội bào được biểu hiện quá mức trong nguyên bào sợi SSc và IL-1RA nội bào có liên quan đến kiểu hình xơ hóa của nguyên bào sợi SSc. Năm 2006, Takehara đã công bố một khái niệm mới liên quan đến vai trò của tiền chất IL-1α trong nhân, đó là sự hình thành của phức hợp tiền chất IL-1α, bao gồm tiền chất IL-1α, thụ thể IL-1 loại II và HAX-1, bên trong nguyên bào sợi của bệnh nhân SSc. Phức hợp này đóng một vai trò quan trọng trong kiểu hình xơ hóa của nguyên bào sợi SSc.

3.3. Biểu hiện chủ yếu của IL-1α ở mức phiên mã

Trong nghiên cứu trước đó, biểu hiện không bình thường của tiền chất IL-1α đã được quan sát thấy trong các nguyên bào sợi SSc. Tuy nhiên, cơ chế nào khiến việc sản xuất tiền chất IL-1α trong nhân được điều hòa tăng lên vẫn còn chưa sáng

tổ. Sự biểu hiện của gen IL1A được điều hòa làm tăng lên ở giai đoạn phiên mã. Tiếp theo, để xác định vị trí của các yếu tố cis của gen IL1A chịu trách nhiệm phiên mã trong nguyên bào sợi SSc, Takehara và cs đã thực hiện phân tích promoter và tìm thấy một yếu tố cis nằm xung quanh vị trí -96 đến -82, bao gồm các vị trí liên kết Ets giả định.

3.4. Đa hình gen IL1A

Tiền chất của IL-1 α ban đầu được tổng hợp dưới dạng phân tử 31-kDa không có peptit tín hiệu từ gen IL1A. Sau khi loại bỏ các acid amin đầu N bằng các protease đặc hiệu (calpain và caspase-1) thu được peptit ở dạng trưởng thành, IL-1 α (17 kDa). Tiền chất IL-1 α và IL-1 α trưởng thành đều có hoạt tính sinh học, và phân tử tiền chất được chuyển vào nhân tách biệt với IL-1 α trưởng thành vì các acid amin đầu N của tiền chất IL-1 α chứa trình tự định vị nhân. Các đa hình nucleotide đơn (SNP) trong gen đã được báo cáo là có liên quan đến đặc điểm nhạy cảm với các bệnh viêm. Một SNP nằm ở -889 (rs1800587) trong vùng sườn 5', và SNP còn lại được tìm thấy ở +4845 (rs17561), liên quan đến sự thay thế acid amin thứ 114 của tiền chất IL-1 α . Tiền chất IL-1 α được xử lý thành dạng trưởng thành bằng cách cắt enzym giữa acid amin 112 và 113. Những quan sát đó khiến các tác giả suy đoán rằng SNP của gen IL1A có thể ảnh hưởng đến quá trình phiên mã và xử lý IL-1 α . Các tác giả đã điều tra các đa hình nucleotide đơn (SNPs) của gen IL1A ở bệnh nhân SSc và nhóm chứng khỏe mạnh trong dân số Nhật Bản. Tần số alen phụ ở rs17561 thấp hơn đáng kể ở bệnh nhân SSc so với nhóm chứng khỏe mạnh ($P < 0,0001$). SNP này đã thay thế alanin cho serine ở acid amin 114, bên cạnh vị trí phân cắt enzym. Alanine không phân cực và kỵ nước, trong khi serine phân cực và ưa nước. Có thể các acid amin này thể hiện các tính chất hóa học khác nhau và sự thay thế acid amin này ảnh hưởng đến hiệu quả hoạt động của enzym protease trong việc phân cắt tiền chất IL-1 α .

Để kiểm tra giả thuyết này, các tác giả đã khám phá tác động của SNP này lên hoạt động phiên mã và xử lý tiền chất IL-1 α trong nguyên bào sợi da.

Takehara và cộng sự đã chuẩn bị các vùng khởi động của gen IL1A với C hoặc T ở vị trí -889 được chèn vào vectơ luciferase reporter; các cấu trúc này lần lượt được gọi là C/IL1A và T/IL1A. Nguyên bào sợi ở da được lấy từ hai bệnh nhân SSc chứa kiểu gen GG và TT ở vị trí +4845 trong gen IL1A. Ly giải tế bào sau đó cho phản ứng với các nồng độ calpain khác nhau, và sau đó quá trình xử lý tiền chất IL-1 α được phân tích bằng phương pháp Western blot. Cần có nồng độ calpain cao hơn 100 lần để xử lý tiền chất IL-1 α chứa Ala ở acid amin thứ 114 so với nồng độ calpain đó để xử lý tiền chất Ser. Tần suất của kiểu gen GG cao hơn đáng kể ở bệnh nhân SSc so với người cho khỏe mạnh, trong khi tần suất của kiểu gen TT cao hơn đáng kể ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp so với người cho khỏe mạnh. Quan sát của các tác giả này cho thấy SNP ở +4845 ảnh hưởng đến hiệu suất enzym của protease trong việc phân cắt tiền chất IL-1 α . Tiền chất IL-1 α có Ala, có tần suất cao ở bệnh nhân SSc, có khả năng chống lại sự phân cắt bởi protease trong huyết thanh người hơn tiền chất IL-1 α có Ser.

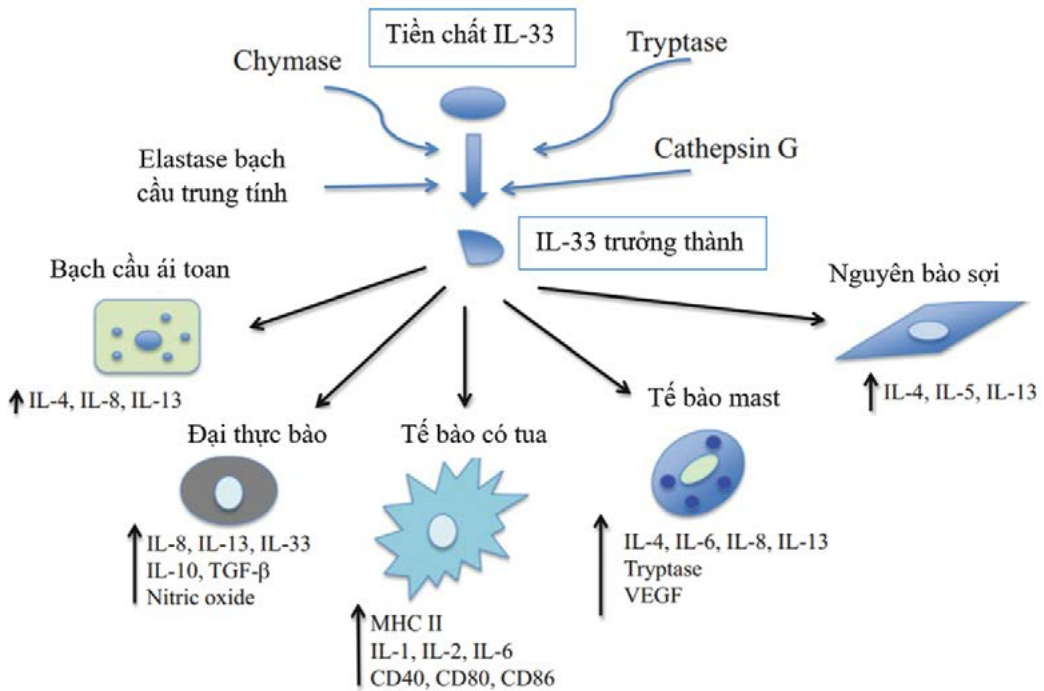
3.5. IL-33 trong xơ cứng bì hệ thống

IL-33 là một thành viên của đại gia đình IL-1 và được gọi là IL-1F11 vì nó được xác định là chất gắn liên kết với protein giống với phần ngoại bào của thụ thể IL-1 loại I. Protein này được đặt tên là ST2. Lúc đầu, ST2 được phát hiện là một thành viên của đại gia đình thụ thể IL-1, và như là một kết quả của việc tìm kiếm chất gắn của nó, IL-33 được tìm thấy vào năm 2005 và dường như có liên quan đến các phản ứng miễn dịch loại 2. Giống như IL-1 α , IL-33 khu trú trong nhân tế bào do chứa trình tự định vị nhân nhưng cũng có chức năng như một cytokin tự do. Bởi vì IL-33 thiếu chuỗi tín hiệu truyền thống hoặc con đường xuất và



xử lý không theo quy luật, nên chết tế bào do hoại tử có thể là cơ chế chủ đạo mà cytokin này ảnh hưởng đến các tế bào khác, tương tự như cơ chế của IL-1 α . Ở

người, IL-33 được biểu hiện chủ yếu trong tế bào biểu mô, tế bào nội mô và tế bào sừng. Các chức năng sinh học của IL-33 được trình bày trong Hình 2.



Hình 2: Chức năng của IL-33

Gần đây, có báo cáo rằng nồng độ IL-33 huyết thanh tăng lên ở bệnh nhân SSc, và nồng độ này có tương quan với mức độ xơ cứng da ở từng bệnh nhân. Một nghiên cứu khác của Manetti và cộng sự cho thấy protein IL-33 được điều hòa làm giảm xuống hoặc không có trong tế bào nội mô và thượng bì, trong khi biểu hiện ST2 tăng lên đáng kể ở tế bào nội mô, đại thực bào, tế bào B, tế bào T và nguyên bào sợi hoạt hóa trong bệnh phẩm sinh thiết da ở bệnh nhân SSc giai đoạn đầu. Các tác giả suy đoán rằng IL-33 được giải phóng bởi nhân tế bào nội mô khi hoạt hóa hoặc tổn thương tế bào nội mô và có chức năng như một chất trung gian nội sinh trong giai đoạn đầu của SSc. Các tác giả cũng báo cáo nồng độ lưu hành của IL-33 ở bệnh nhân SSc tăng lên, và mức độ tăng tương quan tốt với giai đoạn bệnh sớm và tổn thương vi mạch. Gần đây, Rankin và cs đã công bố một báo cáo thú

vị cho thấy IL-33 gây xơ hóa mô thông qua việc sản xuất IL-13. Tổng hợp lại, các tài liệu cho thấy IL-33 có thể đóng một vai trò quan trọng trong quá trình sinh bệnh hoặc phát triển xơ hóa mô ở bệnh nhân SSc. Tuy nhiên, IL-33 và IL-1 α là những chất trung gian chính tiềm năng gây xơ hóa mô ở SSc.

4. KẾT LUẬN

Đại gia đình IL-1 bao gồm IL-1, IL-18, IL-33, IL-36, IL-37 và IL-38. Trong đó, cytokin IL-1 và IL-33 có thể tham gia vào quá trình sinh bệnh của SSc. Đặc biệt, IL-1 α và IL-33 có một trình tự định vị nhân và có thể được chuyển vào trong nhân. Mặc dù các chức năng sinh học của các cytokin nhân vẫn chưa rõ ràng, nhưng chúng có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc sản xuất quá mức collagen bởi các nguyên bào sợi. Một chiến lược mới ứng dụng việc ức chế các cytokin nhân sẽ cung cấp một liệu pháp mới cho xơ hóa mô ở bệnh nhân SSc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kazuhiko Takehara, Manabu Fujimoto, Masataka Kuwana. Systemic Sclerosis Basic and Translational Research. Japan: Springer. 2016.
2. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:42-54.
3. LeRoy EC. Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts in vitro: a possible defect in the regulation or activation of the scleroderma fibroblast. *J Clin Invest*. 1974;54:880.
4. Jimenez SA, Feldman G, Bashey RI, et al. Coordinate increase in the expression of type I and type III collagen genes in progressive systemic sclerosis fibroblasts. *Biochem J*. 1986;237:837-43.
5. Ihn H. Pathogenesis of fibrosis: role of TGF-beta and CTGF. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14:681-5.
6. Kulozik M, Hogg A, Lankat-Buttgereit B, Krieg T. Co-localization of transforming growth factor β 2 with α 1(I) procollagen mRNA in tissue sections of patients with systemic sclerosis. *J Clin Invest*. 1990;86:917.
7. Kawaguchi Y. IL-1 α gene expression and protein production by fibroblasts from patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 1994;97:445.
8. Kawaguchi Y, McCarthy SA, Watkins SC, Wright TM. Autocrine activation by interleukin 1 α induces the fibrogenic phenotype of systemic sclerosis fibroblasts. *J Rheumatol*. 2004;31:1946.
9. Dinarello CA, Goldin NP, Wolff SM. Demonstration and characterization of two distinct human leukocytic pyrogens. *J Exp Med*. 1974;139:1368.
10. Auron PE, Webb AC, Rosenwasser LJ, et al. Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81:7907.
11. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:519-50.
12. Busfield SJ, Comrack CA, Yu G, et al. Identification and gene organization of three novel members of the IL-1 family on human chromosome 2. *Genomics*. 2000;66:213-6.
13. Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist. *Adv Immunol*. 1993;54:167-227.
14. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood*. 1991;77:1627-52.
15. Mosley B, Urdal DL, Prickett KS, Larsen A, Cosman D, Conlon PJ, et al. The interleukin-1 receptor binds the human interleukin-1 alpha precursor but not the interleukin-1 beta precursor. *J Biol Chem*. 1987;262:2941-4.
16. Maekawa T, Jinnin M, Ohtsuki M, Ihn H. Serum interleukin-1 α in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2013;40:98-101.
17. Kawaguchi Y, Hara M, Wright TM. Endogenous IL-1 α from systemic sclerosis fibroblasts induces IL-6 and PDGF-A. *J Clin Invest*. 1999;103:1253.
18. Hu B, Wang S, Zhang Y, Fegahli CA, Dingman JR, Wright TM. A nuclear target for interleukin-1 alpha: interaction with the growth suppressor necdin modulates proliferation and collagen expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:10008-13.
19. Higgins GC, Wu Y, Postlethwaite AE. Intracellular IL-1 receptor antagonist is elevated in human dermal fibroblasts that overexpress intracellular precursor IL-1 α . *J Immunol*. 1999;163:3969.
20. Kanangat S, Postlethwaite AE, Higgins GC, Hasty KA. Novel functions of intracellular IL-1 α in human dermal fibroblasts: implications in the pathogenesis of fibrosis. *J Invest Dermatol*. 2006;126:756.
21. Kawaguchi Y, Nishimagi E, Tochimoto A, Kawamoto M, Katsumata Y, Soejima M, et al. Intracellular IL-1 α -binding proteins contribute to biological functions of endogenous IL-1 α in systemic sclerosis fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:14501.